

UNIOESTE – Universidade Estadual do Oeste do Paraná

CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS

Colegiado de Ciência da Computação

Curso de Bacharelado em Ciência da Computação

**Simulação de modelos epidemiológicos de múltiplos
sorotipos**

Diego Robles Vieira Ribeiro

CASCABEL

2012

DIEGO ROBLES VIEIRA RIBEIRO

**SIMULAÇÃO DE MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS DE MÚLTIPLOS
SOROTIPOS**

Monografia apresentada como requisito parcial
para obtenção do grau de Bacharel em Ciência
da Computação, do Centro de Ciências Exatas
e Tecnológicas da Universidade Estadual do
Oeste do Paraná - Campus de Cascavel

Orientador: Prof. Reginaldo A. Zara

CASCADEL

2012

DIEGO ROBLES VIEIRA RIBEIRO

**SIMULAÇÃO DE MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS DE MÚLTIPLOS
SOROTIPOS**

Monografia apresentada como requisito parcial para obtenção do Título de *Bacharel em Ciência da Computação*,
pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Cascavel, aprovada pela Comissão formada pelos
professores:

Prof. Reginaldo A. Zara (Orientador)
Colegiado de Ciência da Computação,
UNIOESTE

Prof. Cláudia Brandelero Rizzi
Colegiado de Ciência da Computação,
UNIOESTE

Prof. Rogério Luiz Rizzi
Colegiado de Matemática, UNIOESTE

Cascavel, 10 de dezembro de 2012.

“Na maioria dos casos, forças e fraquezas são dois lados da mesma moeda. Uma força em uma situação, uma fraqueza em outra, mas frequentemente as pessoas não conseguem trocar às marchas. É uma coisa muito sutil falar sobre forças e fraquezas porque elas sempre são a mesma coisa.” - *Steve Jobs*

AGRADECIMENTOS

Vixi esta parte talvez seja a mais difícil para mim de escrever, nunca fui bom em palavras bonitas ou de agradecer realmente o que as pessoas fizeram de bom para mim, talvez agora seja a hora de imortalizar meu sentimento.

Em primeiro lugar quero agradecer as duas pessoas que são base da minha vida, meus pais (Maria Aparecida Robles Ribeiro e José Heitor Vieira Ribeiro). Nunca poderei agradecer tudo que essas duas pessoas fizeram por mim, desde pequeno fizeram o possível e impossível para que eu tivesse do bom e melhor, são os responsáveis pela formação que tenho hoje e que levarei para vida inteira. SEMPRE me auxiliaram e estiveram ao meu lado em momentos difíceis, me ensinaram e cobraram para que eu cresce-se e torna-se a pessoa que sou hoje. Nunca disse isso pessoalmente para eles, mas sem sombra de dúvidas são as pessoas que mais AMO nessa vida.

Outras duas pessoas que jamais deixaria de agradecer, que sempre estiveram do meu lado, me ensinaram e ajudaram a formar a pessoa que sou hoje, minhas irmãs (Alessandra Vieira Ribeiro e Elisandra Ribeiro Demarco). Sempre foram à inspiração e espelho que eu segui, duas pessoas que lutaram, conseguiram seus objetivos e são respeitadas por todos, eu não poderia ser o filho perdido da família kkkkkkk. AMO essas duas veias.

Agradecer meu orientador e amigo Reginaldo A. Zara que teve paciência me ensinou muita coisa, que me proporcionou realizar projeto de iniciação científica e que me ajudou no momento mais crítico da universidade que é a realização do TCC.

Tirando um pouco as responsabilidades de lado, agora é hora de agradecer aos amigos. Os antigos e eternos amigos do TERNÃO e os novos e eternos amigos que encontrei na universidade. Agradecer pelos inúmeros momentos de alegrias em festas, reuniões, bate papos, realização de trabalhos e grupos de estudo. Agradecer a paciência e companheirismo de duas pessoas que me suportaram nesses 5 anos de minha vida Rafael Peixoto Meirelles e Paulo Roberto Meirelles.

Ainda há muitas pessoas quero agradecer e que são muito importantes na minha vida: tios, avós, sobrinhos, cunhados, primos e professores.

Estou agradecendo por último, mas não menos importante, agradecer a Deus por tudo e por ter todas essas pessoas junto comigo.

Lista de Figuras

1.1	Ilustração do modelo Suscetível – Infectado – Suscetível (SIS)	20
1.2	Ilustração do modelo Suscetível – Infectado – Removido (SIR)	21
1.3	Ilustração do modelo Suscetível – Latência – infectado – Recuperado (SEIR)	21
1.4	Ilustração do modelo Imunidade Passiva - Suscetível – Infectado – Imune – Recuperado (SIMR).	22
2.1	Modelo epidemiológico para populações interagentes.	24
2.2	Resultados obtidos pelo modelo para indivíduos hospedeiros	25
2.3	Células triangulares e seus vizinhos	27
2.4	Modelo epidemiológico implementado	30
2.5	Exemplo de indivíduos vetores e hospedeiros sendo consultadas e aplicadas regras de transmissão.	31
2.6	Fração de indivíduos humanos infectados como função de indivíduos hospedeiros para uma matriz de tamanho $L = 51, 101$ e 201 para os taxas $\lambda_{HV} = 1.00, \lambda_{VH} = 1.00, T_{HI} = 2$ e $T_{VI} = 4$	34
2.7	Tempo necessário para extinção da infecção como função da fração de indivíduos humanos para uma matriz de tamanho $L = 51, 101$ e 201 para as taxas $\lambda_{HV} = 1.00, \lambda_{VH} = 1.00, T_{HI} = 2$ e $T_{VI} = 4$	35
2.8	Spanning Probability para taxas $\lambda_{HV} = 1.0$ e $\lambda_{VH} = 1.0$	36
2.9	O primeiro quadro mostra o espalhamento de indivíduos infectados numa simulação $\beta = 0$ e o segundo quadro espalhamento de indivíduos infectados numa simulação $\beta = 0,05$ com características Small World.	37
2.10	Configuração necessárias percolação na rede de quatro vizinhos	38
4.1	Exemplo de um modelo epidemiológico para 3 sorotipos	52

5.1	Quantidade de hospedeiros infectados para 3 sorotipos na doença em relação ao tempo da simulação	61
5.2	Quantidade de hospedeiros removidos para 3 sorotipos na doença em relação ao tempo da simulação	64
5.3	Quantidade de indivíduos nos respectivos estados finais para simulações com 3 sorotipos	66
5.4	Quantidade de hospedeiros infectados para 4 sorotipos na doença em relação ao tempo da simulação	68
5.5	Quantidade de hospedeiros removidos para 4 sorotipos na doença em relação ao tempo da simulação	71
5.6	Quantidade de indivíduos nos respectivos estados finais para simulações com 4 sorotipos	73

Lista de Tabelas

3.1	Taxas de transmissão para o modelo de Chikaki e Ishikawa	44
3.2	Dados obtidos das amostras do trabalho realizado no Brasil	45
4.1	Entrada de dados	53
4.2	Porção de um arquivo de saída de dados	54
4.3	Estados finais 2 sorotipos	55
4.4	Estados finais para 3 sorotipos	55
4.5	Estados finais para 4 sorotipos	55
5.1	Entrada de dados para os testes com 3 sorotipos da doença	59

Lista de Símbolos

H	Quantidade de Indivíduos hospedeiros (humanos)
V	Quantidade de Indivíduos vetores (mosquitos)
λ_{VH}	Probabilidade de infecção de vetor para hospedeiro
T_{HI}	Tempo de permanência do hospedeiro no estado de infectado
λ_{HV}	Probabilidade de infecção de hospedeiro para vetor
T_{VI}	Tempo de permanência do vetor no estado de infectado
δ_B	Probabilidade de um vetor já nascer infectado
β	Probabilidade de inserção para ligações de longo alcance
L	Dimensão espacial da rede
ρ_H	Fração de hospedeiros na rede
ρ_V	Fração de vetores na rede
ADE	<i>antibody-dependent enhancement effect</i>
DEN-I	Dengue sorotipo 1
DEN-II	Dengue sorotipo 2
DEN-III	Dengue sorotipo 3
DEN-IV	Dengue sorotipo 4
T_S	Tempo de inserção dos sorotipos na rede
F	Estado final
T_M	Tempo de imunidade temporária
N_{it}	Número de iterações nas simulações
k	Rótulo para os estados finais

Sumário

Lista de Figuras	6
Lista de Tabelas	8
Lista de Símbolos	9
Resumo	12
Introdução	13
1 Introdução	16
1.1 Modelos Epidemiológicos	17
1.1.1 Epidemiologia: Conceitos básicos	17
1.1.2 Modelos Epidemiológicos Compartmentais	19
1.1.3 Modelo Suscetível – Infectado – Suscetível (SIS)	19
1.1.4 Modelo Suscetível – Infectado – Removido (SIR)	20
1.1.5 Outros modelos	21
1.2 Discussão final	22
2 Modelo para Dengue em uma rede de contatos	23
2.1 Modelo epidemiológico com população acoplados	23
2.2 Modelo para Dengue em rede de contatos	26
2.3 Construção da Rede de Contatos	26
2.4 Definição do modelo sobre a rede de contatos	28
2.4.1 Distribuição das populações	28
2.4.2 Simulação do modelo	29
2.5 Resultados observados	32
2.5.1 Percolação da Epidemia na Rede	32
2.5.2 Influência da desordem na rede	35
2.5.3 Influência da Heterogeneidade da rede: O efeito <i>Small World</i>	37
2.6 Discussão final	38
3 Coexistência e cocirculação de múltiplos sorotipos	40
3.1 Introdução	40
3.2 O modelo de DBT	41
3.3 Coexistência de múltiplos sorotipos: o caso da Tailândia	43
3.4 Coexistência de múltiplos sorotipos: o caso do Brasil	45
3.5 Discussão final	47
4 Modelo epidemiológico para múltiplos sorotipos da doença Dengue.	48
4.1 Modelo epidemiológico para múltiplos sorotipos	48
4.2 Dados de entrada	52
4.3 Saída de dados	54
4.3.1 Quantidade de indivíduos por estados para cada sorotipo	54

4.3.2	Distribuição de estados finais	54
4.4	Discussão final	56
5	Propagação de infecção com múltiplos sorotipos	58
5.1	Parâmetros e condições iniciais	58
5.2	Propagação de 3 sorotipos	60
5.2.1	Dinâmica da infecção	60
5.2.2	População atingida: Removidos	63
5.2.3	Distribuição de estados finais para 3 sorotipos	65
5.3	Propagação de 4 sorotipos	67
5.3.1	Dinâmica da infecção	67
5.3.2	População atingida: Removidos	70
5.3.3	Distribuição de estados finais para 4 sorotipos	72
5.4	Discussão final	74
6	Conclusão e considerações finais	76
	Referências Bibliográficas	78

Resumo

A Dengue é uma infecção transmitida pela picada do mosquito (vetor) infectado pelo vírus *Aedes aegypti* em humanos (hospedeiros) suscetíveis. A doença não é infecciosa de pessoas para pessoas, ocorre somente pela picada do mosquito infectado (vetor), enquanto o mosquito adquire o vírus picando pessoas que estejam contaminadas. O vírus causador da enfermidade inclui quatro tipos imunológicos ou sorotipos: DEN-I, DEN-II, DEN-III e DEN-IV, sendo que infecção por um dos sorotipos confere proteção permanente para o mesmo sorotipo e imunidade parcial e temporária contra demais. Em relação à doença, um indivíduo hospedeiro pode encontrar-se em um estado suscetível, infeccioso ou recuperado (imune) para cada sorotipo.

Neste trabalho são apresentadas simulações computacionais de um modelo probabilístico adequado para simulação da propagação da dengue em redes de contato considerando até quatro diferentes sorotipos. As populações de hospedeiros e vetores são espalhadas numa malha homogênea onde cada elemento representa um indivíduo vetor ou hospedeiro, que possui contato apenas com indivíduos na sua vizinhança imediata. Para o modelo epidemiológico, os indivíduos vetores e hospedeiros possuem regras para transmissão distintas. Os vetores são representados pelo modelo epidemiológico SI enquanto os hospedeiros pelo modelo SIR.

Como programa computacional implementado para a simulação do modelo conta com uma grande quantidade de parâmetros e variáveis e a análise do efeito de cada uma delas demandaria tempo excessivo, neste trabalho optou-se por fixar as taxas de infecção, os tempos de permanência nos estados infectados e imune bem como as frações relativas de população de cada espécie. Os resultados apresentados referem-se à simulação do modelo em rede regular na qual cada elemento possui 6 vizinhos, variando o intervalo de tempo de inserção dos sorotipos no sistema.

Palavras-chave: Dengue, sorotipos, suscetível, infectado e removido

Introdução

O comportamento dinâmico de doenças infecciosas propagando-se através de uma rede de contatos pode ser investigado utilizando redes complexas cuja estrutura pode ser representada por grafos formados por vértices e arestas [Newman, Barabasi e Watts, 2006]. Na modelagem matemática [Brauer, Wu e Driessche, 2008] do processo epidêmico é estabelecida uma analogia entre os indivíduos de uma população e os elementos componentes do grafo: os indivíduos são representados pelos vértices e o contato social entre eles são representados pelas arestas. O processo epidêmico desenvolve-se conforme as características biológicas da enfermidade as quais determinam as regras de transmissão usadas na modelagem.

A doença foco desta investigação é a Dengue [Holmes, Bartley e Garnett, 1998]. Dengue é uma doença causada por um arbovírus da família Flaviviridae, gênero Flavivírus, que inclui quatro tipos imunológicos ou sorotipos: DEN-I, DEN-II, DEN-III e DEN-IV. A infecção por um dos sorotipos confere proteção permanente para o mesmo sorotipo e imunidade parcial e temporária contra as demais. A infecção por Dengue é causada pela picada do mosquito (vetor) *Aedes aegypti* ou *Albopictus* infectado, ou seja, a Dengue não é transmitida diretamente de pessoas para pessoas, sendo que a infecção ocorre apenas pela picada do mosquito contaminado em pessoas que não estejam infectadas pela doença. Por outro lado mosquitos só adquirem vírus picando pessoas que estejam contaminadas.

Na modelagem do processo de espalhamento as regras de transição entre os estados relativos à doença definem um modelo epidemiológico. Um dos modelos mais usados é o modelo epidemiológico SIR (Suscetível → Infeccioso → Recuperado) [Holmes, Bartley e Garnett, 1998] no qual os indivíduos humanos, começando pelo estado suscetível, passam sequencialmente aos outros estados quando em contato com o vetor transmissor. Com relação ao mosquito, somente os estados suscetível e infeccioso são observados e a representação matemática é feita através de modelo SIS (Suscetível → Infeccioso → Suscetível) [Holmes, Bartley e Garnett, 1998]. Em uma modelagem a população total de cada espécie pode ser dividida em compartimentos de acordo com seu estado relativo à infecção e os indivíduos fluem de um compartimento para outro segundo regras específicas, de acordo com a dinâmica do espalhamento da infecção e, por isso, tais modelos são chamados de modelos epidemiológicos compartimentais. Neste trabalho modelos epidemiológicos compartimentais

são adaptados à descrição da propagação de Dengue em populações espacialmente distribuídas e cujas interações entre indivíduos são representadas pela rede de contatos entre os indivíduos das populações de hospedeiros (humanos) e vetores (mosquitos).

A Dengue pode ser considerada uma das doenças infecciosas de maior problema para saúde pública nacional. Em 1998 foram registradas 15 mil mortes e 1,2 milhões de casos de Dengue e febre hemorrágica [Castro, 2004]. A fim de estudar as causas e efeitos dessa epidemia e buscar explicações e soluções para propagação da doença é proposto um modelo epidemiológico para Dengue que trata dos seus múltiplos sorotipos baseado no modelo de Derouich, Boutayed e Twizell (DBT) [Derouich, Boutayed, Twizell, 2003]. No trabalho de DBT são utilizados modelos SIR e SIS para a investigação de uma sucessão de duas epidemias causadas por dois tipos de vírus. Os modelos compartimentais escritos como um conjunto de equações diferenciais ordinárias, representam a população de humanos (SIR) e de mosquitos (SIS). O trabalho de DBT concentrou-se na investigação da estabilidade dos pontos de equilíbrio e nos efeitos de estratégias de imunização.

Neste trabalho o modelo determinístico de DBT é transformado em um modelo probabilístico adequado para simulação em redes de contato e estendido para que seja possível a sucessão de até quatro diferentes sorotipos. Desta forma uma implementação computacional em linguagem C++ para simulação de um modelo que contempla a propagação de múltiplos sorotipos da Dengue será apresentada.

Como o foco desse trabalho é a doença Dengue, nos próximos capítulos são feitas as discussões pertinentes ao modelo e suas características. No primeiro Capítulo a descrição dos principais conceitos em epidemiologia e os modelos epidemiológicos mais comumente utilizados é apresentada de forma breve. No segundo Capítulo é discutida a construção de um modelo epidemiológico para espalhamento de uma doença de transmissão indireta, em uma rede de contatos com indivíduos espacialmente distribuídos. No terceiro capítulo são apresentados trabalhos que serviram de base para construção dos modelos aqui apresentados que serviram de base para construção da rede e escolha dos parâmetros para simulação. No quarto capítulo deste texto é discutida a construção e a implementação do modelo epidemiológico para múltiplos sorotipos como uma extensão do modelo apresentado no segundo Capítulo, tendo como base o modelo de Derouich, Boutayed e Twizell (DBT) [Derouich, Boutayed, Twizell, 2003]. No quinto capítulo é apresentado e discutido resultados

obtidas através da implementação desenvolvida para simulações de propagação da doença Dengue para múltiplos sorotipos. No último capítulo são apresentadas as discussões finais discutidos possíveis trabalhos futuros.

1. Capítulo

Introdução

Uma epidemia acontece quando uma determinada doença infecciosa infecta um número além do esperado de pessoas em um determinado tempo e espaço. Logo, se conceitua epidemia como uma doença de grande incidência (taxa de aparecimento de novos casos numa população) em um período curto de tempo em uma determinada região [Castro, 2004]. As epidemias geralmente ocorrem quando a população hospedeira entra em contato pela primeira vez com o agente patogênico. Neste caso o sistema imunológico da população hospedeira não está preparado para combater a doença que se espalha rapidamente entre os indivíduos da população. Outra forma da epidemia acontecer é quando ocorre a mutação do agente patogênico (vírus, bactérias, bacilos, etc). Esses agentes podem sofrer mudanças biológicas e os indivíduos hospedeiros necessitam de novos anticorpos diferentes para combater a doença. Em vista disso é clara a preocupação da população e das autoridades para o surgimento de novas epidemias bem como o ressurgimento de antigas doenças e evidencia-se a necessidade de pesquisas para preveni-las e controlá-las.

Na Ciência da epidemiologia há uma área de estudo chamada epidemiologia matemática e computacional [Brauer, Wu e Driessche, 2008] [Albert e Barabási, 2002]. Esta área é de cunho interdisciplinar e resulta na interação de trabalhos entre profissionais de epidemiologia, matemática, física, biologia, medicina, ciência da computação, entre outros. A epidemiologia matemática se baseia nas características de fenômenos biológicos que são transcritos de forma de hipóteses matemáticas a serem testadas e avaliadas através de modelos analíticos e de simulação. Devido a sua importância a epidemiologia matemática tem sido uma área de intensos trabalhos [Brauer, Wu e Driessche, 2008] e diversos pesquisadores vêm desenvolvendo modelos matemático-computacionais que possam contribuir para compreensão, prevenção, controle e talvez erradicação de doenças infecciosas.

A modelagem matemática e computacional [Brauer, Wu e Driessche, 2008] [Albert e Barabási, 2002] consiste na construção, validação e aplicação de modelos analíticos e de simulação [Mello, 2001] que podem ser, basicamente, de dois diferentes tipos:

- **Modelo Determinístico:** dadas as condições iniciais, o processo epidêmico pode ser descrito através do uso de equações diferenciais ou de diferenças para investigar o processo infeccioso em um sistema dinâmico.
- **Modelo Estocástico:** trabalha com probabilidades, sendo a variável de estado uma propriedade inerente a um indivíduo. Esta abordagem pode envolver maior quantidade de detalhes sobre as propriedades do sistema, podendo ser elaborada com base nas propriedades e ações de cada indivíduo da população e na sua estrutura de contatos.

Como o objetivo desse trabalho é investigar modelos epidemiológicos que possam ser aplicados para doença Dengue, na próxima seção é feita uma breve descrição dos principais conceitos em epidemiologia e os modelos epidemiológicos mais comumente utilizados, com ênfase aos conceitos a serem utilizados nos próximos capítulos deste trabalho.

1.1. Modelos Epidemiológicos

1.1.1. Epidemiologia: Conceitos básicos

A transmissão de uma doença é a transferência de um agente etiológico (patogênico) de um reservatório ou fonte de infecção para um novo hospedeiro suscetível. A transmissão, também chamada de contágio, pode ocorrer de forma direta ou indireta [Castro, 2004].

A transmissão direta é a transferência rápida do agente etiológico, sem a interferência de veículos transmissores e pode ocorrer de duas formas distintas: transmissão direta imediata em que há um contato físico entre o reservatório ou fonte de infecção e o novo hospedeiro suscetível e a transmissão direta mediata, na qual não há contato físico entre o reservatório ou fonte de infecção e o novo hospedeiro [Castro, 2004].

A transmissão indireta é a transferência do agente etiológico por meio de veículos animados ou inanimados (entende-se por veículo o ser animado ou inanimado que transporta um agente etiológico). A fim de que a transmissão indireta possa ocorrer, torna-se essencial que os agentes sejam capazes de sobreviver fora do organismo durante certo tempo ou que existam veículos que transportem os microrganismos ou parasitas de um lugar a outro. A

transmissão indireta por veículo animado é aquela que se dá, por exemplo, por meio de um animal (o vetor da transmissão) que transfere o agente infeccioso do reservatório ou fonte de infecção para um hospedeiro suscetível [Castro, 2004].

Uma metodologia para construir modelos epidemiológicos dinâmicos é representar o estado do indivíduo em relação à doença e acompanhar a evolução deste estado com o passar do tempo. De acordo com a literatura os estados mais comumente utilizados podem ser classificados como suscetível, infectado, exposto, recuperado e imune, sendo respectivamente rotulados com as letras S, I, E, R e M [Galante, 2008].

- Estado Suscetível: Esse estado refere-se ao caso dos indivíduos que não possuem anticorpos para o combate da doença e estão aptos a contraí-la quando expostos ao agente infeccioso. Indivíduos no estado suscetível são rotulados pela letra S.
- Estado Infectado: Um indivíduo que esteja infectado com a doença é rotulado com a letra I. Os indivíduos neste estado estão infectados pelo agente patogênico e são capazes de transmitir a doença aos indivíduos suscetíveis. Eles podem ou não apresentar os sintomas.
- Estado Exposto ou Latente: O estado de latência (ou exposição) E é o primeiro estado do indivíduo depois que contrai a doença, ou seja, assim que o indivíduo suscetível entra em contato com o agente infeccioso e contrai a doença, ele passa a exposto. Os indivíduos que estão na fase de latência, já estão infectados, porém não são capazes de transmitir a doença a outros indivíduos. Somente depois de um determinado período de tempo (que depende de cada doença) o indivíduo passa para o estado de infectado.
- Estado Recuperado: Após o final do período de infecção o indivíduo passa para o estado de recuperado, rotulado pela letra R. Esse estado inclui os casos nos quais o indivíduo recuperou-se da infecção e adquire imunidade a doença através de anticorpos e não poderá mais contraí-la, adquire imunidade temporária à infecção ou é removido da população por morte.
- Estado Imune: Imunidade é o termo usado para referir à proteção que um indivíduo possui contra alguma doença. Seu corpo possui anticorpos específicos para combatê-la, e pode ser classificada como imunidade total ou parcial. Imunidade total ocorre para doenças em que o indivíduo contaminado adquire anticorpos necessários para não contrair mais a doença, enquanto na imunidade parcial ou temporária o indivíduo produzirá anticorpos úteis para combater a doença durante um determinado período de tempo, após o período

indivíduo poderá contrair novamente a doença. Também pode ser considerada a imunidade passiva que acontece quando os anticorpos de uma determinada doença são passados pela mãe desde a gestação através da placenta. Dessa forma o indivíduo recém-nascido possui imunidade parcial temporária a algum tipo de infecção. Porém, após o desaparecimento desses anticorpos o indivíduo passa para o estado de suscetível.

1.1.2. Modelos Epidemiológicos Compartmentais

Nos modelos compartmentais a população total de indivíduos é classificada de acordo com seu estado em relação à doença e dividida em compartimentos, sendo que cada classe de indivíduos é associada a um compartimento. Em cada instante de tempo, um indivíduo pode permanecer no estado atual ou pode mudar de estado e conseqüentemente de compartimento, seguindo as regras de transmissão da doença modelada.

Nessa sessão são descritos os principais modelos epidemiológicos, construídos com base nos estados dos indivíduos, conforme descritos acima, usando a abordagem de modelagem compartmental.

1.1.3. Modelo Suscetível – Infectado – Suscetível (SIS)

O modelo epidemiológico SIS [Brauer, Wu e Driessche, 2008] é utilizado para modelar doenças em que o indivíduo não obtém imunidade, voltando a se tornar suscetível à doença após o período de infecção. O modelo compartmental SIS possui dois estados que formam um ciclo, conforme ilustrado na Fig. 1.1. No compartimento **suscetível** (S) ficam os indivíduos que não possuem a doença e podem contraí-la se expostos ao contato com outros que possuam a doença, tornando-se indivíduos infectados. No compartimento **infectado** (I), ficam os indivíduos que possuem a doença e podem transmiti-la para outros, caso entrem em contato. Os indivíduos não adquirem imunidade à doença, sendo apto novamente a contraí-la, ou seja, forma-se um ciclo $S \rightarrow I \rightarrow S$.

Na descrição matemática do modelo SIS, a população suscetível é infectada com uma taxa α por meio de contato com indivíduos infectados. Por outro lado indivíduos infectados recuperam-se a uma taxa δ tornando-se novamente suscetíveis à doença.

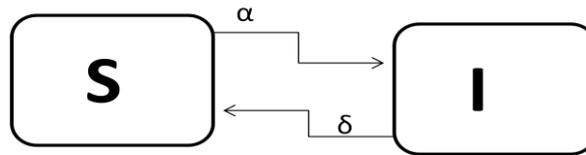


Figura 1.1: Ilustração do modelo Suscetível – Infectado – Suscetível (SIS).

Esse tipo de modelo é apropriado para investigação de doenças causadas por agentes bacterianos, nas quais a recuperação não protege contra uma reinfecção, como a meningite e a peste e de doenças causadas por parasitas como a malária [Galante, 2008]. É caso também para algumas doenças de transmissão sexualmente transmissíveis, como gonorréia.

1.1.4. Modelo Suscetível – Infectado – Removido (SIR)

O modelo epidemiológico SIR [Kermack e McKendrick, 1927] [Holmes, Bartley e Garnett, 1998] é um dos modelos mais utilizados para representação de doenças infecciosas e também utiliza estratégia de compartimentos [Kermack e McKendrick, 1927] [Holmes, Bartley e Garnett, 1998].

Nesse modelo cada indivíduo pode passar por três estados, pertencendo aos compartimentos S, I e R conforme a Fig. 1.2. No compartimento **suscetível** (S) ficam os indivíduos que não possuem a doença e podem contraí-la se expostos ao contato com outros indivíduos que possuam a doença, tornando-se indivíduos infectados. No compartimento **infectado** (I), ficam os indivíduos que possuem a doença e podem transmiti-la para outros, caso entrem em contato. No compartimento **recuperado ou removido** (R) ficam os indivíduos que se recuperaram da doença e possuem imunidade permanente, ou seja, não poderão mais contrair aquela infecção novamente. Alguns autores dizem que esse estado pode ser chamado de **removido**, considerando o conjunto dos indivíduos que adquiriram imunidade morreram devido à doença.

Na descrição matemática do modelo SIR, a população suscetível é infectada com uma taxa α por meio de contato com indivíduos infectados. Por outro lado, indivíduos infectados recuperam-se a uma taxa δ , ficando permanentemente nesse estado e não podendo mais contrair a doença.

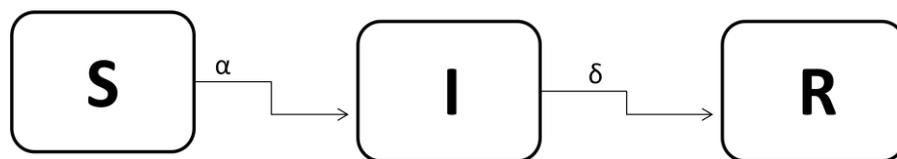


Figura 1.2: Ilustração do modelo Suscetível – Infectado – Removido (SIR).

O modelo SIR está relacionado com doenças em que o indivíduo que foi infectado possa se recuperar e adquirir imunidade permanente. Esse tipo de modelo é normalmente utilizado para representar doenças infecciosas frequentes em crianças, como rubéola, varicela, sarampo e caxumba [Pan, 2007] [Antoniazzi, 2008].

1.1.5. Outros modelos

Além dos modelos SIS e SIR existem diversos outros modelos considerando os diferentes compartimentos que levam em conta os períodos de latência ou de imunidade temporária ou imunidade passiva. Além disso, novos compartimentos podem ser introduzidos para adequar o estudo em alguma doença em particular.

O modelo Suscetível – Latente (Exposto) – Infectado – Recuperado (SEIR), ilustrado na Fig. 1.3, tem as mesmas características que o modelo SIR com o diferencial de possuir o compartimento para indivíduos em estado de latência entre os compartimentos de suscetíveis e de infectados. No estado de **latência** (E), o indivíduo já contraiu a doença, porém, não pode transmiti-la para outros indivíduos e nem apresenta os sintomas. Após acabar o período de latência o indivíduo passa para o estado de infectado, migrando para o compartimento I e, conseqüentemente se torna um transmissor da doença.

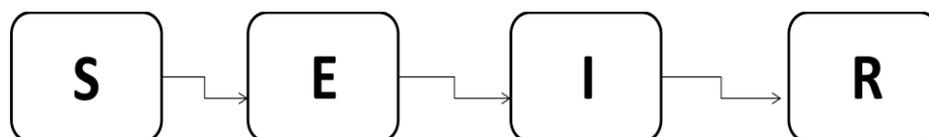


Figura 1.3: Ilustração do modelo Suscetível – Latência – Infectado – Recuperado (SEIR).

Outra variação possível que segue características parecidas com o modelo SIR é para o modelo Suscetível – Infectado – Imune – Recuperado (SIMR), conforme a ilustrado na figura 1.4. Depois que o indivíduo recupera-se da infecção ele passará para o estado de **imunidade temporária** (M), ou seja, não pode ser infectado novamente pela mesma doença por um

determinado período de tempo. Esse compartimento pode ser utilizado para modelagem de doenças cujo patógeno possui vírus com múltiplos sorotipos. No caso da doença Dengue, por exemplo, que apresenta quatro diferentes sorotipos, o indivíduo recuperado passará por um período de tempo imune a qualquer tipo de variação da doença. Após esse período o indivíduo ficará recuperado para o tipo de vírus que foi contaminado, e suscetível para os demais sorotipos da doença.

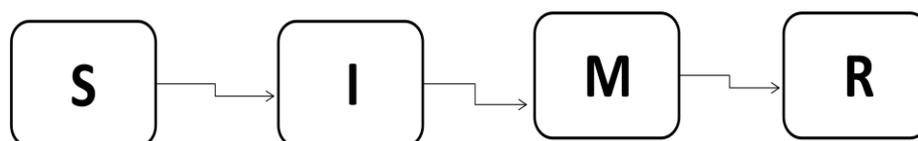


Figura 1.4: Ilustração do modelo Imunidade Passiva - Suscetível – Infectado – Imune – Recuperado (SIMR).

1.2. Discussão Final

Nos modelos compartimentais os indivíduos fluem entre os diferentes compartimentos, alterando seu estado de acordo com regras específicas. Estas regras podem estar relacionadas a diversos fatores, em resumo, representam a taxa de migração dos indivíduos entre os diferentes compartimentos. Para cada par de compartimentos existe uma regra de transição. Em geral o comportamento dinâmico do processo epidêmico é determinado pelas taxas de transição entre os diferentes compartimentos. Estas regras de transição entre os estados podem resultar em modelos determinísticos, estocásticos, estatístico ou dinâmico. Embora neste trabalho a ênfase seja dada a modelos probabilísticos, muitas referências a modelos determinísticos, descritos por equações diferenciais, serão discutidas e, quando possível, o comportamento das soluções das equações diferenciais será comparado aos resultados obtidos através de modelos discretos e estocásticos.

No próximo capítulo os modelos compartimentais utilizados neste trabalho são discutidos em detalhes, principalmente a adaptação dos modelos para simulação em redes de contato. Também é discutida a adaptação dos modelos à descrição da transmissão da Dengue, a qual segue um processo de propagação indireta, mediada por um vetor transmissor. Uma discussão dos resultados é apresentada e o comportamento da propagação da doença na população de hospedeiros é discutido em comparação com as soluções das equações diferenciais do modelo SIR e suas variantes.

2. Capítulo

Modelo para Dengue em uma rede de contatos

Nesse capítulo é discutida a construção de um modelo epidemiológico para espalhamento da doença Dengue de transmissão indireta, em uma rede de contatos com indivíduos espacialmente distribuídos. Como o modelo a ser apresentado utiliza os modelos compartimentais SIS [Brauer, Wu e Driessche, 2008] e SIR [Kermack e McKendrick, 1927] [Holmes, Bartley e Garnett, 1998], inicialmente é feita uma discussão do modelo para Dengue sem a distribuição espacial dos indivíduos.

2.1. Modelo epidemiológico com populações acopladas

O modelo para Dengue utilizado nesse trabalho é representado de maneira esquemática pela Fig. 2.1. Para a construção deste modelo admite-se que em um determinado ambiente coexiste uma população de H indivíduos hospedeiros (humanos) e uma população de V de vetores (mosquitos). As populações são fixas, isto é, H e V são constantes. Um processo epidêmico ocorre nestas populações através da interação entre elas. Definindo as regras de transição entre os possíveis estados assumidos por cada indivíduo de cada população pode-se construir um modelo epidemiológico para o processo que se desenvolve neste ambiente.

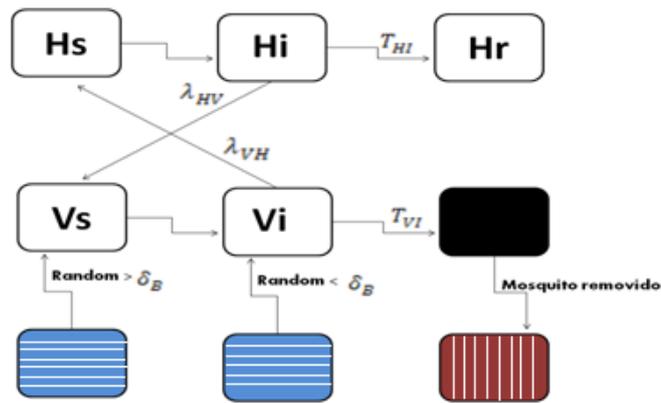


Figura 2.1: Modelo epidemiológico para populações interagentes.

Os indivíduos hospedeiros possuem regras de transmissão segundo o modelo compartimental SIR [Kermack e McKendrick, 1927] [Holmes, Bartley e Garnett, 1998], enquanto os vetores seguem o modelo SIS [Brauer, Wu e Driessche, 2008]. Para o espalhamento da doença seguem as seguintes regras (discussão sem distribuição espacial), onde cada indivíduo será afetado por qualquer outro indivíduo do sistema:

- Para população de hospedeiros:
 - Um hospedeiro em contato com um vetor infectado poderá ter seu estado alterado para hospedeiro infectado com uma probabilidade λ_{VH} .
 - Um hospedeiro infectado permanece neste estado por um intervalo tempo T_{HI} a contar de sua infecção. Após este período, seu estado é alterado para hospedeiro recuperado.
- Para população de vetores:
 - Um vetor em contato com hospedeiro infectado ele poderá ter seu estado alterado para infectado com uma probabilidade λ_{HV} .
 - Um vetor infectado permanece neste estado por um intervalo tempo T_{VI} a contar de sua infecção. Depois desse intervalo o vetor será removido da rede representado pela caixa preta. Considerando que a vida média dos vetores é muito menor do que a vida média dos hospedeiros é introduzida à renovação da população de vetores da seguinte forma: após os mosquitos infectados serem retirados da população novos vetores são inseridos no compartimento suscetível na mesma taxa δ_B de forma que a população total permaneça fixa.

Este modelo pode ser mapeado em um conjunto de equações diferenciais ou de diferenças, ou simulado diretamente através de ambientes de simulação virtuais. Na Fig. 2.2 é mostrado o resultado de uma simulação efetuada usando o ambiente de simulação VENSIM [Maia, Vansetto e Zara, 2011], para a população de hospedeiros nos diferentes compartimentos e reflete o comportamento típico observado para modelos SIR.

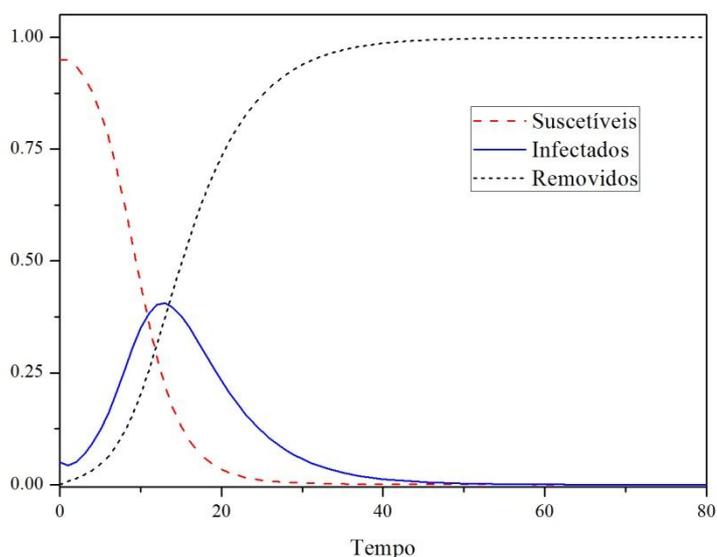


Figura 2.2: Resultados obtidos pelo modelo para indivíduos hospedeiros.

A simulação foi feita para populações $H = V = 100000$ indivíduos e inicia com 95% de hospedeiros suscetíveis, 5% de infectados e 100% da população de vetores suscetível. Com o passar do tempo os hospedeiros infectados transmitem a infecção para os vetores enquanto os hospedeiros suscetíveis contraem a doença dos vetores infectados. Com isso o número de hospedeiros suscetíveis diminui enquanto o número de infectados e recuperados aumenta. O número de hospedeiros infectados passa por um ponto de máximo, onde há um número elevado de hospedeiros infectados e um número pequeno de hospedeiros suscetíveis à doença, uma vez que os hospedeiros se recuperaram da infecção ou estão infectados com a doença. Após o pico da infecção o número de hospedeiros suscetíveis é muito baixo e pouco tempo depois todos os hospedeiros já contraíram a doença (a quantidade de hospedeiros recuperados corresponde à população total) e ela se extingue por falta de indivíduos suscetíveis.

Embora a descrição do modelo em função de equações determinísticas seja de interesse ocorrem problemas dificultando a compreensão e comparação dos dados de processos epidêmicos. Dentre os problemas encontrados e que são objetos deste trabalho, destacam-se os seguintes:

- A representação do modelo em função de equações diferenciais ordinárias não obtém o padrão de espalhamento da doença no espaço;
- Na representação do fluxo de indivíduos entre os compartimentos através de taxas a interação pode ocorrer entre quaisquer indivíduos do sistema. Não é possível avaliar o efeito da heterogeneidade das distribuições de contatos sobre o processo epidêmico;
- A influência das densidades de indivíduos de cada espécie sobre o processo de espalhamento é de difícil análise.

No intuito de investigar estes problemas o modelo descrito acima foi adaptado para representação em uma rede de contatos na qual os indivíduos estão distribuídos espacialmente e podem interagir, de forma direta, apenas com um conjunto limitado de outros indivíduos. Esta formulação e os resultados para esta modelagem são descritos nas próximas seções.

2.2. Modelo para Dengue em rede de contatos

Nesta seção é descrita a implementação do modelo de transmissão para Dengue em populações acopladas em uma rede de contatos. Para isso a seção é dividida em duas partes: na primeira parte é descrita a construção da rede e sua estrutura organizacional interna, descrevendo os elementos e suas relações (contatos) com a vizinhança. Na segunda parte, é discutida a definição do modelo epidemiológico sobre a rede bem como a aplicação das regras de evolução do modelo. Por fim os resultados obtidos são apresentados e discutidos.

2.3. Construção da Rede de Contatos

A rede escolhida para modelar a doença Dengue foi um grafo com distribuição espacial dos vértices [Shirley e Rushton, 2005] [Brauer, Wu e Driessche, 2008]. Sua configuração inicial mais simples é uma malha homogênea representada por uma matriz A quadrada de i linhas e j colunas. Cada elemento a_{ij} da matriz representa um indivíduo vetor

ou hospedeiro, que possui contato com indivíduos na sua vizinhança. A vizinhança, por sua vez, pode ser escolhida de diferentes formas. Neste trabalho foi escolhida a vizinhança de seis elementos vizinhos presentes nas posições $\{a_{i,j+1}, a_{i-1,j}, a_{i+1,j}, a_{i,j-1}, a_{i-1,j-1}, a_{i+1,j+1}\}$. A Fig. 2.2 representa uma porção desta rede, onde cada elemento pode representar um indivíduo vetor ou hospedeiro que terá seis vizinhos quem podem ser vetores ou hospedeiros. A estrutura de contatos entre os elementos desta rede forma uma malha de células triangulares cujos vértices representam os indivíduos e as arestas seus contatos com os vizinhos.

Em sua forma original, com ligações entre vizinhos próximos a rede possui uma distribuição de contatos homogênea e regular. A heterogeneidade pode ser introduzida com a inserção de novos contatos entre elementos não inicialmente conectados. Para esta inserção de conexões de longo alcance foi adotado o modelo de Mundo Pequeno de Watts e Strogatz [Newman, Barabási e Watts, 2006]. Assim, partindo de uma rede bidimensional de $N = L^2$ vértices e $3N$ arestas, adiciona-se $3\beta N$ conexões de longo alcance entre dois elementos (não conectados) aleatoriamente escolhidos, sendo β a probabilidade de existência da ligação (no caso $\beta = 0$ recupera-se a rede regular e homogênea, enquanto no caso $\beta \rightarrow 1$ a rede aproxima-se a um grafo aleatório). A rede é chamada de Mundo Pequeno quando a maioria dos elementos possui apenas conexões com seus vizinhos próximos, ou seja, quando β assume valores baixos.

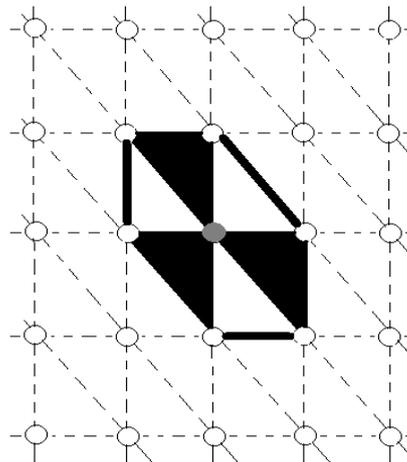


Figura 2.3: Células triangulares e seus vizinhos.

O grafo implementado é de uma matriz A contendo i linhas e j colunas. Para garantir a isotropia* no processo de espalhamento, neste trabalho foram utilizadas matrizes com igual número de linhas e colunas. Para a execução do programa implementado o usuário deverá informar um número ímpar positivo o qual será associado à dimensão espacial quadrada (L). Esse valor corresponde ao número de linhas e colunas da rede que conterà, então, $N = L^2$ elementos. O indivíduo presente no elemento central iniciará com o estado de infectado, e será responsável pelo espalhamento da doença enquanto os demais elementos serão todos iniciados como suscetíveis.

O usuário também deve fornecer a probabilidade de inserção de arestas de longo alcance β [Newman, Barabási e Watts, 2006], a qual controla a heterogeneidade introduzida pelo efeito de Mundo Pequeno. Como esse parâmetro é a probabilidade de um vértice possuir uma ligação adicional em relação a seus vizinhos originais, uma consulta sequencial a cada elemento da rede é desencadeada; para cada elemento há o sorteio de um número aleatório r para decidir se ele receberá a conexão adicional; caso r seja maior que β o elemento não ganhará nova conexão. Caso r seja menor que β um elemento da rede (diferente dos vizinhos do elemento em teste) é escolhido e a ligação entre eles é inserida.

Os parâmetros β e L , juntamente com a especificação da vizinhança inicial definem a rede de contatos sobre a qual o modelo epidemiológico será definido, conforme descrito a seguir.

2.4. Definição do modelo sobre a rede de contatos

2.4.1. Distribuição das populações

Após o grafo ser construído, agora é vez da distribuição da população. Todos os indivíduos hospedeiros e vetores serão representados pelos vértices do grafo, já que para a doença Dengue necessita de dois agentes transmissores H e V [Holmes, Bartley e Garnett, 1998]. Uma fração de indivíduos hospedeiros ρ_H é aleatoriamente distribuída pela rede,

* isotropia, neste caso, indica que todos os elementos da rede são equivalentes e possuem as mesmas propriedades físicas.

ocupando as posições a_{ij} , enquanto elementos restantes são ocupados por indivíduos vetores. Além disso, as taxas de infecção e os tempos de permanência no estado infectado são escolhidos como parâmetros de entrada para as simulações.

O usuário deverá informar a probabilidade ρ_H para a quantidade de hospedeiros que ele quer representar na rede, enquanto os vetores ficarão com a probabilidade $\rho_V = 1 - \rho_H$. Em seguida o grafo será percorrido sequencialmente e para cada vértice consultado será sorteado um valor aleatório. Caso esse valor seja menor que ρ_H o vértice será representado por um indivíduo hospedeiro, mas caso esse valor seja maior que ρ_H então o vértice será representado por um indivíduo vetor.

2.4.2. Simulação do modelo

Depois da construção do grafo e da distribuição da população, começa a fase de simulações do modelo. Como foi dito em seções anteriores os indivíduos humanos serão representadores pelo modelo epidemiológico SIR [Kermack e McKendrick, 1927] [Holmes, Bartley e Garnett, 1998] e os mosquitos pelo modelo SIS [Brauer, Wu e Driessche, 2008] e possuirão as regras de transmissão descritas abaixo.

Todas as simulações serão realizadas para uma coleta de dados baseados para construção de uma análise estatística. Inicialmente todos os indivíduos são suscetíveis, exceto o elemento que ocupa a posição no centro da rede, que se encontra no estado infectado, sendo considerado o foco inicial de infecção. A partir deste ponto de infecção, as regras dinâmicas do espalhamento descritas acima são aplicadas por um tempo definido de antemão. Nesta simulação, uma unidade de tempo corresponde a uma consulta a cada elemento do sistema.

A distribuição das populações de humanos e vetores é feita de maneira probabilística com geração de configurações estatisticamente independentes. Por esta razão utilizou-se simulações de Monte Carlo [Medina e Chwif, 2010], que constitui um método estatístico amplamente difundido e com aplicações em diversas áreas da Ciência, onde as grandezas de interesse são calculadas como médias sobre as diferentes configurações iniciais do sistema.

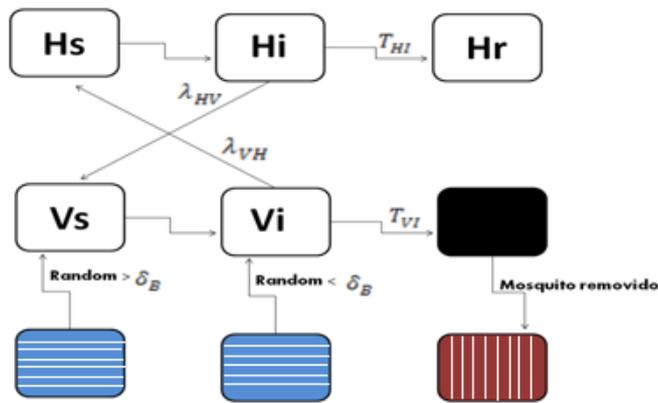


Figura 2.4: Modelo epidemiológico implementado.

O modelo para a Dengue definido sobre a rede de contatos sofre pequenas alterações em relação ao modelo apresentado na Seção 2.1. Como a aplicação da regra dinâmica ocorre para cada indivíduo, não há sentido em falar de taxas de transição. Assim, as quantidades λ são interpretadas como probabilidades. Além disso, a cada indivíduo é associado um tempo de permanência em determinado estado. O modelo alterado é representado na Fig. 2.4, similar a Fig. 2.1, possui algumas características diferentes e pode ser descrito da seguinte forma:

- Para população de hospedeiros:
 - Se um hospedeiro compartilha uma aresta com um vetor infectado poderá ter seu estado alterado para hospedeiro infectado com uma probabilidade λ_{VH} .
 - Um hospedeiro infectado permanece neste estado por um intervalo tempo T_{HI} a contar de sua infecção. Após este período, seu estado é alterado para hospedeiro recuperado e não poderá mais contrair a doença.
- Para população de vetores:
 - Se um vetor compartilha uma aresta com um hospedeiro infectado ele poderá ter seu estado alterado para infectado com uma probabilidade λ_{HV} .
 - Um vetor infectado permanece neste estado por um intervalo tempo T_{VI} a contar de sua infecção. Após este período, o indivíduo vetor infectado é removido da população enquanto um novo indivíduo vetor é inserido nesta posição a uma taxa δ_B podendo já nascer infectado ou suscetível.

Em uma varredura seqüencial cada indivíduo da rede passará pelos seguintes passos, conforme exemplo da Fig.2.5 que representa uma possível distribuição para os indivíduos:

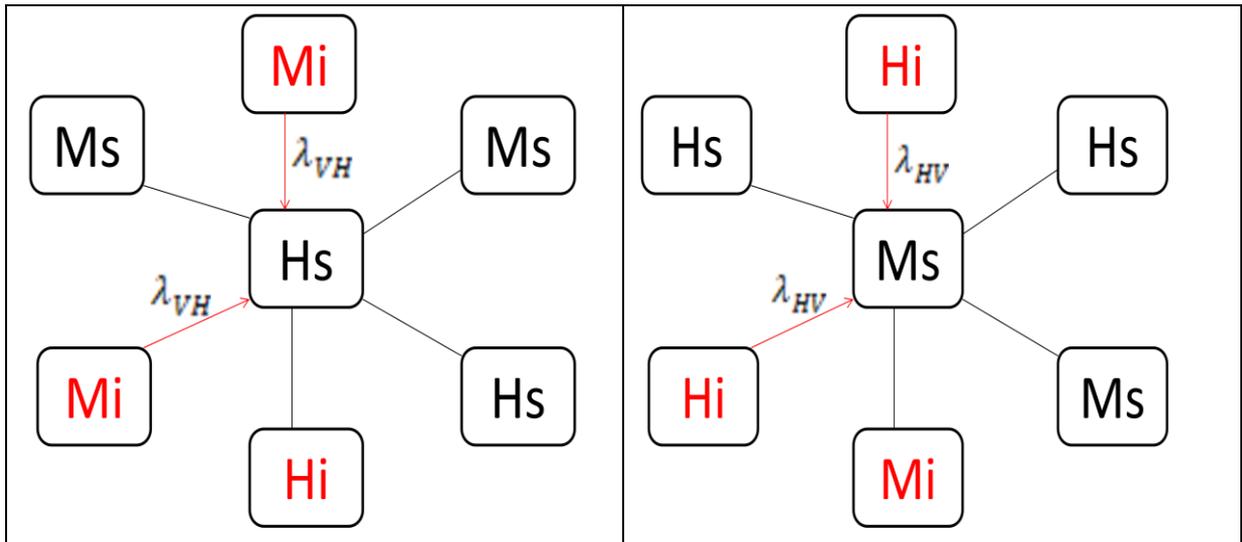


Figura 2.5: Exemplo de indivíduos vetores e hospedeiros sendo consultadas e aplicadas regras de transmissão.

- Elemento hospedeiro (humanos):
 - Inicialmente se verifica em que estado o indivíduo se encontra: suscetível, infectado ou removido e são aplicadas as regras de atualização de estado:
 - **Removido:** O estado permanece inalterado.
 - **Infectado:** nesse estado cada indivíduo possui um contador que gerenciará período de duração de sua infecção que terá duração máxima T_{HI} . Na consulta ao vértice o contador será decrementado de uma unidade. Se, em uma consulta o contador estiver no nível zero o indivíduo passa para o estado de removido.
 - **Suscetível:** Se o hospedeiro estiver no estado suscetível é feita uma consulta a cada indivíduo vetor que possui contato com ele. Um vetor infectado transmite a infecção ao hospedeiro suscetível com probabilidade λ_{VH} . Se o indivíduo hospedeiro contrair a doença os demais infectados não necessitam mais ser consultados. Se não houver vetor infectado na vizinhança, o hospedeiro permanece suscetível.

- População de vetores (mosquitos):
 - Primeiro será visto em que estado o indivíduo se encontra suscetível ou infectado e serão aplicadas todas as regras de transmissão:
 - **Suscetível:** será feita um consulta em todos os indivíduos que tem ligação com ele, e para cada vértice, caso haja um humano infectado ele possuirá λ_{HV}

chances de contrair a doença. Se o indivíduo contrair a doença os demais vértices não interferirão em mudanças e não necessitarão mais ser consultados.

- **Infectado:** nesse estado cada indivíduo possui um contador que gerenciará seu período com a doença T_{VI} . Na consulta ao vértice o contador será decrementado em um. Na consulta que chegar ao tempo zero o mosquito passará para o estado de suscetível caso número randômico seja maior que δ_B , caso contrario contrairá novamente a doença.

2.5. Resultados observados

2.5.1. Percolação da Epidemia na Rede

Além da evolução temporal do sistema, qual mede a fração de indivíduos em cada um dos estados relativos à infecção ao longo do tempo, é relevante analisar o comportamento assintótico do sistema em relação a algum eventual ponto fixo. Para isso, a fração total de indivíduos hospedeiros infectados durante a simulação foi avaliada. Considerando o tempo de simulação suficientemente longo, ao final da simulação não restam indivíduos infectados no sistema. Assim, esta quantidade foi avaliada observando a fração de indivíduos hospedeiros no estado removido ao final da simulação, uma vez que, para atingir o estado removido o indivíduo passou pelo estado infectado.

Para redes de células triangulares, onde cada elemento possui 6 vizinhos, considerando as taxas de propagação e os tempos de permanência no estado infectado fixos a aplicação da dinâmica do espalhamento pode levar aos seguintes tipos de resultados, dependendo da fração de indivíduos hospedeiros no sistema:

I. Para baixa proporção de indivíduos hospedeiros na população a simulação evolui para um ponto fixo no qual a infecção atinge apenas uma pequena fração da população total, extinguindo-se rapidamente. Nesta situação a fração de indivíduos recuperados tende a ser nula ($R \rightarrow 0$). Neste caso a propagação é extinta devido à falta de indivíduos hospedeiros a serem infectados na vizinhança de vetores infectados.

II. Para proporção de indivíduos hospedeiros próximos à fração de indivíduos vetores o sistema evolui para um ponto fixo no qual praticamente toda a população hospedeira é infectada ($R \rightarrow 1$).

III. Para alta proporção de indivíduos hospedeiros na população o sistema evolui para um ponto fixo no qual a infecção atinge apenas uma pequena fração da população total, extinguindo-se rapidamente. Nesta situação a fração de indivíduos recuperados tende a ser nula ($R \rightarrow 0$). Neste caso a propagação é extinta devido à falta de indivíduos vetores a serem infectados na vizinhança de humanos infectados.

Como a quantidade total de elementos na matriz é fixo com cada elemento abrigando apenas um indivíduo e o vínculo $\rho_H = 1 - \rho_V$ deve ser satisfeito, as situações I e III representam casos simétricos. Assim, o estudo concentrou-se nas situações rotuladas por II e III.

A Fig.2.6 mostra a fração de indivíduos hospedeiros infectados ao final da simulação como função da fração de indivíduos hospedeiros para uma matriz de tamanho $L = 51, 101$ e 201 para as taxas $\lambda_{HV} = 1.00$, $\lambda_{VH} = 1.00$, $T_{IH} = 2$ e $T_{IV} = 4$. Para efeito de estatística as grandezas de interesse foram mantidas e estimadas como valores médios sobre 500 simulações sempre com diferentes configurações iniciais. Podem ser observadas duas situações (ou fases) distintas de acordo com a proporção de indivíduos hospedeiros no sistema: para grandes valores de ρ_H o processo infeccioso não se espalha pela rede (que pode ser chamada de fase não epidêmica), enquanto que para valores $\rho_H \cong \rho_V$ o processo infeccioso espalha-se atingindo todo o sistema (fase epidêmica). Entre estas duas situações limites existem região de transição de fases, disparada por um valor mínimo de ρ_H . Além disso, nestes resultados pode ser observado o efeito de tamanho finito da rede, o qual é um fenômeno conhecido na teoria das transições de fase e fenômenos críticos e que diz que o ponto exato da transição de fase (neste caso, entre as fases percolante e não percolante), deve ser obtido através de uma extrapolação para $L \rightarrow \infty$.

Como o foco inicial da infecção é único, todos os vértices da rede ocupados por indivíduos que tenham sido infectados formam um aglomerado (geométrico) de posições conectadas entre si. Desta forma, do ponto de vista teoria da percolação, pode-se dizer que a fase epidêmica corresponde à existência de um aglomerado de indivíduos infectados que percola o sistema, sendo o mínimo de ρ_H o limiar de percolação, enquanto a fração de indivíduos hospedeiros infectados corresponde à probabilidade de que um indivíduo hospedeiro escolhido ao acaso tenha sido infectado ao final do processo.

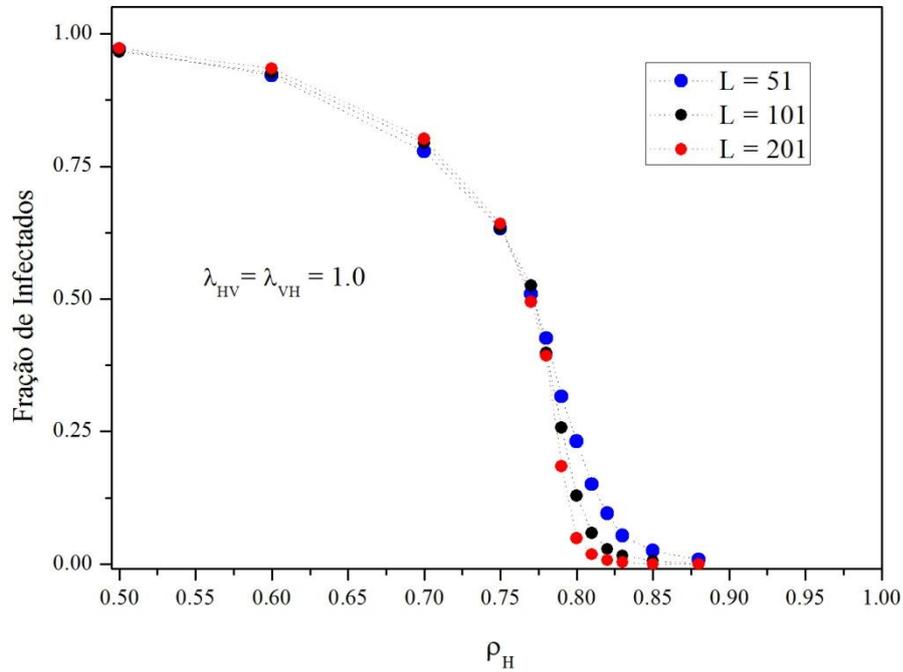


Figura 2.6: Fração de indivíduos humanos infectados como função de indivíduos hospedeiros para uma matriz de tamanho $L = 51, 101$ e 201 para os taxas $\lambda_{HV} = 1.00, \lambda_{VH} = 1.00$, $T_{HI} = 2$ e $T_{VI} = 4$.

É utilizado tempos de simulação muito longos, para que ao final da simulação não restam indivíduos infectados no sistema de forma que o ponto fixo é atingido em um tempo T_0 antes que o tempo da simulação se esgote. Desta forma, se pode analisar também o tempo necessário para que o ponto de equilíbrio seja alcançado como função da fração de indivíduos hospedeiros no sistema. A fig. 2.7 mostra T_0 como função de ρ_H para uma matriz de tamanho $L = 201$ para as taxas $\lambda_{HV} = 0.90$, $\lambda_{VH} = 0.30$, $T_{IH} = 2$ e $T_{IV} = 4$. Observa-se que, tanto na fase percolante (epidêmica) quanto à fase não percolante o tempo necessário para atingir o equilíbrio é baixo. Para a fase não percolante, após o início do processo de espalhamento, a infecção se extingue rapidamente devido à falta de vetores de transmissão enquanto para a fase percolante, a infecção espalha-se através de um surto agudo, atingindo, simultaneamente grande parte dos indivíduos. Assim, o processo infeccioso se extingue rapidamente devido à falta de indivíduos suscetíveis. O aumento do tempo T_0 na região em torno do limiar de percolação é um fenômeno conhecido na teoria das transições de fase e fenômenos críticos como retardamento crítico, ocorrendo devido às instabilidades do sistema que oscila entre as possíveis fases, dificultando a ocorrência do equilíbrio.

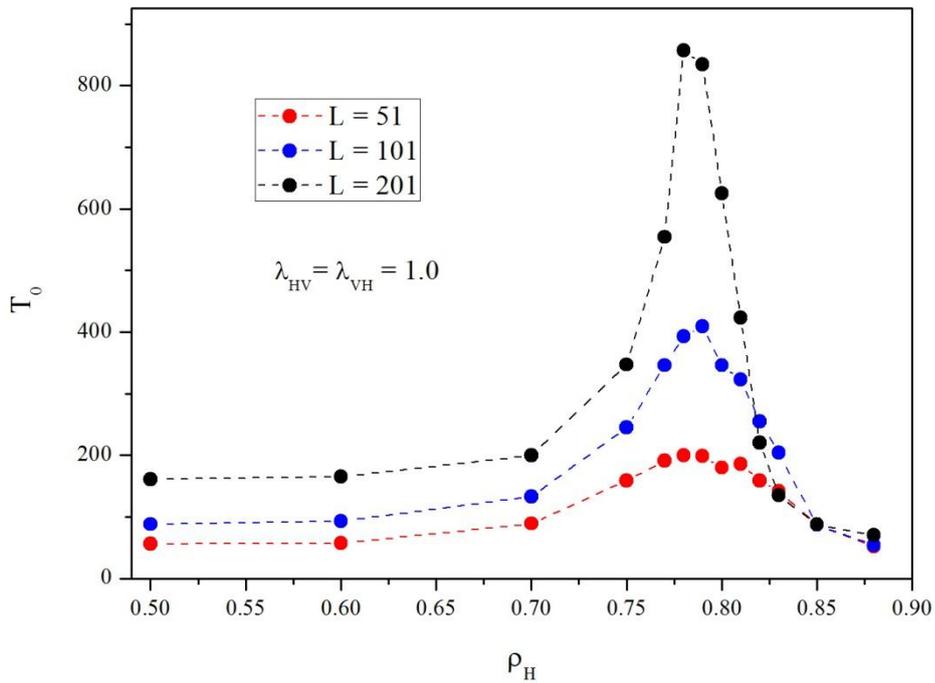


Figura 2.7: Tempo necessário para extinção da infecção como função da fração de indivíduos humanos para uma matriz de tamanho $L = 51, 101$ e 201 para as taxas $\lambda_{HV} = 1.00$, $\lambda_{VH} = 1.00$, $T_{HI} = 2$ e $T_{VI} = 4$.

O tempo T_0 pode ser associado à duração do processo infeccioso no sistema: quanto maior o valor T_0 maior é o tempo de permanência da infecção na população. É interessante notar que, nestas simulações, os maiores tempos de permanência correspondem a frações de indivíduos humanos próximos ao limiar de percolação, garantindo uma relação ótima de hospedeiros/vetores de forma que o processo infeccioso persista no sistema por mais tempo não exaurindo completamente a população de indivíduos suscetíveis nem se extinguindo rapidamente pela falta de vetores transmissores.

2.5.2. Influência da desordem na rede

Os resultados discutidos acima podem levantar a questão relativa a existência de um limiar de percolação relaciona-se às taxas de propagação da infecção ou à distribuição das populações na rede – iniciando de um ponto central a infecção só pode se espalhar por toda a rede se entre os contatos de hospedeiros houver vetores e entre os contatos dos vetores houver hospedeiros. De maneira simplificada, se pode dizer que a infecção só pode ser espalhada espacialmente através de saltos alternados entre hospedeiros e vetores. Para avaliar se a

percolação é uma característica inerente a esta “topologia” da rede o sistema foi simulado com taxas $\lambda_{HV} = 1.0$ e $\lambda_{VH} = 1.0$, correspondente à máxima taxa de propagação e, com isso, o espalhamento da infecção depende apenas da distribuição de hospedeiros e vetores na rede.

Além da quantidade total de hospedeiros infectados durante o processo também foi analisado a fração de simulações em que a infecção, partindo do elemento central da rede, atinge a fronteira da rede. Na teoria da percolação esta quantidade é chamada de *Spanning Probability* S_p [Hovi e Aharony, 1996]. No caso da formação de apenas um aglomerado, esta quantidade coincide com a probabilidade de um hospedeiro que tenha sido infectado pertença ao aglomerado que percola a rede.

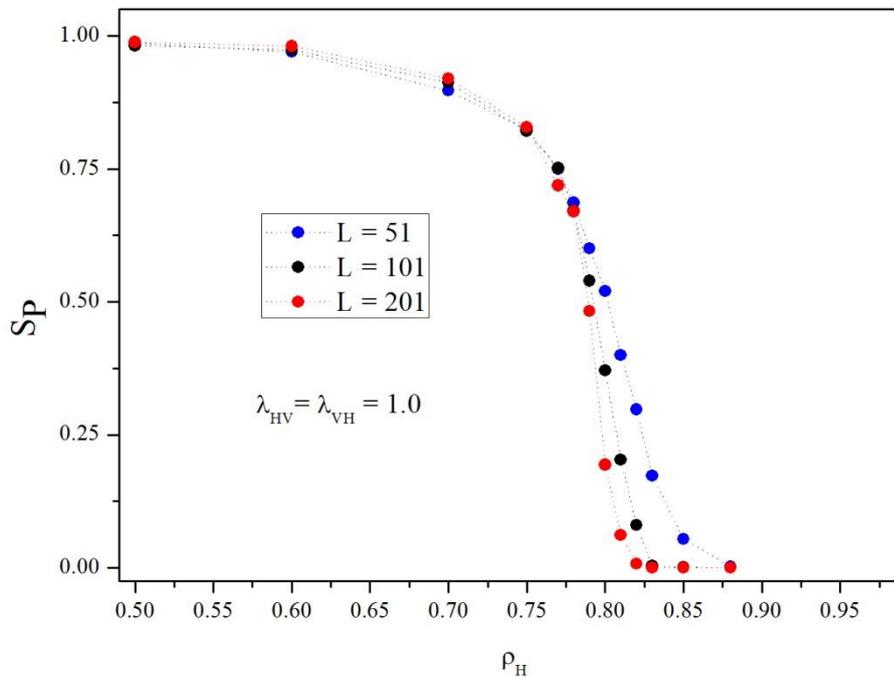


Figura 2.8: *Spanning Probability* para taxas $\lambda_{HV} = 1.0$ e $\lambda_{VH} = 1.0$.

A Fig.2.8 mostra a *Spanning Probability* [Hovi e Aharony, 1996] como função da fração de indivíduos hospedeiros para matrizes de tamanho $L = 51$, $L = 101$ e $L = 201$. Para valores de $\rho_H > 0.80$ quase não há indivíduos infectados na rede, ou seja, a proporção de hospedeiros em relação a vetores é tão alta que cria barreiras topológicas, pois, há uma quantidade muito grande de hospedeiros e poucos vetores, conseqüentemente há pouco contato entre hospedeiros e vetores o que impede que o espalhamento da infecção ocorra

mesmo à taxa máxima de propagação. Por outro lado, quando a proporção hospedeiro/vetor é comparável, a infecção se propaga a todo sistema.

Em resumo, com base nos resultados mostrados acima pode ser estabelecida uma condição geométrica para a propagação da infecção definindo um aglomerado como um conjunto de vértices conectados entre si que abrigam indivíduos (hospedeiros ou vetores) no qual cada indivíduo de determinada espécie tenha pelo menos um vizinho de espécie diferente. A propagação só pode ocorrer sobre este aglomerado geométrico se houver um aglomerado que percola a rede a infecção pode se espalhar por todo o sistema caso contrário será extinta rapidamente, atingindo apenas uma pequena fração do total de indivíduos.

2.5.3. Influência da Heterogeneidade da rede: O Efeito *Small World*

Outro comportamento que desperta interesse na rede, é a possibilidade da utilização de características para um grafo do tipo *Small World* [Newman, Barabási e Watts, 2006] que se caracteriza por uma pequena proporção de indivíduos que possui contatos extras com outro indivíduo diferente dos seus seis vizinhos locais inicialmente estabelecidos. A fig. 2.9 mostra o aglomerado de indivíduos infectados durante a simulação do espalhamento da infecção com e sem efeito *Small World* [Newman, Barabási e Watts, 2006].

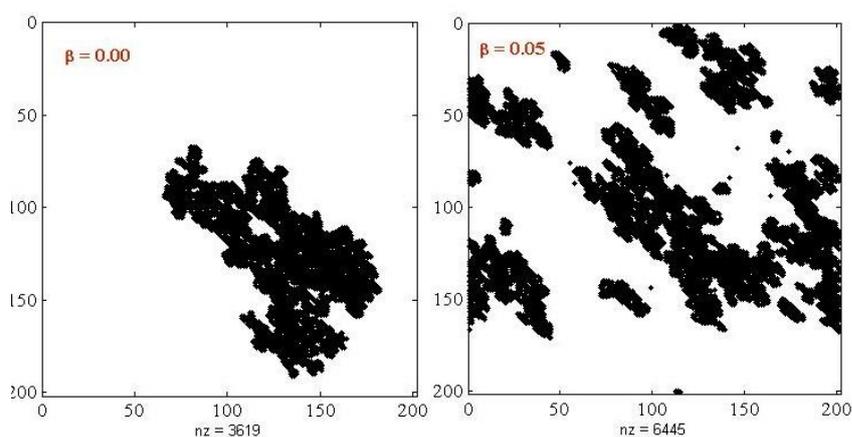


Figura 2.9: O primeiro quadro mostra o espalhamento de indivíduos infectados numa simulação $\beta = 0$ e o segundo quadro espalhamento de indivíduos infectados numa simulação $\beta = 0,05$ com características *Small World*.

Em ambos os casos a infecção começa pelo indivíduo na posição central do grafo o qual é o responsável pelo espalhamento da doença. No primeiro quadro apresenta resultado da simulação onde não há ligações de longo alcance (caso $\beta = 0$). Observa-se que todos os

indivíduos infectados na simulação estão conectados formando um aglomerado único com um total de $n_z = 3619$ elementos. Já no segundo quadro é apresentado o resultado de uma simulação com ligações de longo alcance inseridas através do modelo *Small World* [Newman, Barabási e Watts, 2006] (caso $\beta = 0.05$) e é possível observar que a doença se espalhou por todas as regiões do grafo formando mais de um aglomerado de indivíduos infectados. Neste caso, os aglomerados adicionais têm início devido às ligações de longo alcance e nucleiam novos focos de infecção que passam a se comportar de maneira similar ao caso $\beta = 0$. Com o passar do tempo, estes aglomerados crescem fundindo em um único aglomerado que ocupa toda a rede, ou seja, todos os elementos hospedeiros são infectados.

2.6. Discussão Final

Originalmente o programa foi implementado considerando uma rede de contatos para vizinhança com 4 vizinhos, porém, como a infecção se espalha de um indivíduo de uma espécie para outra espécie (hospedeiros \rightarrow vetores e vetores \rightarrow hospedeiros), cada indivíduo deve ter em sua vizinhança imediata ao menos dois vizinhos de espécie diferente: um infectado para lhe transmitir a doença e outro suscetível para o qual transmite a infecção. A análise superficial do processo de espalhamento revela o caso de rede com quatro vizinhos à infecção somente percola a rede se a distribuição de indivíduos for tal que as diferentes espécies encontrem distribuídas de forma alternada: alternância em linhas e colunas da matriz ou alternância de elementos, conforme ilustrado na Fig. 2.10.

...H H H H H H...	...H V H V H V...
...V V V V V V...	...V H V H V H...
...H H H H H H...	...H V H V H V...

Figura 2.10: Configurações necessárias a percolação na rede de quatro vizinhos.

Para uma rede de N elementos existem (dependendo de ρ_H) de N a 2^N possíveis configurações. Se N é grande a chance de ocorrência uma configuração que percola extremamente baixa. Por isso, assume-se que para o caso de uma rede com quatro vizinhos a epidemia não percola a rede, ou seja, o surto fica concentrado em pequenas porções, uma vez que o processo infeccioso fica confinado por barreiras geométricas.

Neste capítulo foi discutida a construção de um modelo epidemiológico para espalhamento da doença Dengue de transmissão indireta para um sorotipo da doença. A rede do modelo é constituída por indivíduos hospedeiros e vetores. Os indivíduos hospedeiros possuem regras de transmissão para o modelo compartimental SIR [Kermack e McKendrick, 1927] [Holmes, Bartley e Garnett, 1998], enquanto os vetores o modelo compartimental SIS [Brauer, Wu e Driessche, 2008] e ambas seguem as regras de transmissão conforme as características da Dengue. Também foi abordado, a construção da rede e o espalhamento dos indivíduos nessa rede. Foi possível observar que as proporções de indivíduos para simulação do modelo são de fundamental importância para estudar o comportamento da epidemia, pois, comprovou-se que a quantidade de indivíduos de uma determinada espécie influencia na propagação da doença. Houve a incorporação do efeito *Small World* [Newman, Barabási e Watts, 2006] no modelo de rede e uma comparação visual do espalhamento da doença na população com e sem o efeito *Small World* foi apresentada.

No próximo capítulo é discutido o modelo para doença Dengue com até 4 sorotipos. São abordadas as regras de transmissão para o modelo baseado nas ondas sucessivas de Derouich, Boutayed e Twizell. Informações importantes sobre a implementação computacional, como dados de entradas para execução do algoritmo e os dados de saídas para futuras análises são apresentadas.

3. Capítulo: Coexistência e cocirculação de múltiplos sorotipos

3.1. Introdução

Como já citado anteriormente, a infecção por é transmitida pela picada do mosquito (vetor) infectado pelo vírus *Aedes aegypti* em humanos (hospedeiros) suscetíveis. O vírus responsável pela enfermidade inclui quatro tipos imunológicos ou sorotipos: DEN-I, DEN-II, DEN-III e DEN-IV e a infecção por um dos sorotipos confere proteção permanente para o mesmo sorotipo e imunidade parcial e temporária contra demais, ou seja, um indivíduo pode contrair dengue até 4 vezes, sendo cada uma delas por um sorotipo diferente. Assim, em relação a um determinado sorotipo, um indivíduo pode encontrar-se em um estado suscetível, infeccioso ou recuperado (imune).

Conforme relatado na literatura [Derouich, Boutayed, Twizell, 2003], para o caso de reinfeção existem dois agravantes importantes: observa-se o aumento da probabilidade de que a enfermidade evolua para o caso de Dengue Hemorrágica e observa-se a ocorrência de uma resposta anômala do sistema imunológico do hospedeiro que aumenta a probabilidade de que um indivíduo, quando exposto a um sorotipo heterólogo (sorotipo diferente ao de sua primeira infecção), seja infectado pela enfermidade. Segundo a literatura, a pré-existência de anticorpos a um determinado sorotipo da dengue em um indivíduo pode exacerbar a infecção por um sorotipo heterólogo e é chamada de efeito *ADE* (*antibody-dependent enhancement effect*). Na modelagem este efeito é considerado através do aumento da chance de reinfeção de um indivíduo após sua recuperação de uma infecção primária.

Avaliações empíricas de dados obtidos a partir de populações expostas aos diferentes sorotipos mostram que, ao longo do tempo, as epidemias de dengue são marcadas pela

alternância no sorotipo predominante [Chikaki e Ishikawa, 2009]. Com isso, em uma dada região podem conviver desde indivíduos imunes a todos os sorotipos circulantes naquela região a indivíduos parcialmente imunizados e totalmente suscetíveis, levando a distribuições de populações imunes não homogêneas de forma que a inserção de diferentes sorotipos pode resultar em diferentes dinâmicas epidêmicas.

A Dengue é uma doença de grande preocupação nacional e internacional e diversas pesquisas revelam que a incidência da doença cresceu drasticamente nos últimos 40 anos e muitos países como Brasil, Tailândia e Filipinas vêm encontrando dificuldades em combater a propagação da doença. A fim de estudar causas, efeitos e soluções para o combate da Dengue diversos trabalhos na área de epidemiologia matemática e computacional estão sendo desenvolvidos e, mais recentemente, atenção tem sido dada à propagação de múltiplos sorotipos em determinadas regiões e ao longo do tempo.

Nesse capítulo é discutido um modelo epidemiológico para os múltiplos sorotipos da doença inspirado no trabalho de DTB [Derouich, Boutayed, Twizell, 2003], e motivado por trabalhos disponíveis na literatura sobre a exposição das populações aos diferentes sorotipos [Chikaki e Ishikawa, 2009] [Castanha ET AL., 2012]. A partir do modelo DBT, no próximo capítulo um modelo discreto de propagação para múltiplos sorotipos será construído. Porém, inicialmente são apresentados e discutidos os trabalhos que serviram de base para o desenvolvimento do modelo implementado, além dos trabalhos que inspiraram os parâmetros de entrada para a implementação e simulação de múltiplos sorotipos em redes de contato.

3.2. O modelo de DBT

Esse trabalho é baseado no modelo de Derouich, Boutayed e Twizell (DBT) [Derouich, Boutayed, Twizell, 2003] e desta forma este modelo é apresentado a seguir.

Derouich, Boutayed e Twizell consideraram um problema fundamental para a Dengue: o elevado grau de espalhamento da doença e o risco para Dengue hemorrágica que pode levar a óbitos de pessoas e que tem sua probabilidade de ocorrência aumentada em caso de reinfecção por um sorotipo diferente (sorotipo heterólogo) daquele da infecção primária. Eles utilizaram da modelagem matemática como ferramenta para formular modelos, simular e estimar

parâmetros para realização de testes e para estudo do comportamento da doença com o espalhamento de dois diferentes sorotipos.

A maioria dos trabalhos encontrados na literatura se baseia nos modelos compartimentais SIR e SIS e por isso estes modelos tratam da propagação de apenas um sorotipo da dengue. Já o trabalho de Derouich, Boutayed e Twizell (DBT) [Derouich, Boutayed, Twizell, 2003] envolve a modelagem e a simulação de um modelo que considera que dois sorotipos da doença que se espalham simultaneamente na mesma população, porém, com intervalos de tempo diferentes para inserção de um sorotipo em relação ao outro, ou seja, as inserções dos sorotipos são defasadas de um intervalo de tempo Δt . O objetivo principal do trabalho é estudar a dinâmica propagação da Dengue, concentrando-se sobre a sua progressão para a forma hemorrágica (que ocorre devido à reinfecções por sorotipos heterólogos), a fim de entender o fenômeno epidêmico e sugerir estratégias para o controle da doença, como a simulação do efeito de eventuais vacinas.

Como na maioria dos modelos epidemiológicos, DBT utilizaram modelos compartimentais escritos como um conjunto de equações diferenciais ordinárias. A população é constituída de humanos (hospedeiros) e mosquitos (vetores). Os hospedeiros são descritos através do modelo compartimental SIR, enquanto os vetores pelo modelo compartimental SIS [Kermack e McKendrick, 1927, Holmes, Bartley e Garnett, 1998, Brauer, Wu e Driessche, 2008]. O modelo propõe uma mistura homogênea de hospedeiros e vetores de modo que cada ponto do espaço tenha mesma probabilidade de ser ocupada por um hospedeiro ou por um vetor.

O modelo foi simulado adotando tempo de vida para hospedeiros de 25000 dias e para os vetores de 4 dias. É adotada imunidade permanente para a infecção primária (não é possível contrair o mesmo sorotipo da doença por mais de uma vez), enquanto para a reinfecção por um segundo sorotipo a imunização é parcial é aplicada, ou seja, o indivíduo infectado primariamente por sorotipo fica imune temporariamente imune a todos os sorotipos. DBT concentram-se na análise dos pontos de equilíbrio das soluções das equações que representam o modelo e discutiram apenas superficialmente a dinâmica da epidemia para diferentes conjuntos de parâmetros. Eles concluem que medidas de prevenção que combine controle das condições ambientais que influem na sobrevivência do vetor com estratégias de vacinação podem contribuir para evitar o surgimento de casos de dengue hemorrágica e sugerem que os agentes

públicos de saúde intensifiquem os cuidados ambientais e que os pesquisadores concentrem-se no desenvolvimento de vacinas que funcionem contra os quatro sorotipos simultaneamente.

Conforme é apresentado a seguir, é importante que eventuais vacinas confirmem proteção simultânea contra a infecção de qualquer dos sorotipos devido ao efeito ADE, à influência da imunização cruzada e à existência de uma distribuição de população suscetível não uniforme.

3.3. Coexistência de múltiplos sorotipos: o caso da Tailândia

A Dengue é uma doença que possui 4 sorotipos que podem cocircular entre em uma população respeitando suas respectivas taxas para infecção e interação entre sorotipos expressa pela imunização temporária, o que, considerando a possibilidade de múltiplas exposições ao vírus, pode levar a uma variação da distribuição de imunização na população exposta. Um levantamento da distribuição de imunização por diferentes sorotipos da dengue foi feito Chikaki e Ishikawa [Chikaki e Ishikawa, 2009]. Eles desenvolveram um trabalho minucioso através de amostragens reais de exposição à doença que será resumido a seguir.

A Dengue é uma das doenças de grande preocupação na Tailândia o que leva o país a manter um registro detalhado de casos e programas contínuos de acompanhamento, visto que os 4 sorotipos circulam no país. No trabalho de Chikaki e Ishikawa [Chikaki e Ishikawa, 2009] foram acompanhados 2000 alunos em 12 escolas primárias na província de Kamphaeng Phet, no norte da Tailândia durante os anos 1998 a 2002. Todos os alunos ausentes devido à doença foram diagnosticados, foram feitas amostras de sangue para detectar o contágio com algum sorotipo da doença, identificando os sorotipos ao qual a pessoa já havia sido exposta, num período de vigilância na temporada de mais casos de Dengue.

Também foram avaliadas pessoas que não apresentaram sintomas, com exame de sangue para investigação de casos inaparentes (assintomáticos) bem como a identificação do sorotipo (quando for o caso). Os dados indicam que o número de casos inaparentes é bastante significativo sendo da mesma ordem de grandeza do número de casos sintomáticos. Esta informação é importante para o caso da dengue devido ao efeito ADE o qual, na modelagem, tem sido usado como um aumento na probabilidade de reinfeção por dengue para os

indivíduos já expostos a algum dos sorotipos representado por um termo multiplicativo na taxa de infecção.

Os dados levantados foram bastante satisfatórios, separando as quantidades de infecção dos indivíduos e os sorotipos contraídos. Para a primeira infecção a DEN-3 foi o sorotipo mais frequente com 49% dos casos, seguidos por DEN-I (44%), DEN-II (5%) e DEN-IV (2%). Na reinfecção aconteceu com mais frequência a DEN-II (37%), seguido por DEN-III (29%), DEN-I (22%) e DEN-IV (12%).

A partir destas observações Chikaki e Ishikawa [Chikaki e Ishikawa, 2009] desenvolveram um modelo matemático para os quatro sorotipos da doença e usaram os dados encontrados para escrever as taxas (probabilidade) de contágio. Usando os dados colhidos foram fixadas taxas de contágio para uso na modelagem: uma constante taxa de infecção β foi atribuída para sorotipo DEN-IV que ocorreu com menor frequência enquanto outros sorotipos foram estimados com um valor proporcional à quantidade de infecções na amostra, multiplicado pela constante β . Para a reinfecção cada sorotipo ganhou uma nova constante para ser multiplicada (efeito ADE) para encontrar a probabilidade de reinfecção a ser utilizado no modelo. A Tabela 3.1 mostra os valores e relações determinados e usados por Chikaki e Ishikawa em sua modelagem.

Tabela 3.1: Taxas de transmissão para o modelo de Chikaki e Ishikawa.

Sorotipo	Taxa de Transmissão do vetor para o hospedeiro	Multiplicador para reinfecção (ADE)
I	1.4β	1.0
II	1.1β	1.3
III	1.5β	1.1
IV	β	1.1

Além das variações nas taxas de infecção de hospedeiros por vetores e o efeito ADE, o modelo de Chikaki e Ishikawa envolve a estratificação da população por faixas de idade e a existência de infecções inaparentes. Com isso, produziram um modelo descrito por equações diferenciais que consegue reproduzir a alternância de sorotipos dominantes ao longo do

tempo, fato que é observado através de dados empíricos, envolvendo os quatro sorotipos em circulação na Tailândia.

3.4. Coexistência de múltiplos sorotipos: o caso do Brasil

Além do trabalho de Chicaki e Isihikawa, outro trabalho que envolveu amostragens reais foi conduzido no Brasil, mais precisamente na região nordeste do país [Castanha ET AL., 2012]. Essa região é a segunda mais populosa do país, ela conteve cerca de 20% dos casos de dengue registrados entre janeiro e abril de 2011. Além disso, 34,2% dos casos graves foram relatados no estado de Pernambuco entre 2005 e 2006. No caso do Brasil, à época do estudo somente os sorotipos DEN-I, DEN-II e DEN-III estavam em circulação.

A pesquisa realizada teve uma base populacional de aproximadamente 2819 pessoas, selecionadas de três áreas diferentes de acordo com diferentes características socioeconômicas e geográficas da cidade de Recife no nordeste do Brasil, entre 2005 e 2006. A pesquisa envolveu indivíduos com idade entre 5 e 64 anos. Para obtenção dos dados de 807 indivíduos detectados com algum sorotipo da dengue, 323 amostras foram selecionadas aleatoriamente, assumindo um erro máximo de 2,5%.

Os dados obtidos a partir das 323 amostras de pessoas infectadas com os sorotipos da Dengue são resumidos e reunidos na seguinte tabela.

Tabela 3.2: Dados obtidos das amostras do trabalho realizado no Brasil.

Variável	N	%
Características individuais		
Idade grupo (anos)		
5-14	109	33.6
15-49	168	51.9
>=50	47	14.5
Sexo		

Masculino	136	42.0
Feminino	188	58.0
Escolaridade (idade \geq 15 anos)		
Analfabeto	9	4.2
Básico	65	30.4
Médio	118	55.1
Universitário	22	10.3
Sorotipos Dengue		
DEN-I	6	1.9
DEN-II	3	0.9
DEN-III	115	35.6
DEN-I/ DEN-II	13	4.0
DEN-I/ DEN-III	98	30.3
DEN-II/ DEN-III	31	9.6
DEN-I/DEN-II/DEN-III	57	17.7

A idade média das pessoas infectadas foi de 23 anos, maioria do sexo feminino com cerca de 58% dos casos. Quanto à escolaridade 55% dos indivíduos completaram o ensino médio. Cerca de 60% das pessoas não relataram sentir sintomas da doença (ou não procuraram ajuda médica), sugerindo uma alta frequência de infecção inaparente. De 323 indivíduos infectados, 174 (53,8%) tinham anticorpos para DEN-I, 104 (32,2%) tinham anticorpos para DEN-II e 301 (93,2%) tinham anticorpos para DEN-III. Para pessoas infectadas por apenas um sorotipo a DEN-III foi a encontrada com maior frequência (35,6%), já para os infectados com mais de um sorotipo obteve-se infecções por DEN-I e DEN-III (30,3%) e pelo DEN-I, -II e -III

(17,7%). De 109 indivíduos com idade inferior a 15 anos, 61,5% apresentaram mais de um sorotipo. Até a idade de 5 anos, cerca de 70% das crianças eram imune ao DEN-III, enquanto que cerca de 30% eram imunes a vírus DEN-II e cerca de 40% foram imune a DEN-I. Estes resultados estão em concordância com os padrões epidemiológicos da Dengue no Brasil, onde DEN-I, -II e -III estão circulando desde 2001, com DEN-III predominante durante o período de estudo.

3.5. Discussão final

Nesse capítulo foram apresentados alguns trabalhos da literatura que serviram de base para construção desse trabalho. A construção do modelo epidemiológico para os múltiplos sorotipos da doença Dengue foi inspirado no trabalho de DTB [Derouich, Boutayed, Twizell, 2003], que utiliza dois sorotipos da doença na modelagem, a fim de estudar o comportamento da doença, entender o fenômeno epidêmico e sugerir estratégias para o controle da doença, como a simulação do efeito de eventuais vacinas. Ainda propôs a ideia que foi realizada nesse trabalho de implementar inserção de sorotipos em intervalos de tempo diferentes de um sorotipo em relação ao outro tempo Δt . Também foram discutidos trabalhos disponíveis na literatura sobre a exposição das populações aos diferentes sorotipos [Chikaki e Ishikawa, 2009] [Castanha ET AL., 2012], a fim de encontrar parâmetros que servissem de base para elaboração de testes o trabalho.

No próximo capítulo é discutido a construção e implementação do modelo epidemiológico para múltiplos sorotipos da doença Dengue. Serão relatados detalhes de construção do algoritmo da modelagem e serão apresentados todos os parâmetros de entrada necessários para realizar uma simulação e arquivos de saídas disponíveis ao final da simulação.

4. Capítulo

Modelo epidemiológico para múltiplos sorotipos da doença Dengue

Nesse capítulo são discutidas a construção e a implementação do modelo epidemiológico para múltiplos sorotipos em uma rede de contatos usando como ingredientes os modelos e discussões apresentados nos capítulos anteriores. O modelo aqui apresentado contempla a simulação de até quatro sorotipos para Dengue além de levar em consideração o estado de imunidade temporária dos hospedeiros, adicionando mais um compartimento ao modelo SIR [Kermack e McKendrick, 1927] [Holmes, Bartley e Garnett, 1998]. O estado de imunidade temporária aparece depois do período de infecção do hospedeiro, e corresponde a um período de tempo que ele permanece imune a todos os sorotipos da doença.

4.1 Modelo epidemiológico para múltiplos sorotipos

As características do modelo epidemiológico implementado dependem fundamentalmente da doença que está sendo estudada e sua propagação pode depender da heterogeneidade da distribuição de contatos entre os indivíduos da população. No caso da Dengue existem duas populações: de vetores e hospedeiros e a doença se espalha devido aos contatos entre vetores e hospedeiros.

O foco desse trabalho é a avaliação do comportamento da Dengue em uma rede espacial que representa o contato vetor-hospedeiro (será utilizada a mesma rede definida no capítulo 2) utilizando modelos determinísticos de múltiplos sorotipos [Derouich, Boutayed e Twizell, 2003] [Esteva e Vargas, 1998]. Os modelos determinísticos são adaptados e reescritos de forma probabilística, adequada para simulação em redes de contato onde cada elemento

presente na rede representa um indivíduo que pode assumir, para cada um dos sorotipos, os estados de suscetível, infectado, imune e recuperado usando, para cada sorotipo, os argumentos de espalhamento descritos no capítulo 2.

Os indivíduos mosquitos (vetor) e humanos (hospedeiros) possuem regras para transmissão distinta. Os vetores são representados pelo modelo SIS [Brauer, Wu e Driessche, 2008] enquanto os hospedeiros pelo modelo SIR [Kermack e McKendrick, 1927] [Holmes, Bartley e Garnett, 1998]. As regras da implementação são descritas da seguinte forma:

- Após a construção do grafo um valor para fração de vértices associado a indivíduos hospedeiros é informada pelo usuário enquanto o restante é associado a indivíduos vetores. Ambos serão distribuídos aleatoriamente na rede conforme proporção informada, ou seja, cada elemento da rede representa apenas uma espécie de indivíduo. O total de indivíduos de cada espécie permanece constante para todas as simulações.
- Em cada instante de tempo, cada vértice pode assumir apenas um entre os estados possíveis para seu sorotipo: Hospedeiro Suscetível, Infectado, Imune ou Recuperado e Vetor Suscetível ou Infectado.

Esse modelo possui características importantes a serem ressaltadas:

- Mesmo que um indivíduo sofra infecção por mais de uma vez não é considerado caso de Dengue hemorrágica.
- Cada indivíduo tanto hospedeiro quanto vetor apenas poderá contrair um sorotipo da doença por vez. Para o hospedeiro, apenas depois da recuperação total do sorotipo contraído anteriormente que ele poderá adquirir outro sorotipo. Para o vetor, poderá contrair apenas um dos sorotipos, e uma vez infectado, permanece infectado com mesmo sorotipo até o fim de sua vida.
- Após o estado de infecção para os vetores, eles serão retirados da simulação e um novo vetor entrará na sua posição no estado suscetível a qualquer dos sorotipos. Essa remoção para a classe acontece pelo fato dos vetores possuírem tempo de vida muito menor do que os hospedeiros.
- Os hospedeiros serão considerados removidos totais apenas quando contrair os quatro sorotipos da doença.

As regras dinâmicas do modelo para múltiplos sorotipos são descritas da seguinte forma:

- Para população de hospedeiros:
 - Se um hospedeiro compartilha uma aresta com um vetor infectado com um determinado sorotipo ele poderá ter seu estado alterado para hospedeiro infectado para aquele sorotipo i , com uma probabilidade λ_{VH}^i e obrigatoriamente estar suscetível ao sorotipo do vetor infectado e suscetível ou removido para os demais sorotipos.
 - Um hospedeiro infectado por qualquer sorotipo permanece neste estado por um intervalo tempo T_{HI} a contar de sua infecção. Após este período, seu estado é alterado para imunidade temporária.
 - No estado de imunidade temporária o hospedeiro ficará por um período de tempo imune a todos os sorotipos da doença. Após esse período o hospedeiro fica removido para os sorotipos contraído anteriormente e suscetível aos demais sorotipos.
- Para população de vetores:
 - Se um vetor compartilha uma aresta com um hospedeiro infectado para alguns dos múltiplos sorotipos i ele pode ter seu estado alterado para infectado. Caso a probabilidade λ_{HV} se confirme e o vetor esteja suscetível ao sorotipo do hospedeiro e suscetível para os demais sorotipos.
 - Um vetor infectado por um determinado sorotipo permanece neste estado por um intervalo tempo T_{VI} a contar de sua infecção. Após este período, o indivíduo vetor infectado é removido da população enquanto um novo indivíduo vetor é inserido nesta posição a uma taxa δ_B .

Para fins discussão do modelo e apresentação dos resultados o rótulo do sorotipo (1, 2, 3 e 4) corresponde à ordem de inserção no sistema e não necessariamente ao sorotipo biológico DEN-I, DEN-II, DEN-III e DEN-IV.

No começo da simulação o elemento central vetor ou hospedeiro da rede passará para o estado infectado para o sorotipo 1, ou seja, o espalhamento da epidemia surge de um único ponto e de um único sorotipo, e será possível acompanhar seu espalhamento conforme a evolução temporal. Neste modelo é possível simulações de até quatro sorotipos os quais são inseridos, sequencialmente em intervalos de tempo T_S , a partir do sítio central da rede. Para

isso é necessário que seja informado o número de sorotipos que serão simulados e o intervalo de tempo T_S entre as inserções.

Na figura 4.1 é uma representação diagramática do comportamento dinâmico do modelo e ilustra um exemplo para 3 sorotipos (representações diagramáticas para outros números de sorotipos podem ser obtidas facilmente). Nesta representação o estado de um indivíduo hospedeiro é representado por uma tripla. Inicialmente o indivíduo está no estado suscetível e, se não houver contato com vetores, este será seu estado final F . Porém, ao entrar em contato com um vetor contaminado, pode tornar-se infectado com o sorotipo do vetor e imune aos demais sorotipos. Com a evolução da infecção, este indivíduo passa ao estado removido ao sorotipo com o qual foi infectado e temporariamente imune aos demais sorotipos. Ao final do período de imunidade temporária, o indivíduo torna-se suscetível aos outros dois sorotipos e pode permanecer neste estado indefinidamente (estado final) ou, ao entrar em contato com vetores contaminados, ser novamente infectado. Os estados sinalizados pela caixa F indicam os possíveis estados finais que o elemento poderá ter em uma simulação, o que pode acarretar em uma distribuição de população hospedeira suscetível a diferentes sorotipos (quando não totalmente imune).

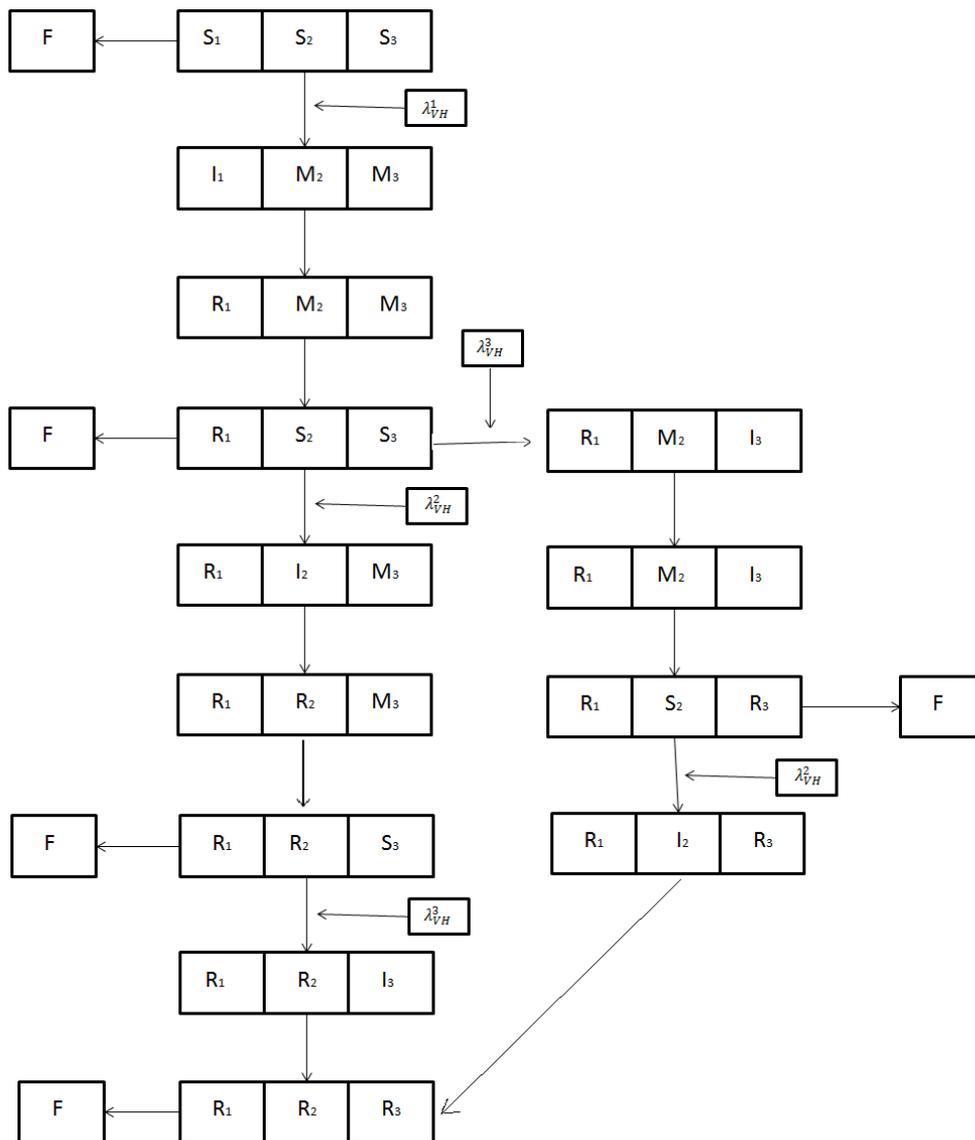


Figura 4.1: Exemplo de um modelo epidemiológico para 3 sorotipos.

A simulação do modelo consiste em acompanhar a evolução temporal da quantidade de indivíduos em cada um dos compartimentos referentes aos estados relativos à infecção como função dos parâmetros do modelo, conforme apresentado a seguir.

4.2 Dados de entrada

Para execução código computacional referente ao modelo implementado é necessário o fornecimento e preenchimento de todos os parâmetros do modelo epidemiológico e da construção da rede. Os parâmetros para o modelo utilizados nesse trabalho são apresentados

na tabela 4.1, descrevendo os símbolos utilizados e o significado das variáveis necessárias para a simulação bem como a faixa de valores admitidos.

Tabela 4.1: Entrada de dados.

Símbolo	Faixa de Valores	Descrição
L	Inteiro ímpar	Dimensão da Rede
β	(0,1)	Probabilidade de inserção de ligações de longo alcance (Small World)
N_{Sim}	Inteiro	Número de diferentes configurações iniciais de população.
ρ_H	(0,1)	Fração de elementos da rede que representam hospedeiros
λ_{HV}	(0,1)	Probabilidade de transmissão Hospedeiro \rightarrow Vetor
NS	Inteiro (1,4)	Quantidade de sorotipos simulados
λ_{VH}^1	(0,1)	Probabilidade de transmissão vetor \rightarrow hospedeiro para o sorotipo I
λ_{VH}^2	(0,1)	Probabilidade de transmissão vetor \rightarrow hospedeiro para o sorotipo II
λ_{VH}^3	(0,1)	Probabilidade de transmissão vetor \rightarrow hospedeiro para o sorotipo III
λ_{VH}^4	(0,1)	Probabilidade de transmissão vetor \rightarrow hospedeiro para o sorotipo IV
ADE	(0,1)	Multiplicador de re-infecção para todos os sorotipos
T_{HI}	Inteiro	Tempo de permanência de um hospedeiro no estado de infectado (para todos os sorotipos);
T_{VI}	Inteiro	Tempo de permanência de um vetor no estado de infectado (para todos os sorotipos);
T_S	Inteiro	Intervalo de tempo para inserção de um novo sorotipo na simulação
T_M	Inteiro	Tempo de permanência do hospedeiro no estado de imunidade temporária
N_{it}	Inteiro	Número de iterações simuladas \rightarrow tempo de evolução do processo.

4.3 Saída de dados

4.3.1 Quantidade de indivíduos por estados para cada sorotipo

Para acompanhar a evolução temporal da quantidade de indivíduos em cada um dos compartimentos referentes aos estados relativos à infecção como função dos parâmetros do modelo desenvolvido a implementação fornece arquivos de saída contendo as quantidades médias de indivíduos em cada compartimento, para cada instante de tempo, na forma de tabelas de dados que podem ser analisadas. A Tabela 4.2 ilustra o formato dos arquivos de saída para um sorotipo, sendo que tabelas equivalentes são geradas para cada sorotipo simulado.

Tabela 4.2: Porção de um arquivo de saída de dados.

tempo	Hs	Hi	Ms	Mi	Removido	Imune
0	97.000000	1.000000	71.000000	0.000000	0.000000	0.000000
1	97.000000	0.000000	70.000000	1.000000	0.000000	1.000000
2	95.000000	2.000000	70.000000	1.000000	0.000000	1.000000
3	93.000000	2.000000	67.000000	4.000000	1.000000	2.000000
4	88.000000	5.000000	66.000000	5.000000	1.000000	2.000000
5	85.000000	3.000000	66.000000	5.000000	3.000000	5.000000
6	78.000000	7.000000	62.000000	9.000000	3.000000	3.000000

4.3.2 Distribuição de estados finais

Durante a evolução do sistema os estados dos elementos são atualizados segundo as regras de evolução do modelo. Para tempos de simulações muito longos acontecem todas as interações possíveis entre os elementos da rede e os estados atingem um ponto fixo (suscetível ou removido) no qual permanecem sem alterações. No caso de existência de mais de um sorotipo propagando-se cada estado final de um elemento deve descrever seu estado relativo a cada sorotipo. Isso faz com que possam ser definidos estados finais para os indivíduos hospedeiros, onde cada elemento da rede pode assumir um conjunto de estados relativos a cada sorotipo, ou seja, suscetível ou removido para cada um dos sorotipos. Por exemplo, para o caso de 2 sorotipos são quatro estados finais possíveis descritos conforme a tabela 4.3. Para fins de identificação, cada estado final recebe um rótulo k , também indicado na tabela.

Tabela 4.3: Estados finais 2 sorotipos.

Rótulo (k)	Est. finais	
0	S ₁	S ₂
1	R ₁	S ₂
2	S ₁	R ₂
3	R ₁	R ₂

Para o caso de 3 sorotipos são oito estados finais, mostrados e identificados na Tabela 4.4:

Tabela 4.4: Estados finais para 3 sorotipos.

Rótulo (k)	Estados finais		
0	S ₁	S ₂	S ₃
1	R ₁	S ₂	S ₃
2	S ₁	R ₂	S ₃
3	S ₁	S ₂	R ₃
4	R ₁	R ₂	S ₃
5	R ₁	S ₂	R ₃
6	S ₁	R ₂	R ₃
7	R ₁	R ₂	R ₃

Por fim, para o caso de propagação de 4 sorotipos são identificados por 16 estados finais, conforme mostrado na tabela 4.5:

Tabela 4.5: Estados finais para 4 sorotipos.

Rótulo (k)	Estados finais			
0	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄
1	R ₁	S ₂	S ₃	S ₄
2	S ₁	R ₂	S ₃	S ₄

3	S ₁	S ₂	R ₃	S ₄
4	S ₁	S ₂	S ₃	R ₄
5	R ₁	R ₂	S ₃	S ₄
6	R ₁	S ₂	R ₃	S ₄
7	R ₁	S ₂	S ₃	R ₄
8	S ₁	R ₂	R ₃	S ₄
9	S ₁	R ₂	S ₃	R ₄
10	S ₁	S ₂	R ₃	R ₄
11	R ₁	R ₂	R ₃	S ₄
12	S ₁	R ₂	R ₃	R ₄
13	R ₁	S ₂	R ₃	R ₄
14	R ₁	R ₂	S ₃	R ₄
15	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄

Com a identificação e rotulação dos estados finais, é possível, ao final da simulação, identificar cada elemento pelos seus respectivos rótulos e construir uma distribuição de estados dos elementos da população em relação à infecção por cada um dos sorotipos.

4.4 Discussão Final

Neste capítulo foram introduzidas a construção e a implementação do modelo epidemiológico para múltiplos sorotipos. Foram descritos o conjunto de dados de entrada necessários para execução da simulação bem como o formato dos dados de saída gerados. O modelo apresentado e implementado possui diversos parâmetros cuja influência tanto na dinâmica do processo de espalhamento dos diferentes sorotipos quanto na distribuição de estados finais alcançados deve ser avaliada. A exploração de todos os parâmetros demanda um longo tempo de simulação e análise de dados e, por isso, neste trabalho, não serão explorados todos os parâmetros.

O parâmetro a ser analisado neste trabalho é a diferença nos tempos de inserção dos sorotipos no sistema: como as inserções são sequenciais, a entrada de um novo sorotipo

ocorre defasada de um tempo T_s em relação ao sorotipo anterior. No próximo capítulo algumas das simulações para diferentes valores de T_s são apresentadas e os resultados sobre a dinâmica do espalhamento de múltiplos sorotipos e sobre as distribuições finais de estados serão discutidos.

5. Capítulo

Propagação de infecção com múltiplos sorotipos

Nesse capítulo são discutidos resultados obtidos com a simulação computacional do modelo epidemiológico para múltiplos sorotipos. São apresentados os parâmetros utilizados para cada simulação, os resultados são apresentados como um conjunto de gráficos acompanhados por uma discussão mais detalhada dos resultados a partir da análise dos gráficos.

Os resultados são apresentados em duas sessões envolvendo o inicialmente caso de propagação de três sorotipos da doença e, na sequência, a propagação de quatro sorotipos.

O caso da propagação de 2 sorotipos é mais simples e conclusões a seu respeito podem ser inferidas a partir na análise do caso de três sorotipos e não serão apresentadas neste texto.

5.1. Parâmetros e condições iniciais

A maioria dos trabalhos realizados simulam modelos epidemiológicos com a presença de um sorotipo para doença. O trabalho proposto foi realizar modelo epidemiológico para múltiplos sorotipos para a doença Dengue. O modelo e o conjunto de parâmetros e variáveis necessárias para a execução da implementação foram apresentados no Capítulo anterior. Como o modelo conta com grande número de variáveis e a análise do efeito de cada uma delas demandaria tempo excessivo, neste trabalho optou-se por fixar a taxas de infecção, os tempos de permanência nos estados infectado e imune bem como não levar em conta os efeitos *ADE*. Os resultados aqui apresentados referem-se à simulação do modelo em uma rede

regular, variando o intervalo de tempo de inserção dos sorotipos no sistema para o caso de propagação de 3 e 4 sorotipos. O quadro abaixo reúne os dados e parâmetros utilizados neste trabalho.

Tabela 5.1: Entrada de dados para os testes com 3 sorotipos da doença.

Símbolo	Descrição	Valor de entrada
L	Dimensão da Rede	101
β	Probabilidade de inserção de ligações de longo alcance (Small World)	0
N_{Sim}	Número de diferentes configurações iniciais de população.	1000
ρ_H	Fração de elementos da rede que representam hospedeiros	0.5
λ_{HV}	Probabilidade de transmissão Hospedeiro \rightarrow Vetor	0.3
NS	Quantidade de sorotipos simulados	3 e 4
λ_{VH}^1	Probabilidade de transmissão vetor \rightarrow hospedeiro para o sorotipo I	0.1
λ_{VH}^2	Probabilidade de transmissão vetor \rightarrow hospedeiro para o sorotipo II	0.1
λ_{VH}^3	Probabilidade de transmissão vetor \rightarrow hospedeiro para o sorotipo III	0.1
λ_{VH}^4	Probabilidade de transmissão vetor \rightarrow hospedeiro para o sorotipo IV	0
ADE	Multiplicador de re-infecção para todos sorotipos	1
T_{HI}	Tempo de permanência de um hospedeiro no estado de infectado (para todos os sorotipos);	10
T_{VI}	Tempo de permanência de um vetor no estado de infectado (para todos os sorotipos);	40

T_S	Intervalo de tempo para inserção de um novo sorotipo na simulação.	15, 30, 45, 60, 70, 80, 90, 105, 120
T_M	Tempo de permanência do hospedeiro no estado de imunidade temporária.	90
N_{it}	Número de iterações simuladas → tempo de evolução do processo.	1000

O parâmetro escolhido para a análise de seu comportamento é o intervalo de tempo para inserção dos sorotipos. Uma informação importante a ser mencionado é que a inserção de um novo sorotipo ocorre sempre no indivíduo central, caso ele esteja imune ou infectado por algum outro sorotipo, ele é forçado a entrar para o estado de removido para aquele sorotipo e consequentemente infectado para o sorotipo que está sendo inserido.

5.2. Propagação de 3 sorotipos

Inicialmente são discutidos os casos para propagação de 3 sorotipos considerando diferentes tempos de inserção. Foram realizadas simulações com conforme os dados indicados na tabela 5.1 com intervalos de tempo de inserção dos sorotipos $T_S = 15, 30, 45, 60, 70, 80, 90, 105, 120$. Após da análise dos dados algumas casos representativos que ilustram o comportamento do sistema foram selecionados. Desta forma os resultados para os tempos de inserção $T_S = 60, 70, 80, 90$ são apresentados e discutidos a seguir.

5.2.1. Dinâmica da infecção

O primeiro caso a ser avaliado é a influência que o tempo de inserção de um novo sorotipo sobre número de hospedeiros infectado ao longo do tempo (lembrando que, para os dados apresentados existem 10201 elementos na rede, sendo 5100 hospedeiros humanos). Na figura 5.4 são mostrados os gráficos da quantidade de indivíduos infectados para cada sorotipo em cada instante de tempo da simulação.

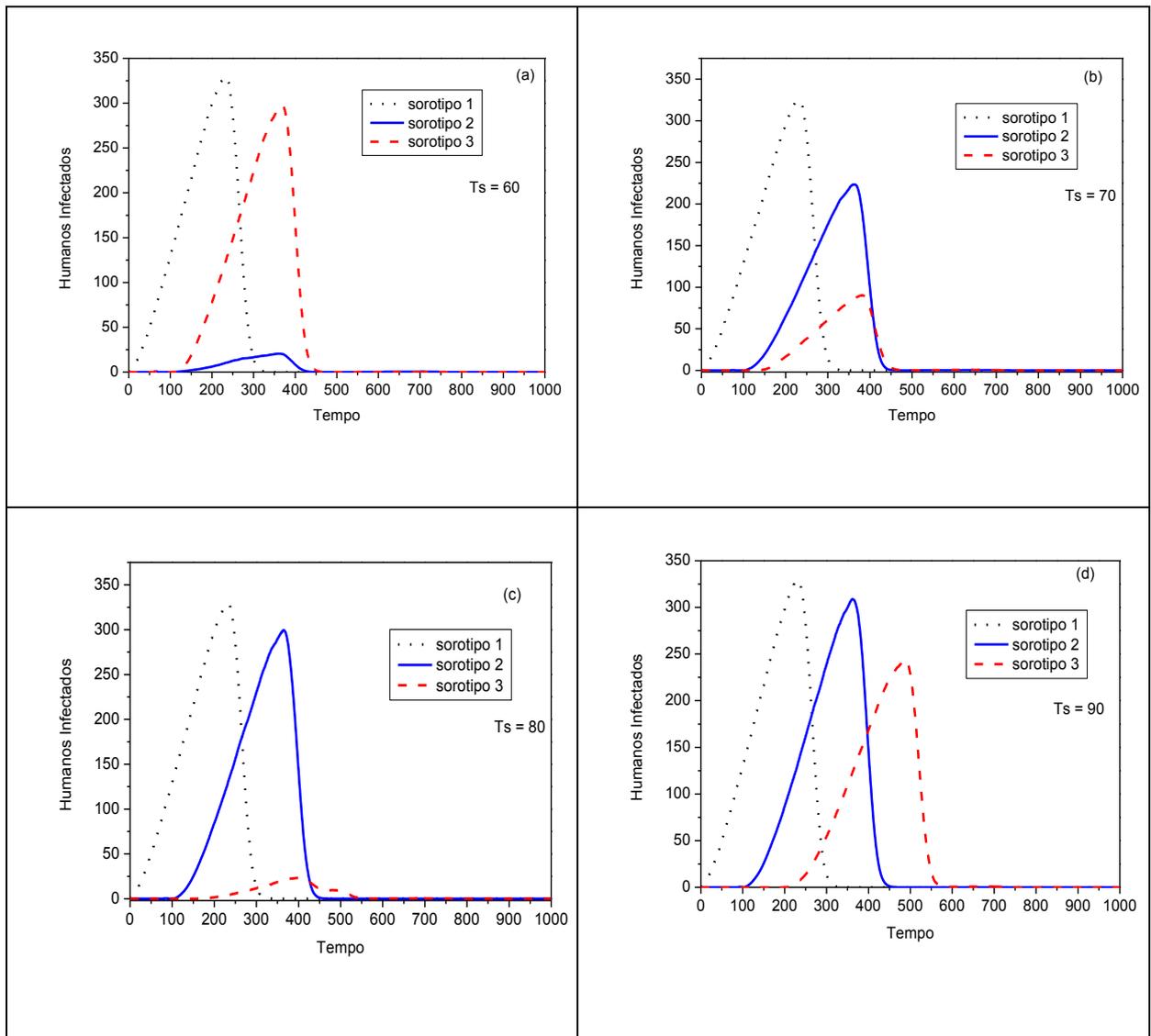


Figura 5.1: Quantidade de hospedeiros infectados para 3 sorotipos na doença em relação ao tempo da simulação.

A Fig. 5.1(a) apresenta os dados para tempos de inserção dos sorotipos em 60 unidades de tempo. Como o sorotipo 1 é o primeiro a ser inserido na população sua propagação é livre uma vez que todos os indivíduos são suscetíveis a todos os sorotipos da doença. Enquanto o sorotipo 1 se espalha, a distribuição de estados dos indivíduos na rede é alterada para os estados de infecção, imunidade total e imunidade parcial (ou removido para o sorotipo1). Com isso, embora todos os indivíduos da rede sejam ainda suscetíveis à infecção por sorotipos heterólogos nem todos estão simultaneamente disponíveis para infecção visto que parcelas da população podem se encontrar no estado infectado pelo sorotipo 1 ou no estado

imune a todos os sorotipos. Como o tempo de permanência no estado imune é de 90 unidades de tempo, quando o sorotipo 2 é inserido no tempo $t = 60$ há uma grande quantidade de hospedeiros no estado de imunidade ou de infecção e, dessa forma o sorotipo 2 não consegue contaminar uma quantidade muito grande de hospedeiros uma vez que a população disponível para infecção em torno da região de inserção é pequena. A inserção do sorotipo 3 ocorre no tempo $t = 120$, que excede a soma dos tempos de permanência no estado infectado ($T_{HI} = 10$) e de imunização ($T_M = 90$) de forma que a maioria dos hospedeiros infectados pelo sorotipo 1 já se tornaram disponíveis para infecção e, como o sorotipo 2 contaminou poucos indivíduos, o sorotipo 3 infecta um grande número de hospedeiros.

Na Fig. 5.1(b) o tempo para inserção dos sorotipos é de 70 unidades de tempo. O sorotipo 1 possui o mesmo comportamento do caso anterior visto que sua propagação é livre. Comparado ao caso anterior o número de indivíduos infectados pelo sorotipo 2 tem um crescimento expressivo pelo fato do tempo de inserção se aproximar do tempo necessário ao retorno à condição de disponível dos indivíduos infectados pelo sorotipo 1. Note que a quantidade de indivíduos infectados pelo sorotipo 2 permanece baixa até que o tempo de retorno ($T_M + T_{HI} = 10 + 90$) seja atingido (o que aumenta o número de indivíduos disponíveis para infecção) e, a partir do qual o número de infectados pelo sorotipo 2 aumenta rapidamente. No momento da inserção do sorotipo 3, na região de inserção a população está distribuída entre infectados (pelos sorotipos 1 ou 2) e imunes, o que diminui a quantidade de indivíduos disponíveis para infecção pelo sorotipo 3 (além da concorrência pela infecção com os outros sorotipos ainda presentes) prejudicando a disseminação do sorotipo 3, o que explica sua curva de infecção apresentar o menor pico.

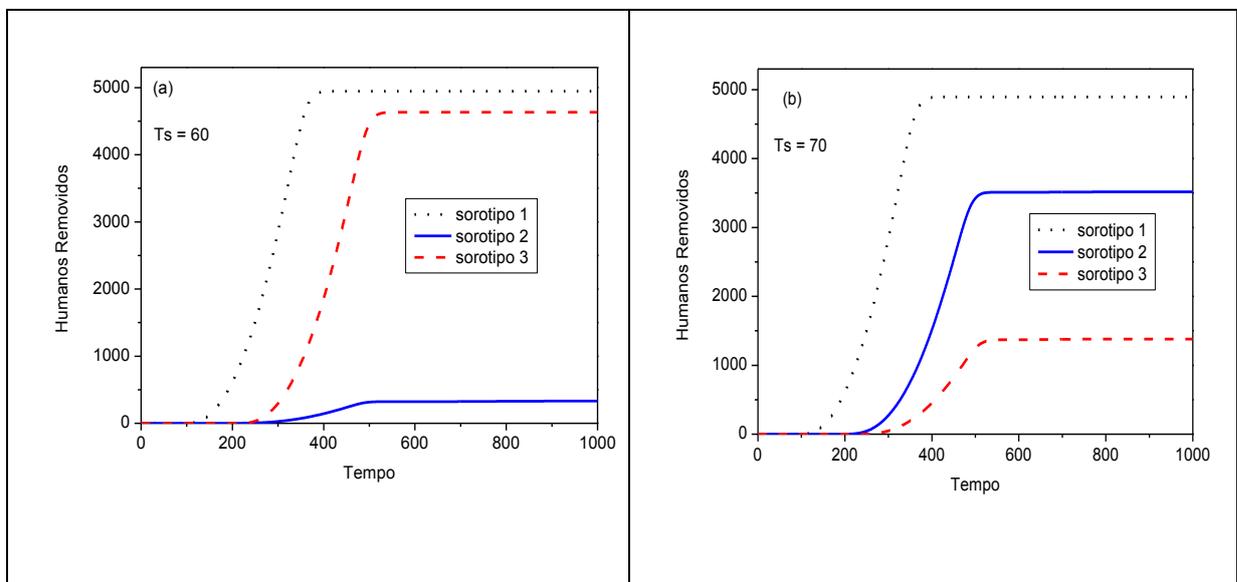
A Fig. 5.1(c) ilustra o caso para tempo de inserção dos sorotipos em 80 unidades. Neste caso o sorotipo 2 encontra uma grande quantidade de indivíduos disponíveis para a infecção proveniente da soma do número de não infectados e recuperados da infecção pelo sorotipo 1. Como sorotipo 2 é inserido num passo de tempo mais avançado pode infectar indivíduos recém saídos do estado de imunidade e que não estariam disponíveis se o sorotipo 2 houvesse sido inserido antes (como no caso $t = 70$) o que diminui a quantidade de indivíduos disponíveis para infecção pelo sorotipo 3 que, concorrendo com as infecções pelos sorotipos 1 e 2 ainda ativas no sistema, infecta quantidade muito pequena de indivíduos.

A Fig. 5.1(d) mostra o comportamento do sistema para tempo de inserção dos sorotipos em 90 unidades de tempo. Neste caso, na região do ponto de inserção é transcrito o tempo necessário para que os hospedeiros que contraíram o sorotipo 1 voltem para o estado de suscetível; a concorrência entre os sorotipos 1 e 2, embora ainda exista, é pequena o que torna o pico de infecção do sorotipo 2 bem próximo ao do sorotipo 1. Da mesma forma, o sorotipo 3 inserido no tempo $t = 180$ concorre levemente com os sorotipos inseridos anteriormente o que torna seu pico perceptível, porém um pouco abaixo daquele para o sorotipo 2.

5.2.2. População atingida: Removidos

A quantidade de infectados ao longo do tempo fornece uma visão da dinâmica do processo de infecção. Da forma como foi descrita acima, esta é uma grandeza instantânea que não fornece a quantidade de indivíduos infectados durante todo o processo. Por outro lado a análise do número de indivíduos removidos para cada sorotipo fornece uma medida da quantidade total de indivíduos infectados do início ao final do processo de espalhamento.

Os gráficos apresentados na figura 5.5 apresenta a evolução da quantidade de hospedeiros removidos para os três sorotipos na rede para os tempos de inserção discutidos acima.



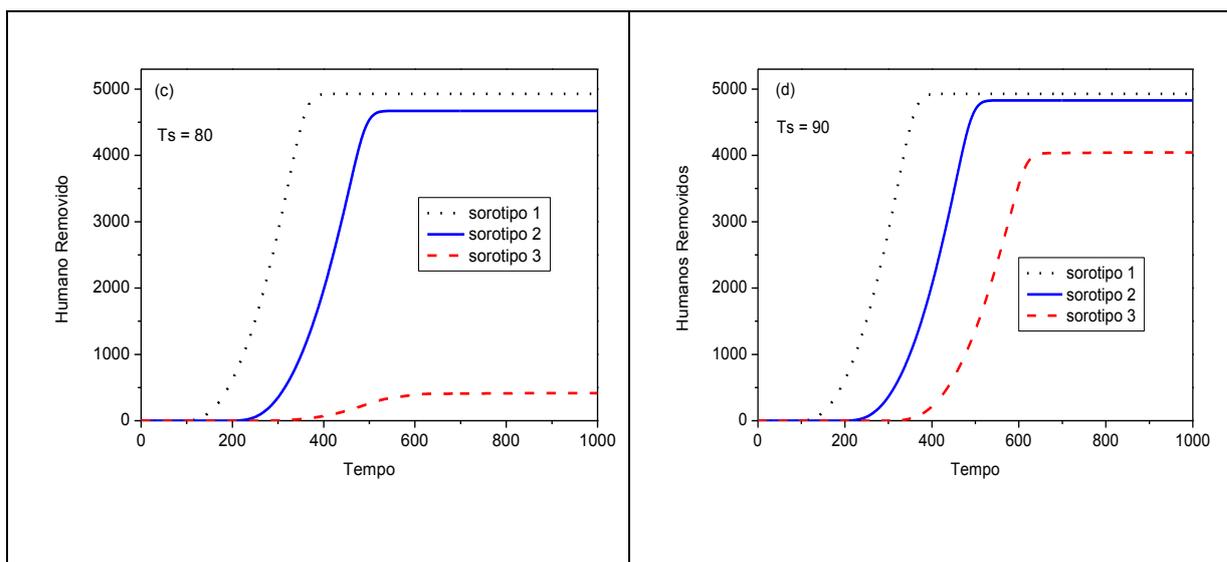


Figura 5.2: Quantidade de hospedeiros removidos para 3 sorotipos na doença em relação ao tempo da simulação.

No total, o tempo necessário para que um hospedeiro fique removido para algum sorotipo é 100 unidades de tempo após a infecção uma vez que ele permanece 10 unidades de tempo no estado de infectado e 90 unidades de tempo no estado de imunidade temporária.

A Fig. 5.2(a) apresenta os resultados para tempo de inserção dos sorotipos em 60 unidades de tempo. A partir do tempo $t = 100$ os indivíduos imunes, infectados pelo sorotipo 1 começam a passar para o estado de removido, a curva cresce rapidamente e se estabiliza para tempos longos. O nível de estabilização corresponde à quantidade de indivíduos infectados durante o processo uma vez que, para tempos longos a propagação da infecção é extinta e os infectados deixam o estado de imunidade. Através desta figura se percebe que o sorotipo 1 atinge toda a população. O sorotipo 2 infecta poucos hospedeiros por sofrer com a concorrência da grande quantidade dos infectados pelo sorotipo 1, e assim curva que indica o número de indivíduos removidos ao sorotipo 2 estabiliza-se para uma pequena fração da população. Por outro lado, devido à baixa concorrência o sorotipo 3 infecta um número elevado de hospedeiros. Importante destacar que a curva para o sorotipo 2 leva mais tempo para se estabilizar pelo fato que o sorotipo é transmitido para poucos indivíduos, em “brechas” não ocupadas pelos outros sorotipos e desse modo ele pode permanecer mais tempo presente na população, porém contaminando um número pequeno de hospedeiros, conforme mostrado no seção anterior para o caso de percolação na rede.

As Fig. 5.2(b-d) mostram o número de indivíduos removidos devido à infecção por cada sorotipo para os tempos de inserção $T_S = 70, 80$ e 90 . Através dos gráficos pode ser observado que, com exceção do sorotipo 1 para o qual o espalhamento ocorre praticamente sem concorrência, cada sorotipo atinge uma fração diferente da população e que a quantidade de indivíduos infectados depende do intervalo de tempo entre as exposições da população aos diferentes sorotipos. Independentemente de valor de T_S todas as curvas possuem mesmo formato e a tendência é que os níveis para os quais elas se estabilizam aproximem-se conforme for aumentando o intervalo de tempo de inserção dos sorotipos uma vez que para intervalos longos ocorrem epidemias independentes para cada sorotipo.

5.2.3. Distribuição de estados finais para 3 sorotipos

A análise apresentada acima fornece informação sobre a quantidade de indivíduos infectados pelos respectivos sorotipos, porém, a partir destes dados não é possível obter informações sobre os indivíduos que foram infectados mais de uma vez. Para obter esta informação o estado relativo de cada indivíduo a cada um dos sorotipos foi avaliado usando os rótulos e os estados descritos na tabela 4.4 do capítulo anterior. Na figura 5.3 é mostrado o número de elementos $N(k)$ em cada um dos estados k , para os tempos de inserção 60, 70, 80 e 90 (ao final da simulação). Por motivo de clareza a tabela de rotulação de estados é reproduzida abaixo.

Tabela 4.4: Estados finais para 3 sorotipos.

k	Estado final		
0	S_1	S_2	S_3
1	R_1	S_2	S_3
2	S_1	R_2	S_3
3	S_1	S_2	R_3
4	R_1	R_2	S_3
5	R_1	S_2	R_3
6	S_1	R_2	R_3
7	R_1	R_2	R_3

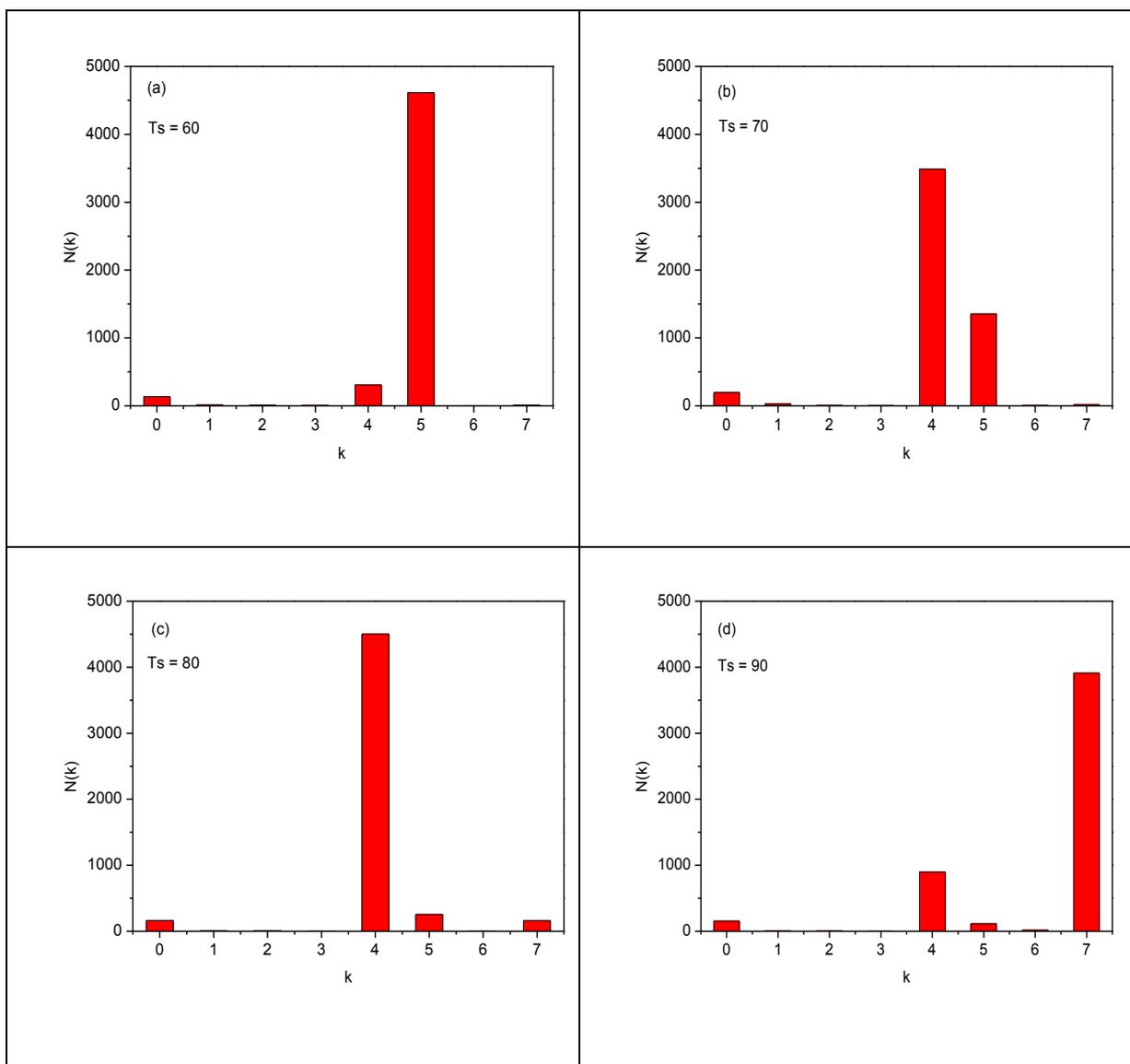


Figura 5.3: Quantidade de indivíduos nos respectivos estados finais para simulações com 3 sorotipos.

Importante observar que o sorotipo 1 entra na população com todos os indivíduos suscetíveis e infecta quase todos da população. Por essa razão os rótulos que envolvem infectados com o sorotipo 1 aparecem com maior frequência. A Fig. 5.3 (a) mostra a distribuição de estados para tempo de inserção dos sorotipos em 60 unidades de tempo. O estado de rótulo 5 aparece com maior frequência e domina quase toda população. Este estado representa os indivíduos com múltipla infecção que contraíram os sorotipos 1 e 3, e que são os dois sorotipos responsáveis pelas epidemias mostradas na figura 5.1. Ocorreram outras ocorrências significativas (embora pequenas) relacionadas ao número de elementos que, além

do sorotipo 1 contraíram o sorotipo 2 (estado $k = 4$) ou que permanecem suscetíveis a todos os sorotipos.

A Fig. 5.3 (b) apresenta os resultados para tempo de inserção em 70 unidades de tempo. Os sorotipos que mais infectaram foram os sorotipos 1 e 2, e conseqüentemente o rótulo 4 que representa indivíduos infectados pelo sorotipo 1 e 2 apresenta maior frequência de ocorrência, enquanto o sorotipo 3 que infectou quantidade menor de indivíduos aparece com frequência menor quando combinado com o sorotipo 1 ($k = 5$). Ressalta-se ainda que como os três sorotipos propagam-se de maneira significativa (atingindo uma fração não desprezível da população) alguns indivíduos são contaminados pelos três sorotipos ($k = 7$). A Fig. 5.3 (c) mostra que com a drástica redução da propagação do sorotipo 3 para tempo de inserção $T_s = 80$ a grande maioria dos indivíduos é infectada pelos sorotipos 1 e 2, marcado pela predominância do estado $k = 4$. Por outro lado, com o aumento do tempo de inserção as epidemias tendem a ficar independentes e os três sorotipos podem ser propagar pelo sistema. Isto pode ser visto na Fig. 5.3 (d) para $T_s = 90$. Neste caso os três sorotipos infectam parcela significativa da população e o estado de maior frequência revela que a maioria dos indivíduos contraem os três sorotipos.

5.3. Propagação de 4 sorotipos

Nesta seção são discutidos os casos para propagação de 4 sorotipos considerando diferentes tempos de inserção. Foram realizadas simulações conforme os dados indicados na tabela 5.1 com intervalos de tempo de inserção dos sorotipos $T_s = 45, 60, 70, 80, 90, 120$. Após a análise dos dados, alguns casos representativos que ilustram o comportamento do sistema foram selecionados. Desta forma os resultados para os tempos de inserção $T_s = 60, 70, 80, 90$ são apresentados e discutidos a seguir.

5.3.1. Dinâmica da infecção

O primeiro caso a ser avaliado é a influência que o tempo de inserção de um novo sorotipo sobre número de hospedeiros infectado ao longo do tempo. Na figura 5.4 são mostrados os gráficos da quantidade de indivíduos infectados para cada um dos quatro sorotipos em cada instante de tempo da simulação.

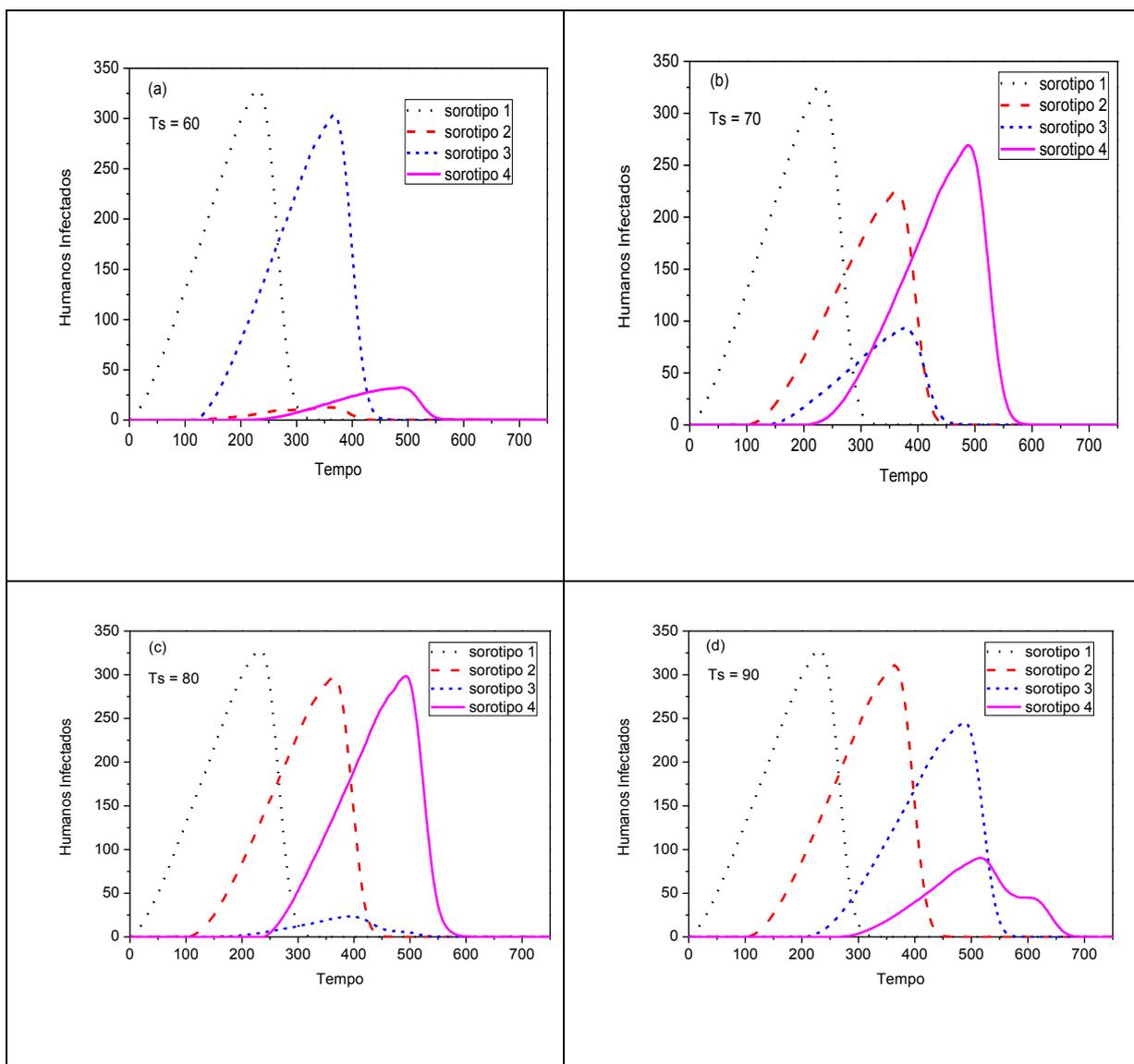


Figura 5.4: Quantidade de hospedeiros infectados para 4 sorotipos na doença em relação ao tempo da simulação.

Todos os resultados apresentados na figura 5.4 para os três primeiros sorotipos inseridos na rede foram iguais aos apresentados anteriormente na seção 5.2.1 para o caso de três sorotipos, ou seja, para o caso da dinâmica da infecção a situação de propagação de 4 sorotipos contém a situação de propagação de 3 sorotipos. Isso se deve pelo fato dos parâmetros de simulação coincidirem e a entrada do sorotipo 4 ser o último da simulação, não interferindo diretamente no comportamento das curvas dos outros sorotipos.

A Fig. 5.4(a) apresenta os dados para tempos de inserção dos sorotipos em 60 unidades de tempo. O sorotipo 1 continua infectando uma quantidade muito alta de hospedeiros pois ele é primeiro a ser inserido na população e sua propagação é livre. Com tempo de inserção baixo ($t = 60$) há uma grande quantidade de hospedeiros no estado de imunidade ou de infecção e, dessa forma o sorotipo 2 não consegue contaminar uma quantidade muito grande de hospedeiros. A inserção do sorotipo 3 ocorre no tempo $t = 120$, que excede a soma dos tempos de permanência no estado infectado ($T_{HI} = 10$) e de imunização ($T_M = 90$) de forma que a maioria dos hospedeiros infectados pelo sorotipo 1 já se tornaram disponíveis para infecção e o sorotipo 3 infecta um grande número de hospedeiros. Já o sorotipo 4 apresenta (em relação ao sorotipo 3) o mesmo comportamento que sorotipo 2 (em relação ao sorotipo 1). Com tempo de inserção de $t = 180$ muitos hospedeiros contraíram o sorotipo 3 que apenas começam a migrar para o estado suscetível e dessa forma o sorotipo 4 tem uma concorrência muito alta e acaba contaminando uma pequena parte dos hospedeiros.

Na Fig. 5.4(b) o tempo para inserção dos sorotipos é de 70 unidades de tempo. Os sorotipos 1, 2 e 3 possuem o mesmo comportamento do caso anterior e da seção 5.2.1. O sorotipo 1 contamina maior número de hospedeiros visto que sua propagação é livre. O sorotipo 2 tem um crescimento expressivo pelo fato do tempo de inserção se aproximar do tempo recuperação dos hospedeiros infectados pelo sorotipo . No momento da inserção do sorotipo 3, ele sofre forte concorrência de infectados pelo sorotipo 1 e 2, o que diminui a quantidade de indivíduos disponíveis para infecção pelo sorotipo 3. Na entrada do sorotipo 4 o tempo de imunidade dos hospedeiros infectados pelo sorotipo 1 já passou, enquanto para o sorotipo 2 está bem próximo do tempo de recuperação e como sorotipo 3 infecta um número pequeno de hospedeiros, o sorotipo 4 consegue infectar uma grande quantidade de hospedeiros.

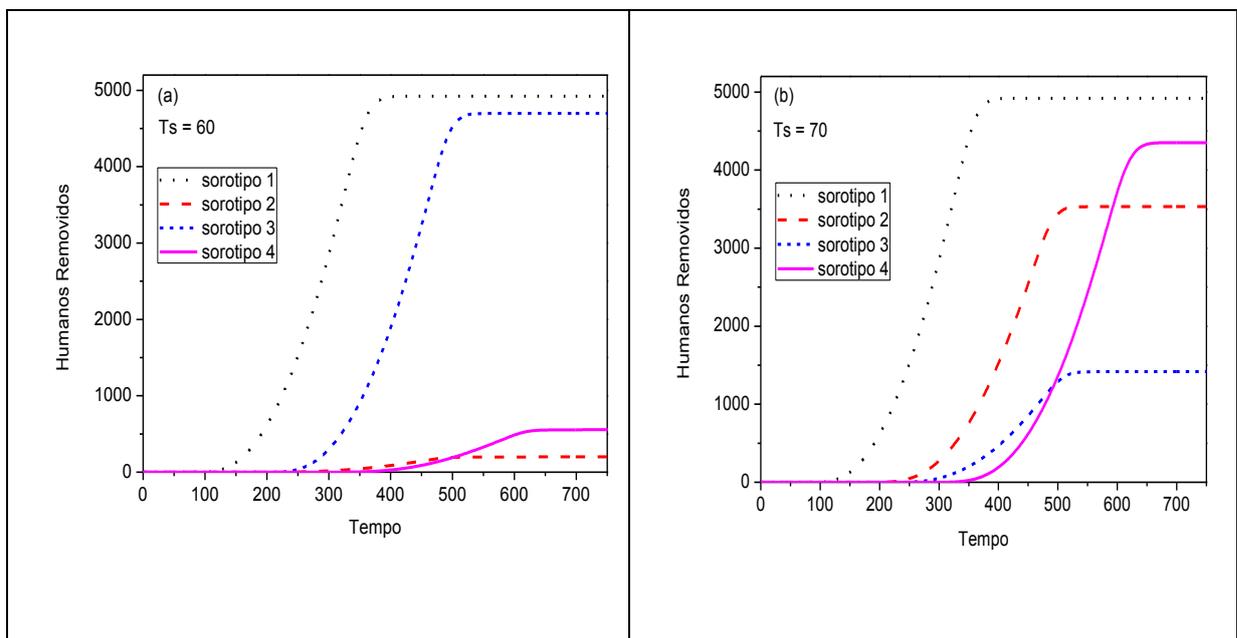
A Fig. 5.4(c) ilustra o caso para tempo de inserção dos sorotipos em 80 unidades. Para o sorotipo 1, 2 e 3 se observam os mesmos comportamentos apresentados na seção 5.2.1: o sorotipo 1 contamina muitos hospedeiros, o sorotipo 2 é inserido num passo de tempo mais avançado pode infectar indivíduos recém saídos do estado de imunidade, o que diminui a quantidade de indivíduos disponíveis para infecção pelo sorotipo 3 que concorre com as infecções pelos sorotipos 1 e 2. O sorotipo 4 é inserido no $t = 240$, tempo grande o bastante para que hospedeiros infectados pelo sorotipo 1 e 2 já estejam voltando para o estado de

suscetíveis e como o sorotipo 3 infecta poucos hospedeiros, o sorotipo 4 sofre pouca concorrência, infectando uma quantidade grande de hospedeiros se aproximando inclusive do pico do sorotipo 1.

A Fig. 5.4(d) mostra o comportamento do sistema para tempo de inserção dos sorotipos em 90 unidades de tempo. Como citado na seção 5.2.1 o tempo de inserção é alto e conforme os sorotipos são inseridos eles sofrem pouca concorrência dos sorotipos inseridos anteriormente. Conforme o tempo de inserção torna-se é aumentado maior é a tendência a todos picos terem a mesma altura.

5.3.2. População atingida: Removidos

O número de indivíduos infectados ao longo do tempo fornece uma visão da dinâmica do processo de infecção. Os gráficos apresentados na figura 5.5 apresenta a evolução da quantidade de hospedeiros removidos para os quatro sorotipos na rede para os tempos de inserção discutidos acima.



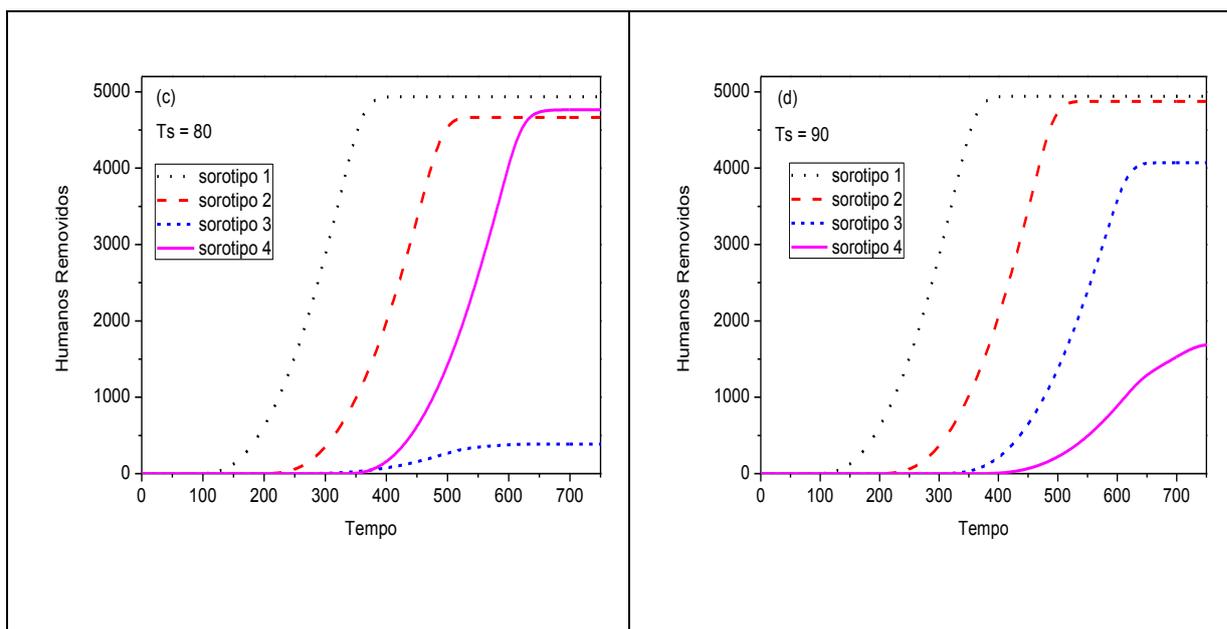


Figura 5.5: Quantidade de hospedeiros removidos para 4 sorotipos na doença em relação ao tempo da simulação.

Como no caso de propagação de 3 sorotipos o tempo necessário para que um hospedeiro fique removido para algum sorotipo é 100 unidades de tempo após a infecção uma vez que ele permanece 10 unidades de tempo no estado de infectado e 90 unidades de tempo no estado de imunidade temporária. Novamente as simulações com quatro sorotipos tiveram comportamento semelhante para os sorotipos 1, 2 e 3 da seção 5.2.2.

A Fig. 5.5(a) apresenta os resultados para tempo de inserção dos sorotipos em 60 unidades de tempo. A partir do tempo $t = 100$ os indivíduos imunes, infectados pelo sorotipo 1 começam a passar para o estado de removido, a curva cresce rapidamente e se estabiliza para tempos longos. O sorotipo 2 infecta poucos hospedeiros por sofrer com a concorrência da grande quantidade dos infectados pelo sorotipo 1, e assim curva para o sorotipo 2 estabiliza-se para uma pequena fração da população. Já o sorotipo 3 infecta um número elevado de hospedeiros já que concorre com poucos infectados. O sorotipo 4 sofre com a concorrência do sorotipo 3 e infecta quantidade pequena de hospedeiros, porém infecta mais hospedeiros que o sorotipo 2, já que o sorotipo 2 concorre com infectados pelo sorotipo 1 que possui a maior curva, já a curva do sorotipo 3 é grande porém menor que a do sorotipo 1, fazendo que o sorotipo 4 consiga infectar um pouco mais de hospedeiros que o sorotipo 2.

As Fig. 5.5(b-d) mostram o número de indivíduos removidos devido à infecção por cada sorotipo para os tempos de inserção $T_S = 70, 80$ e 90 . Assim como na seção 5.2.2 através dos gráficos pode ser observado que, com exceção do sorotipo 1 para o qual o espalhamento ocorre sem concorrência, cada sorotipo atinge uma fração diferente da população e que a quantidade de indivíduos infectados depende do intervalo de tempo entre as exposições da população aos diferentes sorotipos.

5.3.3. Distribuição de estados finais para 4 sorotipos

Para obter informações sobre indivíduos que foram infectados mais de uma vez é coletado o estado relativo de cada indivíduo a cada um dos sorotipos, foi avaliado usando os rótulos e os estados descritos na tabela 4.4 do capítulo anterior. Na figura 5.6 é mostrado o número de elementos $N(k)$ em cada um dos estados k , para os tempos de inserção 60, 70, 80 e 90 (ao final da simulação). Para facilitar a discussão, a tabela de rotulação de estados para quatro sorotipos é reproduzida abaixo.

Tabela 4.5: Estados finais para 4 sorotipos.

Rótulo (k)	Estados finais			
0	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄
1	R ₁	S ₂	S ₃	S ₄
2	S ₁	R ₂	S ₃	S ₄
3	S ₁	S ₂	R ₃	S ₄
4	S ₁	S ₂	S ₃	R ₄
5	R ₁	R ₂	S ₃	S ₄
6	R ₁	S ₂	R ₃	S ₄
7	R ₁	S ₂	S ₃	R ₄
8	S ₁	R ₂	R ₃	S ₄
9	S ₁	R ₂	S ₃	R ₄
10	S ₁	S ₂	R ₃	R ₄
11	R ₁	R ₂	R ₃	S ₄
12	S ₁	R ₂	R ₃	R ₄

13	R ₁	S ₂	R ₃	R ₄
14	R ₁	R ₂	S ₃	R ₄
15	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄

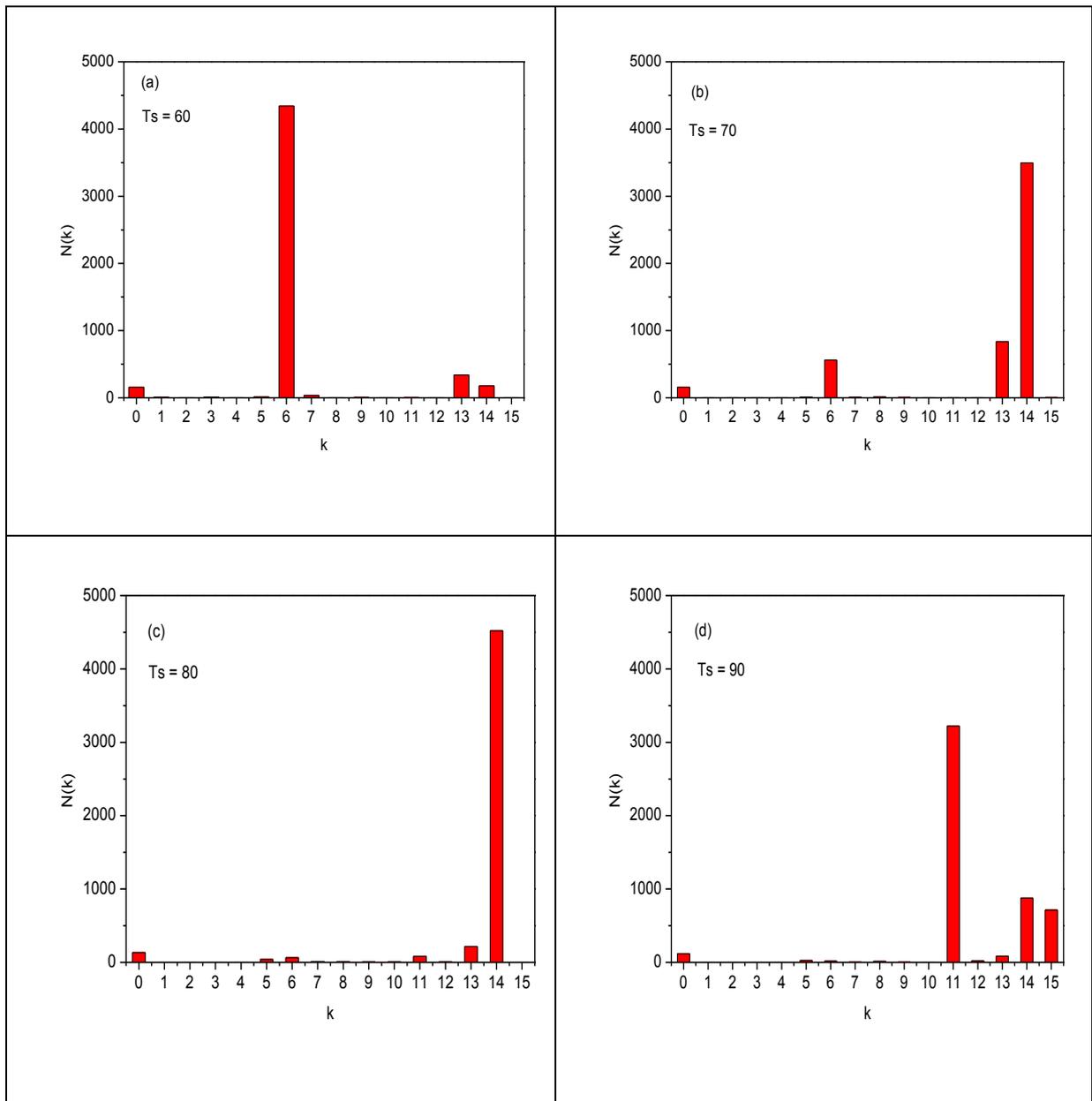


Figura 5.6: Quantidade de indivíduos nos respectivos estados finais para simulações com 4 sorotipos.

Importante observar que o sorotipo 1 entra na população com todos os indivíduos suscetíveis e infecta quase todos da população. Por essa razão os rótulos que envolvem infectados com o sorotipo 1 aparecem com maior frequência. A Fig. 5.6 (a) mostra a distribuição de estados para tempo de inserção dos sorotipos em 60 unidades de tempo. O estado de rótulo 6 aparece com maior frequência e domina quase toda população. Este estado representa os indivíduos com múltipla infecção que contraíram os sorotipos 1 e 3, e que são os dois sorotipos responsáveis pelas epidemias mostradas na figura 5.6. Houve outras ocorrências significativas que além do sorotipo 1 contraíram o sorotipo 2 e 4 e ocorrências de três sorotipos ($k = 13$ e 14) que pertencem a combinação de sorotipos 1-3-4 e 1-2-4 .

A Fig. 5.6 (b) apresenta os resultados para tempo de inserção em 70 unidades de tempo. Os rótulos que apareceram nesses dados foram os mesmos da Fig. 5.6(a) anterior, porém com diferentes frequências. Como o sorotipo 3 infectou um número bem menor de indivíduos o rótulo 6 que é combinação com o sorotipo 1 teve uma queda drástica, enquanto os sorotipos 2 e 4 infectaram muitos indivíduos e conseqüentemente para $k = 14$ houve um grande aumento de número de casos de múltipla infecção por este conjunto de sorotipos. A Fig. 5.6 (c) mostra uma redução drástica para quase todos os rótulos, com exceção do rótulo 14 que representa o caso de indivíduos que contraíram infecção para o sorotipo 1, 2 e 4 que são os sorotipos que infectaram quase toda população. Como o sorotipo 3 quase não infectou indivíduos todos rótulos que envolvem ele não apareceu. A Fig. 5.6 (d) para $T_s = 90$ corresponde a tempo de inserção alto para o qual as propagações de cada um dos sorotipos tende a tornarem-se independentes infectando um grande número de indivíduos, os rótulos que acabam se destacando são aqueles que contraem todos os sorotipos e cresce o número de indivíduos rotulados por $k = 15$.

5.4. Discussão final

Neste capítulo foram apresentados e discutidos resultados de simulações da modelagem de propagação de uma doença de múltiplos sorotipos tendo como motivação a propagação da dengue. Foram simulados os casos com 3 e 4 sorotipos da doença um variando o intervalo tempo entre as inserções dos sorotipos. Os resultados mostram que tanto para 3 quanto para 4 sorotipos o tempo de inserção influenciam para que um sorotipo cause ou não

epidemia, devido à concorrência entre as infecções por cada um dos sorotipos e as respostas imunológicas que elas desencadeiam.

6. Capítulo

Conclusão e consideração finais

A Dengue é a doença foco desse trabalho. Ela é causada pela picada do mosquito (vetor) *Aedes aegypti* infectado pelo vírus em humanos (hospedeiros) suscetíveis. O vírus causador da enfermidade inclui quatro tipos imunológicos ou sorotipos: DEN-I, DEN-II, DEN-III e DEN-IV. A infecção por um dos sorotipos confere proteção permanente para o mesmo sorotipo e imunidade parcial e temporária contra demais. Neste trabalho são apresentadas simulações computacionais de um modelo probabilístico para simulação da propagação sequencial de múltiplos sorotipos, adequado para simulação da propagação da dengue em redes de contato considerando até quatro diferentes sorotipos. As populações de hospedeiros e vetores são espalhadas em uma rede homogênea onde cada elemento representa um indivíduo vetor ou hospedeiro, que possui contato com 6 vizinhos próximos. Embora os efeitos não tenham sido explorados neste trabalho, a implementação desenvolvida neste trabalho permite também há possibilidade de inserção de ligações de longo alcance para avaliação do efeito *Small World* adicionando uma ligação extra com um indivíduo diferente dos contatos iniciais.

Para regras de transmissão os vetores são representados pelo modelo SIS [Brauer, Wu e Driessche, 2008] enquanto os hospedeiros pelo modelo SIR [Kermack e McKendrick, 1927]. A rede é constituída de N uma fração é associada a indivíduos hospedeiros, enquanto o restante é para indivíduos vetores. Inicialmente todos os indivíduos são suscetíveis, com exceção do elemento central o qual é o foco da infecção: o indivíduo é infectado e a partir de então são aplicadas as regras de propagação do modelo para múltiplos sorotipos.

Para a modelagem foram introduzidos diversos parâmetros e variáveis que levam em conta as características da rede, da infecção e da dinâmica do modelo. Neste trabalho foram apresentados e discutidos resultados de simulações para a modelagem dos múltiplos sorotipos da dengue, inseridos sequencialmente no ponto da rede, mas defasados entre si por um determinado intervalo de tempo, mantendo fixos os valores dos parâmetros da rede, as taxas de infecção e os tempos de permanência em cada estado. A intenção foi estudar o

comportamento do modelo quando os sorotipos são inseridos sequencialmente de forma que interagem entre si de forma indireta, através da imunização parcial.

Como foi avaliada apenas a influência do intervalo de tempo de inserção dos sorotipos, ou seja, apenas uma variável do modelo desenvolvido, para trabalhos futuros há necessidade de investigar a variação dos outros parâmetros do modelo como o efeito *Small World*, influência do efeito *ADE* e as diferentes proporções entre o número de vetores e hospedeiros.

Referências Bibliográficas

ALBERT. R.; BARABÁSI, A.-L. *Statistical mechanics of complex networks*. Rev. Mod.Phys., [S.1.], 2002.

ANTONIAZI, D. *Propagação de Epidemias em Redes Complexas Estruturadas*. Monografia (graduação) -Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, 2008.

BRAUER, F.; WU, J.; DRIESSCHE, P. *Mathematical Epidemiology - Lecture Notes in Mathematics / Mathematical Biosciences Subseries*, Springer, Canadá, 2008.

CASTANHA, P. M. S.; CORDEIRO M. T.; MARTELLI C. M. T.; SOUZA W. V.; MARQUES E. T. A.; BRAGA C. Force of infection of dengue serotypes in a population-based study in the northeast of Brazil. *Epidemiology and Infection*, Cambridge University, 1-9, Setembro, 2012.

CASTRO, J. N. C. *Aspectos virológicos do dengue no estado do Amazonas*. Dissertação de Pós-graduação – Universidade do estado do Amazonas, Manaus, AM, 2004.

CHIKAKI, E.; ISHIKAWA, h. *A dengue transmission model in Thailand considering sequential infections with all four serotypes*. Department of Human Ecology, Graduate School of Environmental Science, Okayama University, Okayama, Japão, 2009.

DEROUICH, M.; BOUTAYEB, A. TWIZELL, E. H.; *A modelo f dengue fever*, BioMedical Engineering Online, Inglaterra, 2003.

ESTEVA, L.; Vargas C. *Coexistence of different serotypes of dengue virus*, Mathematical Biology, J. Math. Biol. 46, 31–47 (2003), Digital Object Identifier (DOI), 1998.

GALANTE, G. *Epidemiologia Matemática e Computacional*. Cascavel: Universidade Estadual do Oeste do Paraná, fevereiro, 2008.

HOLMES, E. C.; BARTLEY, L. M.; GARNETTt, G. P. *The Emergence of Dengue Past, Present, and Future*, Biomedical Research Reports Vol.1, p. 301, 1998

HOVI, J.-P.; AHARONY, A. *Scaling and universality in the spanning probability for percolation*. Physical Review E (Statistical Physics, Plasmas, Fluids, and Related Interdisciplinary Topics), Volume 53, Issue 1, January 1996, pp.235-253.

KERMACK,W. e McKENDRICK, A. *A contribution to the mathematical theory of epidemics*. Proceedings of the Royal Society of London Series A Mathematical and Physical Sciences, A115:700–721, 1927.

MAIA, L.; VANSETTO, E.; ZARA, R. *Investigação Computacional de Modelos Epidemiológicos usando o ambiente de modelagem Vensim*, Encontro em Computação Aplicada, Cascavel- PR, 2011.

MEDINA, A.; CHWIF, L. *Modelagem e Simulação de Eventos Discretos Teoria & Aplicações*, capítulo 9: Tópicos Adicionais em Simulação, 220 - 225, Livros Simulação, 3 edição, 2010.

MELLO, Braulio. *Modelagem e Simulação de Sistemas*. Santo Ângelo: Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, outubro, 2001.

NEWMAN, M.; BARABÁSI A.-L.; Watts, D.; *The structure and dynamics of networks*, Vol. 1, Princeton University Press, New Jersey, 2006.

PAN, C. Z. *Epidemiologia Matemática: conceitos, processos e modelos*. Monografia (graduação) – Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, 2007.

SHIRLEY, M. D. F.; RUSHTON, S. P. *The impacts of network topology on disease spread*. Institute for Research on Environment and Sustainability, University of Newcastle upon Tyne. Ecological Complexity 2, 2004, 2005.