

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

**Influência da reclusão de indivíduos como estratégia de
prevenção e controle de espalhamento de doenças**

Eduardo Vansetto

CASCADEL

2015

EDUARDO VANSETTO

**INFLUÊNCIA DA RECLUSÃO DE INDIVÍDUOS COMO ESTRATÉGIA
DE PREVENÇÃO E CONTROLE DE ESPALHAMENTO DE DOENÇAS**

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

2015

EDUARDO VANSETTO

**INFLUÊNCIA DA RECLUSÃO DE INDIVÍDUOS COMO ESTRATÉGIA
DE PREVENÇÃO E CONTROLE DE ESPALHAMENTO DE DOENÇAS**

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, 03 de Fevereiro de 2016.

Às vezes a felicidade demora a chegar/Aí é que a gente não pode deixar de sonhar/Guerreiro não foge da luta e não pode correr/Ninguém vai poder atrasar quem nasceu pra vencer.

(Ta escrito - Revelação)

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer as duas pessoas que são base da minha vida, meus pais (Egídio Vansetto e Lair Fátima dos Santos Vansetto). Nunca poderei agradecer tudo que eles fizeram por mim, desde pequeno fizeram o possível e impossível para que não faltasse nada pra mim, são os responsáveis pela formação que tenho hoje e que levarei para vida inteira. O apoio deles me auxiliaram e estiveram ao meu lado em todos os momentos difíceis. Nunca disse isso pessoalmente para eles, mas sem sombra de dúvidas são as pessoas que mais AMO nessa vida, são os melhores exemplos de pessoas de bem que eu tive na minha vida e me orgulho muito de ser filho deles.

Outras duas pessoas que jamais deixaria de agradecer, que sempre estiveram do meu lado, minhas irmãs (Gessica Vansetto e Simone Vansetto). Não posso dizer que minhas mães são um exemplo a ser seguido, ou alguém em quem me espelhei para ser o que sou hoje, pois afinal, tenho um excelente bom senso, mas sei que elas influenciaram muito, amo elas, e não consigo imaginar como seria minha infância sem elas. AMO vocês suas mal caráter.

Minha namorada Dieli, o melhor presente que a vida poderia ter me dado. Obrigado meu amor por tudo o que você transformou na minha vida. Obrigado pelo teu carinho, tua alegria, tua atenção, tua vibração com as minhas conquistas e teu ombro em cada momento difícil que você ajudou a atravessar. Sem você, essa conquista não teria o mesmo gosto. Obrigado meu amor. Te amo. Agradeço também a toda a tua família, teus pais Celso e Neiva, o meu cunhado Ronny e a Renata. Agradeço também meus tios, primos e avós que acompanharam essa fase da minha vida. A vocês, obrigado por tudo.

Aproveitando o momento de lembranças antigas, gostaria de agradecer ao meus amigos de infância (Daniel Grisa, Darlan Grisa, Fernando Martins dos Santos e Vinicius Vansetto) que foram meus amigos mais próximos e, até hoje, de muita confiança, Obrigado, vocês também fazem parte disso.

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

Gostaria de agradecer também a galera do Lage club (Diego Peliser, Thiago Pessini, Daniel Bortouzzi, Rodrigo Senger, Vitor Augusto Pozzan) pela parceria durante a faculdade, pela honra de morar com vocês e, é claro, pelo Trinkage Lage, O MELHOR EVENTO.

Agradeço também por todos que conheci durante esse meu período de vida acadêmica e que, de maneira direta ou indireta, me apoiaram no caminho até aqui. Os amigos que fiz em outra faculdade, que foram meus amigos nos primeiros anos aqui em Cascavel, os amigos que fiz na Unioeste, em especial os que me ajudaram de maneira substancial para eu chegar onde estou hoje (Thiago Faino, Astério Junior Nurenberg, Leandro Maia, Gustavo Catarino da Costa, Alexandre Luiz da Borba Silva, Thales Bertaglia). e também a todos os meus professores, por tudo o que me ensinaram em todos esses anos, e em especial a Adriana Postal, André Luiz Brun, Edmar Bellorini e Reginaldo A. Zara que, além do conhecimento que me passaram, são pessoas que sempre irei considerar como exemplo de profissionalismo.

E por último, mas não menos importante, agradecer a Deus e a todas as pessoas que oraram por mim, por todo de bom que aconteceu e acontecerá em minha vida.

Lista de Figuras

2.1	Diagrama esquemático do modelo compartimental estocástico de Legrand Extraído de Legrand et al (2006).	11
2.2	Regras de transmissão do modelo compartimental estocástico de Legrand Extraído de Legrand et al.(2006)..	12
3.1	Matriz de representação espacial da rede de contato com 9 elementos rotulados de 1 a 9 e condições de fronteira..	18
3.2	Diagrama esquemático do Modelo SEIR com quarentena de latentes e infecciosos..	22
4.1	Diagrama esquemático de visão geral do sistema.	25
4.2	Arquivo contendo dados de entrada.	26
4.3	Porção do arquivo de saída de dados.	27
4.4	Interface do simulador.	28
4.5	Diagrama de fluxo da implementação.	29
4.6	Diagrama WBS para gerência de projeto.	32
5.1	Quantidade de indivíduos infecciosos para diferentes taxas de isolamento de infecciosos como função do ao tempo, sem isolamento de indivíduos expostos..	37
5.2	Quantidade de indivíduos suscetíveis para diferentes taxas de isolamento como função do tempo..	39
5.3	Quantidade de indivíduos infecciosos para diferentes taxas de isolamento em relação ao tempo da simulação.	41
5.4	Quantidade de indivíduos infecciosos para diferentes taxas de isolamento em relação ao tempo da simulação para o trabalho de Vansetto (2015).	42

Lista de Tabelas

2.1	Definição dos parâmetros do modelo compartimental de Legrandet al.	12
2.2	Aspectos epidemiológicas de dois surtos epidêmicos.	13
3.1	Representação de vizinhança de elementos da rede.	19
3.2	Possíveis estados em relação a doença.	21
3.3	Definição dos parâmetros do modelo.	22
5.1	Entrada de dados para os testes de quarentena.	35

Lista de Símbolos

1. Lista de símbolos para modelo de Legrandet al.

β_I	Coeficiente de transmissão na comunidade
β_H	Coeficiente de transmissão dentro do hospital
β_F	Coeficiente de transmissão durante os funerais
θ_1	Calculado de modo que $\theta\%$ dos casos infecciosos são hospitalizadas
δ_1, δ_2	Calculadas de modo que a proporção global de letalidade seja δ
A	Inversa do tempo médio de incubação da doença (latência)
γ_h^{-1}	Intervalo de tempo médio a partir de início dos sintomas até a hospitalização
γ_{dh}^{-1}	Intervalo de tempo médio a partir de internação até a morte
γ_i^{-1}	Duração média do período infeccioso para os sobreviventes
γ_{ih}^{-1}	Tempo médio, a partir de internação, para acabar o período de infecciosidade dos sobreviventes.
γ_f^{-1}	Duração média do período a partir da confirmação da morte até o enterro
N	Tamanho da população
Θ	Porcentagem de casos hospitalizados
Δ	Taxa de letalidade (porcentagem)
T	Tempo em que a intervenção é realizada em relação ao início da epidemia

2. Lista de símbolos do modelo com quarentena

λ_E	Probabilidade de que um indivíduo suscetível em contato com um indivíduo infectado seja infectado.
λ_{QE}	Probabilidade de que um indivíduo no estado exposto seja colocado em quarentena.
λ_{QI}	Probabilidade de que um indivíduo em estado infeccioso seja colocado em quarentena.
$T_E = \lambda_I^{-1}$	Tempo de latência da infecção além do qual o indivíduo passa do estado exposto ao estado infectado.
$T_I = \lambda_R^{-1}$	Tempo que um indivíduo infeccioso permanece apto para transmitir a infecção, além do qual o indivíduo passa do estado exposto para o estado removido.
$T_{QR} = \lambda_{QR}^{-1}$	Tempo de permanência em isolamento (quarentena) além do qual o indivíduo passa do estado exposto para o estado removido.
N	Quantidade de elementos no vetor
V	Vetor de indivíduos
I	Rótulo de identificação do elemento na matriz espacial
M	Estado do indivíduo e relação a doença
t_m	Tempo associado a mudança entre estados
t_p	Tempo de permanência do indivíduo em um estado específico
C	Elemento no vetor
L	Tamanho da linha de matriz quadrada de representação espacial
ρ_E	Porcentagem inicial de indivíduos expostos na rede de contato
N_{sim}	Número de diferentes configurações iniciais de população

ρ_I Porcentagem inicial de indivíduos infecciosos na rede de contato
 T Tempo de simulação

Sumário

AGRADECIMENTOS	V
LISTA DE FIGURAS	VII
LISTA DE TABELAS	VIII
LISTA DE SÍMBOLOS	IX
1. LISTA DE SÍMBOLOS PARA MODELO DE LEGRANDET AL.	IX
2. LISTA DE SÍMBOLOS DO MODELO COM QUARENTENA	IX
SUMÁRIO	XI
RESUMO	XIII
CAPÍTULO 1	1
INTRODUÇÃO	1
1.1. CONCEITOS BÁSICOS SOBRE O EBOLA	3
1.2. PROCESSO DE TRANSMISSÃO DE DOENÇAS.....	4
1.3. TRANSMISSÃO DO VÍRUS EBOLA	6
CAPÍTULO 2	8
MODELAGEM EPIDEMIOLÓGICA	8
2.1. O MODELO EPIDEMIOLÓGICO DE J. LEGRAND PARA O EBOLA	10
2.1.1. INTRODUÇÃO AO MODELO DE LEGRAND	10
2.1.2. CENÁRIOS DE SIMULAÇÃO DO MODELO DE LEGRAND	12
2.2. DISCUSSÃO FINAL	16
CAPÍTULO 3	17
MODELO EPIDEMIOLÓGICO DE PROPAGAÇÃO COM QUARENTENA	17
3.1. INTRODUÇÃO	17
3.2. REPRESENTAÇÃO E CONSTRUÇÃO DA REDE	18
3.2.1 IDENTIFICAÇÃO DE ELEMENTOS E CONDIÇÕES DE FRONTEIRA.....	18
3.2.2. IDENTIFICAÇÃO DOS ESTADOS.....	20
3.3. APRESENTAÇÃO DO MODELO	21
CAPÍTULO 4	24
ESTRUTURAÇÃO DO MODELO EM NÍVEL DE IMPLEMENTAÇÃO	24
4.1. PROCESSO DE SIMULAÇÃO.....	24
4.1.1. VISÃO GERAL.....	25
4.2 SIMULAÇÃO DO PROCESSO EPIDEMIOLÓGICO.....	28
4.2.1. APLICAÇÃO DAS REGRAS DE INTERAÇÃO DO MODELO.....	30
4.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	31
CAPÍTULO 05	34

PROPAGAÇÃO DE INFECÇÃO COM QUARENTENA	34
5.1. APRESENTAÇÃO DOS DADOS DE ENTRADA.....	34
5.2 ISOLAMENTO DE INFECCIOSOS	36
5.2.1. DINÂMICA DA INFECÇÃO	36
5.2.2. IMPACTO NA POPULAÇÃO	38
5.2.3 ISOLAMENTO DE EXPOSTOS E INFECCIOSOS	40
5.2.4 MODELO DETERMINÍSTICO	42
5.3. DISCUSSÃO FINAL.....	43
CAPÍTULO 6.....	44
CONSIDERAÇÃO FINAIS	44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45

Resumo

Neste trabalho, é utilizado um modelo estocástico discreto do tipo SEIR (suscetível - exposto - infeccioso - recuperado) definido sobre uma rede discreta, no intuito de captar a natureza estocástica das transições entre estados relativo a uma doença em indivíduos de uma população e investigar o efeito do isolamento de indivíduos desta população sobre o processo de espalhamento de uma doença com transmissão direta em um sistema interagente. O modelo é adaptado para estimar o efeito do isolamento de indivíduos infecciosos de um ciclo epidêmico para um surto uma doença tipo Ebola. Para isso, uma variável relativamente simples é introduzida no modelo SEIR original, o que permite gerar intervenções na epidemia para simular o isolamento. Desta forma, este trabalho tem como objetivo estudar o impacto do isolamento de indivíduos processo epidemiológico geral.

Neste trabalho, as populações são representadas em uma rede discreta, e a propagação da doença é investigada através da implementação e simulação computacional de um modelo epidemiológico matemático de transmissão direta. Para isso é implementado um modelo epidemiológico compartimental do tipo SEIR, adaptado para considerar estados de Quarentena, permitindo extensão para Quarentena preventiva e definido sobre redes de contato. Os resultados aqui discutidos considera o uso de isolamento de indivíduos infecciosos e expostos do processo epidêmico como métodos de controle da doença e são obtidos a partir da simulação e análise de diferentes cenários epidêmicos.

A implementação utiliza o Método de Monte Carlo para explorar a distribuição dos parâmetros iniciais de diferentes formas, e possuir alguns parâmetros que podem ser explorados e controlados pelo usuário.

Os resultados mostram que o aumento da taxa de isolamento de indivíduos infecciosos afeta a dinâmica do espalhamento de diferentes maneiras. O isolamento utilizando taxas medianas impactaram numa redução considerável da epidemia, e as taxas mais altas mostram um grande controle da doença.

Palavras-chave: Epidemiologia, Quarentena, Ebola, SEIR.

Capítulo 1

Introdução

O comportamento dinâmico de doenças infecciosas propagando-se em uma população pode ser investigado de maneira teórica ou através de experimentos computacionais utilizando redes de contato. Na teoria uma rede é um grafo representado por um conjunto de nós ligados por arestas. Os nós (ou vértices) podem representar indivíduos em uma população enquanto as arestas do grafo podem ser associadas a contatos entre os indivíduos determinados pelas suas relações entre eles. O conjunto de vértices e arestas formam, então, uma rede de contato. Processos desenvolvidos em redes de contato têm atraído a atenção de pesquisadores de diferentes áreas (CALDARELLI, 2007). Estas redes permitem representar interações que são essenciais para a compreensão do comportamento coletivo de elementos em um ambiente e das relações entre eles, focalizando a estrutura das interações e a arquitetura geral do sistema ao invés de descrever os elementos individualmente. Estas informações essenciais são praticamente indetectáveis quando se utiliza técnicas convencionais de investigação como modelos determinísticos baseados em equações diferenciais com derivadas temporais.

No contexto epidemiológico, uma flutuação acentuada acima do valor médio de incidência de uma doença, em uma população específica de uma determinada região em um curto intervalo de tempo, pode ser considerada como uma epidemia. A epidemiologia é a ciência que estuda o processo saúde-doença e seus fatores determinantes, e propõe estratégias de intervenção para controle e/ou erradicação da doença. A epidemiologia matemática, por sua vez, pode ser considerada um ramo da epidemiologia que investiga o processo epidemiológico através de modelos matemáticos, cujos parâmetros e variáveis buscam capturar os aspectos mais importantes do processo de espalhamento de uma doença (BRAUER, WU e DRIESSCHE, 2008).

O processo epidêmico desencadeia-se conforme as características biológicas da enfermidade as quais determinam as regras de transmissão usadas na modelagem (NEWMAN, BARABÁSI e WATTS, 2006). Neste trabalho é utilizado um modelo epidemiológico definido sobre uma rede de contatos, no intuito de investigar o efeito da

reclusão através de quarentena de indivíduos de uma população sobre o processo de espalhamento de uma doença de transmissão direta.

Transmissão direta é a transferência rápida do agente etiológico (agente causador da doença), ocorrendo sem a interferência de veículos transmissores intermediários. Como exemplo de doença de transmissão direta, podemos citar a doença causada pelo vírus Ebola, que serve de elemento motivador desta investigação. A infecção por Ebola pode ser causada pelo contato com sangue, suor, saliva ou outros fluidos corporais de pessoas ou animais contaminados. Uma vez que uma pessoa é infectada pode demorar entre 7 e 21 dias para manifestar os primeiros sintomas (OKWARE et al., 2002). A doença é infecciosa entre hospedeiros portadores, sendo assim, caracterizada como uma doença de transmissão direta.

Na modelagem do processo de espalhamento as regras de transição entre estados dos indivíduos em relação à doença definem um modelo epidemiológico. Um modelo utilizado é o modelo epidemiológico SEIR, caracterizado pelos estados Suscetível, Exposto, Infeccioso e Recuperado. Nesta notação cada indivíduo pode estar em apenas um dos quatro estados possíveis. O hospedeiro suscetível (S) exposto ao vírus passa a um estado latente (E) (infectado, porém, sem manifestação de sintomas e sem a capacidade de transmitir a doença) e, alguns dias após a exposição (ou seja, após o período de incubação) passa ao estado infeccioso (I) (infectado e apto a transmitir o vírus). É muito improvável que o Ebola seja transmitido durante o período de incubação, por isso há pouca chance de transmissão de Ebola enquanto o paciente não manifestar os sintomas. Após o estado infeccioso, o indivíduo passa para o estado removido (R) (recuperado ou morto).

O objetivo que motiva este trabalho é o de apresentar um modelo discreto, implementado em linguagem de programação Java, que além de simular a epidemia, possa exportar dados das simulações e fornecer informações por meio de gráficos ou tabelas. No primeiro capítulo desta monografia é feita a introdução sobre a infecção pelo vírus Ebola, apresentando algumas informações a respeito do processo de transmissão da doença. No segundo capítulo, é feita uma descrição dos principais conceitos sobre modelos epidemiológicos compartimentais mais comuns e necessários para a elaboração desta pesquisa. Ainda nesse capítulo é discutido a respeito dos trabalhos que serviram como base para construção do modelo desenvolvido bem como a sobre a rede de contato utilizada e os parâmetros de simulação. Por fim, os detalhes do

processo de implementação e simulação e análise dos resultados são apresentados nos capítulos 4 e 5.

1.1. Conceitos básicos sobre o Ebola

A enfermidade causada por vírus Ebola é uma doença que teve sua descoberta em 1976 simultaneamente em dois lugares: na República Democrática do Congo e no Sudão. No caso da República Democrática do Congo, a descoberta ocorreu em uma vila nas proximidades do rio Ebola e do qual a doença leva o seu nome. De lá para cá, 1716 surtos da doença relatados já foram confirmados. O surto notificado em março de 2014, que afetou a Guiné, a Serra Leoa e a Libéria, é considerado o maior e mais complexo surto de Ebola desde que o vírus foi descoberto (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

A doença atinge seres humanos e outros mamíferos sendo provocada por um táxon viral da família *Filoviridae*, ordem *Mononegavirales*, que forma o gênero Ebolavírus, que contém cinco tipos diferentes de vírus. Os sintomas da doença têm início aproximadamente duas semanas após o indivíduo contrair o vírus, manifestando-se inicialmente por febre, dores musculares e dores de cabeça. Estes sintomas são seguidos por vômitos, diarreia e insuficiência hepática e renal. Nesta fase, o indivíduo infectado pode começar a ter hemorragias, tanto internas como externas, levando a morte na maioria dos casos. A morte, estágio final de até de 90% dos casos, geralmente ocorre entre 6 a 16 dias após o início dos sintomas e, na maior parte dos casos, deve-se à diminuição da pressão arterial resultante da perda de sangue por hemorragias. Os sobreviventes podem sofrer perda de força física, perda auditiva e problemas oculares. Quando ocorre, a recuperação pode levar de duas semanas a dois meses após o início dos sintomas. Os sobreviventes do sexo masculino continuam a ser capazes de transmitir a doença através do sêmen durante cerca de dois meses.

O vírus pode ser adquirido através de contato direto com o sangue, secreções e tecido de um ser humano ou animal infetado. A transmissão por via aérea ainda não foi documentada em ambiente natural. Muito pouco é conhecido acerca de seu reservatório natural, porém acredita-se que seja o morcego-da-fruta, o qual é capaz de propagar o vírus sem ser afetado. Os humanos são infetados pelo contato direto com os morcegos ou com animais que foram infetados pelos morcegos. Uma vez estabelecida a infecção humana, a doença pode também se disseminar entre determinada população.

Para o diagnóstico da doença são examinadas amostras de sangue para a presença de anticorpos virais ou do próprio vírus. Antes disso, procura-se eliminar a suspeita de contaminação por outras doenças com sintomas semelhantes como a malária, cólera ou outras febres hemorrágicas virais.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015), o controle de um surto exige a coordenação entre vários serviços médicos, em conjunto com um alto nível de envolvimento da comunidade. Entre os serviços médicos necessários estão a detecção e diagnóstico rápido de indivíduos de risco, o acesso a equipamentos e serviços de laboratório adequadamente higienizados, tratamento adequado dos infectados, seguindo um sistema de trabalho que evite totalmente o contato entre paciente e profissional da saúde, além de gestão adequada dos mortos através de cremação ou enterro. Além disso, é necessário diminuir o risco de propagação da doença entre animais infectados e seres humanos. Isto pode ser feito através do uso de vestuário de proteção ao manusear carcaças de animais e garantindo que toda a carne precisa ser plenamente cozinhada antes de ser consumida. Durante o contato com pessoas doentes deve também ser usado vestuário de proteção adequado e as mãos devem ser frequentemente lavadas. As amostras de tecidos e fluidos corporais de pessoas infectadas devem ser manuseadas com total precaução.

Métodos de tratamento específico para a doença ainda estão em desenvolvimento. Os cuidados realizados para reduzir os sintomas são efetuados a partir de uma terapia de reidratação oral (administração de água ligeiramente doce e salgada – soro caseiro) ou terapia intravenosa. A doença apresenta elevado risco de morte, matando entre 25% e 90% das pessoas infetadas, com média de 50%. Desde o início do registro observa-se a predominância de surtos em regiões tropicais da África subsaariana.

Nas próximas seções são apresentadas as discussões sobre a modelagem matemática e computacional, porém, antes de iniciar tal discussão são apresentados alguns conceitos necessários para a compreensão da modelagem, em especial, conceitos relacionados à de transmissão de infecções.

1.2. Processo de transmissão de doenças

Neste texto entende-se como transmissão a transferência de um agente etiológico ou patógeno de um reservatório ou fonte de infecção para um novo hospedeiro suscetível (WALDMAN; DA COSTA ROSA, 2015). Em geral, a transmissão pode ser vertical ou horizontal. A transmissão vertical acontece quando um genitor passa a infecção para seu feto enquanto a transmissão horizontal é aquela que ocorre a partir da interação entre indivíduos de uma população (PAN, 2007). Neste trabalho são discutidos apenas modelos com transmissão horizontal.

A transmissão horizontal pode ocorrer de forma direta ou indireta:

- A transmissão direta é a transferência rápida de agentes etiológicos (que podem ser vírus, bactérias, fungos, protozoários ou helmintos) entre um reservatório de patógenos (fonte da infecção) e um ou mais indivíduos. Esta transferência pode ocorrer a partir do contato direto, sem a interferência de veículos ou vetores e pode acontecer de duas formas distintas:
 - Transmissão direta imediata: transmissão direta em que há um contato físico entre o reservatório ou fonte de infecção e o novo hospedeiro suscetível.
 - Transmissão direta mediata: transmissão direta em que não há contato físico entre o reservatório ou fonte de infecção e o novo hospedeiro. A transmissão ocorre por meio das secreções transformadas em partículas que são dotadas da capacidade de conduzir agentes infecciosos originários da fonte de infecção.
- A transmissão indireta é a transferência de agentes etiológicos por meio de veículos animados ou inanimados. Para que esta possa ocorrer torna-se essencial que os agentes sejam capazes de sobreviver fora de um organismo hospedeiro principal durante um certo tempo e 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 meio de um hospedeiro vetor que transfere um agente infeccioso para um hospedeiro suscetível.

- A transmissão indireta por veículo inanimado (água, ar, alimentos, solo, etc.) é aquela que se dá por meio de um ser inanimado que transporta um agente infeccioso.

1.3. Transmissão do vírus Ebola

Tendo em vista os conceitos sobre formas de transmissão citados acima, pode-se identificar a transmissão do vírus Ebola como sendo do tipo horizontal, mediata e direta. Entre seres humanos ocorre apenas através do contato direto com sangue ou fluidos corporais de uma pessoa infetada, inclusive durante o embalsamento de um cadáver, ou através do contato com objetos contaminados pelo vírus, particularmente agulhas e seringas. O vírus Ebola pode também ser transmitido pela saliva, muco, vômito, fezes, suor, lágrimas, leite materno, urina e sêmen. Entre as vias de entrada estão a boca, olhos, feridas abertas, cortes ou abrasões na pele. A transmissão de outros animais para o ser humano ocorre apenas através do contato e/ou do consumo de um animal mamífero infetado.

O potencial de disseminação de uma infecção em países com sistemas médicos eficazes e com medidas corretas de isolamento é baixo, uma vez que a doença só é transmitida através do contato com secreções de alguém que mostre sinais de infecção. Sendo assim, a potencialidade de propagação da doença nesses lugares é geralmente limitada, uma vez que os indivíduos doentes evitam viajar durante a fase infecciosa da doença devido ao desconforto gerado pelos sintomas. Considerando também que a possibilidade de transmissão por via aérea é excluída, a possibilidade de transmissão entre indivíduos sem contato direto pode ser igualmente excluída.

Por outro lado, regiões com sistemas de saúde precários ou com certas “particularidades culturais”, como a lavagem de mãos comunitária, ou dar banho no cadáver de indivíduo morto, podem potencializar o processo de propagação do vírus. Por exemplo; já foi comprovado que os cadáveres continuam a ser contagiosos por um curto período após a morte de forma que alguns rituais de enterro tradicionais podem contribuir para propagar a doença. Acredita-se que cerca de dois terços dos casos de infecções na Guiné durante o surto de 2014 foram contraídos por contato desprotegido ou mal protegido com cadáveres durante estes rituais (LEGRAND et al., 2006). Além disso, os profissionais de saúde que não usam vestuário de proteção apropriado apresentam um risco acrescido de contrair a

doença. Verificou-se que no passado as transmissões em meio hospitalar em África se deveram à reutilização de agulhas e inexistência de medidas de precaução universais.

A doença não é transmitida por via aérea de forma natural. No entanto, pode ser transmitida através de gotículas inaláveis com tamanho aproximado entre 0,8 e 1,2 micrômetros produzidas em laboratório. Devido a esta potencial via de transmissão, esses vírus são classificados como armas biológicas de categoria A.

No que se refere à possibilidade de transmissão indireta, ressalta-se que os morcegos (vetores do vírus) descartam fruta parcialmente ingerida, a qual é depois recolhida e comida por mamíferos terrestres, como por exemplo, os macacos. Esta cadeia de eventos constitui um possível meio de transmissão indireta entre o hospedeiro natural e as populações animais. Considerando isso, não se pode descartar que um conjunto de fatores naturais, como o período de produção de fruta, o comportamento animal, a interação entre espécies e a época pode desencadear surtos ocasionais entre as populações animais, quando se reúnem as condições propícias.

Tendo apresentados alguns conceitos e particularidades a respeito da transmissão do Ebola vírus, a seguir serão abordadas algumas estratégias da modelagem matemática necessárias para a proposição de modelos de propagação da doença e a investigação através de simulação computacional.

Capítulo 2

Modelagem Epidemiológica

A epidemiologia matemática se baseia nas características de fenômenos biológicos que são transcritos na forma de hipóteses matemáticas a serem testadas e avaliadas através de modelos analíticos e de simulação, e por isso ela tem sido uma área de muitos trabalhos (BRAUER, WU e DRIESSCHE, 2008), sendo que, diversos pesquisadores vêm desenvolvendo modelos matemático-computacionais que possam contribuir para compreensão, prevenção, controle e talvez erradicação de doenças infecciosas.

Doenças podem-se propagar rapidamente pela população gerando ou não uma epidemia e podendo persistir durante longos períodos de tempo na comunidade humana. Em casos extremos uma proliferação de uma doença gera uma epidemia que pode afetar toda uma sociedade como foi a peste negra na Europa que matou 20% da população num período de 7 anos. No intuito de compreender melhor a evolução dessas epidemias, ressalta-se a necessidade de desenvolver modelos matemáticos e computacionais para avaliar o impacto epidemiológico, ambiental e social de estratégias de monitoramento e controle de transmissão de epidemias, assim como gerar algoritmos que facilitem a compreensão e o acompanhamento da dinâmica funcional das estratégias escolhidas. Os modelos são validados com base dados colhidos em observações de campo em anos anteriores de forma a ficarem aptos para serem utilizados para realização de projeções futuras e simulações com diferentes parâmetros que podem influenciar na infecção de uma população.

O método mais comum de 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, exposto ou latente, infeccioso e recuperado, sendo que neste trabalho estes estados serão rotulados respectivamente com as letras S, E, I, R.

Na modelagem, de acordo com seu estado relativo à infecção, a população pode ser dividida em compartimentos contendo indivíduos no mesmo estado em relação à doença, enquanto os indivíduos fluem de um para outro de acordo com a sua mudança de estado e

segundo regras específicas que regem a dinâmica do espalhamento da infecção. Tais modelos são chamados de modelos epidemiológicos compartimentais.

Um dos modelos compartimentais mais usados é o modelo SIR (Suscetível – Infectado – Removido) (KERMACK e Mc KENDRICK, 1927), no qual os indivíduos, começando pelo estado suscetível, passam sequencialmente aos outros estados quando em contato com o agente causador da enfermidade. Porém, o modelo SIR leva em conta apenas as doenças que causam a capacidade de o hospedeiro poder infectar outras pessoas imediatamente após contrair o vírus, porém, muitas doenças têm o que é chamado de fase latente ou exposta (equivalente a um período de incubação do vírus no indivíduo), durante o qual é dito que o indivíduo está infectado, mas não infeccioso ou seja, não está apto a transmitir. Neste modelo, a população total de N indivíduos é dividida inicialmente em quatro compartimentos de acordo com o estado de cada indivíduo em relação à doença: suscetíveis, expostos, infecciosos e recuperados, caracterizando um modelo SEIR (Suscetível - Exposto - Infectado - Removido).

De maneira geral, cada indivíduo não pode estar em mais de um estado simultaneamente sendo que os estados relativos à doença que um indivíduo pode assumir em um modelo SEIR são:

- Estado Suscetível: Os indivíduos que se encontram nesse estado são caracterizados como suscetíveis à doença, pois não possuem anticorpos suficientes para o combate da infecção. O estado desse elemento será rotulado com a letra S.
- Estado Infeccioso: Esse estado identifica os indivíduos que estão infectados pelo agente infeccioso sendo que seu grau de infecção é tal que os tornam aptos para transmissão da doença a outros indivíduos suscetíveis. Na modelagem o estado infectado é rotulado com a letra I.
- Estado Exposto ou Latente: Identificado pela letra E, o estado de latência ou exposição ocorre logo após o indivíduo contrair a doença, porém ainda não está apto a transmiti-la. Essa condição é caracterizada pela impossibilidade de transmissão da doença devido à baixa carga viral do indivíduo, portanto, assim que infectado o indivíduo permanece certo tempo nesse estado enquanto o vírus se reproduz. Ao final deste período, passa ao estado infeccioso ficando possibilitado de transmitir a doença.

- Estado removido: Rotulado pela letra R, este estado contém os indivíduos depois de passar pelos estados latente e infectado. O indivíduo aqui pode ser considerado recuperado, caracterizado pela recuperação da infecção, podendo incluir o estado imune, ou seja, quando não se está mais apto a contrair a mesma infecção por possuir anticorpos suficientes para se proteger contra a doença, ou morto, quando sucumbe à infecção.

Antes de discutir o objeto de estudo desta monografia, o Modelo SEIR em uma rede discreta tendo como elemento motivando o Ebola, na próxima seção será apresentado um Modelo compartimental que serve de inspiração para este trabalho.

2.1. O modelo epidemiológico de J. Legrand para o Ebola

Nesta sessão é apresentado um modelo epidemiológico para Ebola, proposto por Legrand e colaboradores (LEGRAND et al., 2006). A proposta de Legrand parte de um modelo SEIR, acrescentando compartimentos com cuidados especiais a indivíduos em estado infeccioso inspirados em observações em campo. O trabalho de Legrand mostra a importância da reclusão ou exclusão de indivíduos infecciosos do contexto epidemiológico regional como forma de reduzir o impacto da epidemia.

2.1.1. Introdução ao modelo de Legrand

Em 2006, Legrand e colaboradores (LEGRAND et al., 2006) publicaram um artigo no qual foram analisados dados de epidemias de ebola publicados anteriormente juntamente com um modelo compartimental estocástico, modificado para incorporar a transmissão da doença na comunidade (população), dentro dos hospitais e durante as cerimônias de sepultamento, nos quais indivíduos mortos expostos ao contato de outros indivíduos podem ser ainda potencialmente infecciosos. O objetivo era entender melhor a epidemia e fornecer informações e orientações para proposição de estratégias e intervenções para controle da propagação. Para validação do modelo foram utilizados dados coletados em duas epidemias distintas ocorridas em Kikwit, na República Democrática do Congo (RDC) em 1995 e no Distrito de Gulu, em Uganda ano 2000, as quais, até a data da publicação do artigo, eram as maiores epidemias já registradas.

Partindo de um modelo compartimental tipo SEIR, Legrand e colaboradores dividiram o compartimento referente à fase infecciosa em três compartimentos e introduziram diferentes taxas de transmissão entre indivíduos da comunidade (população), entre indivíduos no ambiente hospitalar (incluindo salas de isolamento), e depois da morte durante o enterro tradicional. Além disso, propuseram uma análise dos efeitos potenciais de intervenções de controle (alteração das taxas de infecção durante o processo) sobre a dinâmica de uma epidemia de Ebola em cada um dos casos.

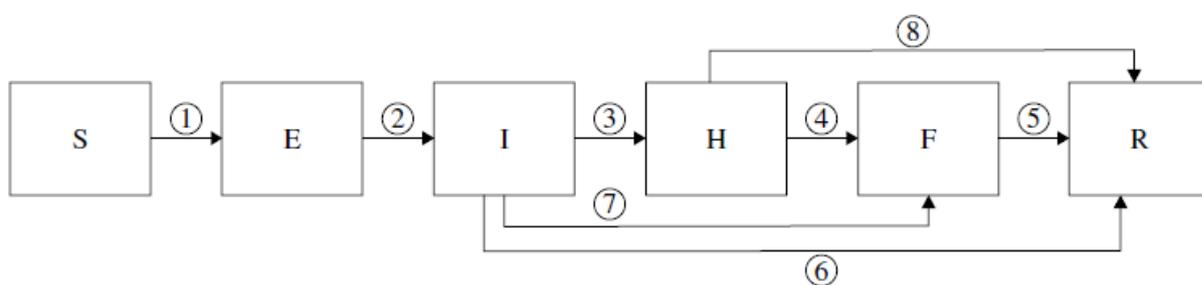


Figura 2.1: Diagrama esquemático do modelo compartimental estocástico de Legrand Extraído de Legrand et al (2006).

O diagrama do modelo compartimental estocástico desenvolvido por Legrand é mostrado na Figura 2.1. O modelo possui seis compartimentos sendo que cada um pode ser classificado da seguinte forma: estado suscetível (S), que possui indivíduos que podem ser infectados por Ebola a partir do contato com o vírus; Estado exposto (E), que possui indivíduos que foram infectados pelo vírus Ebola mas ainda não são aptos a transmiti-lo; Indivíduos no estado infeccioso ou sintomáticos são subdivididos em três compartimentos sendo estes estado infeccioso na comunidade (I), estado infeccioso hospitalizados (H) e mortos não enterrados (F) que podem transmitir a doença durante os funerais; Por fim, o estado removido, com indivíduos fora da cadeia de transmissão (R, curado ou morto e enterrado).

As regras de transmissão são ilustradas na Figura 2.2. e a definição de parâmetros é descrita a seguir, na Tabela 2.1. Considerando os possíveis fluxos entre os estados indicados pelas setas no diagrama, existem 8 regras de transição entre os estados. A Figura 2.2 contém, para cada um dos estados, o fluxo de indivíduos entre pares de compartimentos os termos matemáticos envolvidos no conjunto de equações que modelam matematicamente o problema. Por exemplo, a linha 1 mostra que há fluxo de indivíduos do compartimento de suscetíveis para o compartimento de expostos sendo que a quantidade de indivíduos deve ser conservada:

o indivíduo que sai do compartimento S deve entrar no compartimento E. Da mesma forma, na população, a transmissão ocorre devido ao contato entre indivíduos suscetíveis (S) com indivíduos infecciosos (I, H ou F) mediadas pelos respectivos coeficientes de transmissão β .

1	$(S, E) \rightarrow (S - 1, E + 1)$	$(\beta_I SI + \beta_H SH + \beta_F SF) / N$
2	$(E, I) \rightarrow (E - 1, I + 1)$	αE
3	$(I, H) \rightarrow (I - 1, H + 1)$	$\gamma_h \theta I$
4	$(H, F) \rightarrow (H - 1, F + 1)$	$\gamma_{dh} \delta_2 H$
5	$(F, R) \rightarrow (F - 1, R + 1)$	$\gamma_f F$
6	$(I, R) \rightarrow (I - 1, R + 1)$	$\gamma_i (1 - \theta_1) (1 - \delta_1) I$
7	$(I, F) \rightarrow (I - 1, F + 1)$	$\delta_1 (1 - \theta_1) \gamma_d I$
8	$(H, R) \rightarrow (H - 1, R + 1)$	$\gamma_{ih} (1 - \delta_2) H$

Figura 2.2: Regras de transmissão do modelo compartimental estocástico de Legrand Extraído de Legrand et al. (2006).

Tabela 2.1: Definição dos parâmetros do modelo compartimental de Legrand et al.

Símbolo	Definição
β_I	Coeficiente de transmissão na comunidade
β_H	Coeficiente de transmissão dentro do hospital
β_F	Coeficiente de transmissão durante os funerais
θ_1	Calculado de modo que $\theta\%$ dos casos infecciosos são hospitalizadas
δ_1, δ_2	Calculadas de modo que a proporção global de letalidade seja δ
α	Inversa do tempo médio de incubação da doença (latência)
γ_h^{-1}	Intervalo de tempo médio a partir de início dos sintomas até a hospitalização
γ_{dh}^{-1}	Intervalo de tempo médio a partir de internação até a morte
γ_i^{-1}	Duração média do período infeccioso para os sobreviventes
γ_{ih}^{-1}	Tempo médio, a partir de internação, para acabar o período de infecciosidade dos sobreviventes.
γ_f^{-1}	Duração média do período a partir da confirmação da morte até o enterro

2.1.2. Cenários de simulação do modelo de Legrand

Com base neste modelo Legrand e colaboradores investigaram diferentes cenários para a propagação da doença. No primeiro cenário, os parâmetros foram definidos com os valores observados ou estimados para a epidemia da RDC em 1995 disponíveis na literatura. Já no segundo cenário, esses parâmetros foram escolhidos a partir dos valores observados ou estimados pela literatura para a epidemia de Uganda em 2000. A Tabela 2.2 fornece os

valores específicos dos parâmetros epidêmicos usados por Legrand em suas simulações. É importante observar os valores dos parâmetros utilizados, pois estes servirão de base para o modelo desenvolvido neste trabalho e apresentado em sessões futuras.

Tabela 2.2: Aspectos epidemiológicas de dois surtos epidêmicos.

Aspectos epidemiológicos	Valor
<i>República Democrática do Congo (RDC) 1995, 315 casos</i>	
Tamanho da população (N)	200000
Número de casos iniciais	3
Dia da intervenção	04/05/1995
Duração do período de incubação(1/α)	7 dias (média)
Do início até a hospitalização(1/γ _h)	5 dias (média)
Do início até o falecimento(1/γ _{dh})	9,6 dias (média)
Do início até o fim do período infeccioso para os sobreviventes(1/γ _i)	10 dias (média)
Da confirmação da morte até o enterro(1/γ _f)	2 dias (média)
Porcentagem de casos hospitalizados (θ)	80
$\theta_1 = \frac{\theta[\gamma_i(1 - \delta_1) + \gamma_d \delta_1]}{\theta[\gamma_i(1 - \delta_1) + \gamma_d \delta_1] + (1 - \theta)\gamma_h}$	0,67
Taxa de letalidade (δ)(%)	81
$\delta_1 = \frac{\delta\gamma_i}{\delta\gamma_i + (1 - \delta)\gamma_d}$	0,8
$\delta_2 = \frac{\delta\gamma_{ih}}{\delta\gamma_{ih} + (1 - \delta)\gamma_{dh}}$	0,8
<i>Uganda 2000, 425 casos</i>	
Tamanho da população (N)	470000
Número de casos iniciais	9
Dia da intervenção	15/10/2000
Duração do período de incubação(1/α)	12 dias (média)
Do início até a hospitalização(1/γ _h)	4,2 dias (média)
Do início até o falecimento(1/γ _{dh})	8 dias (média)
Do início até o fim do período infeccioso para os sobreviventes(1/γ _i)	10 dias (média)
Da confirmação da morte até o enterro(1/γ _f)	2 dias (média)
Porcentagem de casos hospitalizados (θ)	80
θ ₁	0,65
Taxa de letalidade (δ)(%)	53
δ ₁	0,47
δ ₂	0,42

Nas simulações de Legrand e colaboradores a população foi fixada em 100 mil habitantes, e a infecção começa com pequeno número de casos iniciais. Para cada análise, 500 conjuntos diferentes de parâmetros de intervenção foram gerados. As intervenções consistem em produzir alterações nos coeficientes de transmissão, alterando seu valor para valores pré-

determinados depois de um tempo de evolução do processo epidêmico, e então avaliar o efeito das intervenções no processo epidêmico. O tempo para intervenção foi distribuído entre 4 e 10 semanas, e, para ambas as epidemias, foram feitas as seguintes premissas:

1. Toda a população foi considerada suscetível inicialmente (exceto casos iniciais).
2. As intervenções foram completamente eficientes após a data de aplicação (indicada na Tabela 2.2) e não foram eficientes antes desta data.
3. Antes de intervenções, a população estava exposta a casos dentro da comunidade, hospitalizados e mortos, e os hospitais estavam abertos sem restrições à comunidade em geral antes de intervenções.
4. Após as intervenções, nenhuma transmissão ocorreu no hospital ou durante funerais, e transmissão na comunidade diminuiu. Por isso, os coeficientes de transmissão no hospital e durante o enterro são definidos como zero e o coeficiente de transmissão na comunidade é reduzido por um fator $(1 - z)$, onde z é a taxa de eficácia das intervenções na comunidade.
5. Depois de desenvolver os sintomas, o período infeccioso médio para casos que sobreviveram foi de 10 dias e os pacientes mortos permaneceram infecciosos, em média, dois dias após a sua morte.
6. Assume-se que todos os casos observados estão relacionados com a transmissão de humano para humano (desconsidera infecção por contato com animais infectados).

O modelo foi inicializado com um número inicial de casos infecciosos indicados na Tabela 2.2. Foram simuladas 700 epidemias e calculado o tamanho médio dessas epidemias para um período entre 1 e 51 semanas após o início dos sintomas do caso inicial.

A investigação do impacto de estratégias de controle foi avaliada controlando os seguintes parâmetros de intervenção:

- O tempo em que a intervenção é realizada T (em relação ao início da epidemia);
- A taxa de internação de casos de Ebola após a intervenção ($t > T$);

- A eficácia do isolamento dos indivíduos hospitalizados e cuidados com a equipe médica (ou seja, decréscimo de β_H para $(t > T)$);
- Eficácia das intervenções no cuidado pós-morte para $t > T$;
- Tempo médio transcorrido entre o aparecimento dos sintomas e a hospitalização para $t > T$;

Após a análise e interpretação dos resultados obtidos pelo modelo dinâmico de propagação de Febre Hemorrágica Ebola para duas epidemias históricas algumas conclusões são elencadas por Legrand:

- Em primeiro lugar, a taxa de infecção associada com os funerais tradicionais aumentou a proporção de letalidade na República Democrática do Congo de maneira bem mais impactante do que em Uganda. Assim, concluiu-se que tradições culturais impactam nas taxas de infecção.
- Através de uma análise multivariada do modelo os parâmetros mais importantes para o controle da epidemia foram identificados. Assim, o tamanho da epidemia pode ser ainda mais reduzido por intervenções reforçadas, como identificação de pessoas com as quais o paciente teve contato, permitindo assim o isolamento rápido dos casos após elas desenvolver os primeiros sintomas.

Para encerrar, concluiu-se que a aplicação rápida das intervenções, o isolamento das enfermarias, materiais médicos de boa qualidade, o acompanhamento eficiente de pacientes por funcionários da saúde, combinados com a hospitalização rápida de indivíduos portadores de ebola são fatores-chave para o controle da epidemia.

Baseado especificamente na segunda conclusão, ou seja, que intervenções reforçadas podem reduzir o tamanho da epidemia, neste trabalho se elaborou um modelo compartimental com o intuito de estudar o impacto do isolamento de indivíduos com a doença (ou seja, atuando diretamente sobre a estrutura de contatos do indivíduo) do processo epidemiológico geral. A proposta aqui apresentada propõe a intervenção de isolamento sobre indivíduos no estado infeccioso, permitindo ainda, o isolamento dos indivíduos expostos, mas ainda assintomáticos. Neste sentido, inicialmente é apresentado um modelo contínuo e algumas de

suas características serão discutidas de maneira a fornecer subsídios para a proposição de um modelo discreto definido sobre redes.

2.2. Discussão final

Nesse capítulo foi introduzido e discutido o modelo matemático para simulação da Ebola a partir da abordagem de Legrand e colaboradores (LEGRAND et al., 2006), que fornece a principal inspiração para este trabalho. No próximo capítulo serão abordadas estratégias usadas para trabalhar com a possibilidade de isolamento de indivíduos infecciosos do sistema epidemiológico, bem como uma explicação sucinta da metodologia e parâmetros utilizados, os quais serão usados como base para desenvolvimento do trabalho.

Capítulo 3

Modelo epidemiológico de propagação com quarentena

3.1. Introdução

Conforme discutido no Capítulo anterior, a infecção por vírus Ebola se dá apenas através do contato direto com sangue ou fluidos corporais de uma pessoa infectada, inclusive durante o embalsamamento de um cadáver. Com isso, na modelagem do processo epidêmico, a partir das regras de transição entre os estados relativos à doença, é mais apropriado usar um modelo epidemiológico de transmissão direta. O Ebola, a exemplo de outras doenças, tem o que é chamado de fase latente ou exposta, durante o qual é dito que o indivíduo está infectado, mas não infeccioso. Para esses casos, o modelo compartimental SEIR é o mais adequado de forma que será utilizado como base para este trabalho.

Conforme discutido no capítulo anterior (LEGRAND et al., 2006), investigou um modelo compartimental que incorpora explicitamente parâmetros de transmissão na comunidade, no hospital e durante as cerimônias de sepultamento, com o intuito de entender melhor a epidemia e fornecer informações sobre onde intervenções de controle devem ser orientadas. O modelo foi simulado tomando como base dados colhidos de duas grandes epidemias. Na discussão de seus resultados Legrand aponta para a necessidade de estudar com maior afinco o impacto das intervenções em um processo epidêmico. Neste capítulo, inspirado nas discussões de Legrand e em suas observações, um modelo SEIR é retomado e alterado para investigação do efeito do isolamento de indivíduos sobre o processo epidemiológico. Em relação aos modelos que propõe quarentena (FANGWEI et al., 2010) (MISHRA e SINGH, 2012), nessa proposta, além de promover o isolamento apenas de indivíduos no estado infeccioso, o procedimento permite que indivíduos no estado exposto também sejam isolados do processo epidemiológico como forma de medida preventiva. Além disso, o modelo será definido sobre uma rede de contatos de forma que os contatos entre os indivíduos da população sejam de alcance limitado, ou seja, os indivíduos terão contato apenas com um número limitados de vizinhos, espacialmente mais próximos. Neste sentido, ao colocar um indivíduo em quarentena (ou seja, isolá-lo do restante da rede), a estrutura

local de contatos é alterada. Desta forma, o efeito da quarentena é duplo: atua sobre o modelo epidemiológico (com a introdução de um novo compartimento e as regras de transição a ele associadas) e atua também alterando a quantidade de contatos disponíveis através do qual a doença pode se propagar.

As próximas seções são dedicadas à descrição detalhada da modelagem, no que se refere à construção do modelo epidemiológico e a descrição da estrutura da rede de contatos a ser utilizada para a implementação computacional.

3.2. Representação e construção da rede

3.2.1 Identificação de elementos e condições de fronteira

O modelo epidemiológico do tipo SEIR será definido sobre uma rede de contato para investigar a disseminação da doença sobre um grafo com uma determinada distribuição espacial dos vértices (SHIRLEY e RUSHTON, 2005). Neste caso em particular, cada vértice representa um indivíduo da população e as arestas do grafo sua rede contatos com seus vizinhos. A representação espacial adotada é de uma matriz quadrada de n elementos, representada na forma de um vetor para o qual $n = (L \times L)$.

Para fins de simplificação para a posterior definição do modelo, inicialmente é descrita a construção da rede de contatos, representada como uma matriz de elementos.

A matriz é representada na forma de um vetor de n elementos V_i , onde $i (i = 1..n)$ é um rótulo que identifica o elemento da matriz conforme exemplo ilustrado na Figura 3.1, que representa uma rede de 9 elementos ($i = 1 \dots 9$) e $L = 3$. Para uma rede onde cada elemento possui quatro vizinhos próximos chamada de rede quadrada, um elemento i desta rede terá como vizinho o seguinte conjunto de elementos: $(i - 1)$; $(i + 1)$; $(i + L)$; $(i - L)$.

-2	-1	0
1	2	3
4	5	6
7	8	9
10	11	12

Figura 3.1: Matriz de representação espacial da rede de contato com 9 elementos rotulados de 1 a 9 e condições de fronteira.

Para efeitos de representação e utilização de condições periódicas de fronteira, pode ser utilizado um vetor estendido cujo elemento de menor rótulo é $i_{min} = -L + 1$ e o maior rótulo é $i_{máx} = n + L$ cuja localização espacial é ilustrado na Figura 3.1. O papel deste vetor estendido se tornará claro na especificação das condições de fronteira.

Uma matriz de n elementos possui espacialmente $\left(\frac{n}{L}\right)$ linhas de forma que os elementos que estão na linha l ($2 \leq l \leq \left(\frac{n}{L} - 1\right)$) têm sua vizinhança facilmente elencada. No exemplo utilizado acima, os elementos da segunda linha e seus vizinhos são representados na Tabela 3.1.

Tabela 3.1: Representação de vizinhança de elementos da rede.

Rótulo do elemento: i	Vizinhos
4	$i - 1 = 3;$ $i + 1 = 5;$ $i + L = 7;$ $i - L = 1;$
5	$i - 1 = 4;$ $i + 1 = 6;$ $i + L = 8;$ $i - L = 2;$
6	$i - 1 = 5;$ $i + 1 = 7;$ $i + L = 9;$ $i - L = 3;$

Por outro lado, os elementos que estão na primeira e na última linha da matriz de representação devem ser tratados de forma diferenciada, com condições de fronteira adequadas, conforme indicada na Figura 3.1:

- Para a linha 1 da matriz, os elementos terão como vizinhos $(i - 1)$ os elementos da última linha da matriz;
- Para última linha da matriz, os elementos terão como vizinhos $(i + 1)$ os elementos da primeira linha da matriz.

Usando o vetor estendido isto pode ser feito da seguinte forma:

- Para a primeira linha:
 - Para $k' = n - L + 1, n$

- $V(k' - n) = V(k')$

Aplicando esta regra para o exemplo acima é obtido:

k' varia de 7 a 9; então:

- $V(-2) = V(7)$; para $k' = 7$ e $n = 9$
- $V(-1) = V(8)$; para $k' = 8$ e $n = 9$
- $V(0) = V(9)$; para $k' = 9$ e $n = 9$

- Para a última linha:

- Para $k = 1, L$
 - $V(n + k) = V(k)$

Aplicando esta regra para o exemplo acima é obtido:

k varia de 1 a 3; então:

- $V(10) = V(1)$; para $k = 1$ e $n = 9$
- $V(11) = V(2)$; para $k = 2$ e $n = 9$
- $V(12) = V(3)$; para $k = 3$ e $n = 9$

Na implementação computacional este procedimento para especificação da rede e das condições de fronteira é aplicado na construção de redes com grande número de elementos.

3.2.2. Identificação dos estados

Como cada elemento da matriz será usado para representar um elemento da população ele deverá ter um conjunto de atributos adequado. Em nosso caso particular serão utilizados três atributos: o estado do indivíduo em relação a doença, que será denotado por m , o tempo (t_m) associado a mudança de um estado inicial m para um estado m' (transição $m \rightarrow m'$) e o tempo (t_p) de permanência do indivíduo no estado m . Assim, cada elemento será representado por uma variável de três rótulos $C(m, t_m, t_p)$ onde m é associado ao estado do indivíduo em relação a doença, t_m o instante de tempo que o indivíduo passa ao estado m e t_p é o tempo de permanência neste estado. A Tabela 3.2 mostra os possíveis valores que m pode assumir. É importante observar que $m = 5$ não é um estado em relação a doença, mas sim um estado de isolamento do indivíduo que impede o mesmo de participar do processo de infecção

de novos indivíduos. Por motivo de simplificação, será considerado na dinâmica epidêmica como um "estado da doença".

Tabela 3.2: Possíveis estados em relação a doença.

<i>Estado</i>	<i>Suscetível</i>	<i>Exposto</i>	<i>Infecioso</i>	<i>Removido</i>	<i>Quarentena</i>
<i>m</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>

O rótulo t_m terá valor inicial $t_m = 0$ para todos os indivíduos e sua atualização ocorrerá no instante em que a variável do estado for alterada, assumindo o valor de contador de tempo de evolução do sistema no momento da atualização da variável de estado enquanto o tempo t_p (que é incrementado em uma unidade a cada passo da evolução) é reiniciado com o valor unitário em cada mudança de estado. Por exemplo: Se um indivíduo que tenha sido exposto (*transição* $m = 1 \rightarrow 2$) no tempo $t_2 = 10$ tiver sua variável de estado atualizada para infeccioso (*transição* $m = 2 \rightarrow 3$) em $t_3 = 18$, a variável que identifica o indivíduo sofrerá a atualização $C(2,10,8) \rightarrow C(3,18,1)$.

3.3. Apresentação do modelo

Antes de descrever as regras de transição do modelo elaborado, iremos descrever seus parâmetros e variáveis. Assim, considerando a estrutura da rede descrita acima, nesta seção é apresentado o modelo epidemiológico a ser implementado. A Figura 3.2 mostra uma representação diagramática do modelo enquanto a Tabela 3.3 identifica os parâmetros a serem utilizados. Na modelagem do processo epidêmico, um modelo epidemiológico é definido pelas regras de transição de um indivíduo entre os estados relativos de uma doença e, neste caso, o modelo usado é o SEIR (Suscetível \rightarrow Exposto \rightarrow Infeccioso \rightarrow Recuperado), com um compartimento de Quarentena (Q) que pode receber indivíduos dos compartimentos Infeccioso (I) e Exposto (E).

Para um modelo discreto definido em uma rede e para o qual a atualização do estado de cada indivíduo é feita totalmente de acordo com o estado de seus vizinhos, ao invés de usar coeficientes de transmissão, é comum na literatura utilizar probabilidade de infecção (NEWMAN, BARABÁSI e WATTS, 2006). Assim, são introduzidas as probabilidades λ_E, λ_I

λ_Q identificadas na Figura 3.2 e descrita na Tabela 3.3. Além disso, as taxas de transição entre estados são substituídas por tempo de permanência nos respectivos estados.

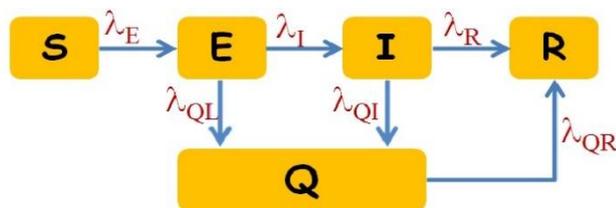


Figura 3.2: Diagrama esquemático do Modelo SEIR com quarentena de latentes e infecciosos.

Tabela 3.3: Definição dos parâmetros do modelo.

Símbolo	Significado
λ_E	Probabilidade de que um indivíduo suscetível em contato com um indivíduo infectado seja infectado.
λ_{QL}	Probabilidade de que um indivíduo exposto seja colocado em quarentena.
λ_{QI}	Probabilidade de que um indivíduo em estado infeccioso seja colocado em quarentena.
$T_E = \lambda_I^{-1}$	Tempo de latência da infecção além do qual o indivíduo passa do estado exposto ao estado infectado.
$T_I = \lambda_R^{-1}$	Tempo que um indivíduo infeccioso permanece apto para transmitir a infecção, além do qual o indivíduo passa do estado exposto para o estado removido.
$T_{QR} = \lambda_{QR}^{-1}$	Tempo de permanência em isolamento (quarentena) além do qual o indivíduo passa do estado exposto para o estado removido.

A proposta elaborada neste trabalho tem como motivação a epidemia de Ebola apresenta um modelo SEIR adaptado para incorporar o estado de Quarentena de indivíduos infecciosos, permitindo também que indivíduos expostos sejam isolados da população. As regras de transição entre estados são descritas a seguir:

- Para indivíduos no estado suscetível ($m = 1$):
 - Indivíduos no estado suscetível se tornam expostos com probabilidade λ_E se, entre seus vizinhos, houver ao menos um indivíduo infeccioso ($m = 3$). Se a condição é satisfeita, ocorre a atualização tanto do estado quanto do

rótulo temporal $(C(1,0, t) \rightarrow C(2,t_2,1))$, caso contrário, o indivíduo permanece no estado suscetível.

- Para indivíduos no estado exposto ($m = 2$):
 - Indivíduos no estado exposto e cujo período de latência $T_E = \lambda_I^{-1}$ tenha expirado tornam-se infecciosos (alteração de estado) e seus respectivos rótulos temporais são atualizados $(C(2, t_2, T_E) \rightarrow C(3, t_3, I))$.
 - Indivíduos no estado exposto cujo período de latência ainda não tenha expirado podem ser isolados para quarentena $(C(2, t_2, t_p) \rightarrow C(5, t_5, 1))$ com probabilidade λ_{QL} ou permanecem no estado de latência $(1 - \lambda_{QL})$ e apenas o rótulo temporal é incrementado $(C(2, t_2, t_p) \rightarrow C(2, t_2, t_p+1))$.
- Para indivíduos no estado infeccioso ($m = 3$):
 - Indivíduos infecciosos cujo período de infecção ($T_I = \lambda_R^{-1}$) tenha expirado tornam-se removidos $(C(3, t_3, T_I) \rightarrow C(4, t_4, I))$.
 - Indivíduos infecciosos cujo período de infecção não tenha expirado são isolados para quarentena $(C(3, t_3, T_I) \rightarrow C(5, t_5, 1))$ com probabilidade λ_{QI} ou permanecem no estado infeccioso com probabilidade $(1 - \lambda_{QI})$ e apenas o rótulo temporal é incrementado $(C(3, t_3, t_p) \rightarrow C(3, t_3, t_p+1))$.
- Para indivíduos no estado Removido ($m = 4$):
 - Indivíduos no estado removido permanecem neste estado até o final do processo.
- Para indivíduos no estado de Quarentena ($m = 5$):
 - Indivíduos em quarentena cujo período de isolamento $T_{QR} = \lambda_{QR}^{-1}$ tenha expirado tornam-se removidos $(C(5, t_5, T_{QR}) \rightarrow C(4, t_4, I))$, caso contrário permanecem no estado de quarentena e apenas seus respectivos rótulos temporais são incrementados $(C(5, t_5, t_p) \rightarrow C(5, t_5, t_p+1))$.

Capítulo 4

Estruturação do modelo em nível de implementação

Neste Capítulo é apresentado o detalhamento do processo de implementação do modelo SEIR com quarentena, definido sobre a rede de contato descrita no Capítulo anterior. Para isso, esse capítulo é organizado em duas partes principais: a primeira parte detalha o processo de simulação em nível de implementação descrevendo como e quando cada procedimento é executado. Além disso são apresentadas e discutidas imagens que representam diagramas estruturais do programa finalizado. A segunda parte desse capítulo detalha a entrada e saída de dados do programa as quais são feitas por meio de arquivos de dados. Para a entrada de dados existe um único arquivo que reúne informações sobre parâmetros e variáveis relacionados à simulação. Para saída dos dados é gerado outro arquivo, responsável por apresentar os dados obtidos na forma de tabelas que podem ser usadas para a análise dos resultados.

4.1. Processo de simulação

O processo de simulação do modelo implementado envolve uma série de etapas que, a primeira vista, parece um tanto quanto complexo. Desde a coleta dos parâmetros de inicialização até a geração do arquivo de resultado, o algoritmo de simulação exige a passagem por diversas etapas e em cada uma delas tarefas específicas são executadas de forma a comporem o resultado final.

Para compreender melhor o desenvolvimento da implementação e simulação do programa, foi elaborado um diagrama que descreve as principais fases da simulação, conforme descrito a seguir.

4.1.1. Visão geral

Para compreender melhor o desenvolvimento da implementação e simulação auxiliando em uma possível extensão do programa, foi elaborado um diagrama que descreve as principais fases da simulação. Na Figura 4.1 é possível visualizar o diagrama que mostra, de maneira geral, a implementação do simulador. Este diagrama mostra as quatro principais etapas do sistema.



Figura 4.1: Diagrama esquemático de visão geral do sistema.

O primeiro estado do diagrama, denominado Coleta de dados, representa a fase inicial da simulação: o primeiro passo para execução é coletar as informações necessárias e fazer a associação destas informações com as variáveis do programa. Nesse caso as informações estão disponibilizadas no arquivo de configuração, que tem o formato mostrado na Figura 4.2. O arquivo de entrada de dados possui três colunas: na primeira coluna encontra-se uma descrição da informação para orientar o usuário no preenchimento do arquivo, na segunda

coluna o tipo de variável associada sendo que, para variáveis reais, está indicado o intervalo para a qual é válida e, na terceira coluna, os valores atribuídos a cada informação, e que podem ser alterados pelo usuário. Verifica-se, neste arquivo, que existem 10 variáveis que podem ser controladas, de acordo com a necessidade do usuário. Cada informação desse arquivo é lida, associada às respectivas variáveis do programa e armazenada em memória, desvinculando-se assim a simulação do arquivo inicial.

Descrição	Tipo	Valor
Tamanho L da linha da matriz quadrada (total elementos = L * L).	Inteiro	1000
Fração de elementos da rede que representam Latentes.	(0,1)	0.05
Número de diferentes configurações iniciais de população.	Inteiro	10
Fração de elementos da rede que representam Infectados.	(0,1)	0.05
Probabilidade de infecção.	(0,1)	0.8
Tempo de permanência de um hospedeiro no estado Latente	Inteiro	8
Tempo de permanência de um hospedeiro no estado infectado	Inteiro	10
Tempo de evolução	Inteiro	200
probabilidade de isolamento de hospedeiros latentes	(0,1)	0.00
probabilidade de isolamento de hospedeiros infectados	(0,1)	0.50

Figura 4.2: Arquivo contendo dados de entrada.

O segundo estado é responsável por criar as entidades resultantes, isso é, criar e preparar as estruturas que serão responsáveis pelo armazenamento do resultado de cada simulação. Para isso, cria-se o objeto responsável por armazenar as informações referentes ao indivíduo. Além disso, durante a criação desses objetos inicializa-se diversas listas em memória, cada uma responsável por armazenar o número de indivíduos suscetíveis, infecciosos, removidos, em quarentena e exposto, para cada instante de tempo. Essas informações são mantidas todas separadas para facilitar na extração de resultados que acontecerá ao final da simulação.

A terceira etapa é referente à realização das simulações. Como a simulação é baseada no método de Monte Carlo, isto é, repetindo sucessivas simulações um elevado número de vezes, para calcular probabilidades heurísticamente, tal como se, de fato, se registrassem os resultados reais, as grandezas de interesse (número de indivíduos suscetíveis, expostos, infecciosos, removidos e em quarentena), são calculadas como médias aritméticas destas grandezas considerando seus valores a partir de diferentes configurações iniciais. O valor identificado no arquivo de entrada de dados como o “Número de diferentes configurações iniciais da população” representa a quantidade de matrizes de representação com diferentes distribuição de indivíduos que são simuladas pelo software para que, no final, ele possa calcular o resultado final a partir da média de todos os resultados obtidos pelas diferentes matrizes de representação simuladas no software naquele momento. O avanço desta etapa pode ser acompanhado pelo usuário através de uma barra de progresso da simulação. Assim,

essa etapa é composta pela realização da simulação do processo epidêmico e pela atualização da barra de progresso da simulação ao fim do tempo de evolução. Por se tratar de uma estrutura individual a barra de progresso roda em uma *thread* exclusiva, portanto, separada da simulação em si. Assim, para cada simulação de configuração inicial concluída a barra de progresso é atualizada mantendo assim o usuário informado da situação atual. A realização da simulação completa finalizada calculando a média aritmética das grandezas sobre as diversas simulações que partem de diferentes configurações iniciais. Esta fase é descrita com maior detalhamento na próxima seção.

A última etapa da simulação é composta pela conclusão e impressão dos arquivos de dados. Inicialmente, o sistema percorre todas as listas criadas no início efetuando a média aritmética para cada grandeza de interesse em cada unidade de tempo, gerando resultados que são organizados e impressos como tabela de dados em um arquivo de saída. Após isso, o programa ajusta a barra de progresso para 100% e avisa o usuário via mensagem em tela da finalização da execução.

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, o software gera, ao final da simulação, um arquivo de saída contendo a quantidade de indivíduos em cada compartimento, para cada instante de tempo da simulação, na forma de tabelas de dados que podem ser analisadas posteriormente de diferentes maneiras. A Figura 4.3 ilustra o formato do arquivo de saída.

Tempo	---S---	---L---	---I---	---R---	---Q---
0	81445	4387	4168	0	0
1	74173	11079	2917	0	1831
2	71743	12837	2038	0	3381
3	70921	12981	1429	0	4669
4	70628	12607	993	0	5772
5	70527	12074	690	0	6709
6	70492	11508	483	0	7518
7	70479	10946	338	0	8238
8	70475	7505	2383	0	9637
9	67061	5775	5059	4002	8103
10	62133	8624	4558	4168	10517

Figura 4.3: Porção do arquivo de saída de dados.

4.2 Simulação do processo epidemiológico

A versão final do sistema foi implementado em linguagem de programação Java, devido a experiência pessoal com a linguagem e pela facilidade de se encontrar material de apoio didático. A partir da implementação é gerado um arquivo executável, o qual, ao ser executado dá início ao processo de simulação, com a abertura de uma janela através da qual o usuário indica o arquivo de dados de entrada e acompanha o avanço da simulação através da barra de progresso.

Para facilitar a iteração entre o simulador e o usuário, foi implementada uma interface gráfica, mostrada na Figura 4.4. Um menu arquivo está presente na parte superior da interface com o objetivo de tornar possível abrir o arquivo de dados de entrada. A interface do programa permite a simulação a partir do comando "Iniciar" do usuário. O programa exibe o progresso da simulação em andamento e uma mensagem de finalização no final do processo.

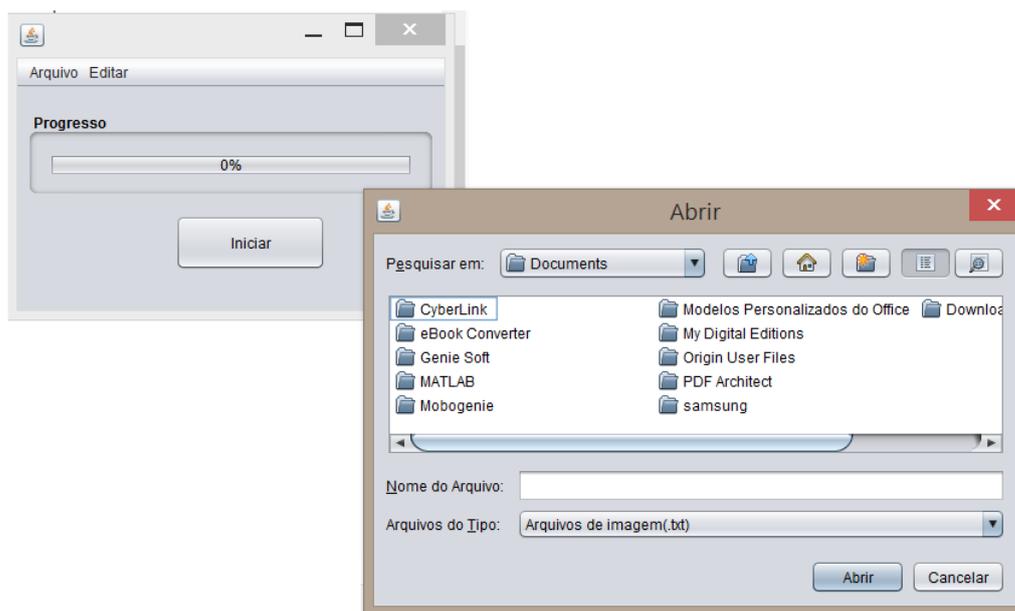


Figura 4.4: Interface do simulador para carregamento de arquivo de entrada e acompanhamento da simulação.

Na Figura 4.5 é apresentado o diagrama de fluxo que detalha as etapas referentes ao estado que compõem a fase de simulação de uma configuração inicial. No início do fluxo de execução, são executadas as etapas de "buscar arquivo de entrada" e "ler arquivo", já considerando casos de falha. Na interface é possível que o usuário abra o arquivo de

configuração dos dados de entrada, mostrado anteriormente na Figura 4.2, antes de iniciar as simulações. Estas duas etapas do fluxo representam a etapa de Coleta de dados explicada anteriormente, ou seja, a fase inicial da execução do software.

O próximo estado do fluxograma, denominado criação da rede, é responsável por criar e preparar a rede para a simulação. Nessa etapa, é criado o vetor que representa a rede quadrada de contato, cuja dimensão é calculada segundo a fórmula ($n = L^2$), sendo que L é considerada o tamanho da linha na representação da rede construída pelo software, e seu valor consta no arquivo de dados de entrada, e em memória após etapa de leitura do arquivo. Após isso, é calculada a quantidade de indivíduos infecciosos e latentes a partir da porcentagem informada no arquivo de entrada, para então serem distribuídos sobre a rede. Essa inserção é feita de tal modo que, ao fim dessa etapa, o sistema terá os indivíduos latentes e infecciosos distribuídos de forma aleatória entre os elementos da rede.

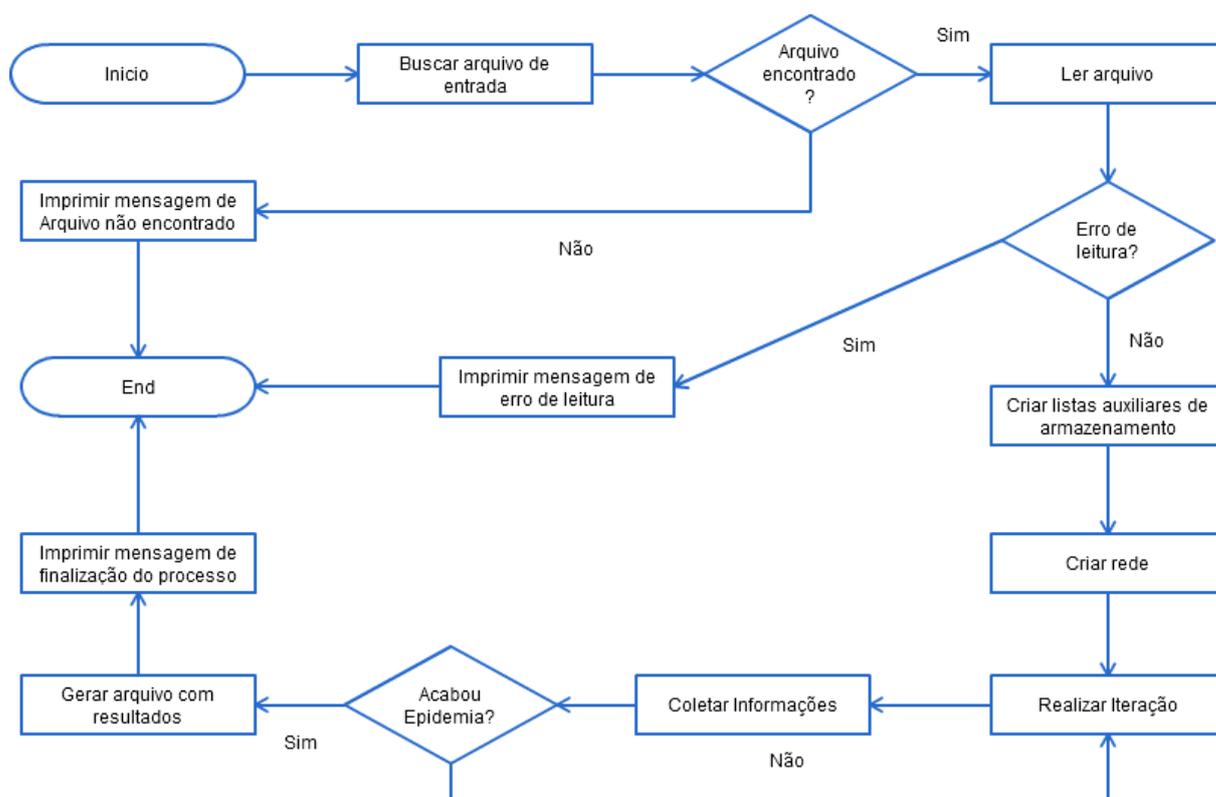


Figura 4.5: Diagrama de fluxo da implementação.

O estado anterior a criação da rede no fluxograma, denominado "Criar listas auxiliares de armazenamento", serve justamente para criar listas que armazenam, em cada iteração, a quantidade de indivíduos em cada estado da doença, incluindo a quarentena. Esta etapa

aparece antes da construção da rede no diagrama porque, seguindo sequencialmente o código do sistema, as listas são geradas antes da rede de contato.

Após a criação da rede, o sistema se encontra preparado para o início da simulação do modelo epidemiológico. Esse estágio é composto por dois estados, "Realizar iteração" e "Coletar informações", a execução desses estados repetidamente faz com que se conclua a execução da simulação de cada uma das diversas configurações inicializadas na execução do programa. No início, todos os indivíduos encontram-se distribuídos conforme configurações iniciais informadas, e é feita a primeira coleta de informações. Em cada iteração, é executada a mesma tarefa, simular o contato de indivíduos infecciosos com seus vizinhos próximos, e então percorrer a rede fazendo a contagem e classificação dos indivíduos segundo seus estados para a próxima iteração. Neste contexto uma unidade de tempo de simulação (chamada de passo de Monte Carlo) é computada quando todos os elementos da rede estiveram sujeitos à aplicação das regras do modelo. As regras de infecção são aplicadas a cada elemento da rede e os estados são alterados de forma a satisfazer o modelo proposto. O processo de interação entre os indivíduos é repetido até que o tempo de simulação (em passo de Monte Carlo) seja concluído, ou seja, após o fim da simulação de uma amostra de indivíduos, a barra de progresso da simulação é atualizada, a rede recebe uma nova distribuição inicial de indivíduos e uma nova simulação é inicializada.

Os dois últimos estados referem-se ao encerramento da operação de simulação. Nesta etapa, todas as configurações iniciais da epidemia (indicadas no arquivo de entrada de dados) foram simuladas, e os dados estão todos armazenados em listas. Assim, é criado um arquivo de saída e nele é colocado de forma organizada em tabelas, os dados finais obtidos através simulação de Monte Carlo. Por fim, a barra de progresso recebe sua última atualização e é exibida na tela uma mensagem ao usuário, informando a finalização da simulação.

4.2.1. Aplicação das regras de interação do modelo

Essa seção tem por objetivo apresentar a estrutura criada para realização de uma iteração (um passo de Monte Carlo) durante a simulação. A simulação do processo de espalhamento da infecção, partindo de uma configuração inicial de elementos na rede é composta por diversas iterações que representam o passar do tempo enquanto a doença se dissemina sobre a população.

Essa etapa do programa verifica e aplica as regras do modelo a todos os elementos da rede (uma iteração) e, como a simulação de Monte Carlo é composta por diversas simulações (cada uma com uma distribuição inicial de indivíduos diferente), o processo era exaustivo, porém, sem consumir demasiado tempo de máquina. No entanto, foi verificado que, conforme o tamanho da rede é aumentado (ou seja, aumentando a população), o número de consultas aos vértices da rede também aumentava, criando um problema que se refere ao tempo de execução. A solução evitar o aumento demasiado do tempo de execução foi criar diversas listas temporárias que armazenam os vértices já classificados por seus estados.

No momento que se percorre a rede, é verificada a localização dos indivíduos infectados, latentes e em quarentena e, para cada estado, é obtida sua posição no vetor e armazenado e uma lista de vértices auxiliar, utilizada apenas para fins de contagem.

Após a contagem inicial, para cada vértice duas verificações são feitas. A primeira a verificação está relacionada com a probabilidade de infecção. Para cada indivíduo infectado que foi identificado, é aplicada as regras do modelo de propagação da infecção, já definidos no capítulo anterior. A segunda verificação que ocorre durante o percurso na rede está relacionada com a probabilidade de isolamento do indivíduo. Para cada indivíduo latente e infectado identificado, são aplicadas as regras do modelo para isolamento de indivíduos, também definidas no capítulo anterior. Caso o indivíduo seja isolado, ele é então deslocado para o estado de quarentena, garantindo assim seu isolamento da dinâmica da infecção.

Por fim, percorre-se a rede, adicionando uma unidade de tempo daquele estado e se essa contagem se torne igual ao tempo de permanência nos respectivos estados, definido no arquivo de configuração, o estado do indivíduo é alterado.

4.3 Considerações Finais

Esse capítulo foi dividido em duas partes com o objetivo de apresentar um melhor detalhamento da estrutura da simulação. Em um primeiro momento discutiu-se a respeito da implementação, abordando os principais processos internos do sistema. Posteriormente foram apresentadas as estruturas sequenciais do sistema, ilustrado detalhadamente com o auxílio da Figura 4.5 mostrada anteriormente, e apresentado as características de cada etapa da simulação, incluindo observações questões técnicas sobre o processo de infecção e isolamento

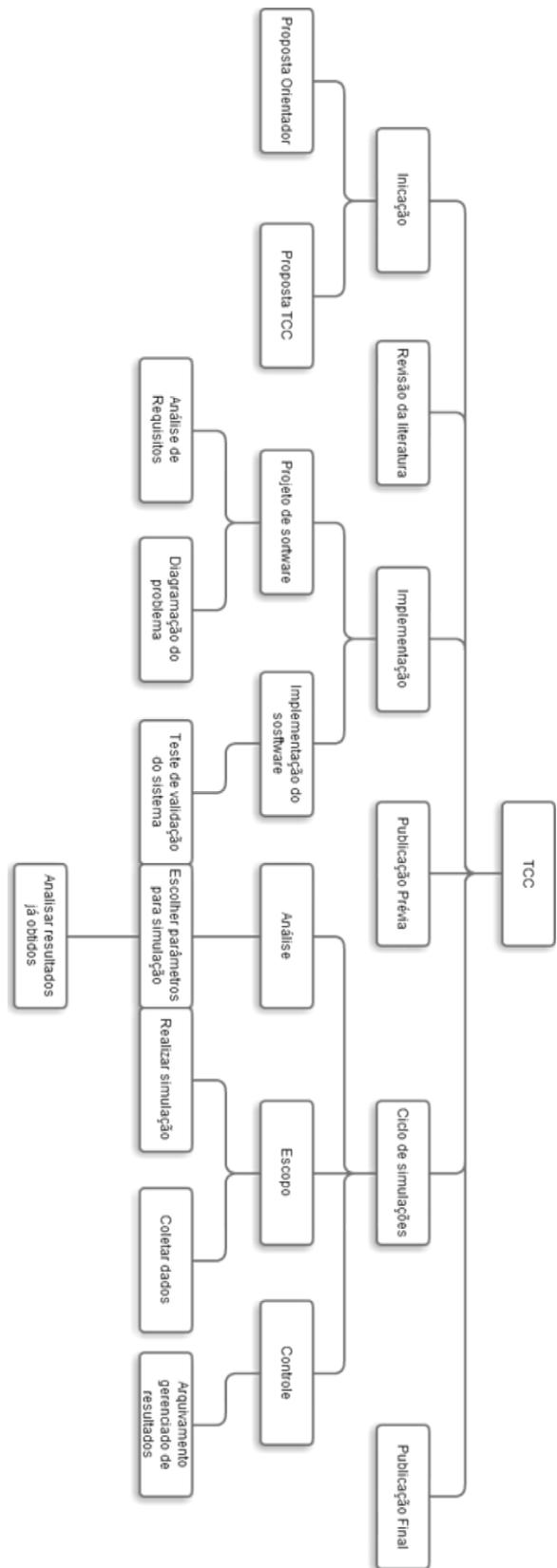


Figura 4.6: Diagrama WBS para gerência de projeto

de indivíduos do processo epidêmico, com a implementação de listas auxiliares que contribuem com o processo de consulta e atualização de estados evitando consumo excessivo de tempo de computação.

O desenvolvimento do projeto foi concluído com resultados satisfatórios devido ao cumprimento dos compromissos assumidos na elaboração do planejamento para gerenciar o trabalho de desenvolvimento especificado na Figura 4.6, e cujo encerramento consiste na apresentação e publicação deste trabalho.

No próximo capítulo são apresentados alguns dos resultados que podem ser obtidos através do uso do software implementado. Embora o software conte com 10 variáveis associadas a informações que podem ser controladas pelo usuário no arquivo de entrada de dados, os resultados apresentados tem como foco observar o efeito do isolamento de indivíduos infecciosos e latentes do sistema epidêmico e como a epidemia se comporta sobre diferentes taxas de isolamento.

Capítulo 05

Propagação de infecção com quarentena

Nesse capítulo são apresentados e discutidos resultados obtidos com a simulação computacional do modelo epidemiológico com quarentena com o software implementado. Inicialmente são apresentados os parâmetros utilizados no arquivo de entrada de dados para as simulações. Em seguida os resultados são apresentados como um conjunto de gráficos acompanhados por uma discussão do comportamento do modelo a partir da análise dos gráficos.

Os resultados são apresentados em duas subseções. A primeira envolve o caso de propagação com isolamento somente de indivíduos infecciosos e, na sequência, uma subseção descreve a propagação da doença considerando a possibilidade de isolamento de indivíduos expostos e infecciosos.

5.1. Apresentação dos dados de entrada

Neste trabalho foi implementado um modelo epidemiológico com isolamento de indivíduos infecciosos, porém, a implementação permite também o isolamento de indivíduos expostos à doença Ebola. O modelo e o conjunto de parâmetros e variáveis necessárias para a execução da implementação foram apresentados nos capítulos anteriores. 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 taxa de infecção, o período de latência, a taxa de remoção e a taxa de remoção em quarentena e analisar o efeito do isolamento de indivíduos infectados (exposto e infecciosos) sob diferentes taxas de isolamento. Assim, os resultados apresentados neste capítulo referem-se à simulação do modelo em uma rede regular, variando somente a taxa de isolamento de indivíduos infecciosos e expostos. O quadro abaixo reúne os dados e parâmetros utilizados neste trabalho. Estão indicadas em negrito as probabilidades que tiveram seus valores variados, bem como o conjunto de valores utilizados nas simulações.

Na próxima Seção são descritos os resultados da simulação, começando pela análise de feita a partir dos dados obtidos através da variação da probabilidade de isolamento de indivíduos infecciosos considerando apenas o isolamento de indivíduos infecciosos. Em seguida é analisado o efeito da quarentena de indivíduo expostos, utilizando as probabilidades de isolamento de indivíduos expostos indicadas na Tabela 5.1.

Tabela 5.1: Entrada de dados para os testes de quarentena.

Símbolo	Descrição	Valor de entrada
L	Dimensão da matriz quadrada de representação	300
ρ_E	Porcentagem inicial de indivíduos expostos na rede de contato	0.05
N_{sim}	Número de diferentes configurações iniciais de população (Monte Carlo)	30
ρ_I	Porcentagem inicial de indivíduos infecciosos na rede de contato	0.05
λ_E	Probabilidade de infecção	0.50
T_E	Tempo de permanência de um indivíduo no estado Exposto	8
T_I	Tempo de permanência de um indivíduo no estado infeccioso	10
T	Tempo de simulação	300
λ_{QL}	Probabilidade de isolamento de indivíduos Expostos	0; 0.03; 0.05
λ_{QI}	Probabilidade de isolamento de indivíduos infecciosos	0.03; 0.05; 0.07; 0.10; 0.13; 0.15; 0.30

5.2 Isolamento de infecciosos

Inicialmente são discutidos os casos para isolamento de indivíduos infecciosos, fixando a probabilidade de isolamento de indivíduos expostos. Foram realizadas simulações conforme os dados indicados na Tabela 5.1. Para efeito de comparação, é utilizado o caso no qual a probabilidade de isolamento de indivíduos expostos é fixada em zero. Após da análise dos dados obtidos nas simulações efetuadas a partir dos parâmetros indicados, alguns casos que ilustram o comportamento do sistema foram selecionados para apresentar neste texto.

5.2.1. Dinâmica da infecção

O primeiro caso a ser avaliado é a influência do isolamento de indivíduos infecciosos do sistema epidemiológico padrão, ou seja, sem quarentena de indivíduos infecciosos. Para a rede simulada, existem 90000 elementos na rede, sendo que 4500 são inicialmente indivíduos infecciosos distribuídos aleatoriamente entre a população. Na figura 5.1 é mostrado o gráfico da quantidade de indivíduos infecciosos para diferentes taxas de isolamento de infecciosos em cada instante de tempo da simulação.

A Figura 5.1(a) apresenta os dados para indivíduos no estado infeccioso sem isolamento de indivíduos infecciosos do processo epidemiológico. Aqui, podemos observar um comportamento típico do modelo SEIR: a infecção se espalha, a partir do surto inicial, atingindo grande parte da população suscetível. Este comportamento inicial, conhecido como pico epidêmico, sempre ocorre em casos como o abordado neste trabalho, onde a infecção parte de uma pequena quantidade de indivíduos infecciosos e atinge uma grande população totalmente suscetível. Durante o surto infeccioso a quantidade de suscetíveis diminui, e enquanto o processo infecção evolui, os indivíduos infecciosos tornam-se recuperados; e a quantidade de infectados cai drasticamente. Em modelagens em que a taxa de renovação é igual a zero, a infecção se extingue devido à falta de indivíduos suscetíveis.

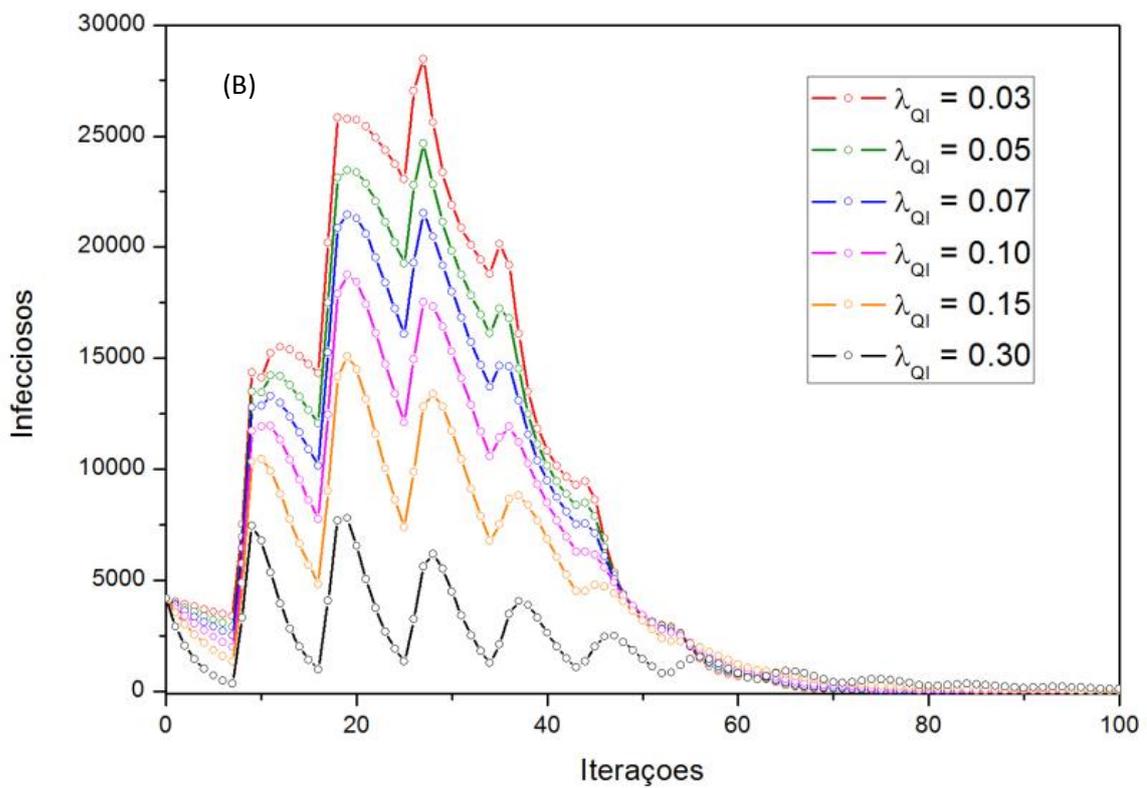
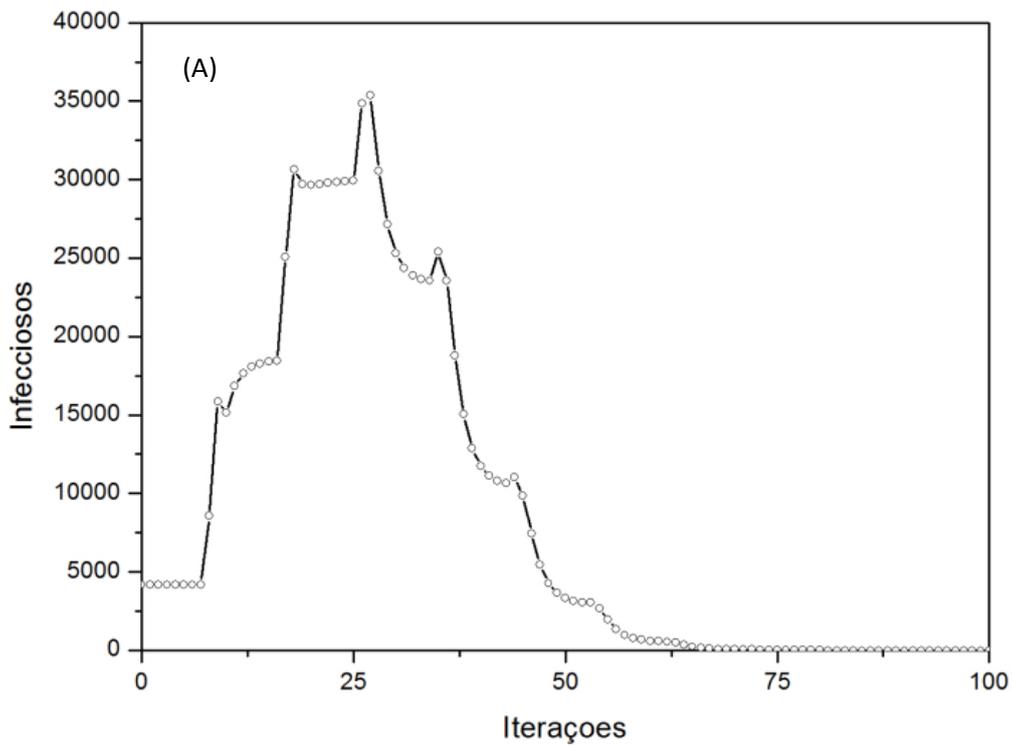


Figura 5.1: Quantidade de indivíduos infecciosos para diferentes taxas de isolamento de infecciosos como função do ao tempo, sem isolamento de indivíduos expostos.

Na Fig. 5.1(b) é mostrado os dados coletados da simulação do ciclo epidêmico para diferentes valores da probabilidade de isolamento de indivíduos infecciosos. Analisando o comportamento dos dados exibidos no gráfico (e comparando as escalas no eixo das ordenadas) pode-se observar que para $\lambda_{QI} = 0,03$, comparado ao caso anterior o número de indivíduos infecciosos é menor, porém o padrão de evolução da doença se mantém similar. Aumentando gradativamente o valor de λ_{QI} , o pico de infecção é reduzido uma vez que uma quantidade cada vez menor de indivíduos infecciosos entra em contato com a população de suscetíveis, tanto que, para $\lambda_{QI} = 0,10$, o pico de infecção é menor que a metade em comparação a simulação sem isolamento mostrada na Figura 5.1(a). No gráfico, pode-se observar que a variação da quantidade de indivíduos infecciosos no ciclo epidêmico não é uniforme, mas ele apresenta oscilações que vão reduzindo de tamanho conforme as iterações aumentam. As oscilações observadas decorrem das características do modelo implementado e devem-se à transição simultânea de um conjunto de indivíduos de um compartimento a outro ao fim dos respectivos períodos de permanência. Para valores altos de λ_{QI} , a infecção praticamente não se propaga, mantendo-se (apesar das oscilações) em redução constante a partir do estado inicial até se extinguir rapidamente.

5.2.2. Impacto na população

A quantidade de indivíduos infecciosos ao longo do tempo fornece uma visão da dinâmica do processo epidêmico. Da forma como foi descrita acima, esta é uma grandeza instantânea que não fornece a quantidade total de indivíduos infectados durante todo o processo. Por outro lado, a análise da redução quantidade de indivíduos suscetíveis disponíveis ao final do processo, para cada uma das taxas de isolamento fornece uma medida da quantidade total de que em algum momento foram infectados.

Os gráficos apresentados na Figura 5.2 apresenta a evolução da quantidade de indivíduos suscetíveis para os tempos de inserção discutidos acima.

A Figura 5.2(a) apresenta os resultados para taxa de isolamento de indivíduos zerada. A partir do tempo inicial de inserção de indivíduos infectados na população, a curva reduz rapidamente até chegar a zero após algumas iterações. O nível de estabilização corresponde à fim do processo epidêmico uma vez que, em modelos sem renovação da população, a propagação da infecção é extinta quando acabam os indivíduos suscetíveis no sistema.

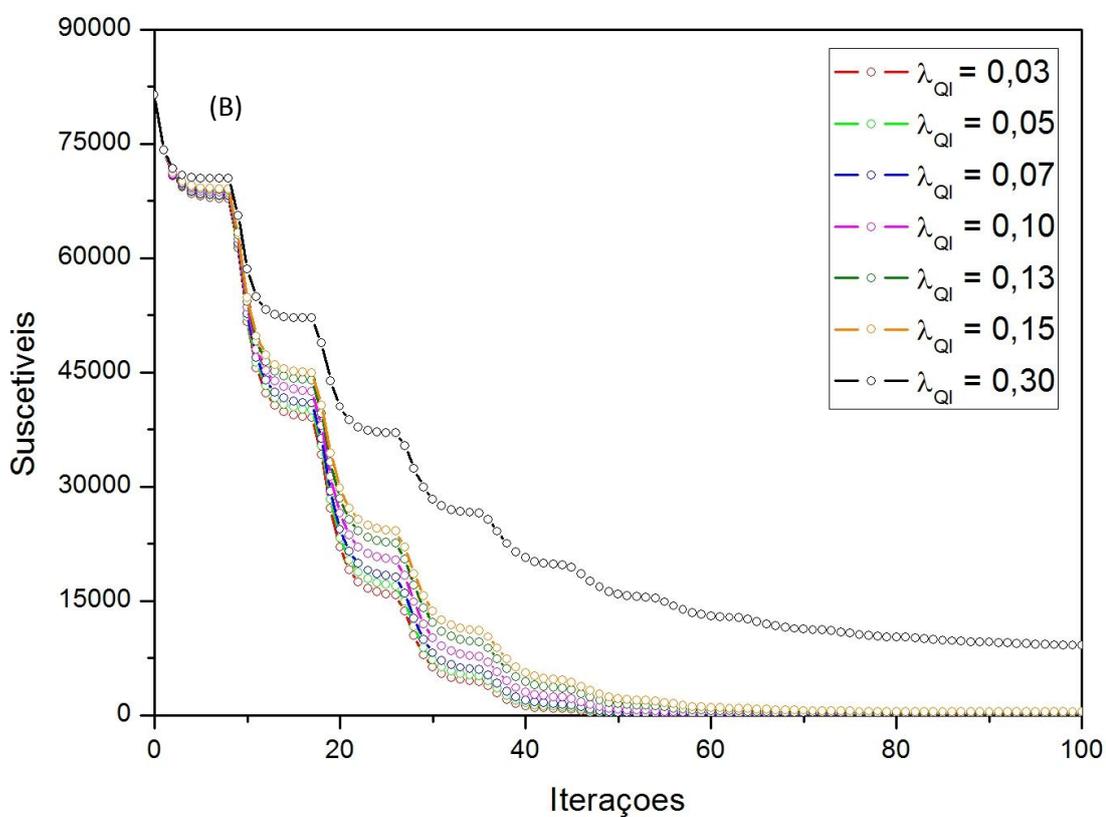
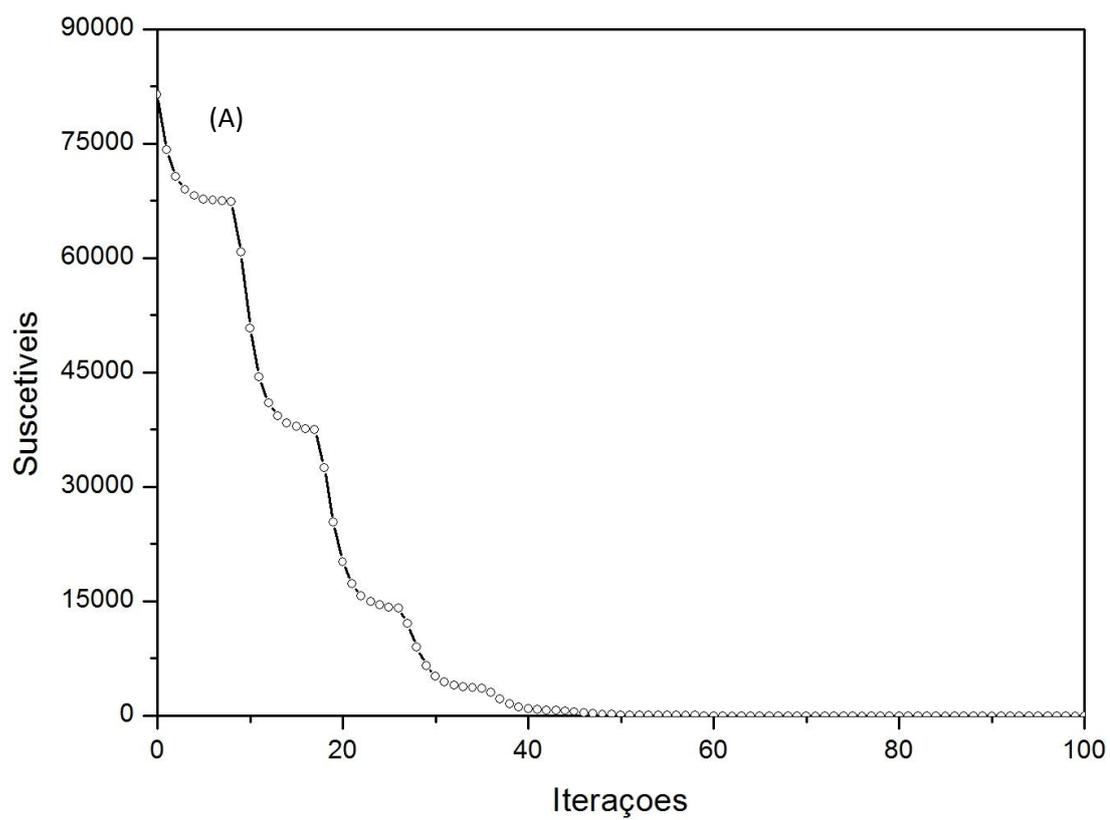


Figura 5.2: Quantidade de indivíduos suscetíveis para diferentes taxas de isolamento como função do tempo.

Através desta figura, pode se observar o comportamento padrão já descrito anteriormente: devido ao grande número de indivíduos suscetíveis no sistema, a doença se propaga rapidamente e após algumas iterações, a velocidade de propagação vai reduzindo devido à falta de indivíduos suscetíveis para espalhar a doença até que, após um certo número de iterações, os suscetíveis acabam e a doença se extingue para esta população.

A Figura 5.2(b) mostra o número de indivíduos suscetíveis à infecção para cada taxa de isolamento de indivíduos infecciosos abordado na amostragem. Através dos gráficos pode ser observado que, para cada uma das situações mostrados, a quantidade de indivíduos suscetíveis no sistema atinge o zero em uma quantidade de iterações diferente que da simulação sem isolamento e, a partir de $\lambda_{QI} = 0.07$, a quantidade de indivíduos suscetíveis na população se estabiliza em uma quantidade consideravelmente superior a zero. Este efeito torna-se mais evidente aumentando a probabilidade de isolamento e pode ser observado facilmente para $\lambda_{QI} = 0.30$.

5.2.3 Isolamento de expostos e infecciosos

Nesta seção são discutidos os casos para isolamento tanto de indivíduos infecciosos quanto de expostos. Foram realizadas simulações conforme os dados indicados na tabela 5.1. Após a análise dos dados, alguns casos representativos que ilustram o comportamento do sistema foram selecionados. Desta forma os resultados mostrados abaixo referem-se aos casos de isolamento de expostos para $\lambda_{QL} = 0.03$ e $\lambda_{QL} = 0.05$ e diferentes valores de λ_{QI} .

Na Figura 5.3 são mostrados os dados coletados da simulação do ciclo epidêmico com variação da taxa de isolamento de indivíduos infecciosos e expostos. Analisando o comportamento dos dados exibidos no gráfico podemos observar que, mesmo considerando o isolamento de indivíduos expostos, o comportamento padrão de um modelo SEIR ainda é claramente visível, com o pico de epidemia e então, uma desaceleração da quantidade de indivíduos infecciosos até que a doença seja extinta. No entanto pode-se observar como impacto do isolamento de indivíduos expostos a drástica redução na quantidade de indivíduos infecciosos no pico epidêmico. Isso ocorre devido ao fato de, quando indivíduos expostos são isolados, eles perdem totalmente a capacidade de infectar outros indivíduos, diferentemente dos indivíduos infecciosos para os quais, o procedimento de isolamento pode ocorrer após ele ter infectado seus contatos.

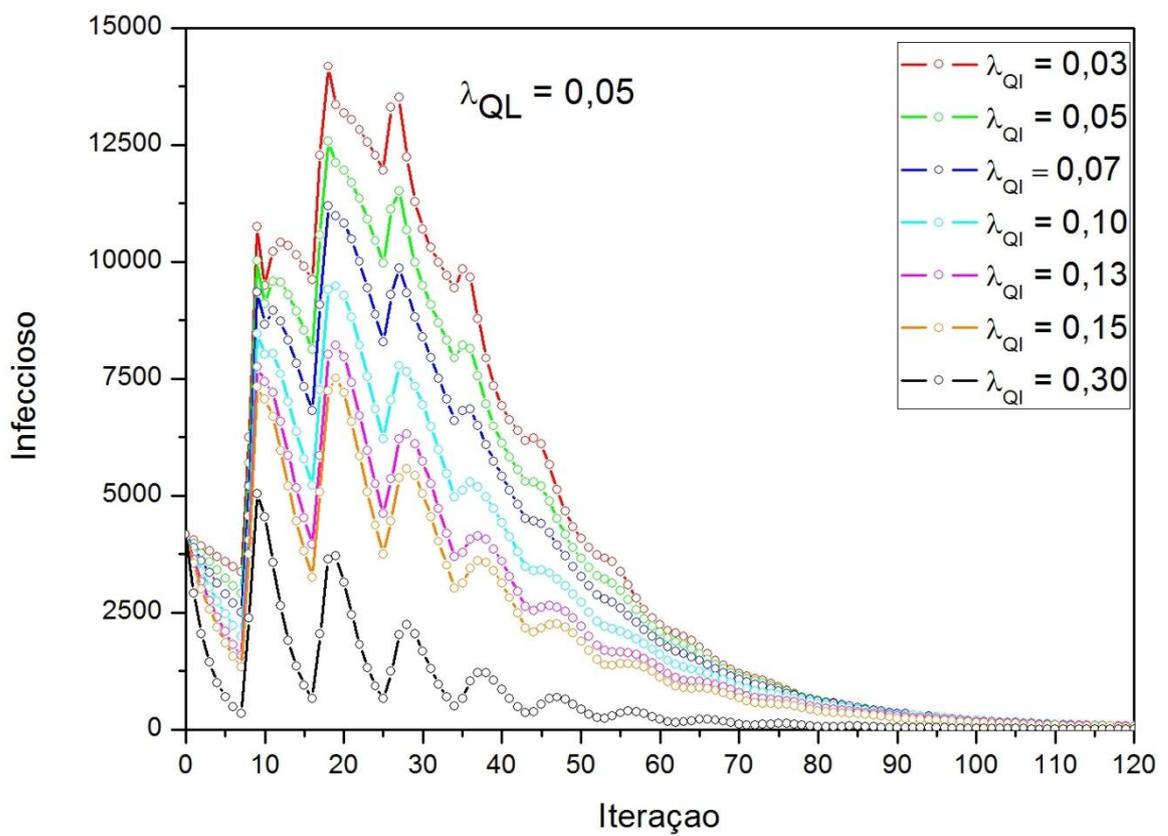
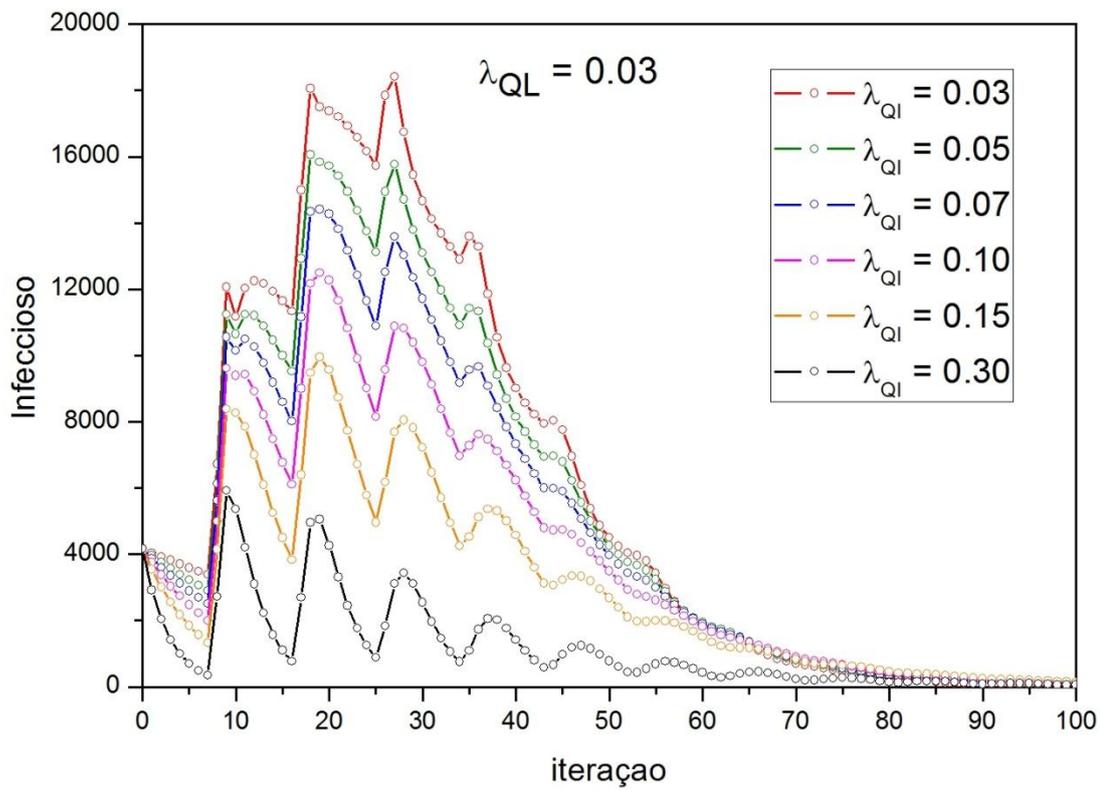


Figura 5.3: Quantidade de indivíduos infecciosos para diferentes taxas de isolamento em relação ao tempo da simulação

Assim, embora não seja uma estratégia aplicável sob o ponto de vista prático, cuidados de isolamento de indivíduos que tiveram contato com a doença (ainda sem manifestação de sintomas) constituiria uma forma bastante efetiva de controle de espalhamento de uma doença de transmissão direta.

5.2.4 Modelo determinístico

Uma forma de validar o modelo probabilístico apresentado é compará-lo a um modelo determinístico. No caso da modelagem apresentada nesta monografia, isto pode ser feito observando uma investigação anterior do modelo como parte de um trabalho de Iniciação Científica. Neste sentido, Vansetto (VANSETTO e ZARA, 2015) investigou um modelo epidemiológico compartimental determinístico do tipo SEIR para uma epidemia de ebola, alterado para considerar o isolamento de indivíduos, elaborado como um modelo determinístico e implementado no ambiente VENSIM (VENSIM, 2010).

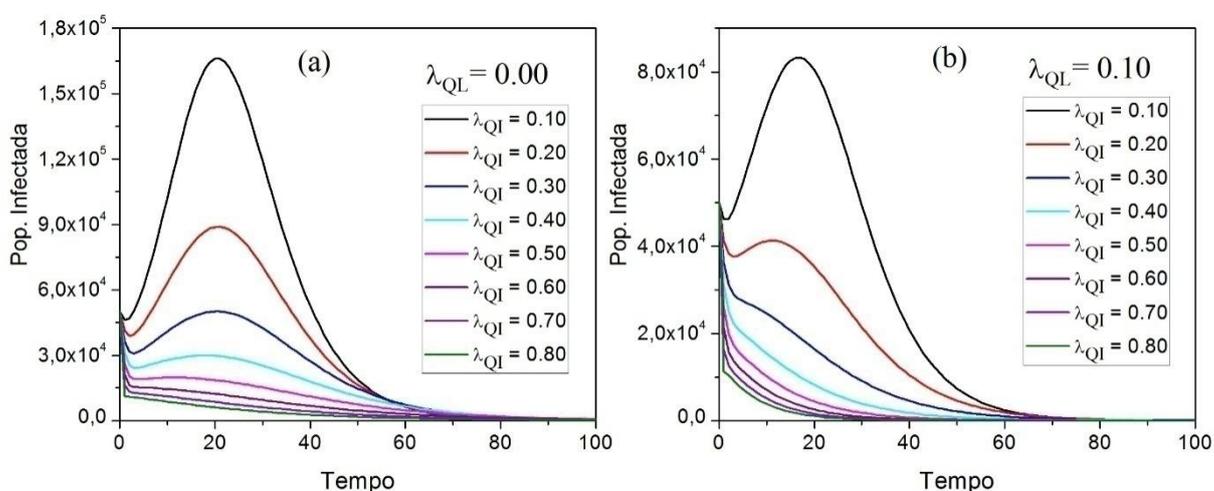


Figura 5.4: Quantidade de indivíduos infecciosos para diferentes taxas de isolamento em relação ao tempo da simulação para o trabalho de Vansetto (2015).

Para efeito de comparação, pode ser tomado o caso de uma população formada por 1000000 de indivíduos sendo que, inicialmente 900000 estavam no estado suscetível, 50000 no estado exposto e 50000 no compartimento de indivíduos infecciosos. Como o objetivo do trabalho era analisar o impacto da quarentena na propagação da doença, as taxas de isolamento de indivíduos expostos e a taxa de isolamento de indivíduos infecciosos foram diferentes para cada caso enquanto as demais taxas receberam valores fixos. Os valores

assumidos para as taxas de isolamento estão indicados na Figura 5.4 e os parâmetros fixos são descrito a seguir:

- taxa de infecção $\lambda_E = 0.8$
- Período de latência $\lambda_I = 0.125$
- taxa de remoção $\lambda_R = 0.1$
- taxa de remoção da quarentena (com transição para o estado removido) $\lambda_{QR} = 0.1$.

Ao comparar a Figura 5.4, com os equivalentes do modelo probabilístico pode-se concluir que os resultados obtidos são similares, ou seja, a imposição de isolamento de indivíduos expostos contribui para o controle do espalhamento da doença. Uma diferença marcante que pode ser citada é as curvas do modelo determinístico são suaves sem as oscilações ocorrem no modelo discreto.

5.3. Discussão final

Neste capítulo foram apresentados e discutidos alguns casos representativos de resultados de simulações da modelagem de propagação de uma doença de transmissão direta com possibilidade de isolamento de indivíduos como forma de intervenção. Foram simulados casos considerando o isolamento de indivíduos infecciosos, e também o casos de isolamento de indivíduos expostos. Os resultados mostram que o isolamento de indivíduos do sistema epidemiológico como forma de intervenção sobre uma epidemia de transmissão direta é altamente eficaz devido à grande redução do impacto do surto em uma população suscetível.

O modelo implementado possui um grande conjunto de parâmetros, representando aspectos epidemiológicos como a probabilidades de infecção, tempos de permanência em determinados estados, tamanho de população, etc. que podem ser testados por usuários interessados. Como citado anteriormente, analisar sistema implementado sob o ponto de vista de todos os parâmetros demanda tempo excessivo. Por esta razão optou-se por analisar o modelo sob a perspectiva da introdução de quarentena, visto que este é o foco deste trabalho e outros aspectos têm sido bastante explorados na literatura.

Capítulo 6

Consideração finais

O Ebola é uma doença que atinge seres humanos e outros mamíferos, e é provocada por um táxon viral da família *Filoviridae* que forma o gênero Ebolavírus. O vírus pode ser adquirido através de contato direto com o sangue, secreções e tecido de um ser humano ou animal infetado de maneira que, em uma modelagem, é natural optar por modelos de transmissão direta. Neste trabalho foram apresentadas simulações computacionais de um modelo probabilístico para simulação da propagação sequencial de uma doença de transmissão direta, no intuito de simular um doença tipo do Ebola propagando-se em redes de contato e avaliar o efeito introdução de quarentena de indivíduos sobre a dinâmica do processo epidêmico. A população é espalhada em uma rede homogênea onde cada elemento representa um indivíduo, que possui contato com 4 vizinhos próximos. A implementação desenvolvida neste trabalho permite a possibilidade de isolamento de indivíduos expostos, podendo ser usada em testes científicos. Para regras de transmissão os indivíduos são representados pelo modelo SEIR (BRAUER, WU, DRIESSCHE, 2008). A rede é representada na forma de uma matriz espacial. Inicialmente todos os indivíduos são suscetíveis, com exceção de uma porcentagem de indivíduos expostos e infecciosos, que podem ser alteradas pelo usuário nas configurações do sistema. 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 do Ebola, considerando isolamento de indivíduos durante todo o processo epidemiológico. A intenção foi estudar o comportamento do modelo considerando a remoção direta de indivíduos do ciclo epidêmico como uma estratégia de controle. Para trabalhos futuros, há possibilidade de investigar o isolamento de indivíduos de formas diferentes do que a mostrada neste trabalho, buscando melhorar as estratégias para introdução e uso da quarentena como estratégia de controle de uma epidemia, além de melhorias na implementação para que esta possa considerar outras modelagens além do modelo SEIR, ou até doenças com diferentes tipos de transmissão, além outros fatores recorrentes na área de simulação de epidemias como o efeito Small World.

Referências Bibliográficas

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Ebola virusdiseases. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en/>. Acesso em: 20 de ago. 2015.

LEGRAND, J.; GRAIS, R. F.; BOELLE, A. J.; VALLERON, A. J.; FLAHAULT, A. Understanding the dynamics of Ebola epidemics. *Epidemiol Infect*, Bethesda, v. 135, n. 4, mai. 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2870608/>. Acesso em: 12 set. 2015.

CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION. Ebola virus diseases: Q&As on transmission. Disponível em: <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/transmission/qas.html> Acesso em: 20 de set. 2015.

KERMACK, W.; 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.

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.

CALDARELLI G. *Scale-Free Networks: Complex webs in Natural, Technological and Social Sciences*. Oxford Press University, 2007.

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

S.I. OKWARE et al, *An outbreak of Ebola in Uganda*, *Tropical Medicine and International Health* 2002; 7: 1068 - 1075.

FANGWEI, W. et al. Stability analysis of a SEIQV epidemic model for rapid spreading worms. *Journal Computers and Security*, Oxford, v. 29, n. 4, p. 410-418, June 2010.

MISHRA, B. K.; SINGH, A. K. *Two quarantine models on the attack of malicious objects in computer network*. *Mathematical Problems in Engineering*, v. 2012, Article ID 407064, 13 Pages, 2012.

WALDMAN, E. A.; DA COSTA ROSA, T. E. *Vigilância em saúde pública* Disponível em <http://portales.saude.sc.gov.br/arquivos/sala_de_leitura/saude_e_cidadania/ed_07/05_01_07.html> Acesso em: 26/01/2016

VANSETTO, E.; ZARA, R. A. *Influência da quarentena no controle de espalhamento de doenças de transmissão direta*. In: 1 Encontro anual de iniciação científica, tecnológica e inovação. Cascavel. Anais... Cascavel: UNIOESTE, 2015. p 4.

THE VENTANA SIMULATION ENVIRONMENT *Vensim: PLE for Windows*. Version 5.10e: Ventana System, Inc, 1988-2010. Disponível em: <<http://www.vensim.com>>. Acesso em: 03 ago. 2015.

PAN, C. Z. *Epidemiologia matemática: conceitos, processos e modelos*. 2007. 97 f. Monografia (Licenciatura em matemática) – Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Cascavel. 2007.