

Erivelton Geraldo Nepomuceno

Engenheiro Eletricista – UFSJ

Mestre em Engenharia Elétrica – UFMG

Dinâmica, Modelagem e Controle de Epidemias

Orientadores: Dr. Luis Antonio Aguirre
Dr. Ricardo Hiroshi Caldeira Takahashi

Belo Horizonte, 20 de dezembro de 2005.

Erivelton Geraldo Nepomuceno

Dinâmica, Modelagem e Controle de Epidemias

Tese submetida à banca examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Minas Gerais como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Engenharia Elétrica.

Aprovada em 20 de dezembro de 2005 por:

Luis Antonio Aguirre – Ph.D.
DELT/EEUFMG – Orientador

Ricardo Hiroshi Caldeira Takahashi – Dr.
Depto. de Matemática/ICEx/UFMG – Orientador

Leonardo Antonio Borges Tôres – Dr.
DELT/EEUFMG

Bernardo Nunes Borges de Lima – Dr.
Depto. de Matemática/ICEx/UFMG

Andrey Pereira Lage – Ph.D.
Depto. de Medicina Veterinária Preventiva/EV/UFMG

David Alonso – Ph.D.
Dept. of Ecology and Evolutionary Biology/University of Michigan

Takashi Yoneyama – Ph.D.
Divisão de Engenharia Eletrônica/ITA

Epígrafe

“O leproso atacado de lepra trará suas vestes estraçalhadas e deixará em desordem seus cabelos, cobrirá sua barba e gritará: ‘Impuro! impuro!’ Por todo o tempo que durar sua chaga, será impuro. Ele é impuro; habitará sozinho; sua morada será fora do acampamento.”

Levítico, 13,45-46

Dedicatória

A Maristela, minha esposa.

Agradecimentos

Expresso minha gratidão a Deus, pelo dom da vida.

A Jesus Cristo, o único caminho para a realização plena da humanidade.

Aos meus pais, Antônio e Margarida, pela dedicação, educação e carinho ao longo da minha vida. Essa conquista é também de vocês.

Ao meu irmão, Erismar, por ter sido a companhia perfeita em inúmeros momentos agradáveis.

À minha esposa, Maristela, pela compreensão das noites mal-dormidas, pelo carinho e incondicional amor.

Aos meus orientadores, Luis Aguirre e Ricardo Takahashi, pela sabedoria e real orientação. Também pelo apoio em questões que ultrapassam as fronteiras da ciência.

Ao amigo David Alonso, quem primeiro mostrou-me o mundo fascinante da epidemiologia.

Ao Prof. Andrey Lage e ao Marcos Silva (Escola de Veterinária da UFMG) pelas ricas discussões sobre epidemiologia.

Ao Prof. Takashi Yoneyama, pela hospitalidade durante minha estadia no ITA.

Ao Prof. Leonardo Tôrres, por ter me apresentado o Linux e permitir, com isso, o fortalecimento de minha conduta ética, por meio do uso de softwares livres.

Ao CNPq e Capes por ter financiado boa parte dos meus estudos.

Ao Departamento de Engenharia Elétrica da UFSJ, por contribuir para a criação de um ambiente favorável de trabalho e pesquisa.

Aos inúmeros colegas do CPDEE e CPH, com os quais convivi bons momentos.

Aos amigos e companheiros do MACSIN.

Aos colegas do Labsis, com quem comecei a aprender a pesquisar, e hoje, aos bolsistas do Labsis, para os quais compartilho fraternalmente meu conhecimento.

À Sra. Neusa Lombardi pelo suporte financeiro no aprendizado da língua inglesa.

Ao Sr. Flávio Maia por ter sido meu primeiro exemplo de profissionalismo.

Aos amigos de Comunhão e Libertação, com os quais aprendi a ter Cristo como uma presença constante e real.

Aos incontáveis amigos que tornaram minha vida mais alegre.

Veni Sancte Spiritus. Veni Per Mariam!

Sumário

Resumo	xiii
Abstract	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Figuras	xx
Lista de Símbolos	xxi
Lista de Abreviações	xxv
1 Introdução	1
1.1 Relevância	2
1.2 Motivação	4
1.3 Objetivos	7
1.4 Estrutura do Texto	8
2 Epidemiologia Matemática	11
2.1 Introdução	11
2.2 Breve Histórico da Epidemiologia	11

2.2.1	A Matemática na Epidemiologia	13
2.3	Conceitos Básicos da Epidemiologia	15
2.3.1	Transmissão Direta e Indireta	22
2.3.2	Exemplificando o Modelo SIR	23
2.3.3	Considerações sobre o Modelo SIR	25
2.4	Classes de Modelos	28
2.5	Controle na Epidemiologia	31
2.5.1	Principais Técnicas	33
2.6	Conclusões do Capítulo	43
3	Análise da Dinâmica do Modelo SIR	45
3.1	Introdução	45
3.2	Dinâmica do Modelo SIR	46
3.3	Análise de Estabilidade em Função de β	46
3.4	Dinâmica em Função da Vacinação p	51
3.5	Dinâmica em Função do Isolamento κ	54
3.6	Controle Híbrido	57
3.7	Modelagem da CAE	60
3.7.1	Descrição da CAE	60
3.7.2	Modelo Matemático para a CAE	63
3.8	Conclusões do Capítulo	64
4	Modelos Baseados em Indivíduos	67
4.1	Introdução	67
4.2	Desenvolvimento do MBI	69
4.2.1	Premissas Epidemiológicas	69

4.2.2	Formulação Matemática	70
4.2.3	Algoritmo do MBI	74
4.3	Simulação do MBI	77
4.3.1	Realização Estocástica	77
4.3.2	Comparação MBI e SIR	77
4.3.3	Simulação Monte Carlo	79
4.4	Probabilidade de Erradicação	82
4.4.1	Influência do Tamanho da População	84
4.4.2	Redução da População	85
4.5	Conclusões do Capítulo	87
5	Controle de Epidemias	91
5.1	Introdução	91
5.2	Controle Ótimo	92
5.2.1	O Controle Ótimo	93
5.2.2	Resultados do Controle Ótimo	95
5.2.3	Discussão	98
5.3	Controle por Pulsos	100
5.4	Controle do MBI	101
5.4.1	Incorporação da Vacinação no MBI	101
5.4.2	Probabilidade de Erradicação com Vacinação	103
5.4.3	Controle por Pulsos no MBI	103
5.4.4	Controle Ótimo no MBI	108
5.5	Conclusões do Capítulo	108
6	Conclusão	111

6.1	Principais Contribuições	111
6.1.1	Dinâmica	112
6.1.2	Modelagem	113
6.1.3	Controle	114
6.2	Discussões Finais	114
6.3	Pesquisas Futuras	115
	Referências Bibliográficas	135
A	Rotina Computacional para o MBI	137
A.1	mbi	137

Resumo

Epidemia é a alteração de uma ou mais características em um número significativo de indivíduos de uma população. Normalmente essas características estão relacionadas à saúde. Considera-se indivíduos como entidades únicas, por exemplo, os seres humanos, animais e até mesmo máquinas ou computadores. A interação entre os indivíduos e o meio constitui-se em um sistema epidemiológico. A classificação dos indivíduos em estados é a abordagem mais utilizada para estudar os sistemas epidemiológicos. Kermack e McKendrick elaboraram o modelo SIR, que classifica os indivíduos em três estados: suscetíveis, infectados e recuperados. Esses três estados são relacionados por meio de equações diferenciais não-lineares. Neste trabalho os seguintes aspectos são investigados: i) influência da vacinação e isolamento na dinâmica do modelo SIR; ii) modelos baseados em indivíduos (MBI); iii) uso do controle ótimo e vacinação pulsada. As principais contribuições desta tese são as seguintes. Primeiramente, verificou-se que a vacinação e isolamento constituem-se em ações de controle que modificam a localização do ponto de bifurcação transcítica. Essa mudança ocorre proporcionalmente ao número de indivíduos isolados e inversamente proporcional ao número de indivíduos não vacinados. O uso simultâneo da vacinação e isolamento mostrou-se potencialmente útil em determinadas circunstâncias. Em segundo lugar, foram propostos uma formulação matemática e um algoritmo para o MBI. Avaliou-se que o MBI tende a apresentar os mesmos resultados que o modelo SIR para populações muito grandes e intervalos de tempo infinitesimais. Foi proposta uma expressão para calcular a probabilidade de erradicação de uma doença em uma população. Essa probabilidade tende a aumentar com a diminuição do tamanho da população. Por fim, utilizou-se o princípio máximo de Pontryagin para calcular o controle ótimo de vacinação no modelo SIR. Obteve-se uma fórmula analítica para a lei de controle, que indica uma proporcionalidade entre o tamanho da população e a taxa de vacinação. Em seguida, a intensidade e o intervalo da vacinação por pulsos no modelo SIR foram otimizados por meio do algoritmo de Nelder-Mead. Observou-se que o aumento do intervalo entre os pulsos pode ocasionar picos no número de indivíduos infectados equivalentes à situação sem vacinação. As ações de controle propostas foram aplicadas no MBI mostrando coerência com os resultados obtidos no modelo SIR.

Abstract

Epidemic is an alteration of one or more characteristics in a significant number of individuals of a population. Normally these characteristics are related to health. Individuals are considered as unique entities, for example, the human beings, animals and even though machines or computers. The interaction between individuals and environment consists in an epidemiological system. The classification of individuals in states is the most used approach to study an epidemiological system. Kermack and McKendrick developed the SIR model, which classifies the individuals in three states: susceptible, infectious and recovered. These three states are related by means of nonlinear differential equations. In this work the following aspects are investigated: i) influence of the vaccination and isolation on the dynamics of the SIR model; ii) models based on individuals (MBI); iii) use of optimal control and pulsed vaccination. The main contributions of this thesis are the following. First, it was verified that the vaccination and isolation consist in actions of control that modify the localization of transcritical bifurcation point. This change occurs proportionally to number of isolated individuals and inversely proportional to number of non-vaccinated individuals. The simultaneous use of the vaccination and isolation seems to be useful in certain circumstances. Secondly, a mathematical expression and an algorithm for the MBI was developed. It was evaluated that the MBI tends to present same results that the SIR model for very large populations and infinitesimal time intervals. An expression to calculate probability of eradication of an illness in a population was proposed. This probability tends to increase with a reduction of population size. Finally, Pontryagin's maximum principle was used to calculate an optimal control of vaccination using the SIR model. An analytical formula for the control law was obtained, which indicates a proportionality between population size and vaccination rate. After that, the intensity and the interval of pulsed vaccination using the SIR model were optimized by means of the Nelder-Mead's algorithm. It was observed that an increase in the time interval of pulses can cause peaks in the number of infected individuals equivalent to the situation without vaccination. The proposed controls were applied in the MBI showing coherence with the results achieved in the SIR model.

Lista de Tabelas

2.1	Estimativas de R_0 para algumas epidemias	19
2.2	Três tipos de modelos para sistemas epidemiológicos	30
3.1	Síntese da análise da estabilidade de P_1	50
3.2	Síntese da análise da estabilidade de P_2	50
3.3	Lentiviroses em humanos e animais	62
5.1	Parâmetros usados para o projeto do controle ótimo.	96
5.2	Custo (5.1) para diferentes valores de ϕ_2	96

Lista de Figuras

1.1	Casos notificados de sarampo em Londres de 1948–1987	6
2.1	Representação esquemática do modelo SIR	16
2.2	Plano de fases do modelo SIR	19
2.3	Distinção de período de incubação, latência e infectante.	22
2.4	Transmissão direta e indireta	23
2.5	Modelo SIR – Exemplo 1	24
2.6	Modelo SIR – Exemplo 2	25
2.7	Classificação de modelos epidemiológicos	28
2.8	Dinâmica após vacinação do modelo SIR	34
2.9	Vacinação por pulsos – período constante.	39
2.10	Vacinação por pulsos – valor crítico.	40
2.11	Dinâmica de pico-a-pico na epidemia de sarampo	42
3.1	Classificação dos pontos fixos de um sistema de segunda ordem	48
3.2	Análise da estabilidade do modelo SIR	52
3.3	Plano de fases <i>si</i> para as regiões dinâmica do modelo SIR	53
3.4	Varição do ponto de bifurcação em função da vacinação	55
3.5	Efeito da vacinação no modelo SIR	56
3.6	Varição do ponto de bifurcação em função do isolamento	59
3.7	Efeito do isolamento no modelo SIR	61
3.8	Modelo SII_s para a CAE	64
3.9	Simulação do modelo SII_s da CAE	65
4.1	Densidade de probabilidade exponencial	71
4.2	Indivíduo no MBI	73
4.3	Transições de estado em um MBI	74
4.4	Fluxograma do MBI	75
4.5	Algoritmo do modelo baseado em indivíduos – MBI	76
4.6	Simulação do MBI.	78
4.7	Simulação do MBI – detalhe da Figura 4.6	78
4.8	Comparação entre MBI e SIR	79

4.9	Simulação Monte Carlo do MBI	80
4.10	Simulação Monte Carlo do MBI – média e um desvio	81
4.11	Simulação Monte Carlo do MBI – detalhe da Figura 4.10(b)	82
4.12	Probabilidade de erradicação de uma doença	83
4.13	Probabilidade de erradicação no passo seguinte – simulação Monte Carlo do MBI	85
4.14	Probabilidade de erradicação em função da população	86
4.15	Cenário 1 – população com 500 indivíduos	87
4.16	Cenário 2 – subpopulação com 300 indivíduos	88
4.17	Cenário 2 – subpopulação com 200 indivíduos	88
5.1	Aplicação do controle ótimo: número de indivíduos infectados.	97
5.2	Aplicação do controle ótimo: taxa de vacinação.	97
5.3	Aplicação do controle ótimo: custo.	98
5.4	Valores iniciais do controle ótimo v^* e vacinação constante v_c	99
5.5	Convergência do método de otimização para vacinação por pulsos.	102
5.6	Variação do percentual de erradicação com a vacinação	104
5.7	MBI com vacinação nula	105
5.8	MBI com vacinação constante suficiente para erradicação.	106
5.9	MBI com vacinação por pulsos $T_k = 1$	106
5.10	MBI com vacinação por pulsos $T_k = 10$ e $T_k = 60$	107
5.11	MBI com vacinação por pulsos otimizada	107
5.12	Vacinação ótima para o MBI.	108
5.13	Aplicação do controle ótimo: número de indivíduos infectados.	109

Lista de Símbolos

A idade média em que o indivíduo é infectado na fase endêmica;

C custo pela ação de controle;

C_n característica de um indivíduo

D duração da infecção;

\mathcal{H} Hamiltoniano

I indivíduos infectados;

I_0 Condição inicial para os indivíduos suscetíveis;

I_s indivíduos isolados;

$I_{m,t}$ representação matemática de um indivíduo no MBI;

J matriz Jacobiana;

$J(\cdot)$ função custo;

N número de indivíduos de uma população;

P ponto fixo de um sistema;

P_t população de indivíduos no instante t do MBI;

R indivíduos recuperados;

R_0 Condição inicial para os indivíduos recuperados;

R_0 taxa básica de reprodução;

R_e taxa de reprodução efetiva;

S indivíduos suscetíveis;

S_0 Condição inicial para os indivíduos suscetíveis;

T traço de uma matriz;

T_o período de oscilação do modelo SIR;

T_k intervalo de tempo entre dois pulsos de vacinação;

a_u variável aleatória com distribuição uniforme, contida entre os valores 0 e 1;

b taxa de natalidade dos hospedeiros;

d taxa de mortalidade dos hospedeiros;

i proporção de indivíduos infectados em uma população de tamanho N ;

m tamanho da população no MBI;

n número de características de um indivíduo no MBI;

p proporção de indivíduos vacinados em uma população de tamanho N ;

p_c proporção crítica da população a ser vacinada para atingir a erradicação;

p_k percentual da população vacinada em um instante t ;

$p_{0,m}$ probabilidade de um indivíduo infectado morrer em um instante t ;

$p_{2,m}$ probabilidade de um indivíduo infectado recuperar em um instante t ;

$p_{1,m}$ probabilidade de um indivíduo infectado infectar um indivíduo suscetível em um instante t ;

p_{P_t} probabilidade de erradicação para I_t indivíduos infectados de uma população em um instante t ;

i_s proporção de indivíduos isolados em uma população de tamanho N ;

r proporção de indivíduos recuperados em uma população de tamanho N ;

s proporção de indivíduos suscetíveis em uma população de tamanho N ;

v taxa de vacinação;

v^* taxa de vacinação ótima;

v_c valor crítico de vacinação;

v_p vacinação por pulsos;

Δt intervalo de tempo;

Δ determinante de uma matriz;

\mathbb{R} espaço dos número reais;

\mathbb{Z} espaço dos número inteiros;

α taxa de letalidade;

β taxa de transmissão de novos infectados como consequência do contato entre os infectados e suscetíveis;

β_I percentual dos contatos que infectam um indivíduo suscetível;

β_q taxa de transmissão β equivalente na presença de isolamento de infectados;

β_p taxa de transmissão β equivalente na presença de vacinação dos suscetíveis;

$\delta(t)$ função de delta de Dirac;

γ força de infecção definida como a taxa per capita de aquisição de infecção;

κ taxa de isolamento dos infectados;

μ taxa de novos suscetíveis por unidade de tempo;

ν taxa média de saída da classe recuperada;

ρ autovalor de uma matriz;

v é a taxa de novos indivíduos que adquiriram a doença da mãe;

\therefore conclusão;

$(\cdot)_0$ condição inicial para uma variável;

$(\cdot)_d$ variável discretizada;

$(\cdot)_f$ valor no equilíbrio de uma variável;

$(\cdot)_n$ variável no instante Δtn ;

Δ área triangular no plano de fases *si*.

Lista de Abreviações

AIDS síndrome da imunodeficiência adquirida (acquired immunodeficiency syndrome);

CAE artrite encefalite caprina;

ELISA ensaio imunoenzimático;

HIV vírus da imunodeficiência humana (human immunodeficiency virus);

IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística;

IDGA imunodifusão em gel de agar;

PID proporcional, integral, derivativo;

PPD dinâmica de pico-a-pico (peak-to-peak dynamics);

MBI modelo baseado em indivíduos;

SAIR modelo suscetível, antídoto, infectado, recuperado;

SARS síndrome aguda respiratória (severe acute respiratory syndrome);

SEIR modelo suscetível, exposto, infectado, recuperado;

SI modelo suscetível, infectado;

SII_s modelo suscetível, infectado, isolado;

SIR modelo suscetível, infectado, recuperado;

SIRI_s modelo suscetível, infectado, recuperado, isolado;

SIRS modelo suscetível, infectado, recuperado, suscetível;

SIS modelo suscetível, infectado, suscetível;

xxvi

SIV modelo suscetível, infectado, vacinado;

SVI modelo suscetível, vacinado, infectado;

TSIR modelo SIR baseado em série temporal (time-series SIR model).

Capítulo 1

Introdução

“O que se está passando na Saude do Porto da nossa capital é simplesmente assombroso. Os navios entram infeccionados, os passageiros e tripulantes atacados saltam livremente contribuindo para contaminar cada vez mais a cidade, não soffrendo os navios o mais rudimentar expurgo!”

Rio Jornal, 11 de Outubro de 1918

Neste trabalho, tem-se como objeto de estudo as epidemias. De acordo com Ferreira (1986), define-se epidemia como

S.f. **1.** Doença que surge rápida num lugar e acomete simultaneamente grande número de pessoas. **2.** Surto de agravação duma endemia. **3.** *Fig.* Uso generalizado de alguma coisa que está em moda: *Há uma epidemia de pantalonas e coletes.*

Em seu primeiro sentido, a epidemia abrange apenas questões relacionadas à saúde. No sentido figurado, por sua vez, apresenta significado mais generalista: o foco deixa de ser a saúde e passa a ser *algo em moda*. Entretanto, as definições apresentadas não são suficientes para abranger a utilização do termo epidemia empregado neste trabalho. Uma possível razão é que o estudo de epidemias ultrapassou as fronteiras da medicina (Kawachi, 2002), abrangendo áreas da veterinária (Hueston, 2003; Callado et al., 2001; Mathias et al., 2001; Barlow et al., 1997; Hurd e Kaneene, 1993; Rowe et al., 1991), biologia (May, 2004; Rai e Upadhyay, 2004; Alonso e McKane, 2002), matemática (Zhang et al., 2006; Gumel et al., 2004; May, 2004; Hastings e Palmer, 2003; Moghadas e Gumel, 2003; Rothman e Greenland, 2002; Timmreck, 2002; Kermack e McKendrick, 1927; Bernoulli,

1760), engenharia (Rafikov e Schons, 1997), controle (Becker et al., 2005; Gersovitz e Hammer, 2004; Wickwire, 1977), ciência da computação (Balthrop et al., 2004; Lloyd e May, 2001; Pastor-Satorras e Vespignani, 2001; Dwan, 2000), entre outras.

Para os propósitos deste trabalho, adota-se a seguinte definição:

Epidemia é a alteração de uma ou mais características em um número significativo de indivíduos de uma população.

Considera-se indivíduos como entidades únicas, por exemplo os seres humanos, animais e até mesmo máquinas ou computadores. Caso essas características sejam relacionadas a saúde, tem-se o sentido estrito do termo epidemia, inicialmente apresentado. Por outro lado, caso essa característica seja, por exemplo, a infecção de um computador, o conceito sugerido abrangerá uma situação do campo da ciência da computação. A questão de ser ou não significativo um determinado número de indivíduos depende do contexto.

A interação entre os indivíduos e o meio constitui-se em um *sistema epidemiológico*. Por meio entende-se, o meio ambiente, outros indivíduos, parasitas, vírus de computador e tudo mais que se relacione com os indivíduos.

Na seção seguinte será apresentada a relevância do estudo, momento em que serão apresentados alguns argumentos que mostram o impacto econômico e social de epidemias em seres humanos, animais e máquinas. Em seguida, serão discutidas as motivações deste trabalho. Afinal, quais as razões que levaram um Engenheiro Eletricista a investigar epidemias? As duas últimas seções apresentam um sumário dos objetivos deste trabalho e a estrutura dos demais capítulos desta tese.

1.1 Relevância

As características relacionadas à saúde são as mais estudadas do ponto de vista epidemiológico. Dentre essas, as doenças infecciosas são as mais relevantes. As doenças infecciosas desempenham um enorme papel na história da humanidade (Gandon et al., 2003; Earn et al., 2002; Day, 2002). Elas são uma das maiores fontes de mortalidade e constituem-se potentes forças seletivas (Day, 2002; Hethcote, 2000; Anderson e May, 1992). A literatura histórica e epidemiológica está repleta de casos de doenças infecciosas que invadiram comunidades humanas afetando a população e a organização social. O número de mortes provocado pelas maiores epidemias de todos os tempos é impreciso, mas é incomparavelmente maior que o número de mortes provocados por todas as guerras (Anderson e May, 1992).

A Organização Mundial para a Saúde (OMS) estima que a erradicação da varíola ¹ por meio da vacinação em massa resulta em uma economia de dois bilhões de dólares por ano. A poliomielite foi erradicada em vários países do mundo, inclusive no Brasil. Estima-se que a erradicação da pólio economizará cerca de 1,5 bilhões de dólares (Hethcote, 2000). Quanto aos prejuízos relacionados a animais, pode-se citar o caso da brucelose bovina, cujo impacto econômico estimado é da ordem de 32 milhões de dólares por ano no Brasil (Poester et al., 2002).

Atualmente, o vírus HIV (*human immunodeficiency virus*), o agente causador da AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*), passou a ter um significativo impacto nos índices de mortalidade tanto em países ricos quanto em países pobres. Estima-se que 18 milhões de mortes foram causadas pela AIDS desde que a doença foi detectada no início dos anos 80 (Schwartlander et al., 2000). Em dezembro de 2004 havia 39,4 milhões de pessoas vivendo com o vírus HIV (UNAIDS e WHO, 2004). Em 2004, cerca de 4,9 milhões de pessoas foram infectadas com o vírus HIV e houve 3,1 milhões de mortes causadas pela AIDS, ou seja, um aumento de 1,8 milhões de pessoas infectadas com o HIV, apenas em 2004. Klausner et al. (2003) apresentam a real gravidade da epidemia de AIDS e conclamam toda a comunidade científica mundial para o desenvolvimento da vacina para a AIDS. Se nada for feito, as estimativas indicam que, em 2010, haverá cerca de 45 milhões de infectados e, em 2020, aproximadamente 70 milhões de pessoas terão morrido por consequência da AIDS.

Não são apenas os homens que estão sujeitos a doenças infecciosas. Muitas doenças atacam animais domésticos e animais de alto valor econômico, disseminando ou reduzindo a produtividade de rebanhos bovinos, caprinos, entre outros (Barlow et al., 1997; Rowe e East, 1997; Poester et al., 2002). A ploriferação de doenças infecciosas em animais é um grande problema para saúde pública. Em várias ocasiões, como ocorreu com a epidemia da *encefalopatia espongiiforme bovina*, popularmente conhecida como epidemia da *vaca-louca*, ou mais recentemente com a gripe das aves da Ásia, o sacrifício de milhares de animais foi necessário, causando grande prejuízo econômico (Gersovitz e Hammer, 2004; Hueston, 2003; Cox et al., 2003).

As doenças infecciosas são provocadas por agentes externos capazes de se reproduzir e causar danos aos hospedeiros. Esses agentes são, em sua maioria, vírus e bactérias (Anderson e May, 1992). A partir da década de 80, esses agentes deixaram de ser exclusividade do reino animal e começaram a infectar também o *reino das máquinas*: surge o vírus de computador. ² O primeiro vírus de com-

¹O último caso registrado na América foi em 1971. O último caso no mundo ocorreu em 1977, na Somália (Hethcote, 2000).

²O termo vírus de computador (*computer virus*) foi formalmente definido por Fred Cohen em 1983, quando ele desenvolvia estudos acadêmicos na empresa Digital Equipment Corporation. Para Cohen, um vírus de computador é “qualquer programa capaz de modificar outros programas

putador encontrado foi o *Apple II*, no início dos anos 80 (Dwan, 2000). Desde então, milhões de computadores têm sido infectados ao redor do mundo. Em 2003, estima-se que o vírus *Sobig* causou prejuízos da ordem de 30 bilhões de dólares (Balthrop et al., 2004). Atualmente, vírus de computador representam um considerável risco para grandes empresas e até para usuários domésticos (Piqueira et al., 2005).

Seja em homens, em animais ou em máquinas, o controle de epidemias é um desafio para a humanidade. A ciência tem contribuído para essa empreitada de diversas formas, cobrindo desde o desenvolvimento de vacinas até campanhas de conscientização e políticas públicas. Dada a relevância do assunto, uma nova área surgiu na ciência, a *Epidemiologia*, definida como “o estudo da natureza, causa, controle e determinantes da frequência e distribuição de doença, enfermidade e morte em populações humanas” (Timmreck, 2002).³

1.2 Motivação

A epidemiologia avançou significativamente nos últimos dois séculos, graças às áreas de biologia celular, biologia molecular, imunologia entre outras. Na Europa e América do Norte, o resultado desse avanço pode ser observado na considerável diminuição nas taxas de mortalidade e na elevação da expectativa de vida, que em 1700 era de 25-30 anos e em 1970 passou para 70-75 (Anderson e May, 1992, p.3).

Dentro da epidemiologia, uma outra área que se fortaleceu foi a *epidemiologia matemática*. Particularmente, o interesse em modelar doenças infecciosas tem sido objeto de inúmeros trabalhos em todo o mundo (Xia e Moog, 2003; Timmreck, 2002; Yang, 2001; Hethcote, 2000; Murray, 1993; Anderson e May, 1992). Yang (2005) afirma que “modelos matemáticos têm auxiliado os sanitaristas na escolha do melhor mecanismo de controle de doenças infecciosas por meio de vacinações.” Clancy (1999) expressa a razão principal deste interesse ao dizer:

The main reasons for studying mathematical models of disease spread

para incluir uma cópia dele mesmo” (Dwan, 2000).

³Essa definição é clássica e abrange mais o envolvimento da epidemiologia no cenário da saúde humana. Entretanto, vários autores tem usado esse termo para os estudos relativos a animais (Keeling et al., 2003; Fulford et al., 2002; Barlow et al., 1997; East et al., 1993) e também para a disseminação de vírus de computador (Balthrop et al., 2004; Lloyd e May, 2001; Pastor-Satorras e Vespignani, 2001; Dwan, 2000). Nesse sentido, no presente trabalho, apresenta-se uma definição alternativa e mais abrangente, tratando a epidemiologia como o “o estudo das causas, dinâmica e controle dos efeitos nocivos provocados por parasitas (por exemplo, vírus, bactérias, vírus de computador) a uma comunidade (por exemplo, de seres humanos, de animais, ou um conjunto de computadores)”.

is the hope that improved understanding of the transmission mechanism may lead to more effective control strategies.⁴

De modo mais geral, Hethcote (2000) afirma que a modelagem epidemiológica pode contribuir para “o projeto e análise de pesquisas epidemiológicas, sugerir qual tipo de dado deve ser coletado, identificar tendências, realizar previsões e estimar a incerteza das previsões”. Estimar a incerteza de previsões é uma importante característica para os modelos epidemiológicos, pois normalmente as séries epidemiológicas possuem poucos dados, tornando a modelagem uma tarefa bastante difícil (Medley, 2001).

Periodicamente, novos vírus de gripe emergem e propagam-se por populações de suscetíveis, resultando em epidemias mundiais ou pandemias. Segundo Cox et al. (2003), a melhor defesa para a próxima pandemia é o desenvolvimento de um programa mundial de vacinação. Modelos matemáticos podem contribuir para o sucesso desse programa.

A modelagem matemática de doenças infecciosas tem suas raízes na modelagem de sistemas ecológicos, principalmente nos modelos que procuram captar a dinâmica da interação entre duas ou mais espécies competitivas (por exemplo, vírus e o homem) (Corso et al., 2002; Meza et al., 2002). Odum (1988) afirma:

“Alguns aspectos teóricos mais largamente debatidos da teoria de competição giram em torno das equações que vieram a ser conhecidas como equações de Lotka e Volterra (chamadas assim porque foram propostas como modelos por Lotka e Volterra, em publicações separadas, em 1925 e 1926).” [p. 235]

Para ilustrar a motivação deste trabalho, considere a Figura 1.1. Com a aplicação de vacinação em massa na população de Londres e de todo o Reino Unido, o número de pessoas infectadas por sarampo caiu drasticamente. Isso foi possível, graças ao desenvolvimento de uma vacina eficiente. Entretanto, uma série de questões, se respondidas na época, poderiam ter melhorado o desempenho da vacinação. Algumas perguntas são listadas a seguir:

1. Qual é o percentual mínimo de pessoas que deviam ser vacinadas ou isoladas para *garantir* a erradicação da doença (Moghadas e Gumel, 2003; Hethcote, 2000; Becker et al., 2005)?
2. Qual é a frequência ótima da vacinação (Zhou e Liu, 2003; d’Onofrio, 2002; Lu et al., 2002)?

⁴As principais razões para o estudo de modelos matemáticos da proliferação de doenças é a esperança de que uma melhor compreensão dos mecanismos de transmissão possa proporcionar estratégias de controle mais efetivas.

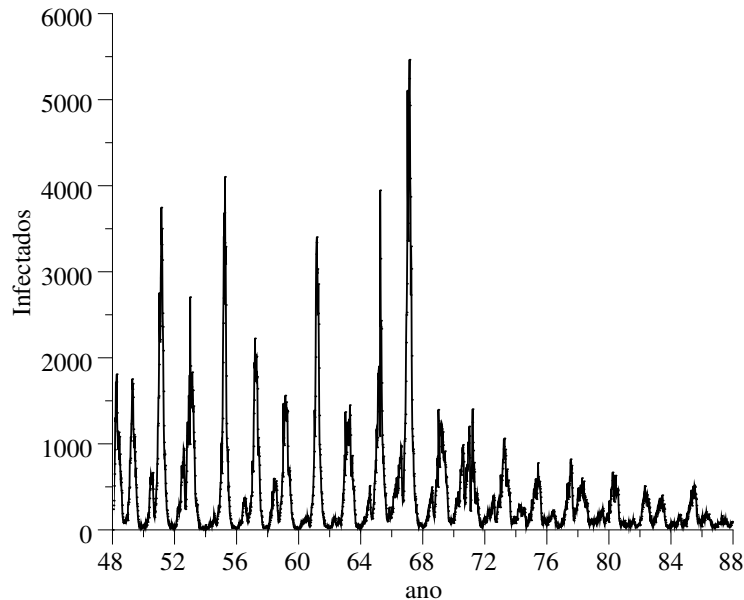


Figura 1.1: Casos notificados de sarampo em Londres de 1948–1987

Número de casos notificados de sarampo em Londres, no período de 1948 a 1987. Esse conjunto de dados é um dos mais bem documentados e estudados que se tem notícia. A vacinação aconteceu a partir de 1966. Dados: `measles4887.dat`

3. Todas as cidades deveriam ser vacinadas simultaneamente ou poderia haver algum assincronismo nas epidemias (Grenfell et al., 2001)?
4. A vacinação deve ocorrer igualmente em todas as idades, ou deve haver diferenças na frequência de acordo com a idade (Greenman et al., 2004; Guihua e Zhen, 2004; d'Onofrio, 2002; Hethcote, 2000)?
5. O tratamento da vacinação deve ser igual ou diferente para grandes centros urbanos e pequenas cidades (Bjornstad et al., 2002; Grenfell et al., 2002)?
6. Que variável deve ser medida, número de suscetíveis ou infectados para reproduzir a dinâmica do sistema (Letellier et al., 2002; Peck, 2004)?
7. Qual a melhor estratégia para controlar uma epidemia? Isolamento ou vacinação (Kretzschmar et al., 2004)?

Neste trabalho pretende-se investigar primordialmente as questões 1, 2, 5 e 7.

Os dados mostrados na Figura 1.1 fazem parte da mais longa e mais bem documentada série de dados epidemiológicos⁵ de que se tem notícias (Bjornstad et al., 2002; Grenfell et al., 2002; Keeling e Grenfell, 2002a; Finkenstadt e Grenfell, 2000; Grenfell et al., 1994).

1.3 Objetivos

A classificação dos indivíduos em estados é a abordagem mais utilizada para estudar os sistemas epidemiológicos. Kermack e McKendrick (1927) desenvolveram o modelo SIR, que classifica os indivíduos em três estados: suscetíveis, infectados e recuperados. Esses três estados são relacionados por meio de equações diferenciais não-lineares. Esse modelo será descrito com mais detalhes na seção 2.3.3. No modelo SIR é possível incorporar ações de controle (Ogren e Martin, 2002; Behncke, 2000; Stone et al., 2000; Piccardi e Lazzaris, 1998). Neste contexto, ações de controle são alterações no sistema que permitem levá-lo a um estado desejado (Ogata, 2003). Essas ações de controle podem ser, entre outras, a vacinação e isolamento.

Neste trabalho os seguintes aspectos são investigados:

1. influência da vacinação e isolamento na dinâmica do modelo SIR (Anderson e May, 1992; Hethcote, 2000);
2. modelos baseados em indivíduos (MBI) (Keeling e Grenfell, 2000; Sole et al., 1999; Grimm, 1999; Lomnicki, 1999);
3. uso do controle ótimo (Gersovitz e Hammer, 2004; Francis, 2004; Caetano e Yoneyama, 2001; Behncke, 2000; Kirk, 1970) e vacinação pulsada (Zhou e Liu, 2003; Lu et al., 2002; Stone et al., 2000; Agur et al., 1993) .

Esses três objetivos estão assim articulados. O primeiro objetivo investigará a dinâmica do modelo SIR e a influência da aplicação da vacinação ou isolamento na dinâmica do modelo. O sistema epidemiológico é representado por equações diferenciais não-lineares. Será utilizada a análise de sistemas dinâmicos não-lineares (Fiedler-Ferrara e Prado, 1994; Schinazi, 1996; Monteiro, 2002).

As premissas conceituais utilizadas para formular o modelo SIR são utilizadas para elaborar um modelo baseado em indivíduos (MBI). Essa estratégia utiliza de relações estocásticas (aleatórias) para modelar as alterações nas características dos indivíduos. Objetiva-se formular um modelo que, para populações muito grandes e intervalos de tempo pequenos, tenha um comportamento semelhante ao modelo

⁵Um conjunto de 60 séries de cidades diferentes do Reino Unido de notificações de sarampo pode ser encontrado no sítio: <http://www.zoo.cam.ac.uk/zoostaff/grenfell/measles.htm>.

SIR. Por outro lado, deseja-se um modelo que permita analisar os comportamentos estocásticos para pequenas populações.

Por fim, deseja-se estudar duas técnicas de controle para o modelo SIR. O objetivo é obter uma lei de controle ótima para a vacinação e otimizar uma vacinação por pulsos. Pretende-se aplicar as técnicas de controle propostas e avaliar seus resultados em um modelo estocástico proposto no capítulo 4.

1.4 Estrutura do Texto

O restante deste texto está organizado da seguinte forma:

O capítulo 2 traz os conceitos fundamentais da Epidemiologia, iniciando o assunto com um breve histórico. Ênfase é dada à modelagem matemática, mostrando os modelos clássicos baseados no princípio de *ação de massa* (Hethcote, 2000) e novas propostas de modelagem presentes na literatura. Ainda nesse capítulo, as principais estratégias de controle aplicadas à epidemiologia são apresentadas.

No capítulo 3, analisa-se a dinâmica do modelo SIR. Primeiramente, as características principais desse modelo são descritas. Em seguida, a análise da estabilidade dos pontos fixos em função da variação da taxa de transmissão β é realizada. Mostra-se que a ação de controle, seja na forma de vacinação ou isolamento de indivíduos infectados, consiste na alteração da taxa de transmissão, permitindo que o sistema seja levado a vários comportamentos dinâmicos, inclusive o da erradicação da doença. Analisa-se também a influência da ação simultânea da vacinação e isolamento.

No capítulo 4, apresenta-se o desenvolvimento do MBI. Inicia-se o desenvolvimento a partir do estabelecimento das premissas epidemiológicas que servem de base para o modelo SIR, bem como, de outras premissas presentes na literatura que versam sobre o comportamento de sistemas epidemiológicos para pequenas populações. Uma formulação matemática e um algoritmo para o MBI. Simulações são apresentadas e discute-se a similaridade do MBI com o modelo SIR. Ao fim deste capítulo, propõe-se uma expressão para o cálculo da probabilidade de erradicação da doença.

Duas técnicas de controle são investigadas e apresentadas no capítulo 5. A primeira, o controle ótimo, faz uso do máximo princípio de Pontryagin. Obtém-se, dessa técnica, uma expressão analítica para o controle ótimo. Dessa expressão, faz-se uma análise de seu sentido epidemiológico. Em seguida, por meio do algoritmo de otimização não linear de Nelder-Mead, obtém-se uma vacinação por pulsos otimizada em função da intensidade do pico e do intervalo entre os picos. As estratégias desenvolvidas são também aplicadas no MBI.

O capítulo 6 resume as principais contribuições deste trabalho. Apresenta-se,

também, um balanço dessas contribuições. Por fim as perspectivas de pesquisas futuras, obtidas a partir do encontro de questões ao longo deste trabalho, mas que não foram investigadas, são apresentadas.

Capítulo 2

Epidemiologia Matemática

“Above all, remember Einstein’s dictum: models should be as simple as possible, but not more so.”

May (2004) ¹

2.1 Introdução

O interesse em compreender como as doenças proliferam-se data de tempos ancestrais. Somente a partir do século XVIII é que um estudo matemático começou a ser realizado. Este capítulo objetiva apresentar um breve histórico do desenvolvimento da epidemiologia matemática, os conceitos fundamentais da epidemiologia e as principais estratégias de controle citadas na literatura.

2.2 Breve Histórico da Epidemiologia

Nenhum outro exemplo sintetiza melhor o efeito desastroso de doenças infecciosas do que a *peste negra* que causou terror em toda a Europa durante os anos de 1347-1350, matando um quarto de toda a população (Alonso, 2004; Anderson e May, 1992). Em 1665, mais de 68 mil pessoas morreram de peste bubônica em Londres, deixando a população dessa cidade aterrorizada. Doenças infecciosas endêmicas na Europa, tais como sarampo, varíola, gripe e peste bubônica, foram transmitidas por estrangeiros e foram responsáveis pela exterminação de

¹Acima de tudo, lembre-se do ditado de Einstein: modelos devem ser os mais simples possíveis, mas não mais do que isso.

grupos étnicos, os quais não entraram em contato com a doença e desse modo não desenvolveram imunidade (Alonso, 2004).

Fora do continente europeu, há inúmeros outros relatos de epidemias. Em 1520, os Astecas perderam três quartos de sua população devido à *varíola*. A epidemia de varíola na população asteca revela algumas características marcantes na investigação epidemiológica: i) resistência à infecção devido a características genéticas; ii) verificação do processo de seleção natural em comunidades humanas; iii) imunidade adquirida à infecção.

Em tempos mais recentes, outras epidemias também causaram milhões de mortes. Na Rússia estima-se 2 milhões e meio de mortes causadas pela *tifo* durante os anos de 1918 a 1921. Em 1919, cerca de 20 milhões morreram na epidemia mundial de *gripe* (Cox et al., 2003). O Brasil também foi afetado com essa epidemia. No Rio de Janeiro, morreram 17 mil pessoas em dois meses. O seguinte trecho jornalístico ilustra o desespero da população na época.

“O que se está passando na Saude do Porto da nossa capital é simplesmente assombroso. Os navios entram infeccionados, os passageiros e tripulantes atacados saltam livremente contribuindo para contaminar cada vez mais a cidade, não soffrendo os navios o mais rudimentar expurgo! A Saude do Porto não tem conducção, não tem o pessoal necessario para as emergências do momento e o material preciso para as desinfecções. Telegrammas chegados ha dias de Estados do Norte, annunciaram detalhadamente dezenas de casos de *influenza hespanhola* occorridos a bordo da Itassucê.” – *Rio Jornal, 11 de outubro de 1918*

Atualmente, o vírus HIV passou a ter um significativo impacto nos índices de mortalidade tanto em países ricos quanto em países pobres. Estima-se 18 milhões de mortes causada pela AIDS. No Brasil, o Ministério da Saúde notificou aproximadamente 240 mil casos de AIDS. O Brasil tem cerca de 600 mil portadores do HIV (Ministério da Saúde, 2002). Estima-se o aparecimento de mais de 30 mil novos casos a cada ano (Barbosa e Struchiner, 2002).

De fato, o estudo de epidemias de doenças infecciosas tem origem bastante antiga. A lista de epidemias compiladas pela escola chinesa de Ssu Kuang (960-1279 DC) e pela escola grega de Hipócrates (458-377 AC) ilustram esse ponto. Entretanto, o estudo científico da epidemiologia² de doenças infecciosas somente começaram após o desenvolvimento da *teoria das doenças causadas por germes*.

²O termo epidemiologia originou-se de termos utilizados pelo primeiro pai da Epidemiologia, Hipócrates, a Escola de Cos, na Grécia, 400 a.C.: (...) como meio de incorporar uma perspectiva comunitária à compreensão das enfermidades. Foi Hipócrates quem definiu os termos epidemia e endemia: i) *epidemeion*: que significa visitar, ou seja, enfermidades que visitam a comunidade; ii) *endemeion*, que significa residir, ou seja, enfermidades que permanecem na comunidade

No início da literatura médica, há poucas referências à idéia de que criaturas vivas invisíveis poderiam ser responsáveis por alguma doença. A *teoria do germe* somente começou a ser desenvolvida por Frascatorius (1475-1503), um famoso médico de Verona, na publicação de um artigo em que esse autor claramente expressou a crença em que organismos invisíveis fossem capazes de causar doenças e em que a enfermidade poderia ser transmitida pelo contato direto ou indireto entre pessoas. Com o advento de simples lentes de aumento e a construção dos primeiros microscópios, cientistas do século XVII e XVIII demonstram que micro-organismos realmente existem.

Desde a Antiguidade, foi observado que certas pessoas se recuperavam de doenças e se tornavam imunes. A partir do século XV, procurou-se induzir imunidade nos indivíduos que não haviam tido contato prévio com o vírus. Somente no século XVIII, Edward Jenner (1749–1823) inoculou em um menino o raspado de pus de lesão de uma ordenhadora que adquirira varíola da vaca (uma moléstia benigna) e, posteriormente, inoculou, no mesmo menino, o pus de paciente no estágio ativo de varíola.³ Ocorre então, a primeira *vacinação*. Os trabalhos de Louis Pasteur (1822-1895) e Robert Koch (1843-1910) levaram a epidemiologia a um desenvolvimento científico rigoroso acerca dos procedimentos de análise e prevenção de epidemias, da análise quantitativa e medidas preventivas apropriadas para o tratamento de cada paciente, bem como no tratamento de comunidades inteiras.

2.2.1 A Matemática na Epidemiologia

O primeiro trabalho conhecido de aplicação de matemática aos estudos da epidemiologia é atribuído a Daniel Bernoulli (1700-1782) em 1760. Bernoulli usou um método matemático para avaliar a eficiência de políticas públicas no tratamento

(Timmreck, 2002). Em uma perspectiva estatística, pode-se utilizar a seguinte definição. Endemia refere-se a uma doença sempre presente em determinada área. O canal endêmico é a representação da variação sazonal das doenças. Para calcular o canal endêmico, gera-se o gráfico das médias das incidências mensais das doenças e calcula-se a partir destes valores os limites superior (+ 1,96 vezes o desvio padrão) e inferior (menos 1,96 vezes o desvio padrão). Se a situação estiver sob controle, as taxas de incidência vão variar dentro do canal endêmico sem ultrapassá-lo. Mas se a taxa de doença ultrapassar o limite superior e aí permanecer (isto é, não voltar para o canal endêmico) nos meses seguintes está diagnosticada a epidemia. Pode-se também variar o período de amostragem, para uma semana, por exemplo.

³O primeiro experimento de Jenner ocorreu em um garoto, James Phipps, o filho de um de seus empregados. A questão se houve ou não consentimento de James ou de seus pais é controversa. Bazin (2003) faz um relato histórico da prevenção da infecção de doenças por meio de imunização. Esse relato excursiona os primeiros fatos conhecidos sobre mecanismos de vacinação até a utilização de engenharia genética em dias atuais.

de varíola (Bernoulli, 1760).⁴ Após quase cem anos, em 1840, William Farr ajustou uma curva ao número de débitos provocados pela varíola no Reino Unido. Em 1906 John Brownlee aplicou técnicas estatísticas para analisar longas séries temporais de dados epidemiológicos (Anderson e May, 1992).

De modo diferente, os cientistas Hamer e Ross, no início do século XX, investigaram a transmissão de doenças infecciosas por meio de simples modelos matemáticos. Em 1906, Hamer postulou que o desenvolvimento de uma epidemia depende da taxa de contato entre indivíduos não infectados (suscetíveis) e indivíduos infectados. Essa noção tornou-se um dos mais importantes conceitos na aplicação de matemática em epidemiologia conhecido como *princípio de ação de massa*. Mais precisamente, o princípio de ação de massa define que a taxa de transmissão da doença é proporcional ao produto da densidade de indivíduos suscetíveis e infectados. Vinte anos mais tarde, Kermack e McKendrick (1927) desenvolveram uma teoria relacionando o surgimento de uma epidemia a um valor crítico do número de suscetíveis. O princípio de ação de massa e a teoria do valor crítico são os dois marcos nos estudos da epidemiologia moderna.

A literatura científica sobre epidemiologia tem-se diversificado. Observa-se vários estudos na aplicação de teoria de controle aos modelos epidemiológicos (Becker et al., 2005; Moghadas, 2004; Balthrop et al., 2004; Kretzschmar et al., 2004; Keeling et al., 2003; Koopman, 2002; Gani e Leach, 2001; Muller et al., 2000; Stone et al., 2000; Clancy, 1999; Piccardi e Lazzaris, 1998; Ghezzi e Piccardi, 1997; Barlow et al., 1997; Blount et al., 1997; Wickwire, 1977), no estudo da dispersão espacial das doenças (Grenfell et al., 2001), na importância da heterogeneidade e aplicação da teoria do valor crítico em modelos mais complexos, tanto determinísticos quanto estocásticos (Anderson e May, 1992). Além dos tópicos mencionados, encontra-se também estudos como: verificação de caos (Olsen e Schaffer, 1990; Sugihara e May, 1990; Gamarra e Solé, 2000), controle e sincronismo de caos (Sole et al., 1999; Gamarra et al., 2001), análise de dinâmica não-linear (Grenfell et al., 2002). Observa-se também uma tendência para pesquisas que revelem características determinísticas na epidemia (Finkenstadt e Grenfell, 2000; Bjornstad et al., 2002; Grenfell et al., 2002; Keeling e Rohani, 2002; Coutinho et al., 1999; Hethcote et al., 1999; Diekmann et al., 1998). Uma outra tendência aparentemente promissora é o uso de modelos baseados em redes⁵ que permite incorporar heterogeneidades do sistema (Balthrop et al., 2004;

⁴O autor não teve acesso a esse artigo. Mas em referências como (Yang, 2001; Hethcote, 2000; Kephart et al., 1993; Anderson e May, 1992) o trabalho de Bernoulli é considerado como pioneiro na aplicação de matemática à epidemiologia.

⁵Uma rede é um conjunto de vértices (ou nós) conectados por arestas. Uma revisão a respeito de modelos baseados em redes pode ser encontrada em (Newman, 2003). Em (Capra, 2002) há um reflexo científica e filosófica da importância de se encarar os indivíduos de um sistema como conectados por uma teia. Nessa mesma linha, Boff (2004) articula justiça social, espiritualidade e

Newman, 2002; Lloyd e May, 2001; Pastor-Satorras e Vespignani, 2001) e modelos estocásticos (Krone, 2004; Alonso, 2004; Aiello e da Silva, 2003; Alonso e McKane, 2002).

2.3 Conceitos Básicos da Epidemiologia

A epidemiologia matemática fundamenta-se em hipóteses matemáticas que quantificam alguns aspectos do fenômeno biológico da interação entre o parasita (vírus, bactéria e vírus) e hospedeiro (homem, animal, computador). Essa interação ocorre em dois níveis: individual e coletivo (Yang, 2001). No primeiro nível, o interesse recai sobre o mecanismo de transmissão, infecção e eventual imunidade no indivíduo. No segundo, além desses aspectos, há também interesse na dinâmica do número de indivíduos infectados ao longo do tempo, isto é, se há presença de ciclos, picos, regimes estáveis, entre outras características. Um outro tipo de estudo, refere-se a interferência mútua entre parasitas em uma população de hospedeiros (Xu e Boyce, 2005).

Um dos primeiros passos para compreender os conceitos básicos é entender o que são *microparasitas*.⁶ Esses agentes podem ser vistos como parasitas que possuem reprodução direta, usualmente em elevadas taxas, dentro do hospedeiro. Eles tendem a ser caracterizados pelo tamanho pequeno e curto tempo de uma geração, quando comparado com o hospedeiro. Normalmente, os hospedeiros que se recuperam da infecção adquirem imunidade, por certo período e mesmo freqüentemente por toda a vida. Embora haja importantes exceções, a duração da infecção é tipicamente menor do que o período de vida do hospedeiro. Esta característica, combinada com imunidade adquirida, significa que as infecções causadas por microparasitas são transitórias.

No estudo das infecções causadas por microparasitas, a abordagem mais utilizada é dividir a população de hospedeiros em algumas classes, sendo que as mais comuns são: *suscetíveis*, *infectados* e *recuperados (imunes)* (Satsuma et al., 2004; Ackleh e Allen, 2003; Korobeinikov e Wake, 2002; Lu et al., 2002; Newman, 2002; Hethcote, 2000; Anderson e May, 1992). Esse modelo compartimentado⁷ para a interação dinâmica entre as populações parasitárias e hospedeiras é descrito esquematicamente na Figura 2.1. Normalmente, os três compartimentos conside-

ecologia, enfatizando o aspecto da indissociabilidade entre os indivíduos humanos e o meio: todos estão ligados em uma teia. Por esta obra, Boff foi agraciado em 2001, em Estocolmo, na Suécia, com o Prêmio Nobel Alternativo da Paz.

⁶O presente trabalho limita-se a estudar os microparasitas. O leitor poderá consultar (Anderson e May, 1992) para uma discussão a respeito dos macroparasitas.

⁷Em ecologia, o método do sistema compartimental enfatiza as quantidades de energia e materiais nos compartimentos do ecossistema (Odum, 1988, p. 332).

rados são:

- *Suscetíveis*: indivíduos que não estão infectados, mas podem vir a estar.
- *Infectados*: indivíduos que estão com a doença e podem transmiti-la para outros indivíduos.
- *Recuperados*: indivíduos que estão recuperados e imunes ao contágio. A imunidade neste caso é adquirida após o indivíduo se recuperar da doença.

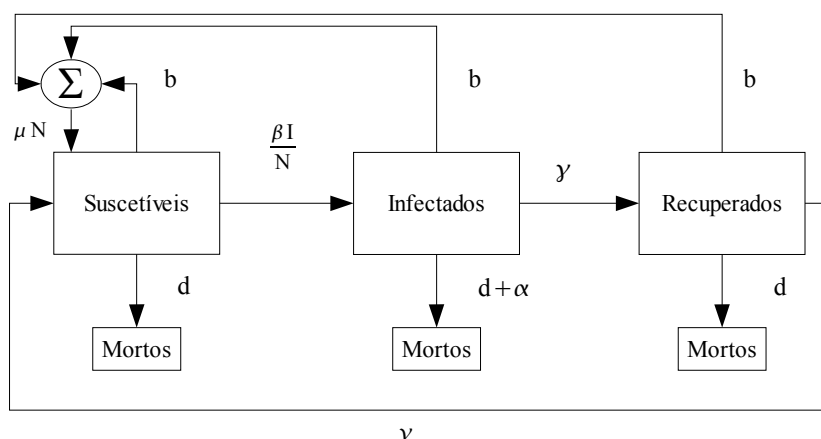


Figura 2.1: Representação esquemática do modelo SIR

Representação esquemática do modelo compartimental de hospedeiros infectados por parasitas. As três classes consideradas são: i) Suscetíveis ($S(t)$); ii) Infectados ($I(t)$); iii) Recuperados ou imunes ($R(t)$). Nesse diagrama os hospedeiros reproduzem a uma taxa b (taxa de natalidade) e morrem a uma taxa de d (taxa de mortalidade). Os hospedeiros infectados possuem uma taxa α adicional à sua taxa de mortalidade, a taxa de letalidade. O tempo médio de permanência nas classes infectadas e imunes são de $1/\gamma$ e $1/\nu$, respectivamente. β é o coeficiente de transmissão que determina a taxa em que novas infecções surgem como consequência do contato entre suscetíveis e infectados. μ é a taxa de novos suscetíveis por unidade de tempo.

No diagrama da Figura 2.1, os hospedeiros reproduzem a uma taxa b (taxa de natalidade) e morrem a uma taxa de d (taxa de mortalidade). Os hospedeiros infectados possuem uma taxa α adicional à sua taxa de mortalidade, a taxa de letalidade. O tempo médio de permanência nas classes infectadas e recuperados são de $1/\gamma$ e $1/\nu$, respectivamente. O coeficiente de transmissão que determina a

taxa em que novas infecções surgem como consequência do contato entre suscetíveis e infectados é definido por β . A taxa de novos suscetíveis por unidade de tempo é expressa por μ . O modelo SIR, ou K-M, nome dado em homenagem aos seus primeiros proponentes Kermack e McKendrick, usam equações diferenciais e a estratégia de compartimentos (Wickwire, 1977). O modelo SIR, como é baseado em equações diferenciais, permite a utilização de técnicas relativamente mais conhecidas para analisar seu comportamento.

Para se obter o conjunto de equações que representa o modelo SIR, algumas considerações são feitas. Primeiramente, costuma-se definir $s(t) = S(t)/N$, $i(t) = I(t)/N$ e $r(t) = R(t)/N$, como sendo, respectivamente, a proporção de suscetíveis, infectados e recuperados em uma população de tamanho N constante. Se β é o número médio de contatos adequados, ou seja, contatos em que houve a transmissão de doenças, de uma pessoa por unidade de tempo, então $\beta I/N = \beta i$ é a média do número de contatos com infectados por unidade de tempo de um indivíduo suscetível. Também, $\beta IS/N = \beta N i s$ é o número de novos casos por unidade de tempo devido a $S = N s$ indivíduos suscetíveis.⁸ Além disso, considera-se que o indivíduo infectado possui uma taxa de letalidade nula, ou seja, $\alpha = 0$. Considera-se também que a população é constante, isto é, existe um balanço entre a taxa de mortalidade e nascimento, o que equivale a afirmar que $d = \mu$. Por fim o modelo SIR⁹ pode ser escrito como o conjunto de equações diferenciais:

$$\begin{aligned} dS/dt &= \mu N - \mu S - \beta IS/N, & S(0) &= S_0 \geq 0, \\ dI/dt &= \beta IS/N - \gamma I - \mu I, & I(0) &= I_0 \geq 0, \\ dR/dt &= \gamma I - \mu R, & R(0) &= R_0 \geq 0, \end{aligned} \quad (2.1)$$

em que $S(t) + I(t) + R(t) = N$. Dividindo as equações em (2.1) por N , tem-se

$$\begin{aligned} ds/dt &= \mu - \mu s - \beta i s, & s(0) &= s_0 \geq 0, \\ di/dt &= \beta i s - \gamma i - \mu i, & i(0) &= i_0 \geq 0. \end{aligned} \quad (2.2)$$

⁸Em vários trabalhos considera-se o número de novos casos infectados por unidade de tempo, como sendo: βIS (Anderson e May, 1992; Bjornstad et al., 2002; Grenfell et al., 2002). Hethcote (2000) mostra que desse modo a taxa de contato β cresce linearmente com o tamanho da população, o que não se observa em várias doenças infecciosas no homem.

⁹Neste trabalho as equações diferenciais serão simuladas utilizando o método de Runge-Kutta de 4ª ordem, com tolerância relativa de 1×10^{-10} . Apesar de acreditar que tal tolerância seja suficiente, as simulações tem sua tolerância variada para verificar eventuais problemas de convergência. Uma discussão interessante a respeito do efeito do passo de integração na simulação de modelos epidemiológicos pode ser encontrada em (Moghadas e Gumel, 2003). Em (Wilson, 2000), pode-se encontrar uma excelente discussão a respeito dos aspectos computacionais da simulação de modelos ecológicos utilizando a linguagem C.

$r(t) = 1 - s(t) - i(t)$ e a área triangular Δ no plano de fase si expressa por

$$\Delta = \{(s,i) | s \geq 0, i \geq 0, s + i \leq 1\} \quad (2.3)$$

é um invariante positivo e as soluções existem em Δ para todo $t \geq 0$, de tal forma que o modelo é matematicamente e epidemiologicamente bem condicionado (Hethcote, 2000).

Analisa-se as soluções de (2.2) por meio do conceito da *taxa básica de reprodução*, R_0 , que é definida como o número médio de infecções secundárias produzidas quando um indivíduo infectado é introduzido em uma população inteiramente suscetível (Hethcote, 2000). Esse conceito é central em qualquer discussão sobre dinâmica populacional. Pode-se mostrar que um parasita é capaz de invadir e estabelecer-se em uma população de hospedeiros quando $R_0 > 1$. Para verificar isso, é necessário observar em que situação $di/dt > 0$ no modelo (2.2), ou seja, em que situação o número de indivíduos infectados aumentará. Considere a taxa básica de reprodução definida por

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu}. \quad (2.4)$$

Teorema 2.3.1 *Seja $(s(t), i(t)) \subset \Delta$ solução de (2.2). Se $R_0 \leq 1$ ou $i_0 = 0$, as trajetórias das soluções que iniciarem em Δ atingirão a situação de erradicação da doença $s = 1$ e $i = 0$. Se $R_0 > 1$, as trajetórias das soluções com $i_0 > 0$ atingirão um equilíbrio endêmico dado por $s = 1/R_0$ e $i = \mu(R_0 - 1)/\beta$.*

A Figura 2.2 (a) e (b) ilustram as duas possibilidades apresentadas no Teorema 2.3.1. Se $R_0 \leq 1$, o número de infectados tende a zero (Figura 2.2(a)) e se $R_0 > 1$, o número de infectados tende ao equilíbrio endêmico (Hethcote, 2000). O capítulo 3 apresenta uma discussão detalhada das propriedades dinâmicas do modelo SIR.

No caso de um microparasita (representado pelo modelo compartimental), R_0 é melhor descrito como sendo a média do número de infecções secundárias produzidas quando um indivíduo infectado é introduzido a uma população em que todos os indivíduos são suscetíveis. A Tabela 2.1 mostra alguns valores de R_0 para algumas doenças infecciosas durante algumas epidemias. Nota-se a grande diferença do R_0 entre países ricos e pobres para a mesma doença infecciosa.

A fração de indivíduos suscetíveis diminui quando uma infecção causada por microparasita ocorre em uma população. Eventualmente, um equilíbrio pode ser atingido, quando a taxa de indivíduos suscetíveis que se tornam infectados é igual à taxa de novos indivíduos que se tornam suscetíveis. Normalmente, considera-se o crescimento da população de suscetíveis apenas devido aos recém-nascidos, mas também pode-se incorporar no modelo a imigração ou perda de imunidade. No equilíbrio, cada infecção produz em média uma segunda infecção; isto é, a taxa de

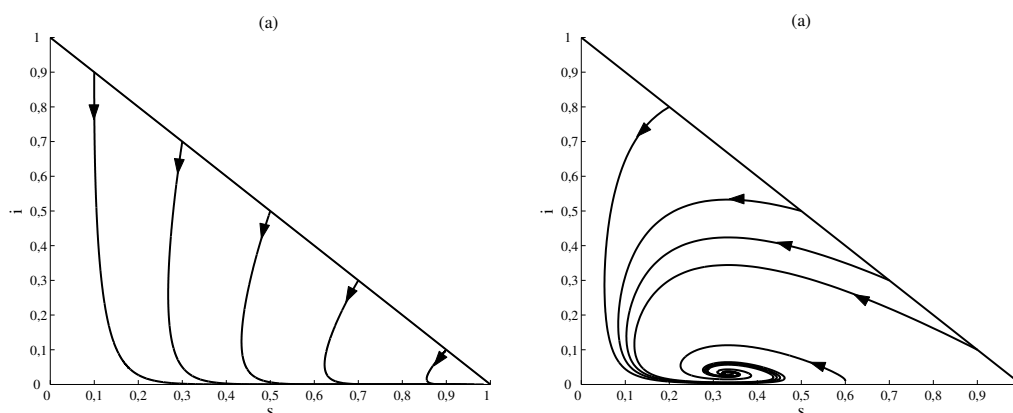


Figura 2.2: Plano de fases do modelo SIR

Plano de fases do modelo SIR para as duas situações apresentadas no Teorema 2.3.1. Os parâmetros comuns da simulação são: $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$. As condições iniciais foram escolhidas dentro da área triangular \triangle . (a) Situação de erradicação da doença: $\beta = 0,175$ e $R_0 = 0,5$. (b) Equilíbrio endêmico: $\beta = 1,05$ e $R_0 = 3$.

Tabela 2.1: Estimativas de R_0 para algumas epidemias.

Valores estimados da taxa básica de reprodução, R_0 , para alguns tipos de doenças infecciosas durante algumas epidemias (Anderson e May, 1992, p.70).

Doença	Localização Geográfica	Período	R_0
Sarampo	Reino Unido	1950–68	16–18
	Ontário, Canadá	1912–13	11–12
Rubéola	Reino Unido	1960–70	6–7
	Polônia	1970–7	11–12
	Gâmbia	1976	15–16
Poliomielite	Estados Unidos	1955	5–6
	Holanda	1960	6–7
HIV (Tipo I)	Reino Unido (Homossexuais masculinos)	1981–5	2–5
	Nairobi, Kênia (Prostitutas)	1981–5	11–12
	Kampala, Uganda (Heterossexuais)	1985–7	10–11

reprodução efetiva do parasita é $R_e = 1$. Se for assumido a mistura homogênea da população dos hospedeiros,¹⁰ o número de infecções secundárias produzidas por um indivíduo infectado é linearmente proporcional à probabilidade de contatos entre um indivíduo infectado e um indivíduo suscetível. Nesse sentido, a taxa de reprodução efetiva pode ser expressa por $R_e = R_0 s_f$, em que s_f é a parcela de indivíduos suscetíveis da população. Desse modo, no equilíbrio, $R_e = 1$, tem-se a relação:

$$R_0 s_f = 1. \quad (2.5)$$

A equação (2.5) tem importantes aplicações nos estudos epidemiológicos e ecológicos. Destaca-se que R_0 não é mensurável diretamente a partir de dados. Esse índice envolve questões econômicas, genéticas, sociais, e mesmo para esse caso, que se pode ter uma estimativa a partir do momento em que se obtém s_f , a consideração de que o sistema é homogêneo foi levada em conta, o que não é possível em várias situações.

Em algumas situações é relevante que os parâmetros das equações em (2.1) e (2.2) sejam dependentes da idade a . Isso parece evidente em doenças como o sarampo em que a taxa de infecção é muito maior em crianças, tanto pelo acréscimo de contato que elas estão sujeitas nas escolas, bem como em média, terem desenvolvido menos imunidade do que os adultos. Por outro lado, Earn et al. (2000) observaram que modelos SEIR (Suscetível-Exposto-Infectado-Recuperado) com taxa de transmissão variante no tempo comportam-se de modo praticamente idêntico aos modelos estruturados por idade. Isso indica que a sazonalidade da taxa de transmissão é mais importante do que explicitar heterogeneidade na transmissão (Earn et al., 2000). Neste trabalho, os modelos estruturados por idade não serão levados em conta.

Outros compartimentos podem ser adicionados, tais como período de latência e incubação. Hethcote (2000) traz uma ampla discussão desse tema, apresentando um dos mais gerais modelos de compartimento presentes na literatura, o MSEIR, que abrange a imunidade passiva adquirida pela mãe (M), indivíduos suscetíveis (S), expostos (E), infectados (I) e recuperados (R). A característica essencial destes modelos compartimentais, entretanto, é o fato de não se levar em conta a severidade da doença no indivíduo, ou seja, não importa a gravidade da doença, suas características nutricionais, herança genética, os indivíduos são tratados por uma abstração da média do grau de imunidade ou infecção. A seguir é apresentada uma lista de alguns modelos encontrados na literatura que fazem uso da estratégia de dividir a população em compartimentos:

- SIR: suscetível, infectado e recuperado (Satsuma et al., 2004; Korobeinikov

¹⁰Quando se considera que em média, cada indivíduo de uma população tem as mesmas propriedades epidemiológicas, diz-se que essa população é homogênea (Hethcote, 2000; Coutinho et al., 1999). O modelo proposto no capítulo 4

e Wake, 2002; Lu et al., 2002; Newman, 2002; Lloyd, 2001; Rinaldi et al., 2001; Hethcote, 2000; Stone et al., 2000; Allen, 1994);

- SI: suscetível e infectado (Allen, 1994);
- SIS: suscetível, infectado e suscetível (Moghadas, 2004; Zhou e Liu, 2003; Pastor-Satorras e Vespignani, 2001; Blount et al., 1997).
- SIRS: suscetível, infectado, recuperado e suscetível (Aiello e da Silva, 2003; Korobeinikov e Wake, 2002; Ghosh et al., 1996);
- SVI: suscetível, vacinado e infectado (Moghadas, 2004);
- SEIR: suscetível, exposto, infectado e recuperado (Moghadas, 2004; Greenman et al., 2004; Earn et al., 2002; d’Onofrio, 2002; Earn et al., 2000; Hethcote, 2000; Coutinho et al., 1999; Rhodes et al., 1997; Li e Muldowney, 1995);
- SiV: suscetível, infectado e vacinado (Zhou e Liu, 2003);
- TSIR: *Time-series SIR model*. Versão estocástica do SIR (Bjornstad et al., 2002; Grenfell et al., 2002; Finkenstadt e Grenfell, 2000).

Encontra-se também variações do modelo SIR para atender a demandas específicas. Por exemplo, Huang e Villasana (2005) incorporaram termos que levam em conta as políticas de prevenção e a transmissão da doença por meio do compartilhamento de seringas e transfusão de sangue para modelar a epidemia da AIDS. Piqueira et al. (2005) elaboraram o modelo SAIR (suscetível-antídoto-infectado-recuperado) para investigar a propagação de vírus em redes de computador. Nesse modelo, a categoria *Antídoto* designa os computadores que possuem programas de anti-vírus eficientes.

Além da distinção entre hospedeiros infectados e imunes, é importante compreender as fases da infecção da doença. A Figura 2.3 mostra a relação entre os períodos de incubação, latência e infectante para um microparasita hipotético. O período a partir do instante de infecção ao aparecimento de sintomas da doença é denominado de *incubação*. A duração dos sintomas da doença não é necessariamente sincronizada com o período em que o indivíduo é *infectante*, ou seja, o período em que o indivíduo é capaz de infectar outros indivíduos suscetíveis. Além disso, um hospedeiro pode estar infectado, mas ainda não ser infectante. O período em que o indivíduo se tornou infectado ao início do período infectante é denominado *latência*. Com respeito ao aspecto ecológico da transmissão do parasita, a soma do período medido de latência ao período médio de infecção é comumente denotada como o *tempo de geração* médio da infecção.

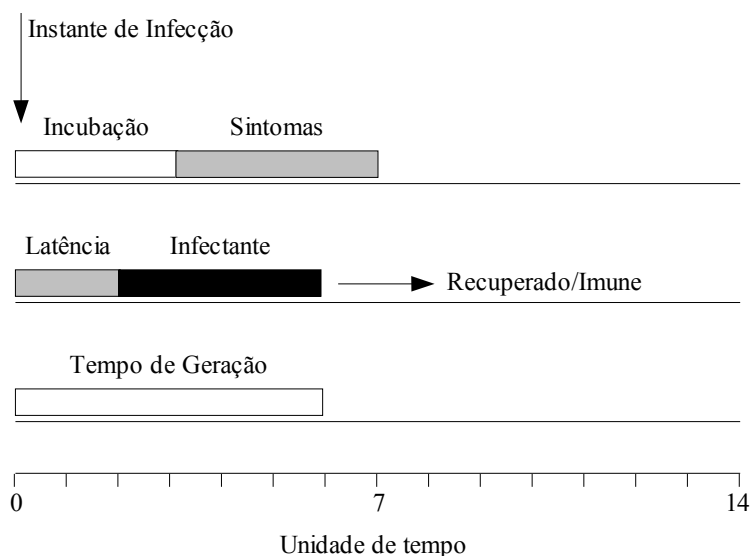


Figura 2.3: Distinção de período de incubação, latência e infectante.

Diagrama da relação entre os períodos de incubação, latência e infectante para um microparasita hipotético. Observe que o período de infectante e a duração dos sintomas da doença não são necessariamente sincronizados.

2.3.1 Transmissão Direta e Indireta

As idéias discutidas até o momento podem ser consideradas independentes dos mecanismos de transmissão. A Figura 2.4 mostra dois tipos de transmissão: direta e indireta.

Na transmissão direta, indicada na Figura 2.4(a), os estágios de transmissão do parasita passam diretamente de um hospedeiro para um outro hospedeiro. Alguns parasitas, incluindo vários vírus e bactérias, passam pelo contato direto entre hospedeiros ou pelo ar. Para a transmissão direta, os vários fatores que influenciam a taxa básica de reprodução são agrupados em um fator de transmissão geral, T_1 . A gripe e AIDS são exemplos de doenças com transmissão direta.

Quando a transmissão é indireta, como ilustrado na Figura 2.4(b), o parasita passa através de uma ou mais espécies intermediárias de hospedeiros a fim de completar seu ciclo de vida. Em casos simples, como indicado na Figura 2.4(b), a taxa básica de reprodução será o produto de fatores envolvidos na transmissão entre os hospedeiros definitivos e os intermediários, T_1 , e em seguida, dos hospedeiros intermediários para os hospedeiros definitivos, T_2 . A malária, dengue e esquistossomose são exemplos de doenças com transmissão indireta.

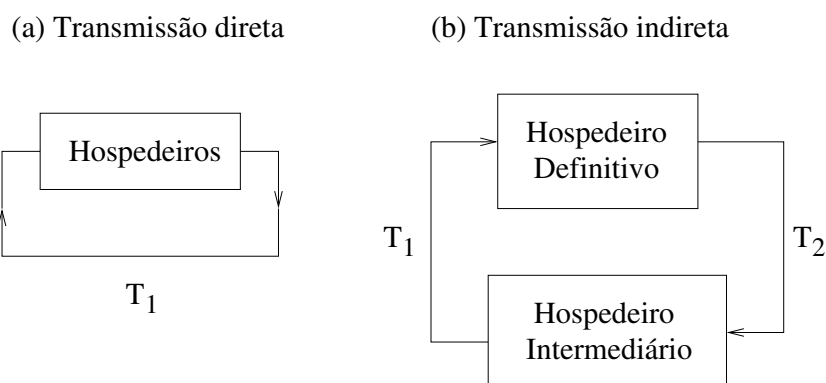


Figura 2.4: Transmissão direta e indireta.

Representação da transmissão direta e indireta. As quantidades T_1 e T_2 denotam os parâmetros para o fluxo de parasitas entre os hospedeiros definitivos e intermediários, T_1 , e entre os hospedeiros intermediários de volta para os hospedeiros definitivos, T_2 .

2.3.2 Exemplificando o Modelo SIR

O modelo SIR (2.1) ilustra algumas idéias básicas no estudo de epidemias, tais como: i) as mudanças que os programas de imunização causam; ii) a presença de outras perturbações; e iii) servem como ponto de partida para modelos mais realísticos. Normalmente, o modelo SIR é estudado sob dois aspectos. O primeiro refere-se a teoria matemática da *epidemia* que essencialmente concentra-se no estudo da introdução de indivíduos infectados em uma população de grande número de suscetíveis. O segundo aspecto está relacionado ao comportamento *endêmico* no equilíbrio ou próximo ao equilíbrio.

A Figura 2.5 mostra uma solução do modelo (2.1), ao longo de uma faixa de tempo suficientemente grande para mostrar as fases *epidêmicas* e *endêmicas*. Os parâmetros foram arbitrados de modo a permitir a visualização em uma escala linear: $\beta = 50$, $\gamma = 10 \text{ ano}^{-1}$ e $\mu = 1/70 \text{ ano}^{-1}$ e uma população de 1 milhão. Por intermédio de (2.4) e (2.5), tem-se $R_o = 5$. O decréscimo repentino na densidade de suscetíveis corresponde à epidemia clássica. O microparasita (predador) encontra uma população suscetível (presa) super-abundante; o nível de infecção cresce rapidamente; o número de infectados cresce rapidamente, levando o número de suscetíveis a um nível inferior ao equilíbrio em estado permanente ($s_f = 1/R_o$). Nesse exemplo, a oscilação é amortecida até que $s(t)$ estabiliza-se em seu valor endêmico de $s_f = 1/R_o = 0,2$, ou seja, $S_f = 200000$, pondo fim à fase epidêmica.

Na Figura 2.5 a fase epidêmica é substituída pela fase endêmica e o que se observa é que o rápido decréscimo seguido de um lento crescimento no número

de suscetíveis é substituído por um padrão senoidal ligeiramente amortecido em torno do ponto de equilíbrio. O período dessa oscilação pode se expresso por (Anderson e May, 1992, p. 127):

$$T_s \approx 2\pi\sqrt{AD}, \quad (2.6)$$

em que $A = 1/(R_0\mu)$ representa a idade média em que indivíduo é infectado na fase endêmica e $D = 1/\gamma$ é a duração da infecção.

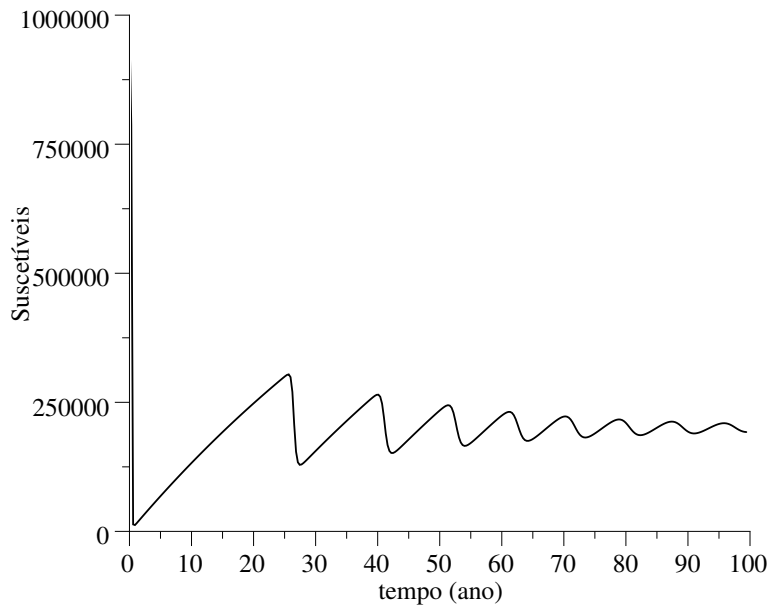


Figura 2.5: Modelo SIR – Exemplo 1.

Ilustração da relação entre as fases *epidêmicas* e *endêmicas* de uma doença infecciosa, conforme modelo SIR (2.1). Nesse simples exemplo, as oscilações são amortecidas com o tempo e o número de suscetíveis tende ao valor endêmico de $1/R_0$. Os parâmetros demográficos e epidemiológicos são: $\gamma = 10 \text{ ano}^{-1}$, $\mu = 1/70 \text{ ano}^{-1}$, $\beta = 5$ e $N = 1000000$. Rotina: `sir.m`.

Para dar mais um exemplo do comportamento do modelo SIR, considere um sistema com os seguintes parâmetros: $\gamma = 1/3 \text{ dias}^{-1}$, $\mu = 1/60 \text{ dias}^{-1}$, $\beta = 1,05 \text{ dias}^{-1}$, $N = 1 \times 10^6$, cujos dados foram retirados de (Hethcote, 2000). A expectativa de vida foi considerada baixa para ilustrar o efeito de amortecimento que o modelo SIR pode apresentar, conforme exibido na Figura 2.6.

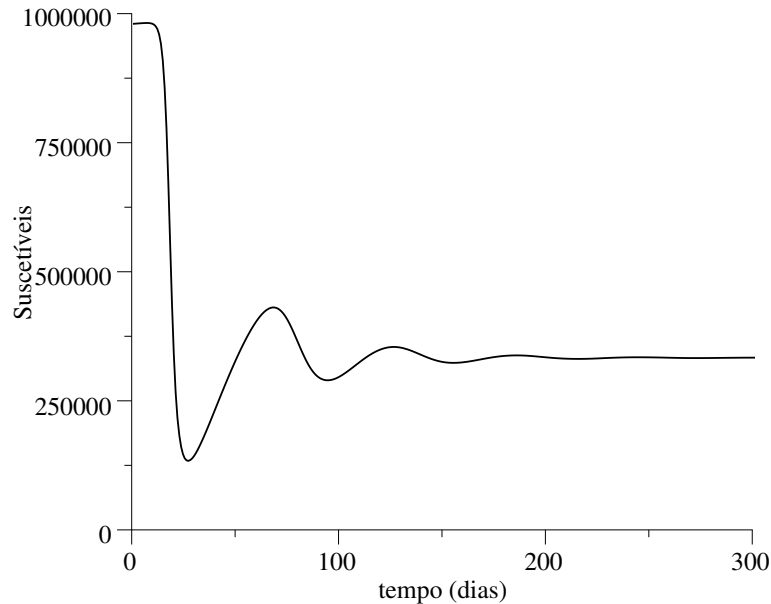


Figura 2.6: Modelo SIR – Exemplo 2.

Ilustração da relação entre as fases *epidêmicas* e *endêmicas* de uma doença infecciosa, conforme modelo SIR (2.1). A fase endêmica começa em torno do dia 200, quando não mais se observa oscilações. $\gamma = 1/3 \text{ dias}^{-1}$, $\mu = 1/60 \text{ dias}^{-1}$, $\beta = 1,05 \text{ dias}^{-1}$, $N = 1 \times 10^6$. Rotina: `sir.m`.

2.3.3 Considerações sobre o Modelo SIR

O modelo SIR (2.1) não compreende todos os fatores biológicos envolvidos na interação entre hospedeiros e microparasitas. A seguir são listados alguns fatores biológicos relevantes na análise de sistemas epidemiológicos:

- *Classe latente*: outras classes de hospedeiros podem ser acrescentadas no modelo compartimental. Uma classe normalmente adicionada é a classe *latente* que representa os indivíduos que estão infectados mas não são infecciosos.
- *Anticorpos maternos*: anticorpos maternos podem proteger recém-nascidos por um período de 3 a 9 meses. Essa característica pode ser vista como um *atraso* puro de tempo na transição entre recém-nascidos e suscetíveis.
- *Transmissão vertical*: em certas infecções pode haver a transmissão vertical que consiste na transmissão da doença da mãe diretamente para o filho,

durante o período de gestação. Korobeinikov e Wake (2002) mostram uma forma de inserir a transmissão vertical em um modelo SIR. Nesse trabalho, o crescimento de infectados é dado por $\beta SI/N + vI$, em que v é a taxa de novos indivíduos que adquiriram a doença da mãe.

- *Separação de sexos*: certas doenças são melhor descritas quando se faz uma distinção entre os sexos: S_i, I_i, R_i com $i = 1, 2$.
- *Recuperação*: a taxa de recuperação, ν é usualmente tratada como uma constante independente da idade, e $D = 1/\nu$ representa a duração da doença. Pode-se tratar esse índice de duas formas: exponencialmente ou apresentando uma descontinuidade em uma determinada idade. No primeiro caso, a incidência de infecção reduz-se (ou aumenta) exponencialmente com o aumento da idade. Na segunda abordagem, a incidência de infectados acontece até uma idade crítica.
- *Perda de imunidade*: o modelo (2.1) assume que a imunidade, uma vez adquirida, é por toda a vida. A perda da imunidade pode ser incluída no modelo básico em termos de taxa de transição entre a classe imune e a classe de suscetíveis.
- *Mortalidade natural*: a taxa de mortalidade d assume que a probabilidade de um indivíduo sobreviver até uma idade a decresce exponencialmente com a (esse tipo de consideração é chamada de Sobrevivência do Tipo II). Para humanos, principalmente em países desenvolvidos uma aproximação melhor é considerar que cada indivíduo vive até uma idade L , e logo após essa idade morre (Sobrevivência do Tipo I) (Anderson e May, 1992).
- *Transmissão*: a força da infecção λ é a taxa per capita de aquisição de infecção. Como conseqüência, $\lambda(t)\Delta t$ representa a probabilidade que uma pessoa suscetível seja infectada no intervalo de tempo Δt . Às vezes, λ pode ser deduzido diretamente ou indiretamente de dados epidemiológicos. Em outros contextos, é interessante associar λ , mesmo que de modo linear, ao número total de infectados:

$$\lambda = \beta \int_0^{\infty} I(a, t) da, \quad (2.7)$$

em que β é o parâmetro de transmissão, que combina fatores epidemiológicos, ambientais e sócio-econômicos.

- *Sazonalidade*: vários microparasitas apresentam características sazonais na transmissão. Tais características derivam de efeitos da temperatura, umi-

dade, aspectos sociais, entre outros. Um exemplo comum é o período escolar, que coloca um enorme número de crianças em contato umas com outras (Bauch e Earn, 2003; Bjornstad et al., 2002; Lloyd, 2001; Hethcote, 2000).

- *Estado nutricional*: os índices de mortalidade, taxa de recuperação, transmissão, perda de imunidade são amplamente influenciados pelo estado nutricional do hospedeiro. Um indivíduo em condição miserável, quando comparado com um indivíduo em boas condições alimentares, possui uma probabilidade muito maior de adquirir uma doença infecciosa e apresenta uma resposta mais lenta e menos efetiva do sistema imunológico, além de taxas mais elevadas de morte causadas pelas doenças (Earn et al., 2002).
- *Mistura homogênea*: um dos fatores mais questionáveis no modelo (2.1) é a consideração de que cada par de indivíduos tem a mesma probabilidade de estar em contato (Anderson e May, 1992; Murray, 1993). Em particular, se λ for expresso por (2.7), novas infecções aparecem a uma taxa que depende apenas do produto do número total de suscetíveis e infectados, βSI . Estes usando dados epidemiológicos, entretanto, mostram fortes evidências de não-homogeneidades associadas a diferenças entre idades, localização geográfica, fatores sociais e culturais, características genéticas, entre outros fatores.
- *Evidência empírica para não-homogeneidade*: a consideração da mistura homogênea leva à predições imprecisas quando a doença em estudo tem a taxa de transmissão altamente ligada com a idade. Esse é o caso do sarampo, em que a taxa de transmissão é muito maior para indivíduos entre 5 e 15 anos.
- *Doenças sexualmente transmissíveis*: a heterogeneidade no grau de atividade sexual em uma população deve ser considerada para uma compreensão mais efetiva das doenças sexualmente transmissíveis. Para isso foi desenvolvido o conceito de super-transmissores, que são grupos de pessoas dentro da população que possuem uma taxa de transmissão muito mais elevada do que os demais. Recentemente, doenças sexualmente transmissíveis são estudadas usando-se o conceito de redes sociais (Newman, 2002; Pastor-Satorras e Vespignani, 2001).
- *Heterogeneidade espacial*: essa é uma característica muito importante na dinâmica espacial de doenças infecciosas, particularmente no projeto de programas de vacinação. Foi observado que determinadas doenças infecciosas possuem taxas de transmissão com alta variabilidade em regiões geográficas diferentes, mesmo dentro de um mesmo país (Grenfell et al., 2001).

2.4 Classes de Modelos

Hurd e Kaneene (1993) desenvolveram um método de classificação da epidemiologia que possibilita uma visão geral da área, baseada em seis características principais (Hurd e Kaneene, 1993): (1) a perspectiva causal do modelo; (2) como o modelo leva em conta o acaso; (3) perspectiva de aplicação; (4) tratamento matemático do tempo; (5) tratamento computacional dos indivíduos; (6) método de determinação da solução. Neste trabalho, inclui-se o *uso de informação auxiliar* como uma nova categoria. Cada uma destas características pode assumir dois valores, conforme visto na Figura 2.7.

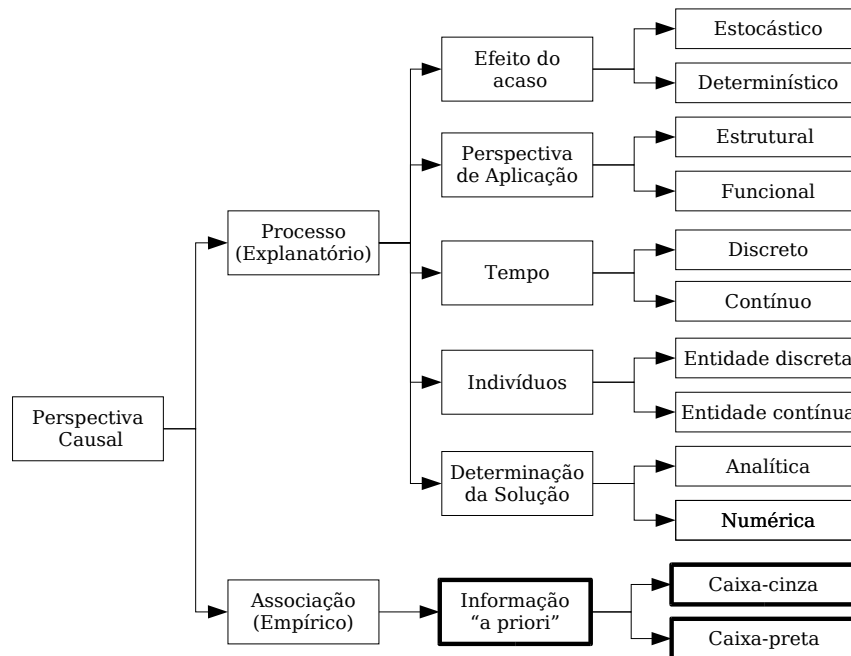


Figura 2.7: Classificação de modelos epidemiológicos

Classificação de modelos epidemiológicos proposta por (Hurd e Kaneene, 1993). Os blocos em destaque foram categorias acrescentadas neste trabalho.

A perspectiva causal parte da premissa que todo efeito pressupõe uma causa. O pesquisador, por intermédio de *associações*, pode encontrar a relação de causalidade sem o conhecimento prévio do processo que conduz o fenômeno em observação. Quando há interesse em explicar o fenômeno por meio de hipóteses tomadas como premissas, deve-se utilizar a estratégia de *processo*.

Quanto ao modo de tratar o acaso, um modelo pode ser estocástico ou determinístico. No primeiro caso, o modelo inclui variáveis estocásticas, conferindo ao sistema uma determinada distribuição probabilística (Spiegel, 1971). Essa abordagem incorpora a incerteza, que para alguns autores é intrínsecos aos sistemas epidemiológicos (Alonso, 2004; Bjornstad et al., 2002; Grenfell et al., 2002). Modelos determinísticos, por outro lado, fornecem o mesmo resultado toda vez que forem simulados com as mesmas condições iniciais. Modelos determinísticos são adequados para verificar a sensibilidade do sistema à variação de certos parâmetros (Diekmann et al., 1998).

Ao levar em conta a aplicação, tem-se os seguintes tipos de modelos. Modelos estruturais são usados para modelar os mecanismos de transmissão da doença. Modelos funcionais são usados para avaliar aspectos quantitativos do processo e fazem uso de análises estatísticas. Como será visto em seguida, essa classificação é ligeiramente semelhante a nova categoria proposta neste trabalho, o *uso de informação auxiliar* (Nepomuceno et al., 2005a, 2004, 2003b; Nepomuceno, 2002).

A próxima característica de um modelo está relacionada com o tratamento matemático do tempo. Um modelo é discreto ou contínuo. Modelos discretos dividem o tempo em unidades geralmente de duração igual e empregam equações de diferença (Satsuma et al., 2004; Finkenstadt e Grenfell, 2000; Allen, 1994). São modelos que permitem informar e comparar o número de indivíduos infectados a cada instante de tempo. Modelos de tempo contínuo consideram o tempo como uma variável contínua e usam equações diferenciais para expressar taxas instantâneas de variação (Moghadas, 2004; Greenman et al., 2004; Earn et al., 2002; Hethcote, 2000). Os modelos contínuos são mais fáceis de serem analisados do que os modelos discretos. Por isso, os modelos contínuos são normalmente empregados a princípio, e em seguida, se necessário, utiliza-se algum método de discretização (Satsuma et al., 2004).

Quanto ao tratamento do indivíduo, o modelo pode ser classificado como de entidade discreta ou entidade contínua. No primeiro caso, o indivíduo é tratado um a um, e o resultado de uma população é a soma do comportamento de cada indivíduo. Esse tipo de modelo pode se tornar extremamente complexo (Balthrop et al., 2004), mas permite que heterogeneidades na população possam ser levadas em conta. O modelo de entidade contínua trata o número de indivíduos, em qualquer estágio, como um número real, normalmente tratando a população como homogênea (Ruan e Wang, 2003; Fulford et al., 2002). Entretanto, mesmo utilizando equações contínuas e o princípio de ação de massa, o uso de expoentes, na taxa de incidência de indivíduos infectados (veja modelo (2.1)), produzindo $\beta I^{\alpha_1} S^{\alpha_2} / N$, permite levar em conta algumas características de heterogeneidade. Para exemplificar, suponha $0 < \alpha_1 < 1$ e $\alpha_2 = 1$. Nesse caso, um aumento de indivíduos infectados diminui a taxa de infecção de novos infectados. Isso pode ocorrer na

Tabela 2.2: Três tipos de modelos para sistemas epidemiológicos.

Três tipos de modelos gerais de epidemiologia e respectivos exemplos. Maiores detalhes podem ser encontrados em (Hurd e Kaneene, 1993), onde os autores apresentam uma extensa lista de trabalhos abordando os modelos aqui citados.

Tipo	Exemplo ou Área de Origem
Cadeia Binomial	<i>Greenwood</i> <i>Reed-Frost</i> <i>Elveback</i> Autômato celular ^a <i>Markov</i>
Ação de massa	Equação de diferença Equação diferencial
Sistêmicos	Teoria de redes Teoria da difusão Teoria de controle Teoria de jogos Operação e otimização.

^aEsse exemplo foi incluído neste trabalho. Aplicação de célula autômata em epidemiologia pode ser vista em (Satsuma et al., 2004; Alves et al., 2004). Outras abordagens semelhantes incluem: sistema de iteração de partículas (Krone, 2004), sistemas multi-agentes (Gordon, 2003) e modelos baseados em indivíduos (Keeling e Grenfell, 2000; Grimm, 1999; Lomnicki, 1999). Esse último exemplo será investigado no capítulo 4.

disseminação do vírus da artrite encefalite caprina (Pinheiro et al., 2001), em que os indivíduos infectados perdem mobilidade, e portanto diminuem a taxa de contato com outros indivíduos suscetíveis. Em modelos determinísticos, o princípio de ação de massa também é criticado por induzir a afirmação de que a probabilidade de dois indivíduos possuírem repetidos contatos é praticamente nula. Essa afirmação, entretanto, não é observada empiricamente (Diekmann et al., 1998).

As soluções dos modelos podem ser obtidas analiticamente ou por métodos numéricos. Soluções analíticas são encontradas por meio de relações explícitas entre as variáveis de interesse. As soluções numéricas, por sua vez, são encontradas usando-se substituições numéricas e apresentam como principal desvantagem a precisão e convergência dependentes do passo de integração. Em (Moghadas e Gumel, 2003), os autores apresentam uma interessante discussão a esse respeito, mostrando para que limites de passo de integração a solução converge. De um modo geral, soluções analíticas são preferenciais. Quando não for possível obtê-las, é necessário avaliar a convergência e precisão das soluções.

O uso de informação auxiliar está associado ao conhecimento de caracterís-

ticas do processo do sistema e a construção de modelos a partir de dados medidos, também chamado de *identificação de sistemas* (Aguirre, 2004; Garcia, 1997; Ljung, 1987). Caso se utilize apenas dados, o modelo será considerado *caixa-preta*. Se outras informações do sistema forem utilizadas adicionalmente aos dados, o modelo será *caixa-cinza*.

Hurd e Kaneene (1993) propõem uma outra sistemática para classificação de modelos em epidemiologia. A Tabela 2.2 apresenta a classificação proposta por esses autores, em que há três tipos gerais: *cadeia binomial*, *ação de massa* e *modelos de sistemas*. Apesar dessas categorias serem um tanto quanto genéricas, a classificação apresentada tem a relevância de destacar a ação de massa e ilustrar um variado elenco de alternativas para modelagem epidemiológica.

2.5 Controle na Epidemiologia

O controle de epidemias é um tema amplamente estudado (Bartlett, 1957; May, 1976; Wickwire, 1977; Asachenkov et al., 1994; Finkenstadt e Grenfell, 2000; Bjornstad et al., 2002; Grenfell et al., 2002). De modo geral, as doenças infecciosas podem ser controladas por *vacinação* e por *isolamento dos indivíduos infectados* (Matthews et al., 2003). O interesse em controlar uma epidemia abrange desde a erradicação de doenças ao estudo de medidas de segurança contra ataques de bioterrorismo (Ferguson et al., 2003; Koopman, 2002).

A seguir, algumas estratégias de controle de epidemias são apresentadas (Ferguson et al., 2003). Tais estratégias podem ser utilizadas também para o controle de epidemias e prevalência de doenças infecciosas (Kretzschmar et al., 2004; Matthews et al., 2003; Keeling et al., 2003; Cox et al., 2003; Newman, 2003). A implementação de vacinação ou outros programas de imunização tem dois efeitos principais. O primeiro é o efeito direto da transmissão de indivíduos da classe suscetível para a classe imune. O segundo, menos evidente, está relacionado ao enfraquecimento do poder de infecção, λ . Uma importante consequência do segundo efeito é que não é necessário imunizar 100% da população para se erradicar a doença. Uma vez que a vacinação tenha atingido um valor crítico, os microparasitas serão incapazes de manter $R_0 > 1$. Como na prática é impossível vacinar todos os indivíduos de uma população, essa consequência é muito importante para os programas de erradicação.

Com as considerações acima, pode-se estabelecer um critério para erradicação de uma doença infecciosa. Considere que a proporção p da população foi imunizada. No equilíbrio, a população suscetível remanescente é inferior a $s_f = 1 - p$. A taxa de reprodução efetiva do microparasita é então

$$R_e \leq R_0(1 - p). \quad (2.8)$$

Para que a doença infecciosa não se mantenha, é necessário que $R_e < 1$. Essa consideração leva a proporção crítica da população a ser imunizada para atingir-se a erradicação:¹¹

$$p_c = 1 - (1/R_0). \quad (2.9)$$

Considerando os dados da Tabela 2.1, estima-se que para a erradicação da Poliomielite nos Estados Unidos em 1955 seria necessário vacinar 80% da população. Enquanto para erradicar o sarampo¹² no Reino Unido na década de 1960 seria necessário vacinar aproximadamente 95% da população.¹³

O início de um programa de imunização pode ser visto como uma perturbação ao sistema hospedeiro–parasita. A imunização pode provocar oscilações, ou seja, a incidência de infecção não decrescerá suave e monotonicamente a um ponto de equilíbrio, inferior ao anterior, ou a zero (caso a erradicação seja atendida).

Para ilustrar a dinâmica que ocorre após a imunização, será analisado o efeito da imunização no modelo SIR (2.1). No instante $t = 0$, o programa de controle é introduzido e imuniza a proporção p da população. O efeito da imunização pode ser analisado com uma diminuição do número de indivíduos que podem se tornar suscetíveis. Considerando que $p \in [0,1]$, basta levar em conta a ação da vacinação que torna indivíduos suscetíveis em indivíduos recuperados a uma taxa $p\mu N$. O modelo resultante é

$$\begin{aligned} dS/dt &= \mu N - p\mu N - \mu S - \beta IS/N, & S(0) &= S_0 \geq 0, \\ dI/dt &= \beta IS/N - \gamma I - \mu I, & I(0) &= I_0 \geq 0, \\ dR/dt &= \gamma I - \mu R + p\mu N, & R(0) &= R_0 \geq 0, \end{aligned} \quad (2.10)$$

em que p é a proporção de indivíduos infectados, N é o número total de indivíduos, β é a taxa de transmissão, μ é taxa de novos suscetíveis, sendo que para manter a população constante faz-se a taxa de mortalidade $d = \mu$ e γ é a taxa de indivíduos infectados que são recuperados.

Para verificar o efeito da ação da imunização, simulou-se uma campanha de vacinação na população com as características demográficas e epidemiológicas: $N = 2 \times 10^6$ (uma cidade do porte de Belo Horizonte), $\mu = 1/70$ ano⁻¹; $\gamma =$

¹¹Kribs-Zaleta e Velasco-Hernandez (2000) afirmam que para um modelo SIS bidimensional que leva em conta o acoplamento entre duas populações, reduzir R_0 a valores inferiores a um, não garante a erradicação da doença.

¹²O sarampo ainda não foi erradicado e infelizmente, segundo Hethcote (2000), com a vacinação atual, que contempla cerca de 72%, essa doença não será erradicada nos próximos anos.

¹³Moghadas (2004) afirma que a redução de R_0 para valores menores que a unidade não garante a erradicação da doença. Esse resultado diverge de vários trabalhos existentes na literatura (Hethcote, 2000; Anderson e May, 1992). Os argumentos de Moghadas aparentemente são bastante convincentes, pois de modo diferente que seus antecessores procura verificar a estabilidade de pontos fixos do sistema globalmente por meio do índice de Poincaré (Monteiro, 2002; Moghadas, 2004).

24 ano^{-1} ; $\beta = 408,24 \text{ ano}^{-1}$; e por conseguinte $R_0 = 17$. Os valores de R_0 e γ são correspondentes aos valores obtidos para sarampo no período de 1950–60 (Anderson e May, 1992, p.70).

O sistema foi simulado por meio do modelo (2.10). A vacinação começa no instante $t = 10$ anos. Três surtos de epidemia ocorrem para $t < 10$, como ilustrado na Figura 2.8. Duas situações estão mostradas: o sistema sem vacinação ($p = 0$) e com uma taxa de vacinação de $p = 0,85$. No primeiro caso, o sistema ficará estável em um ponto de equilíbrio endêmico, com número constante de infectados igual a 1140. No segundo caso, os surtos diminuíram muito, mas esse valor ainda não é suficiente para erradicar a doença, sendo que o valor em que o número de infectados se estabiliza é aproximadamente igual a 100 casos¹⁴. É interessante notar que imunizando 85% da população ocorre uma significativa mudança na periodicidade das epidemias durante o período transitório, ou no período inter-epidêmico. Apenas para os valores acima de 94,1% de imunização é que a doença, nesse exemplo, seria erradicada, conforme equação (2.9).

A vacinação conforme proposta em (2.10) implica na vacinação dos indivíduos suscetíveis em tempo contínuo, o que economicamente, socialmente e logisticamente é impraticável. Apesar desse fato, o estudo teórico da vacinação em modo contínuo é relevante (Satsuma et al., 2004; Bjornstad et al., 2002). A vacinação deve ocorrer em certos períodos pré-determinados e levar em conta aspectos financeiros e logísticos. A próxima seção apresenta uma breve revisão bibliográfica das técnicas de controle empregadas na epidemiologia.

2.5.1 Principais Técnicas

De um modo geral as principais técnicas de controle de epidemia baseiam-se em imunização (vacinação) ou isolamento dos indivíduos infectados. Tais técnicas são também estudadas para garantir segurança contra ataques bioterroristas. Ferguson et al. (2003) apresentam uma lista de estratégias de controles, resumidas a seguir:

- *Isolamento/Quarentena*: quarentena e isolamento de suspeitos e casos confirmados. Essa estratégia foi usada, por exemplo, no controle da SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) (Lipsitch et al., 2003; Riley et al., 2003).
 - *Prós*: se o isolamento for adequado, esse método é altamente eficiente.
 - *Contras*: instalações para o isolamento e medidas compulsórias são necessárias.

¹⁴No capítulo 4, será mostrado que existe uma probabilidade não nula para a erradicação da doença, mesmo em situações como essa.

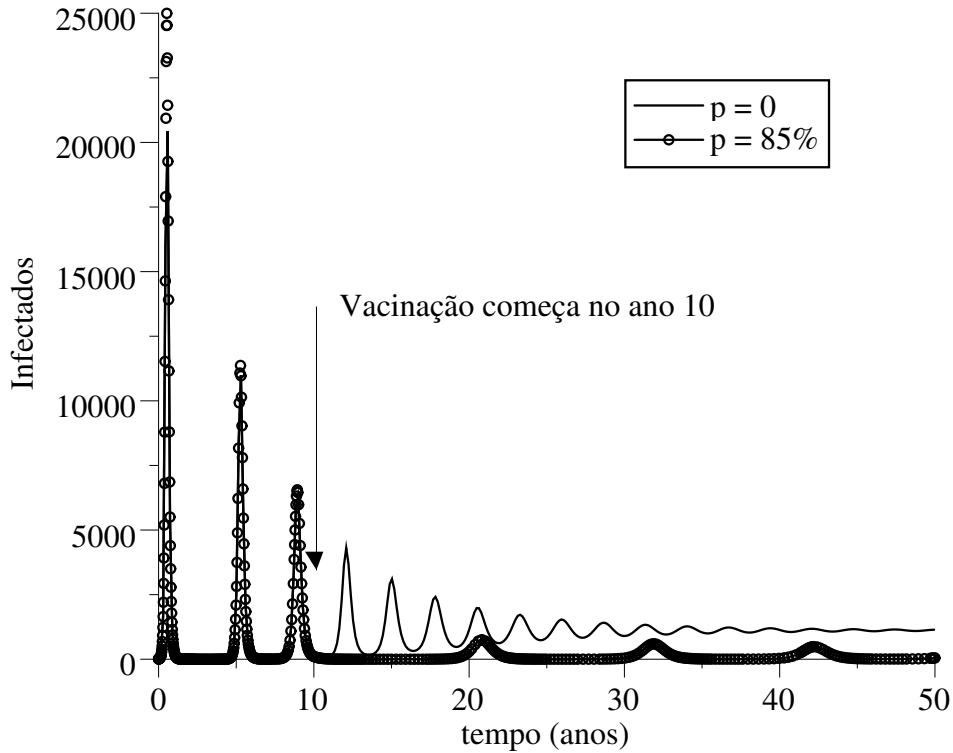


Figura 2.8: Dinâmica após vacinação do modelo SIR

Dinâmica do modelo SIR com aplicação de vacinação. Duas situações são analisadas: $p = 0$ e $p = 0,85$. Os demais parâmetros são: $N = 2 \times 10^6$ (uma cidade do porte de Belo Horizonte), $\mu = 1/70 \text{ ano}^{-1}$; $\gamma = 24 \text{ ano}^{-1}$; $\beta = 408,24 \text{ ano}^{-1}$; e por conseguinte $R_0 = 17$. Ver discussão no texto. Rotina: `sirv.m`.

- *Restrição de movimentos*: quarentena das vizinhanças de um infectado.
 - *Prós*: uso potencial para conter pequenas epidemias. Foi usado na epidemia da gripe asiática.
 - *Contras*: deve-se também vacinar, para evitar maiores epidemias. O controle é difícil e coercivo.
- *Vacinação em anel*: vacina-se todos que tem contato com um infectado.
 - *Prós*: minimiza o uso de vacina, e dessa forma, a mortalidade devido a efeitos colaterais.

- *Contras*: contatos precisam ser encontrados rapidamente. O rastreamento precisa ser efetivo.
- *Vacinação objetiva*: determina-se uma área específica de vacinação.
 - *Prós*: altamente efetiva durante a campanha de erradicação.
 - *Contras*: risco da epidemia ocorrer em áreas não cobertas pela vacinação.
- *Vacinação em massa*: vacinação de uma população inteira.
 - *Prós*: efetiva em parar a proliferação da doença.
 - *Contras*: grande número de indivíduos precisa ser vacinado.
- *Vacinação Profilática*: a vacinação deve ocorrer antes da epidemia.
 - *Prós*: efetiva no combate a proliferação em larga escala.
 - *Contras*: alto custo financeiro e contínuo efeito colateral se for usada na maioria da população.

Os trabalhos (Gersovitz e Hammer, 2004; Matthews et al., 2003; Souza et al., 2000; Clancy, 1999; Blount et al., 1997) partem de modelos compartimentais e estão preocupados em *otimizar* a ação de controle, seja para reduzir o tempo gasto para erradicar a doença, seja para diminuir os custos associados à própria ação de controle (vacinação) e número de infectados. No restante desta seção, apresenta-se uma breve lista de alguns trabalhos que aplicam técnicas de controle ao problema de doenças infecciosas.

Earn et al. (1998) estudam como determinadas espécies persistem enquanto outras são extintas. Esse trabalho é relevante no cenário da epidemiologia, pois pode-se relacionar agentes infectantes e hospedeiros como espécies em competição. Os autores apresentam uma discussão da associação entre caos e persistência de doenças infecciosas, mas sem mostrar fortes argumentos para tanto. Uma questão apresentada sobre o aumento da taxa de vacinação é que acima de um determinado valor, a vacinação obtém $R_0 < 1$. Entretanto, os autores afirmam que em situações onde há acoplamento entre populações de cidades por meio de migração, a obtenção de $R_0 < 1$ não garante erradicação da doença. Nesse trabalho, o uso de pulsos (campanhas) periódicas de vacinação em massa (veja referências em (Earn et al., 1998) e também nos trabalhos (Zhou e Liu, 2003; d’Onofrio, 2002; Lu et al., 2002; Stone et al., 2000) é apresentada como solução promissora.

Há vários trabalhos em que se procura caos em sistemas epidemiológicos (Upadhyay et al., 1998; Upadhyay e Rai, 1997). Aparentemente essa é uma questão ainda sem uma resposta conclusiva. Sugihara, em dois de seus trabalhos (Sugihara, 1994; Sugihara e May, 1990) aponta um mecanismo baseado na predição

de séries temporais para verificação de caos. A partir de um modelo não-linear da série, observa-se a variação do erro de estimação. Caso esse erro não seja dependente do tempo, a série está mais associada a flutuações de origem aleatória. Se por outro lado, a série possuir dependência temporal no erro de estimação, Sugihara afirma que esse é um forte indício de que a série é caótica. Essa metodologia, apesar de bastante citada na literatura, apresenta um sério problema na identificação do modelo. Séries temporais epidemiológicas normalmente possuem poucos dados e incertezas associadas a erros de medição, tornando muito difícil a identificação de um modelo. Por outro lado, há autores, como Alonso (2004), que defendem a natureza estocástica dos processos epidemiológicos, ao invés de caos. Evidências empíricas de caos em sistemas populacionais foram obtidas por Cushing et al. (2003) que, apesar das diferenças com os sistemas epidemiológicas, reforça a procura por caos.

Apesar de não se saber ao certo se sistemas epidemiológicos apresentam caos, essa discussão é relevante por dois aspectos. Primeiro, o controle de caos é uma área de grande interesse na comunidade científica, com estratégias bem desenvolvidas e utilizadas (Ott et al., 1990; Rai e Upadhyay, 2004; Cushing et al., 2003; Macau e Grebogi, 2002; Blasius e Stone, 2000). Caso seja confirmada a presença de caos em sistemas epidemiológicos, o controle de doenças infecciosas poderia ser feito utilizando técnicas como a OGY (Ott et al., 1990). Em segundo lugar, a presença de caos é sugerida como um fator para a prevenção de extinção global de populações, permitindo a prevalência de doenças infecciosas (a população de vírus não seria extinta, na presença de caos e na ausência de alguma ação efetiva de controle), como é sugerido em outros trabalhos (Keeling e Grenfell, 2002a; Gamarra et al., 2001; Earn et al., 1998; Keeling e Grenfell, 1997).

Uma revisão das aplicações de teoria de controle em epidemiologia pode ser encontrada nos trabalhos (Behncke, 2000) e (Wickwire, 1977). O controle ótimo também é utilizado no tratamento da AIDS, caso em que dosagens dos remédios são otimizadas (Felippe de Souza et al., 1999; Caetano e Yoneyama, 2002). Gersovitz e Hammer (2004) trazem um rigoroso estudo sobre controle ótimo aplicado em epidemiologia, traçando a relevância para os aspectos econômicos e em (Felippe de Souza e Yoneyama, 1994) os autores apresentam um estudo envolvendo custos de campanha de conscientização e seus resultados, aspecto mais abstrato do controle de epidemias, que mesmo pela sua dificuldade intrínseca merece atenção.

Blount et al. (1997) apresentam uma estratégia de controle ótimo para um modelo SIS discreto e determinístico. Os autores apresentam o modelo SIS na sua forma discreta. Eles também usam a função *round* (arredondar) para que o número de indivíduos suscetíveis e infectados sejam números inteiros. As equações

obtidas por esta estratégia são:

$$\begin{aligned}
 I_t &= N - S_t \\
 I_t^{\text{new}} &= \text{Round} \left(\frac{\beta(u_t) I_t S_t}{N - 1} \right), \\
 S_t^{\text{new}} &= \text{Round}(\tau I_t), \\
 S_{t+1} &= S_t - I_t^{\text{new}} + S_t^{\text{new}},
 \end{aligned} \tag{2.11}$$

em que S e I representam os indivíduos suscetíveis e infectados; o índice t representa um instante determinado; τ é a taxa de recuperação de indivíduos infectados. O índice ^{new} indica o número de novos suscetíveis e infectados entre o instante t e $t + 1$. Como a ação de controle diminui a taxa de transmissão, Blount et al. associaram β à ação de controle, tornando $\beta(u_t)$. Em seguida, a função custo foi determinada levando em conta o custo por cada novo caso de infecção, $C_{I_{\text{new}}}$, e o custo pela ação de controle em cada indivíduo infectado $C_u(I_t)$. Assim o custo em t pode ser expresso por:

$$\begin{aligned}
 C_t &= C_{I_{\text{new}}} I_t^{\text{new}} + C_u(I_t) u_t \\
 &= C_{I_{\text{new}}} \text{Round} \left(\frac{\beta(u_t) I_t S_t}{N - 1} \right) + C_u(I_t) u_t.
 \end{aligned} \tag{2.12}$$

Considerando que o custo de controle de I aumenta, quando I tende a zero, pode-se adotar: $C_u(I) = N/(I + 1)$, e a equação (2.12) ao longo de um período $[0, T]$, torna-se o custo total expresso por:

$$C_{\text{total}} = \sum_{t=0}^{T-1} \left(C_{I_{\text{new}}} \text{Round} \left(\frac{\beta(u_t) I_t S_t}{N - 1} \right) + \frac{N}{I + 1} u_t \right). \tag{2.13}$$

O problema de controle ótimo pode ser então formulado da seguinte forma:

$$\begin{aligned}
 &\text{Min}_u C_{\text{total}}(u) \\
 &\text{sujeito a } \begin{cases} \sum_{t=0}^{T-1} u_t \leq U_{\text{max}} \\ u_t \in \{0, 1\}, \end{cases}
 \end{aligned} \tag{2.14}$$

em que u_t , para simplificação, pode assumir valor 0 ou 1. Em (Blount et al., 1997), os autores utilizam dois métodos para solução de (2.14): programação não-linear e programação dinâmica.

Uma outra forma de se apresentar o controle em epidemiologia é a vacinação por pulsos (*pulse vaccination*), cujo estudo teórico foi inicializado por Agur et al. (1993) e expandido e analisado mais profundamente em vários outros trabalhos

(Zhou e Liu, 2003; d'Onofrio, 2002; Lu et al., 2002; Stone et al., 2000; Clancy, 1999; Earn et al., 1998). Clancy (1999) aplica técnicas de controle ótimo, mas a ação de controle é descrita sob a forma de pulsos. A formulação da vacinação por pulsos é a seguinte. Considere o modelo SIR (2.1), re-escrito aqui para comodidade do leitor.¹⁵

$$\begin{aligned} dS/dt &= \mu N - \mu S - \beta IS/N, \\ dI/dt &= \beta IS/N - \gamma I - \mu I, \\ dR/dt &= \gamma I - \mu R. \end{aligned}$$

A vacinação contínua substitui μN em (2.1) por $\mu(1-p)N$, conforme (2.10). A abordagem da vacinação de pulsos torna a ação de controle discreta. Considerando um trem de pulsos, nos instantes ($n = 1, 2, 3, \dots$), o seguinte sistema é obtido, em que $R = N - S - I$, foi omitido por simplificação:

$$\begin{aligned} dS/dt &= \mu N - \mu S - \beta IS/N, \\ dI/dt &= \beta IS/N - \gamma I - \mu I, \quad t \neq 1, 2, \dots, \\ dR/dt &= \gamma I - \mu R, \\ S(n) &= (1 - p_k)S(n^-), \\ I(n) &= I(n^-), \\ R(n) &= R(n^-) + p_k S(n^-), \end{aligned} \tag{2.15}$$

em que p_k é a proporção de indivíduos vacinados no instante $n \in \mathbb{Z}$. Imediatamente após cada pulso de vacinação, o sistema (2.15) atinge um novo estado sem ser afetado pela vacinação até que um outro pulso seja aplicado. No intervalo de tempo entre os instantes n e $n + 1$, o sistema (2.15) define um problema de valor inicial para o sistema de equações diferenciais. Em cada pulso discreto de tempo $t = n$, as soluções do sistema são alteradas da condição $[S(n^-), I(n^-), R(n^-)]$ para $[S(n), I(n), R(n)]$. Zhou e Liu (2003) apresentam as condições para que o sistema (2.15) possua estabilidade global para a erradicação da doença.

Por meio de (2.4) e (2.8), percebe-se que a recorrência de novas epidemias pode ser evitada ao garantir que

$$S \leq S_c = \frac{\mu + \gamma}{\beta} N. \tag{2.16}$$

Para atingir esse fim, a vacinação deve ocorrer sempre que S exceder o valor crítico S_c ou com uma frequência inferior à idade de aquisição da infecção (ver

¹⁵Na formulação original, Agur et al. (1993) utilizaram o aumento do número de infectados como sendo βIS . Conforme discutido na seção 2.3, a taxa de transmissão não cresce linearmente com a população para várias doenças infecciosas. Assim, adequou-se a formulação de Agur e colaboradores, para a formulação adotada neste trabalho.

(Agur et al., 1993) para demonstração). As Figuras 2.9 e 2.10 mostram uma implementação da técnica de vacinação por pulso no mesmo modelo apresentado na Figura 2.8. Zhou e Liu (2003) afirmam que tal procedimento é mais eficiente que os estudos da vacinação por pulso ainda estão no início.

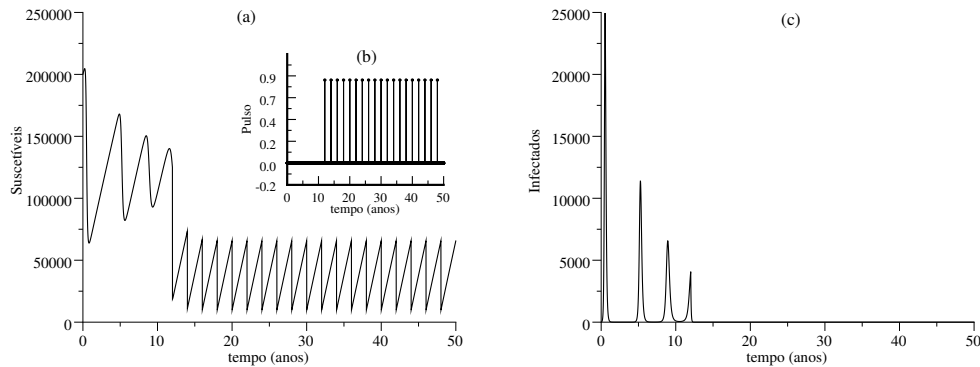


Figura 2.9: Vacinação por pulsos – período constante

Vacinação por pulsos do modelo SIR (2.15) utilizando pulsos com intervalos constantes e abaixo do valor crítico, $S_c = 1,1765 \times 10^5$. (a) Suscetíveis. (b) Pulsos de vacinação com $p_k = 0,85$ iniciados em $t = 10$. (c) Infectados. Os demais parâmetros são: $N = 2 \times 10^6$, $\mu = 1/70 \text{ ano}^{-1}$; $\gamma = 24 \text{ ano}^{-1}$; $\beta = 408,24 \text{ ano}^{-1}$. Rotina: `sirpv.m`.

O controle de epidemias é também largamente estudado para a análise da situação dos países (principalmente Estados Unidos e Europa) contra o ataque de armas biológicas, o chamado bioterrorismo (Ferguson et al., 2003; Koopman, 2002; Cox et al., 2003). Nesses estudos, deseja-se avaliar a dimensão de uma eventual epidemia e atuar no controle corretivo (ação após a ocorrência de uma epidemia) e controle preventivo (ação na tentativa de prevenir uma epidemia) (Keeling et al., 2003).

Um dos trabalhos que mais apresenta relação entre a epidemiologia e a engenharia é o trabalho produzido por Ghezzi e Piccardi (1997). Nesse trabalho, o controlador PID (Proporcional, Integral, Derivativo) (Ogata, 2003; Dorf e Bishop, 2001), segundo os autores, foi empregado pela primeira vez para fins de atenuação de caos, considerado presente em sistemas epidemiológicos. A vacinação é considerada contínua e simulações computacionais evidenciam a estabilidade global para a situação livre de epidemias. Trabalhos mais recentes mostram a estabilidade global de alguns modelos epidemiológicos (Guihua e Zhen, 2004; Zhou e Liu, 2003; Moghadas e Gumel, 2003; Korobeinikov e Wake, 2002). Os autores não mostram resultados analíticos para suas conclusões, particularmente na especificação dos parâmetros do controlador, que é feita graficamente. Entre-

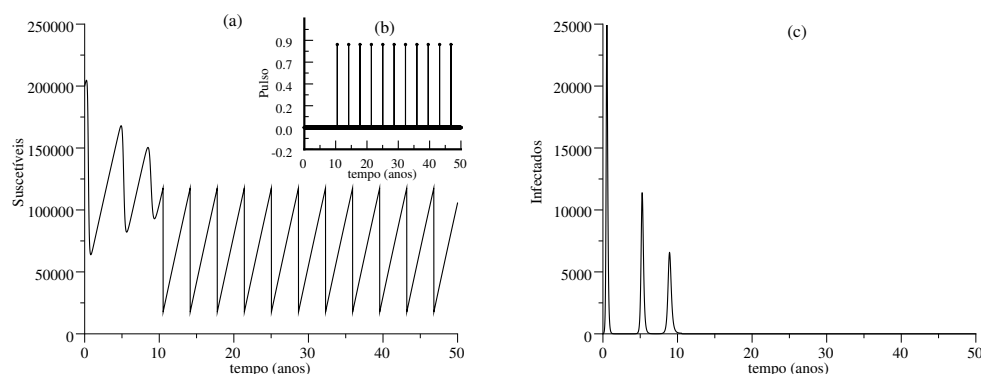


Figura 2.10: Vacinação por pulsos – Valor Crítico

Vacinação por pulsos do modelo SIR (2.15) utilizando pulsos com intervalos determinados pelo valor crítico, $S_c = 1,1765 \times 10^5$. (a) Suscetíveis. (b) Pulsos de vacinação com $p_k = 0,85$ iniciados em $t = 10$. (c) Infectados. Os demais parâmetros são: $N = 2 \times 10^6$, $\mu = 1/70 \text{ ano}^{-1}$; $\gamma = 24 \text{ ano}^{-1}$; $\beta = 408,24 \text{ ano}^{-1}$. Rotina: `sirpv.m`.

tanto, alguns aspectos discutidos são interessantes: i) O controle PD é adequado para o controle de epidemias, pois o seu caráter antecipativo, poderia prevenir a ocorrência de epidemias. Ghezzi e Piccardi (1997) também mencionam que uma taxa constante e suficientemente alta de vacinação é capaz de suprimir dinâmicas caóticas em sistemas epidemiológicos (ver também (Piccardi e Lazzaris, 1998)), levando ao fim da epidemia. Todavia, tal estratégia pode não ser factível quando se leva em conta aspectos sociais, tais como, cobertura da vacinação, que em muitos casos, depende da “boa-vontade” do indivíduo e aspectos econômicos, como restrições orçamentárias para as campanhas de vacinação.

A ação de controle PID pode ser também capaz de levar em conta a situação destacada por Ghosh et al. (1996), que menciona o fato de que indivíduos suscetíveis, quando sujeitos a exposição prolongada, podem adquirir imunidade. Dessa forma, um sistema em malha fechada poderia reduzir a taxa de vacinação. Outros efeitos como: o aumento da idade média dos infectados (Yang, 2001, p.27) e o enfraquecimento do efeito da vacina (Yang, 2001, p.33) poderiam ser também minimizados.

Uma última técnica apresentada neste trabalho baseia-se nos trabalhos de Rinaldi e colaboradores (Rinaldi et al., 2001; Piccardi e Rinaldi, 2002, 2000; Candaten e Rinaldi, 2000) sobre dinâmica de pico-a-pico (PPD) (*peak-to-peak dynamics*). Em particular, Rinaldi et al. (2001) mostram como grande parte da dinâmica de população de animais pode ser caracterizada por uma PPD. A motivação de estudar PPD reside na possibilidade de se caracterizar dinâmicas complexas de

sistemas, incluindo comportamentos caóticos, por um modelo de ordem reduzida, envolvendo apenas a variável de saída, mais precisamente, os picos de uma série.

Segundo Candaten e Rinaldi (2000), um sistema possui PPD se um número finito m (chamado de memória) de picos passados aproximadamente determina o próximo pico, ou seja, se é possível escrever

$$y_{i+1} = F(y_i, \dots, y_{i-m+1}), \quad (2.17)$$

em que y_i denota o valor de pico no instante τ_i e F é uma função qualquer.

Para ilustrar a PPD, considere a Figura 2.11 (a), em que os picos foram identificados para uma série epidemiológica de sarampo. Vale ressaltar que o número de pontos disponíveis é pequeno e que as conclusões possíveis são comprometidas. Ainda que os resultados não possam ser conclusivos, poderá ser observado, por meio deste exemplo, a utilidade da técnica de PPD na epidemiologia.

Primeiramente levou-se em conta algumas características do sistemas epidemiológico para extração dos picos. Considerou-se como um pico, o máximo dos valores que estejam acima da média. Para evitar picos muito próximos, estipulou-se uma janela mínima de 24 pontos (equivalente a 1 ano). Essas instruções foram implementadas na rotina: `ppd.m`. Na Figura 2.11(b) não se pode observar nenhum padrão entre a amplitude dos picos no instante y_i e y_{i+1} . Entretanto, há na literatura (Rinaldi et al., 2001; Candaten e Rinaldi, 2000) evidências de que em doenças infecciosas e dinâmicas populacionais exista um padrão entre as amplitudes dos picos, o que possivelmente não foi observado devido ao pequeno número de amostras. Por outro lado, os intervalos de tempo entre os picos (Figura 2.11(c)) apresentam-se constantes. Esse fato é bastante curioso, pois apesar das amplitudes possuírem grande variabilidade, o sistema apresenta regularidade na ocorrência dos picos. Na Figura 2.11(d), um outro aspecto interessante observado é um provável crescimento do intervalo dos picos relacionado com o aumento da amplitude dos picos no instante anterior. Isso é coerente com o princípio de ação de massa, pois após a ocorrência de um grande número de infectados, as presas (seres humanos) são reduzidas significativamente, levando a uma diminuição, em seguida, do número de predadores (vírus). Essa hipótese também pode ser reforçada pelo esperado comportamento humano que após um grande perigo tende a se proteger e a evitar o contágio com a doença (Earn et al., 2002). Nas Figuras 2.11(b-d), há também uma reta que estima a relação entre os pontos dos respectivos gráficos. As expressões dessas retas estão na legenda desta figura.

Um outro aspecto importante na PPD é a possibilidade de utilizar a informação dos picos para a proposição de leis de controle, semelhante ao método OGY (Ott et al., 1990). Essa possibilidade foi sugerida por Candaten e Rinaldi (2000) e pretende-se em trabalhos futuros aplicá-la no controle de doenças infecciosas.

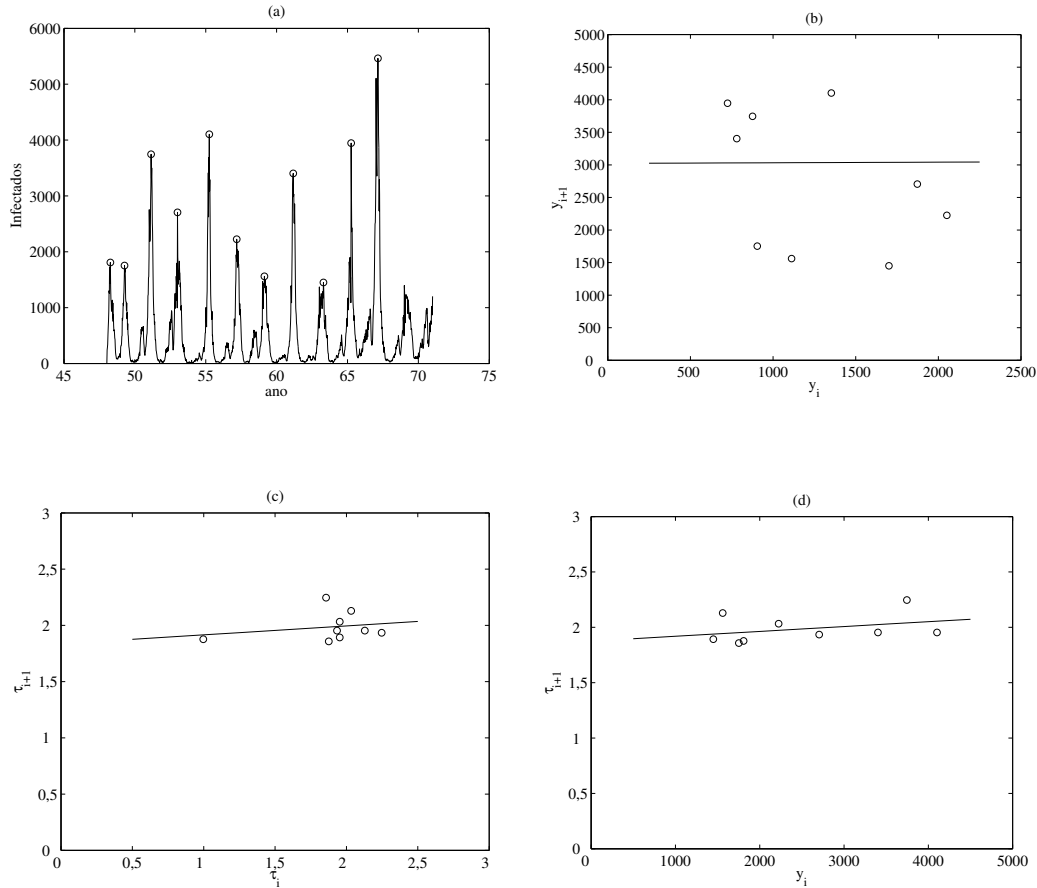


Figura 2.11: Dinâmica de Pico-a-Pico (PPD) na epidemia de sarampo

Dinâmica de Pico-a-Pico (PPD) na epidemia de sarampo. (a) Identificação de picos na epidemia de sarampo na série de número de casos notificados de sarampo em Londres no período pré-vacinação. (b) Gráfico do pico (y_i) versus o pico anterior y_{i+1} . A reta $\hat{y}_{i+1} = 4,78 \times 10^{-3} \pm 1,02y_i + (3,02 \pm 2,91) \times 10^3$ é uma estimativa da relação entre os pontos deste gráfico, a qual visivelmente, está longe de ser uma boa aproximação. (c) Gráfico do tempo de retorno relacionando o intervalo entre os picos τ_i e o próximo intervalo entre os picos y_{i+1} . A reta $\hat{\tau}_{i+1} = 7,96 \times 10^{-2} \pm 0,31\tau_i + 1,84 \pm 0,60$ é uma estimativa da relação entre os pontos desse gráfico. Desconsiderando o ponto (0,997;1,876), que possivelmente faz parte do regime transitório, o intervalo entre os picos é aparentemente constante. (d) Gráfico do tempo de retorno relacionando o valor do pico y_i versus o intervalo entre de tempo entre o pico seguinte τ_{i+1} . A reta $\hat{\tau}_{i+1} = (4,39 \pm 10,75) \times 10^{-5}y_i + 1,88 \pm 0,29$ é uma estimativa entre os pontos. Nota-se que o intervalo entre os picos é ligeiramente ampliado quando os picos são maiores. Rotina: `ppd.m`

2.6 Conclusões do Capítulo

O presente capítulo apresentou alguns conceitos importantes em epidemiologia. Inicialmente foi apresentado um breve histórico da epidemiologia e a inserção da matemática objetivando criar modelos eficientes das dinâmicas de transmissão e controle de doenças infecciosas. Em seguida, os conceitos básicos de epidemiologia foram abordados, dando ênfase à taxa de reprodução, R_0 , índice que expressa a força de uma doença infecciosa.

Com base nos fundamentos da epidemiologia e na utilização de compartimentos para produzir novos modelos, uma metodologia de classificação da modelagem matemática foi apresentada (Hurd e Kaneene, 1993). (Wickwire, 1977) é um dos primeiros trabalhos de relevância que mostra a teoria de controle aplicada em epidemiologia. Recentemente, a vacinação por pulsos, o controle da dinâmica de pico-a-pico, modelos estocásticos e a necessidade de se levar em conta aspectos econômicos e sociais estão entre os tópicos mais estudados na literatura.

Capítulo 3

Análise da Dinâmica do Modelo SIR

“O que sabemos é uma gota, o que não sabemos é um oceano.”

Isaac Newton

3.1 Introdução

Neste capítulo, a dinâmica ¹ do modelo SIR (Satsuma et al., 2004; Bjornstad et al., 2002; Korobeinikov e Wake, 2002; Lu et al., 2002; Hethcote, 2000; Allen, 1994; Anderson e May, 1992) é analisada por meio da estabilidade de pontos fixos e bifurcação ² (Monteiro, 2002; Fiedler-Ferrara e Prado, 1994). Os pontos fixos (pontos de equilíbrio ou pontos estacionários) são calculados e estabilidade local é avaliada, utilizando-se a matriz Jacobiana e os autovalores correspondentes a cada ponto fixo. O diagrama de fases aproximado é construído a partir da localização dos pontos fixos. Ademais, a taxa de transmissão β é considerada como parâmetro de bifurcação. Essa escolha pode ser justificada pelo fato de que esse parâmetro caracteriza a força de infecção de uma doença e combina fatores biológicos, sociais e ambientais. Assim, é possível intervir no valor de β a partir de

¹O leitor pode aprofundar a leitura sobre sistemas dinâmicos nas obras (Guckenheimer e Holmes, 1983; Fiedler-Ferrara e Prado, 1994; Scheinerman, 1996; Monteiro, 2002). Aguirre (1996a,b) oferece um tutorial sobre sistemas dinâmicos. Aspectos relativos a estabilidade de sistemas dinâmicos e discretos podem ser encontrados em (Chen, 1999).

²Em sistemas ecológicos costuma-se também utilizar o conceito de criticalidade. Em particular, a criticalidade auto-organizada (do inglês, *self-organized criticality* – SOC), mostra que sistemas ecológicos podem ser levados por meio de sua própria dinâmica e a presença de uma força externa, a regiões críticas, em que suas propriedades dinâmicas podem variar qualitativamente.

campanhas de vacinação, isolamento de indivíduos infectados até ações públicas de saneamento e combate a desigualdade social, entre outras. Em particular, o efeito na dinâmica do modelo SIR da vacinação e isolamento de indivíduos infectados é analisado neste trabalho.

No fim da seção, apresenta-se adequação do modelo SIR para a modelagem da Artrite Encefalite Caprina (CAE), uma doença que ocorre em rebanhos caprinos (Pinheiro et al., 2001). Para tanto é proposto o modelo SII_s (Suscetível – Infectado – Isolado). O objetivo é ilustrar uma aplicação do modelo SIR em uma situação específica da realidade brasileira.

3.2 Dinâmica do Modelo SIR

Considere o modelo SIR (Hethcote, 2000) descrito por:

$$\begin{aligned} dS/dt &= \mu N(1-p) - \mu S - \beta IS/N, & S(0) &= S_0 \geq 0, \\ dI/dt &= \beta IS/N - \gamma I - \mu I, & I(0) &= I_0 \geq 0, \\ dR/dt &= \gamma I - \mu R + p\mu N, & R(0) &= R_0 \geq 0, \end{aligned} \quad (3.1)$$

em que, S , I e R são o número de indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados, respectivamente; p é a proporção de indivíduos imunizados, N é o número total de indivíduos, β é a taxa de transmissão, μ é taxa de novos suscetíveis, sendo que para manter a população constante faz-se a taxa de mortalidade $d = \mu$, γ é a taxa de indivíduos infectados que são recuperados e $S(t) + I(t) + R(t) = N$. Dividindo as equações em (3.1) por N e desconsiderando R , que pode ser obtido por $R = N - S - I$, tem-se

$$\begin{aligned} ds/dt &= \mu(1-p) - \mu s - \beta is, & s(0) &= s_0 \geq 0, \\ di/dt &= \beta is - \gamma i - \mu i, & i(0) &= i_0 \geq 0. \end{aligned} \quad (3.2)$$

Para $p = 0$, ou seja, sem vacinação, (3.2) torna-se o modelo SIR (2.2). Inicialmente, considera-se $p = 0$ para realizar a análise dinâmica em função da taxa de transmissão β .

3.3 Análise de Estabilidade em Função de β

Nesta seção, a estabilidade dos pontos fixos, ou seja, estabilidade local³ do modelo SIR será analisada em função da taxa de transmissão β . O primeiro passo é calcular os pontos fixos do modelo. Considerando que $r = 1 - s - i$, apenas os

³Neste trabalho, avalia-se a estabilidade local. Estudos sobre a estabilidade global podem ser encontrados em (Zhou e Liu, 2003; Korobeinikov e Wake, 2002).

pontos fixos de s e i são calculados. Os pontos fixos de (3.2) são obtidos a partir de

$$\begin{aligned} ds/dt &= f(s,i) = 0 \quad \text{e} \\ di/dt &= g(s,i) = 0. \end{aligned} \quad (3.3)$$

Resolvendo o sistema de equações (3.3), obtém-se os seguintes pontos fixos para o modelo SIR:

$$P_1 = (s_{f1}, i_{f1}) = (1, 0) \quad \text{e} \quad (3.4)$$

$$P_2 = (s_{f2}, i_{f2}) = \left(\frac{\gamma + \mu}{\beta}, \frac{\mu}{\gamma + \mu} - \frac{\mu}{\beta} \right). \quad (3.5)$$

A matriz Jacobiana de (3.2) é

$$\begin{aligned} J = \frac{\partial(f,g)}{\partial(s,i)} &= \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial s} & \frac{\partial f}{\partial i} \\ \frac{\partial g}{\partial s} & \frac{\partial g}{\partial i} \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} -\mu - \beta i & -\beta s \\ \beta i & \beta s - (\gamma + \mu) \end{bmatrix}. \end{aligned} \quad (3.6)$$

As matrizes Jacobianas avaliadas nos pontos fixos P_1 e P_2 são:

$$J_{P_1} = \begin{bmatrix} -\mu & -\beta \\ 0 & \beta - (\gamma + \mu) \end{bmatrix} \quad \text{e} \quad (3.7)$$

$$J_{P_2} = \begin{bmatrix} -\frac{\mu\beta}{\gamma + \mu} & -(\gamma + \mu) \\ -\frac{\mu\beta}{\gamma + \mu} - \mu & 0 \end{bmatrix}. \quad (3.8)$$

Para analisar a estabilidade dos pontos fixos P_1 e P_2 , calcula-se os autovalores da matriz Jacobiana (3.7) e (3.8). Os autovalores associados a P_1 e P_2 são respectivamente as raízes de

$$\rho_1^2 - T_1\rho_1 + \Delta_1 = 0 \quad \text{e} \quad (3.9)$$

$$\rho_2^2 - T_2\rho_2 + \Delta_2 = 0 \quad (3.10)$$

em que $T_{1,2}$ e $\Delta_{1,2}$ são respectivamente os traços e determinantes das matrizes $J_{P_{1,2}}$:

$$T_1 = \beta - \gamma - 2\mu \quad (3.11)$$

$$\Delta_1 = -\mu\beta + \mu(\gamma + \mu) \quad (3.12)$$

$$T_2 = -\frac{\beta\mu}{\gamma + \mu} \quad (3.13)$$

$$\Delta_2 = \beta\mu - \mu(\gamma + \mu). \quad (3.14)$$

A estabilidade dos pontos fixos em função dos autovalores é realizada a partir de T e Δ (Monteiro, 2002):

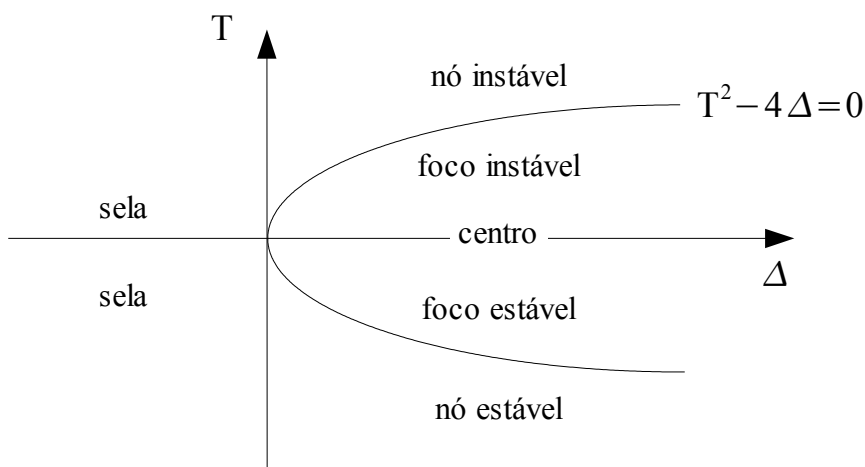


Figura 3.1: Classificação dos pontos fixos de um sistema de segunda ordem no espaço Δ - T (Monteiro, 2002, p.93).

- Se $\Delta < 0$, então $\rho_{1,2}$ são reais e com sinais opostos: o ponto fixo é chamado de *sela*, que é instável no sentido de Lyapunov.
- Se $\Delta > 0$ e $T^2 - 4\Delta > 0$, então $\rho_{1,2}$ são reais e com o mesmo sinal: se $T > 0$, o ponto fixo é um *nó instável*; se $T < 0$, um *nó assintoticamente estável*.
- Se $\Delta > 0$ e $T^2 - 4\Delta < 0$, então $\rho_{1,2}$ são complexos conjugados: se $T > 0$, o ponto fixo é um *foco instável*; se $T < 0$, um *foco assintoticamente estável*; e se $T = 0$, um *centro neutramente estável*.

A Figura 3.1 ilustra as regiões de estabilidade para um ponto fixo de um sistema de segunda ordem.

Realizando-se tal análise, chega-se aos resultados descritos a seguir para o ponto fixo P_1 :

- $\Delta_1 < 0 \therefore \beta > \gamma + \mu$: para essa faixa de valores o ponto fixo é uma *sela*, e assim, instável. Vale notar, a equivalência $R_0 = \beta/(\gamma + \mu) > 1$, mostrando que para essa faixa de valores de β o sistema não apresenta erradicação da doença, ou seja, o sistema não tende para o ponto fixo P_1 que é o caso em que há 100% de suscetíveis e 0% de infectados.
- $\Delta_1 > 0 \therefore \beta < (\gamma + \mu)$ e $T_1^2 - 4\Delta_1 > 0 \therefore \beta \neq \gamma$: como $\beta < (\gamma + \mu)$, garante-se que $T_1 < 0$. Assim, nessa faixa, P_1 é *nó assintoticamente estável*.
- $\Delta_1 > 0 \therefore \beta < (\gamma + \mu)$ e $T_1^2 - 4\Delta_1 = 0 \therefore \beta = \gamma$: esse é um caso em que o sistema apresenta dois autovalores iguais. Uma vez que $\beta = \gamma$, garante-se que $T_1 = \beta - \gamma - 2\mu < 0$. Assim, para esse valor específico de β , P_1 é um *nó impróprio (degenerado) assintoticamente estável*.

Procedendo-se da mesma forma, os seguintes resultados são encontrados para o ponto fixo P_2 :

- $\Delta_2 < 0 \therefore \beta < \gamma + \mu$: para essa faixa de valores o ponto fixo é uma *sela*, e assim instável. Para essa faixa de valores de β o sistema apresenta um ponto de equilíbrio endêmico.
- $\Delta_2 > 0 \therefore \beta > (\gamma + \mu)$ e $T_1^2 - 4\Delta_1 > 0 \therefore \beta_1 > \beta > \beta_2$, sendo:

$$\beta_1 = 2 \frac{(\gamma + \mu)}{\mu} \left((\gamma + \mu) - \sqrt{\gamma^2 + \mu\gamma} \right) \quad \text{e} \quad (3.15)$$

$$\beta_2 = 2 \frac{(\gamma + \mu)}{\mu} \left((\gamma + \mu) + \sqrt{\gamma^2 + \mu\gamma} \right). \quad (3.16)$$

Como $T_2 < 0, \forall \beta$, tem-se que para essa região o ponto fixo P_2 é um *nó*

assintoticamente estável. Além disso, $\beta_2 > \beta_1 > \gamma + \mu$, pois:

$$\begin{aligned} 2\frac{(\gamma + \mu)}{\mu} \left((\gamma + \mu) \pm \sqrt{\gamma^2 + \mu\gamma} \right) &> \gamma + \mu \\ (\gamma + \mu) \pm \sqrt{\gamma^2 + \mu\gamma} &> \frac{\mu}{2} \\ \gamma + \frac{\mu}{2} &> \pm \sqrt{\gamma^2 + \mu\gamma} \\ \left(\gamma + \frac{\mu}{2} \right)^2 &> \left(\pm \sqrt{\gamma^2 + \mu\gamma} \right)^2 \\ \gamma^2 + \gamma\mu + \frac{\mu^2}{4} &> \gamma^2 + \mu\gamma \\ \frac{\mu^2}{4} &> 0. \end{aligned}$$

- $\Delta_2 > 0 \therefore \beta > (\gamma + \mu)$ e $T_1^2 - 4\Delta_1 < 0 \therefore \beta_1 < \beta < \beta_2$: P_2 para essa faixa de valores é um *foco assintoticamente estável*.
- $\Delta_2 > 0 \therefore \beta > (\gamma + \mu)$ e $T_1^2 - 4\Delta_1 = 0 \therefore \beta = \beta_1 = \beta_2$: P_2 para esses dois valores específicos de β é *nó impróprio assintoticamente estável*.

Tabela 3.1: Síntese da análise da estabilidade de P_1 .

<i>Caso</i>	<i>Parâmetros do modelo SIR</i>
Sela	$\beta > (\gamma + \mu)$
Nó assintoticamente estável	$\beta < (\gamma + \mu)$ e $\beta \neq \gamma$
Nó impróprio assintoticamente estável	$\beta < (\gamma + \mu)$ e $\beta = \gamma$

As Tabelas 3.1 e 3.2 apresentam uma síntese da estabilidade dos pontos fixos P_1 e P_2 respectivamente.

Tabela 3.2: Síntese da análise da estabilidade de P_2 .

<i>Caso</i>	<i>Parâmetros do modelo SIR</i>
Sela	$\beta < (\gamma + \mu)$
Nó assintoticamente estável	$\beta > (\gamma + \mu)$ e $\beta_1 > \beta > \beta_2$
Foco assintoticamente estável	$\beta > (\gamma + \mu)$ e $\beta_1 < \beta < \beta_2$
Nó impróprio assintoticamente estável	$\beta > (\gamma + \mu)$ e $\beta = \beta_1$ ou $\beta = \beta_2$

É importante ressaltar que para $\beta = \gamma + \mu$, o sistema apresenta uma *bifurcação transcítica*, pois há uma troca de estabilidade entre os pontos fixos. Para

esse valor de β , $P_1 = P_2$ é um *nó estável (elíptico)*, pois $T_{1,2} < 0$. Nesse ponto há apenas um autovalor negativo. Epidemiologicamente, $\beta > \gamma + \mu$ significa que a taxa de transmissão de infectados é suficientemente alta para manter a população de infectados acima de zero. Por outro lado, para $\beta < \gamma + \mu$ a taxa de novos indivíduos infectados é menor que a mortalidade dos indivíduos infectados, fazendo com que em um determinado instante a população de indivíduos infectados seja reduzida a zero.

A Figura 3.2 mostra sinteticamente os resultados descritos e a variação dos pontos fixos P_1 e P_2 em função de β . Nesse caso, considera-se que β varie de modo independente, sem a presença de ação de controle. Na Figura 3.2 também foram indicadas, nove regiões para os dois pontos fixos, assinaladas com as letras $a - i$. Essa identificação será usada para associar cada uma das regiões ao seu respectivo plano de fases, mostrados nas Figuras 3.3(a) – (i). Nessas figuras o ponto fixo está identificado com o . Os planos de fases foram construídos simulando-se o modelo SIR para um intervalo de tempo de 0 a 250 anos, e com passo de integração de 0,1. Os demais parâmetros são: $\gamma = 0,15$, $\mu = 0,1$ e os valores de β estão indicados na figura.

3.4 Dinâmica em Função da Vacinação p

Nesta seção será avaliado o efeito da vacinação na dinâmica do modelo SIR. Resolvendo o sistema de equações (3.3), e não mais considerando $p = 0$, obtém-se os seguintes pontos fixos para o modelo SIR:

A matriz Jacobiana avaliada nos pontos fixos P_1 e P_2 é:

$$J_{P_1} = \begin{bmatrix} -\mu & -\beta(1-p) \\ 0 & \beta(1-p) - (\gamma + \mu) \end{bmatrix} \quad \text{e} \quad (3.17)$$

$$J_{P_2} = \begin{bmatrix} -\frac{\mu\beta(1-p)}{\gamma + \mu} & -(\gamma + \mu) \\ -\frac{\mu\beta(1-p)}{\gamma + \mu} - \mu & 0 \end{bmatrix}. \quad (3.18)$$

$$P_1 = (s_{f1}, i_{f1}) = (1-p, 0) \quad (3.19)$$

$$P_2 = (s_{f2}, i_{f2}) = \left(\frac{\gamma + \mu}{\beta}, \frac{\mu(1-p)}{\gamma + \mu} - \frac{\mu}{\beta} \right). \quad (3.20)$$

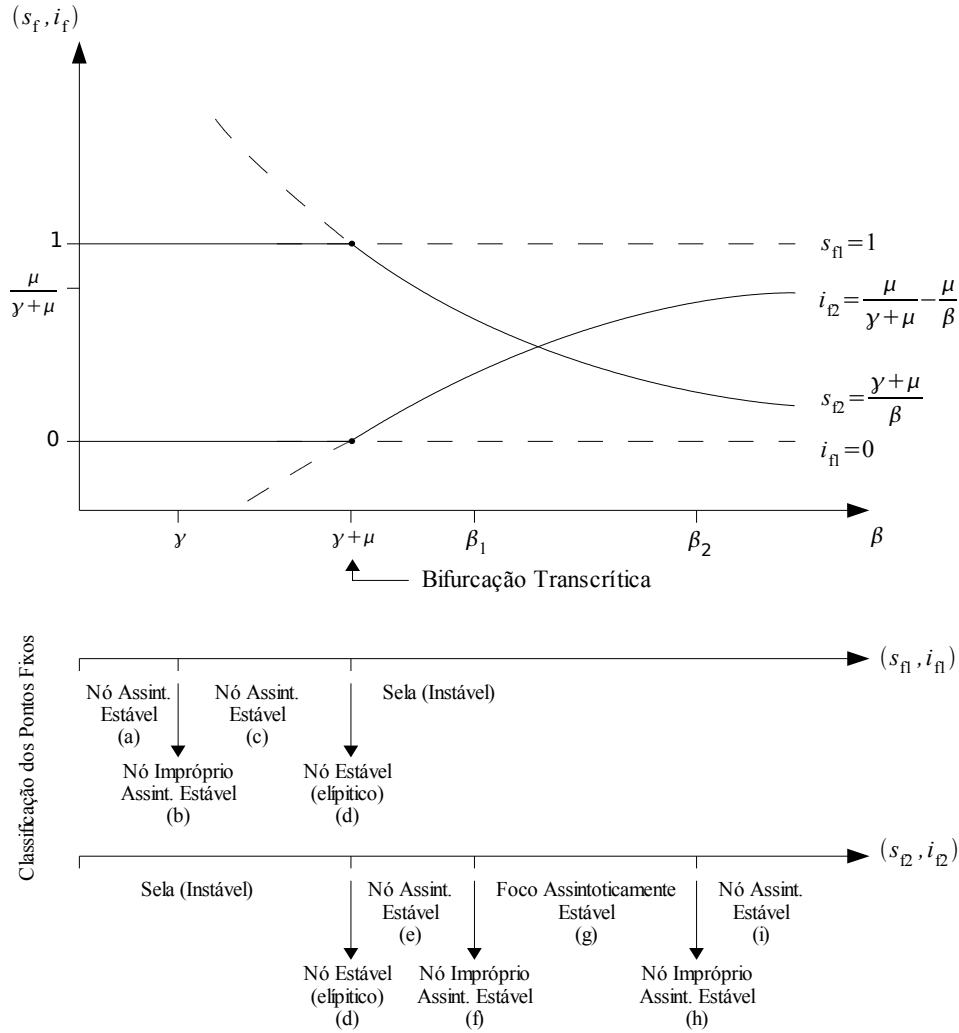


Figura 3.2: Análise da estabilidade do modelo SIR.

Análise da estabilidade do modelo SIR em função da taxa de transmissão β (eixo das abscissas). Nesse caso, β varia de modo independente, sem a presença de ação de controle. No eixo das ordenadas, encontram-se a proporção de infectados e suscetíveis em regime permanente (s_f, i_f) . A linha tracejada indica instabilidade e a linha contínua estabilidade, sendo que para cada uma há a identificação do respectivo ponto fixo. Ocorre uma bifurcação transcritical no ponto $\beta = \gamma + \mu$. Abaixo do gráfico β versus (s_f, i_f) , encontra-se a classificação dos pontos fixos de acordo com a sua estabilidade, identificada em nove regiões de $a - i$.

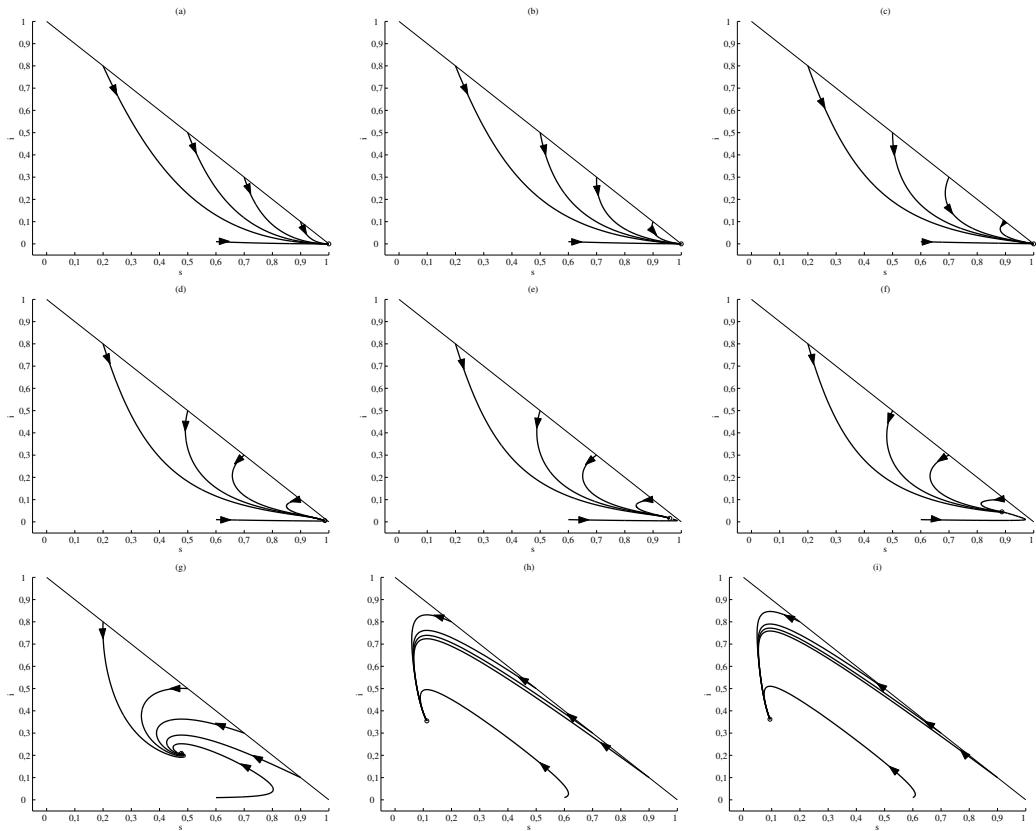


Figura 3.3: Plano de fases si para as regiões dinâmicas do modelo SIR

Plano de fases si para as regiões dinâmicas do modelo SIR, apresentadas na Figura 3.2. Nessas figuras o ponto fixo está identificado com o . Os planos de fases foram construídos simulando-se o modelo SIR para um intervalo de tempo de 0 a 250 anos e com passo de integração de 0,1. As condições iniciais foram $(s_0; i_0) = [(0,6; 0,01), (0,9; 0,1); (0,7; 0,3), (0,5; 0,5); (0,2; 0,8)]$, pertencentes a área triangular $\triangle (2.3)$. Os demais parâmetros são: $\gamma = 0,15$ e $\mu = 0,1$. O valor de β é indicado para cada uma das figuras a seguir e foi escolhido de modo a estar contido em cada uma das regiões da Figura 3.2. (a) Região a : P_1 é um nó assintoticamente estável e $\beta = 0,5\gamma < \gamma$. (b) Região b : P_1 é um nó impróprio assintoticamente estável e $\beta = \gamma$. (c) Região c : P_1 é um nó assintoticamente estável e $\gamma < \beta = 0,5\mu + \gamma < \gamma + \mu$. (d) Região d : $P_1 = P_2$ é um nó assintoticamente estável. $\beta = \gamma + \mu$. (e) Região e : P_2 é um nó assintoticamente estável. $\gamma + \mu < \beta = \gamma + 1,1\mu < \beta_1$. (f) Região f : P_2 é um nó impróprio assintoticamente estável. $\beta = \beta_1$. (g) Região g : P_2 é foco assintoticamente estável. $\beta_1 > \beta = 1/8(7\beta_1 + \beta_2) > \beta_2$. (h) Região h : P_2 é um nó impróprio assintoticamente estável. $\beta = \beta_2$. (i) Região h : P_2 é um nó assintoticamente estável: $\beta = 1,2\beta_2 > \beta_2$. Rotina: `sir_estab.m`.

Os valores de $T_{1,2}$ e $\Delta_{1,2}$ são:

$$T_1 = \beta(1-p) - \gamma - 2\mu \quad (3.21)$$

$$\Delta_1 = -\mu\beta(1-p) + \mu(\gamma + \mu) \quad (3.22)$$

$$T_2 = -\frac{\beta(1-p)\mu}{\gamma + \mu} \quad (3.23)$$

$$\Delta_2 = \beta(1-p)\mu - \mu(\gamma + \mu). \quad (3.24)$$

Seja $\beta_p = \beta(1-p)$. As equações (3.21)–(3.24) com a substituição de β_p tornam-se equivalente a (3.11)–(3.14). Tem-se agora o seguinte ponto de bifurcação:

$$\begin{aligned} \beta_p &= \gamma + \mu \\ \beta(1-p) &= \gamma + \mu \\ \beta &= \frac{\gamma + \mu}{(1-p)}. \end{aligned} \quad (3.25)$$

Desse modo, o ponto de bifurcação pode ser deslocado de $(\gamma + \mu) \rightarrow \infty$, conforme exibido na Figura 3.4. Considerando que β seja um parâmetro fixo na presença de vacinação, a vacinação permite a erradicação da doença – levando $P_1 = (s_{f1}, i_{f1}) = (1-p, 0)$ a estabilidade – enquanto que o ponto fixo que apresenta um estado endêmico da doença passe a ser instável. O efeito da vacinação na dinâmica temporal do modelo SIR é ilustrado nas Figuras 3.5(a) e (b), em que se compara a simulação do modelo SIR para um caso em que a vacinação é insuficiente para erradicar a doença e para um outro em que a vacinação é suficiente. Detalhes da simulação estão na legenda dessa figura.

3.5 Dinâmica em Função do Isolamento κ

Uma outra forma de garantir a erradicação da doença é o isolamento (ou segregação) dos infectados. Essa é provavelmente a prática mais antiga que se tem notícia. Essa seção pretende analisar a dinâmica do modelo SIR em função do isolamento dos infectados. O isolamento dos infectados pode ser modelado com o modelo de compartimentos:

$$\begin{aligned} ds/dt &= \mu - \mu s - \beta i s, & s(0) &= s_0 \geq 0, \\ di/dt &= \beta i s - \gamma i - \mu i - \kappa i, & i(0) &= i_0 \geq 0, \\ dr/dt &= \gamma i - \mu r, & r(0) &= r_0 \geq 0, \\ di_s/dt &= \kappa i - \mu i_s, & i_s(0) &= i_{s0} \geq 0, \end{aligned} \quad (3.26)$$

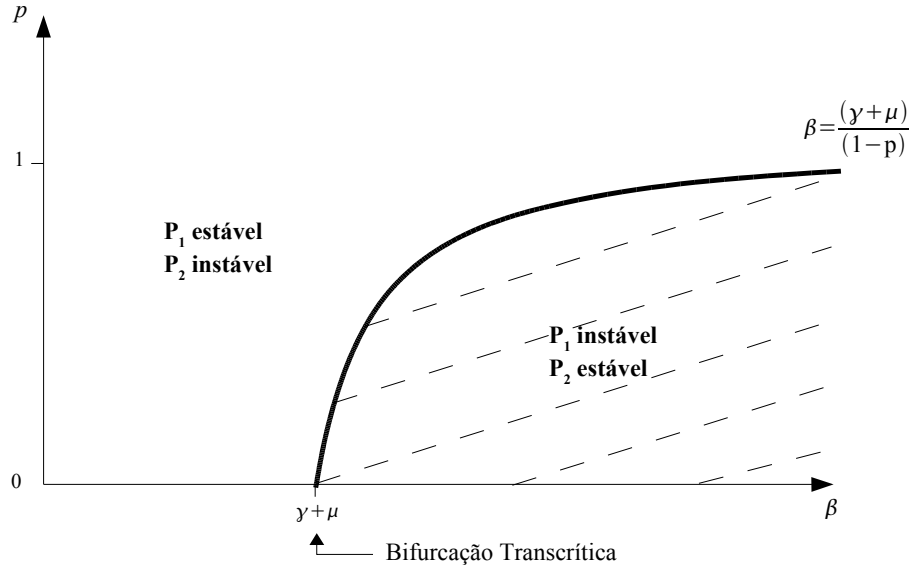


Figura 3.4: Variação do ponto de bifurcação em função da vacinação.

Variação do ponto de bifurcação em função da vacinação. A vacinação define duas regiões, nas quais há uma mudança de estabilidade nos pontos fixos P_1 e P_2 . Para $\beta < \frac{\gamma + \mu}{1 - p}$, P_1 é estável e P_2 é instável. Para $\beta > \frac{\gamma + \mu}{1 - p}$, P_1 é instável e P_2 é estável.

em que κ corresponde à taxa de isolamento dos infectados, i_s à proporção de indivíduos isolados e $s + i + r + i_s = 1$. Tem-se desse modo um modelo que pode ser chamado de SIRI_s (Suscetível-Infectado-Recuperado-Isolado).

Para análise da dinâmica do modelo (3.26), considera-se $r = 0$. Essa é uma consideração plausível, pois há várias doenças em que não existe a recuperação espontânea da infecção, ou seja, o indivíduo não se recupera. Como $i_s = 1 - s - i$, desconsidera-se di_s/dt em (3.26) e chega-se às seguintes equações para análise dinâmica do efeito do isolamento:

$$\begin{aligned} ds/dt &= \mu - \mu s - \beta i s, \\ di/dt &= \beta i s - \mu i - \kappa i. \end{aligned} \quad (3.27)$$

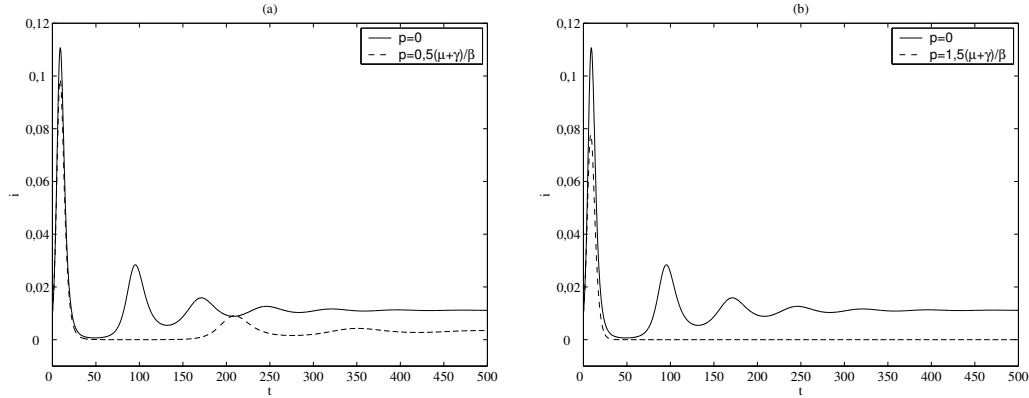


Figura 3.5: Efeito da vacinação no modelo SIR

Efeito da vacinação no modelo SIR para a proporção de infectados i . Os parâmetros do modelo são: $\beta = 1,05$, $\mu = 1/60$, $\gamma = 0,6$. Os modelos foram simulados na faixa de tempo 0 a 500 anos, com passo de integração de 0,1 ano. As condições iniciais foram $(s_0; i_0) = (0,99; 0,01)$. (a) Comparação entre uma situação sem vacinação ($p = 0$) e uma situação em que a vacinação $p = 0,5(\mu + \gamma)/\beta$, *insuficiente* para erradicar a doença. (b) Comparação entre uma situação sem vacinação ($p = 0$) e uma situação em que a vacinação $p = 1,5(\mu + \gamma)/\beta$, *suficiente* para erradicar a doença. Rotina: ptemp.m

Seguindo os mesmos passos da seção 3.4, tem-se os pontos fixos P_1 e P_2 :

$$P_1 = (s_{f1}, i_{f1}) = (1, 0) \quad (3.28)$$

$$P_2 = (s_{f2}, i_{f2}) = \left(\frac{\kappa + \mu}{\beta}, \frac{\mu}{\kappa + \mu} - \frac{\mu}{\beta} \right). \quad (3.29)$$

As matrizes Jacobianas avaliadas nos pontos fixos P_1 e P_2 são:

$$J_{P_1} = \begin{bmatrix} -\mu & -\beta \\ 0 & \beta - (\kappa + \mu) \end{bmatrix} \text{ e} \quad (3.30)$$

$$J_{P_2} = \begin{bmatrix} -\frac{\mu\beta}{\kappa + \mu} & -(\kappa + \mu) \\ -\frac{\mu\beta}{\kappa + \mu} - \mu & 0 \end{bmatrix}. \quad (3.31)$$

Os valores de $T_{1,2}$ e $\Delta_{1,2}$ são:

$$T_1 = \beta - \kappa - 2\mu \quad (3.32)$$

$$\Delta_1 = -\mu\beta + \mu(\kappa + \mu) \quad (3.33)$$

$$T_2 = -\frac{\beta\mu}{\kappa + \mu} \quad (3.34)$$

$$\Delta_2 = \beta\mu - \mu(\kappa + \mu). \quad (3.35)$$

Seja $\beta_q = \beta - \kappa$. Como $T_2 < 0 \forall \kappa$ e lembrando que $\gamma = 0$, as equações (3.32)–(3.35) com a substituição de β_q tornam-se equivalente a (3.11)–(3.14). O novo ponto de bifurcação é:

$$\begin{aligned} \beta_q &= \gamma + \mu \\ \beta - \kappa &= \gamma + \mu \\ \beta &= \gamma + \mu + \kappa. \end{aligned} \quad (3.36)$$

De modo semelhante a vacinação, o ponto de bifurcação pode ser deslocado em função da taxa de isolamento. Nesse caso, entretanto, o ponto de bifurcação poderá ser variado de $(\gamma + \mu) \rightarrow \kappa_{\max}$, em que κ_{\max} é a máxima taxa de isolamento de indivíduos infectados, que em regime permanente, está limitada a $\beta_s - \mu$. A Figura 3.6 mostra a variação do ponto de bifurcação em função do isolamento de indivíduos infectados. Nesta figura, há duas regiões, nas quais os pontos fixos P_1 e P_2 mudam de estabilidade. As Figuras 3.7(a) e (b) mostram o efeito do isolamento na dinâmica temporal do modelo SIR. As simulações foram realizadas de modo a permitir a comparação entre a situação sem intervenção, $\kappa = 0$, com duas situações, a saber: na primeira κ é insuficiente para erradicar a doença; na segunda κ é suficiente para erradicar a doença. Detalhes da simulação estão na legenda desta figura.

3.6 Controle Híbrido

É possível aplicar simultaneamente vacinação e isolamento para o controle de algumas doenças infecciosas. Com esse objetivo, nessa seção a influência da vacinação e isolamento na dinâmica é avaliada.

O seguinte modelo leva em conta a vacinação e o isolamento:

$$\begin{aligned} ds/dt &= \mu(1-p) - \mu s - \beta is, \\ di/dt &= \beta is - \gamma i - \mu i - \kappa i. \end{aligned} \quad (3.37)$$

Os pontos fixos para o modelo (3.37) são:

$$P_1 = (s_{f1}, i_{f1}) = (1 - p, 0) \quad \text{e} \quad (3.38)$$

$$P_2 = (s_{f2}, i_{f2}) = \left(\frac{\gamma + \mu + \kappa}{\beta}, \frac{\mu(1 - p)}{\gamma + \mu + \kappa} - \frac{\mu}{\beta} \right). \quad (3.39)$$

A matriz Jacobiana de (3.37) é

$$\begin{aligned} J = \frac{\partial(f,g)}{\partial(s,i)} &= \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial s} & \frac{\partial f}{\partial i} \\ \frac{\partial g}{\partial s} & \frac{\partial g}{\partial i} \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} -\mu - \beta i & -\beta s \\ \beta i & \beta s - (\gamma + \mu + \kappa) \end{bmatrix}. \end{aligned} \quad (3.40)$$

As matrizes Jacobianas avaliadas nos pontos fixos P_1 e P_2 são:

$$J_{P_1} = \begin{bmatrix} -\mu & -\beta(1 - p) \\ 0 & \beta(1 - p) - (\gamma + \mu + \kappa) \end{bmatrix} \quad \text{e} \quad (3.41)$$

$$J_{P_2} = \begin{bmatrix} -\frac{\mu\beta(1 - p)}{\gamma + \mu + \kappa} & -(\gamma + \mu + \kappa) \\ -\frac{\mu\beta(1 - p)}{\gamma + \mu + \kappa} - \mu & 0 \end{bmatrix}. \quad (3.42)$$

Os valores de $T_{1,2}$ e $\Delta_{1,2}$ são:

$$T_1 = \beta(1 - p) - \gamma - 2\mu - \kappa \quad (3.43)$$

$$\Delta_1 = -\mu\beta(1 - p) + \mu(\gamma + \mu + \kappa) \quad (3.44)$$

$$T_2 = -\frac{\beta(1 - p)\mu}{\gamma + \mu + \kappa} \quad (3.45)$$

$$\Delta_2 = \beta(1 - p)\mu - \mu(\gamma + \mu + \kappa). \quad (3.46)$$

Seja $\beta_h = \beta(1 - p) - \kappa$. As equações (3.21)–(3.24) com a substituição de β_h tornam-se equivalente a (3.11)–(3.14). Tem-se agora o seguinte ponto de bifurca-

ção:

$$\begin{aligned}\beta_h &= \gamma + \mu \\ \beta(1-p) - \kappa &= \gamma + \mu \\ \beta &= \frac{\gamma + \mu + \kappa}{(1-p)}.\end{aligned}\quad (3.47)$$

Se uma das variáveis de controle for fixada, pode-se estabelecer um valor mínimo da outra variável, para que se garanta estabilidade. Isso pode ser obtido isolando uma das variáveis κ ou p em (3.47). Isolando p tem-se

$$p = 1 - \frac{\gamma + \mu + \kappa}{\beta}.$$

Seja $\gamma = 1/24$, $\mu = 1/24$, $\beta = 1,05$. Nesse caso, seria necessário vacinar 95% da população para erradicar a doença, em uma situação que não é possível isolar indivíduos infectados. Por outro lado, se for possível obter $\kappa = 0,4$, seria necessário vacinar apenas 57% da população. Esse é um resultado significativo, pois, há doenças como a brucelose bovina (Mathias et al., 2001), em que se é possível realizar campanhas de vacinação e isolamento.

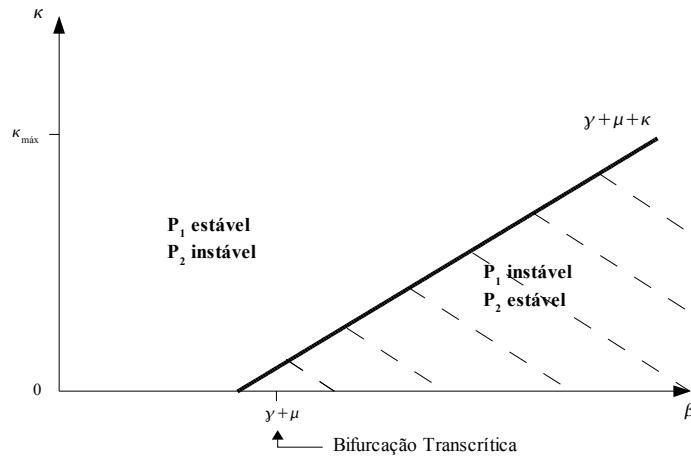


Figura 3.6: Variação do ponto de bifurcação em função do isolamento.

Variação do ponto de bifurcação em função do isolamento. O isolamento define duas regiões, nas quais há uma mudança de estabilidade nos pontos fixos P_1 e P_2 . Para $\beta < \gamma + \mu + \kappa$, P_1 é estável e P_2 é instável. Para $\beta > \gamma + \mu + \kappa$, P_1 é instável e P_2 é estável.

3.7 Modelagem da CAE

A Artrite Encefalite Caprina (CAE), causada pelo vírus da artrite encefalite caprina, acarreta grandes perdas econômicas nos rebanhos caprinos, principalmente naqueles de produção leiteira, afetando animais de diferentes raças, idades e sexos (Pinheiro et al., 2001). As perdas econômicas se caracterizam por morte de animais jovens, diminuição da produção láctea e perda de peso dos adultos devido a dificuldades de locomoção. Outras perdas, tais como desvalorização do rebanho, abate precoce, despesas com medidas de controle, também são relevantes.

A elevação do risco de contaminação por esse vírus nos rebanhos do Ceará (que totalizam aproximadamente 800 mil cabeças, conforme estudos do IBGE em 1999), motivou a realização de um levantamento epidemiológico. Também nos Estados Unidos, essa doença é ainda considerada persistente (Rowe e East, 1997). Estudos estatísticos dessa doença são encontrados na literatura (Pinheiro et al., 2001; Rowe e East, 1997; East et al., 1993; Rowe et al., 1991). As conclusões desses trabalhos são relevantes e têm ajudado no controle da CAE.

Contudo, estudos sobre aspectos dinâmicos da doença podem contribuir para o projeto eficiente e a definitiva erradicação da CAE (Ferguson et al., 2003; Lu et al., 2002). Esse é o objetivo desta seção. Inicialmente a CAE será descrita sucintamente. Em seguida, fará a proposição de um modelo matemático que incorpore a técnica de *isolamento* utilizada para o controle da CAE.

Um outro aspecto a destacar é que o vírus da artrite-encefalite dos caprinos pertence à família *Retroviridae*. A esta mesma família pertencem outros vírus de importância em patologia veterinária e humana, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Acredita-se que os estudos da CAE também possam contribuir para a compreensão da dinâmica da AIDS (Straub, 1989).

3.7.1 Descrição da CAE

Nessa seção será apresentada uma breve descrição da CAE, enfocando suas principais características, os métodos de diagnósticos e as formas de transmissão e controle. Para um estudo mais aprofundado dessa doença o leitor pode consultar os trabalhos (Pinheiro et al., 2001; Rowe e East, 1997; East et al., 1993; Rowe et al., 1991).

Características da Doença

A Artrite Encefalite Caprina (CAE) é uma doença infecciosa causada por um vírus do tipo Retrovírus sub-família *Lentivirinae*. Essa doença é caracterizada por uma “lentidão” na manifestação clínica da doença. O vírus desta doença se aloja nas

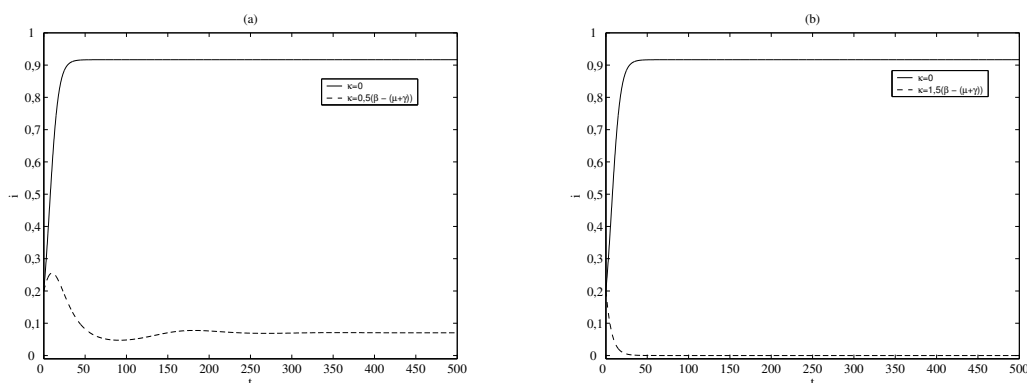


Figura 3.7: Efeito do isolamento no modelo SIR

Efeito do isolamento no modelo SIR para a proporção de infectados i . Os parâmetros do modelo são: $\beta = 0,2$, $\mu = 1/60$, $\gamma = 0$. Os modelos foram simulados na faixa de tempo 0 a 500 anos, com passo de integração de 0,1 ano. As condições iniciais foram $(s_0; i_0) = (0,8; 0,2)$. (a) Comparação entre uma situação sem isolamento ($\kappa = 0$) e uma situação em que o isolamento $\kappa = 0,5(\beta - (\mu + \gamma))$, *insuficiente* para erradicar a doença. (b) Comparação entre uma situação sem isolamento ($\kappa = 0$) e uma situação em que o isolamento $\kappa = 1,5(\beta - (\mu + \gamma))$, *suficiente* para erradicar a doença. Rotina: `ktemp.m`

células de defesa do organismo na forma de DNA-Viral incorporado ao DNA-Hospedeiro. O organismo do hospedeiro apresenta dificuldades em reconhecer a presença do vírus. Além disso, como o vírus ataca o sistema imunológico, a doença apresenta outras complicações em consequência às condições de baixa imunidade e infecções secundárias.

A CAE é observada nos animais por meio de uma falta de coordenação motora com morte de animais jovens, lesões articulares e dificuldade de movimentação e prostração progressiva. Os animais infectados também apresentam perda de tecido mamário. Tem-se conhecimento de outros tipos de Lentivirose em humanos e outras espécies animais (Tabela 3.3).

Métodos de Diagnóstico

Os métodos de diagnósticos devem ser bem compreendidos, pois o modelo de uma doença infecciosa tem seus parâmetros estimados, e posteriormente validados, a partir de dados dos números de infectados.

Há dois tipos básicos de diagnóstico da CAE. O primeiro é o diagnóstico clínico e baseia-se em inspeção visual capaz de identificar se um indivíduo não está com a doença, ou se tem chances de estar. As principais manifestações clínicas da doença são a leucoencefalomielite que acomete cabritos e artrite mais frequente

Tabela 3.3: Lentivirose em humanos e animais.

Lentivirose em humanos e animais. Acredita-se que o estudo da CAE possa contribuir para a compreensão da dinâmica de doenças como a AIDS.

Nome do Vírus	Hospedeiro	Doença
Vírus Imunodeficiência Humana	Humanos	Imunodeficiência (AIDS)
V. Imunodeficiência Felina	Felinos	Imunodeficiência
V. Anemia Infecciosa Equina	Equinos	Anemia
V. Artrite Encefalite Caprina	Caprinos	Artrite e encefalomielite

nos animais adultos. Os pulmões e a glândula mamária podem ser afetados pelo vírus causando, respectivamente, uma pneumonia crônica intersticial e uma mastite com fibrose (Lara et al., 2002). Uma das formas de diagnosticar a doença é medir o diâmetro do joelho do animal infectado. O segundo método, mais sofisticado que permite o diagnóstico com maior precisão, é o diagnóstico sorológico. Nesse diagnóstico, a detecção do vírus é feita pela detecção da presença de anticorpos por técnicas sorológicas como: imunodifusão em gel de agar (IDGA) e ensaio imunoenzimático (ELISA). O IDGA é considerado como de alta especificidade (fornece poucos falso positivos), enquanto o ELISA é mais sensível e mais eficaz na detecção de animais infectados. Valores típicos de sensibilidade e especificidade ⁴ do teste de IDGA são 98,25% e 79,28%, respectivamente (Lara et al., 2002).

Formas de Transmissão e Controle

As principais formas de transmissão da CAE são:

- com leite e colostro contaminado;
- por contato direto dos animais devido à secreções e gotículas contaminadas;
- venérea;
- intra uterina.

⁴Sensibilidade: proporção de verdadeiros positivos encontrados pelo teste avaliado a partir dos resultados encontrados por um teste padrão. Especificidade: proporção de verdadeiros negativos encontrados pelo teste avaliado a partir dos resultados encontrados por um teste padrão (Rothman e Greenland, 2002, p.126). Esse tipo de informação pode ser utilizado no modelo baseado em indivíduos, conforme será discutido no capítulo 4

Rowe e East (1997) apresentam os principais fatores de risco e rotas para a transmissão da doença, além de métodos para controle da CAE. Os autores destacam o cuidado que se deve ter com o colostro e leite logo após o nascimento do cabrito e sua separação de rebanhos infectados. Em fase adulta, isola-se o indivíduo infectado do rebanho. Como não há vacina para essa doença, esses são os métodos mais utilizados e eficientes para o controle da CAE, mas ainda insuficientes para erradicação (Rowe et al., 1991).

3.7.2 Modelo Matemático para a CAE

A maioria dos trabalhos na literatura sobre a CAE versam sobre os fatores de risco e estudos de caráter imunológico (Callado et al., 2001). Há poucos trabalhos que utilizem modelos matemáticos e quando há, os mesmos versam sobre as interações celulares entre o lentivírus e organismos do animal (Morin et al., 2003). Straub (1989) apresenta uma relação entre a AIDS e a CAE, mas não aborda aspectos de dinâmica populacional. Nenhum trabalho foi encontrado abordando um modelo matemático da transmissão da CAE entre indivíduos suscetíveis e infectados. Sabe-se que um modelo matemático que descreva a dinâmica da transmissão da doença poderia contribuir para sua compreensão bem como para um eficiente controle (Clancy, 1999). Esta seção apresenta um modelo matemático para a CAE baseado na estratégia de compartimentos (Hethcote, 2000). A ação de controle, que consiste no isolamento de indivíduos infectados, é modelada por meio κI que expressa a quantidade de animais infectados que são isolados (segregados) por unidade de tempo.

O modelo SII_s (Suscetível – Infectado – Isolado) é proposto para a modelagem da dinâmica da CAE. A dinâmica da CAE é enquadrada na estrutura de comportamentos (Figura 3.8). A população é considerada constante, $N = S + I + I_s$. O modelo é descrito por:

$$\begin{aligned} dS/dt &= \mu N - \mu S - \beta IS/N, & S(0) &= S_0 \geq 0, \\ dI/dt &= \beta IS/N - \kappa I - \mu I, & I(0) &= I_0 \geq 0, \\ dI_s/dt &= \kappa I - \mu I_s, & I_s(0) &= I_{s_0} \geq 0, \end{aligned} \quad (3.48)$$

em que, S , I e I_s são o número de indivíduos suscetíveis, infectados e isolados, respectivamente; N é o número total de indivíduos,⁵ β é a taxa de transmissão, μ é taxa de novos suscetíveis, sendo que para manter a população constante faz-se a taxa de mortalidade $d = \mu$, κ é a taxa de infectados que são isolados. Para ilustrar, $\kappa = 0,1$ significa que a cada unidade de tempo, em média $0,1 \times I$ indivíduos

⁵Para levar em conta o fato de que animais isolados não reproduzem, pode-se substituir o termo μN por $\mu(N - I_s)$. Neste trabalho, não será levado em conta essa situação.

infectados são isolados. Um outro aspecto é que como não há recuperação nessa doença, considera-se $\gamma = 0$.

Herzog e Redheffer (2004) utiliza uma variante do modelo SIR, o modelo SEIRS. Nesse modelo os autores fazem uso do termo $I^p S^q$, em que p e q são constante positivas não nulas. Um aspecto interessante é que os autores afirmam que o termo $I^p S^q$ é difícil para se ter motivações epidemiológicas. No caso da CAE, como os indivíduos infectados perdem a coordenação motora e mobilidade, pode-se pensar em utilizar esses coeficientes para levar em conta que a probabilidade dos indivíduos infectados se encontrarem com indivíduos suscetíveis decresce à medida que a população de indivíduos infectados aumenta. Isso pode ser feito, fazendo-se $0 < q < 1$.

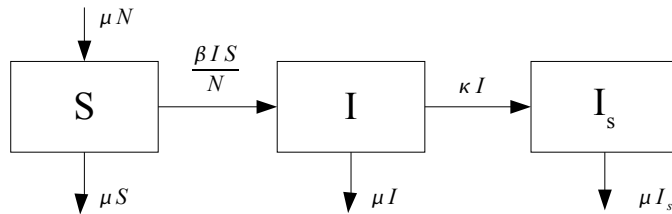


Figura 3.8: Modelo SII_s para a CAE.

Diagrama de compartimentos mostrando a dinâmica da CAE. κ é a taxa de infectados que são isolados.

Para ilustrar a dinâmica desse modelo, considere o seguinte cenário. Seja uma população de $N = 1000$, $\mu = 1/5$, $\beta = 5$. Esses parâmetros estão condizentes com a realidade de um rebanho caprino, exceto o valor β que foi escolhido arbitrariamente. Duas situações são simuladas. Para $\kappa = 2$, tem-se $\beta > \mu + \gamma + \kappa$, e portanto, P_1 é instável e P_2 é estável. Para $\kappa = 10$, tem-se $\beta < \mu + \gamma + \kappa$, e assim, P_1 é estável e P_2 é instável. Esses dois cenários são apresentados na Figura 3.8. Pretende-se no futuro confrontar os resultados apresentados nesta seção com dados reais e também estimar o valor de β .

Duas situações foram simuladas. Na primeira, $\kappa = 2$ e $R_0 = 2,27$, e o número de infectados estabilizou em um valor diferente de zero. Na segunda, para $\kappa = 10$ e $R_0 = 0,49$ obteve-se $\lim_{n \rightarrow \infty} I_n = 0$. A Figura 3.9 mostra esses resultados.

3.8 Conclusões do Capítulo

O presente capítulo apresentou uma análise da dinâmica das ações de controle vacinação e isolamento de infectados no modelo SIR. A taxa de transmissão β foi considerada como parâmetro de bifurcação. Mostrou-se que ao variar a taxa de

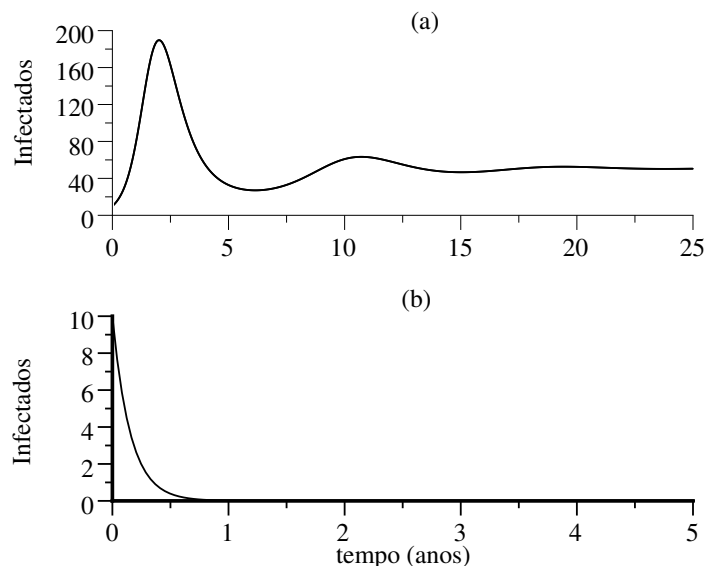


Figura 3.9: Simulação do Modelo SII_s da CAE.

Simulação do modelo SII_s da CAE (3.48) para duas condições: (a) $\kappa = 2$ e (b) $\kappa = 10$. Demais parâmetros: tamanho da população $N = 1000$; expectativa de vida de 5 anos, ou seja, $\mu = 1/5 \text{ ano}^{-1}$; taxa de transmissão $\beta = 5$. Em (a) a doença não é erradicada. Em (b) a taxa de isolamento é suficiente para erradicar a doença. Rotinas `sircae.m`

vacinação p e a taxa de isolamento dos infectados κ é possível levar o sistema a várias regiões de estabilidade apresentadas na Figura 3.2, incluindo aquelas que levam à erradicação da doença.

As Figuras 3.4 e 3.6 mostram que a vacinação e isolamento podem ser compreendidas como uma variação da localização do ponto de bifurcação. A diferença entre as duas estratégias é que o ponto de bifurcação é variado inversamente a $(1 - p)$ na vacinação e diretamente proporcional a κ no isolamento. Em outras palavras, a mudança ocorre proporcionalmente ao número de indivíduos isolados e inversamente proporcional ao número de indivíduos não vacinados. Essa diferença sugere algumas reflexões: i) doenças com β elevados podem necessitar de uma ampla campanha de vacinação, ou seja, que uma ampla parcela da população seja vacinada; ii) campanhas de vacinação com baixa taxa de cobertura tendem a ser ineficientes, pois a variação do ponto de bifurcação é pequena; iii) doenças que apresentem β pequeno a intermediário, o isolamento pode ser mais efetiva, uma vez que a variação do ponto de bifurcação ocorre linearmente; iv) essa dife-

rença entre a atuação do isolamento e vacinação pode sugerir que um mecanismo híbrido, quando possível, seja mais efetivo. Pretende-se investigar essa hipótese em trabalhos futuros.

Pesquisando na literatura sobre essa abordagem, foram encontrados alguns trabalhos relacionados ao tema deste capítulo: Dodds e Watts (2004), ainda não publicado, mostra presença da bifurcação transcítica no modelo SIR; Hethcote (2000) apresenta para o modelo SIR e SEIR a ocorrência da bifurcação transcítica. Piqueira et al. (2005) investigaram o uso do modelo SIR para o estudo da propagação de vírus de computador e analisaram a estabilidade dos pontos fixos seguindo uma abordagem bem semelhante à apresentada neste capítulo. Não se encontrou, por outro lado, trabalhos que investiguem a influência na ação de controle (vacinação e isolamento) no ponto de bifurcação transcítico do modelo SIR.

Capítulo 4

Modelos Baseados em Indivíduos

“Qual a fórmula do itinerário rumo ao significado último da realidade? Viver o real.”

Luigi Giussani

4.1 Introdução

No capítulo 3, a modelagem matemática foi feita usando-se exclusivamente equações diferenciais. O modelo clássico neste cenário é o modelo compartimental SIR (Kermack e McKendrick, 1927). Nesse modelo, importantes características podem ser analisadas. Entre elas: o princípio de ação de massa e a existência de um limiar para erradicação da doença. Esse modelo, ainda que amplamente estudado nas últimas décadas, tem permitido algumas importantes contribuições recentemente (Satsuma et al., 2004; Bjornstad et al., 2002; Allen, 1994).

O modelo clássico SIR não é capaz de explicar a persistência de doenças infecciosas (Keeling e Grenfell, 2002a,b; Keeling e Rohani, 2002; Gamarra et al., 2001; Lloyd, 2001; Pastor-Satorras e Vespignani, 2001; Earn et al., 1998; Keeling e Grenfell, 1997). A principal razão para isso é que o modelo SIR considera que a distribuição de indivíduos é espacial e temporalmente homogênea (Hethcote, 2000). Essa razão está intimamente ligada ao tamanho da população. Alguns pesquisadores acreditam que em grandes populações os efeitos estocásticos¹ locais possam desaparecer (Keeling e Grenfell, 1997). Entretanto, Durrett e Levin

¹Sugere-se para aprofundamento sobre sistemas estocásticos as obras: (Papoulis, 1991) e (Bendat e Pierson, 1986)

(1994) atestam que “a estocasticidade local possui um efeito sistemático na densidade da população e esse efeito não desaparece em grandes populações”. Essa controvérsia aponta para a necessidade de mais investigação sobre esse assunto.

Há na literatura algumas propostas para explicar a persistência de doenças infecciosas. Grenfell et al. (2002) utilizam uma versão estocástica do modelo SIR. O modelo é validado com os dados da doença de sarampo no Reino Unido. Willox et al. (2003) utilizam duas variantes do modelo SIR baseadas em tempo discreto. Na primeira abordagem, esses autores discretizam o modelo SIR e trabalham com equações de diferença. Na segunda abordagem, autômatos celulares são utilizados. Em Rhodes e Anderson (1996) pode-se encontrar mais um exemplo do uso de autômatos celulares.

Uma outra solução são os sistemas de partículas interativas (IPS, do inglês *interacting particle systems*). Krone (2004) utiliza conceitos matemáticos de hidrodinâmica para formalizar aspectos de convergência dos modelos IPS. O autor aponta a importância de se estudar conexões existentes entre os diversos tipos de modelos. Existem ainda os sistemas multi-agentes, cujo estudo é considerado por alguns como uma subárea da Inteligência Artificial, tendo aplicações em controle de informação, gerência de redes, acesso móvel, colaboração e ecologia (Garcia e Sichman, 2003; Peck, 2004). Gordon (2003) propõe uma formulação inicial para um modelo multi-agente capaz de demonstrar a propagação de uma epidemia em uma sociedade. Esse autor comenta que a distinção entre autômatos celulares e um modelo multi-agente “não é rígida e estes termos são freqüentemente usados sem distinção”.

Uma outra abordagem para lidar com a questão de populações heterogêneas é apresentada em (van den Driessche e Watmough, 2002). Nesse trabalho os autores dividem a população em subpopulações homogêneas, ou compartimentos, de tal forma que neste compartimento os indivíduos não são distinguíveis. Os parâmetros epidemiológicos, tais como taxa de nascimento, taxa de transmissão, entre outros, são diferentes de uma subpopulação para outra.

Em ecologia, os chamados modelos baseados em indivíduos, MBI (ou IBM, do inglês *Individual Based Model*) (Keeling e Grenfell, 2000; Sole et al., 1999; Grimm, 1999; Lomnicki, 1999) estão em crescente estudo. Segundo Grimm (1999), “cada indivíduo é tratado como uma entidade única e discreta que possui idade e ao menos mais uma propriedade que muda ao longo do ciclo da vida, tal como peso, posição social, entre outras”. A utilização dessa estratégia está coerente com as perspectivas de Maturana (1999), que afirma ser a autonomia a principal característica dos seres vivos. Sistemas em que as partes interagem entre si e formam padrões dinâmicos têm sido chamados de *sistemas complexos* (Bar-Yam, 2003; Mezic e Banaszuk, 2004).

Keeling e Grenfell (2000) discutem a taxa de reprodução básica R_0 em uma perspectiva de modelagem baseada em indivíduos. São utilizados dados reais

para estimar o valor de R_0 . Os autores consideram que a pesquisa em sistemas baseados em indivíduos cresceu na década de 90, sendo de destaque o lugar da epidemiologia.

Application SIR, SAIR, Comparação com autômato celular...

Levando em conta a necessidade de aprofundamento nesse cenário, este capítulo apresenta uma formulação do MBI para a propagação de doenças infecciosas. O modelo MBI é desenvolvido a partir de premissas epidemiológicas. Em seguida, desenvolve-se uma formulação matemática genérica e apresenta-se uma simulação do modelo proposto. Este capítulo também inclui uma análise estocástica e o cálculo da probabilidade de erradicação da doença.

4.2 Desenvolvimento do MBI

4.2.1 Premissas Epidemiológicas

A seguir são apresentadas algumas premissas utilizadas para formulação do MBI. Essas premissas são formuladas de forma a coincidir com aquelas explicitadas para o modelo SIR clássico, as quais se tornam um subconjunto das premissas do modelo MBI. As premissas são as seguintes:

1. *População constante.* Como se deseja realizar comparações com o modelo SIR clássico utilizado neste trabalho, optou-se por utilizar a população constante de tamanho m .
2. *Características do indivíduo.* Um indivíduo é caracterizado por um conjunto de n características.
3. *Categorias de indivíduos.* Há três categorias para um indivíduo: 0 (susceptível), 1 (infectado) e 2 (recuperado).
4. *Mudança de categoria.* Uma vez em uma categoria, o indivíduo pode mudar para uma outra categoria em cada instante de tempo. Neste trabalho, adotou-se a transição discreta. Segundo Durrett e Levin (1994), modelos discretos são importantes pois permitem incorporar aspectos espaciais e interações estocásticas que são intrínsecas aos sistemas epidemiológicos. As transições podem ocorrer em uma das seguintes formas:
 - a) $0,1,2 \rightarrow 0$. Isso significa que o indivíduo morreu e um outro nasceu (para manter a população constante ver premissa 1). Observe, que nesse ponto pode-se tornar o modelo com população variável, assumindo taxas de nascimento e mortalidade diferentes. Caso o indivíduo não morra, pode ocorrer a transição do item b) ou c), descritas a seguir.

- b) $0 \rightarrow 1$. Um indivíduo suscetível, ao encontrar com um indivíduo infectado, pode adquirir a doença e passar para a categoria 1.
- c) $1 \rightarrow 2$. Um indivíduo infectado recupera-se e passa para a categoria 2.
5. *Distribuição estatística.* Para a mortalidade (e conseqüentemente nascimento) adotou-se a distribuição exponencial. Essa distribuição também foi utilizada para a transição de recuperação (Anderson e May, 1992). Matematicamente, a distribuição exponencial é expressa por $f_1(x) = \mu e^{-\mu x}$ e $f_2(x) = \gamma e^{-\gamma x}$ para a mortalidade e recuperação, respectivamente. A Figura 4.1 apresenta a característica da distribuição exponencial genérica.²
6. *Processo de infecção.* Adotou-se que cada contato entre um indivíduo suscetível e um indivíduo infectado pode provocar um novo indivíduo infectado seguindo uma distribuição uniforme. Isso significa dizer que $\beta_1\%$ dos contatos tornarão os indivíduos suscetíveis em indivíduos infectados. A adoção desta premissa baseia-se no princípio de homogeneidade da população (Hethcote, 2000). O processo de transição dos indivíduos, de suscetível para infectado, é estocástico ao invés de determinístico, o que acredita-se ser mais adequado para o estudo da persistência de doenças infecciosas.

4.2.2 Formulação Matemática

O modelo baseado em indivíduos pode ser assim expresso. Um indivíduo é representado por

$$I_{m,t} = [C_1 \quad C_2 \quad \cdots \quad C_n], \quad (4.1)$$

em que m é o tamanho da população, t é o instante em que o indivíduo apresenta um conjunto específico de características e C_n é uma característica do indivíduo. A primeira característica é o seu estado do ponto de vista epidemiológico, que pode ser suscetível, infectado, recuperado, vacinado entre outros (veja seção 2.3). Outras características podem ser a idade, o tempo de duração da infecção, o

²Se considerarmos $\mu = 1/60$, significa que a média da distribuição exponencial, ou em outras palavras, a expectativa de vida é de 60 anos, o que é razoável para uma determinada população. Entretanto, essa mesma distribuição admite probabilidade não-nula para indivíduos possuírem idades que não se observa na realidade. Por exemplo, a probabilidade de um indivíduo chegar aos 150 anos é de 8,2%. Para resolver essa situação seria necessário utilizar a distribuição exponencial truncada (Bendat e Pierson, 1986; Papoulis, 1991), que é expressa por $f(x|b < x \leq a) = \frac{f(x)}{F(a) - F(b)}$, em que $f(x) = \frac{dF(x)}{dx}$ e a e b são os limites superiores e inferiores, respectivamente. Neste trabalho, não se adotou a distribuição exponencial truncada, permitindo assim comparar o MBI e o modelo SIR, conforme será visto na seção 4.3.2.

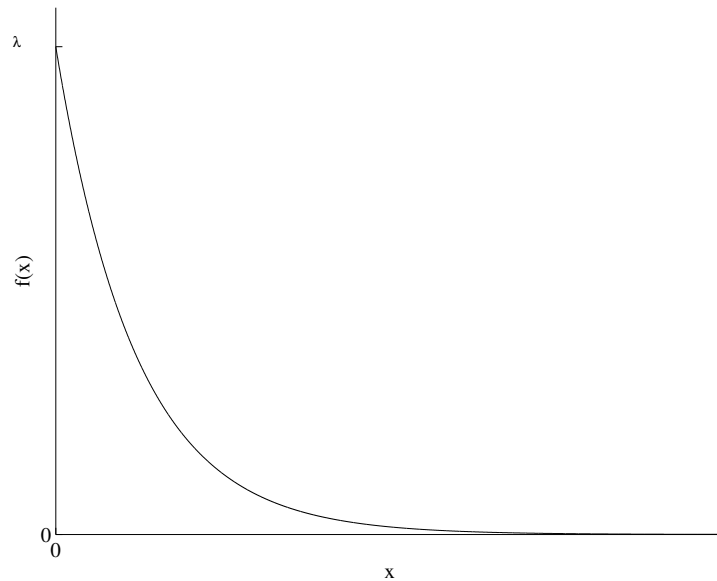


Figura 4.1: Densidade de probabilidade exponencial.

Densidade de probabilidade exponencial $f(x) = \lambda e^{-\lambda x}$. A média para essa distribuição é $1/\lambda$. Rotina: `exponen.m`.

sexo, a localização espacial ou quaisquer outras características do indivíduo consideradas relevantes.

Por sua vez, uma população de indivíduos é representada por

$$P_t = [I_{1,t} \quad I_{2,t} \quad I_{3,t} \quad \cdots \quad I_{m,t}]^T, \quad (4.2)$$

em que $I_{m,t}$ é um indivíduo no instante t e P é uma matriz $m \times n$. Sejam as seguintes definições

Definição 1: Seja P_t a população de tamanho m . O estado da população em um instante $t = t_1$ é o conjunto de características de cada indivíduo nesse instante. Esse estado permanece constante por um intervalo de tempo Δt .

Definição 2: *Transição* de um estado para outro ocorre quando pelo menos uma característica C_m mudou de um ou mais indivíduos da população.

Essa formulação é bastante genérica, permitindo, ao incorporar várias características dos indivíduos, tornar o modelo MBI cada vez mais realístico. Seguindo as premissas descritas na seção 4.2.1, o modelo empregado passa a ter as seguintes características:

- $C_1 \in [0,1,2]$. Ou seja, o indivíduo pode estar no estado susceptível, infectado e recuperado respectivamente.
- C_2 é a idade do indivíduo em anos. Sendo que em cada transição esse valor é adicionado de Δt .
- C_3 é a máxima idade em que o indivíduo viverá. No momento do nascimento do indivíduo esse valor é obtido por:

$$C_3 = -\mu \ln(a_u) \quad (4.3)$$

em que μ é a expectativa de vida da população e a_u é uma variável aleatória com distribuição uniforme, contida entre os valores 0 e 1.

- C_4 é o tempo em anos que o indivíduo se encontra no estado infectante.
- C_5 é o máximo tempo em que o indivíduo fica no estado infectante. Semelhante à característica C_3 , o tempo máximo em que o indivíduo fica infectado é obtido *a priori* por:

$$C_5 = -\gamma \ln(a_u) \quad (4.4)$$

em que γ é o período infectante.

C_4 e C_5 são desnecessárias para indivíduos suscetíveis e recuperados. Para estes casos são consideradas iguais a zero $\forall t$. O número de indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados em cada instante t da população é denotado por S_t , I_t e R_t , respectivamente.

Considere um exemplo. Um indivíduo representado por

$$I_{m,t}(1; 20,5; 68,2; 1/24; 3/24) \quad (4.5)$$

é um indivíduo de 20,5 anos de idade, infectado, morrerá aos 68,2 de idade, está infectado há 1/24 ano (aproximadamente 15 dias) e sua infecção durará 3/24 anos (aproximadamente 45 dias). Veja Figura 4.2 para ilustração do indivíduo com tais características.

A Figura 4.3 apresenta uma população de indivíduos. Cada linha representa um indivíduo. Assim, a população pode ser representada por:

$$P_t = [I_{1,t} \quad I_{2,t} \quad I_{3,t} \quad I_{4,t} \quad I_{5,t} \quad I_{6,t}]^T \quad (4.6)$$

e para exemplificar a leitura da matriz, o segundo indivíduo em $t = 0$ é representado por $I_{2,0}(0; 7; 15; 0; 0)$.

Em cada instante de tempo, avalia-se o estado de cada indivíduo. A Figura 4.3 apresenta as possíveis transições. Nessa figura são apresentadas as características C_1 a C_5 dos indivíduos. A seguir as alterações em C_1 são comentadas:

- $t = 1$ • $I_{2,0}(0; 7; 15; 0; 0) \rightarrow I_{2,1}(1; 8; 15; 0; 3)$.
Esse indivíduo foi infectado. O período infectante durará 3 anos.
- $t = 2$ • $I_{3,1}(0; 60; 60; 0; 0) \rightarrow I_{3,2}(0; 0; 54; 0; 0)$.
Esse indivíduo suscetível morreu e, no modelo, é substituído por um indivíduo com $C_2 = 0$ e $C_3 = 54$.
- $I_{4,1}(1; 31; 70; 2; 2) \rightarrow I_{4,2}(2; 32; 70; 0; 0)$.
Esse indivíduo tornou-se recuperado.
- $t = 3$ • Não houve alterações no estado epidemiológico dos indivíduos.
- $t = 4$ • $I_{5,3}(1; 23; 70; 3; 3) \rightarrow I_{5,4}(2; 24; 70; 0; 0)$.
Esse indivíduo tornou-se recuperado.
- $t = 5$ • $I_{2,4}(1; 11; 15; 3; 3) \rightarrow I_{2,5}(2; 12; 15; 0; 0)$.
Esse indivíduo tornou-se recuperado.
- $I_{6,4}(2; 20; 20; 0; 0) \rightarrow I_{6,5}(0; 0; 57; 0; 0)$.
Um indivíduo recuperado morre e nasce um novo indivíduo com estimativa de vida de 57 anos.

Categoria	Idade	Idade Máxima	Tempo de Infecção	Tempo Máximo de Infecção
-----------	-------	--------------	-------------------	--------------------------

Exemplo

1	20,5	68,2	1/24	3/24
---	------	------	------	------

Figura 4.2: Indivíduo no MBI.

No MBI utilizado neste trabalho, um indivíduo é representado por cinco características. C_1 : categoria 0,1,2, respectivamente, suscetível, infectado e recuperado. C_2 : idade em anos. C_3 : idade máxima que o indivíduo viverá. C_4 : período infectante. C_5 : tempo máximo de infecção.

0	12	65	0	0
0	7	15	0	0
0	59	61	0	0
1	30	70	1	2
1	20	70	0	3
2	15	20	0	0

t=0

0	13	65	0	0
1	8	15	0	3
0	60	61	0	0
1	31	70	2	2
1	21	70	1	3
2	16	20	0	0

t=1

0	14	65	0	0
1	9	15	1	3
0	0	54	0	0
2	32	70	0	0
1	22	70	2	3
2	18	20	0	0

t=2

0	15	65	0	0
1	10	15	2	3
0	1	54	0	0
2	33	70	0	0
1	23	70	3	3
2	19	20	0	0

t=3

0	16	65	0	0
1	11	15	3	3
0	2	54	0	0
2	34	70	0	0
2	24	70	0	0
2	20	20	0	0

t=4

0	17	65	0	0
2	12	15	0	0
0	3	54	0	0
2	35	70	0	0
2	25	70	0	0
0	0	57	0	0

t=5

Figura 4.3: Transições em um MBI.

O modelo MBI apresentado possui seis indivíduos. As transições ocorrem em um intervalo de 1 ano. São apresentados seis instantes de $t = 0$ a $t = 5$. $P_t = [I_{1,t} \ I_{2,t} \ I_{3,t} \ I_{4,t} \ I_{5,t} \ I_{6,t}]^T$. Para exemplificar a leitura da matriz, o segundo indivíduo em $t = 0$ é representado por $I_{2,0}(0; 7; 15; 0; 0)$.

4.2.3 Algoritmo do MBI

A Figura 4.4 mostra o fluxograma do MBI. A população inicial é determinada de modo aleatório. Em cada instante de tempo, cada indivíduo é considerado e verifica-se por meio de distribuições probabilísticas qual a transição ocorrerá. Após os N indivíduos serem avaliados, o tempo de simulação é incrementado em Δt . O algoritmo termina quando o tempo de simulação atinge o valor final t_f . Utilizando a formulação matemática (seção 4.2.2) e a Figura 4.4, apresenta-se o algoritmo para o MBI, conforme Figura 4.5. Na seção A.1 encontra-se a implementação desse algoritmo, utilizando a linguagem de programação Matlab (Martinez e Martinez, 2002).

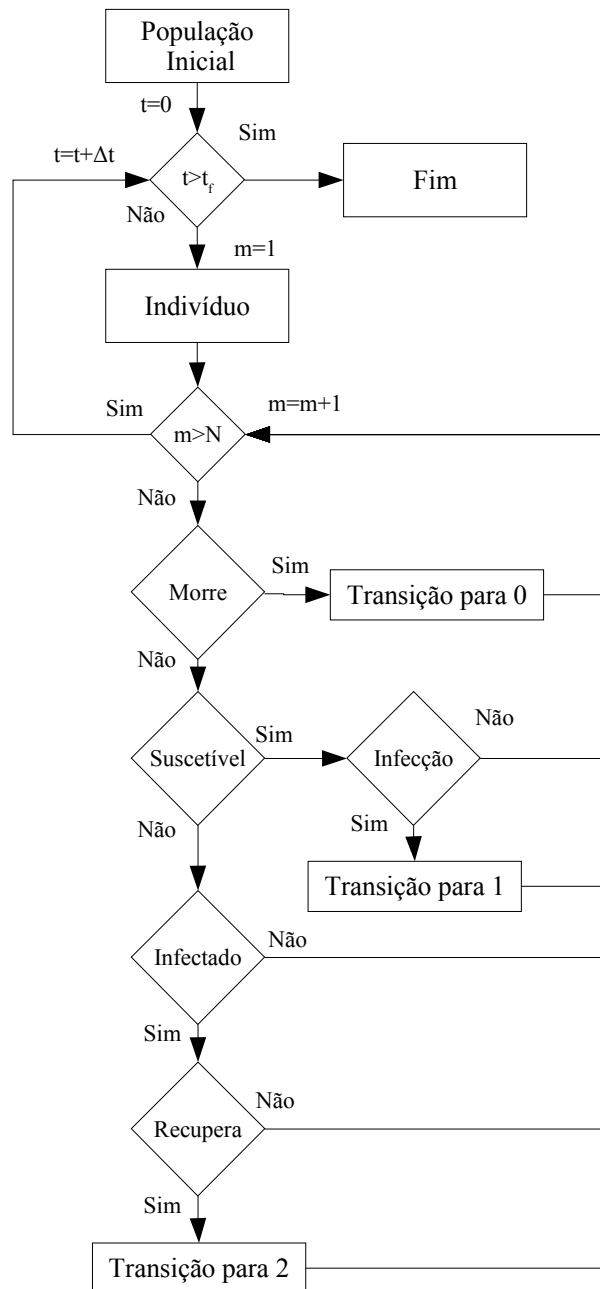


Figura 4.4: Fluxograma do MBI.

Fluxograma do MBI. A população inicial é determinada de modo aleatório. Em cada instante de tempo, cada indivíduo é considerado e verifica-se por meio de distribuições probabilísticas qual a transição que ocorrerá. Após os N indivíduos serem avaliados, o tempo de simulação é incrementado em Δt . O algoritmo termina quando o tempo de simulação atinge o valor final t_f .

início-algoritmo

Definição dos parâmetros iniciais: $N, \Delta t, \gamma, \mu, \beta$

Determinação da população inicial $P_{m,0}$.

para $t \leftarrow 1$ até t_f faça

para $m \leftarrow 1$ até N faça

se $I_{m,t}(C_2) > I_{m,t}(C_3)$ {Morte}

$I_{m,t}([C_1; C_2; C_4; C_5]) \leftarrow 0$

$I_{m,t}(C_3) \leftarrow -\mu \ln(a_u)$

senão

se $I_{m,t}(C_1) = 0$ {Infecção}

$ind \leftarrow n_{u_a}$ {Sorteio de um indivíduo para encontro }

se $I_{ind,t}(C_1) = 1$

$I_{m,t}(C_1) \leftarrow 1$ {Com $\beta_I\%$ }

$I_{m,t}(C_4) \leftarrow 0$

$I_{m,t}(C_5) \leftarrow -\gamma \ln(a_u)$

fim-se

fim-se

se $I_{m,t}(C_1) = 1$ {Recuperação }

se $I_{m,t}(C_4) > I_{m,t}(C_5)$

$I_{m,t}(C_1) \leftarrow 2$

$I_{m,t}(C_4) \leftarrow 0$

$I_{m,t}(C_5) \leftarrow 0$

senão

$I_{m,t}(C_4) \leftarrow I_{m,t}(C_4) + \Delta t$

fim-se

fim-se

$I_{m,t}(C_2) \leftarrow I_{m,t}(C_2) + \Delta t$

fim-se

fim-para

fim-para

fim-algoritmo

Figura 4.5: Algoritmo do modelo baseado em indivíduos – MBI

4.3 Simulação do MBI

4.3.1 Realização Estocástica

A seguir comenta-se uma realização do MBI. A Figura 4.6 mostra a realização de uma simulação do MBI. Os parâmetros utilizados para esta simulação estão descritos na legenda da figura.

Ao comparar as Figuras 4.6 e 2.5, percebe-se que o número de indivíduos suscetíveis comporta-se de modo semelhante. Em ambas as simulações, a população de suscetível é alta no início e sofre um decrescimento vertiginoso logo em seguida. Depois disso, cresce e *oscila* em torno de um valor que corresponde ao ponto fixo. Uma diferença marcante ocorre em regime permanente. Nessa situação, enquanto no modelo SIR o número de suscetíveis se estabiliza para um valor fixo, o número de suscetíveis do MBI permanece com flutuação característica de modelos estocásticos. Um corolário desta afirmação é que existe uma probabilidade não-nula de que possa ocorrer uma erradicação da doença. Esse é um fato importante, pois mesmo em uma situação que o modelo tenha parâmetros que o levem a uma situação endêmica, pode haver a erradicação da doença. Esse cenário não é possível de ser constatado usando o modelo SIR clássico. A Figura 4.7 mostra, em detalhe, as flutuações do número de indivíduos suscetíveis, recuperados e infectados. No instante $t \simeq 85$ o número de infectados é apenas 10, igual ao valor da condição inicial. Existe uma probabilidade não-nula dos infectados morrerem antes de contaminar outros indivíduos. Essa probabilidade será avaliada na seção 4.4.

Por um lado, essas flutuações parecem desejáveis, pois existe uma possibilidade de erradicação da doença. Por outro lado, quando se considera o acoplamento entre populações, a estocasticidade é um componente importante para compreender a persistência de doenças infecciosas (Earn et al., 1998). Pois é possível haver um aumento do número de indivíduos infectados devido a movimentos migratórios.

4.3.2 Comparação MBI e SIR

Como o MBI utiliza as mesmas premissas do modelo SIR, acredita-se que haja uma certa equivalência entre esses modelos. Ao levar em conta que o modelo é discreto, pode-se atribuir a seguinte relação

$$\beta_I = \Delta t \beta. \quad (4.7)$$

Essa relação é evidenciada numericamente simulando o modelo SIR e o MBI. A Figura 4.8 apresenta esses resultados. Detalhes da simulação na legenda da

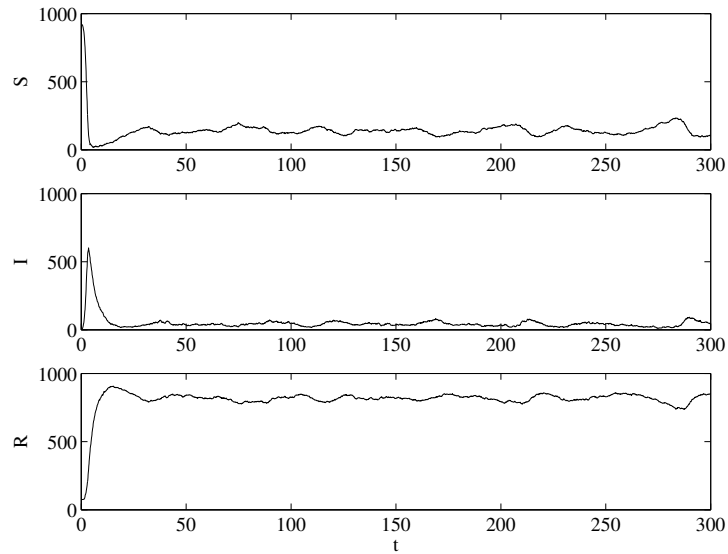


Figura 4.6: Simulação do MBI.

Simulação do MBI para um caso com persistência de infecciosos. Os parâmetros utilizados foram: $N = 1000$, $\Delta t = 0,1$, $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/2,5$, $\beta_1 = 0,25$. A condição inicial foi $S_0 = 0,9N$, $I_0 = 0,01N$ e $R_0 = N - S_0 - I_0$. Em $t = 0$, C_2 foi obtido com $0,25\mu$ e C_4 , com $0,25\gamma$. Rotina: `mbi.m`.

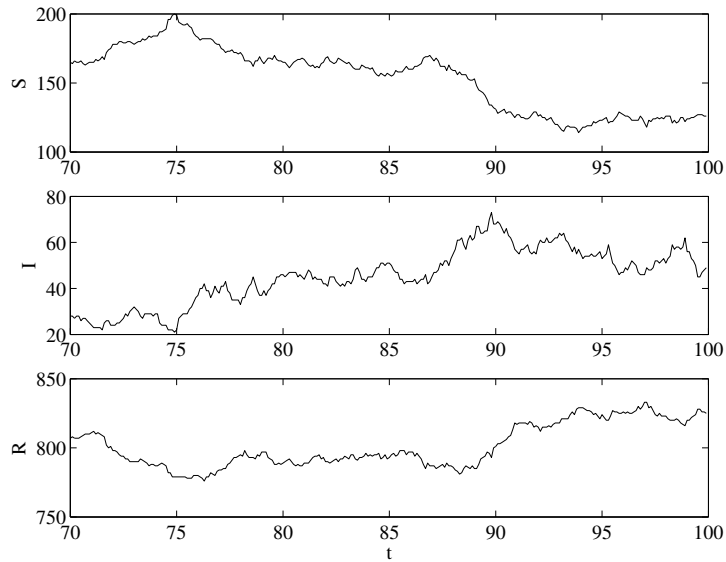


Figura 4.7: Simulação do MBI – detalhe Figura 4.6.

Detalhe da Figura 4.6. Observe que o número de infectados aproxima-se de zero. Rotina: `mbi.m`.

figura. Para três valores de β e β_I , mantendo-se a relação (4.7), o comportamento visivelmente semelhante.³

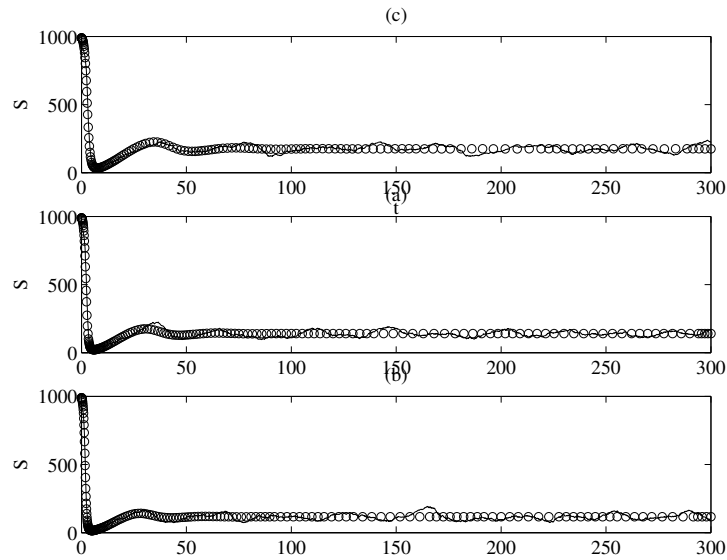


Figura 4.8: Comparação entre MBI e SIR.

Comparação entre MBI (–) e SIR (o). Os parâmetros utilizados são: $N = 1000$, $\delta t = 0,1$, $\gamma = 1/3$, $\mu = 1/60$. (a) $\beta = 2$, $\beta_I = 0,2$. (b) $\beta = 2,5$, $\beta_I = 0,25$. (c) $\beta = 3$, $\beta_I = 0,3$. Rotina: `compsirmbi.m`. Nos três gráficos apresenta-se o número de suscetíveis ao longo do tempo.

4.3.3 Simulação Monte Carlo

Neste item, o MBI será avaliado utilizando o método de Monte Carlo (Aiello e da Silva, 2003; Martinez e Martinez, 2002). Esse método consiste em simular o modelo muitas vezes e em situações aleatoriamente diferentes e analisar o conjunto de dados obtidos. Duas análises são feitas. A primeira consiste em avaliar todas as simulações em um único gráfico (Figura 4.9). A segunda, consiste na análise da média e desvio padrão das simulações obtidas (Figura 4.10).

Na Figura 4.9, observa-se a possibilidade de que haja comportamentos dinâmicos diversificados. Em particular, *os saltos* que ocorrem na variável S e R aproximadamente em $t = 40$.

A Figura 4.10 apresenta a média e a faixa de um desvio padrão (na vertical) para mais e para menos. Observe que a média possui comportamento similar

³Não se está interessado em validar o MBI por meio do modelo SIR. Se assim fosse, poder-se-ia empregar algum índice de erro quadrático, como o RMSE ou outra técnica de validação (Aguirre, 2004).

ao modelo SIR. Mas é com o auxílio da Figura 4.11 que o MBI mostra uma de suas principais características. A média de infectados gira em torno de 40. Nesse gráfico apresenta-se a variação com três desvios. Observe que na maioria dos instantes apresentados, há uma probabilidade não-nula de que ocorra uma realização que leve o número de infectados a zero, ocorrendo assim a erradicação da doença. Observe que próximo a $t = 40$, há uma das maiores probabilidades de erradicação. Isso explica a existência de *saltos* na Figura 4.9, conforme será visto na seção 4.3.3. Essa observação é a motivação para o cálculo da probabilidade de erradicação na seção 4.4.

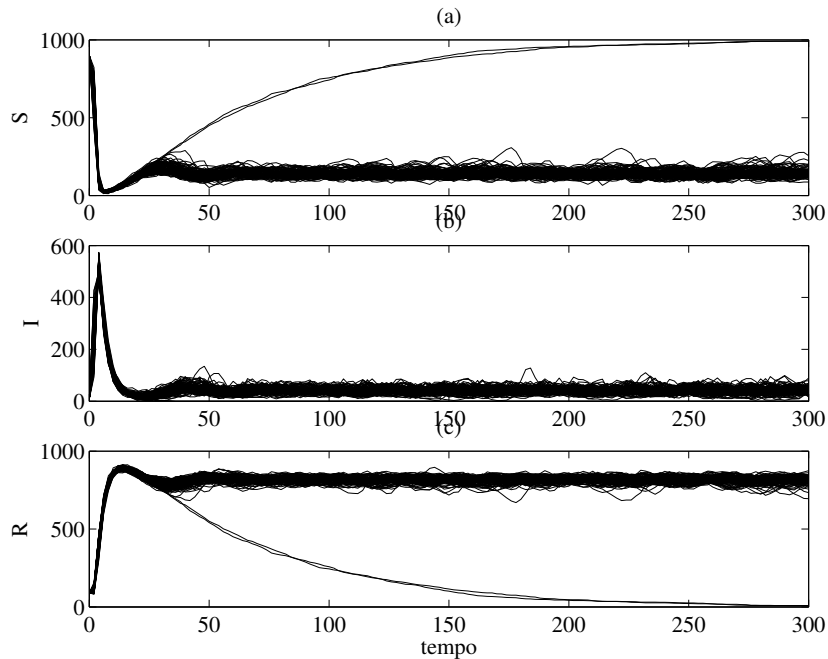


Figura 4.9: Simulação Monte Carlo do MBI.

Simulação Monte Carlo do MBI para um caso com persistência de infecciosos. Os parâmetros utilizados foram: $N = 1000$, $\Delta t = 0,1$, $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$, $\beta_I = 0,25$. A condição inicial foi $S_0 = 0,9N$, $I_0 = 0,01N$ e $R_0 = N - S_0 - I_0$. Em $t = 0$, C_2 foi obtido com $0,25\mu$ e C_4 , com $0,25\gamma$. Foram feitas 100 simulações que são mostradas simultaneamente. As populações iniciais são iniciadas aleatoriamente em cada simulação. Observe que pelo efeito estocástico, há realizações em que os valores de S e R saltam do valor médio e tendem a estabilidade no máximo e mínimo valor, respectivamente. Rotina: `mcmbi.m`.

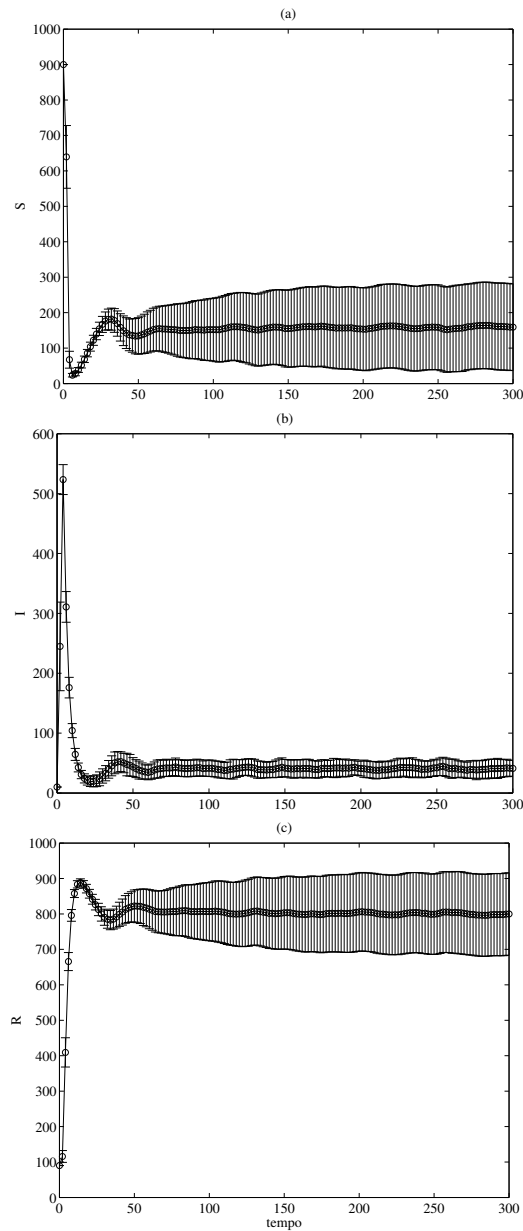


Figura 4.10: Simulação Monte Carlo do MBI – média e um desvio.

Simulação Monte Carlo do MBI para um caso com persistência de infecciosos. Os parâmetros utilizados foram: $N = 1000$, $\Delta t = 0,1$, $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$, $\beta_I = 0,25$. A condição inicial foi $S_0 = 0,9N$, $I_0 = 0,01N$ e $R_0 = N - S_0 - I_0$. Em $t = 0$, C_2 foi obtido com $0,25\mu$ e C_4 , com $0,25\gamma$. Foram feitas 100 simulações. (-o-) indica a média das simulações. As barras verticais indicam a distância de um desvio padrão. (a) Suscetíveis. (b) Infectados. (c) Recuperados. Rotina: `mcmmbi.m`.

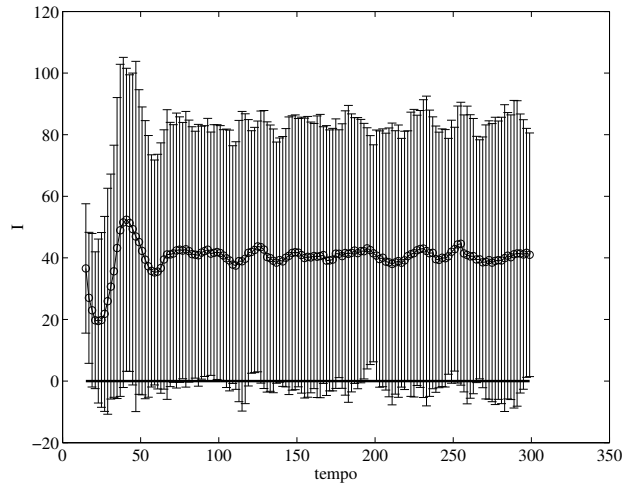


Figura 4.11: Simulação Monte Carlo do MBI – detalhe da Figura 4.10(b)

Simulação Monte Carlo do MBI – média e três desvios – detalhe da Figura 4.10(b). Nessa simulação os limites foram expandidos para três desvios. Uma linha constante é colocada em zero para facilitar a observação de que existe uma probabilidade não-nula de erradicação na maioria dos instantes apresentados. Rotina: `mcmbi.m`.

4.4 Probabilidade de Erradicação

Nesta seção, pretende-se calcular a probabilidade de erradicação da doença em uma população após um intervalo de tempo Δt , dado um conjunto de indivíduos infectados.

Primeiramente, analisa-se o caso de uma população com apenas um indivíduo infectado. A Figura 4.12 apresenta um fluxograma do que pode acontecer com o indivíduo infectado. Inicialmente, avalia-se aleatoriamente se o indivíduo morre. Se não morre, o indivíduo pode infectar um outro indivíduo. Em seguida, pode ocorrer a transição para estado recuperado. A probabilidade de um indivíduo infectado morrer no instante t é

$$p_{0,m} = 1 - e^{-\frac{I_{m,t}(C_2)}{\mu}} \quad (4.8)$$

e de se recuperar

$$p_{2,m} = 1 - e^{-\frac{I_{m,t}(C_4)}{\gamma}}. \quad (4.9)$$

É necessário agora calcular a probabilidade de um indivíduo suscetível de encontrar com um indivíduo infectado e *não* se infectar. Levando em conta que a

probabilidade de encontrar cada um dos indivíduos infectados é a mesma, a probabilidade de um indivíduo não infectar um outro é

$$p_{1,m} = 1 - \frac{\beta_I S_t}{N}. \quad (4.10)$$

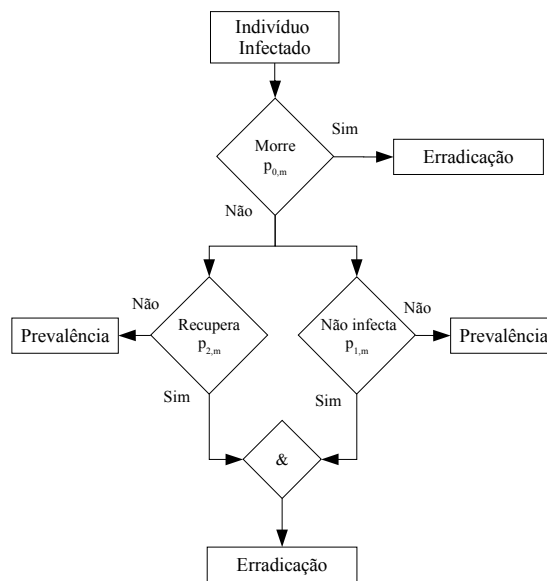


Figura 4.12: Probabilidade de erradicação de uma doença

Probabilidade de erradicação de uma doença para um indivíduo infectado. O indivíduo infectado pode morrer com uma probabilidade $p_{0,m}$. Se caso ele sobreviver, o indivíduo pode recuperar-se com uma probabilidade $p_{2,m}$. A probabilidade do indivíduo não infectar, ou seja, transmitir a doença para um outro indivíduo é $p_{1,m}$.

Ocorre a erradicação quando o indivíduo morre. Se caso ele não morrer, pode ocorrer também a erradicação se o indivíduo se recuperar e não houver transmissão da doença a outro suscetível. Assim a probabilidade de erradicação da doença, quando há apenas um indivíduo infectado, pode ser expressa por:

$$p_{I_m,t} = p_{0,m} + (1 - p_{0,m})p_{2,m}p_{1,m}. \quad (4.11)$$

No caso de haver mais de um indivíduo infectado, assume-se que as probabilidade relacionadas a cada indivíduo são eventos independentes. Desse modo, pode-se expressar a probabilidade de erradicação para I_t indivíduos infectados

por:

$$\begin{aligned}
 p_{P_t} &= \prod_{m=1}^{I_t} (p_{I_{m,t}}) \\
 &= \prod_{m=1}^{I_t} (p_{0,m} + (1 - p_{0,m})p_{2,m}p_{1,m}) \\
 &= \prod_{m=1}^{I_t} \left[\left(1 - e^{-\frac{I_{m,t}(C_2)}{\mu}}\right) + \left(e^{-\frac{I_{m,t}(C_2)}{\mu}}\right) \left(1 - e^{-\frac{I_{m,t}(C_4)}{\gamma}}\right) \left(1 - \frac{\beta I S_t}{N}\right) \right].
 \end{aligned} \tag{4.12}$$

Para exemplificar considere $P_{t=t_4}$ na Figura 4.3. Considere ainda os seguintes parâmetros: $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$, $\beta = 0,25$. Por meio de (4.12), a probabilidade de erradicação é 3,858%. Para validar este resultado, bem como a expressão (4.12), fez-se uso da simulação Monte Carlo. O MBI foi simulado dez mil vezes com os parâmetros acima mencionados. A Figura 4.13 (a) apresenta a evolução do percentual de erradicação da doença no instante seguinte ao longo de dez mil simulações. A Figura 4.13 (b) mostra o histograma do percentual de erradicação, na qual a parte transitória, os primeiros 4000 pontos, foi desprezada. O percentual obtido de erradicação foi $3,856 \pm 0,056$, praticamente idêntico ao obtido pela expressão (4.12).

O cálculo da probabilidade de erradicação também foi avaliado para uma outra situação com os seguintes parâmetros: $N = 50$, $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$, $\beta = 0,25$, $I_t = 3$, $S_t = 47$. Os indivíduos infectados possuem as seguintes características:

$$I_{48,0}(1; 15,00; 114,40; 0,00; 3,90)$$

$$I_{49,0}(1; 45,00; 59,05; 1,00; 1,94)$$

$$I_{50,0}(1; 21,00; 76,40; 1,00; 0,16)$$

Utilizando a expressão (4.12), obtém-se $p_{P_{t=0}} = 6,128$. Por meio da simulação Monte Carlo, $p_{P_{t=0}} = 6,246 \pm 0,079$.⁴

4.4.1 Influência do Tamanho da População

Com o cálculo da probabilidade é possível avaliar uma outra importante característica que alguns autores mencionam na literatura. Trata-se da influência do tama-

⁴A diferença observada pode ser explicada devido ao número de simulações. Para populações maiores, $N = 1000$, também observou-se essa diferença. Simulações com valores de N igual ou superiores a 1000 e simulações Monte Carlo com mais de dez mil realizações não foram efetuadas neste trabalho devido ao elevado esforço computacional necessário.

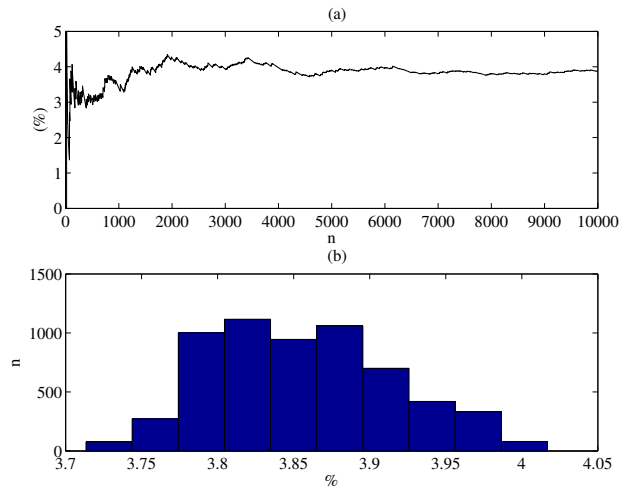


Figura 4.13: Probabilidade de erradicação no passo seguinte – simulação Monte Carlo do MBI

Probabilidade de erradicação no passo seguinte – simulação Monte Carlo do MBI. (a) Percentual de erradicação ao longo das dez mil simulações. (b) Histograma do percentual de erradicação. Desprezou-se os 4000 primeiros pontos. O percentual médio do histograma é $3,856 \pm 0,056$. Rotina: `mcprobab.m`.

nho da população na probabilidade de erradicação da doença (Keeling e Rohani, 2002; Lloyd, 2001). Para avaliar essa característica, considere o seguinte cenário: $\gamma = 1/3$, $\mu = 1/60$, $\beta_I = 0,25$, $S_t = 0,8N$, $I_t = 0,01N$. As características C_2 e C_4 são estimadas de modo idêntico às características C_3 e C_5 por meio de (4.3) e (4.4), respectivamente. Utilizando (4.12) e simulando 100 realizações, obtém-se os resultados apresentados na Figura 4.14. Esse é o resultado interessante, que também pode ser observado diretamente de (4.12), pois demonstra que a erradicação de doenças em populações menores possui uma probabilidade maior. Apesar de teórico, pode ser tomado como princípio para a criação de animais distribuídos em rebanhos menores.

4.4.2 Redução da População

Neste item, será abordado um cenário possível do setor agropecuário. Foi observado na seção 4.4.1 que a probabilidade de erradicação aumenta com a diminuição da população. Uma aplicação desta afirmativa pode ser avaliada na redução do tamanho de rebanhos em unidades menores. Na avaliação deste cenário o modelo SIR será comparado com MBI.

O cenário se constitui da seguinte forma: $N = 500$, $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$,

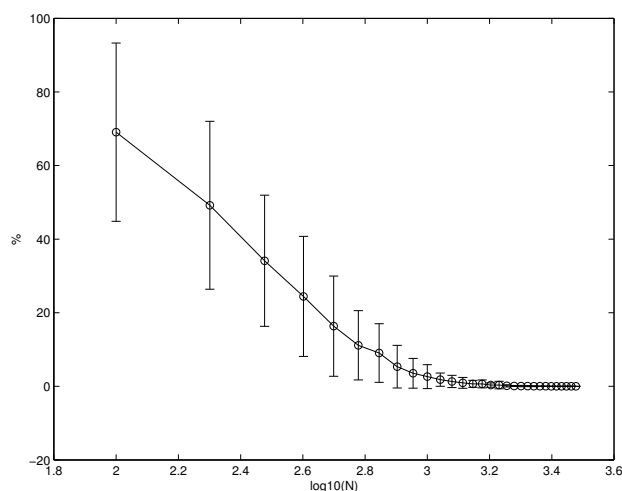


Figura 4.14: Probabilidade de erradicação em função da população.

Probabilidade de erradicação em função da população. Parâmetros: $\gamma = 3$, $\mu = 1/60$, $1/3 \beta_I = 0,25$, $S_t = 0,8N$, $I_t = 0,01N$. As características C_2 e C_4 são estimadas das mesma forma às características C_3 e C_5 por meio de (4.3) e (4.4), respectivamente. O gráfico apresenta a média (-o-) e a faixa de um desvio padrão, calculados a partir de 100 realizações de (4.12). Rotina: `probabn.m`.

$\beta = 5$, $\beta_I = 0,5$. Inicialmente, 99% da população é suscetível e 1% está infectado. Esse cenário pode representar uma fazenda com 500 animais. A Figura 4.15 apresenta os resultados para este cenário, obtidos pelo MBI e modelo SIR. No modelo SIR, há estabilidade em um valor endêmico. No MBI o valor médio também se estabiliza, mas há uma probabilidade não-nula de erradicação. Assume-se que as oscilações em torno da média possuem distribuição normal. Desse modo, pode-se calcular a probabilidade de erradicação em cada instante. A máxima probabilidade de erradicação para a região de regime permanente ($t > 20$) é de 1,8% e acontece aproximadamente em $t = 97$.

Avalia-se agora o que acontece se essa população for subdividida em dois grupos: um de 300 indivíduos e outro de 200 indivíduos. O percentual de suscetíveis e infectados é mantido igual nos dois grupos. As Figuras 4.16 e 4.17 representam as simulações para as subpopulações de 300 e 200 indivíduos respectivamente. Somando-se o número de infectados das duas subpopulações, obtém-se o mesmo número de infectados da população com 500 indivíduos. Na subpopulação de 300 indivíduos, a probabilidade de erradicação aumentou para 25,3% e para a subpopulação de 200 indivíduos, esse valor foi de 41,1%. Esse aumento da probabilidade de erradicação era esperado, conforme pode ser visto na Figura 4.14. Não se pode afirmar com isso que fazendas devam ser subdivididas, pois não se

investigou o custo associado à essa subdivisão; mas pode-se seguramente apontar que este aumento na probabilidade de erradicação possa ser mais um elemento a ser analisado no gerenciamento de fazendas. Nas Figuras 4.16 (a) e 4.17 (a), percebe-se também uma ligeira tendência da média em atingir o valor zero (mais expressivamente em 4.17 (a)). Isso reforça ainda mais a importância de se levar em conta o tamanho da população.

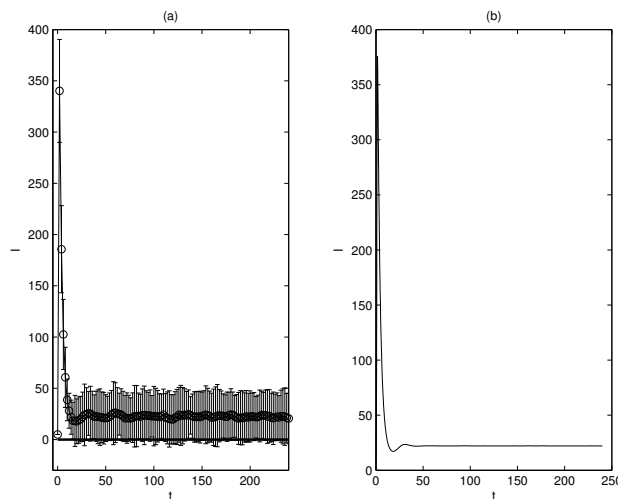


Figura 4.15: Cenário 1 – população com 500 indivíduos.

Cenário 1 – população com 500 indivíduos. (a) MBI: (-o-) média de 50 realizações, (-) As barras verticais indicam a distância de três desvios padrão. (b) Modelo SIR. Veja texto para detalhes do modelo. Rotina: `fazendas.m`.

4.5 Conclusões do Capítulo

Este capítulo apresentou uma abordagem estocástica para a modelagem de epidemias. A partir de premissas epidemiológicas, foi elaborada uma formulação matemática para modelos baseados em indivíduos (MBI). A formulação matemática é geral e pode levar em conta características físicas, espaciais, sociais dos indivíduos.

Neste capítulo, foi dada atenção para um caso particular em que o indivíduo pode assumir três classes: suscetíveis, infectados e recuperados. Para esse caso, foi apresentado um algoritmo, cujas simulações foram apresentadas na seção 4.3. A simulação estocástica permitiu avaliar que o sistema possui uma probabilidade de erradicação da doença mesmo para uma situação em que os indivíduos infectados tendem a um valor estável não-nulo. Essa situação no modelo SIR equivale

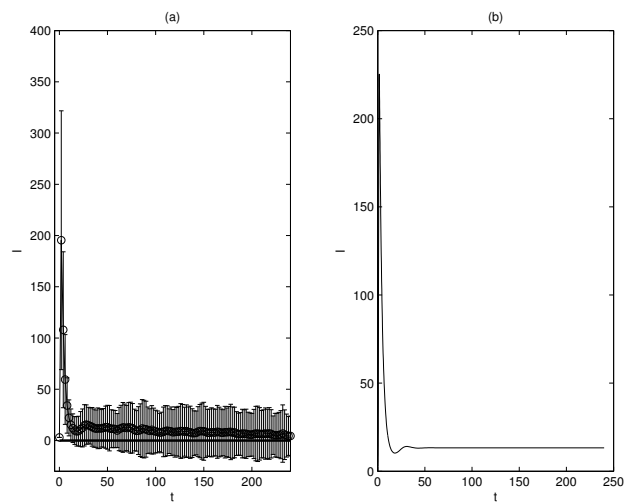


Figura 4.16: Cenário 2 – subpopulação com 300 indivíduos.

Cenário 2 – subpopulação com 300 indivíduos. (a) MBI: (-o-) média de 50 realizações, (-) As barras verticais indicam a distância de três desvios padrão. (b) Modelo SIR. Veja texto para detalhes do modelo. Rotina: fazendas.m

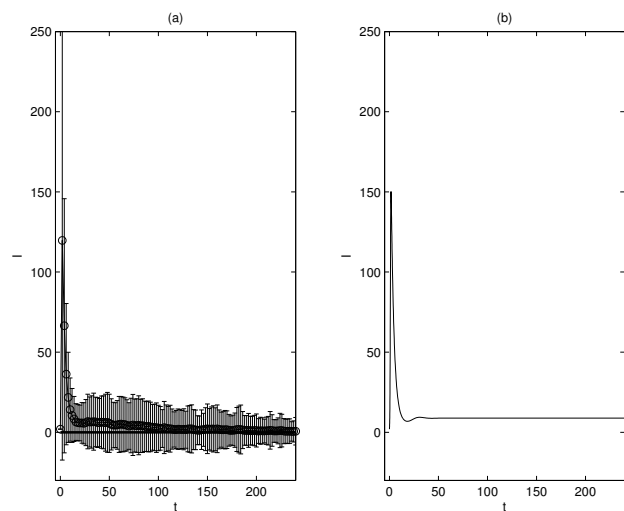


Figura 4.17: Cenário 2 – subpopulação com 200 indivíduos.

Cenário 2 – subpopulação com 200 indivíduos. (a) MBI: (-o-) média de 50 realizações, (-) As barras verticais indicam a distância de três desvios padrão. (b) Modelo SIR. Veja texto para detalhes do modelo. Rotina: fazendas.m

ao estado endêmico do modelo. Na seção 4.4 foi desenvolvido uma expressão para o cálculo da probabilidade de erradicação (4.12). A média do percentual de erradicação ao longo de dez mil realizações converge para o valor calculado por (4.12).

Interessante observar que a abordagem apresentada permite a extensão para variantes do modelo SIR. Uma possibilidade é o modelo proposto por (Piqueira et al., 2005) para o estudo da propagação de vírus de computador. Além das categorias clássicas presentes no modelo SIR, a população é dividida em uma outra categoria, *Antídoto*, de indivíduos equipados com eficientes programas anti-vírus. Piqueira et al. (2005) realizam as simulações com uma população de 50 computadores, cenário em que essa pequena população tornaria a investigação dos aspectos estocásticos ainda mais relevante.

A importância do tamanho da população de um rebanho é um item importante dentro do setor agropecuário. Takahashi et al. (1997) desenvolveram uma abordagem baseada em sistemas dinâmicos lineares para minimizar o custo de ampliação de uma fazenda de gado. O cálculo da probabilidade de erradicação de um doença pode ser incorporado como restrição ou como um outro objetivo a ser avaliado.

Acredita-se que um ponto importante neste capítulo seja a elaboração de uma metodologia que permita a análise de fenômenos associados a um número finito (possivelmente pequeno) de indivíduos, ao contrário da premissa de continuidade do modelo SIR, que implica, de fato, na premissa de um número aproximadamente infinito de indivíduos.

Um último aspecto a se destacar é que estratégias de modelagem empregada para o MBI, tornam a simulação mais complexa. Peck (2004) afirma que em tal circunstância, a simulação “deve ser vista como um outro experimento para explorar os ganhos obtidos a partir deste modelos computacionais”.

Capítulo 5

Controle de Epidemias

“Disse-lhe: “Se ouvires a voz do Senhor, teu Deus, e fizeres o que é reto aos seus olhos, se inclinares os ouvidos às suas ordens e observares todas as suas leis, não mandarei sobre ti nenhum dos males com que acabrunhei o Egito, porque eu sou o Senhor que te cura.”

Êxodo, 15, 26

5.1 Introdução

Um dos principais objetivos da modelagem de sistemas epidemiológicos é a possibilidade de se usar alguma estratégia de controle (Clancy, 1999). Há na literatura duas formas de encarar um modelo epidemiológico e propor alguma estratégia de controle. Na primeira, obtém-se um controlador a partir das equações que descrevem o modelo. Dentre as estratégias possíveis, cita-se o controlador PID (Ogata, 2003; Dorf e Bishop, 2001). Essa abordagem pode ser vista em trabalhos como (Ghezzi e Piccardi, 1997), em que os autores aplicam o controle PID em sistemas epidemiológicos. A segunda possibilidade é propor um controle que leve em conta o contexto de aplicação (Kretzschmar et al., 2004). Nessa forma, o modelo utilizado é de fundamental importância para levar em conta aspectos específicos. Essa segunda forma norteia os resultados deste capítulo.

Embora o modelo usado neste trabalho seja simples, algumas importantes conclusões podem ser obtidas. Na verdade, modelos simples são amplamente usados na Biologia (veja uma aplicação de técnicas simples na modelagem do crescimento de corais marinhos em (Sanchez et al., 2004)), em particular na Ecologia e

Epidemiologia. May (1976), em um de seus mais conhecidos artigos, mostrou que modelos matemáticos relativamente simples podem exibir dinâmicas complexas e podem facilitar a compreensão de importantes questões.

Um outro aspecto que contribui para a utilização de modelos simples pode ser retirado do campo da *sociodinâmica* (Weidlich, 2005) ou a epidemiologia social (Kawachi, 2002). Weidlich (2005) afirma que a “sociodinâmica objetiva a descrição de processo dinâmicos na sociedade humana”. Processos na sociedade humana são extremamente complexos. Para minimizar essa complexidade, a sociodinâmica faz uso da *simulação de cenários*. Miklashevich e Barkaline (2005) descrevem uma representação matemática para a dinâmica de um sistema social baseado em estruturas hierárquicas. Um cenário representa as possíveis evoluções de acordo com o modelo. Weidlich (2005) afirma que “após um ajuste correto dos parâmetros a evolução real pode ser interpretada e prevista a partir dos modelos”. Nesse sentido, os resultados aqui apresentados, apesar de simples e sem conexão direta com a realidade, podem ser ajustados para uma situação real específica.

Neste capítulo três metodologias são investigadas. Na primeira, utiliza-se controle ótimo para um modelo contínuo (Kirk, 1970; da Silva, 2003). O objetivo é encontrar uma lei de controle, da qual possam ser retirados alguns princípios gerais, passíveis de serem empregados em outros modelos. A segunda abordagem utiliza o algoritmo de otimização não-linear Nelder-Mead (Lagarias et al., 1998) para formular uma vacinação discreta, que na literatura tem sido conhecida como vacinação por pulsos (Zhou e Liu, 2003; d’Onofrio, 2002; Lu et al., 2002; Liu e Zhang, 2005). Por fim, utiliza-se modelos baseados em indivíduos (MBI). A metodologia desenvolvida no capítulo 4 deste trabalho, tem o mérito de tratar cada indivíduo como entidade única e permitir a incorporação de características temporais e espaciais intrínsecas, bem como aspectos estocásticos próprios dos sistemas reais. É realizado o projeto para esses controladores a partir da premissa de similaridade com o modelo SIR. O controle é projetado por meio do modelo SIR, que representa a média. Esse controle, depois de projetado, pode ser avaliado em MBI, para simular cenários possíveis para uma população de dado tamanho.

5.2 Controle Ótimo

Devido à pressão econômica sobre as agências de governo em todo o mundo, campanhas adequadas de vacinação são difíceis de executar (Gersovitz e Hammer, 2004). Esse fato fez com que diversos pesquisadores voltassem sua atenção ao problema de *controle ótimo* (Kirk, 1970). A busca para uma estratégia eficiente de controle da transmissão de doenças infecciosas pode ser encontrada em (Francis, 2004; Behncke, 2000; Ogren e Martin, 2002). Aplicações do controle ótimo no tratamento da AIDS (Caetano e Yoneyama, 2002; Souza et al., 2000) e

nas epidemias de *Dengue* (Caetano e Yoneyama, 2001) são exemplos de aplicação de controle ótimo.

Behncke (2000) usou vários modelos determinísticos do tipo SIR para o projeto de controladores ótimos. Ele usou vacinação, quarentena e promoção de campanhas educativas para saúde como formas de controle. Francis (2004) aplicou um controle ótimo para a gripe. Em (Ogren e Martin, 2002), o objetivo foi calcular padrões de vacinação ótimo para a propagação rápida de doenças infecciosas em áreas urbanas com grande mobilidade populacional. Os autores usaram o princípio máximo de Pontryagin, que é usado também neste trabalho. Nos artigos acima mencionados há alguns resultados importantes para a pesquisa sobre epidemiologia. Entretanto, o significado da lei de controle ótimo para um sistema epidêmico não foi investigado. Esse assunto aparentemente recebeu pouca atenção na literatura.

Nesta seção, pretende-se mostrar como o controle ótimo pode ser aplicado ao controle de doenças infecciosas descritas por modelos SIR. O significado epidemiológico do controle ótimo será discutido.

5.2.1 O Controle Ótimo

O controle ótimo consiste no problema de minimizar (Kirk, 1970):

$$J(I, v, t) = \int_{t_0}^{t_f} f_c(I(\tau), v(\tau)) d\tau, \quad (5.1)$$

sujeito a

$$\begin{aligned} dS/dt &= \mu N(1 - v) - \mu S - \beta IS/N, \\ dI/dt &= \beta IS/N - \gamma I - \mu I, \\ dR/dt &= \gamma I - \mu R + v\mu N, \end{aligned} \quad (5.2)$$

em que $f_c(\cdot)$ é a função custo. Escolheu-se o número de infectados ¹ e a taxa de vacinação para compor a função custo porque eles representam as variáveis mais importantes e, na maioria dos casos, a maior parte do custo envolvido. A forma quadrática básica foi escolhida. O objetivo nesse caso é minimizar o gasto envolvido e o número de infectados. Levando em conta pesos apropriados, ϕ_1 e ϕ_2 , para a vacinação e o número de infectados, respectivamente. Esses pesos incorporam informações sobre o preço da vacinação e custos associados a cada indivíduo infectado. Assim f_c é expressa por:

$$f_c(I(\tau), v(\tau)) = (\phi_1 v(\tau)^2 + \phi_2 I(\tau)^2). \quad (5.3)$$

¹Não se pretende neste trabalho discutir o custo da vida de um indivíduo para o caso de epidemias em seres humanos.

O princípio máximo de Pontryagin, um método de cálculo variacional, é usado para resolver o problema de controle ótimo. É adotado o caso com tempo final conhecido (da Silva, 2003). O Hamiltoniano é

$$\begin{aligned}\mathcal{H}(S, I, R, v, t) &= \phi_1 v^2 + \phi_2 I^2 + [p_1 \ p_2 \ p_3] [S \ I \ R]^T \\ &= \phi_1 v^2 + \phi_2 I^2 + p_1 [\mu N(1 - v) - \mu S - \beta IS/N] + \\ &\quad + p_2 [\beta IS/N - \gamma I - \mu I] + p_3 [\gamma I - \mu R + v\mu N],\end{aligned}\quad (5.4)$$

em que p_1, p_2, p_3 são chamados de processos adjuntos. A dependência do tempo das variáveis de estado e dos processos adjuntos foi omitida por questão de simplicidade.

A ação de controle v (vacinação) deve minimizar o Hamiltoniano, de tal forma que, para um problema sem restrições, seja necessário que

$$\left. \frac{\partial H}{\partial v} \right|_{v=v^*} = 0 = 2\phi_1 v - p_1 \mu N + p_3 \mu N. \quad (5.5)$$

Reescrevendo (5.5) tem-se

$$v^* = \frac{\mu N(p_1 - p_3)}{2\phi_1}. \quad (5.6)$$

A determinação do controle ótimo apresentado em (5.6), requer a solução das equações diferenciais ordinárias, que são obtidas por

$$-\frac{\partial H}{\partial S} = \frac{dp_1}{dt} = p_1 \mu + p_1 \beta I/N - p_2 \beta I/N \quad (5.7)$$

$$-\frac{\partial H}{\partial I} = \frac{dp_2}{dt} = p_1 \beta S/N - p_2 \beta S/N + p_2 \gamma + p_2 \mu - p_3 \gamma - 2I\phi_1 \quad (5.8)$$

$$-\frac{\partial H}{\partial R} = \frac{dp_3}{dt} = p_3 \mu \quad (5.9)$$

e com os valores de contorno

$$[S(t_0) \ I(t_0) \ R(t_0)] = [S_0 \ I_0 \ R_0] \quad (5.10)$$

$$[p_1(t_f) \ p_2(t_f) \ p_3(t_f)] = [p_{1f} \ p_{2f} \ p_{3f}], \quad (5.11)$$

em que S_0, I_0 e R_0 são as condições iniciais; p_{1f}, p_{2f} e p_{3f} são as condições finais para os processos adjuntos.

A rotina `bvp4c`, presente no software Matlab e desenvolvida por (Kierzenka e Shampine, 2001), pode ser usada para encontrar as soluções desse problema.

Procedimento semelhante pode ser visto em Ogren e Martin (2002).

5.2.2 Resultados do Controle Ótimo

Os parâmetros usados estão descritos na Tabela 5.1. Esses parâmetros, relacionados ao modelo SIR, tentam simular uma cidade com a população de 2 milhões de habitantes, uma expectativa de vida de 70 anos (μ^{-1}), taxa de contato $\beta = 0,08$, e taxa de recuperação de $\gamma = 1/24$, que significa um período de infecção médio de 15 dias. O custo mais alto associado ao parâmetro ϕ_1 , refere-se ao fato de que um indivíduo infectado pode significar uma perda para abate, no caso de animais, ou no caso de pessoas o custo de ausência ao trabalho, assistência médica ou assistência social. Não se pretende, contudo, que esses valores adotados tenham uma correspondência direta com a realidade. Esse é um tema que se deseja investigar no futuro.

Da seção 3.4, tem-se que o valor mínimo para a erradicação da doença no modelo SIR é:

$$v > v_c = 1 - \frac{\gamma + \mu}{(\beta)}. \quad (5.12)$$

O valor crítico da vacinação, usando (5.12), é

$$v_c = 1 - \frac{1/24 + 1/70}{0,08} = 0,3006. \quad (5.13)$$

Na simulação para taxa de vacinação constante, foi usado $v_c = 0,40$ para garantir a erradicação da doenças.

As condições iniciais do modelo tentam simular um cenário em que há uma pequena população de indivíduos infectados quando comparados ao número de indivíduos não infectados. Os processos adjuntos são ajustados para minimizar o máximo resíduo do algoritmo `bvp4c`.²

As Figuras 5.1 a 5.3 mostram uma comparação de resultados para o número

²Para resolver um problema de valor de contorno, é necessário fornecer uma solução inicial. A qualidade da solução inicial pode ser crítica para o desempenho do algoritmo. Entretanto, obter uma solução inicial adequada pode ser a parte mais difícil do problema. Kierzenka e Shampine (2001) afirmam que o conhecimento físico do problema é importante para essa tarefa inicial e sugerem um método iterativo para aprimorar a solução inicial. Neste trabalho, a solução inicial para as variáveis de estado S , I e R foram obtidas pela expectativa de haver a erradicação da doença (ver a Tabela 5.1). Os valores para os processos adjuntos foram obtidos por tentativa e erro. Outras informações sobre a rotinas podem ser obtidas no tutorial disponibilizado em <http://www.mathworks.com/bvp> tutorial. Como o problema é dependente das condições iniciais, não se pode afirmar que a solução obtida seja uma solução global. Ao contrário, é mais provável que seja um mínimo local. Esse problema pode ser resolvido por meio de métodos de otimização estocásticos (Nascimento Jr. e Yoneyama, 2000; de Almeida et al., 2005), investigação que se deseja fazer no futuro.

Tabela 5.1: Parâmetros usados para o projeto do controle ótimo.

Parâmetros usados para o projeto do controle ótimo. As condições iniciais S_0 , I_0 e R_0 foram estabelecidas em função das características de estabilidade do modelo SIR. Os processos adjuntos, p_{1f} , p_{2f} e p_{3f} , foram obtidos por tentativa e erro.

Parâmetro	Valor	Unidade	Parâmetro	Valor	Unidade
μ	1/70	ano ⁻¹	N	2.000.000	indivíduo
β	0,08	(S × ano) ⁻¹	γ	1/24	ano ⁻¹
ϕ_1	1×10^{11}	–	ϕ_2	5	–
t_0	0	ano	t_f	1000	ano
S_0	$0,949 \times N$	indivíduo	I_0	$0,001 \times N$	indivíduo
R_0	0,05N	indivíduo	p_{1f}	100	–
p_{2f}	20.000	–	p_{3f}	0,01	–
v_c	0,40	–			

de indivíduos infectados, vacinação e custo associado, respectivamente. Em cada figura, há três simulações: vacinação obtida por controle ótimo, vacinação com taxa constante e sem vacinação. O custo total em cada situação foi normalizado.

O peso para o número de infectados foi variado e os resultados são apresentados na Tabela 5.2. Controle ótimo representa o mínimo custo, exceto para o caso de $\phi_2 = 0,1$, neste caso o sistema sem vacinação representa o mínimo valor.

Tabela 5.2: Custo (5.1) para diferentes valores de ϕ_2 .

Custo (5.1) para diferentes valores de ϕ_2 e valor fixo $\phi_1 = 1 \times 10^{11}$. O custo total em cada situação foi normalizado. Rotina: `sirtab.m`

ϕ_2	Controle ótimo	Vacinação constante	Sem vacinação
100	$2,7431 \times 10^{-3}$	$7,9342 \times 10^{-3}$	1,0000
10	$2,7217 \times 10^{-3}$	$7,8236 \times 10^{-3}$	$1,0000 \times 10^{-1}$
1	$2,7196 \times 10^{-3}$	$7,8126 \times 10^{-3}$	$1,0000 \times 10^{-2}$
0,1	$2,7194 \times 10^{-3}$	$7,8115 \times 10^{-3}$	$1,0000 \times 10^{-3}$

Uma outra importante característica da aplicação do controle ótimo pode ser retirada da Figura 5.4. Usando os parâmetros da Tabela 5.1 e análise de estabilidade do ponto fixo P_1 (seção 3.3), um estado endêmico ocorre quando $\beta > \gamma + \mu = 0,056$. Nesse caso, P_1 não é estável. β foi variado de 0,056 a 0,1. O primeiro valor do controle ótimo $v^*(0)$ e o valor correspondente v_c para cada valor de β são apresentados na Figura 5.4. Os valores iniciais do controle ótimo são mais altos do que o valor crítico da vacinação para a faixa de β acima do valor crítico. Como os valores de β podem ser significativamente maiores do que

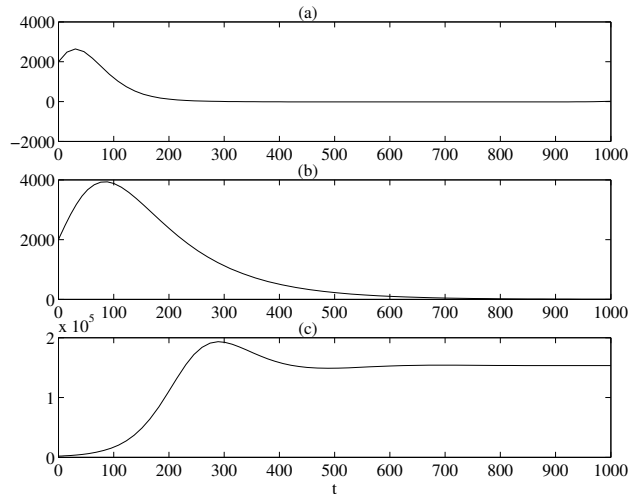


Figura 5.1: Aplicação do controle ótimo: número de indivíduos infectados.

Aplicação do controle ótimo: número de indivíduos infectados. Os parâmetros utilizados no modelo e para o controle ótimo estão na Tabela 5.1. (a) Vacinação obtida por controle ótimo (5.6). (b) Vacinação Constante $v_c = 0,40$. (c) Situação sem vacinação. As condições iniciais para cada gráfico são as mesmas. Rotina: `sirbv.m`.

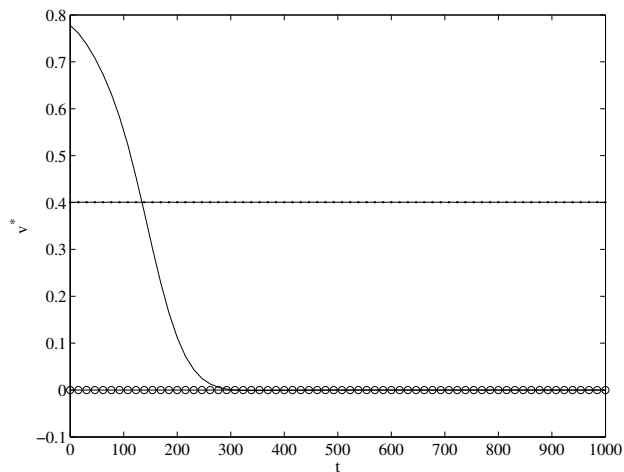


Figura 5.2: Aplicação do controle ótimo: taxa de vacinação.

Aplicação do controle ótimo: taxa de vacinação. (—) controle ótimo. (---) vacinação constante $v_c = 0,40$. (-o-) sem vacinação. A taxa de vacinação constante é obtida por (5.12). A taxa de vacinação ótima é obtida por (5.6). Rotina: `sirbv.m`.

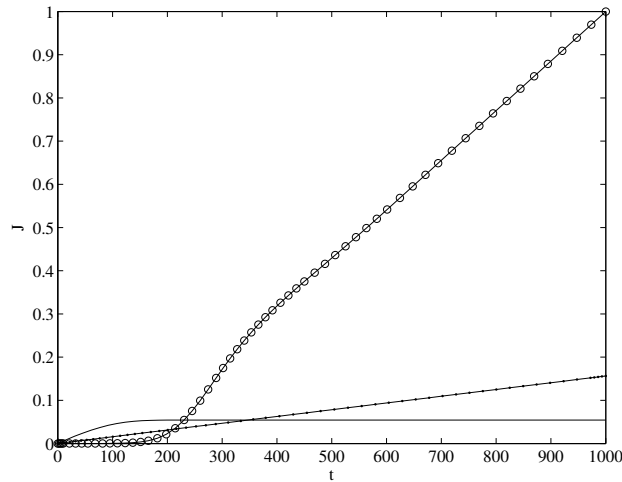


Figura 5.3: Aplicação do controle ótimo: custo.

Aplicação do controle ótimo. O custo é obtido por (5.1) em três situações. (—) controle ótimo (5.6). (---) vacinação constante $v_c = 0,40$. (-o-) sem vacinação. O custo total em cada situação foi normalizado. Percebe-se que para essa situação o controle ótimo possui melhor desempenho a partir de $t \approx 400$. Rotina: `sirbv.m`.

o valor crítico para doenças (veja Tabela 2.1), esse fato pode ser importante em situações práticas. Mesmo não se conhecendo todos os parâmetros de um sistema real, iniciar uma campanha com um valor de vacinação o mais alto possível pode ser um importante aspecto para reduzir os custos associados.

5.2.3 Discussão

O primeiro ponto a ser discutido é o número de infectados. A campanha com vacinação ótima apresenta diferenças significativas quando comparada a vacinação constante (Figura 5.1). Ambas metodologias garantem a erradicação, mas os picos dos indivíduos infectados e o instante de erradicação são diferentes. O controle ótimo leva um terço do tempo para erradicar, quando comparado à vacinação constante. O máximo número de infectados no caso do controle ótimo é 50% mais baixo do que para o caso de vacinação constante. O sistema sem vacinação não erradica a infecção e se estabiliza em $1,5 \times 10^5$ indivíduos infectados.

Em segundo lugar, a vacinação para as três situações são também diferentes, como pode ser visto na Figura 5.2. A vacinação ótima inicia com um nível maior do que a vacinação constante para $\beta > 0,064$. O controle ótimo começa com um valor alto e decresce suavemente até se anular em $t \approx 300$. Acredita-se que isso possa indicar um importante princípio para uma campanha de vacinação. A

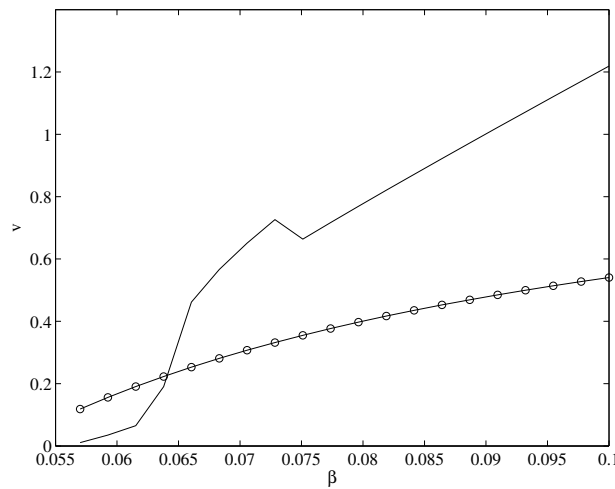


Figura 5.4: Valores iniciais do controle ótimo v^* e vacinação constante v_c

Valores iniciais do controle ótimo v^* (—) e vacinação constante v_c (-o-) para diferentes valores de β . Percebe-se que para faixa de $\beta > 0,064$, a campanha de vacinação projetada por controlador ótimo inicia com um valor superior ao mínimo necessário obtido pela análise do modelo SIR. Rotina: `optsir.m`

campanha deve iniciar com um alto valor e a seguir reduzi-lo (veja Figuras 5.2 e 5.4). Resultados similares foram encontrados por Caetano e Yoneyama (2001), em que os autores indicam a importância de um grande investimento no início de uma determinada campanha.

Um outro aspecto importante é que o uso do máximo princípio de Pontryagin permite a geração de uma função analítica para a lei de controle ótimo. A equação do controle é reescrita abaixo:

$$v^* = \frac{\mu N(p_1 - p_3)}{2\phi_1}.$$

v^* depende diretamente de N e μ . O tamanho da população é considerado um importante parâmetro para indicar a persistência de doenças infecciosas (Gamarra et al., 2001). Embora, na prática não ocorram campanhas de vacinação obtidas por controle ótimo, o reconhecimento de que níveis de vacinação estão associados ao tamanho da população podem orientar a formação de populações menores. Esse resultado pode ser implementado no setor agropecuário, em que rebanhos de animais poderiam ser criados em fazendas com uma população menor. Além disso, a vacinação é inversamente proporcional ao seu próprio peso. Esse é um resultado intuitivo, que com esta formulação ganha um embasamento matemático. A dependência da vacinação com p_1 e p_3 será investigada em trabalhos futuros.

Finalmente, a Figura 5.3 apresenta o custo acumulado para os três casos estudados. Os resultados indicam que a ausência de vacinação possui o custo mais elevado a longo prazo, enquanto que o controle ótimo, possui o menor custo, e a vacinação constante, um custo intermediário. A curto prazo, o custo total do controle ótimo é mais alto do que nos dois outros casos. Vale ressaltar, que esses resultados dependem da escolha dos pesos ϕ_1 e ϕ_2 .

5.3 Controle por Pulsos

Nesta seção discute-se a aplicação do método de otimização não-linear baseado no algoritmo de Nelder-Mead (Lagarias et al., 1998) no projeto de vacinação por pulso.³ Considera-se que a vacinação por pulso possua período e intensidade constante ao longo de um intervalo de tempo de interesse. Assim a vacinação pode ser expressa por

$$v_p = p_k \sum_{n=0}^{\infty} \delta(t - nT_k), \quad (5.14)$$

em que p_k é o percentual da população vacinada, T_k é o intervalo de tempo entre dois pulsos e $\delta(t)$ é a função delta de Dirac (Oppenheim e Willsky, 1997). A função custo sugerida é

$$J_p = \left| \frac{1}{p_k - 1} \right| \left| \frac{1}{T_k} \right| \left[\sum_{t=0}^{t=t_f} (\phi_1 I(t)^2 + \phi_2 v_p(t)^2) \right] + v_s, \quad (5.15)$$

em que $v_s = 0$ para $0,01 < p_k < 0,99$ e $T_k < 0,01$; de outra forma, $v_s = \infty$; ϕ_1 e ϕ_2 são os pesos para função custo. Neste trabalho, apenas por questão de simplicidade, considera-se $\phi_1 = \phi_2 = 1$. Minimizar J_p leva em conta o número de indivíduos infectados e a vacinação, ambos ao longo do tempo. A função também cresce quando p_k se aproxima de 1, ou seja, quando a vacinação se aproxima de 100%. Isso também ocorre quando T_k tende a 0. Por último, acrescentou-se o termo v_s , que funciona como uma penalização que permite tornar o algoritmo sujeito a restrições. Nesse caso, a função a ser minimizada é composta por duas variáveis. Isso faz com que o politopo seja um triângulo.

³O método de Nelder-Mead é um método direto de busca para minimizar uma função de duas ou mais variáveis. Para uma função de n variáveis, o algoritmo mantém um conjunto dos pontos $n + 1$ que dão forma aos vértices de um simplex ou de um politopo no espaço dimensional de n . Este simplex é sucessivamente atualizado em cada iteração rejeitando o vértice que tem o valor mais elevado da função. Esse vértice é substituído por um novo vértice que tem um menor valor da função. Tais métodos diretos de busca têm a vantagem de não requerer o cálculo da derivada, mas tendem a ser eficientes somente em dimensões relativamente baixas. Neste trabalho, utiliza-se a rotina `fminsearch` presente no Matlab.

O problema pode ser formulado como:

$$\min_{p_k, T_k} J_p$$

$$\text{sujeito a } \begin{cases} dS/dt = \mu N - \mu S - \beta IS/N, \\ dI/dt = \beta IS/N - \gamma I - \mu I, & t \neq 1, 2, \dots, \\ dR/dt = \gamma I - \mu R, \\ S(n) = (1 - p_k)S(n^-), \\ I(n) = I(n^-), \\ R(n) = R(n^-) + p_k S(n^-), \end{cases} \quad (5.16)$$

em que p_k é a proporção de indivíduos vacinados no instante $n \in \mathbb{Z}$. Imediatamente após cada pulso de vacinação, o sistema (5.16) atinge um novo estado sem ser afetado pela vacinação até que um outro pulso seja aplicado. No intervalo de tempo entre os instantes n e $n + 1$, o sistema (5.16) define um problema de valor inicial para o sistema de equações diferenciais. Em cada pulso discreto de tempo $t = n$, as soluções do sistema são alteradas da condição $[S(n^-), I(n^-), R(n^-)]$ para $[S(n), I(n), R(n)]$. Veja a seção 2.5 para outros detalhes.

O modelo utilizado possui os seguintes parâmetros: $N = 1000$, $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$, $\beta = 2,5$. A simulação ocorre até o tempo final de $t_f = 500$. As condições iniciais são $S_0 = 0,99N$, $I_0 = 0,01N$, $R_0 = 0$. A Figura 5.5(a) a (c) apresenta a função custo, p_k e T_k , respectivamente, da aplicação do algoritmo de Nelder-Mead. Os parâmetros para o modelo estão na legenda dessa figura. O resultado final é $p_k = 0,7473$ e $T_k = 0,5$. Esses valores serão empregados no MBI (ver seção 5.4.3). Esse resultado significa que de seis em seis meses deve-se vacinar cerca de 75% da população. Esse tipo de controle aproxima-se daquilo que é praticado na realidade. Acredita-se que esse resultado pode ser empregado em situações práticas.

5.4 Controle do MBI

Nesta seção apresenta-se o controle do modelo MBI. Primeiramente, mostra-se a vacinação no algoritmo do MBI. A seguir, propõe-se uma formulação para calcular a probabilidade de erradicação. Em seguida, apresenta-se algumas simulações do modelo.

5.4.1 Incorporação da Vacinação no MBI

Com a metodologia desenvolvida na seção 4.2.2, pode-se determinar características no indivíduo que influenciem na vacinação, como idade, sexo, entre outras.

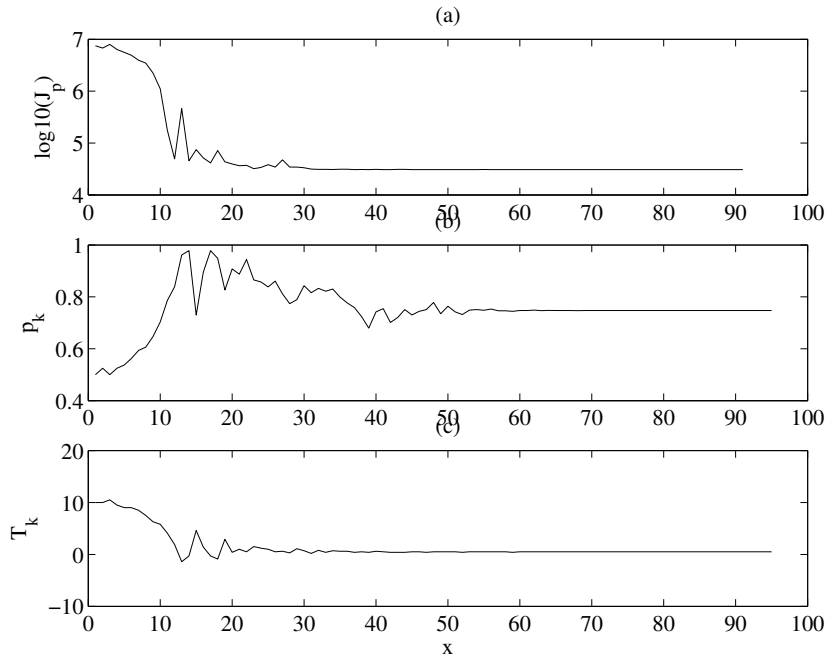


Figura 5.5: Convergência do método de otimização para vacinação por pulsos.

Otimização da vacinação por pulsos. O eixo x representa o número de iterações. (a) Função custo J_p . (b) Percentual de vacinação p_k . (c) Intervalo entre os pulsos T_k . Os parâmetros utilizados foram: $N = 1000$, $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$, $\beta = 2,5$, $t_f = 100$. As condições iniciais são $S_0 = 0,99N$, $I_0 = 0,01N$, $R_0 = 0$. Rotina: `sirpv2.m`.

Pode-se também utilizar um percentual de eficiência da vacina, conforme exemplificado na seção 3.7.1.

A vacinação ocorre em percentual da população seguindo uma distribuição uniforme com média v_I . Os algoritmos a seguir apresentam duas formas de incorporação da vacinação. Na primeira apenas os indivíduos recém-nascidos são vacinados:

$$\underline{\text{se}} I_{m,t}(C_1) = 0 \text{ e } I_{m,t}(C_2) = 0$$

$$I_{m,t}(C_1) \leftarrow 2 \{ \text{Com } v_I\% \}$$

fim-se.

Na segunda, todos os indivíduos suscetíveis são vacinados:

$$\underline{\text{se}} I_{m,t}(C_1) = 0$$

$$I_{m,t}(C_1) \leftarrow 2 \{ \text{Com } v_I\% \}$$

fim-se.

5.4.2 Probabilidade de Erradicação com Vacinação

A probabilidade de erradicação de uma doença no MBI é expressa por (4.12) (veja seção 4.4), repetida aqui por comodidade:

$$p_{P_t} = \prod_{m=1}^{I_t} \left[\left(1 - e^{-\frac{I_{m,t}(C_2)}{\mu}} \right) + \left(e^{-\frac{I_{m,t}(C_2)}{\mu}} \right) \left(1 - e^{-\frac{I_{m,t}(C_4)}{\gamma}} \right) \left(1 - \frac{\beta_I S_t}{N} \right) \right].$$

A vacinação significa que no instante t uma parte dos indivíduos suscetíveis, S_t , torna-se imune a doença. Assim o cálculo da probabilidade torna-se:

$$p_{P_t} = \prod_{m=1}^{I_t} \left[\left(1 - e^{-\frac{I_{m,t}(C_2)}{\mu}} \right) + \left(e^{-\frac{I_{m,t}(C_2)}{\mu}} \right) \left(1 - e^{-\frac{I_{m,t}(C_4)}{\gamma}} \right) \left(1 - \frac{\beta_I S_t(1 - v_I)}{N} \right) \right]$$

e isolando o termo com vacinação, tem-se

$$p_{P_t} = \prod_{m=1}^{I_t} \left[\begin{array}{l} \left(1 - e^{-\frac{I_{m,t}(C_2)}{\mu}} \right) \\ + \left(1 - \frac{\beta_I S_t}{N} \right) \left(e^{-\frac{I_{m,t}(C_2)}{\mu}} \right) \left(1 - e^{-\frac{I_{m,t}(C_4)}{\gamma}} \right) \\ + v_I \left(\frac{\beta_I S_t}{N} \right) \left(e^{-\frac{I_{m,t}(C_2)}{\mu}} \right) \left(1 - e^{-\frac{I_{m,t}(C_4)}{\gamma}} \right) \end{array} \right]. \quad (5.17)$$

A Figura 5.6 apresenta a variação da probabilidade de erradicação da doença no instante seguinte em função da vacinação. Detalhes do modelo encontram-se na legenda dessa figura. Nessa simulação leva-se em conta uma população de total de 1000 indivíduos e que todos os indivíduos suscetíveis são vacinados. Suponha que chegue nesta população três indivíduos infectados. Sem vacinação, a probabilidade de que no instante seguinte ocorra a erradicação da doença é $32,40 \pm 18,87$. A probabilidade atinge $41,95 \pm 22,09$ quando há 100% de vacinação. Ao observar (5.17), pode-se verificar que a inclinação da curva na Figura 5.6 é explicada pelo terceiro termo. Pode-se concluir que mesmo se $v_I = 0$, a probabilidade de erradicação não será nula.

5.4.3 Controle por Pulsos no MBI

A Figura 5.7 apresenta a simulação do MBI para um caso sem vacinação. Nessa situação não ocorre a erradicação da doença. As Figuras 5.8 a 5.10 apresentam a aplicação da vacinação por pulso.

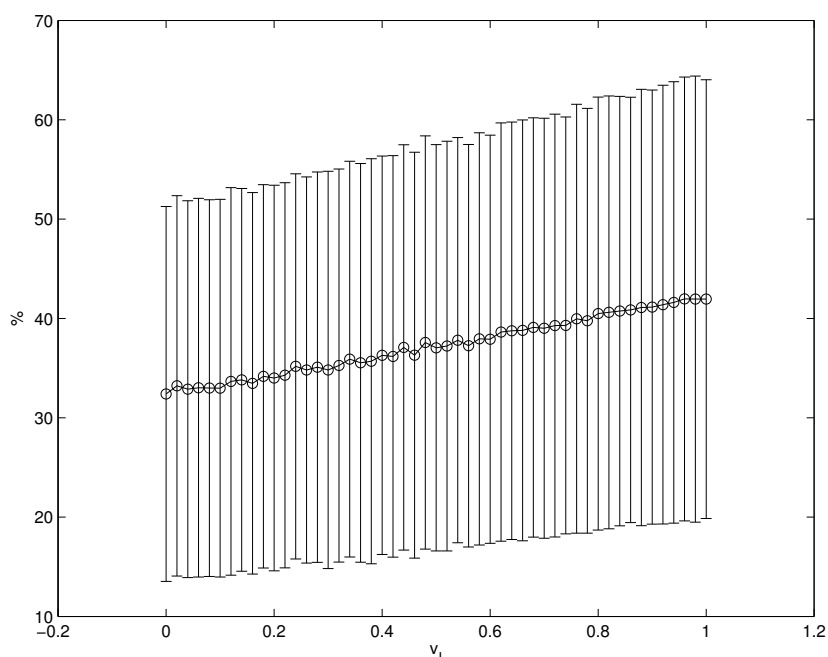


Figura 5.6: Variação do percentual de erradicação com a vacinação.

Variação do percentual de erradicação com a vacinação. Os parâmetros utilizados foram: $N = 1000$, $S_t = 0,997N$, $I_t = 0,003N$, $\Delta t = 0,1$, $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$, $\beta_1 = 0,25$. Levou-se em conta que após a vacinação o número de indivíduos suscetíveis passa a ser $S_{vt} = (1 - v_1)S_t$. Foram feitas 5000 simulações e para cada simulação os indivíduos infectados possuíam as características C_2 e C_4 aleatórias. Mostra-se a média e a faixa de um desvio padrão. Rotina: `probabv.m`.

A Figura 5.8(a) apresenta o caso em que apenas os indivíduos suscetíveis recém-nascidos são vacinados, enquanto na Figura 5.8(b) todos os suscetíveis são vacinados. Tanto em (a) quanto em (b) $T_k = 0$. A diferença clara entre as duas abordagens é o fato de que a erradicação em (b) ocorre mais rápido.

As Figuras 5.9(a) e (b) possuem o mesmo cenário que na Figura 5.7, a menos de que $T_k = 1$. Nesse caso, apenas para a vacinação na população total houve a erradicação. Apesar de se manter a mesma intensidade dos pulsos, como o intervalo aumentou, a vacinação não foi suficiente.

O último caso avaliado é somente para a vacinação para toda a população de suscetíveis. A Figura 5.10 apresenta esses resultados. Analisa-se dois casos: em (a) $T_k = 10$ e (b) $T_k = 60$. Para o primeiro caso o intervalo do pulso de vacinação é suficiente. Entretanto, para o segundo caso a erradicação não ocorre. Esse resultado revela a seguinte questão. Comparando-se com os resultados apresentados

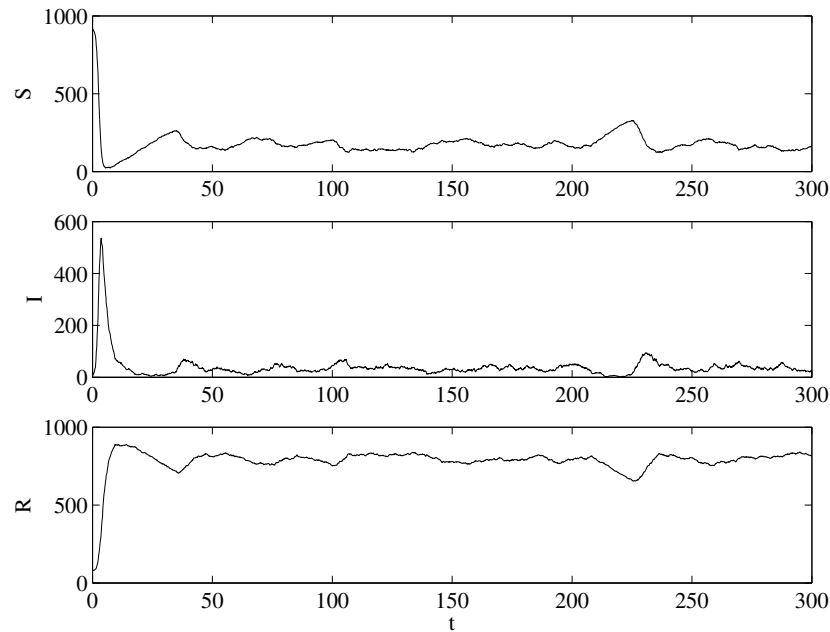


Figura 5.7: MBI com vacinação nula.

MBI com vacinação nula. Os parâmetros utilizados foram: $N = 1000$, $\Delta t = 0,1$, $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$, $\beta_I = 0,25$. A condição inicial foi $S_0 = 0,9N$, $I_0 = 0,01N$, $R_0 = N - S_0 - I_0$, $v_I = 0$. Rotina: `mbi.m`.

na Figura 5.7 (sem vacinação). Do instante em que ocorre a vacinação, $t = 50$ até o instante $t = 300$, o sistema sem vacinação possui média de infectados de 33,66, máximo valor 95, e mínimo 2. Na Figura 5.10 (b) a média é de 37,36 indivíduos infectados, máximo valor de 92 e mínimo de 4. Ou seja, caso campanhas de vacinação ocorram com intensidades e/ou intervalos de tempo insuficientes para erradicação, pode-se gastar recursos em vão. Na média houve um aumento de 3,7 indivíduos, sendo que no sistema em que há vacinação ocorrem picos de indivíduos infectados de igual magnitude. Esse resultado pode ser importante no projeto de campanhas de vacinação.

Uma forma de resolver esse problema é utilizar os valores obtidos na seção 5.3. Como os modelos SIR e MBI são semelhantes na média, utiliza-se os valores de $p_k = 0,7473$ e $T_k = 0,5$. A Figura 5.11 apresenta a aplicação da vacinação por pulsos no MBI, a partir de $t = 0$. Percebe-se que o resultado foi positivo, pois houve erradicação da doença em $t \approx 15$. Assim, utilizar um modelo contínuo para o projeto de um controlador ótimo e, em seguida, utilizar esse controle em um modelo estocástico, possibilitou uma simulação em que a doença foi erradicada.

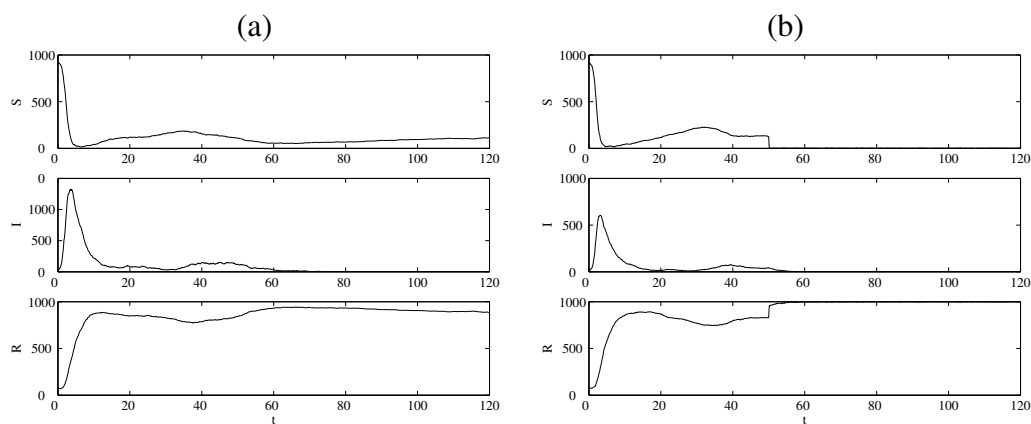


Figura 5.8: MBI com vacinação constante suficiente para erradicação.

MBI suficiente para erradicação. Os parâmetros utilizados foram: $N = 1000$, $\Delta t = 0,1$, $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$, $\beta_I = 0,25$. A condição inicial foi $S_0 = 0,9N$, $I_0 = 0,01N$, $R_0 = N - S_0 - I_0$, $v_I = 0,85$. A vacinação ocorre a partir do instante $t = 50$. (a) Vacinação em recém nascidos. Rotina: `cibm.m`. (b) Vacinação para todos os suscetíveis. Rotina: `cibmtotal.m`.

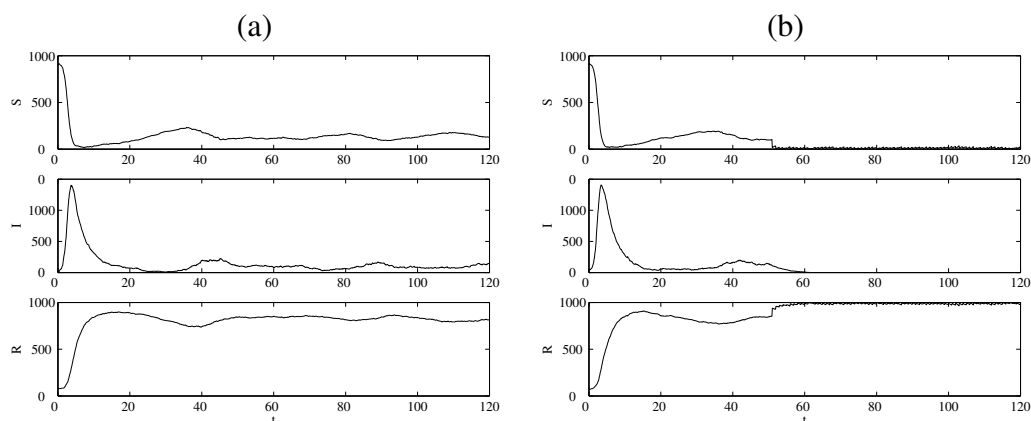


Figura 5.9: MBI com vacinação por pulsos. $T_k = 1$

MBI vacinação por pulsos suficiente para erradicação. Os parâmetros utilizados foram: $N = 1000$, $\Delta t = 0,1$, $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$, $\beta_I = 0,25$. A condição inicial foi $S_0 = 0,9N$, $I_0 = 0,01N$ e $R_0 = N - S_0 - I_0$, $v_I = 0,85$. A vacinação ocorre a partir do instante $t = 50$. Os pulsos ocorrem com período de $T_k = 1$. (a) Vacinação por pulsos em recém nascidos. Rotina: `cmbipulse.m`. (b) Vacinação por pulsos para todos os suscetíveis. Rotina: `cmbipulsetotal.m`.

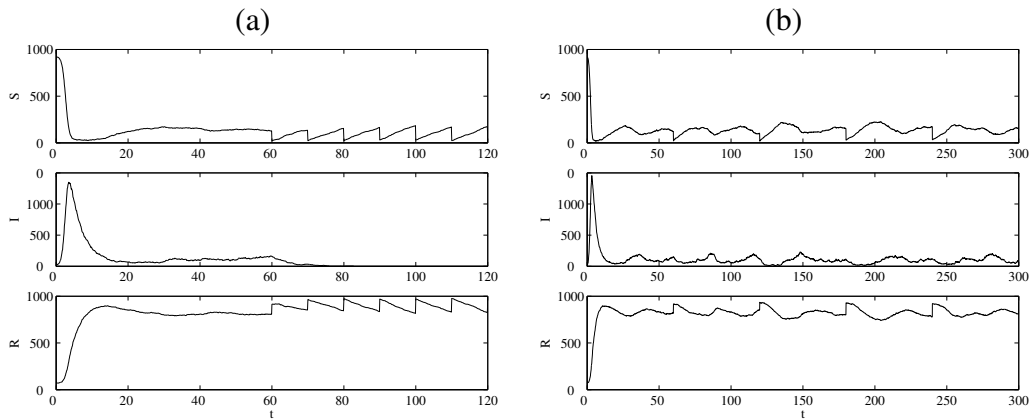


Figura 5.10: MBI com vacinação por pulsos $T_k = 10$ e $T_k = 60$.

MBI vacinação por pulsos. Os parâmetros utilizados foram: $N = 1000$, $\Delta t = 0,1$, $\mu = 60$, $\beta_I = 0,25$. A condição inicial foi $S_0 = 0,9N$, $I_0 = 0,01N$, $R_0 = N - S_0 - I_0$, $v_I = 0,85$. A vacinação ocorre a partir do instante $t = 50$. (a) Vacinação por pulsos para todos os suscetíveis. $T_k = 10$. (b) Vacinação por pulsos para todos os suscetíveis. $T_k = 60$. Observe que para $T_k = 60$, apesar de se utilizar a mesma intensidade de vacinação, não ocorre a erradicação. Rotina: `cmbipulsetotal.m`.

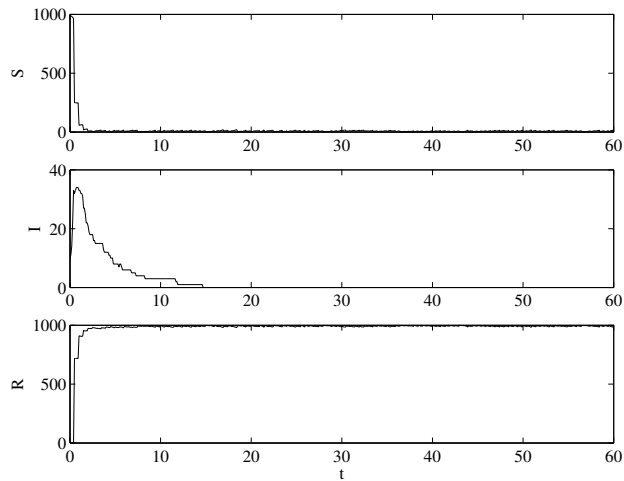


Figura 5.11: MBI com vacinação por pulsos otimizada

MBI vacinação por pulsos otimizada pelo algoritmo Nelder-Mead. Os parâmetros utilizados foram: $N = 1000$, $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$, $\beta = 2,5$, $t_f = 500$. As condições iniciais são $S_0 = 0,99N$, $I_0 = 0,01N$, $R_0 = 0$. O controle por pulsos é definido por $p_k = 0,7473$ e $T_k = 0,5$. Esses valores foram obtidos no modelo SIR (contínuo). A vacinação ocorre a partir do instante $t = 0$. Rotina: `cmbipulsetotalnm.m`.

5.4.4 Controle Ótimo no MBI

Como última técnica deste capítulo, apresenta-se o controle ótimo aplicado ao modelo MBI. A estratégia utilizada é obter uma curva de controle ótimo por meio do modelo SIR. A curva obtida é então aplicada ao MBI.

Os parâmetros utilizados do modelo SIR são: $N = 1000$, $\mu = 1/70$, $\gamma = 1/24$ e $\beta = 0,08$. As condições iniciais são $S_0 = 0,94N$, $I_0 = 0,01N$, $R_0 = 0,05N$. Os pesos para a função custo foram $\phi_1 = 10$ e $\phi_2 = 2 \times 10^4$. Com esses parâmetros, obtém-se a curva ótima de vacinação apresentada na Figura 5.12. A Figura 5.13 apresenta o número de infectados ao longo do tempo com a ação de controle ótimo. Percebe-se que o número de indivíduos infectados em média atingiu o zero.

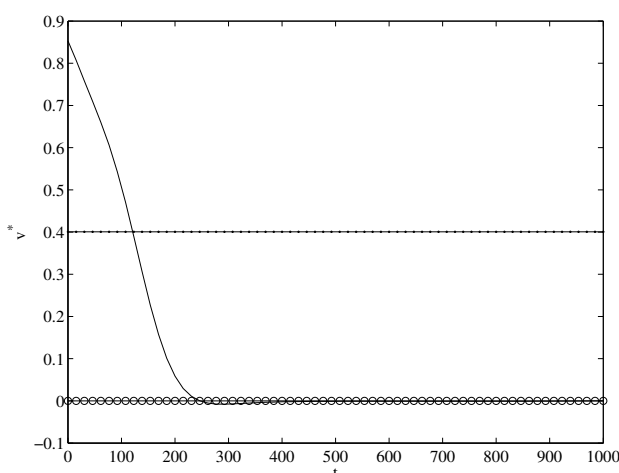


Figura 5.12: Vacinação ótima para o MBI.

Vacinação ótima para o MBI. (—) controle ótimo (5.6). (---) vacinação constante $v_c = 0,40$. (-o-) sem vacinação. Para aplicar no MBI a curva foi amostrada a cada intervalo Δt . A vacinação constante e a referência em zero estão presentes apenas para efeito de comparação. Rotina: `compcombi.m`.

5.5 Conclusões do Capítulo

Este capítulo apresentou duas técnicas para o projeto de controle de epidemias para o modelo SIR e MBI: controle ótimo e controle por pulsos. Para o modelo SIR, foram apresentadas as técnicas de controle ótimo e vacinação por pulso. A primeira possibilidade, um controle contínuo, enquanto a segunda permite a formulação de um modelo discreto. Para o MBI, foi utilizado a intrínseca relação com o modelo SIR, para utilizar os resultados obtidos para o modelo SIR.

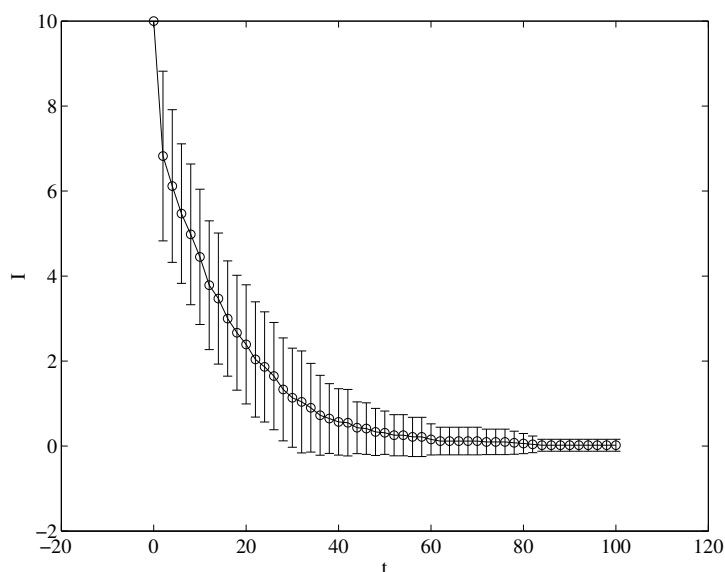


Figura 5.13: Aplicação do controle ótimo: número de indivíduos infectados.

Aplicação do controle ótimo: número de indivíduos infectados. Mostra-se a média (-o-) e um desvio padrão. O controle ótimo foi eficiente em erradicar a doença. Rotina: `compcomb1.m`.

No controle ótimo, foi possível propor uma técnica que reduz o tempo de erradicação em um terço e com picos inferiores a 50% quando comparados a vacinação constante. Observou-se também que o controle ótimo determina um valor inicial para ação de controle superior ao valor crítico de vacinação para o modelo SIR. Esse fato ocorre para uma ampla faixa de β . Esse é um fato interessante, pois pode contribuir para a formação de um *bom senso* na elaboração de campanhas de vacinação que se esforcem para possuir o mais elevado nível de vacinação logo a princípio. Resultado semelhante a esse foi encontrado em (Caetano e Yoneyama, 2001). Por fim, a partir da lei de controle analítica, pode-se observar que a redução do tamanho da população exige uma taxa de vacinação menor. A redução da população também foi vista como importante no MBI, quando se calcula a probabilidade de erradicação da doença. Por dois caminhos diferentes, chega-se à mesma diretriz.

O controle por pulso ótimo foi obtido a partir do algoritmo Nelder-Mead (Lagarias et al., 1998). A partir do modelo contínuo SIR, obteve-se a intensidade e o intervalo de tempo ótimo para o controle. Esse resultado é facilmente implementado no MBI, devido à intrínseca relação existente entre o modelo SIR e o MBI, conforme mostrado na seção 4.3.2. Observou-se que a variação do intervalo entre os pulsos no MBI pode ser crítica. Mas com o controle por pulsos otimizado para

o modelo SIR, foi possível erradicar a doença no MBI.

Duas formas de incorporar a vacinação foram investigadas. A primeira leva em conta apenas os indivíduos recém-nascidos. A segunda, permite que todos os indivíduos suscetíveis sejam vacinados. Verifica-se que a primeira abordagem é mais coerente com o modelo SIR. Por outro lado, a segunda abordagem é passível de ocorrer na prática. Foram apresentadas simulações que mostram que a vacinação constante e a vacinação por pulso, com intervalo suficientemente pequeno são capazes de levar o sistema à erradicação. Por outro lado, quando se amplia o intervalo de vacinação, não ocorre a erradicação. E, diferentemente do que se podia esperar de modo intuitivo, a vacinação provoca mudanças indesejáveis no sistema. Foi verificado, por exemplo, que no sistema sem vacinação o número máximo de indivíduos infectados em um instante de tempo foi 95, enquanto que para o mesmo sistema, quando aplicada vacinação por pulso, o número máximo atingiu 92. Os resultados obtidos para o controle por pulsos no modelo SIR foram empregados no MBI. Uma vantagem dessa metodologia é que há ferramentas analíticas e métodos de otimização relativamente mais simples para o modelo SIR. O período e intensidade da vacinação foram suficientes para erradicar a doença no MBI. O controle ótimo foi discretizado e aplicado no MBI. Houve também a erradicação da doença.

Neste capítulo investigou-se algumas metodologias que podem contribuir para a sistematização do controle de epidemias. Por meio do modelo SIR, a vacinação constante, vacinação por pulsos e controle ótimo são projetados. Em seguida, esses resultados são avaliados no modelo MBI. Dois pontos importantes podem ser retirados dessa metodologia. Primeiro, constitui-se em uma forma sistematizada de projetar controladores para um modelo estocástico. Em segundo lugar, essa metodologia também serve para avaliar a qualidade do MBI, no sentido de que se um controlador é eficiente para o modelo SIR, espera-se que também seja para MBI. Uma questão interessante, deixada para trabalhos futuros é a avaliação dos resultados do controlador, seja por pulsos ou controle ótimo, ao se variar o tamanho da população.

Por fim cita-se (Meza et al., 2005), em que seis técnicas de projeto de controladores são aplicados ao modelo Lotka-Volterra. Como o modelo SIR possui não linearidade baseada em termos cruzados, semelhante ao modelo Lotka-Volterra, espera-se que em trabalhos futuros, outras técnicas de controle possam ser avaliadas. Não se descarta também técnicas de inteligência artificial, hoje em dia empregadas com sucesso em controle e automação (Nascimento Jr. e Yoneyama, 2000).

Capítulo 6

Conclusão

“non nobis Domine non nobis sed nomini tuo da gloriam”

Vulgata: Psalmorum, 113,9 ¹

Neste trabalho investigou-se os sistemas epidemiológicos do ponto de vista de dinâmica, modelagem e controle. O modelo SIR, elaborado por Kermack e McKendrick (1927), constituiu-se no principal corpo teórico dos estudos.

Após apresentar uma revisão bibliográfica sobre o tema deste trabalho, foram mostrados três capítulos de resultados. No primeiro, analisou-se a dinâmica do modelo SIR quando sujeito a vacinação, isolamento, ou simultaneamente a vacinação e isolamento. Em seguida, foram apresentados uma formulação matemática e um algoritmo de um modelo baseado em indivíduo (MBI), cujo objetivo é assimilar as principais características do modelo SIR e aplicar em cenário em que as flutuações estocásticas sejam importantes. Como último capítulo de resultados, apresentou-se duas estratégias de controle para o modelo SIR: controle ótimo e vacinação por pulsos. Essas técnicas aplicadas ao modelo contínuo SIR, foram também aplicadas ao MBI.

Este capítulo tem como objetivo apresentar as principais contribuições deste trabalho. Em seguida, faz-se um balanço dessas contribuições. Por fim, apresenta-se as perspectivas de pesquisas futuras, advindas do encontro de questões cuja investigação não foi conduzida neste trabalho.

6.1 Principais Contribuições

Eco (1988) conceitua uma tese como

¹Salmo, 113,9: Não a nós, Senhor, não a nós, mas ao teu nome dá glória

“(. . .) um trabalho *original* de pesquisa, com o qual o candidato deve demonstrar ser um estudioso capaz de fazer avançar a disciplina a que se dedica. (. . .) Porque se trata efetivamente de pesquisa *original*, onde é necessário conhecer a fundo o quanto foi dito sobre o mesmo argumento pelos demais estudiosos. Sobretudo é necessário “descobrir” algo que ainda não foi dito por eles. ”

Com esse espírito, pretende-se apresentar as principais contribuições desta tese. Essas contribuições foram divididas em três partes: dinâmica, modelagem e controle.

6.1.1 Dinâmica

Os resultados apresentados nesta seção estão contidos no artigo (Nepomuceno et al., 2005d). As principais contribuições na área de dinâmica foram as seguintes.

- *Análise da estabilidade do modelo SIR.* Observou-se que o modelo SIR possui uma bifurcação transcítica e de acordo com a variação do β o sistema pode possuir nove diferentes regiões de estabilidade (ver Figura 3.2).
- *Influência da vacinação na dinâmica do modelo SIR.* Foi observado que o ponto de bifurcação transcítico do modelo SIR possui sua localização alterada pela taxa de vacinação p de acordo com a expressão:

$$\beta = \frac{\gamma + \mu}{(1 - p)}. \quad (6.1)$$

Observou-se que o ponto de bifurcação original do sistema $\gamma + \mu$ é alterado de modo inversamente proporcional ao número de indivíduos infectados. A Figura 3.4 apresenta a variação da posição do ponto de bifurcação em função da vacinação. Percebeu-se que quanto mais próximo p estiver da unidade (taxa de vacinação perto de 100%), maior é a variação da localização do ponto de bifurcação transcítico. Epidemiologicamente, isso significa que a vacinação é mais expressiva quando se aproxima de 100%, o que é normalmente um empecilho econômico ou logístico.

- *Influência do isolamento na dinâmica do modelo SIR.* Foi observado que o isolamento também modifica a posição do ponto de bifurcação. Mas a função que expressa essa modificação em função do isolamento κ é expressa por

$$\beta = \gamma + \mu + \kappa. \quad (6.2)$$

Nesse caso, a taxa de isolamento varia de modo linear a localização do ponto de bifurcação.

- *Influência da ação simultânea da vacinação e isolamento.* Analisou-se que a utilização simultânea da vacinação e isolamento, quando possível, por exemplo no caso da doença bovina Brucelose (Mathias et al., 2001), pode ser benéfica, pois flexibiliza a ação de controle e permite que a vacinação possa atingir valores inferiores.

6.1.2 Modelagem

Ao estudar a dinâmica dos modelos SIR e por relatos presentes na literatura (Bjornstad et al., 2002; Grenfell et al., 2002; Alonso, 2004), observou-se que as interações estocásticas são fenômenos intrínsecos aos sistemas epidemiológicos. Para levar em conta esses aspectos estocásticos e aprofundar a pesquisa e ao mesmo tempo permitir a investigação dos resultados obtidos da análise dinâmica, elaborou-se o modelo baseado em indivíduos, MBI. Os resultados desta seção estão contidos no artigo (Nepomuceno et al., 2005c). As contribuições relevantes dessa proposta são as seguintes.

- *Formulação matemática do MBI.* Elaborou-se uma formulação matemática para o MBI. Esta formulação é de caráter genérico, na qual pode-se incluir qualquer número de estados de transição e quaisquer outra característica do indivíduo, tais como idade, sexo, aspectos físicos ou comportamentais.
- *Algoritmo para o MBI.* Foi elaborado um algoritmo para o MBI, no qual as transições das características ocorrem por meio de distribuições de probabilidade. O comportamento do MBI tende ao comportamento do modelo SIR para situações em que $N \rightarrow \infty$ e o intervalo entre as interações $\Delta t \rightarrow 0$. Essa afirmação foi corroborada por meio de simulação Monte Carlo.
- *Cálculo da probabilidade da erradicação.* Com o MBI foi possível analisar os fenômenos associados a um número finito de indivíduos. Entre esses fenômenos, destacou-se a probabilidade de erradicação para o instante t , para a qual foi desenvolvida a expressão:

$$p_{P_t} = \prod_{m=1}^{I_t} \left[\left(1 - e^{-\frac{I_{m,t}(C_2)}{\mu}} \right) + \left(e^{-\frac{I_{m,t}(C_2)}{\mu}} \right) \left(1 - e^{-\frac{I_{m,t}(C_4)}{\gamma}} \right) \left(1 - \frac{\beta_I S_t}{N} \right) \right].$$

Foi avaliado que a probabilidade de erradicação aumenta com a diminuição da população. A Figura 4.14 apresenta esse resultado. Aplicou-se esse resultado em um cenário no qual uma população de 500 indivíduos foi dividida em duas outras sub-populações de 300 e 200 indivíduos, sendo que as demais características foram mantidas. A probabilidade de erradicação para

fazendas menores foi ampliada em 14 e 23 vezes para a subpopulação de 300 e 200 indivíduos, respectivamente.

6.1.3 Controle

O artigo (Nepomuceno et al., 2005b) apresenta parte dos resultados dessa seção relativos ao controle ótimo. As demais contribuições serão descritas em um artigo a ser preparado.

- *Expressão analítica para a lei de controle ótimo.* Por meio do máximo princípio de Pontryagin (Kirk, 1970) foi obtida uma expressão analítica para a lei de controle ótimo da vacinação no modelo SIR. Essa lei otimiza uma função custo que leva em conta o preço da vacinação e o custo associado a um indivíduo. A expressão obtida é

$$v^* = \frac{\mu N(p_1 - p_3)}{2\phi_1}. \quad (6.3)$$

Notou-se que v^* é proporcional a N e μ que reforça a afirmativa para a formação de populações de pequeno porte.

- *Vacinação por pulsos.* Por meio do algoritmo Nelder-Mead (Lagarias et al., 1998), foram obtidos valores ótimos para a intensidade do pulso de vacinação e o intervalo entre os pulsos. Esse aspecto é interessante, pois na maioria das situações reais a vacinação ocorre em instantes discretos (Zhou e Liu, 2003; d'Onofrio, 2002).
- *Avaliação do controle no MBI.* Aplicou-se os controladores ótimos e por pulsos, projetados por meio do modelo SIR, no MBI. Nos dois casos, houve a erradicação da doença. Isso serviu também para avaliar qualitativamente o MBI, concluindo-se que o MBI possui comportamento na média, similar ao modelo SIR. No caso de situações sub-ótimas para a vacinação pulsada no MBI, podem ocorrer picos cuja intensidade é da mesma magnitude à intensidade dos picos na ausência de vacinação. O controle por pulsos otimizado constitui-se em um modo sistematizado de evitar esse problema.

6.2 Discussões Finais

De uma forma geral, a contribuição original desta tese pode ser afirmada sobre uma perspectiva multidisciplinar. Os objetivos alcançados versam sobre a aplicação de técnicas de análise dinâmica, modelagem e controle, relativamente conhecidas na Engenharia, na compreensão e controle de epidemias.

Apesar da simplicidade do modelo utilizado, acredita-se que as contribuições alcançadas aqui possam ser extrapoladas para modelos mais complexos. Ainda mais que as propriedades do modelo SIR foram observadas no MBI, um modelo estocástico.

Um aspecto importante a ser destacado é a possibilidade de comparação dos conceitos desenvolvidos neste trabalho com sistemas reais. Deseja-se no futuro tentar verificar em registros históricos se há evidências que confirmem as hipóteses levantadas neste trabalho. Pode-se citar a CAE (Lara et al., 2002; Callado et al., 2001) e a brucelose bovina (Poester et al., 2002), importantes enfermidades em animais que causam significativo prejuízo.

Espera-se que este trabalho possa contribuir para o fortalecimento da pesquisa em sistemas epidemiológicos no Brasil. Atualmente, os artigos mais citados na área de ecologia e epidemiologia, como em outras áreas da ciência, possuem autores de nacionalidade americana ou européia (Leimu e Koricheva, 2005). A situação sócio-econômica do país, aliada à sua vocação agropecuária reforçam a necessidade de fortalecimento e ampliação de grupos de pesquisa, que possam desenvolver técnicas próprias coerentes com as demandas locais.

6.3 Pesquisas Futuras

Ao longo do trabalho realizado, algumas possibilidades de investigação foram levantadas, mas não investigadas. Entre elas, pode-se destacar:

- Incorporar sazonalidade na taxa de transmissão β (Moghadas, 2004; Greenman et al., 2004; Gersovitz e Hammer, 2004; Guihua e Zhen, 2004; Kretzschmar et al., 2004; Zhou e Liu, 2003; Gandon et al., 2003; Moghadas e Gumel, 2003; Bauch e Earn, 2003; Ruan e Wang, 2003; Bjornstad et al., 2002; Rohani et al., 2002). Acredita-se que a sazonalidade em β seja um componente importante para a alternância de regimes dinâmicos oscilatório e exponencial amortecido, comum em epidemias. Em (Bjornstad et al., 2002), mostra-se como β pode ser influenciado pelo calendário escolar para o caso de sarampo.
- Incorporar variáveis estocásticas que procurem reproduzir dinâmicas migratórias (Alonso, 2004; Aiello e da Silva, 2003; Grenfell et al., 2002; Rohani et al., 2002).
- Elaborar modelos discretos com variáveis inteiras (Blount et al., 1997; Sattsuma et al., 2004; Ackleh e Allen, 2003; Finkenstadt e Grenfell, 2000; Allen, 1994) e comparar os resultados com o MBI. Essa investigação é importante para situações em que a população é pequena (Piqueira et al., 2005).

- Realizar em modelos discretos, a análise dinâmica conduzida no capítulo 3 (Durrett e Levin, 1994).
- Modelar a CAE (Callado et al., 2001) com o MBI a partir de dados reais. Os parâmetros podem ser ajustados por técnicas de otimização estocástica. Pode-se investigar também a obtenção dos parâmetros no modelo SIR, como etapa inicial, e em seguida, utilizar esses parâmetros no MBI.
- Estudar a dinâmica da ação de controle utilizando-se as técnicas *pico-a-pico* (Piccardi e Rinaldi, 2002; Rinaldi et al., 2001; Piccardi e Rinaldi, 2000; Candaten e Rinaldi, 2000) e o *controle PID* (Ghezzi e Piccardi, 1997). No caso do controlador PID, pode-se estimar o valor das constantes a partir de métodos de otimização estocástico (de Almeida et al., 2005). Uma outra técnica possível é a utilização do controle nebuloso via método Takagi-Sugeno (Johansen e Babuska, 2003; Lee et al., 2001; Shaw e Simões, 1999; Wang et al., 1996; Takagi e Sugeno, 1985). Costa et al. (2004) apresentaram uma implementação didática para o sistema de Lorenz (Fiedler-Ferrara e Prado, 1994; Tucker, 1999), o qual possui uma não-linearidade por meio de um termo cruzado, semelhante ao modelo SIR.
- Verificar a viabilidade da aplicação de controle robusto nebuloso (Nepomuceno et al., 2003a; Meza et al., 2002; Lee et al., 2001; Chilali et al., 1999; Tanaka et al., 1997; Massad et al., 2003; Johansen e Babuska, 2003; Keeling e Rohani, 2002; Barros et al., 2001; Johansen et al., 2000; Shaw e Simões, 1999; Wang et al., 1996) de tal forma que seja possível levar em conta o fato de que há diversas incertezas no desenvolvimento do modelo, a presença de variáveis estocásticas e a redução de custos da ação de controle e conseqüências da doença (Blount et al., 1997).
- Levar em conta os fatores biológicos apresentados na seção 2.3.3 como características do MBI.
- Caracterizar a vacinação e/ou o isolamento como um agente (Garcia e Sichman, 2003). Com essa perspectiva, o agente pode intrinsecamente possuir “aspectos de percepção e reação ao meio”, dotando o sistema de controle, com certa inteligência. Nessa perspectiva pode-se incluir também a eficiência da vacinação, como discutido em (Farrington, 2003).
- Propor um MBI equivalente ao modelo SAIR (Piqueira et al., 2005) e investigar o efeito da propagação de vírus de computador em diversos tamanhos de população.
- Avaliar a utilização de outras técnicas de controle, tais como aquelas apresentadas em (Meza et al., 2005), no MBI.

-
- Incorporar o isolamento no MBI, bem como, outras estratégias de controle (ver seção 2.5.1).
 - Migrar as rotinas desenvolvidas neste trabalho para o software livre Scilab.²

²O Scilab pode ser obtido gratuitamente no endereço <http://www.scilab.org>

Referências Bibliográficas

- Ackleh, A. S. e Allen, L. J. S. (2003). Competitive exclusion and coexistence for pathogens in an epidemic model with variable population size. *Journal of Mathematical Biology*, 47(2):153–168.
- Aguirre, L. A. (1996a). A tutorial introduction to nonlinear dynamics and chaos, Part I: tools and benchmarks. *SBA Controle & Automação*, 7(1):29–49.
- Aguirre, L. A. (1996b). A tutorial introduction to nonlinear dynamics and chaos, part II: modeling and control. *SBA Controle & Automação*, 7(1):50–66.
- Aguirre, L. A. (2004). *Introdução à Identificação de Sistemas: técnicas lineares e não-lineares aplicadas a sistemas reais*. Editora da UFMG. 2ª edição.
- Agur, Z., Cojocar, L., Mazar, G., Anderson, R. M., e Danon, Y. L. (1993). Pulse mass measles vaccination across age cohorts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(24):11698–11702.
- Aiello, O. E. e da Silva, M. A. A. (2003). New approach to dynamical Monte Carlo methods: application to an epidemic model. *Physica A-Statistical Mechanics and its Applications*, 327(3–4):525–534.
- Allen, L. J. S. (1994). Some discrete-time SI, SIR, and SIS epidemic models. *Mathematical Biosciences*, 124(1):83–105.
- Alonso, D. (2004). *The Stochastic Nature of Ecological Interactions: Communities, Metapopulations and Epidemics*. Tese de Doutorado, Complex System Laboratory, Universitat Politècnica de Catalunya.
- Alonso, D. e McKane, A. (2002). Extinction dynamics in mainland-island metapopulations: An n-patch stochastic model. *Bulletin of Mathematical Biology*, 64(5):913–958.
- Alves, O., Ferreira, C., e Machado, F. (2004). Estimates for the spreading velocity of an epidemic model. *Mathematics and Computers in Simulation*, 64(6):609–616.

- Anderson, R. M. e May, R. M. (1992). *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford: Oxford University Press.
- Asachenkov, A. L., Marchuk, G. I., Mohler, R. R., e Zuev, S. M. (1994). Immunology and disease-control - a systems approach. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 41(8):943–953.
- Balthrop, J., Forrest, S., Newman, M. E. J., e Williamson, M. M. (2004). Technological networks and the spread of computer viruses. *Science*, 304(5670):527–529.
- Bar-Yam, Y. (2003). *Dynamics of Complex Systems*. Westview Press.
- Barbosa, M. T. S. e Struchiner, C. J. (2002). The estimated magnitude of AIDS in Brazil: a delay correction applied to cases with lost dates. *Caderno de Saúde Pública*, 18(1):279–285.
- Barlow, N. D., Kean, J. M., Hickling, G., Livingstone, P. G., e Robson, A. B. (1997). A simulation model for the spread of bovine tuberculosis within New Zealand cattle herds. *Preventive Veterinary Medicine*, 32(1–2):57–75.
- Barros, L. C., Bassanezi, R. C., Oliveira, R. Z. G., e Leite, M. B. F. (2001). A disease evolution model with uncertain parameters. In *Joint 9th IFSA World Congress and 20th NAFIPS International Conference*, volume 3, páginas 1626–1630.
- Bartlett, M. S. (1957). Measles periodicity and community size. *Journal of the Royal Statistical Society Series A-General*, 120:48–70.
- Bauch, C. T. e Earn, D. J. D. (2003). Transients and attractors in epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*, 270(1524):1573–1578.
- Bazin, H. (2003). A brief history of the prevention of infectious diseases by immunisations. *Comparative Immunology Microbiology and Infectious Diseases*, 26(5-6):293–308.
- Becker, N. G., Glass, K., Li, Z., e Aldis, G. K. (2005). Controlling emerging infectious diseases like SARS. *Mathematical Biosciences*, 193:205–221.
- Behncke, H. (2000). Optimal control of deterministic epidemics. *Optimal Control Applications and Methods*, 21(6):269–285.
- Bendat, J. S. e Pierson, A. G. (1986). *Random Data*. New York: John Wiley & Sons.

- Bernoulli, D. (1760). Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole et des avantages de l'inoculation pour la prévenir. *Mémoires de Mathématiques et de Physique*, páginas 1–45.
- Bjornstad, O. N., Finkenstadt, B. F., e Grenfell, B. T. (2002). Dynamics of measles epidemics: estimating escalating of transmission rates using a time series SIR model. *Ecological Monography*, 72(2):169–184.
- Blasius, B. e Stone, L. (2000). Chaos and phase synchronization in ecological systems. *Journal of Economic Behavior and Organization*, 10(10):2361–2380.
- Blount, S., Galambosi, A., e Yakowitz, S. (1997). Nonlinear and dynamic programming for epidemic intervention. *Applied Mathematics and Computation*, 86(2–3):123–136.
- Boff, L. (2004). *Ecologia: Grito da Terra, Grito dos Pobres*. Rio de Janeiro: Sextante.
- Caetano, M. A. L. e Yoneyama, T. (2001). Optimal and sub-optimal control in the dengue epidemics. *Optimal Control: Applications and Methods*, 22(2):63–73.
- Caetano, M. A. L. e Yoneyama, T. (2002). Short and long period optimization of drug doses in the treatment of AIDS. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 74(3):379–392.
- Callado, A. K. C., Castro, R., e Teixeira, M. (2001). Lentiviruses of small ruminants (CAEV and Maedi-Visna): a review and perspectives. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 21(3):87–97.
- Candaten, M. e Rinaldi, S. (2000). Peak-to-peak dynamics: a critical survey. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 10(8):1805–1819.
- Capra, F. (2002). *A Teia da Vida*. São Paulo: Cultrix.
- Chen, C. (1999). *Linear System Theory and Design*. New York: Oxford University Press.
- Chilali, M., Gahinet, P., e Apkarian, P. (1999). Robust pole placement in LMI regions. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 44(12):2257–2270.
- Clancy, D. (1999). Optimal intervention for epidemic models with general infection and removal rate functions. *Journal of Mathematical Biology*, 39:309–331.

- Corso, J., Pagano, D. J., e Pieri, E. R. (2002). Sobre a dinâmica do modelo presa-predador de Leslie-Gower sujeito a controle de estruturas variável. In *Anais do XIV Congresso Brasileiro de Automática*, páginas 881–886, Natal – RN – Brasil.
- Costa, W. T., Neto, O. M., e Nepomuceno, E. G. (2004). Controle nebuloso de sistemas não-lineares via método Takagi-Sugeno: Uma abordagem didática usando Simulink. In *XV Congresso Brasileiro de Automática*, Gramado-RS, Brasil. Mídia: CDROM.
- Coutinho, F. A. B., Massad, E., Lopez, L. F., Burattini, M. N., Struchiner, C. J., e Azevedo-Neto, R. S. (1999). Modelling heterogeneities in individual frailties in epidemic models. *Mathematical and Computer Modelling*, 30(1–2):97–115.
- Cox, N. J., Tamblin, S. E., e Tam, T. (2003). Influenza pandemic planning. *Vaccine*, 16(1):1801–1803.
- Cushing, J. M., Constantino, R. F., Dennis, B., Desharnais, R. A., e Henson, S. M. (2003). *Chaos in Ecology: Experimental Nonlinear Dynamics*. Amsterdam: Academic Press.
- da Silva, R. I. G. (2003). *Controle Ótimo Aplicado ao Tratamento da AIDS*. Dissertação de Mestrado, ITA, São José dos Campos, Brasil.
- Day, T. (2002). On the evolution of virulence and the relationship between various measures of mortality. *Proceedings of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*, 269(1498):1317–1323.
- de Almeida, G., Silva, V., Nepomuceno, E., e Yokoyama, R. (2005). Application of genetic programming for fine tuning PID controller parameters designed through Ziegler-Nichols technique. *Advances in Natural Computation, Pt 3, Proceedings*, 3612:313–322.
- Diekmann, O., De Jong, M. C. M., e Metz, J. A. J. (1998). A deterministic epidemic model taking account of repeated contacts between the same individuals. *Journal of Applied Probability*, 35:448–462.
- Dodds, P. e Watts, D. (2004). Universal behavior in a generalized model of contagion. *Physical Review Letters*, 92(21). Art. No. 218701.
- d’Onofrio, A. (2002). Stability properties of pulse vaccination strategy in SEIR epidemic model. *Mathematical Biosciences*, 179(1):57–72.
- Dorf, R. C. e Bishop, R. H. (2001). *Sistemas de Controle Moderno*. Prentice-Hall, 8ª edição.

- Durrett, R. e Levin, S. (1994). The importance of being discrete (and spatial). *Theoretical Population Biology*, 46(3):363–394.
- Dwan, B. (2000). The computer virus - from there to here: An historical perspective. *Computer Fraud and Security*, 12(1):13–16.
- Earn, D. J. D., Dushoff, J., e Levin, S. A. (2002). Ecology and evolution of the flu. *Trends in Ecology and Evolution*, 17(7):334–340.
- Earn, D. J. D., Rohani, P., Bolker, B. M., e Grenfell, B. T. (2000). A simple model for complex dynamical transitions in epidemics. *Science*, 287(5453):667–670.
- Earn, D. J. D., Rohani, P., e Grenfell, B. T. (1998). Persistence, chaos and synchrony in ecology and epidemiology. *Proceedings of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*, 265:7–10.
- East, N. E., Rowe, J. D., Dahlberg, J. E., Theilen, G. H., e Pedersen, N. C. (1993). Modes of transmission of caprine arthritis-encephalitis virus-infection. *Small Ruminant Research*, 10(3):351–262.
- Eco, U. (1988). *Como se faz uma tese*. São Paulo: Editora Perspectiva.
- Farrington, C. P. (2003). On vaccine efficacy and reproduction numbers. *Mathematical Biosciences*, 185:89–109.
- Felippe de Souza, J. A. M., Galvão, R. K. H., e Yoneyama, T. (1999). Optimization of the therapy of viral infections using fuzzy techniques. In *Proceedings of the American Control Conference*, páginas 4051–4055.
- Felippe de Souza, J. A. M. e Yoneyama, T. (1994). Optimization of the investment in educational campaigns in the control of insect transmitted diseases. In *Proceedings of the Third IEEE Conference on Control Applications*, volume 3, páginas 1689–1694.
- Ferguson, N. M., Keeling, M. J., Edmunds, W. J., Gant, R., Grenfell, B. T., Anderson, R. M., e Leach, S. (2003). Planning for smallpox outbreaks. *Nature*, 425(6959):681–685.
- Ferreira, A. B. H. (1986). *Novo Dicionário da Língua Portuguesa*. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 2^a edição.
- Fiedler-Ferrara, N. e Prado, C. P. C. (1994). *Caos - uma Introdução*. Editora Edgard Blücher.

- Finkenstadt, B. F. e Grenfell, B. T. (2000). Time series modelling of childhood diseases: a dynamical systems approach. *Journal of the Royal Statistical Society Series C-Applied Statistics*, 49:187–205.
- Francis, P. J. (2004). Optimal tax/subsidy combinations for the flu season. *Journal of Economic Dynamics & Control*, 28(10):2037–2054.
- Fulford, G. R., Roberts, M. G., e Heesterbeek, J. A. P. (2002). The metapopulation dynamics of an infectious disease: tuberculosis in possums. *Theoretical Population Biology*, 61:15–29.
- Gamarra, J. G. P. e Solé, R. V. (2000). Bifurcations and chaos in ecology: lynx returns revisited. *Ecology Letters*, 3:1–8.
- Gamarra, J. G. P., Solé, R. V., e Alonso, D. (2001). Control, synchrony and the persistence of chaotic populations. *Chaos, Solitons and Fractals*, 12:235–249.
- Gandon, S., Mackinnon, M., Nee, S., e Read, A. (2003). Imperfect vaccination: some epidemiological and evolutionary consequences. *Proceedings of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*, 270(1520):1129–1136.
- Gani, R. e Leach, S. (2001). Transmission potential of smallpox in contemporary populations. *Nature*, 414(6865):748–751.
- Garcia, A. C. B. e Sichman, J. S. (2003). *Agentes e Sistemas Multiagentes*, capítulo 11, páginas 269–306. Barueri, SP: Manole. In *Sistemas Inteligentes: Fundamentos e Aplicações*, Rezende, S. O., Editor.
- Garcia, C. (1997). *Modelagem e simulação de processos industriais e de sistemas eletromecânicos*. EDUSP, São Paulo.
- Gersovitz, M. e Hammer, J. S. (2004). The economical control of infectious diseases. *Economic Journal*, 114(492):1–27.
- Ghezzi, L. L. e Piccardi, C. (1997). PID control of a chaotic system: an application to an epidemiological model. *Automatica*, páginas 181–191.
- Ghosh, A. K., Chattopadhyay, J., e Tapaswi, P. K. (1996). Immunity boosted by low level of exposure to infection in an SIRS model. *Ecological Modelling*, 87(1–3):227–233.
- Gordon, T. (2003). A simple agent model of an epidemic. *Technological Forecasting and Social Change*, 70(5):397–417.

- Greenman, J., Kamo, M., e Boots, M. (2004). External forcing of ecological and epidemiological systems: a resonance approach. *Physica D-Nonlinear Phenomena*, 190(1–2):136–151.
- Grenfell, B. T., Bjonstad, O. N., e Finkenstadt, B. F. (2002). Dynamics of measles epidemics: scaling noise, determinism, and predictability with the TSIR model. *Ecological Modelling*, 72:185–202.
- Grenfell, B. T., Bjonstad, O. N., e Kappey, J. (2001). Travelling waves and spatial hierarchies in measles dynamics. *Nature*, 414:716–723.
- Grenfell, B. T., Kleczkowski, A., Ellner, S. P., e Bolker, B. M. (1994). Measles as a case study in nonlinear forecasting and chaos. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series A*, 348:515–530.
- Grimm, V. (1999). Ten years of individual-based modelling in ecology: what have we learned and what could we learn in the future? *Ecological Modelling*, 115(2-3):129–148.
- Guckenheimer, J. e Holmes, P. (1983). *Nonlinear oscillations, dynamical systems, and bifurcation of vector fields*. Springer-Verlag, New York.
- Guihua, L. e Zhen, J. (2004). Global stability of an SEI epidemic model. *Chaos Solitons and Fractals*, 21(4):925–931.
- Gumel, A. B., Ruan, S. G., Day, T., Watmough, J., Brauer, F., van den Driessche, P., Gabrielson, D., Bowman, C. Alexander, M. E., Ardal, S., Wu, J. H., e Sahai, B. M. (2004). Modelling strategies for controlling SARS outbreaks. *Proceedings of The Royal Society of London Series B-Biological Science*, 271(1554):2223–2232.
- Hastings, A. e Palmer, M. A. (2003). A bright future for biologists and mathematicians? *Science*, 299(5615):2003–2004.
- Herzog, G. e Redheffer, R. (2004). Nonautonomous SEIRS and Thron models for epidemiology and cell biology. *Nonlinear Analysis-Real World Applications*, 5(1):33–44.
- Hethcote, H. W. (2000). The mathematics of infectious diseases. *SIAM Review*, 42(4):599–653.
- Hethcote, H. W., Li, Y., e Jing, Z. J. (1999). Hopf bifurcation in models for pertussis epidemiology. *Mathematical and Computer Modelling*, 30(11–12):29–45.

- Huang, X. e Villasana, M. (2005). An extension of the Kermack-McKendrick model for AIDS epidemic. *Journal of the Franklin Institute-Engineering and Applied Mathematics*, 342(4):341–351.
- Hueston, W. D. (2003). Science, politics and animal health policy: epidemiology in action. *Preventive Veterinary Medicine*, 60(1):3–12.
- Hurd, H. S. e Kaneene, J. B. (1993). The application of simulation-models and systems-analysis in epidemiology - a review. *Preventive Veterinary Medicine*, 15(2–3):81–99.
- Johansen, T. A. e Babuska, R. (2003). Multi-objective identification of Takagi-Sugeno fuzzy models. *IEEE Transactions on Fuzzy Systems*, 11(6):847–860.
- Johansen, T. A., Shorten, R., e Murray-Smith, R. (2000). On the interpretation and identification of dynamic Takagi-Sugeno fuzzy models. *IEEE Transactions on Fuzzy Systems*, 8:297–313.
- Kawachi, I. (2002). Social epidemiology. *Social Science & Medicine*, 54:1739–1741.
- Keeling, M. e Grenfell, B. (2000). Individual-based perspectives on R-0. *Journal of Theoretical Biology*, 203(1):51–61.
- Keeling, M. J. e Grenfell, B. T. (1997). Disease extinction and community size: modeling the persistence of measles. *Science*, 275:65–67.
- Keeling, M. J. e Grenfell, B. T. (2002a). Understanding the persistence of measles: reconciling theory, simulation and observation. *Proceedings of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*, 269:335–343.
- Keeling, M. J. e Grenfell, B. T. (2002b). Understanding the persistence of measles: reconciling theory, simulation and observation. *Proceedings of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*, 269:335–343.
- Keeling, M. J. e Rohani, P. (2002). Estimating spatial coupling in epidemiological systems: a mechanistic approach. *Ecology Letters*, 5(1):20–29.
- Keeling, M. J., Woolhouse, M. E. J., May, R. M., Davies, G., e Grenfell, B. T. (2003). Modelling vaccination strategies against foot-and-mouth disease. *Nature*, 421(6919):136–142.
- Kephart, J. O., White, S. R., e Chess, D. M. (1993). Computers and epidemiology. *IEEE Spectrum*, 30:20–26.

- Kermack, W. e McKendrick, A. (1927). A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London Series A Mathematical and Physical Sciences*, A115:700–721.
- Kierzenka, J. e Shampine, L. F. (2001). A BVP solver based on residual control and the MATLAB PSE. *ACM Transactions on Mathematical Software*, 27(3):299–316.
- Kirk, D. E. (1970). *Optimal Control Theory: An Introduction*. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall Inc.
- Klausner, R. D., Fauci, A. S., Corey, L., Nabel, G. J., Gayle, H., Berkley, S., Haynes, B. F., Baltimore, D., Collins, C., Douglas, R. G., Esparza, J., Francis, D. P., Ganguly, N. K., Gerberding, J. L., Johnston, M. I., Kazatchkine, M. D., McMichael, A. J., Makgoba, M. W., Pantaleo, G., Piot, P., Shao, Y. M., Tramont, E., Varmus, H., e Wasserheit, J. N. (2003). The need for a global HIV vaccine enterprise. *Science*, 300(5628):2036–2039.
- Koopman, J. (2002). Controlling smallpox. *Science*, 298(5597):1342–1344.
- Korobeinikov, A. e Wake, G. C. (2002). Lyapunov functions and global stability for SIR, SIRS, and SIS epidemiological models. *Applied Mathematics Letters*, 15(8):955–960.
- Kretzschmar, M., van den Hof, S., Wallinga, J., e van Wijngaarden, J. (2004). Ring vaccination and smallpox control. *Emergent Infectious Diseases*, 10(5):832–841.
- Kribs-Zaleta, C. M. e Velasco-Hernandez, J. X. (2000). A simple vaccination model with multiple endemic states. *Mathematical Biosciences*, 164:183–201.
- Krone, S. (2004). Spatial models: Stochastic and deterministic. *Mathematical and Computer Modelling*, 40(3-4):393–409.
- Lagarias, J., Reeds, J., Wright, M., e Wright, P. (1998). Convergence properties of the Nelder-Mead simplex method in low dimensions. *Siam Journal on Optimization*, 9(1):112–147.
- Lara, M. C. C. S. H., Birgel Júnior, E. H., Reischak, D., Moojen, V., Gregory, L., Oliveira, J. C. F., e Birgel, E. H. (2002). Identificação imuno-sorológica de anticorpos anti-vírus da artrite-encefalite dos caprinos: Comparação das técnicas de imunodifusão em gel de Ágar, ensaio imunoenzimático e imunofluorescência indireta. *Arquivos do Instituto Biológico*, 69(4):1–5.

- Lee, H. J., Park, B. J., e Chen, G. (2001). Robust fuzzy control of nonlinear systems with parametric uncertainties. *IEEE Transactions on Fuzzy Systems*, 9(2):369–379.
- Leimu, R. e Koricheva, J. (2005). What determines the citation frequency of ecological papers? *Trends In Ecology & Evolution*, 20(1):28–32.
- Letellier, C., Aguirre, L. A., Maquet, J., e Aziz-Alaoui, M. A. (2002). Should all the species of food chain be counted to investigate the global dynamics? *Chaos, Solitons and Fractals*, 13:1099–1113.
- Li, M. Y. e Muldowney, J. S. (1995). Global stability for the SEIR model in epidemiology. *Mathematical Biosciences*, 125(2):155–164.
- Lipsitch, M., Cohen, T., Cooper, B., Robins, J. M., Ma, S., James, L., Gopalakrishna, G., Chew, S. K., Tan, C. C., Samore, M. H., Fisman, D., e Murray, M. (2003). Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome. *Science*, 300(5627):1966–1970.
- Liu, B. e Zhang, Y. (2005). Dynamic complexities in a Lotka-Volterra predator-prey model concerning impulsive control strategy. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 15(2):517–531.
- Ljung, L. (1987). *System Identification: Theory for the User*. Prentice-Hall, London.
- Lloyd, A. L. (2001). Realistic distributions of infectious periods in epidemic models: changing patterns of persistence and dynamics. *Theoretical Population Biology*, 60(1):59–71.
- Lloyd, A. L. e May, R. M. (2001). Epidemiology - how viruses spread among computers and people. *Science*, 292(5520):1316–1317.
- Lomnicki, A. (1999). Individual-based models and the individual-based approach to population ecology. *Ecological Modelling*, 115(2-3):191–198.
- Lu, Z. H., Chi, X. B., e Chen, L. S. (2002). The effect of constant and pulse vaccination on SIR epidemic model with horizontal and vertical transmission. *Mathematical and Computer Modelling*, 36(9–10):1039–1057.
- Macau, E. E. N. e Grebogi, C. (2002). Control of chaos and targeting. In *III ICONNE – International Conference on Nonlinear Dynamics, Chaos, Control and their applications to Engineering*, volume 4, páginas 137–149, Campos do Jordão, SP, Brasil.

- Martinez, W. L. e Martinez, A. R. (2002). *Computational Statistics Handbook with MATLAB*. Boca Raton, Florida: Chapman & Hall/CRC.
- Massad, E., Ortega, N. R. S. Struchiner, C. J., e Burattini, M. N. (2003). Fuzzy epidemics. *Artificial Intelligence in Medicine*, 29(3):241–259.
- Mathias, L. A., Chaves, L. F., Chen, A. A. Girio, R. J. S., e Neto, W. V. (2001). Evolution of serological antibody titres by the plate agglutination, rose bengal and complement fixation tests in nelore heifers (*bos indicus*) vaccinated at 18 months of age with brucella abortus strain 19. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 21(4):139–142.
- Matthews, L., Haydon, D. T., Shaw, D. J., Chase-Topping, M. E., Keeling, M. J., e Woolhouse, M. E. J. (2003). Neighbourhood control policies and the spread of infectious diseases. *Proceedings of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*, 270(1525):1659–1666.
- Maturana, H. (1999). The organization of the living; A theory of the living organization. *International Journal of Human-Computer Studies*, 51(2):149–168.
- May, R. M. (1976). Simple mathematical models with very complicated dynamics. *Nature*, 261:459–467.
- May, R. M. (2004). Uses and abuses of mathematics in biology. *Science*, 303(5659):790–793.
- Medley, G. F. (2001). Epidemiology - predicting the unpredictable. *Science*, 294(5547):1663–1664.
- Meza, M. E. M., Bhaya, A., e Kaszkurewicz, E. (2002). Control of one and two species predator-prey models using continuous robust threshold policies. In *Anais do XIV Congresso Brasileiro de Automática*, páginas 151–146, Natal – RN – Brazil.
- Meza, M. E. M., Bhaya, A., e Kaszkurewicz, E. (2005). Controller design techniques for the lotka-volterra nonlinear system. *SBA Controle & Automação*, 16(2):124–135.
- Mezic, I. e Banaszuk, A. (2004). Comparison of systems with complex behavior. *Physica D-Nonlinear Phenomena*, 197(1-2):101–133.
- Miklashevich, I. e Barkaline, V. (2005). Mathematical representations of the dynamics of social system: I. General description. *Chaos Solitons & Fractals*, 23(1):195–206.

- Ministério da Saúde (2002). Boletim epidemiológico - AIDS. Relatório técnico, Coordenação Nacional de DST e AIDS, Ministério da Saúde. 15(2), <http://www.aids.gov.br>.
- Moghadas, S. M. (2004). Analysis of an epidemic model with bistable equilibria using the Poincaré index. *Applied Mathematics and Computation*, 149(3):689–702.
- Moghadas, S. M. e Gumel, A. B. (2003). A mathematical study of a model for childhood diseases with non-permanent immunity. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 157(2):347–363.
- Monteiro, L. H. A. (2002). *Sistemas Dinâmicos*. São Paulo: Editora Livraria da Física.
- Morin, T., Grezel, D., Bouzar, B., Villet, S., Greenland, T., Guiguen, F., Fornazero, C., Mornex, J. . F., e Chebloune, Y. (2003). Experimental model of lentivirus reactivation for virological and immunological studies in caprine arthritis-encephalitis virus (CAEV) infected goats. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, 47(2):275–286.
- Muller, J., Schonfisch, B., e Kirkilionis, M. (2000). Ring vaccination. *Journal of Mathematical Biology*, 41(2):143–171.
- Murray, J. D. (1993). *Mathematical Biology*. Berlin: Springer.
- Nascimento Jr., C. L. e Yoneyama, T. (2000). *Inteligência Artificial em Controle Automação*. São Paulo: Edgar Blücher.
- Nepomuceno, E., Neto, O., Takahashi, R., e Tavares, C. (2003a). A heuristic approach to robust control design for power systems with several FACTS devices. *International Journal of Electrical Power & Energy Systems*, 25(1):13–20.
- Nepomuceno, E., Takahashi, R., Aguirre, L., Neto, O., e Mendes, E. (2004). Multiobjective nonlinear system identification: a case study with thyristor controlled series capacitor (TCSC). *International Journal of Systems Science*, 35(9):537–546.
- Nepomuceno, E., Takahashi, R., Amaral, G., e Aguirre, L. (2003b). Nonlinear identification using prior knowledge of fixed points: A multiobjective approach. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 13(5):1229–1246.
- Nepomuceno, E. G. (2002). *Identificação Multiobjetivo de Sistemas Não-Lineares*. Dissertação de Mestrado, PPGEE, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

- Nepomuceno, E. G., Aguirre, L. A., e Takahashi, R. C. H. (2005a). Multiobjective parameter estimation: Affine information and least-squares formulation. *Automatica*. Artigo submetido.
- Nepomuceno, E. G., Silva, R. I. K., Pereira, E. B., Caetano, M. A. L., Yoneyama, T., Takahashi, R. H. C., Alonso, D., e Aguirre, L. A. (2005b). Optimal control of infectious diseases described by the SIR model. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. Artigo submetido.
- Nepomuceno, E. G., Takahashi, R. H. C., e Aguirre, L. A. (2005c). Individual based modeling of epidemiological systems. *Ecological Modelling*. Em elaboração. A ser submetido.
- Nepomuceno, E. G., Takahashi, R. H. C., Alonso, D., e Aguirre, L. A. (2005d). Influence of vaccination and isolation on the dynamics of the sir model. *Mathematical Biosciences*. Submetido.
- Newman, M. E. J. (2002). Spread of epidemic disease on networks. *Physical Review E*, 66:1–11. art. no. 016128.
- Newman, M. E. J. (2003). The structure and function of complex networks. *SIAM Review*, 45(2):167–256.
- Odum, E. P. (1988). *Ecologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Ogata, K. (2003). *Engenharia de Controle Moderno*. Prentice-Hall, 4^a edição.
- Ogren, P. e Martin, C. F. (2002). Vaccination strategies for epidemics in highly mobile populations. *Applied Mathematics and Computation*, 127(2–3):261–276.
- Olsen, L. F. e Schaffer, W. M. (1990). Chaos versus noisy periodicity - alternative hypotheses for childhood epidemics. *Science*, 249(4968):599–504.
- Oppenheim, A. V. e Willsky, A. S. (1997). *Signals & Systems*. Upper Saddle River, New Jersey: Prentice-Hall.
- Ott, E., Grebogi, C., e Yorke, J. A. (1990). Controlling chaos. *Physical Review Letters*, 64(11):1196–1199.
- Papoulis, A. (1991). *Probability, random variables, and sthocastic process*. New York: MacGraw-Hill.
- Pastor-Satorras, R. e Vespignani, A. (2001). Epidemic spreading in scale-free networks. *Physical Review Letters*, 86(14):3200–3203.

- Peck, S. (2004). Simulation as experiment: a philosophical reassessment for biological modeling. *Trends in Ecology & Evolution*, 19(10):530–534.
- Piccardi, C. e Lazzaris, S. (1998). Vaccination policies for chaos reduction in childhood epidemics. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 45(5):591–595.
- Piccardi, C. e Rinaldi, S. (2000). Optimal control of chaotic systems via peak-to-peak maps. *Physica D*, 144(3–4):298–308.
- Piccardi, C. e Rinaldi, S. (2002). Control of complex peak-to-peak dynamics. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 12(12):2927–2936.
- Pinheiro, R. R., Gouveia, A. M. G., e Alves, F. S. F. (2001). Prevalência da infecção pelo vírus da artrite encefalite caprina no estado do Ceará, Brasil. *Ciência Rural*, 31(3):449–454.
- Piqueira, J. R. C., Navarro, B. F., e Monteiro, L. H. A. (2005). Epidemiological models applied to viruses in computer networks. *Journal of Computer Science*, 1(1):31–34.
- Poester, F., Goncalves, V., e Lage, A. (2002). Brucellosis in Brazil. *Veterinary Microbiology*, 90(1-4):55–62.
- Rafikov, M. e Schons, A. F. (1997). Um software para modelagem matemática do controle biológico de pragas. In *Anais do XVIII Congresso Ibero Latino-Americano de Métodos Computacionais para Engenharia*, páginas 451–458, Brasília, Brasil.
- Rai, V. e Upadhyay, R. K. (2004). Chaotic population dynamics and biology of the top-predator. *Chaos Solitons and Fractals*, 21(5):1195–1204.
- Rhodes, C. J. e Anderson, R. M. (1996). Dynamics in a lattice epidemic model. *Physics Letters A*, 210:183–188.
- Rhodes, C. J., Jensen, H. J., e Anderson, R. M. (1997). On the critical behaviour of simple epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*, 264(1388):1639–1646.
- Riley, S., Fraser, C., Donnelly, C. A., Ghani, A. C., Abu-Raddad, L. J., Hedley, A. J., Leung, G. M., Ho, L.-M., Lam, T.-H., Thach, T. Q., Chau, P., Chan, K.-P., Lo, S.-V., Leung, P.-Y., Tsang, T., Ho, W., Lee, K.-H., Lau, E. M. C., Ferguson, N. M., e Anderson, R. M. (2003). Transmission dynamics of the etiological agent of SARS in Hong Kong: impact of public health interventions. *Science*, 300(5627):1961–1966.

- Rinaldi, S., Candaten, M., e Casagrandi, R. (2001). Evidence of peak-to-peak dynamics in ecology. *Ecology Letters*, 4(6):610–617.
- Rohani, P., Kelling, M. J., e Grenfell, B. T. (2002). The interplay between determinism and stochasticity in childhood diseases. *The American Naturalist*, 159:469–481.
- Rothman, K. J. e Greenland, S. (2002). *Modern Epidemiology*. Lippincott-Raven, 2ª edição.
- Rowe, J. D. e East, N. E. (1997). Risk factors for transmission and methods for control of caprine arthritis-encephalitis virus infection. *Veterinary Clinics of North America-Food Animal Practice*, 13(1):35–53.
- Rowe, J. D., East, N. E., Thurmond, M. C., e Franti, C. E. (1991). Risk-factors associated with caprine arthritis-encephalitis virus-infection in goats on California Dairies. *American Journal of Veterinary Research*, 52(3):510–514.
- Ruan, S. G. e Wang, W. D. (2003). Dynamical behavior of an epidemic model with a nonlinear incidence rate. *Journal of Differential Equations*, 188(1):135–163.
- Sanchez, J., Lasker, H., Nepomuceno, E., Sanchez, J., e Woldenberg, M. (2004). Branching and self-organization in marine modular colonial organisms: A model. *American Naturalist*, 163(3):E24–E39.
- Satsuma, J., Willox, R., Ramani, A., e Grammaticos, B. Carstea, A. S. (2004). Extending the SIR epidemic model. *Physica A-Statistical Mechanics and its Applications*, 336(3–4):369–375.
- Scheinerman, E. R. (1996). *Invitation to Dynamical Systems*. Prentice-Hall.
- Schinazi, R. (1996). On an interacting particle system modeling an epidemic. *Journal Of Mathematical Biology*, 34(8):915–925.
- Schwartlander, B., Garnett, G., Walker, N., e Anderson, R. (2000). AIDS Special Report: AIDS in a New Millennium. *Science*, 289(5476):64–67.
- Shaw, I. S. e Simões, M. G. (1999). *Controle e Modelagem Fuzzy*. Editora Edgard Blücher.
- Sole, R. V., Gamarra, J. G. P., Ginovart, M., e Lopez, D. (1999). Controlling chaos in ecology: from deterministic to individual-based models. *Bulletin of Mathematical Biology*, 61:1187–1207.

- Souza, J. A. M., Caetano, M. A. L., e Yoneyama, T. (2000). Optimal control theory applied to the anti-viral treatment of AIDS. In *Proceedings of the 39th IEEE Conference on Decision and Control*, volume 5, páginas 4839–4844.
- Spiegel, M. R. (1971). *Estatística*. Rio de Janeiro: McGraw-Hill.
- Stone, L., Shulgin, B., e Agur, Z. (2000). Theoretical examination of the pulse vaccination policy in the SIR epidemic model. *Mathematical and Computer Modelling*, 31(4–5):207–215.
- Straub, O. C. (1989). Caprine arthritis encephalitis - a model for AIDS. *Intervirology*, 30(1):45–50.
- Sugihara, G. (1994). Nonlinear forecasting for the classification of natural time series. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series A-Mathematical and Physical Sciences*, 348:477–495.
- Sugihara, G. e May, R. M. (1990). Nonlinear forecasting as a way of distinguishing chaos from measurement error in time series. *Nature*, 344:734–741.
- Takagi, T. e Sugeno, M. (1985). Fuzzy identification of systems and its applications to modeling and control. *IEEE Transactions on Systems Man and Cybernetics*, 15(1):116–132.
- Takahashi, R. H. C., Caldeira, C. P., e Peres, P. L. D. (1997). A linear dynamic system approach for cattle herd optimal shaping. *International Journal of Systems Science*, 28(9):913–918.
- Tanaka, K., Ikeda, T., e Wang, H. O. (1997). Robust stabilization of a class of uncertain nonlinear systems via fuzzy control: Quadratic stabilizability, H-infinity control theory, and linear matrix inequalities - reply. *IEEE Transactions on Fuzzy Systems*, 5(4):630–630.
- Timmreck, T. C. (2002). *An Introduction to Epidemiology*. Jones & Bartlett Pub, 3ª edição.
- Tucker, W. (1999). *The Lorenz attractor exists*. Tese de Doutorado, Uppsala University, Sweden.
- UNAIDS e WHO (2004). AIDS epidemic update - december 2004. Relatório técnico, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO). <http://www.unaids.org>.
- Upadhyay, R. K., Iyengar, S. R. K., e Rai, V. (1998). Chaos: an ecological reality. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 8:1325–1333.

- Upadhyay, R. K. e Rai, V. K. (1997). Why chaos is rarely observed in natural populations. *Chaos, Soliton and Fractals*, 8(12):1933–1939.
- van den Driessche, P. e Watmough, J. (2002). Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences*, 180:29–48.
- Wang, H. O., Tanaka, K., e Griffin, M. F. (1996). An approach to fuzzy control of nonlinear systems: stability and design issues. *IEEE Transactions on Fuzzy Systems*, 4(1):14–23.
- Weidlich, W. (2005). Thirty years of sociodynamics. An integrated strategy of modelling in the social sciences: applications to migration and urban evolution. *Chaos Solitons & Fractals*, 24(1):45–56.
- Wickwire, K. (1977). Mathematical-models for control of pest and infectious-diseases – survey. *Theoretical Population Biology*, 11(2):182–238.
- Willox, R., Grammaticos, B., Carstea, A., e Ramani, A. (2003). Epidemic dynamics: discrete-time and cellular automaton models. *Physica A-Statistical Mechanics and its Applications*, 328(1-2):13–22.
- Wilson, W. (2000). *Simulating Ecological and Evolutionary Systems in C*. Cambridge University Press.
- Xia, X. e Moog, C. H. (2003). Identifiability of nonlinear systems with application to HIV/AIDS models. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 48(2):330–336.
- Xu, C. e Boyce, M. (2005). Dynamic complexities in a mutual interference host-parasitoid model. *Chaos Solitons & Fractals*, 24(1):175–182.
- Yang, H. M. (2001). *Epidemiologia matemática: estudo dos efeitos da vacinação em doenças de transmissão direta*. Editora da Unicamp, Campinas.
- Yang, H. M. (2005). Dinâmica populacional aplicada a bio-medicina. In *4º Congresso Temático de Dinâmica, Controle e Aplicações*, páginas 1958–1992.
- Zhang, S., Tan, D., e Chen, L. (2006). Dynamic complexities of a food chain model with impulsive perturbations and Beddington-DeAngelis functional response. *Chaos Solitons & Fractals*, 27(3):768–777.
- Zhou, Y. C. e Liu, H. W. (2003). Stability of periodic solutions for an SIS model with pulse vaccination. *Mathematical and Computer Modelling*, 38(3–4):299–308.

Apêndice A

Rotina Computacional para o MBI

Este apêndice tem como objetivo apresentar a rotina computacional desenvolvidas neste trabalho para o MBI. Essa rotina foi desenvolvida no Matlab, dada a facilidade de programação desse programa e pelo histórico do grupo de pesquisas MACSIN, que possui a maioria de suas rotinas implementadas nessa linguagem. As demais rotinas indicadas ao longo do trabalho também foram desenvolvidas no Matlab, mas não foram incluídas neste apêndice. Pretende-se disponibilizá-las no sítio pessoal do autor deste trabalho.

A.1 mbi

```
% MBI implementa um modelo baseado em individuo
%function [S,I,R]=mbi(N,dt,dd,mu,ni,infec,S0,I0,R0,fig)
%
% Entrada
%   N - populacao total
%   dt - intervalo de tempo
%   dd - periodo infectante
%   mu - taxa de nascimento
%   ni - numero de intervalor ( n*mu/dt)
%   infec - percentual de contatos que geram infeccao
%   S0, I0, R0 - condicoes iniciais
%   fig = 0, exibe figura,, fig=1, nao exibe figura
% Saida
%   S - numero de suscetiveis
%   I - numero de infeccao
%   R - numero de recuperados
%
```

```

%Exemplo
%N=1000;dt=0.1;dd=25*dt;mu=60;ni=5*mu/dt;
%infec=0.25;S0=0.9*N;I0=0.01*N;R0=N-S0-I0;fig=1;
%[S,I,R]=mbi(N,dt,dd,mu,ni,infec,S0,I0,R0,fig);

function [S,I,R]=mbi(N,dt,dd,mu,ni,infec,S0,I0,R0,fig)

%Populacao inicial
P=[zeros(S0,1); ones(I0,1); 2*ones(R0,1)];
P(:,2)=-mu*0.25*log(rand(N,1));
P(:,3)=-mu*log(rand(N,1));
indf=find(P(:,1)==1);
nindf=length(indf);
P(indf,4)=-dd*0.25*log(rand(nindf,1));
P(indf,5)=-dd*log(rand(nindf,1));
%Numero de S,I,R - inicial
S(1)=length(find(P(:,1)==0));
I(1)=length(find(P(:,1)==1));
R(1)=length(find(P(:,1)==2));

%Processo iterativo
for k=1:ni
%Inicio dos individuos
    for kk=1:N
        %MORTE
        %0,1,2 => 0
        if P(kk,2) > P(kk,3)
            %Torna-se suscetivel
            P(kk,1)=0;
            %Reinicia o tempo de vida
            P(kk,2)=0;
            P(kk,3)=-mu*log(rand(1));
        else
            %INFECCAO
            if P(kk,1)==0
%Escolha aleatoria de um individuo
%se for o mesmo e como nao tivesse encontro
ind=indale(N);
if ind ~= kk %eh o mesmo? Se nao continua
                if P(ind,1)==1
                    if rand(1) > (1-infec)

```

```

    P(kk,1)=1;
    P(kk,4)=0;
    P(kk,5)=-dd*log(rand(1));
    end % if rand(1) > (1-infec)
        end % if P(ind,
end % if ind ~= kk
    end % if P(kk,
        %RECUPERACAO
        if P(kk,1)==1
if P(kk,4)>P(kk,5)
    P(kk,1)=2;
    P(kk,4:5)=0;
else
    P(kk,4)=P(kk,4)+dt;
end % if P(kk,
    end % if P(kk,
    end % if P(kk,
    %Individuos envelhecem em dt
    P(kk,2)=P(kk,2)+dt;
end % for kk=1:N
%Numero de S, I, R
S(k+1)=length(find(P(:,1)==0));
I(k+1)=length(find(P(:,1)==1));
R(k+1)=length(find(P(:,1)==2));
    [S(end) I(end) R(end) k]
end % for k=1:dt
%Figuras
if fig
    subplot(311),plot(linspace(0,ni*dt,ni+1),S);
    set(gca,'FontName','times','FontSize',14)
    ylabel('S');
    subplot(312),plot(linspace(0,ni*dt,ni+1),I);
    set(gca,'FontName','times','FontSize',14)
    ylabel('I');
    subplot(313),plot(linspace(0,ni*dt,ni+1),R);
    set(gca,'FontName','times','FontSize',14)
    ylabel('R');
    xlabel('t')
end
end

```