Eugênio Pacelli de Oliveira Alves
Engenheiro Eletricista - UFJF
Pós-graduação em Automação e Controle - UNIPAC

Modelagem Estocástica para Populações Acopladas: Um Estudo do Caso da Dengue

Orientador: Erivelton Geraldo Nepomuceno

São João del-Rei - Minas Gerais
2012

Dedicatória

A Rosilene minha esposa, a meus filhos e pais.

Agradecimentos

Primeiramento agradeço a Deus pelo dom da vida.

A minha esposa pelo seu amor e paciência.

A meus filhos por sua compreensão e amizade.

A meus colegas de mestrado, que contribuiram para esta caminhada.

A meu orientador, Erivelton Geraldo Nepomuceno, por seu profissionalismo e sabedoria.

À CAPES, FAPEMIG e CNPq, pelo apoio financeiro ao longo de anos.

Epígrafe

"Se um dia tiver que escolher entre o mundo e o amor... Lembre-se. Se escolher o mundo ficará sem o amor, mas se escolher o amor com ele você conquistará o mundo."

Albert Einstein

Sumário

Resumo **xi**

Abstract **xiii**

Lista de Tabelas **xv**

Lista de Figuras **xviii**

Lista de Símbolos **xix**

Lista de Abreviações **xxi**

1 Introdução **1**

1.1 Relevância de sistemas complexos 1

1.2 Epidemiologia matemática 4

1.3 Escolha do MBI 6

1.4 Objetivo 8

1.5 Estrutura da dissertação 9

2 Conceitos preliminares **11**

2.1 Descrição da dengue 11

2.2 Modelos compartimentais 26

2.2.1 Modelo SIR 26

3 Metodologia **41**

3.1 Formulação do MBI 41

3.1.1 Premissas epidemiológicas 42

3.1.2 Formulação matemática 43

3.2 Nova proposta de modelo 45

3.3 Validação do modelo 47

3.3.1 Comparação de séries temporais 47

3.3.2 Método de Monte Carlo 48

3.3.3 Aspectos gerais e recursos computacionais 48

4 Resultados **51**

4.1 Algoritmo e fluxograma 51

4.2 Simulação do MBI 51

4.3 Análise dos resultados 53

5 Conclusões **61**

5.1 Contribuições da dissertação 61

5.2 Conclusões da dissertação 62

5.3 Trabalhos futuros 62

Bibliografia **69**

Resumo

Epidemia é a ocorrência em uma comunidade ou região de casos de natureza semelhante, claramente excessiva em relação ao esperado. O conceito operativo usado na epidemiologia é: uma alteração, espacial e cronologicamente delimitada, do estado de saúde-doença de uma população, caracterizada por uma elevação inesperada e descontrolada dos coeficientes de incidência de determinada doença, ultrapassando valores do limiar epidêmico preestabelecido para aquela circunstância e doença (Pereira, 2004). Entende-se por doença infecciosa, ou doença transmissível, aquela causada por um agente biológico (por exemplo: vírus ou bactéria). Doenças infecciosas não afetam apenas o ser humano, mas também animais domésticos ou animais de valor comercial.

O estudo matemático da epidemiologia começou a ser realizado em 1760 por Bernoulli, no estudo da varíola. Somente a partir da metade do século XIX, com o avanço do conhecimento médico sobre micro-organismos e doenças infecciosas, começam a surgir teorias matemáticas para fenômenos epidemiológicos. Através da epidemiologia matemática, com o advento dos computadores, tornou-se uma das principais ferramentas na prevenção e controle de vários tipos de doenças. Os sistemas complexos, em que há a interação de vários agentes ou indivíduos, podem ser modelados por equações diferenciais em que as populações são dividas em compartimentos, resultando nos modelos compartimentais. Um outro tipo de representação matemática são os Modelos Baseados em Indivíduos (MBI), que em algumas abordagens, utilizam os modelos compartimentais para definição de sua estrutura. Neste trabalho pretende-se analisar a utilização do MBI para doenças descritas por acoplamentos entre as populações de hospedeiros e parasitas. Espera-se que nestes casos, o MBI possa contribuir para uma melhor compreensão destas doenças.

Como estudo de caso, pretende-se utilizar a dengue, que é transmitida por um vetor transmissor, que hoje é umas das maiores preocupações das organizações de saúde do país e do mundo. Foi utilizado o MBI e comparado os resultados de simulação com modelos compartimentais presentes na literatura. foi observado, que o MBI proposto apresenta resultado satisfatório

tanto na simulação estocástica quanto na análise de sensibilidade do parâmetro que estima a força de ataque da doença.

Palavras-chave: Modelagem matemática, MBI, epidemiologia.

Abstract

Epidemic is the occurrence in a community or region of cases of nature Similarly, excessive in relation to clearly expected. The operating concept is used in epidemiology: a change, spatial and chronological bounded on the health status of a population-disease characterized by an elevation of unexpected and uncontrolled coe cients incidence of certain disease, surpassing the epidemic threshold preset values for that and disease condition (Pereira, 2004). It is understood by infectious or transmissible disease, that caused by a biological agent (eg virus or bacterium). Infectious diseases affect not only humans, but also pets or animals of commercial value.

The mathematical study of epidemiology began to be realized in 1760 by Bernoulli for the study of smallpox. Only from mid-century XIX, with the advancement of medical knowledge about micro-organisms and infectious diseases are emerging mathematical theories for epidemiological phenomena. Through mathematical epidemiology, with the advent of computers, has become a major tool in the prevention and control of various types of diseases. Complex systems, in which there is the interaction of various agents or individuals, can be modeled by differential equations in which the populations are divided into compartments, resulting in compartmental models. Another type of mathematical representation are the Models Based on Individuals (MBI), which in some approaches, the use of compartmental modeling nifinição its structure. This paper aims to analyze the use of MBI to diseases described by couplings between populations of hosts and parasites. It is expected that in these cases the MBI may contribute to a better understanding of these diseases.

As a case study, we intend to use dengue, which is transmitted transmitter by a vector, which today is one of the biggest concerns for healthcare organizations in the country and the world. MBI was used and compared simulation results with compartmental models in the literature. was observed that the proposed MBI presents satisfactory results both in simulation and in stochastic parameter sensitivity analysis that estimates the strike force of the disease.

Keywords: Mathematical modeling, MBI, epidemiology.

Lista de Tabelas

2.1 Estimativa de R_0 para algumas epidemias. 32
2.2 Condições iniciais e valores dos parâmetros 38

3.1 Transições de estado em um MBI. 45

Lista de Figuras

2.1 Ovo do *Aedes aegypti*. 13

2.2 Larva do *Aedes aegypti*. 14

2.3 Pupa do *Aedes aegypti*. 15

2.4 *Aedes aegypti* adulto. 16

2.5 Temperatura média mensal do município de Ubatuba. 18

2.6 Focos positivos de *Aedes aegypti*. 19

2.7 Representação esquemática do modelo SIR. 27

2.8 Simulação do modelo SIR. 29

2.9 Plano de fases do modelo SIR. 31

2.10 Gráfico modelo SIR com vacinação. 33

2.11 Gráfico do modelo SIR Hospedeiro da Dengue. 34

2.12 Gráfico modelo SIR do vetor transmissor da dengue. 35

2.13 Evolução do modelo compartimental sem controle. 39

3.1 Fluxograma do MBI. 50

4.1 Algoritmo do modelo proposto de MBI 54

4.2 Algoritmo do modelo proposto de MBI 55

4.3 Fluxograma do modelo proposto de MBI 55

4.4 Simulação do modelo MBI hospedeiro. 56

4.5 Simulação do modelo MBI vetor. 56

4.6 Comparação modelos MBI e SIR ($\beta = 2.5$). 57
4.7 Comparação modelos MBI e SIR ($\beta = 4.0$). 57
4.8 Comparação dos modelos MBI e de Yang. 58
4.9 Monte Carlo do MBI 59

Lista de Símbolos

b	taxa de natalidade dos hospedeiros;
C_n	característica de um indivíduo
d	taxa de mortalidade dos hospedeiros;
i	proporção de indivíduos infectados em uma população de tamanho N;
I	indivíduos infectados;
I_0	Condição inicial para os indivíduos infectados;
$I_{m,t}$	representação matemática de um indivíduo no MBI;
m	tamanho da população no MBI;
M	tamanho da população de vetores no MBI;
N	número total de indivíduos de uma população;
n	número de características de um indivíduo no MBI;
P_t	população de indivíduos no instante t do MBI;
r	proporção de indivíduos recuperados em uma população de tamanho N;
R	indivíduos recuperados;
R_0	Condição inicial para os indivíduos recuperados;
R_0	taxa básica de reprodução;
S	indivíduos suscetíveis;
s	proporção de indivíduos suscetíveis em uma população de tamanho N;
S_0	Condição inicial para os indivíduos suscetíveis;
α	taxa de letalidade;

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

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

μ taxa de novos suscetiveis por unidade de tempo;

Lista de Abreviações

$DEN - 1\ e\ 2$	Sorotipos da dengue;
FAPESP	Fundação de Amparo à pesquisa do estado de São Paulo;
FD	Febre da dengue;
FHD	Febre hemorrágica da dengue;
IAC	Instituto Agronômico de Campinas;
ICB	Instituto de Ciências Biomédicas;
MBI	modelo baseado em indivíduos;
OMS	Organização Mundial de Saúde;
Oxitec	Oxford Insect Tecnologies;
PEAa	Plano Ajustado de Erradicação do Aedes aegypti;
PNAS	Proceedings of the National Academy of Sciences
SIR	modelo suscetível, infectado, recuperado;
SUCEN	Superintendência de Controle de Endemias;
UCI	Universidade da Califórnia de Irvine;
USP	Universidade de São Paulo;
ut	unidade de tempo;

Capítulo 1

Introdução

1.1 Relevância de sistemas complexos

Uma definição do dicionário da palavra complexo é: "Composto por peças interligadas ou entrelaçadas". Sistemas simples também são formadas a partir de peças. O estudo de sistemas complexos em uma estrutura unificada tornou-se reconhecido nos recentes anos como uma nova disciplina científica. É fortemente agregada nos avanços que foram feitos em diversas áreas que vão desde física para a antropologia, a partir do qual ele se inspira e que é relevante. Apesar da grande complexidade e variedade de sistemas, leis universais e fenômenos são essenciais para a nossa investigação e para a nossa compreensão (Bar-Yam, 1997).

Quando um conjunto de elementos se une formando um sistema como átomos em moléculas ou moléculas em cristais algumas grandezas do sistema como massa, comprimento, energia livre e entropia, entre outras, podem ser previstas das propriedades dos componentes por funções lineares. Outras propriedades, ditas emergentes, não podem ser reduzidas às propriedades dos componentes, elas vem à tona apenas quando os componentes interagem. Estas propriedades não existem nos componentes livres e são difíceis de prever a partir deles. Assim, sistemas complexos e seus fenômenos emergentes ocorrem em toda parte da conjunção de partículas à de galáxias, mas em nenhum outro campo eles são tão pródigos quanto na biologia. Todos os seres vivos são constituídos de uns poucos átomos diferentes, apenas uma fração dos átomos existentes na tabela periódica. Mas estes átomos se unem para compor milhares de moléculas e outras estruturas não-vivas das quais emerge uma estrutura viva. Como se não bastasse, a vida é um fenômeno

plural e da interação dos seres vivos entre si e com o meio se origina uma infinidade de formas biológicas distintas cuja complexidade não tem similar na natureza não-viva. A cada mutação uma bactéria se torna diferente. A cada aprendizado um animal se torna outro, apresenta propriedades novas, um novo comportamento. E tudo isso ocorre a partir do mesmo punhado de átomos e princípios termodinâmicos que fizeram surgir os primeiros seres vivos. Se parece impossível sequer assimilar a incomensurável diversidade de fenômenos biológicos existentes, que dirá prever estes fenômenos a partir das propriedades dos átomos, partículas e leis termodinâmicas que os produziram. Como se vê a biologia e a ecologia são reinos da complexidade, por excelência.

O paradigma científico moderno se baseia no princípio de que certas propriedades podem ser medidas, suas causas podem ser determinadas e relacionadas de modo a tornar os efeitos previsíveis. Alguns fenômenos podem ser modelados matematicamente, enquanto outros permitem apenas um modelo descritivo ou teoria. De qualquer modo, os modelos e teorias fazem previsões que podem ser testadas (falseadas). O princípio da emergência aponta limites a esta previsibilidade e aprofunda o princípio da causalidade (determinismo), revelando que as propriedades de um sistema não são apenas extensões das propriedades dos seus componentes, mas emergem de fenômenos complexos como co-determinação. Segundo o determinismo reducionista de Laplace, todo o universo poderia ser explicado a partir de uns poucos princípios físicos. Embora esta visão não encontre mais respaldo no paradigma científico contemporâneo, a física ainda se alimenta a ambição de escrever um conjunto de equações capazes de descrever as leis fundamentais do universo, das quais todas as outras poderiam ser derivadas: a chamada teoria de tudo. Embora existam razões para se acreditar que isso seja possível esta ambição é muito mais limitada do que o nome sugere. A biologia lida com questões como autopoiese, seleção natural ou biossemiótica que escapam ao escopo da física, excedem a aplicabilidade das ferramentas utilizadas pelos físicos, e, embora obedeçam às leis da física, são emergentes no nível de complexidade da biologia, ou seja, não existem fora do campo biológico e sequer são previsíveis a partir das propriedades físicas de seus componentes.

Qualitativamente, para entender o comportamento de um sistema complexo que deve compreender não só o comportamento das partes, mas como eles agem em conjunto para formar o comportamento do conjunto. É porque não podemos descrever o todo sem descrever cada parte, e porque cada parte

deve ser descrito em relação a outras partes, que sistemas complexos são difíceis de entender. Isto é relevante para uma outra definição de "Complexo": "não é fácil de compreender ou analisar"(Bar-Yam, 1997).

Por muitos anos, a especialização profissional levou a ciência a um isolamento progressivo de disciplinas individuais. Como é possível que os bem-separados campos como a biologia molecular e da economia de repente podem se tornar unificados em uma única disciplina? A este respeito deve-se ter cuidado reconhecer que há sempre uma dicotomia entre a universalidade e especificidade. Um estudo de princípios universais não substitui descrição detalhada especial de sistemas complexos. No entanto, os princípios universais e ferramentas de orientar e simplificar nossas pesquisas para o estudo de detalhes. Para o estudo de sistemas complexos, simplificações universais são particularmente importantes. Às vezes, os princípios universais são intuitivamente apreciado sem ser explicitamente declarado. No entanto, uma articulação cuidadosa de tais princípios pode permitir-nos abordar sistemas particulares com uma orientação sistemática que é muitas vezes ausente no estudo de sistemas complexos.

As áreas de aplicação são muitas e através de interligações entre sistemas atuais, como a medicina, que tem conecções com a informática (soft e hardware), internet, automação, mecânica, radiologia, etc, torna-se pela união dessas várias ciências um sistema cada vez mais complexo. Outros exemplos dentre muitos sistemas complexos são a administração pública, a produção de aço, redes sociais, colônias de animais e climas.

De maneira resumida, pode-se construir um conjunto de propriedades a qual um sistema complexo possui, claro que mesmo isso é uma aproximação, mas qualquer sistema que apresentar algumas das características deste conjunto, tende a ser complexo:

1. Possuir muitos constituintes com pelo menos algumas variáveis não determináveis;

2. Os constituintes interagem entre si;

3. A soma do todo não é igual a soma das partes;

4. Não é possível caracterizar todo o sistema através de uma parte;

5. O sistema é não linear;

6. Os constituintes concorrem entre si.

1.2 Epidemiologia matemática

Epidemiologia é a ciência que estuda a distribuição e os determinantes dos problemas de saúde (fenômenos e processos associados) em populações humanas. É a ciência básica para a saúde coletiva, principal ciência de informação de saúde. Estuda a saúde, mas na prática principalmente pela ausência de saúde sob as formas de doenças e agravos, estes últimos definidos pelo diagnóstico clínico. Seu objeto são as relações de ocorrência de saúde-doença em massa (em sociedades, coletividades, comunidades, classes sociais, grupos específicos, etc.). As relações são referidas e analisadas mediante o conceito de risco (Pereira, 2004). A epidemologia é responsável pelo conhecimento dos processos saúde-doença pelo estudo da frequencia e distribuição das doenças na população, com a identificação de seus fatores determinantes. A doença é descrita individualmente entre o momento dos seus sintomas e o momento em que estes acabam. Epidemologicamente é mais importante a distribuição no tempo e no espaço dos contatos infecciosos tidos pelo indivíduo infectado com outros e a forma com que isso repercute na propagação da infecção na população. No nível individual a sintomatologia, patologia e os mecanismos de transmissão na maior parte das doenças são bem comprendidos, existem ainda um grande número de fatores ambientais que dificultam a investigação. Este fatores são por exemplo a biologia do agente infeccioso (ciclo de vida, taxas de reprodução e mortalidade), características populacionais do hospedeiro (natalidade, mortalidade, taxas de contato entre indivíduos, grau de imunidade dos indivíduos, aspectos comportamentais, características ambientais como: tipos de agrupamento, características socio-econômicas, sistemas de produção(em veterinária) e as características da doença em si (forma de transmissão,sua dependência a fatores climáticos, etc). Surgiu então outro tipo de combate às doenças infecto contagiosas, a epidemologia matemática, que se fundamenta em dados e hipóteses matemáticas para modelagem de aspectos biológicos de epidemias, na sua transmissão e propagação.

Os primeiros desenvolvimentos em Epidemiologia Matemática parecem ter sido realizados por Daniel Bernoulli na última metade do século XVIII. No entanto, somente a partir da segunda metade do século XIX, com o avanço do conhecimento médico sobre as causas das doenças infecciosas, ocorreu o desenvolvimento de teorias matemáticas para fenômenos em larga escala, em oposição às descrições empíricas (Galante, 2008).

Em uma publicação de 1906, W. H. Hamer postulou que o desenvolvi-

mento de uma epidemia depende da taxa de contato entre indivíduos susceptíveis e infecciosos. Este postulado, hoje conhecido como o princípio de ação das massas, tornou-se o mais importante conceito de epidemiologia matemática. Este conceito é traduzido pela idéia de que a disseminação da epidemia em uma população é proporcional ao produto da densidade de indivíduos susceptíveis pela densidade de indivíduos infecciosos. O princípio de Hamer foi originalmente formuldo através de um modelo de tempo discreto, mas em 1908, Ronald Ross (que descobriu que a malária é transmitida por mosquitos), o generalizou para tempo contínuo, em seus trabalhos sobre a dinâmica da malária (Galante, 2008).

Em 1927, W. O. Kermack e A. G. Mckendrick estenderam a teoria com o princípio do limiar, estabelecendo que a introdução de indivíduos infecciosos em uma comunidade e considerando fatores como a interação ambiente-agente infeccioso-hospedeiro, não pode levar a um surto epidêmico, a menos que a densidade de indivíduos susceptíveis esteja acima de certo valor crítico. Este princípio de ação das massas, constitui a base epidemiológica matemática moderna. A partir destes estudos, uma grande variedade de modelos estão sendo desenvolvidos e aplicados a doenças infecciosas. Os modelos atuais envolvem aspectos como imunidade passiva, imunidade parcial, estágios de infecção, vetores de doenças, estrutura social e etária, esquemas de vacinação, entre outros. Sob este escopo, objetiva-se estudar e desenvolver modelos computacionais epidemiológicos que poderão servir como ferramentas auxiliares em estudos de transmissão e controle de doenças infecciosas, podendo auxiliar, por exemplo, na compreensão de infecções com padrões complexos de transmissão e na melhora do processo de vacinação, etc (Galante, 2008).

Com os estudos epidemologicos iniciais, deu-se então vazão a uma grande variedade de estudos sobre as mais diferentes doenças infecciosas, como: rubéola, gripe aviária, difteria, varíola, malária, dengue, herpes, sífilis, AIDS, etc. O processo de modelagem de sistemas biológicos nem sempre é simples. Em geral, o processo de modelagem é um problema em que diferentes rotas podem ser tomadas, e o modelador deve escolher qual o caminho a tomar (Cantrell, 2003; Okubo, 1980) .

São considerados aqui,doenças que exigem um vetor transmissor (mosquito, no caso de dengue) da infecção (Ternes, 2003). Estes modelos matemáticos tem como pontos principais dois parâmetros importantes no desenvolvimento da epidemologia matemática que são:

- Força de ataque;

- Razão de reprodutividade basal

A força de ataque é a medida de novos casos de doença que aparecem na população ou a taxa com que esta doença avança sobre a população. É de difícil estimativa e de grande importância, pois além de diagnosticar a grandeza de transmissão da doença, é um ítem que também mede os fatores de combate a esta epidemia. A razão de reprodutividade basal depende somente dos indivíduos infectantes, é diretamente proporcional ao número de agentes biológicos que os mesmos eliminam para a infecção de susceptíveis. A razão de reprodutibilidade basal (R_0), pode ser definida como o número de casos que os infectantes propiciam no seu contato com os susceptíveis.

1.3 Escolha do MBI

Modelos de Dinâmica populacional encontrados na literatura podem ser modelos analíticos (Ferguson, 2003; Williams, 2008), os modelos baseados em sistemas de equações diferenciais (Dye, 1984) ou modelos baseados em indivíduos (Ferguson, 2003; Williams, 2008; Rahmandad, 2008; Fahse, 1998; Parunak, 1998).

A modelagem baseada no indivíduo tem sido crescentemente empregada para analisar processos ecológicos, desenvolver e avaliar teorias, bem como para fins de manejo da vida silvestre e conservação (Hockney, 1988). Os modelos baseados no indivíduo (MBI) são bastante flexíveis, permitem o uso detalhado de parâmetros com maior significado biológico, sendo portanto mais realistas do que modelos populacionais clássicos, mais presos dentro de um rígido formalismo matemático (Giacomini, 2007). Grimm define o MBI como um "modelo de simulação que trata cada indivíduo como uma entidade única e discreta que possui idade e pelo menos mais uma propriedade como por exemplo: peso, posição social, etc", (Grimm, 1999). Este modelos permitem a observação de fenômenos e/ou comportamentos emergentes, ou seja, comportamentos globais que não foram pré-programados podem emergir a partir de interações locais, (Grimm, 2005).

Embora utilizados ocasionalmente desde a década de setenta (Kaiser, 1979), os Modelos Baseados no Indivíduo (MBI) passaram a ser amplamente reconhecidos apenas no final dos anos 80, principalmente após a publicação do influente trabalho de Huston (Huston, 1988). Os MBI apresentam crescente importância prática, em estudos de conservação, como Modelos de

Viabilidade Populacional de espécies ameaçadas, e no manejo e exploração de populações naturais (Giacomini, 2007).

Antes de tudo, vale ressaltar algumas diferenças básicas entre os MBI e os modelos tradicionalmente usados em ecologia, além de delimitá-los conceitualmente. A característica primordial de um MBI é a utilização do indivíduo como unidade básica. Nele, uma população não é mais representada por uma variável contínua, ou variável de estado. No caso de um MBI, a população é exatamente o conjunto das entidades discretas das quais é composta: os indivíduos. Nos modelos tradicionais, as variáveis de estado (e.g. densidade populacional) podem ser pensadas como compartimentos, que aumentam e diminuem de nível conforme as regras definidas por sistemas de equações diferenciais, que modelam as taxas de crescimento populacional (Giacomini, 2007).

Em um MBI, os indivíduos são representados explicitamente. É composto de indivíduos que interagem e que o sistema evolui através de mudanças nas propriedades dos indivíduos e das relações entre eles (Berec, 2002; Breckling, 2005; Dumont, 2004). O indivíduo é o objeto, ou compartimento, para o qual as regras do modelo são voltadas. Ele carrega tantas informações quantas forem convenientes para o interesse do modelador. Idade, sexo, peso, condição nutricional, e muitas outras características bionômicas e comportamentais podem ser incluídas no modelo, dependendo do organismo a ser modelado. Existem basicamente duas categorias de características associadas aos indivíduos: aquelas inatas, ou seja, adquiridas logo no nascimento e que moldam todo o potencial de desenvolvimento e interações do indivíduo com o meio; e aquelas descritoras de condição, que influenciam na dinâmica, mas que são influenciadas pelas características inatas e pela interação com o meio. Dentro da primeira categoria se enquadram geralmente características como sexo, idade mínima de maturação, longevidade, dentre outras, que não variem em um mesmo indivíduo com o passar do tempo. Na segunda, encontram-se características como peso, idade, condição nutricional e até fecundidade, além de outras que são dependentes do meio e passíveis de modificação ao longo do tempo. Por modelar separadamente cada indivíduo, um MBI pode levar em conta diferenças individuais. Essas diferenças podem ter origem inata ou puramente casual, dependendo da categoria das características envolvidas na diferenciação (Giacomini, 2007).

O detalhamento em um MBI depende geralmente da quantidade de características associadas ao indivíduo. A dinâmica de natalidade, crescimento

e mortalidade é resultado de um conjunto de regras que associam as características individuais à forma como os indivíduos interagem entre si e com o meio. Por meio desses processos, na escala elementar do indivíduo, emergem naturalmente os padrões observáveis em níveis maiores de organização: populacional, comunitário ou até ecossistêmico (De Angelis, 1994). Devido a essa qualidade, a modelagem baseada no indivíduo permite não só a visualização de padrões mais próximos à realidade, mas também uma investigação profunda sobre os mecanismos responsáveis por tais padrões. Além disso, a modelagem baseada no indivíduo apresenta uma lógica de representação mais natural e intuitiva: a população é de fato uma coleção de entidades discretas, ou indivíduos; e características individuais matematicamente contínuas podem ser modeladas como tal, de maneira bem mais flexível e intuitiva (Giacomini, 2007).

Modelos baseados individuais (MBI) permitem aos pesquisadores estudar como as propriedades de nível de sistema emergem do comportamento adaptativo de indivíduos (Railsback, 2001; Strand, 2002), bem como a forma, por outro lado, o sistema atinge indivíduos.

1.4 Objetivo

A epidemologia se desenvolveu muito nos últimos anos, tendo como causa quase que direta o desenvolvimento tecnológico. Dentro da epidemologia temos a epidemologia matemática, que tem auxiliado muito os epidemoloistas na escolha da melhor estratégia de combate à epidemia vigente. O desenvolvimento matemático do modelo epidêmico equaciona as suas estratégias de controle e prevenção de doenças, aumenta a eficiência e tende a diminuir os custos no combate e eliminação de um foco de doença.

O desejado nesta dissertação é idealizar um modelo MBI, proposto por Nepomuceno (Nepomuceno, 2005), que é validado pelo modelo SIR , as variantes e estratégias necessárias de controle e combate da Dengue. O modelo MBI tem as individualidades pessoais de cada componente do sistema em estudo como característa principal. Essas individualidades que geram as característica inerentes a cada indivíduo, propiciam a forma, o meio, a possibilidade, o tempo, o ambiente, etc, com que estas pessoas se relacionam com o foco da doença. O modelo MBI é o que mais se aproxima da realidade, pois engloba as condições práticas bem realísticas, das condições higiênicas, social e atuação governamental no combate a este tipo de infecção. A pro-

posta para aplicação do modelo não contempla nehuma forma de combate à infecção, em trabalhos futuros mais minuciosos dados referentes às influências das condições climáticas, às ações de controle empregadas na atenuação da infecção podem ser acrescentadas. A virulência mede a capacidade de causar doença do agente etiológico, trata-se do número de casos de doença/número de infectados. A virulência aqui é assumida, como a capacidade do agente etiológico se replicar dentro do hospedeiro, não sendo que a maior virulência gere um maior número de mortes.

1.5 Estrutura da dissertação

Este trabalho é dividido em 5 capítulos. No capítulo 1 são introduzidos conceitos de sistemas complexos, suas áreas de atuação, conceitos de epidemiologia matemática, uma rápida introdução sobre a dengue, escolha do MBI e o objetivo. No capítulo 2 são estudados os modelos compartimentais SIR e o modelo proposto por Ferreira e Yang (Yang, 2003), que servem de validação para o modelo MBI proposto. O capítulo 3 apresenta as definições preliminares sobre a dengue, descrição do MBI, uma nova proposta de modelo MBI e a metodologia. O capítulo 4 tem os resultados, o algorítmo e as simulações da nova proposta de modelo. No capítulo 5 são discutidos os resultados e contribuições e trabalhos futuros, no capítulo 6 as referência bibliográficas.

Capítulo 2

Conceitos preliminares

2.1 Descrição da dengue

Os mosquitos estão no planeta terra de 30 a 54 minhões de anos (Eiras, 2000). Quase metade da população mundial está em risco de sofrer desta infecção por viverem em áreas tropicais e subtropicais, bem como mais de 400 milhões europeus e norte-americanos viajantes que, a cada ano, atravessam as fronteiras e retornam a seus países da Ásia, África e América Latina (Pinazo, 2008; Wichmann, 2007). A dengue sem dúvida alguma, é hoje, a mais importante doença viral causada pela picada de um mosquito. Se constitui em uma arbovirose, ou seja, tem como agente transmissor um arbovírus do gênero Flavivírus da família Flaviviridae, existindo quatro sorotipos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4. No Brasil, há referências de epidemias por dengue desde 1923, em Niterói/RJ, sem confirmação laboratorial (Brasil, 2001). A primeira epidemia com confirmação laboratorial foi em 1982, em Boa Vista (RR) (Brasil, 2001). A partir de 1986, em vários Estados da Federação, epidemias de dengue clássico têm ocorrido. A infecção por um dos sorotipos confere proteção permanente para o mesmo sorotipo e imunidade parcial e temporária contra os outros três. Assim, é possível contrair dengue até quatro vezes. A transmissão se dá pela picada das fêmeas adultas do vetor da dengue no período de viremia do humano infectado, ou seja, começa um dia antes do aparecimento da febre e vai até o 6º dia da doença. Após um repasto de sangue infectado, o vírus vai se localizar nas glândulas salivares deste vetor, onde se multiplica depois de 8 a 12 dias de incubação, logo após torna-se vetor permanentemente da doença estando apta a transmitir o vírus a humanos sadios. Apesar de contaminado, a doença não se manifesta no

vetor (Saúde, 2013c). O período de incubação do vírus no ser humano varia de 3 a 15 dias, mas em média ocorre de 5 a 6 dias, após a picada do vetor infectado. Após a contaminação, o humano torna-se imune ao sorotipo pelo qual foi contaminado, porém, fica suscetível aos demais (Saúde, 2013a). Não há transmissão por contato direto de um doente ou de suas secreções para uma pessoa sadia, nem através da água ou alimento (Fortaleza, 2003).

Trata-se, caracteristicamente, de enfermidade de áreas tropicais e subtropicais, onde as condições do ambiente favorecem o desenvolvimento dos vetores (Brasil, 2001). Várias espécies de mosquitos do gênero *Aedes* podem servir como transmissores do vírus do dengue. No Brasil, duas delas estão hoje instaladas: *Aedes aegypti* (fig. 2.4) e *Aedes albopictus* (Nepomuceno, 2005).

O *Aedes aegypti* e também o Aedes albopictus pertencem ao RAMO Arthropoda (pés articulados), CLASSE Hexapoda (três pares de patas), ORDEM Diptera (um par de asas anterior funcional e um par posterior transformado em halteres), FAMÍLIA Culicidae, GÊNERO Aedes. O Aedes aegypti é encontrada em todo mundo, entre as latitudes 35ºN e 35ºS. Embora a espécie tenha sido identificada até a latitude 45ºN, estes tem sido achados esporádicos apenas durante a estação quente, não sobrevivendo ao inverno. A distribuição do Aedes aegypti também é limitada pela altitude. Embora não seja usualmente encontrado acima dos 1.000 metros, já foi referida sua presença a 2.200 metros acima do nível do mar, na Índia e na Colômbia (Brasil, 2001), a população de mosquitos tem se expandido em novas áreas geográficas e latitudes cada vez maiores (Houghton, 1997; Peterson, 1998). Por sua estreita associação com o homem, o *Aedes aegypti* é, essencialmente, mosquito urbano, encontrado em maior abundância em cidades, vilas e povoados. Entretanto, no Brasil, México e Colômbia, já foi localizado em zonas rurais, provavelmente transportado de áreas urbanas em vasos domésticos, onde se encontravam ovos e larvas. Os mosquitos se desenvolvem através de metamorfose completa, e o ciclo de vida do Aedes aegypti compreende quatro fases: ovo, larva (quatro estágios larvários), pupa e adulto (Brasil, 2001):

Ovo: Os ovos do *Aedes aegypti* medem, aproximadamente, 1mm de comprimento e contorno alongado e fusiforme. São depositados pela fêmea, individualmente, nas paredes internas dos depósitos que servem como criadouros, próximos à superfície da água. No momento da postura os ovos são brancos, mas, rapidamente, adquirem a cor negra brilhante (Fig. 2.1) (Brasil, 2001). A fecundação se dá durante a postura e o desenvolvimento do embrião se

completa em 48 horas, em condições favoráveis de umidade e temperatura. Uma vez completado o desenvolvimento embrionário, os ovos são capazes de resistir a longos períodos de dessecação, que podem prolongar-se por mais de um ano. Foi já observada a eclosão de ovos com até 450 dias, quando colocados em contato com a água (Brasil, 2001). A capacidade de resistência dos ovos de Aedes aegypti à dessecação é um sério obstáculo para sua erradicação. Esta condição permite que os ovos sejam transportados a grandes distâncias, em recipientes secos, tornando-se assim o principal meio de dispersão do inseto (dispersão passiva)(Brasil, 2001).

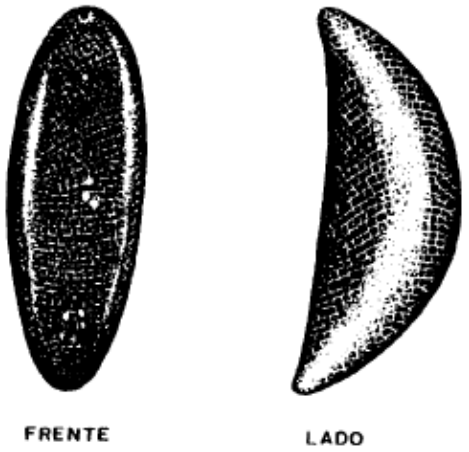

Figura 2.1: Ovo do *Aedes aegypti*. Fonte:(Brasil, 2001)

Larva: Como o *Aedes aegypti* é um inseto holometabólico, a fase larvária é o período de alimentação e crescimento. As larvas passam a maior parte do tempo alimentando-se principalmente de material orgânico acumulado nas paredes e fundo dos depósitos (fig. 2.2) (Brasil, 2001). As larvas possuem quatro estágios evolutivos. A duração da fase larvária depende da temperatura, disponibilidade de alimento e densidade das larvas no criadouro. Em condições ótimas, o período entre a eclosão e a pupação pode não exceder a cinco dias (Brasil, 2001). Contudo, em baixa temperatura e escassez de alimento, o 4º estágio larvário pode prolongar-se por várias semanas, antes de sua transformação em pupa (Brasil, 2001). A larva do *Aedes aegypti*

é composta de cabeça, tórax e abdômen. O abdômen é dividido em oito segmentos. O segmento posterior e anal do abdômen tem quatro brânquias lobuladas para regulação osmótica e um sifão ou tubo de ar para a respiração na superfície da água. O sifão é curto, grosso e mais escuro que o corpo. Para respirar, a larva vem à superfície, onde fica em posição quase vertical. Movimenta-se em forma de serpente, fazendo um S em seu deslocamento. É sensível a movimentos bruscos na água e, sob feixe de luz, desloca-se com rapidez, buscando refúgio no fundo do recipiente (fotofobia) (Brasil, 2001). Na pesquisa, é preciso que se destampe com cuidado o depósito e, ao incidir o jato de luz, percorrer, rapidamente, o nível de água junto à parede do depósito. Com a luz, as larvas se deslocam para o fundo. Tendo em vista a maior vulnerabilidade nesta fase, as ações do Plano Ajustado de Erradicação do *Aedes aegypti*(PEAa) devem, preferencialmente, atuar na fase larvária (Brasil, 2001).

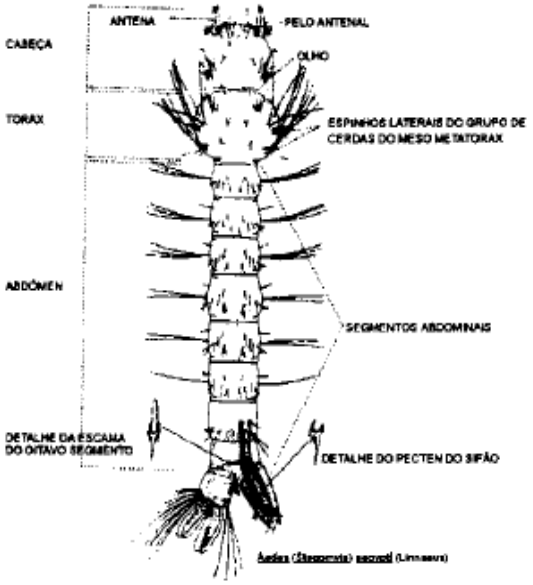

Figura 2.2: Larva do *Aedes aegypti*. fonte:(Brasil, 2001)

Pupa: As pupas não se alimentam. É nesta fase que ocorre a metamorfose do estágio larval para o adulto. Quando inativas se mantêm na superfície

da água, flutuando, o que facilita a emergência do inseto adulto. O estado pupal dura, geralmente, de dois a três dias (Brasil, 2001). A pupa é dividida em cefalotórax e abdômen. A cabeça e o tórax são unidos, constituindo a porção chamada cefalotórax, o que dá à pupa, vista de lado, a aparência de uma vírgula (fig. 2.3). A pupa tem um par de tubos respiratórios ou "trompetas", que atravessam a água e permitem a respiração (Brasil, 2001).

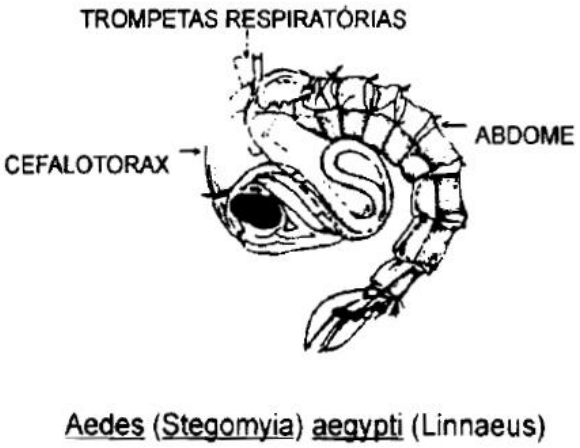

Figura 2.3: Pupa do *Aedes aegypti*. fonte: (Brasil, 2001)

Adulto: O adulto de *Aedes aegypti* representa a fase reprodutora do inseto. Como ocorre com grande parte dos insetos alados, o adulto representa importante fase de dispersão. Entretanto, com o *Aedes aegypti* é provável que haja mais transporte passivo de ovos e larvas em recipientes do que dispersão ativa pelo inseto adulto (fig. 2.4) (Brasil, 2001). O *Aedes aegypti* é escuro, com faixas brancas nas bases dos segmentos tarsais e um desenho em forma de lira no mesonoto. Nos espécimes mais velhos, o desenho da lira, pode desaparecer, mas dois tufos de escamas branco-prateadas no clípeo, escamas claras nos tarsos e palpos permitem a identificação da espécie. O macho se distingue essencialmente da fêmea por possuir antenas plumosas e palpos mais longos (Brasil, 2001). Logo após emergir do estágio pupal, o inseto adulto procura pousar sobre as paredes do recipiente, assim permanecendo durante várias horas, o que permite o endurecimento do exoesqueleto, das asas e, no caso dos machos, a rotação da genitália em 180º (Brasil, 2001). Dentro de

24 horas após, emergirem, podem acasalar, o que vale para ambos os sexos. O acasalamento geralmente se dá durante o vôo, mas, ocasionalmente, pode se dar sobre uma superfície, vertical ou horizontal. Uma única inseminação é suficiente para fecundar todos os ovos que a fêmea venha a produzir durante sua vida. As fêmeas se alimentam mais frequentemente de sangue, servindo como fonte de repasto a maior parte dos animais vertebrados, mas mostram marcada predileção pelo homem (antropofilia) (Brasil, 2001).

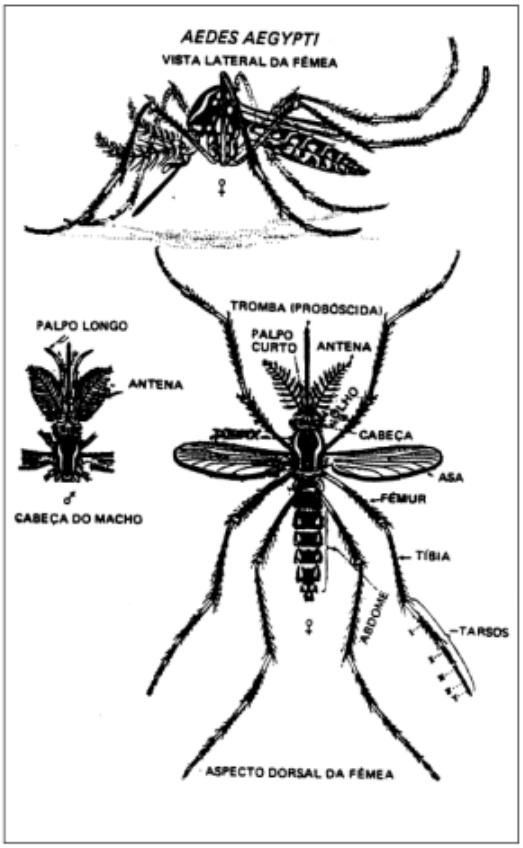

Figura 2.4: *Aedes aegypti* adulto. fonte: (Brasil, 2001)

São comuns duas formas de manifestação da doença: clássica e hemorrágica. A dengue clássica é a forma mais leve da doença. O indivíduo apresenta sintomas semelhantes aos da gripe como febre, dores de cabeça, fraqueza muscular, náuseas e perda de apetite (Brasil, 2001). Já o dengue hemorrágico é grave, podendo ser letal. Além dos sintomas presentes na forma clássica, são observado no paciente sangramento pelo nariz, boca e gengiva, vomito com

ou sem sangue, pele pálida, fria e úmida e dificuldade respiratória, podendo ocorrer um choque entre o 3º e o 7º dia (Brasil, 2001).

As fêmeas se alimentam mais freqüentemente de sangue, servindo como fonte de repasto a maior parte dos animais vertebrados, mas mostram marcada predileção pelo homem (antropofilia). É pequena a capacidade de dispersão do *Aedes aegypti* pelo vôo, quando comparada com a de outras espécies (Brasil, 2001). Não é raro que a fêmea passe toda sua vida nas proximidades do local de onde eclodiu, desde que haja hospedeiros. Poucas vezes a dispersão pelo vôo excede os 100 metros. Entretanto, já foi demonstrado que uma fêmea grávida pode voar até 3Km em busca de local adequado para a oviposição, quando não há recipientes apropriados nas proximidades. A dispersão do *Aedes aegypti* a grandes distâncias se dá, geralmente, como resultado do transporte dos ovos e larvas em recipientes (Brasil, 2001).

O verão é a época do ano em que se registra o maior número de casos de dengue, pois o calor e a água acumulada pelas chuvas favorecem a proliferação do mosquito. Enquanto que neste período o ovo pode chegar a fase adulta em 10 dias, no inverno ele pode levar mais de 30 dias; além disso, na ausência de água os ovos podem sobreviver em ambiente seco por até dois anos (Consoli e de Oliveira, 1988), eclodindo logo que tiverem contato com a água (Brasil, 2001). A dengue é uma doença bastante conhecida no mundo e após a segunda guerra mundial ela ocasionou epidemias principalmente na Ásia devido aos danos ambientais causados pela guerra e pelo aumento do tráfego comercial. Ela é responsável por várias internações e morte de crianças, principalmente nas regiões do Sudeste asiático e Pacífico Sul (Brasil, 2001).

Credita-se o aquecimento global, principalmente, ao uso de combustíveis fósseis e a outros processos industriais que levam ao acúmulo de gases na atmosfera, propícios ao efeito Estufa, tais como dióxido de carbono, o metano, o óxido de azoto e os CFCs (Silva, 2010).

No mundo atual, as mudanças climáticas geram expectativas de distúrbios sociais, tais como: movimento migratório de populações em busca de climas mais apropriados, dificuldades econômicas e impáctos ambientais. A área de saúde sofrerá grandes mudanças devidos a severidade de mudanças climáticas, com grandes tempestades, causando grandes inundações, crescimento de áreas desérticas e aumento do nível do mar (Silva, 2010).

O impacto da temperatura nas doenças causadas por insetos deve-se ao fatos destes serem pecilotermos, ou seja, a sua temperatura corporal varia com

a temperatura ambiente, portanto propício para a sua reprodução e desenvolvimento. Pode haver uma interação da temperatura com a umidade dentro do vetor, influenciando a sobrevivência do patógeno (Patz, 2006). Mais especificamente a dengue sofre influência diretamente relacionada a temperaturas e chuvas.

A sazonalidade e a quantidade de precipitações em determinadas áreas, influenciam a disponibilidade de criadouros, como também no vetor do mosquito. O clima também afeta a distribuição e abundância de hospedeiros, que por sua vez na dinâmica do vetor e na transmissão da doença (Silva, 2010).

Analisando a possível influência do fator abiótico temperatura na frequência e sazonalidade da espécie *Aedes aegypti*, principal vetor da dengue, no município de Ubatuba, localizado no Litoral Norte do Estado de São Paulo. Foram utilizados dados de focos positivos da espécie coletados junto à SUCEN - Superintendência de Controle de Endemias, localizada na cidade de Taubaté (São Paulo). Esses dados foram coletados para o intervalo de tempo que compreendeu os meses de janeiro de 2003 a dezembro de 2005, para o município pesquisado. Já os dados de temperatura foram coletados do IAC Instituto Agronômico de Campinas na resenha agrometeorológica do Estado de São Paulo. Esses dados são referentes à temperatura média mensal (°C) do mesmo intervalo de tempo e ao mesmo município. Os dados são representados nas figuras 2.5 e 2.6, (Cesar, 2005):

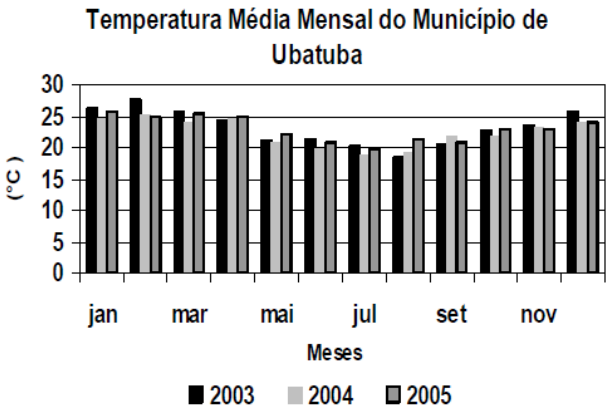

Figura 2.5: Temperatura média mensal do município de Ubatuba. Fonte: (Cesar, 2005)

No município de Ubatuba as temperaturas médias registradas nos três anos da pesquisa ficaram em 22,1°C. As temperaturas máximas concentraram-

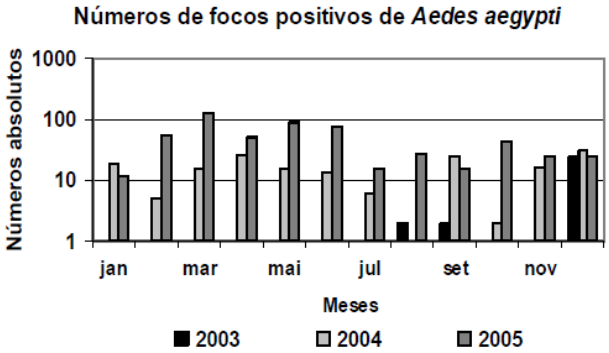

Figura 2.6: Números de focos positivos de *Aedes aegypti*. Fonte: (Cesar, 2005)

se nos meses de janeiro, fevereiro, março, abril e dezembro, tendo o mês de junho, julho e agosto menores temperaturas. Comparando esses dados com a distribuição sazonal do *Aedes aegypti* observou-se o maior pico de registro dessa espécie foi no mês de março, que registrou temperatura média de 25,1°C, havendo uma diminuição dos registros nos dois meses mais frios (julho e agosto). A temperatura foi um dos fatores que favoreceram a freqüência e sazonalidade do mosquito *Aedes aegypti* no município de Ubatuba nos anos de 2003, 2004 e 2005. Observou-se que os meses de temperatura mais elevadas registraram maior incidência da espécie se comparado com os meses de menores temperaturas (Cesar, 2005).

É necessário promover a comunicação e a mobilização social para que a sociedade adquira conhecimentos sobre como evitar a dengue, participando efetivamente da eliminação contínua dos criadouros potenciais do mosquito. A população deve ser informada sobre a doença (modo de transmissão, quadro clínico, tratamento, etc.), sobre o vetor (seus hábitos, criadouros domiciliares e naturais) e sobre as medidas de prevenção e controle para que possa adotar um novo comportamento frente ao problema, promovendo ações de controle da doença. Devem ser utilizados os meios de comunicação de massa por seu grande alcance e eficácia, além da produção e distribuição de material que contemple as especificidades de cada área a ser trabalhada. Para fortalecer a consciência individual e coletiva, devem ser desenvolvidas estratégias de alcance nacional para sensibilizar os formadores de opinião para a importância da comunicação e da mobilização social no controle da dengue; para envolver a sociedade em ações de parceria com os gestores dos três níveis; e

para enfatizar a responsabilidade do governo em cada nível, e da sociedade como um todo, por meio de suas instituições, organizações e representações.

A falta de uma vacina eficaz e segura, a força de morbidade do agente infeccioso e a alta competência vetorial do *Aedes aegypti*, vetor bem adaptado ao ambiente urbano densamente povoado, com deficiências e estilos de vida da população que geram habitats ideais para este mosquito, tornam a prevenção da dengue uma formidável tarefa quase impossível de ser atingida com os atuais meios disponíveis para sua prevenção. As medidas de controle atuais têm por objetivo eliminar esse mosquito em suas diferentes fases; porém, de modo geral, a efetividade dessas intervenções tem sido muito baixa, não conseguindo conter a disseminação do vírus e as epidemias se sucedem, em grandes e, mais recentemente, também em pequenos centros urbanos (Dias, 2006). Temos também de considerar que, além da baixa efetividade das ações de controle, há altos custos e implicações desfavoráveis, associadas ao uso de inseticidas no meio ambiente.

A vigilância epidemiológica de uma doença tem como objetivo a detecção precoce de casos para indicar a adoção das medidas de controle capazes de impedir novas ocorrências. A única forma de prevenção do dengue é a drástica redução da população do mosquito transmissor (a zero, ou níveis muito próximos de zero) e, desse modo, as vigilâncias entomológica e epidemiológica devem ser indissociáveis e, idealmente, aliadas às ações de combate ao vetor do dengue. Portanto, estas atividades devem se constituir em um programa global em cada território, sob responsabilidade de uma única instituição, mesmo que operacionalizado por profissionais com distintos perfis de capacitação (Teixeira, 1999).

Para combater esse "inimigo", é preciso lembrar um pouco de sua biologia e seus hábitos. O mosquito adulto é fácil de reconhecer por ser rajado de branco e preto, e isto é visível especialmente quando ele está assentado sobre uma parede clara. O seu desenvolvimento é um processo que dura aproximadamente 7 dias (quando o calor é forte, a duração do ciclo diminui) e abrange 4 fases: ovo, larva pupa e adulto. A larva sai do ovo inicialmente bem pequena, alimenta-se bastante dos detritos existentes na água, movimenta-se muito e vai crescendo até se transformar na pupa (com formato de um ponto de interrogação), que também se movimenta muito rapidamente, mas não se alimenta. O desenvolvimento do ovo até a pupa ocorre obrigatoriamente na água. O mosquito adulto forma-se dentro da pupa e, quando está pronto, sai por uma abertura nas costas da mesma e voa. Da pupa só vai restar o

envoltório na água (Bicudo, 2011).

Os mosquitos adultos machos alimentam-se exclusivamente de líquidos doces (néctar) das plantas, mas as fêmeas adultas têm que se alimentar de sangue para que seus ovos se desenvolvam. Nesse processo, picando uma pessoa doente e depois uma ou muitas pessoas sadias, as fêmeas alastram a doença. Isto acontece porque, na picada, a fêmea do mosquito ingere os vírus que estão presentes no sangue da pessoa doente, estes se multiplicam em seu corpo e se alojam na sua saliva. Quando essa fêmea infectada pica outra pessoa, um pouco dessa saliva contendo vírus é injetada, a pessoa torna-se também doente e assim a doença se espalha. Uma vez infectada, a fêmea do mosquito torna-se vetor dos vírus até a sua morte, podendo levar a doença a muitas pessoas. Se houver um grande número de mosquitos no ambiente das pessoas doentes, a epidemia se instala rapidamente. Essa corrente de transmissão só pode ser quebrada se não houver mosquitos ou muito poucos mosquitos no ambiente. As estimativas de tamanho da população de mosquitos podem ser calculadas pelo número de larvas de mosquito encontrado numa determinada área pesquisada. No entanto, a pesquisa larvária não é exata e não fornecer uma estimativa confiável da população, ou dicas sobre sua dinâmica. Métodos para estimar o tamanho da população do mosquito são baseados na contagem direta de indivíduos em uma área, usando armadilhas adultas, aspiradores mochila, ou contagens de pousos humanos. Simulação computacional tem sido utilizada para apoiar os processos de tomada de decisão. Uma simulação em computador funciona como um laboratório virtual, onde uma declaração que se está levantada e respondida e é usado para aumentar o conhecimento geral e compreensão de um assunto específico (Chung, 2003). Simulação computacional pode fornecer respostas a perguntas difíceis limitados por econômica, ambiental, éticas, as questões tecnológicas e científicas (Peck, 2004).

O mosquito *Aedes aegypti* tem características biológicas qu e lhe conferem grandes vantagens para sobrevivência e que, por outro lado são muito ruins para nós. As fêmeas do mosquito botam os ovos em águas paradas, limpas ou sujas, mesmo que essa água ocorra em pequena quantidade como a que cabe em uma tampinha de garrafa deixada no quintal ou um pedacinho de brinquedo ou qualquer outro objeto que forme uma concavidade onde a água pode se acumular. Podemos pensar então que essa pequena quantidade de água não tem muita importância porque ela pode secar antes que o ovo desenvolva. Mas isto é engano porque, mesmo que a água seque, os ovos

não morrem; eles podem permanecer vivos por até um ano e quando nova água encher aquele pequeno espaço poderão desenvolver-se. Cada fêmea bota muitos ovos, cerca de 300 ou mais. Portanto, uma só fêmea pode originar uma "multidão"de mosquitos. Outra característica que é ótima para o mosquito, mas é péssima para nós (Bicudo, 2011).

Podemos pensar que uma boa forma de eliminar os adultos é pela pulverização com inseticidas. Errado. A pulverização com inseticidas, hoje só se faz em situações especiais porque os mosquitos se escondem dentro das casas e outros locais onde escapam ao efeito do inseticida e também porque os mosquitos estão se tornando resistentes a essas substâncias, isto é, elas já não os matam. Essa resistência está surgindo porque os inseticidas usuais matam apenas os mosquitos suscetíveis. Como os mosquitos mais fortes ou resistentes não morrem, eles se reproduzem e originam filhos em sua maioria resistentes e assim a população de mosquitos acaba ficando predominantemente resistente (Thomé, 2007). Esta é outra característica que beneficia o mosquito, mas que torna mais difícil sua eliminação (Bicudo, 2011). Além disso, o uso de inseticidas cada vez mais fortes causa sérios danos à natureza porque na tentativa de matar os mosquitos, os inseticidas matam insetos úteis (como abelhas e outros), podem matar pássaros que comem insetos envenenados, são levados para os rios onde envenenam os peixes, etc, e também são tóxicos para o homem e os animais domésticos. Por essas razões, a pulverização atualmente é feita quase que apenas nas redondezas de casas onde há pessoas com as doenças transmitidas pelos mosquitos (Bicudo, 2011).

Outra possibilidade de eliminar os mosquitos é a de matá-lo na fase de larva, quando ele pode ingerir produtos tóxicos colocados na água. Se a larva não chegar à fase adulta, não há risco de transmissão dos vírus. Mas, esta ainda não é a estratégia ideal. As larvas também já estão se tornando resistentes aos inseticidas usados para matá-las, além do que os inconvenientes para o meio ambiente são os mesmos já mencionados para uso de inseticidas em adultos. A aplicação de produtos alternativos também pode não ser 100% segura, se a larva já estiver prestes a se transformar em pupa (quando ela para de ingerir alimentos e fica "fechada"para o ambiente) ou quando mostra também alguma resistência ao produto utilizado ou quando esse produto não é usado corretamente (Bicudo, 2011).

Assim chega-se à solução que melhor funciona: eliminar as águas paradas, a que também chamamos de criadouros. Se não houver águas paradas, as fêmeas não terão um lugar adequado para que seus ovos se desenvolvam e

assim, a população de mosquitos vai se tornando pouco numerosa até não mais representar perigo. É incrível o que pode servir de criadouro para o mosquito *Aedes aegypti*: qualquer recipiente que acumule água parada, mesmo em pequena quantidade, dentro ou fora das casas. Já mencionamos tampinhas e pedaços de plástico, mas larvas têm sido encontradas até na água de ferros de passar roupa a vapor, ou na canaleta onde correm os vidros do box nos banheiros. É impossível fazer uma lista completa de criadouros porque cada região do País e cada casa têm suas peculiaridades. Por exemplo, em algumas regiões do País, onde não há água encanada, é preciso armazenar a água em vasilhames, o que é feito em talhas ou potes, no interior das casas. Em algumas residências, as pessoas mantêm flores em vasos com água, há quem crie gato, cachorro, passarinho que têm suas vasilhas de água para beber, há quem tenha aquários com peixes ou tanques para tartarugas. Há quem tenha piscina, onde além da água ter que ser tratada, deve-se ficar atento a qualquer depósito de água ao redor da mesma (por exemplo, o buraco onde se encaixa a rede para jogar biribol, os ralos de escoamento de água e a estrutura por onde escorre a água das cascatas) (Bicudo, 2011). Pode-se dizer que cada casa tem possíveis criadouros de mosquitos específicos e, portanto, só cada um de nós pode cuidar adequadamente deles. É tarefa de cada um, intransferível. São também locais onde frequentemente ocorre a criação de *Aedes*: calhas entupidas, lajes com água parada, caixas d´água destampadas, pneus, garrafas, latas e qualquer outro vasilhame deixados ao relento e onde a água da chuva pode se acumular, ralos de escoamento onde a água se acumule, dentro ou fora da casa, vasos sanitários não utilizados e mantidos abertos, bandejas de geladeira, e outros. Como proceder para eliminar o perigo: jogar fora o que já não é útil, colocar em lugar coberto o que precisa ser guardado, desentupir as calhas frequentemente, limpar as lajes, manter caixas d´água, vasos sanitários, talhas ou outro reservatório de água limpos e cobertos e manter vigilância constante sobre estes e outros possíveis criadouros (Bicudo, 2011).

Nos jardins, os mosquitos desenvolvem-se principalmente nos pratos colocados sob os vasos para segurar o excesso de água da rega, na superfície de vasos deixados ao relento, onde se acumula uma fina camada de água sobre a terra dura, e nas plantas com folhas ou flores em forma de cálice que guardam água no seu interior, como é o caso das bromélias. Como proceder neste caso? Duas soluções são: eliminar os pratos dos vasos ou controlar a quantidade de água que é colocada no vaso quando é regado, de modo que essa água não

extravase para o prato e nem forme uma camada sobre a terra. É preferível regar a planta com menos água e maior frequência do que expor a família e a vizinhança a ficar doente. Pode-se também recolher os vasos que ficam ao relento para locais cobertos para evitar acúmulo de água da chuva ou, na impossibilidade, transferir as plantas para a terra do canteiro. Nas plantas com "cálice"como as bromélias, se estiverem plantadas em vasos, regar com regador evitando jogar água no seu interior, e "deitar"o vaso para derramar a água que eventualmente ali se acumule. Se as bromélias são numerosas e plantadas em canteiro, é melhor transferir algumas para vasos, onde podem ser cuidadas mais facilmente, como acima descrito, e eliminar as demais. A hora é de emergência e o que pode parecer absurdo é apenas o necessário para salvar a vida de muitos (Bicudo, 2011).

Os órgãos municipais, responsáveis pela saúde da população têm recomendado o uso de sal fino de cozinha (uma colher de sopa para um copo de água) e água sanitária (uma colher de sopa para cinco litros de água) para criadouros em potencial que não podem ser eliminados, como ralos de escoamento de água. Um subproduto de uma das linhas de pesquisa do Laboratório de Vetores, UNESP de São José do Rio Preto, mostrou que a borra de café (o pó que resta no coador após preparado o cafezinho e que é jogado fora) é tóxico para a larva do *Aedes*, que numa proporção de quatro colheres de sopa cheias da borra para um copo de água, as larvas são intoxicadas e morrem entre 24 horas e 48 horas, mas mesmo as que demoram mais para morrer não evoluem para a fase seguinte do desenvolvimento, portanto, não chegam à fase adulta que é a fase da transmissão. Importante, porém, é que nova borra deve ser acrescentada a cada sete dias, porque, como qualquer substância, ela também perde a validade (Bicudo, 2011). Da mesma forma que no caso dos inseticidas, em que os adultos e as larvas podem escapar de sua ação, como já mencionamos as substâncias de controle alternativo que agem sobre as larvas podem falhar se as mesmas já estiverem prestes a passar para a fase de pupa (em que são "fechadas", não ingerindo substâncias do meio), ou se o uso não for correto (Bicudo, 2011).

Uma das melhores atitudes é eliminar os possíveis criadouros, reduzindo nossas preocupações e riscos, hoje acrescidos, no Brasil, do perigo de contrair a febre amarela, também transmitida pelo *Aedes aegypti*, e só usar substâncias de controle alternativo ou manter vigilância constante, quanto à presença de larvas, se não for possível eliminar os criadouros (Bicudo, 2011). Temos também que estar conscientes de que, daqui para frente, essas atitudes devem

ser uma preocupação que passaremos a nossos filhos e netos, pois dificilmente conseguiremos eliminar totalmente os mosquitos, mas teremos que impedir, continuamente, que se tornem numerosos e nos coloquem novamente em risco.

Quando o combate ao vetor é instituído após a introdução primária de um ou mais sorotipos do vírus do dengue, em grandes e populosos centros urbanos, as chances de se conseguir a interrupção da transmissão tornam-se reduzidas quando há elevada densidade de mosquitos, e as características climáticas favorecem a sua proliferação. Esta dificuldade ocorre ainda que se disponha de uma vigilância ativa da doença e o diagnóstico de casos seja feito precocemente. Mesmo que se reforcem as atividades de combate ao vetor, o tempo que decorre até a redução das populações de mosquito é muito maior que a velocidade de circulação viral, pois nestas situações a população de hospedeiros encontra-se quase que universalmente susceptível.

Por outro lado, não procede a concepção de que a simples redução da população do *Aedes aegypti* pode impedir a ocorrência de casos, pois, tem-se observado que mesmo na vigência de baixa densidade vetorial (1 ou 2% de Índice de Infestação Predial), a transmissão dos vírus continua se processando se a população não for imune ao(s) sorotipo(s) circulante(s). Muitas das vezes, a redução da incidência em uma área tropical epidêmica ocorre "naturalmente", mais em função da imunidade de grupo que vai se estabelecendo do que pelos resultados obtidos com as ações de controle estabelecidas, ou seja, quando a epidemia se instala, ela segue seu curso. Desta forma, a vigilância epidemiológica, mesmo quando ativa, não tem conseguido subsidiar as ações de controle para impedir a ocorrência e disseminação da doença. Exerce apenas as funções de coleta de informações para estimativa da magnitude e gravidade do evento e de organização da rede de serviços de saúde, para evitar a ocorrência de óbitos na vigência de casos de dengue hemorrágico.

A expressão vigilância epidemiológica passou a ser aplicada ao controle das doenças transmissíveis na década de 1950, para designar uma série de atividades subsequentes à etapa de ataque da Campanha de Erradicação da Malária, vindo a designar uma de suas fases constitutivas. Originalmente, essa expressão significava a observação sistemática e ativa de casos suspeitos ou confirmados de doenças transmissíveis e de seus contatos. Tratava-se, portanto, da vigilância de pessoas, com base em medidas de isolamento ou de quarentena, aplicadas individualmente e não de forma coletiva. A vigilância epidemiológica tem como propósito fornecer orientação técnica permanente para os profissionais de saúde, que têm a responsabilidade de decidir sobre

a execução de ações de controle de doenças e agravos, tornando disponíveis, para esse fim, informações atualizadas sobre a ocorrência dessas doenças e agravos, bem como dos fatores que a condicionam, numa área geográfica ou população definida. Subsidiariamente, a vigilância epidemiológica constitui-se em importante instrumento para o planejamento, a organização e a operacionalização dos serviços de saúde, como também para a normatização de atividades técnicas correlatas (Saúde, 2013b). A vigilância epidemiológica é mais efetiva e necessária nas áreas livres de circulação viral, ou que estão em fases interepidêmicas, pois nestas últimas, onde o risco de ocorrência de formas graves é muito alto, quando da introdução de um novo sorotipo, ações contínuas de combate visando à eliminação do vetor e à vigilância ativa da doença, não podem ser negligenciadas.

Como são bastante variadas as situações entomológicas e de ocorrência de casos e/ou circulação viral em cada local, particularmente no Brasil, para efeito de orientação das condutas de investigação epidemiológica e adoção de medidas de controle, após a notificação de caso(s) suspeitos e/ou confirmados de dengue, consideram-se as diferenças entre áreas: não infestadas; infestadas porém sem transmissão; no curso de epidemia; com transmissão endêmica; infestada com ou sem transmissão mas com maior risco de urbanização da febre amarela . Os propósitos da vigilância epidemiológica e dos programas de controle são definidos de acordo com esta estratificação e vão, desde o impedimento de introdução de circulação dos vírus do dengue em áreas indenes, até a simples redução do número de casos em áreas epidêmicas e endêmicas. Além disso, institui-se o acompanhamento dos vírus circulantes e monitoramento das formas clínicas graves (Teixeira, 1999).

2.2 Modelos compartimentais

2.2.1 Modelo SIR

O modelo epidemiológico SIR (Kermack e McKendrick, 1927) é um dos modelos mais utilizados para representação de doenças infecciosas. A partir deste modelo são retiradas as premissas básicas para a construção conceitual dos demais modelos. O modelo SIR é composto por equações diferenciais e utiliza a estratégia de compartimentos (Kermack e McKendrick, 1927). Esse modelo epidemiológico analisa a disseminação de doença numa população (Nepomuceno, 2005). O modelo divide a população em três compartimentos,

ou classe:

- Suscetíveis (S): indivíduos que podem contrair a doença;
- Infectados (I): indivíduos que podem transmitir a doença;
- Recuperados (R): indivíduos que se recuperaram da doença e não estão sujeitos a nova contaminação.

A figura 2.7 representa o diagrama esquemático do modelo epidemológico SIR. A incorporação de novos suscetíveis por unidade de tempo e dada pela taxa μ (taxa de natalidade) e morrem a uma taxa d (taxa de mortalidade). Os individuos infectados possuem uma taxa α adicional a sua taxa de mortalidade, a taxa de letalidade. O coeficiente de transmissao β determina a taxa em que novas infecções surgem como consequencia do contato entre suscetíveis e infectados e γ é a taxa com que os infectados tornam-se recuperados (Alvarenga, 2008).

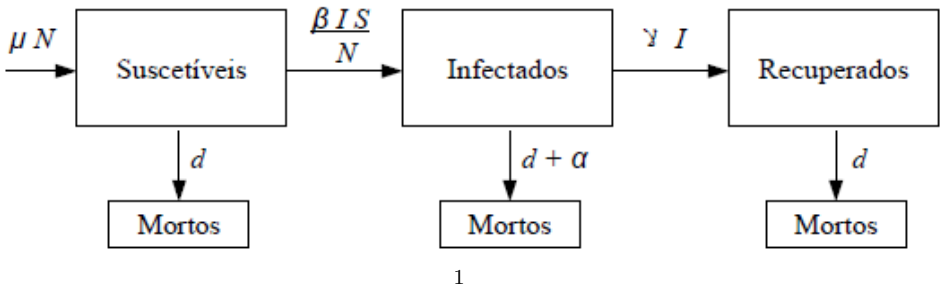

Figura 2.7: Representação esquemática do modelo SIR.As três classes consideradas são: i) Suscetíveis (S); ii) Infectados (I); iii) Recuperados ou imunes (R). Nesse diagrama μ representa a taxa de novos suscetíveis por unidade de tempo (taxa de natalidade) e morrem a uma taxa d (taxa de mortalidade). Os indivíduos infectados possuem uma taxa α adicional à sua taxa de mortalidade, denominada taxa de letalidade, que representa a morte ocasionada por doencas infecciosas. β é o coeficiente de transmissao que determina a taxa em que novas infecções surgem como consequência do contato entre suscetíveis e infectados e γ é a taxa com que os infectados tornam-se recuperados.

Neste diagrama (Figura 2.7) μ representa a taxa de novos suscetíveis por unidade de tempo (taxa de natalidade) e morrem a uma taxa d (taxa

de mortalidade). Os indivíduos infectados possuem uma taxa α adicional à sua taxa de mortalidade, denominada taxa de letalidade, que representa a morte ocasionada por doenças infecciosas. β é o coeficiente de transmissão que determina a taxa em que novas infecções surgem como consequência do contato entre suscetíveis e infectados e γ é a taxa com que os infectados tornam-se recuperados.

Para se obter o conjunto de equacões que representa o modelo SIR, algumas consideracoes simplificadas são feitas. Considera-se populacão constante, o que equivale afirmar que $d = \mu$ e a taxa de letalidade igual a zero $\alpha = 0$. Portanto o modelo SIR pode ser escrito como o conjunto de equacões diferenciais:

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

em que S(t) + I(t) + R(t) = N.

A Figura 2.8 ilustra a simulação do modelo SIR para as classes de indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados para o caso de persistência da doença infecciosa.

Dividindo as Equações em 2.1 por N, tem-se:

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

Dessa forma o tamanho da população se encontra normalizado, ou seja, $N = 1$, e a classe de recuperados pode ser determinada por: $r(t) = 1 - s(t) - i(t)$ e a área triangular Δ no plano de fase si expressa por:

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

Os pontos fixos das Equações em 2.2 são obtidos a partir de:

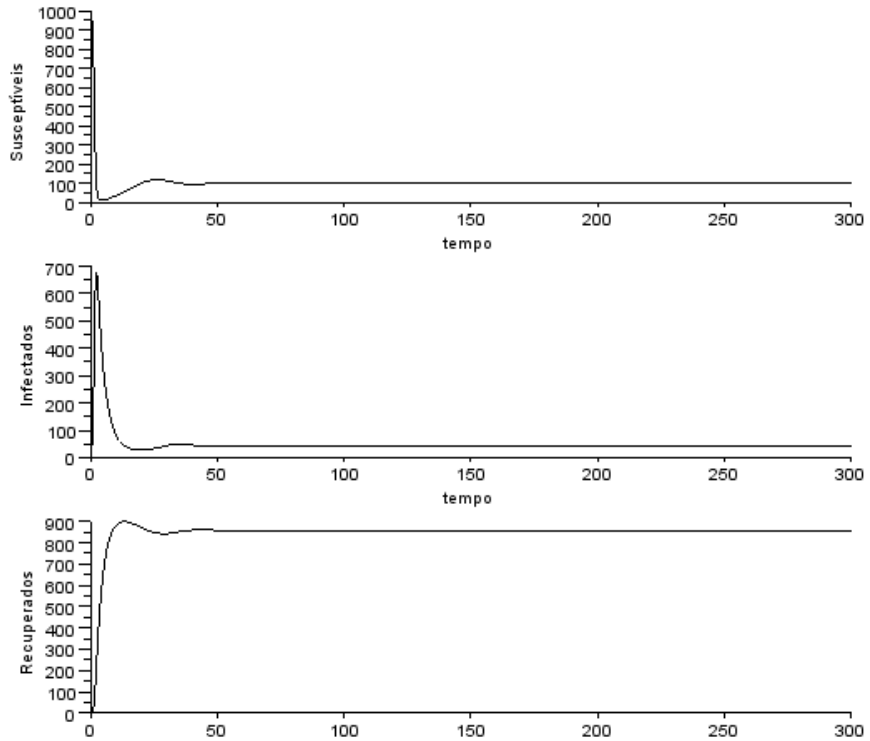

Figura 2.8: Simulação do modelo SIR. Simulação do modelo SIR ilustrando a dinâmica dos três compartimentos. a) Suscetível. b) Infectado. c) Recuperado. Os parâmetros utilizados foram: $N = 1000$, $\Delta t = 0{,}1$ (intervalo de tempo em que a doenca se propaga), $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$, $\beta = 3{,}5$. A condicão inicial foi $S_0 = 0{,}99N$, $I_0 = 0{,}01N$ e $R_0 = N - S_0 - I_0$.

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= f(s,i) = 0 \\ \frac{di}{dt} &= g(s,i) = 0 \end{aligned} \tag{2.4}$$

Por meio da Equação 2.2 , obtém-se os seguintes pontos fixos para o modelo SIR:

$$P_1 = (1,0)$$
$$P_2 = (\frac{\mu+\gamma}{\beta}, \frac{\mu}{\mu+\gamma} - \frac{\mu}{\beta}) \tag{2.5}$$

O ponto fixo (P_1), a população esta livre da infecção e o ponto fixo (P_2), a população de infectados vai para um equilíbrio endêmico, esta análise da dinâmica do modelo SIR foi dada por Anderson e May (1992),que nos permite determinar dois estados de equilíbrio (P_1 *e* P_2).

Analisam-se as soluções de 2.2 por meio do conceito da taxa básica de reprodução R_0, que é definida como o número médio de infecções secundárias produzidas quando um indivíduo infectado é introduzido em uma população inteiramente suscetível. Considere a taxa básica de reprodução definida por:

$$R_0 = \frac{\beta}{\mu+\gamma} \tag{2.6}$$

Teorema 2.1.1 Seja (s(t),i(t)) $\subset \Delta$ solucão de 2.2. Se $R_0 \leq 1$ ou $i_0 = 0$, as trajetórias das solucões que iniciarem em Δ atingirão a situação de erradicação da doença $s = 1$ e $i = 0$. Se $R_0 > 1$, as trajetórias das solucões com $i_0 > 0$ atingirão um equilíbrio endêmico dado por $s = 1/R_0$ e $i = \mu(R_0 - 1)/\beta$ (Alvarenga, 2008).

A figura 2.9 (a) e (b) ilustra as duas possibilidades apresentadas no Teorema 1.5.1. Se $R_0 \leq 1$, o número de infectados tende a zero, Figura 2.9(a). Se $R_0 > 1$, o número de infectados tende ao equilíbrio endêmico, figura 2.9(b).

Na prática, há uma certa dificuldade para a determinação dos parâmetros do modelo SIR que melhor se adequam na previsão da evolução da epidemia e simulação da propagação da doença, devido às inúmeras incertezas existentes no problema. A determinação dos parâmetros do modelo SIR é feita por meio de estudos estatísticos de uma epidemia em uma determinada região (Alvarenga, 2008).

Na tabela 2.1 são representados valores da taxa básica de reprodução, de algumas epidemias. Nota-se que há muita diferença no valor de R_0 entre países pobres e ricos, para um mesmo tipo de epidemia.

É possível intervir na propagação de doenças infecciosas por meio de campanhas de vacinação, isolamento de indivíduos infectados até ações públicas de saneamento e combate à desigualdade social, entre outras. A dinâmica do

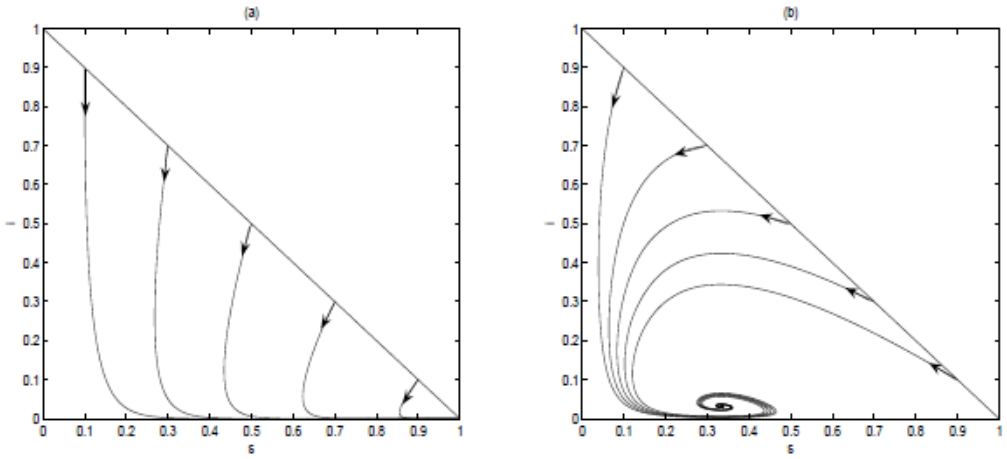

Figura 2.9: Plano de fases do modelo SIR para as duas situacões apresentadas no Teorema 1.3.1: Os parâmetros comuns da simulação são: $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$. As condições iniciais foram escolhidas dentro da área triangular Δ. (a)Situação de erradicação da doença: $\beta = 0{,}175$ e $R_0 = 0{,}5$. (b) Equilíbrio endêmico: $\beta = 1{,}05$ e $R_0 = 3$. Fonte: (Nepomuceno, 2005)

modelo SIR da vacinação é dado por:

$$\begin{aligned} dS/dt &= \mu N - \mu S - (\beta/N)IS - \upsilon S \\ dI/dt &= (\beta IS/N) - \gamma I - \mu I \\ dR/dt &= \gamma I - \mu R + \upsilon S \end{aligned} \quad , \tag{2.7}$$

em que υ representa a taxa de vacinação.

Com uma população de tamanho constante, a terceira equação é dispensável, já que a soma de todos os conjuntos de indivíduos deve ser constante:

$$\begin{aligned} ds/dt &= \mu - \mu s - \beta is - \upsilon S \\ di/dt &= \beta is - \gamma i - \mu i \end{aligned} \tag{2.8}$$

Tabela 2.1: Valores estimados da taxa básica de reprodução, R_0, para alguns tipos de doenças infecciosas durante algumas epidemias

Doença	Localização Geográfica	Período	R_0
Sarampo	Reino Unido	1950-68	16-18
	Ontário, Canadá	1913-13	11-12
Rubéola	Reino Unido	1960-70	6-7
	Polônia	1970-7	11-12
	Gâmbia	1976	15-16
Poliomielite	Estados Unidos	1955	5-6
	Holanda	1960	6-7
HIV (Tipo I)	Reino Unido (Homossexuais masculinos)	1981-5	2-5
	Nairobi, Kênia (Prostitutas)	1981-5	11-12
	Kampala, Uganda (Heterossexuais)	1985-7	10-11

A vacinação é um dos principais mecanismos através do qual pode ser realizada uma ação de controle em processos epidêmicos. Para modelar o processo de vacinação, um fator υ é acrescentado nas equações do sistema, o qual representa uma proporção de indivíduos passando diretamente do estado de suscetível para o estado de recuperado (ou seja, imune). Esse fator representa o efeito conjunto (i) da aplicação de vacinas em uma proporção da população e (ii) da eficiência da vacina, que gera imunidade em uma proporção dos indivíduos vacinados (Alvarenga, 2008).

A Figura 2.10 ilustra o modelo SIR para três valores de vacinação ($\upsilon = 0.3$, $\upsilon = 0.6$ e $\upsilon = 0.9$) para a classe de suscetíveis e infectados.

Para o modelo SIR da Dengue para somente uma espécie de vírus, tem-se dois tipos de de agentes, o vetor transmissor da doença (mosquito) e o hospedeiro (homem). O vetor transmissor da dengue se divide nas classes dos susceptíveis (M_s), de infectados ou incubação (M_e) e dos infectantes (M_i) e as do hospedeiro susceptíveis (S_h), infectados (I_h) e recuperados (R_h). As equações diferenciais que descrevem a Dengue são (Codeco, 2008):

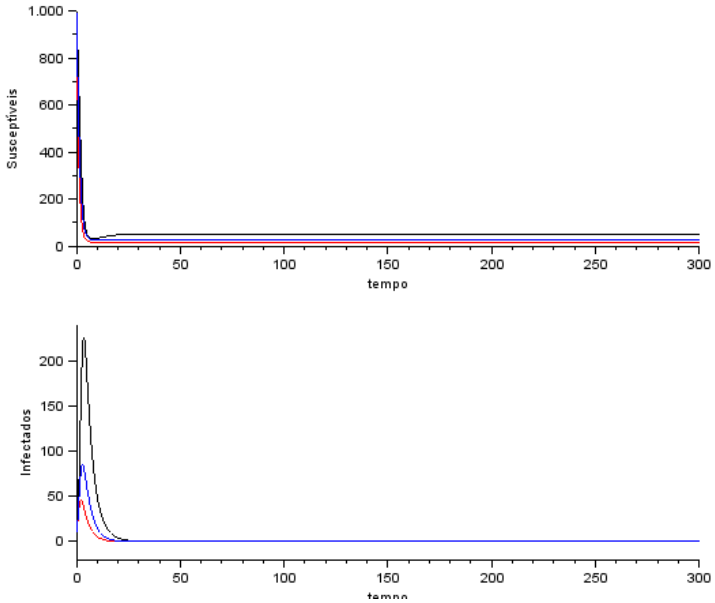

Figura 2.10: Grafico modelo SIR com vacinacao: Suscetivel e Infectado, em que $\upsilon = 0{,}3$ (preto), $\upsilon = 0{,}6$ (azul) e $\upsilon = 0{,}9$ (vermelha). Os parametros utilizados foram: N = 1, $\Delta t = 0{,}1$, $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$, $\beta = 2.5$. A condição inicial foi $s_0 = 0{,}90N, i_0 = 0{,}01N$.

$$
\begin{aligned}
dS_h/dt &= \mu N - \mu S_h - K(\beta/N)M_i S_h \\
dI_h/dt &= K(\beta M_i S_h/N) - \gamma I_h - \mu I_h \\
dR_h/dt &= \gamma I_h - \mu R_h \\
dM_s/dt &= M - \mu_1 M_s - KCI_h M_s \\
dM_e/dt &= KCI_h M_s - eM_e - \mu_1 M_e \\
dM_i/dt &= eM_e - \mu_1 M_i
\end{aligned} \tag{2.9}
$$

onde:
μ_1 = a taxa de mortalidade dos mosquitos;
M= número de mosquitos emergindo por dia;
e= é o inverso da duração do período extrínseco de incubação;
C= probabilidade de transmissão;
K= a taxa de picada.

Em 2.9, as três primeiras equações são referentes à população de hospedeiros e as três últimas à população de mosquitos.

O número reprodutivo básico é dado por (Codeco, 2008):

$$R_0 = K(M_i/N)\beta K(e^{\mu_1 \tau}/\mu_1)C \tag{2.10}$$

onde τ é a duração do período de incubação extrínsico.
Os parâmetros que são mais importantes para abaixar o número reprodutivo básico são:

- taxa de mortalidade do mosquito (μ_1);
- taxa de contato mosquito-homem, isto é, a taxa de picada (k).

O que o modelo não prevê é a evolução de resistência à doença. A evolução da dengue descrita pelas equações diferenciais 2.9 é demonstrada nas figuras 2.11 e 2.12, onde foi usado o método de Runge Kutta de 4ª ordem.

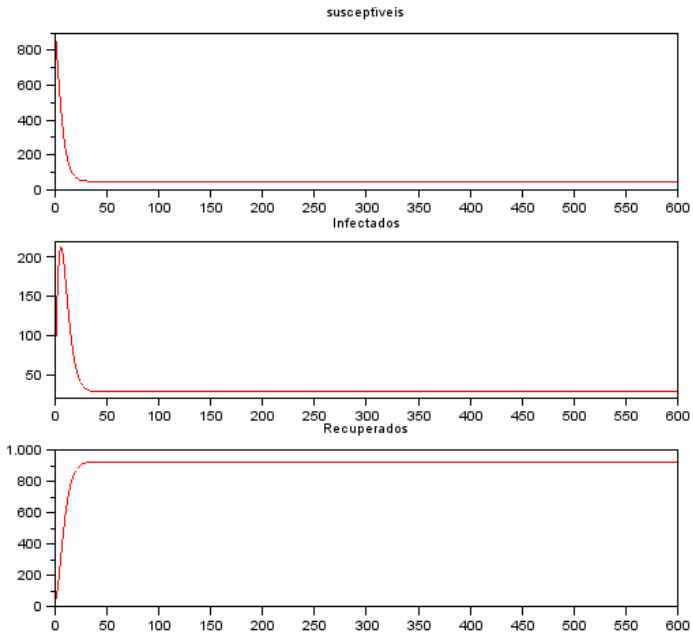

Figura 2.11: Gráfico do modelo SIR hospedeiro da dengue: susceptível, Infectado e recuperado. $\beta = 2.5$, $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$, $K = 1/10$, $e = 0.1$, $M = 100$, $\mu_1 = 0.1$, $N = 1000$ e $C = 0.2$.

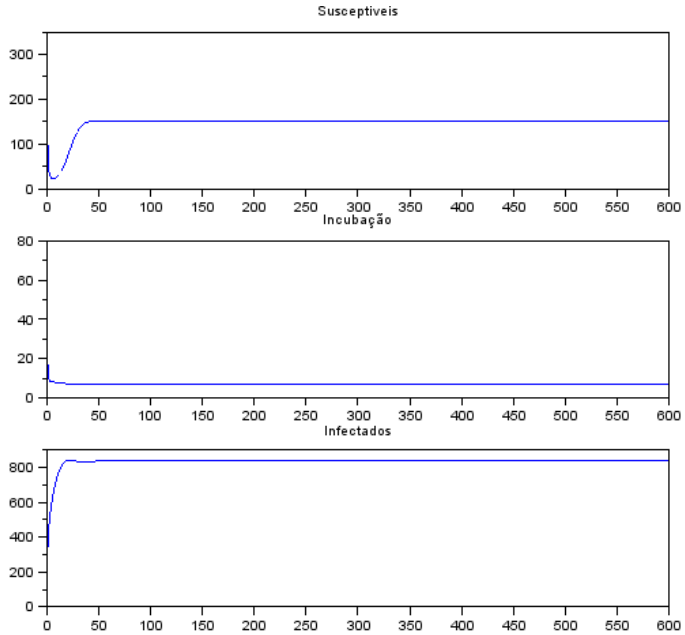

Figura 2.12: Gráfico modelo SIR da dengue(vetor transmissor): susceptível, incubação e infectado. $\beta = 2.5$, $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$, $K = 1/10$, $e = 0.1$, $M = 100$, $\mu_1 = 0.1$, $N = 1000$ e $C = 0.2$.

O modelo determinístico compartimental proposto por Ferreira e Yang (Yang, 2003), a infecção de dengue nos mosquitos, não diminui a sua vida média e nem cria imunidade. Na população humana, provoca uma imunidade perene e, no caso da circulação de um único sorotipo na comunidade, os indivíduos sintomáticos desta doença não são levados á morte. A dinâmica de transmissão da dengue envolve o vírus e as populações de mosquitos e de humanos. Considera-se a dependência temporal nos tempos de desenvolvimento e sobrevida das fases dos mosquitos com a temperatura e umidade. O acoplamento entre as populações é feito através das forças de infecção e considera-se mecanismos de controle agindo apenas sobre a população de mosquitos.

Com relação á população de mosquitos, considera-se as 4 fases do ciclo de vida do vetor, a saber: ovo (E), larva (L), pupa (P) e adulto (W), sendo que a população adulta é dividida em mosquitos suscetíveis, W1, infectados porém não infectantes, W2, e infectantes, W3, de modo que a dinâmica desta população é dada por:

$$
\begin{aligned}
d/dtE(t) &= \phi(t)F(W)[1-\frac{E(t)}{(1-f)C}] - [\sigma_e(t)+\mu_e(t)+m_e(t)]E(t) \\
d/dtL(t) &= \sigma_e(t)L(t) - [\sigma_l(t)+\mu_l(t)+\mu'_l(t)+m_l(t)]L(t) \\
d/dtP(t) &= \sigma_l(t)L(t) - [\sigma_p(t)+\mu_p(t)+\mu'_p(t)+m_p(t)]P(t) \\
d/dtW_1(t) &= \sigma_p(t)P(t) - [\eta_w(I)+\mu_w(t)+\mu'_w(t)]W_1(t) \\
d/dtW_2(t) &= \eta_w(I)W_1(t) - [\gamma_w+\mu_w(t)+\mu'_w(t)+\mu_2(t)]W_2(t) \\
d/dtW_3(t) &= \gamma_w W_2(t) - [\mu_w(t)+\mu'_w(t)+\mu_3(t)]W_3(t) \qquad (2.11)
\end{aligned}
$$

Onde:
σ_e, σ_l e σ_p são as taxas de transição entre os compartimentos (inverso do tempo de desenvolvimento de cada fase); μ_e, μ_l, μ_p, μ_w, μ_2 e μ_3 são as taxas de mortalidade de cada fase; μ'_l, μ'_p, μ'_w, m_e, m_l e m_p são as taxas de mortalidade adicionais devido ao controle; C é a capacidade do meio; f é a fração de criadouros retirados durante o controle mecânico.

Os resultados apresentados são para dinâmica em que a capacidade de oviposição das fêmeas depende linearmente da quantidade de população de mosquitos, isto é, F(W)=W, e ϕ é a taxa de oviposição. Em relação à transmissão da doença γ_w^{-1} é o período médio de incubação intrínseca do vírus da dengue no mosquito e $\eta_w(I)$ como força de infecção.

A população humana total N é considerada constante. Assim os indivíduos são subdivididos em quatro compartimentos não interceptantes designados susceptíveis (s), expostos (h), infectados (i) e recuperados (r), sendo a dinâmica descrita em termos de frações de indivíduos dada por:

$$
\begin{aligned}
d/dts(t) &= \mu_h - [\eta_h(W_3)+\mu_h]s(t) \\
d/dth(t) &= \eta_h(W_3)s(t) - [\gamma_h+\mu_h]h(t) \\
d/dti(t) &= \gamma_h h(t) - [\sigma_h+\mu_h]i(t) \\
d/dtr(t) &= \sigma_h i(t) - \mu_h r(t) \qquad (2.12)
\end{aligned}
$$

Onde:
μ_h é a taxa de mortalidade; γ_h^{-1} é o período médio de incubação do vírus no homem; σ_h^{-1} é o período infeccioso médio do homem; $\eta_h(W_3)$ é força de infecção.

Supõe-se que o encontro entre os infectantes e susceptíveis acontece de maneira aleatória, de modo que as relações entre as forças de infecção e as taxas de contato são dadas pelo encontro das massas:

$$\eta_w(I) = \beta_w(I),\ \eta_h(W3) = \beta_h(W3), \tag{2.13}$$

onde $I = iN$ é o número de indivíduos infectantes, β_w e β_h são as taxas de contatos per-capita entre indivíduos infectantes (mosquito e homem) e susceptíveis (homem e mosquito).

Se os parâmetros forem independentes do tempo, ou seja,$\sigma_e(t) = \sigma_e$, $\sigma_l(t) = \sigma_l$, $\mu_e(t) = \mu_e$, após um transiente, as populações atingem valores de equilíbrio, podendo-se identificar três tipos de soluções:

1. Se $\phi < \phi_{th} = \frac{\sigma_e \sigma_l \sigma_p}{\rho_e \rho_l \rho_p \rho_w}$ temos solução nula, ou seja, W=0;

2. Se $\phi > \phi_{th}$ e $R_0 < 1$ tem-se população humana infestada por mosquitos sem transmissão de dengue (solução trivial, h=0);

3. Se $R_0 > 1$ tem-se população humana infestada por mosquitos com a transmissão da dengue (solução trivial ou de equilíbrio).

O parâmetro ϕ_{th} é a taxa de oviposição limiar e R_0 é a razão de reprodutividade da dengue. R_0 que é definida como o número médio de infecções secundárias produzidas quando um indivíduo infectado é introduzido em uma população inteiramente susceptível(taxa de ataque secundário).

A evolução inicial da dinâmica da doença em mosquitos e humanos, é sem controle. Neste não estão sendo considerados os necanismos de controle, como eliminação de criadouros, aplicação de larvicidas, adulticidas, que corresponde a $f = m_e(t) = m_l(t) = m_p(t) = 0$ e $\mu_l'(t) = \mu_p'(t) = \mu_w'(t) = 0$.

A situação é de considerar que a comunidade em estudo livre da doença,ou seja, $W3^{(0)} = W2^{(0)} = h^{(0)} = r^{(0)} = 0$, entrando em contato com a doença, através indivíduos infectados introduzidos em t=0. Neste considera-se $\beta_w = 0.005$ e $\beta_h = 0.002$ em $dias^{-1}$, $C = 10$, $\phi = 1$ $dias^{-1}$ e $\mu_h^{-1} = 2400$ dias. Os demais dados são mostrados na tabela 2.2.

A seguir é feito a simulação do modelo compartimental sem controle (Figura 2.13).

A erradicação da dengue na população humana é sempre possível, basta que se diminua a razão de reprodutibilidade da transmissão da dengue, R_0, para

Tabela 2.2: Condições iniciais e valores dos parâmetros

$E^{(0)}$	$L^{(0)}$	$P^{(0)}$	$W1^{(0)}$	$s^{(0)}$	$i^{(0)}$
0,2	0,1	0,2	0,9	0,999	0,001
$\mu_e^{-1}(dias)$	$\mu_l^{-1}(dias)$	$\mu_p^{-1}(dias)$	$\mu_w^{-1}(dias)$	$\mu_2^{-1}(dias)$	$\mu_3^{-1}(dias)$
100	1,5	4,6	17,5	70	150
$\gamma_h^{-1}(dias)$	$\gamma_w^{-1}(dias)$	$\sigma_h^{-1}(dias)$	$\sigma_e^{-1}(dias)$	$\sigma_l^{-1}(dias)$	$\sigma_p^{-1}(dias)$
10	9,5	6	4,5	11,7	4,6

valores abaixo da unidade por alguma forma de controle aplicada na população de mosquitos. O parâmetro R_0 depende explicitamente das taxas de contato, daí a importância da determinação dos valores críticos β_h *e* β_w pois quanto maior forem estes valores críticos, maior será a dificuldade para a epidemia se perpetuar. Os resultados mostram que o controle com a mesma intensidade aplicado periodicamente (e intermitentemente) pode não conseguir atingir nenhum dos objetivos que são: a erradicação da doença ou a diminuição dos novos casos de infecção. Há uma possibilidade de se trabalhar a sazonalidade na população de mosquitos, sabe-se que há uma diminuição da população de mosquitos no período de seca. Com isso pode-se potencializar o combate para a estação de chuvas no ano seguinte ao da campanha de combate. Assim combater o mosquito na seca de um ano, leva a diminuição de caso humanos nas chuvas do ano subsequente.

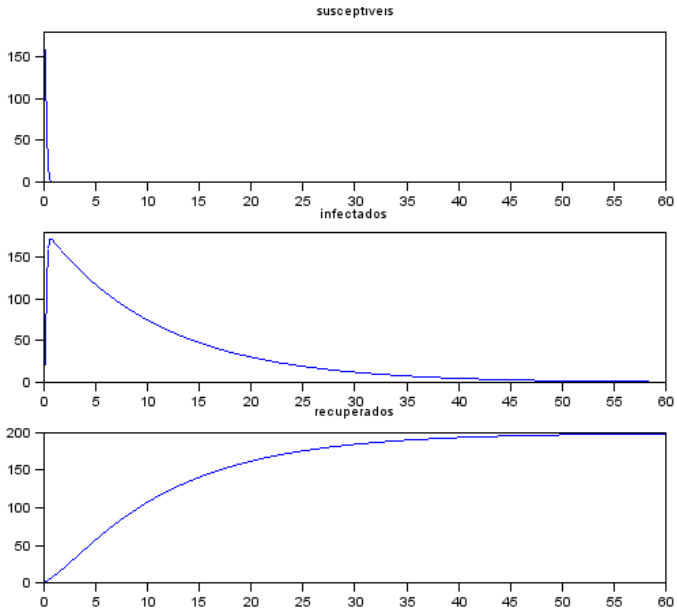

Figura 2.13: Evolução do Sistema Compartimental sem controle com os dados constantes na tabela 2.2

Capítulo 3

Metodologia

3.1 Formulação do MBI

Como o modelo SIR original não pode explica a persistência de doenças infecciosas, para pequenas populações utiliza-se o MBI (Modelo Baseado em Indivíduos)(Nepomuceno, 2005), como uma forma de melhor representar o sistema epidemiológico. A principal razão para a escolha desse novo modelo é que o modelo SIR considera que a distribuição de indivíduos é espacial e temporalmente homogênea. Estas características são ruins para a Dengue, pois sabe-se que a população de favelas e aglomerados estão em maior risco (maior densidade populacional), bem como há uma sazonalidade nos casos em função da relação chuva e temperatura na eclosão dos ovos de *Aedes*. Na avaliação computacional da propagação de epidemias, Nepomuceno (Nepomuceno, 2005) propôs um modelo em que cada indivíduo apresenta características únicas e discretas denominado Modelo Baseado em Indivíduos (MBI), tendo como referência o modelo SIR (Alvarenga, 2008).

Grimm define MBI como um modelo de simulação que trata cada indivíduo como uma entidade única e discreta que possui idade e pelo menos mais uma propriedade, como por exemplo peso, posição social, etc Grimm (1999). Uma da principais aplicações dos MBIs é simular fenômenos.

Os MBIs são apropriados para domínios caracterizados com detalhes, que inclui localização, distribuição discreta de indivíduos e decisões discretas. Bonabeau indica os seguintes benefícios que os MBIs apresentam em relação a outros tipos de modelos (Bonabeau, 2002).

1. Captura de fenômenos Emergentes: Fenômenos emergentes resultam

da interação de entidades individuais. A totalidade do sistema é maior que a soma das partes. Assim, um fenômeno emergente pode ter propriedades que podem ser desacopladas das propriedades das partes.

2. Descrição Natural do Sistema: Em muitos casos descrever e implementar um MBI pode ser mais natural do que lidar com equações diferenciais que possuem um grande números de parâmetros e operadores relacionados.

3. Flexibilidade: Os MBIs são flexiveis. A adição de novos agentes ao modelo pode ser simples. Aumentar ou diminuir o grau de detalhe de determinado sub-modelo também pode ser uma tarefa simples.

Uma das principais dificuldades dos MBIs está na definição dos parâmetros do modelo. Alguns parâmetros não tem valores reais conhecidos. A definição incorreta destes parâmetros pode levar o modelo a se comportar diferentemente da realidade. Outra dificuldade para os desenvolvedores de MBIs está na definição do grau de detalhamento para representar o fenômeno desejado (Almeida, 2007).

3.1.1 Premissas epidemiológicas

São apresentadas algumas premissas utilizadas para formulação do MBI . Essas premissas baseiam-se no modelo SIR. As premissas são as seguintes:

1. População constante. Como se deseja realizar comparações com o modelo SIR utilizado, optou-se por utilizar a população constante de tamanho m.

2. Características do indivíduo. Um indivíduo é caracterizado por um conjunto de n características.

3. Categorias de indivíduos. Há três categorias para um indivíduo: 0 (suscetível), 1 (infectado) e 2 (recuperado).

4. Mudança de categoria. Uma vez em uma categoria, o indivíduo pode mudar para uma outra categoria em cada instante de tempo. Neste trabalho, adotou-se a transição discreta. As transições podem ocorrer em uma das seguintes formas:
   a)$0, 1, 2 \rightarrow 0$. Isso significa que o indivíduo morreu e um outro nasceu

(para manter a população constante ver premissa 1). Caso o indivíduo não morra, pode ocorrer a transição do item b) ou c), descritas a seguir.
b)$0 \rightarrow 1$. Um indivíduo suscetível, ao encontrar comumindivíduo infectado, pode adquirir a doença e passar para a categoria 1.
c)$1 \rightarrow 2$. Um indivíduo infectado recupera-se e passa para a categoria 2.

5. Distribuição estatística. Para a mortalidade (e consequentemente nascimento) adotou-se a distribuição exponencial. Essa distribuição também foi utilizada para a transição de recuperação (Anderson, 1992). Matematicamente, a distribuição exponencial e expressa por $f_1(x) = \mu e^{-\mu x}$ e $f_2(x) = \gamma e^{-\mu x}$, para a mortalidade e recuperação, respectivamente.

6. Processo de infecção. Adotou-se que cada contato entre um indivíduo suscetível e um infectado pode provocar um novo indivíduo infectado seguindo uma distribuição uniforme. Isso significa dizer que $\beta_I\%$ dos contatos tornarão os indivíduos suscetíveis em infectados. A adoção desta premissa baseia-se no princípio de homogeneidade da população. O processo de transição dos indivíduos, de suscetível para infectado, é estocástico ao invés de determinístico, o que se acredita ser mais adequado para o estudo da propagação de doenças infecciosas.

3.1.2 Formulação matemática

Um indivíduo é representado por:

$$I_{m,t} = [C_1 \quad C_2 \quad ...C_n] \tag{3.1}$$

em que m é o tamanho da população, t é o instante que o indivíduo apresenta um conjunto específico de características, C_n é uma característica do indivíduo e n é o número de características de cada indivíduo. A primeira característica é o seu estado do ponto de vista epidemiológico, que pode ser susceptível, infectado, recuperado. Outras características são a idade, o tempo de duração da infecção, o sexo, ou quaisquer outras características consideradas relevantes. Por sua vez, uma população é representada por:

$$P_t = [I_{1,t} \quad I_{2,t} \quad ...I_{m,t}]^T \tag{3.2}$$

em que $I_{m,t}$ é um indivíduo no instante t e P é uma matriz m x n. Essa formulação é bastante genérica, permitindo incorporar várias características dos indivíduos. As características são:

- $C_1 \in$ [0,1,2]. Ou seja, o indivíduo pode estar no estado susceptível, infectado e recuperado respectivamente.

- C_2 é a idade do indivíduo em anos. Sendo que em cada transição esse valor é adicionado de Δt.

- C_3 é a máxima idade em que o indivíduo viverá. No momento do nascimento do indivíduo é obtido por:

$$c_3 = -\mu ln(a_u) \tag{3.3}$$

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

- C_4 é o tempo em anos que o indivíduo se encontra no estado infectante.

- C_5 é o máximo tempo em que o indivíduo fica no estado infectante. Semelhante à característica C_3 , o tempo máximo em que o indivíduo fica infectado é obtido por:

$$c_5 = -\gamma ln(a_u) \tag{3.4}$$

em que γ é o período infectante.C_4 e C_5 são desnecessárias para indivíduos suscetíveis e recuperados. Para estes casos são consideradas iguais a zero $\forall t$. Em cada instante de tempo, avalia-se o estado de cada indivíduo.
O modelo MBI apresentado na tabela possui quatro indivíduos. As transições ocorrem em um intervalo de 1 unidade de tempo. São apresentados nos instantes, t = 0 e t = 1. $Pt = [I_{1,t} \quad I_{2,t} \quad I_{3,t} \quad I_{4,t} \quad]^T$. Cada linha representa um indivíduo. Em cada instante de tempo, avalia-se o estado de cada indivíduo. Cada transição é comentada a seguir:

Na tabela 3.1 temos com relação a cada indivíduo,que:

- $I_{1,0} \rightarrow \ I_{1,1}$, passa de susceptível para infectado ($0 \rightarrow 1$), tem espectativa de vida de 60 ut e fica no máximo 3 unidades de tempo (ut) no estado infectante;

Unidade tempo 0	Unidade de tempo 1
0 20 60 0 0	1 21 60 0 3
1 15 65 2 2	2 16 65 0 0
0 15 15 0 0	0 0 70 0 0
0 30 65 0 0	0 31 65 0 0

Tabela 3.1: Transições de estado em um MBI. O modelo MBI apresentado possui quatro indivíduos. As transições ocorrem em um intervalo de 1 unidade de tempo. São apresentados dois instantes de t = 0 e t = 1.$Pt = [I_{1,t} \quad I_{2,}t \quad I_{3,t} \quad I_{4,t}]$.

- $I_{2,0} \rightarrow \ I_{2,1}$, tornou-se recuperado;
- $I_{3,0} \rightarrow \ I_{3,1}$, este indivíduo morreu, sendo substituído por outro susceptível com espectativa de vida de 70 unidades de tempo (ut);
- $I_{4,0} \rightarrow \ I_{4,1}$, não houve alterações no estado epidemiológico do indivíduo.

A população inicial é determinada de modo aleatório. Em cada instante de tempo, cada indivíduo é considerado e verifica-se por meio de distribuições probabilísticas qual a transição que ocorrerá. Após os N indivíduos serem avaliados, o tempo de simulação é incrementado em Δt, ou seja, 1ut. O algoritmo termina quando o tempo de simulação atinge o valor final t_f. Utilizando a formulação matemática (3.1.2) e segundo o fluxograma descrito na figura 3.1, realiza-se o algoritmo para o MBI. A simulação do MBI é baseada na realização estocástica de alguns parâmetros. Como o MBI baseia-se no modelo SIR, acredita-se que haja uma certa equivalência entre esses modelos. Ao levar em conta que o modelo é discreto, pode-se atribuir a seguinte relação:

$$\beta_I = \Delta t \beta \tag{3.5}$$

3.2 Nova proposta de modelo

Nos capítulos anteriores foram descritos os conceitos preliminares, modelos epidemiológicos que são suportes primordiais na construção de um novo modelo epidemiológico MBI para a dengue. Neste capítulo será apresentado este novo modelo epidemiológico, que tem a força de infecção e o índice de

picadas como os pontos primordiais de ligação entre a população de hospedeiros (humana) e do vetor transmissor da dengue (mosquitos).
O modelo epidemiológico MBI proposto tem duas partes destacáveis, a saber:

1. Modelo MBI idealizado por Neponuceno (Nepomuceno, 2005), que é direcionado somente para o hospedeiro;
2. Modelo MBI para o vetor transmissor da dengue.

As seguintes considerações são feitas na construção do modelo epidemiológico:

- O modelo é construido somente para um dos 4 sorotipos da dengue, ou seja, quando o hospedeiro é infectado, passa para o estado recuperado e não é mais contaminado, não entra no estado susceptível, somente se este morrer cria-se um novo hospedeiro susceptível.
- O vetor de transmissão da doença não tem o estado recuperado, uma vez infectado fica nesta situação até a morte.
- A população de hospedeiros é constante, pois a comparação será feita com modelos que tem esta característica (SIR).
- A população de vetores transmissores é constante, pois a morte destes por contatos com o hospedeiros ou por inseticidas é compensada por novos vetores, isto é, a sua situação no proceso passa a ser "0"(susceptível).
- Os indivíduos (hospedeiros) têm as características:

  Apopulação de hospedeiros são indidualmente descritas por: $\mathrm{I}_{m,t}$

  - C_1: Estado infectante (Susceptível, infectado, Recuperado).
  - C_2: Idade do indivíduo em anos, onde a mudança ocorre após uma passagem unitária de tempo.
  - C_3: Expecttiva de vida em anos, dado por: $C_3 = -\mu ln(au)$.
  - C_4: Tempo em anos que o indivíduo se encontra no estado infectante.

- C_5: Máximo tempo em que o indivíduo fica no estado infectante, dado por : $C_5 = -\gamma ln(au)$.

A população de mosquitos tem a seguinte constituição em sua formação individual: $\mathrm{I}_{n,t}$

$C1$: Estado Infectante (susceptível, infectado).

$C2$: Idade do vetor em anos, onde a mudança ocorre após uma passagem unitária de tempo.

C_3: Expecttiva de vida em anos, dado por: $C_3 = -\mu ln(au)$.

A população inicial tanto do hospedeiro quanto do vetor são determinadas de modo aleatório. Nos períodos de tempo avaliados, são considerados cada um dos hospedeiros e vetores. Após tais avaliações, o tempo é incrementado de um novo período (Δt), e algoritmo termina quando o tempo de simulação atinge um valor limite (t_f).

3.3 Validação do modelo

3.3.1 Comparação de séries temporais

Uma série temporal é uma coleção de observações feitas sequencialmente ao longo do tempo. As séries temporais existem nas mais variadas áreas de aplicação, como: finanças, marketing, ciências econômicas, seguros, demografia, ciências sociais, meteorologia, energia, epidemiologia, etc. Uma previsão a partir da série temporal procura construir um modelo matemático a partir do qual seja possível prever valores futuros da série. As séries temporais podem ser estacionárias ou não estacionárias (têm ou não raiz unitária), além disso, podem ser estocásticas ou determinísticas. Normalmente as séries temporais são analisadas a partir de seus principais movimentos descritos como: tendência, ciclo, sazonalidade e variações aleatórias. São características essenciais para uma comparação com o modelo MBI proposto, pois pode mostrar também as características inerentes ao modelo de séries temporais no modelo proposto.

3.3.2 Método de Monte Carlo

O método de Monte Carlo (MMC) surgiu nos anos quarenta durante o projeto Manhattan na Segunda Guerra Mundial pelos físicos S. Ulam, E. Fermi, J Von Neumann e N. Metropolis (entre outros), trabalhando no projeto de armas nucleares no laboratório Nacional Los Alamos. Eles consideraram a possibilidade da utilização desse método, que envolvia a simulação direta de problemas probabilísticos relacionados com o coeficiente de difusão do nêutron em certos materiais. Apesar de chamar a atenção dos cientistas, o desenvolvimento ordenado dessa ideia teve de aguardar o trabalho de Harris e Herman Kahn em 1948 no qual Fermi, Metropolis e Ulam usaram o MMC para determinar estimativas para autovalores da equação de Schrodinger. Muito antes disso, números e grandezas aleatórias já tinham sido usados na investigação de problemas matemáticos, mas Von Neumann e Ulam em 1945 contribuíram para mostrar que vários problemas matemáticos poderiam ser tratados através de um análogo probabilístico (Allen, 2003). Este método é muito utilizado para o estudo do comportamento termodinâmico de sistemas macroscópicos, cuja diferença do método de dinâmica molecular é o uso de uma sequência de números aleatórios (Binder K. ; Heerman, 1992). O método de Monte Carlo (MMC) é um método estatístico utilizado em simulações estocásticas com diversas aplicações em áreas como a física, matemática e biologia. O método de Monte Carlo tem sido utilizado há bastante tempo como forma de obter aproximações numéricas de funções complexas. Este método tipicamente envolve a geração de observações de alguma distribuição de probabilidades e o uso da amostra obtida para aproximar a função de interesse. As aplicações mais comuns são em computação numérica para avaliar integrais. A ideia do método é escrever a integral que se deseja calcular como um valor esperado.

3.3.3 Aspectos gerais e recursos computacionais

São apresentados aspectos gerais, utilizados para o desenvolvimento deste trabalho. Tem como objetivo facilitar a reprodução dos resultados aqui apresentados.

Todos os processos foram simulados via *software SCILAB*®, utilizando um *laptop* da marca *Itautec*® com 4*Gb* de memória RAM, processador Intel core *i*3 à 2,27 GHz, executando sistema operacional Windows 7 *Home Premium*®.

Utilizou-se 0.001 como unidade de tempo, pois o modelo MBI é compartimental, ou seja, discreto, para se ter uma aproximação mais mais fiel possível do sistema SIR que é contínuo no tempo, como também o coeficiente β que traduz a infecção após novos contatos, foi reduzido proporcionalmente passar do sistema contínuo para o discreto.

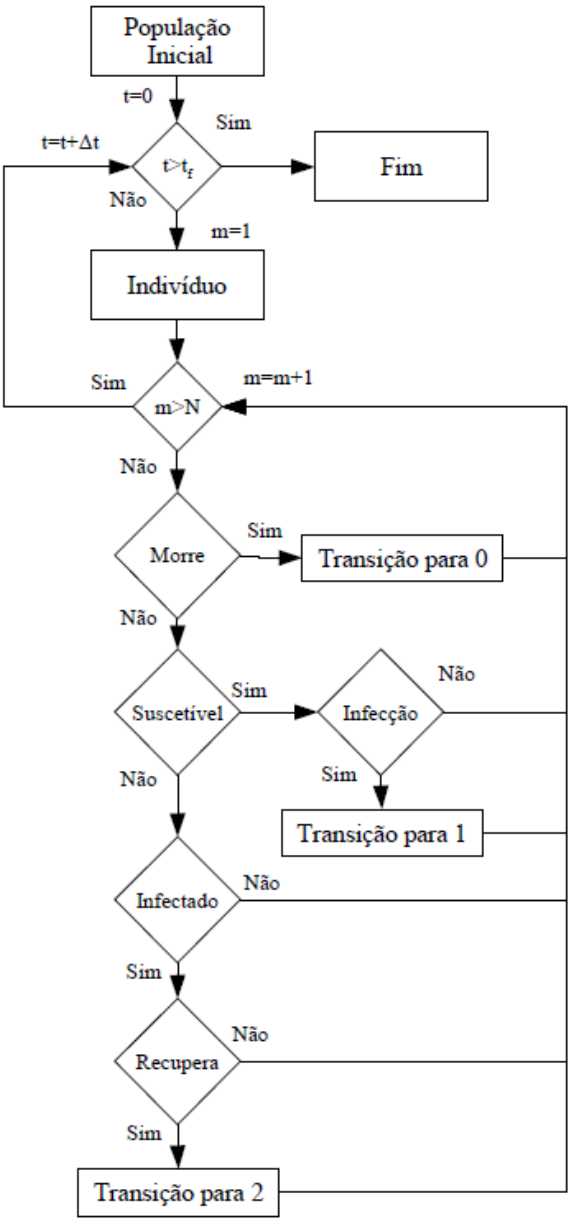

Figura 3.1: Fluxograma do MBI. A população inicial é determinada de modo aleatório.Em cada instante de tempo, cada indivíduo é considerado e verifica-se por meio de distribuições probabilísticas qual a transição que ocorrerá. Após os N indivíduos serem avaliados, o tempo de simulação é incrementado em Δt. O algoritmo termina quando o tempo de simulação atinge o valor final tf.

Capítulo 4

Resultados

4.1 Algoritmo e fluxograma

A Figura 4.3 mostra o fluxograma do MBI. A população inicial tanto do hospedeiro quanto do vetor são determinadas de modo aleatório. São sorteados aleatoriamente um vetor transmissor da dengue e um hospedeiro, e são verificados seus estados em relação à infecção: susceptível, infectado ou recuperado. Faz-se então uma iteração entre as duas entidades, comparando-se um número escolhido aleatoriamente com o índice de infecção (infec) adotado para o processo, que nada mais é que a força da infecção. O tempo de simulação é incrementado em Δt, e o algoritmo termina quando o tempo de simulação atinge o valor final tf. O processo não é sequencial, e sim aleatório, onde um mesmo componente hospedeiro ou humano podem ser escolhidos mais de uma vez. Utilizando a formulação matemática (seção 3.3) e a Figura 4.1, apresenta-se o algoritmo para o MBI, conforme Figura 4.2. Na seção de anexos é implemantado esse algoritmo, utilizando o scilab como linguagem de programação.

4.2 Simulação do MBI

A simulação do modelo MBI proposto para a dengue com relação ao hospedeiro (homem) é mostrada na figura 4.4. Os parâmetros utilizados para esta

simulação estão descritos na legenda.

Para a figura 4.5, tem-se a simulação do modelo em relação ao vetor transmissor que tem susceptíveis e infectados como compartimentos.

Como na simulação do hospedeiro, o vetor transmissor como é considerado sempre constante, tem ao longo do tempo uma aproximação próxima de zero dos susceptíveis, e para uma tendência ao valor máximo de vetores do compartimento infectado.

O índice "β" no sistema SIR bem como o "infec"no sistema MBI representam a força de infecção, o índice de picada é representado pelo índice "K"no sistema SIR e pelos números de contatos existentes no sistema MBI. Estes índices foram escolhidos de forma que são proporcionais nos dois sistemas. O modelo MBI tem o número de hospedeiros, como o de vetores transmissores constantes, pois o modelo SIR que serve de referência trabalha com este princípio.

Usando coeficientes semelhantes, representa-se na figura 4.6, o modelo MBI e o modelo SIR. A figura 4.6, demonstra que as curvas apresentam comportamentos qualitativos semelhantes. Para melhor testar o modelo proposto, varia-se "β", figura 4.7, no intuito de se verificar a variação dos compartimentos de ambos os modelos. Também pode-se verificar a semelhança comportamental entre os dois modelos, após a variação do fator "β".

Na figura 4.8 o modelo de MBI proposto é comparado com o modelo compartimental determinístico de yang (Yang, 2003), sem nehum tipo de controle, com coeficientes proporcionais aos utilizados no MBI. Vê-se também que os dois tipos de modelos MBI e compartimental tem uma correspondência bem definida.

Para confirmar e melhorar a afirmação dos comportamentos semelhantes entre os modelos SIR e MBI, faz-se simulação do MBI proposto através do método de Monte Carlo. Foram feitas várias interações entre os hospedeiros e transmissores, os vetores gerados dos compartimentos foram plotados em um mesmo gráfico. O gráfico gerado proporciona uma visão mais precisa da dispersão e tendência das medições encontradas. A Figura 4.9, demonstra as variações dos hospedeiros susceptíveis, infectados e recuperados.

4.3 Análise dos resultados

Analisando o gráfico da figura 4.4, pode-se notar que o números de susceptíveis tendem a se estabilizar em um valor bem próximo a zero, muito rapidamente, já que não há uma atuação sistemática para amenizar os efeitos da transmissão e o seu tempo de encubação é bem inferior ao do tempo da infecção. Com relação ao de infectados a sua estabilização em um valor próximo a zero é mais prolongado, pois só é dependente do período de duração da doença, sem nenhuma medida de controle e acompanhamento. Após um certo período de tempo, já que a população é constante, todos os hospedeiros já terão sido infectados e após período de incubação e de infecção passam para o estado de recuperados.

Com relação aos fatores usados na montagem do modelo temos o índice de picada "K", recomendado pela OMS para ser menor que 2. Este índice é representado pelo número de fêmeas coletadas por homem/hora. A isca animal permite determinar esse índice, mas, na maioria das vezes, o homem se torna a isca atrativa. Logo, é empregado para espécies antropofílicas como *A. aegypti e A. albopictus*. Apesar dos exemplares machos serem capturados simultaneamente, não são incluídos no cálculo. Para obter este índice é recomendado que três homens atuem como isca por período superior a três horas, coletando os mosquitos que pousarem sobre eles durante o período. Nas localidades onde forem registradas taxas de picadas sobre o homem superior a 2, é entendido como indicador significante de risco para ocorrência da transmissão. Na simulação, o valor do índice de picada adotado, foi o limite entre a não e ocorrência de transmissão da dengue.

Quanto à Figura 4.9, pode-se notar a proximidade e semelhança dos dados obtidos da simulação Monte Carlo. Este método confirma a tendência dos dados obtidos pelo modelo MBI, que são similares à tendência dos do modelo SI R.

```
início-algoritmo

Definição dos parâmetros iniciais: N, Δt, μ, β, ɣ, infec
Determinação da população inicial Pm,0.
para t ← 1 até tf faça

 para m ← 1 até N faça

  para n ← 1 até M faça

 Hospedeiro
     se Im,t (C2) > Im,t(C3) {Morte}
        Im,t ([C1;C2;C4;C5]) ← 0
           Im,t(C3) ← −μ.0.25. ln(au)
            fim-se

Vetor transmissor

              se In,t (C2) > In,t(C3) {Morte}
                 In,t ([C1;C2;]) ← 0
                    In,t(C3) ← −μ.0.25. ln(au)
                       fim-se

               se Im,t(C1) ≠ In,t(C1) ≠ 2

ind ← {Sorteio de um indivíduo para encontro }

vet ← {Sorteio de um vetor para encontro }

    aux1 ←rand(1,1)
      aux2← (1-infec)
          se aux1>aux2 {infecção}
          Im,t(C1) ← 1
                 In,t(C4) ← 0
                    Im,t(C5) ← −0.25 ln(au)

                    In,t(C1) ← 1
               In,t(C2) ← 0
         Senão

            Im,t(C2) ← Im,t(C4) + Δt
                 In,t(C2) ← In,t(C4) + Δt
                    fim-se

                fim-se
               se Im,t(C1) = 1 {Recuperação }
       se Im,t(C4) > Im,t(C5)

 Im,t(C1) ← 2
Im,t(C4) ← 0
```

Figura 4.1: Algoritmo do modelo proposto de MBI

$I_{m,t}(C5) \leftarrow 0$

Senão
$I_{m,t}(C4) \leftarrow Im,t(C4) + \Delta t$
fim-se
fim-se
$I_{m,t}(C2) \leftarrow Im,t(C2) + \Delta t$
fim-se
fim-para
fim-para
fim-para
fim-algoritmo

Figura 4.2: Algoritmo do modelo proposto de MBI

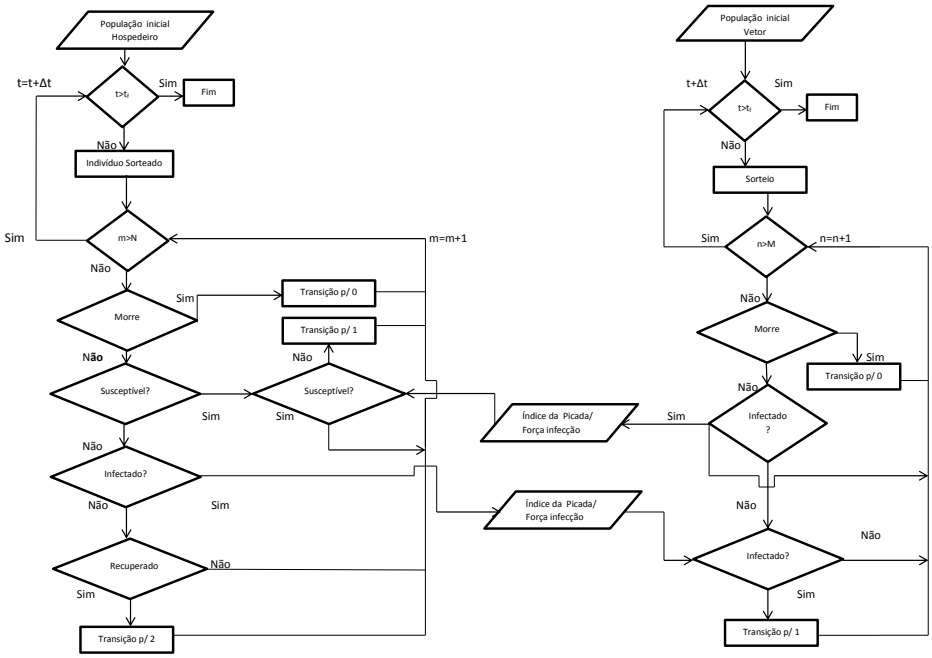

Figura 4.3: Fluxograma do modelo proposto de MBI

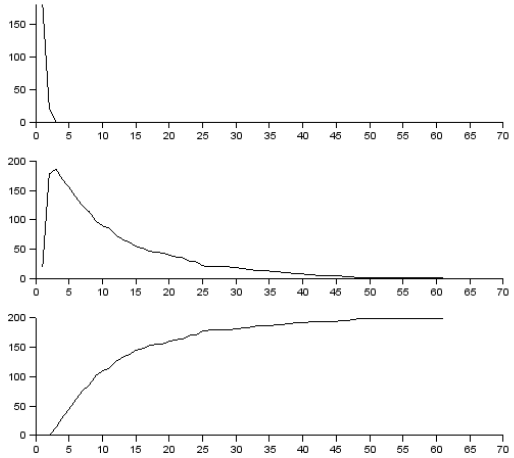

Figura 4.4: Simulação do Modelo Proposto de MBI para a Dengue (Hospedeiro). Os parâmetros utilizados foram: $N = [200 \;\; 100]$, $\Delta t = 0{,}001$, $\mu = [70 \;\; 9/73]$, $\gamma = 1/3$, $\beta = 2.5$. A condição inicial foi $S_0 = 0.90N$; $I_0 = 0.1N$ *e* $R_0 = 0$

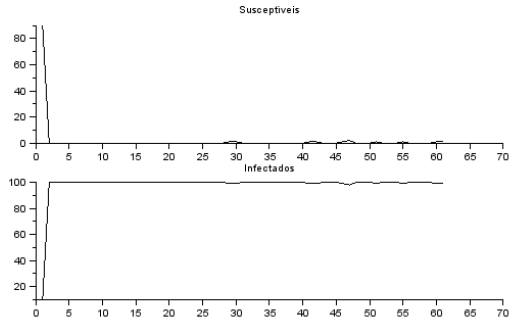

Figura 4.5: Simulação do Modelo Proposto de MBI para a Dengue (Vetor). Os parâmetros utilizados foram: $N = [200 \;\; 100]$, $\Delta t = 0{,}001$, $\mu = [70 \;\; 9/73]$, $\gamma = 1/3$, $\beta = 2.5$. A condição inicial foi $S_0 = 0.90N$; $I_0 = 0.1N$ *e* $R_0 = 0$

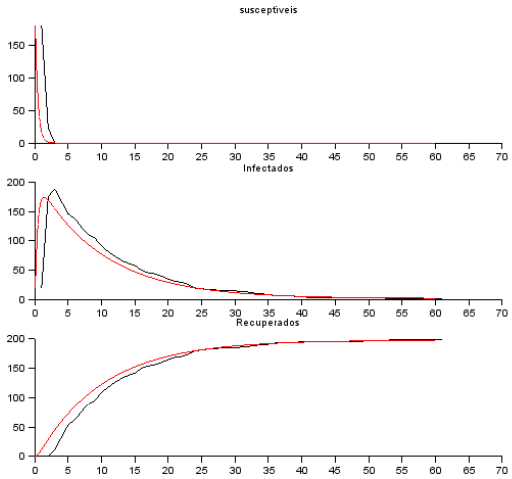

Figura 4.6: Modelo Proposto de MBI (Preto) e SIR (vermelho) para a Dengue. Os parâmetros utilizados foram: $N = [200 \;\; 100]$, $\Delta t = 0{,}001$, $\mu = [70 \;\; 9/73]$, $\gamma = 1/3$, $\beta = 2.5$, $K = 2$. A condição inicial foi $S_0 = 0.90N$; $I_0 = 0.1N$ e $R_0 = 0$

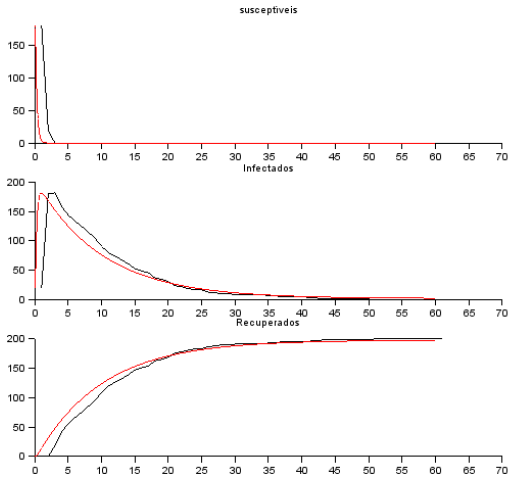

Figura 4.7: Modelo Proposto de MBI (Preto) e SIR (vermelho) para a Dengue. Os parâmetros utilizados foram: $N = [200 \;\; 100]$, $\Delta t = 0{,}001$, $\mu = [70 \;\; 9/73]$, $\gamma = 1/3$, $\beta = 4.0$, $K = 2$. A condiçar a ão inicial foi $S_0 = 0.90N$; $I_0 = 0.1N$ e $R_0 = 0$

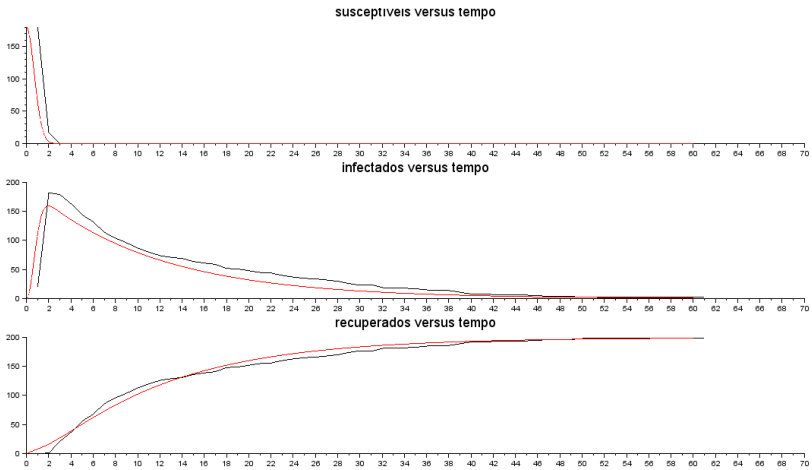

Figura 4.8: Modelo Proposto de MBI (Preto) e Compartimental de Yang (vermelho) para a Dengue. Os parâmetros utilizados foram: $N = [200 \quad 100]$, $\Delta t = 0{,}001$, $\mu = [70 \quad 9/73]$, $\gamma = 1/3$, $\beta = 2.5$, $K = 2$. A condição inicial foi $S_0 = 0.90N$; $I_0 = 0.1N$ e $R_0 = 0$

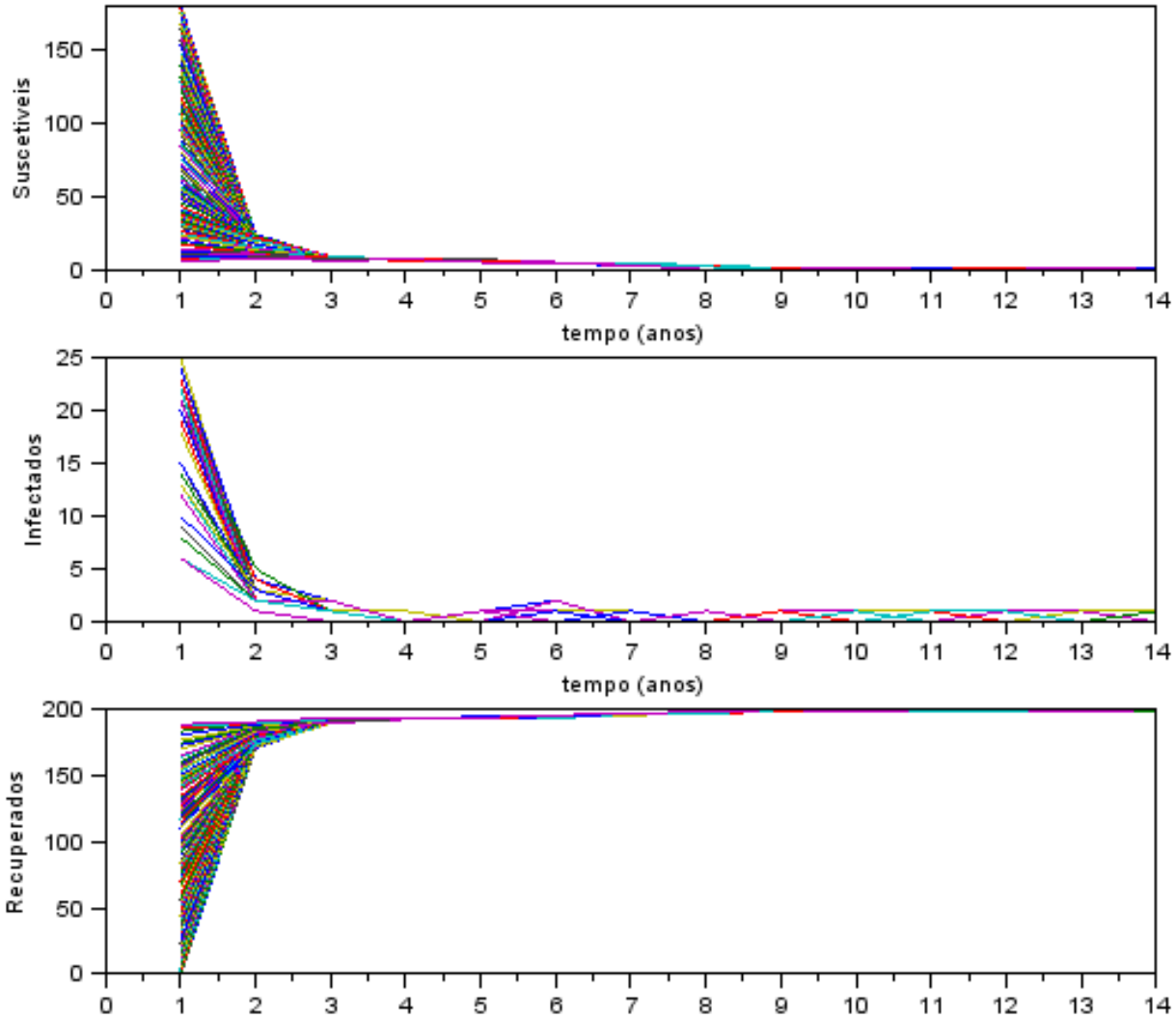

Figura 4.9: Simulação do MBI através do método de Monte Carlo, Os parâmetros utilizados foram: $N = [200 \;\; 100]$, $\Delta t = 0{,}001$, $\mu = [70 \;\; 9/73]$, $\gamma = 1/3$, $\beta = 2.5$, $K = 2.0$ A condição inicial foi $S_0 = 0.90N$; $I_0 = 0.1N$ e $R_0 = 0$

Capítulo 5

Conclusões

Neste Capítulo apresenta-se as conclusões obtidas por meio da aplicação da técnica desenvolvida neste trabalho, elaborando uma análise crítica dos resultados. As principais contribuições e propostas de trabalhos futuros também são apresentadas, geradas por meio de questões investigativas que surgiram durante o desenvolvimento deste trabalho.

5.1 Contribuições da dissertação

A dengue é hoje uma das epidemias mais presentes no mundo, por isso a dissertação foi dirigida para este caminho. As contribuições do trabalho desenvolvido são:

1. Implementação de modelos compartimentais da Dengue no Scilab.

2. Desenvolvimento de um algoritmo e fluxograma para a Dengue.

3. Implementação do MBI no Scilab para a Dengue.

4. Validação qualitativa do modelo MBI pelo método de Monte Carlo

5.2 Conclusões da dissertação

O presente trabalho objetiva-se na construção de um modelo baseado em indivíduos (MBI), de somente um tipo de sorotipo, que tem as características inerentes a cada um dos indivíduos, sejam elas natas ou inatas, como um de seus pilares principais. Os resultados obtidos nas simulações do MBI proposto, mostraram-se bastante satisfatórias, em comparação com os modelos SIR e Compartimental. Os modelos contínuos no tempo (SIR e compartimental) tem grande predição em relação a acontecimentos futuros, o MBI que é discreto também tem essa característica. O MBI bem como o SIR e compartimental não tiveram nenhum tipo de interferência (larvicidas, inseticidas, etc).

5.3 Trabalhos futuros

A estrutura interna de um MBI é definida por um conjunto de regras voltadas para o indivíduo. As regras, que determinam como os indivíduos vão interagir entre si, são elaboradas com base em preceitos biológicos já conhecidos, ao longo de vários anos de estudos. Seleção sexual, seleção de hábitat, assim como outros aspectos do comportamento, podem ser usados em um MBI. Características mais detalhadas de história de vida, como crescimento corporal, investimento reprodutivo, intervalos entre reproduções, também podem ser incluídas e avaliadas. A utilização de mais características individualizadas no processo, vai levar a resultados muito próximos aos reais, e isso pode ser feito para vários outros tipos de doenças infecto-contagiosas. Um grande número de características individuais do processo avaliado pelo MBI, dependendo do número de interações que este irá sofrer dentro do sistema, bem como o número de indivíduos envolvidos, pode levar a um custo computacional bem alto.

O modelo MBI pode não ser somente utilizado nos processos biológicos, mas como também em outros sistemas complexos, pois neste mundo globalizado todas as diferentes áreas estão interligadas. A complexa administração do sistema público, características funcionais de um profissional, procedimentos de manutenção corretiva e preventiva e processos/controle de fabricação são sistemas ou processos que podem ser validados e avaliados pelo MBI.

A precisão e complexidade do sistema MBI a ser construido, vai depender do projetista, das regras envolvidas e da necessidade de um controle mais ou menos ajustado deste sistema.

Referências Bibliográficas

Allen, M. P. ; Tildesley, D. J. (2003). *Computer Simulation of Liquids.* Oxford Science Publications, Nova York - N.Y.

Almeida, S. J. (2007). Modelo e simulação multiagente de uma população de mosquito aedes aegypti. Master's thesis, PUC - Minas, Belo Horizonte - MG.

Alvarenga, L. R. (2008). Modelagem de epidemias através de modelagem baseadas em indivíduos. Master's thesis, UFMG.

Anderson, R. M. ; May, R. M. (1992). *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control.* Oxford Science Publications.

Bar-Yam, Y. (1997). *Dynamics of Complex Systems.* Robert L. Devaney, 1ª edition.

Berec, L. (2002). Techniques of spatially explicit individual-based models: construction, simulation and mean-field analysis. *Ecological Modelling*, page 55 81.

Bicudo, H. E. M. C. (2011). *Ação Comunitária para o Controle do Aedes aegypti.*

Binder K. ; Heerman, D. W. (1992). *Monte Carlo Simulation in Statistical Physics*, volume 80. Spring Series in Solid-States Sciences, Spring-Verlag, Berlin.

Bonabeau, E. (2002). Agent-based modelling : Methods and techniques for simulating human systems. *Proceedings of the National Academy of sciences 99.*

Brasil, M. S. ; Saúde, F. N. (2001). *Dengue instruções para pessoal de combate ao vetor : manual de normas técnicas*, 3ª edition.

Breckling, B. e. a. (2005). Emergent properties in individual-based ecological modelsintroducing case studies in an ecosystem research context. *Ecological Modelling*, pages 376–88.

Cantrell, R.S.; Cosner, C. (2003). *Spatial Ecology via* $Reaction_Diffusion Equations. John Wiley and Sons.$

Cesar, F. P. B. (2005). A influência da temperatura na frequência e sazonalidade do mosquito aedes aegypti no município de ubatuba-sp. *Universidade do Vale do Paraíba.*

Chung, C. (2003). Simulation modeling handbook: A practical approach. *CRC Press.*

Codeco, C. (2008). Introdução aos modelos de transmissão de doenças infecciosas. *PROCC/FIOCRUZ.*

De Angelis, D. e. a. (1994). Individualoriented approaches to modeling ecological populations and communities. *Frontiers in Mathematical Biology.*, pages 390–410.

Dias, J. P. (2006). Avaliação da efetividade do programa de erradicação do aedes aegypti. Master's thesis, Universidade Federal da Bahia.

Dumont, B.; Hill, D. (2004). Spatially explicit models of group foraging by herbivores: what can agent-based models offer? *Animal Res*, page 419 428.

Dye, C. (1984). Models for the population dynamics of the yellow fever mosquito, aedes aegypti. *Journal of Animal Ecology*, pages 247–268.

Eiras, A. E. (2000). *Parasitologia Humana.* 10ª edition.

Fahse, L.; Wissel, C. G. V. (1998). Reconciling classical and individual-based approaches in theoretical population ecology: a protocol for extracting population parameters from individual-based models. *The American Naturalist* ., pages 838 – 852.

Ferguson, N. M.; Keeling, M. e. a. (2003). Planning for smallpox outbreaks. *Nature*, pages 681–685.

Fortaleza, S. M. S. (2003). *Boletim de Saúde de Fortaleza*. Fortaleza-Ceará.

Galante, G. (2008). Epidemia matemática e computacional. Technical report, UNIOESTE.

Giacomini, H. C. (2007). Sete motivações teóricas para o uso da modelagem baseada no indivíduo em ecologia. *Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Instituto de Biociências, Departamento de Ecologia.*, 3:431 – 446.

Grimm, V. ; Railsback, S. (2005). *Modelagem baseada em indivíduos e Ecologia*. Princeton University Press.

Grimm, V. (1999). Ten years of in dividual - based modelling ecology : What have we learned, and wht could we learn in the future? *Ecological Modelling, 115 (2-3).*, pages 129 – 148.

Hockney, R. W. ; Eastwood, J. W. (1988). *Computer Simulation Using Particles*. Taylor Francis Group, New York - N.Y.

Houghton, J. e. a. (1997). Stabilization of atmospheric greenhouse gases: physical, biological and socio-economic implications. *IPCC Technical Paper III.*, page 51.

Huston, M. e. a. (1988). New computer models unify ecological theory. computer simulations show that many ecological patterns can be explaind by interactions among individual organisms. *BiosScience*, (38):682–691.

Kaiser, H. (1979). The dynamics of populations as a result of the properties of individual animals. *Fortshr. Zool.*, pages 109–136.

Nepomuceno, E. G. (2005). Dinâmica, modelagem e controle de epidemias. Master's thesis, Universidade Federal de Minas Gerais.

Okubo, A. (1980). *Diffusion and Ecological Problems: Mathematical Models*. Springer-Verlag, New York.

Parunak, H.V.D.; Savit, R. e. a. (1998). *Agent-Based Modeling vs. Equation- Based Modeling: A Case Study and Users Guide. In: Multi-agent Systems and Agent-based Simulation.*, volume 1534. Springer-Verlag.

Patz, J. A. ; Olson, S. H. (2006). Climate change and health: Global to local influences on diseases risk. *Ann Trop Med Parasitol*, pages 535–549.

Peck, S. (2004). Simulation as experiment: a philosophical reassessment for biological modeling. *Trends in Ecology and Evolution.*

Pereira, S. D. (2004). *Conceitos e definições da saúde e epidemia usados na vigilância sanitária.* São Paulo - S.P., 1ª edition.

Peterson, J. (1998). Global warming would foster spread of dengue fever into some temperate regions. *Periódico Desconhecido.*

Pinazo, M. J. e. a. (2008). Imported dengue hemorrhagic fever, europe. *Emerg. Infect. Dis.*, 14(8):1329–30.

Rahmandad, H.; Sterman, J. (2008). Heterogeneity and network structure in the dynamics of diffusion: comparing agent-based and differential equation models. *Management Science* ., pages 998–1014.

Railsback, S. (2001). Concepts from complex adaptive systems as a framework for individual-based modelling. *Ecol. Model.*, page 4762.

Saúde, F. N. (2013a). *Dengue - Instruções para Pessoal de Combate ao Vetor : Manual de Normas Técnicas.* Brasília.

Saúde, M. (2013b). *Guia de Vigilância Epidemiológica.* Brasília - D.F., 7ª edition.

Saúde, S. V. (2013c). *Guia de Vigilância Epidemiológica.* Brasília:DF, 6ª edition.

Silva, D. R. (2010). Um modelo matemático para avaliação do impacto da temperatura na evolução da virulência. Master's thesis, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Strand, E.; Huse, G. G. J. (2002). Artificial evolution of life history and behavior. *Am. Nat.*, page 624644.

Teixeira, M. G. e. a. (1999). *Epidemiologia e Medidas de Prevenção do Dengue.*

Ternes, S. E F. ; C. P. ; Yang, H. M. (2003). *Dinâmica Populacional do Vetor Transmissor da Dengue.* Sociedade Brasileira de Matemática Aplicada e Computacional.

Thomé, R. C. A. (2007). *Controle Ótimo Aplicado na Estratégia de Combate ao Aedes Aegypti Utilizando Inseticida e Mosquitos Estéreis.* PhD thesis, Universidade Estadual de Campinas -UNICAMP, Campinas-P.

Wichmann, O. e. a. (2007). Severe dengue virus infection in travelers: risk factors and laboratory indicators. *J. Infect. Dis.*, 195:1089–96.

Williams, C.R.; Johnson, P. e. a. (2008). Rapid estimation of aedes aegypti population size using simulation modeling, with a novel approach to calibration and field validation. *Journal of Medical Entomology.*, pages 1173–1179.

Yang, H. M. ; Ferreira, C. P. (2003). Estudo da transmissão da dengue entre os indivíduos em interação com população de aedes aegypti. *Sociedade Brasileira de Matemática Aplicada e Computacional*, pages 323–332.

Anexo A

Rotina Computacional para o MBI, desenvolvida no Scilab.

```
//Eugênio Pacelli de Oliveira ALves - UFSJ
//November 2012
clc
clear all
//População de Hospedeiros e Vetores
N=[200 100];
//Unidade de tempo
dt=0.001;
//Periodo infectante
dd=1/24;
//Taxa de Letalidade
alpha=1/60;
//Expectativa de Vida
mu=[75 3/25];
//Numero de interações
ni=60;
infec=0.25
//Hospedeiros Susceptíveis
S0=0.9*N(1);
//Hospedeiros Infectados
I0=0.1*N(1);
//Hospedeiros Recuperados
R0=N(1)-S0-I0;
//Vetores Susceptíveis
S0v=0.9*N(2);
//Vetores Infectados
I0v=N(2)-S0v;
//************Initial Population********
//Hospedeiros
P=[zeros(S0,1); ones(I0,1); 2*ones(R0,1)];
P(:,2)= - mu(1)*0.25*log(rand(N(1),1));
P(:,3)= - mu(1)*log(rand(N(1),1));
indf=find(P(:,1)==1);
nindf=length(indf);
P(:,4)=-dd*0.25*log(rand(N(1),1));
```

```
P(:,5)=-dd*log(rand(N(1),1));

// Vetores Transmissores
P1 =[zeros(S0v,1);ones(I0v,1)];//20*ones(N(1)-N(2),1)];
P1(:,2)=- mu(2)*0.1*log(rand(N(2),1));// zeros(N(1)-N(2),1)];
P1(:,3)=-mu(2)*log(rand(N(2),1));//1000*ones(N(1)-N(2),1)];

//*******S,I,R initial*********

S(1) = length(find(P(:,1)==0));
I(1) = length(find(P(:,1)==1));
R(1) = length(find(P(:,1)==2));

// Vetores Transmissores
S1(1) = length(find(P1(:,1)==0));
I1(1) = length(find(P1(:,1)==1));
t(1)=0;

//*************Process************
//Processo Iterativo for k=1:ni
for kk=1:N(1)
for kk1=1:N(2)
vet=round(kk1*rand(1,1))
if vet<1
vet=1
end
ind=round(kk*rand(1,1))
if ind<1
ind=1;
end

//****Inicio dos Hospedeiros****
//"Morte
//0,1,2 => 0
if P(ind,2)>P(ind,3)
//Torna-se suscetivel
P(ind,1)=0;
```

```
//Reinicia o tempo de vida
P(ind,2)=0;
P(ind,3)=-mu(1)*log(rand(1,1));
P(ind,4)=0;
P(ind,5)=0;
end

//****Início do Vetor****
//for kk1=1:N(2)
if P1(vet,2)>P1(vet,3)

// Torna-se Susceptível
// Reinicia o tempo de vida
P1(vet,1)=0
P1(vet,2)=0;
P1(vet,3)= - mu(2)*log(rand(1,1));
end
if P(ind,1)==0
if P1(vet,1)==1
aux1=rand(1,1)
aux2=(1-infec)
teste=aux1>aux2
if teste
P1(vet,1)=1
P(ind,1)=1
P(ind,4)=0;
P(ind,5)=-dd*log(rand(1,1));
else P(ind,1)=0
P1(vet,1)=1
end
end
if P(ind,1)==1
if P1(vet,1)==0
aux3=rand(1,1)
aux4=(1-infec)
teste1=aux3>aux4
```

```
if teste1
P1(vet,1)=1
P(ind,1)=1
else P1(vet,1)=0
P(ind,1)=1
end
end
end

//Recuperacao
if P(ind,1)==1
if P(ind,4)>P(ind,5)
P(ind,1)=2;
P(ind,4)=0;P(ind,5)=0;
else
P(ind,4)=P(ind,4)+dt;
end
end

//Individuos envelhecem em dt
P(ind,2)=P(ind,2)+dt
P1(vet,2)=P1(vet,2)+dt
end
end

//Numero de S,I,R
S(k+1)=length(find(P(:,1)==0))
I(k+1)=length(find(P(:,1)==1))
R(k+1)=length(find(P(:,1)==2))
S1(k+1)=length(find(P1(:,1)==0))
I1(k+1)=length(find(P1(:,1)==1))
t(k+1)=t(k)+dt
end
subplot(311)
plot2d(S)
subplot(312)
plot2d(I)
```

```
subplot(313)
plot2d(R)

//Simulação Monte Carlo

scf(1)
subplot(311)
plot(linspace(0,ni*dt,ni+1),S(k,:),style=[1])
xtitle(",' tempo (anos)','Suscetiveis');

subplot(312)
plot(linspace(0,ni*dt,ni+1),I(k,:),style=[1])
xtitle(",' tempo (anos)','Infectados');

subplot(313)
plot(linspace(0,ni*dt,ni+1),R(k,:),style=[1])
xtitle(",' tempo (anos)','Recuperados');
```