



**ROSANA ÁUREA TONETTI MASSAHUD**

**MODELO DE PROPAGAÇÃO DE DENGUE USANDO  
AUTÔMATOS CELULARES**

**LAVRAS - MG  
2011**

**ROSANA ÁUREA TONETTI MASSAHUD**

**MODELO DE PROPAGAÇÃO DE DENGUE USANDO  
AUTÔMATOS CELULARES**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Curso de Pós Graduação em Engenharia de Sistemas, área de concentração em Modelagem de Sistemas Biológicos, para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Giovanni Francisco Rabelo

Co-orientador: Iraziet da Cunha Charret

Lavras - MG

2011

**Ficha Catalográfica Preparada pela Divisão de Processos Técnicos da  
Biblioteca da UFLA**

Massahud, Rosana Áurea Tonetti

Modelo de propagação de dengue usando autômatos celulares /  
Rosana Áurea Tonetti Massahud. – Lavras: UFLA, 2011.  
114 p.:il.

Dissertação(mestrado) – Universidade Federal de Lavras, 2011.

Orientador: Giovanni Francisco Rabelo.

Bibliografia.

1.Modelos baseados em indivíduos. 2.Epidemias. 3. Autômato  
celular. 4. Simulação computacional. I. Universidade Federal de  
Lavras. II. Título.

CDD - 003.3513

**ROSANA ÁUREA TONETTI MASSAHUD**

**MODELO DE PROPAGAÇÃO DE DENGUE USANDO  
AUTÔMATOS CELULARES**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Curso de Pós Graduação em Engenharia de Sistemas, área de concentração em Modelagem de Sistemas Biológicos, para obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 29 de setembro de 2011.

|                                     |        |
|-------------------------------------|--------|
| Prof. Dra. Iraziet da Cunha Charret | UFLA   |
| Prof. Dra. Magda da Silva Peixoto   | UFSCAR |
| Prof. Dr. Fabiano Lemes Ribeiro     | UFLA   |

Giovanni Francisco Rabelo  
Orientador

LAVRAS - MG

2011

*Ao meu cachorro Toni,  
pelo companheirismo e alegria  
constantes e incondicionais.*

*DEDICO*

# AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, meu Pai, que sempre me dá o sustento que preciso. Foi num momento muito difícil quando tudo começou e Ele ao Seu modo me fez tomar os rumos. Aos meus pais e irmão que me acolheram novamente e tiveram a paciência necessária. Ao Thiago por toda atenção e cuidado. Ao meu cachorro Toni que me ensinou o que é a alegria incondicional, sem pressa e sem demora.

À professora Iraziet pela sábia orientação e por ter me mostrado que os limites estavam dentro de mim mesma. Ao professor Giovanni pela confiança e pela liberdade de escolha. A todo o pessoal dos Departamentos de Engenharia e de Exatas. Àquele professor que me deu carona num dia e, sem me conhecer, incentivou a pelo menos tentar... Aos meus colegas e amigos, pelo companheirismo e compromisso. Ao Crysttian pela ajuda sempre precisa. À Sílvia e Diego que me apresentaram novamente a música e a Deus. Muito obrigada.

A todos os amigos, colegas, conhecidos, amigos dos amigos, conhecidos dos conhecidos, que esclareceram, aconselharam, filosofaram, deram palpites e incrementaram de certa forma meu humilde trabalho. E é claro, a todas as boas almas que se dispõem a nos ajudar nos fóruns na internet. A todos os autores dos mais de vinte livros de auto-ajuda lidos nos últimos 2 anos e meio. A turma de todos os dias do ônibus que sem saber eram minhas companhias durante as tantas horas que fiquei perambulando pra lá e pra cá. Ao ladrão que entrou na minha janela e me fez tomar a atitude de sair daquela vidinha mais ou menos.

Uma última palavra sobre gratidão: a todos aqueles que compreenderam a ausência, o mau humor, a falta de paciência, as lágrimas... Que entenderam as decisões tomadas, a falta de fé, as angústias e que mesmo assim tiveram o ato nobre de dar uma palavra amiga.

*Tudo neste mundo tem seu tempo;  
cada coisa tem sua ocasião.  
Há um tempo de nascer e tempo de morrer;  
tempo de plantar e tempo de arrancar;  
tempo de matar e tempo de curar;  
tempo de derrubar e tempo de construir.  
Há tempo de ficar triste e tempo de se alegrar;  
tempo de chorar e tempo de dançar;  
tempo de espalhar pedras e tempo de ajuntá-las;  
tempo de abraçar e tempo de afastar.  
Há tempo de procurar e tempo de perder;  
tempo de economizar e tempo de desperdiçar;  
tempo de rasgar e tempo de remendar;  
tempo de ficar calado e tempo de falar.  
Há tempo de amar e tempo de odiar;  
tempo de guerra e tempo de paz.*

*Eclesiastes 3, 1-8*

## RESUMO

A dengue é a doença viral transmitida por um arbovírus que mais rapidamente se espalha no mundo. Seu principal vetor é o mosquito *Aedes aegypti*, muito adaptado ao meio urbano. No caso do Brasil, pode-se observar o grande surto epidêmico em 2011, principalmente depois da entrada do sorotipo 4 no país. A incidência de dengue mostra uma clara dependência com as variações sazonais. Além disso, fatores relacionados a cada indivíduo envolvido no processo podem ser analisados dentro do contexto epidêmico. Os modelos matemáticos têm sido cada vez mais utilizados para se tentar mapear os comportamentos das doenças infecciosas. Adicionado a eles, utiliza-se também recursos computacionais para simulações agregando características comportamentais dos indivíduos e outros aspectos relevantes ao estudo. Para estudar a propagação da doença propõe-se um modelo matemático e computacional a partir de autômatos celulares, o qual procura identificar os fatores que contribuem para a proliferação da dengue. O foco principal do trabalho é a interação entre os indivíduos envolvidos no processo de espalhamento da dengue, levando em conta aspectos espaciais. Por meio da teoria de modelos baseados em indivíduos e com recursos computacionais, construiu-se um autômato celular, considerando as características comportamentais das epidemias de dengue - implementando o comportamento cíclico da doença, e as interações indivíduo a indivíduo numa região hipotética. Com o modelo foi possível capturar informações gerais sobre a dengue além de comportamentos essenciais dos indivíduos, confirmando a característica básica desse tipo de modelagem: a partir de regras simples, consegue-se capturar informações complexas embutidas nas interações entre os agentes. Os resultados obtidos conferiram a importância das interações entre o vetor e o hospedeiro na permanência da doença. Apesar das simulações tratarem uma região hipotética obteve-se comportamentos semelhantes aos encontrados na natureza. As principais particularidades encontradas remetem às interações, densidades populacionais e, fundamentalmente, aos deslocamentos dos indivíduos e às elevadas taxas de casos assintomáticos da doença.

Palavras-chave: Modelos baseados em indivíduos. Epidemias. Autômato celular. Simulação computacional.



## ABSTRACT

Dengue is a viral disease transmitted by an arbovirus that quickly spreads around the world. Its main vector is the mosquito *Aedes aegypti* urban environment well adapted. In Brazil, it is already observed a large outbreak in 2011 especially after serotype 4 arrived in the country. Dengue's incidence shows a clear dependence on seasonal variations. In addition, factors related to each individual involved in the process can be analyzed within epidemic context. Mathematical models have been increasingly used to try to map infectious diseases behavior. Added to them, it is also used computing resources for simulations by aggregating individual behavioral characteristics and other research relevant aspects. To study disease spread, we propose a mathematical and computer model from cellular automata, which seeks to identify factors that contribute to dengue spread. The main focus of this paper is the interaction among spread dengue involved individuals taking into account spatial aspects. Through individual based modelling theory and with computational resources, build cellular automata, considering dengue epidemics behavioral characteristics - implementing the cyclical disease behavior and individual to individual interactions in a hypothetical region. The model allowed us to capture dengue general information as well as individuals' essential behaviors, claiming this type of modeling basic characteristic: from simple rules, it is possible to capture complex information embedded in agents interactions. The results gave us the importance vector and host interactions to disease maintenance. Despite treating a hypothetical region the obtained behaviors were similar to those found in nature. The main found peculiarities are related to interactions, population densities and, crucially, to individuals movements and the high rates of disease asymptomatic cases.

Keyword: Individual-Based Modelling. Epidemics. Cellular automata. Computer simulation.

## SUMÁRIO

|                |                                                        |    |
|----------------|--------------------------------------------------------|----|
|                | <b>PRIMEIRA PARTE</b>                                  | 10 |
| <b>1</b>       | <b>INTRODUÇÃO</b>                                      | 10 |
| <b>1.1</b>     | <b>Considerações iniciais</b>                          | 10 |
| <b>1.2</b>     | <b>Motivação</b>                                       | 19 |
| <b>1.3</b>     | <b>Objetivos</b>                                       | 20 |
| <b>2</b>       | <b>REFERENCIAL TEÓRICO</b>                             | 22 |
| <b>2.1</b>     | <b>A Dengue</b>                                        | 22 |
| <b>2.1.1</b>   | <b>O <i>Aedes aegypti</i></b>                          | 22 |
| <b>2.1.1.1</b> | <b>Ciclo de vida</b>                                   | 23 |
| <b>2.1.1.2</b> | <b>Deslocamento</b>                                    | 25 |
| <b>2.1.2</b>   | <b>Influências ambientais</b>                          | 26 |
| <b>2.1.3</b>   | <b>Fatores humanos</b>                                 | 26 |
| <b>2.1.4</b>   | <b>Modo de transmissão</b>                             | 29 |
| <b>2.2</b>     | <b>Modelos Matemáticos</b>                             | 30 |
| <b>2.2.1</b>   | <b>Modelo SIR</b>                                      | 31 |
| <b>2.2.2</b>   | <b>Modelos baseados em indivíduos</b>                  | 32 |
| <b>2.3</b>     | <b>Autômatos Celulares</b>                             | 34 |
| <b>2.3.1</b>   | <b>Definição de autômato celular</b>                   | 34 |
| <b>2.3.2</b>   | <b>Dimensão do AC e formato das células</b>            | 35 |
| <b>2.3.3</b>   | <b>Limites e condições de fronteira</b>                | 37 |
| <b>2.3.4</b>   | <b>Vizinhanças e regras</b>                            | 37 |
| <b>3</b>       | <b>CONCLUSÕES</b>                                      | 40 |
|                | <b>REFERÊNCIAS</b>                                     | 41 |
|                | <b>APÊNDICE</b>                                        | 49 |
|                | <b>SEGUNDA PARTE - ARTIGOS</b>                         | 64 |
|                | <b>ARTIGO 1 ESTUDO DA TRANSMISSÃO DE DENGUE USANDO</b> |    |
|                | <b>MODELO BASEADO EM INDIVÍDUOS</b>                    | 64 |
|                | <b>ARTIGO 2 USO DE AUTÔMATOS CELULARES NA AVALIA-</b>  |    |
|                | <b>ÇÃO DA DISPERSÃO DA DENGUE</b>                      | 94 |

## PRIMEIRA PARTE

### 1 INTRODUÇÃO

*“Iniciava-se por um fluxo de ventre que esgotava as forças. Os doentes queixavam-se de intolerável calor interno. Logo se declarava angina dolorosa; vômitos se acompanhavam de dores nas entranhas; os olhos injetados de sangue. Em muitos doentes, os pés ou outras partes atingidas pela gangrena, destacavam-se espontaneamente. Alquebrados, os infelizes eram tomados de um estado de fraqueza que lhes tornava a marcha vacilante.”*

São Cipriano, Bispo de Cartago, sobre a peste do século III.

#### 1.1 Considerações iniciais

De acordo com Ferreira (2008), o termo epidemia é definido como:

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

Ao longo da história, observam-se inúmeros acontecimentos relativos às epidemias. Possivelmente a primeira notícia sobre a peste bubônica seja a narrativa que se encontra na Bíblia sobre a praga que acometeu os filisteus. *“Fazei, pois, umas imagens dos vossos tumores e dos vossos ratos, que andam destruindo a terra...”* (BÍBLIA, I Samuel, 6: 5).

As maiores epidemias registradas pelos historiadores foram a peste de Atenas (KAGAN, 2006), que ocorreu em 427 a.C. durante a Guerra do Peloponeso entre Esparta e Atenas; a peste de Siracusa; a peste Antonina (PORTER, 2004), que liquidou um quarto dos habitantes das áreas da Itália e da Gália (França) entre 165 e 180 d.C.; a peste do século III; a peste Justiniana (ACHA; SZYFRES, 2001) e aquela que pode ser considerada o melhor exemplo do efeito desastroso de doen-

ças infecciosas, a Peste Negra do século XIV (KAGAY; VANN, 1998).

Em virtude das condições sanitárias das cidades e do desconhecimento da etiologia das doenças infecciosas, grandes epidemias assolaram as nações no passado, dizimando suas populações, limitando o crescimento demográfico, e mudando, muitas vezes, o curso da história. Doenças infecciosas endêmicas na Europa, tais como sarampo, varíola, gripe e peste bubônica, foram transmitidas por estrangeiros e foram responsáveis pela exterminação de grupos étnicos, os quais não entraram em contato com a doença e desse modo não desenvolveram imunidade (ALONSO, 2004). No Brasil, no final do século XIX, dizia-se que a cidade do Rio de Janeiro poderia vir a ser o maior empório da América do Sul se não fosse uma fábrica de moléstias. Duas doenças, em especial, tiravam o sono das autoridades e a vida da população: a febre amarela e a varíola.

A febre amarela já estava presente nas cidades portuárias de Santos e do Rio de Janeiro. Transmitida pela picada do mosquito *Aedes aegypti*, chegou ao Brasil no século XVII em navios que vinham da África. Os primeiros casos datam de 1685, em Recife, e de 1692, na cidade de Salvador. Com a multiplicação das ferrovias, a doença retornou na forma de uma grande epidemia que atingiu todo o Brasil. Isso se deu por volta de 1849-1850 (NAVA, 2003). Era uma doença considerada prioridade na área da saúde, tendo em vista os interesses do governo. O surto epidêmico obrigou o Império a tomar providências que podem ser consideradas de saúde pública. Até o final do século XIX, as teorias sobre a febre amarela eram inúmeras. Foi em Cuba que um cientista descobriu que a doença era transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti*. Oswaldo Cruz já tinha conhecimento do trabalho desenvolvido em Cuba e iniciou sua luta para acabar com a febre amarela na cidade do Rio de Janeiro. As medidas de profilaxia do sanitarista tiveram características de uma campanha militar. Os doentes eram isolados, e a cidade fi-

cou sob a constante vigilância das autoridades policiais e sanitárias. O sucesso da campanha de combate à doença adveio com a imposição de normas de higiene e a vigilância sobre a cidade e os hábitos da população (FIOCRUZ, 2010).

Após o controle da febre amarela, foi a vez da campanha contra a varíola, considerada uma das mais sérias de todas as doenças infecciosas, matando de 25% a 30% das pessoas infectadas não imunizadas. A introdução da varíola no território brasileiro ocorreu com os primeiros colonizadores e escravos no século XVI e a primeira epidemia registrada data de 1563, na ilha de Itaparica na Bahia, de onde se disseminou para o resto do país (BRASIL, 2005b). Em 1904, a varíola assustou a capital, Rio de Janeiro. Somente nos cinco primeiros meses, 1800 pessoas foram detectadas infectadas. Já havia uma lei em vigor desde 1837 que previa a imunização compulsória das crianças contra a doença, porém ela nunca fora cumprida. Desta forma, em 1904, o Governo declarou a obrigatoriedade de vacinação antivariólica. Foi nessa época que se deu a Revolta da Vacina; Oswaldo Cruz venceu a batalha, mas, em 1908, outra violenta epidemia de varíola levou a população em massa aos postos de vacinação. O Brasil finalmente reconhecia o valor do seu sanitarista (FIOCRUZ, 2010). A Campanha de Erradicação da Varíola (CEV) foi instituída no Brasil em 1966, como parte da Campanha Mundial liderada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), com o objetivo de interromper a transmissão da doença no país através da vacinação em massa da população e implantação de um sistema de vigilância epidemiológica. A notificação mensal de casos diminuiu e a vigilância ativa da doença permitiu reduzir a ocorrência de casos e notificação, o que aumentava a efetividade dos bloqueios vacinais (BRASIL, 2005b; GAZÊTA et al., 2005). Desde seu último caso registrado, em 26 de outubro de 1977, na Somália, a varíola encontra-se erradicada no mundo.

Algumas vezes, foram os imigrantes que trouxeram epidemias para o Bra-

sil, como foi o caso da cólera, em 1893, que italianos provenientes de Gênova e Marselha disseminaram em Santos e São Paulo.

Em tempos mais recentes, o vírus HIV passou a ter um significativo impacto nos índices de mortalidade em todo o mundo. A gripe espanhola foi outra doença que também matou milhões de pessoas em todo o mundo e que se manifestou diversas vezes na história.

Atualmente, a dengue é um dos principais problemas de saúde pública no mundo. A OMS calcula que pode haver 50 milhões de infecções de dengue em todo o mundo a cada ano. A doença é agora endêmica em mais de 100 países na África, Américas, Mediterrâneo Oriental, Sudeste Asiático e no Pacífico Ocidental, podendo se expandir para novas áreas com a mudança da ecologia do mosquito, alterações na demografia do ser humano, como expansão urbana, amplificação do comércio, crescimento da população e viagens (COFFEY et al., 2009; GUBLER, 1998). O Sudeste Asiático e o Oeste do Pacífico são as áreas mais afetadas. Antes de 1970, apenas nove países experimentaram epidemias de dengue, número que aumentou mais de quatro vezes em 1995. Outro fato preocupante é que surtos explosivos da doença têm acontecido, como foi o caso da Venezuela que em 2007 contabilizou mais de 80000 casos.

O agente etiológico<sup>1</sup> da dengue é um arbovírus<sup>2</sup> Flavivírus, da família Flaviviridae. É composto de ARN de filamento único e possui quatro sorotipos conhecidos: DENV- 1,2,3 e 4, os quais são filogeneticamente distintos e geograficamente agrupados (ANDERSON; RICO-HESSE, 2006; COFFEY et al., 2009).

A doença pode apresentar-se de várias formas: infecção inaparente, dengue clássico, febre hemorrágica por dengue (FHD) ou síndrome de choque por dengue (SCD), (SOUZA, 2007), sendo as duas últimas as formas mais graves, podendo

---

<sup>1</sup> *Agente etiológico* é a denominação dada ao agente causador de uma doença

<sup>2</sup> Um *arbovírus* é um vírus que é essencialmente transmitido por artrópodes, como os mosquitos.

levar à morte.

Há ainda controvérsias com relação a qual sorotipo está mais relacionado com a incidência de FHD. Em Halstead (2007) verifica-se que a dengue hemorrágica está mais associada ao sorotipo DENV-2. No entanto, a incidência da FHD no país cresceu após a entrada do DENV-3 (BRASIL, 2005a).

O principal vetor<sup>3</sup> da doença é o mosquito *Aedes aegypti*, um mosquito de corpo escuro com marcas brancas. O *Aedes albopictus*, já presente nas Américas e com ampla dispersão na região Sudeste do Brasil, até o momento não foi associado à transmissão do vírus da doença no país, apesar de participar do ciclo transmissor na África. A fonte da infecção e hospedeiro vertebrado é o homem. Entretanto, foi descrito na Ásia e na África, um ciclo selvagem envolvendo o macaco (BRASIL, 2005a).

Os quatro sorotipos de dengue já circulam no Brasil: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. A circulação do sorotipo 1 começou no Rio de Janeiro, no ano de 1986, alcançando rapidamente o Nordeste do país. Assim, a dengue se tornou endêmica no Brasil. Em 1990, se deu a chegada do sorotipo 2, também no Rio de Janeiro, agravando a doença no Estado. Em 2001 foi introduzido o sorotipo 3 no Rio, sendo detectado também em Roraima (BRAGA; VALLE, 2007). O ano de 1981 foi marcado pela chegada do sorotipo DENV-4 nas Américas (LANCIOTTI; GUBLER; TRENT, 1997). No Brasil essa entrada ocorreu em Boa Vista, Roraima, em 1981-1982, sendo rapidamente contida (BRAGA; VALLE, 2007; NOGUEIRA; ARAÚJO; SCHATZMAYR, 2007). Em 2008, Figueiredo et al. (2008) reportaram casos de infecção pelo DENV-4 em três pacientes em Manaus, Amazonas; resultado que foi contestado pelo Ministério da Saúde. Em 2010 ocorreu a entrada do sorotipo 4, também pela região norte do país e em 2011 ele se instalou

---

<sup>3</sup>Vetor é o transmissor da patologia e geralmente contém a doença sem apresentar sintomas.

no Rio de Janeiro.

Todos os estados brasileiros possuem o *Aedes aegypti* (BRASIL, 2011) e pelo menos um sorotipo circulando (CÂMARA et al., 2007). Segundo a Secretaria de Vigilância em Saúde (BRASIL, 2011), em 2011, até a semana epidemiológica 26 (julho/2011) registrou-se um total de 715.666 casos notificados de dengue no país, sendo que, aproximadamente, 75% destes concentram-se em oito estados. A região sudeste é a que reúne o maior número dos casos notificados (47%).

A progressão da dengue depende de condições ecológicas e socioambientais que facilitam a dispersão do vetor. Como ainda não existe uma vacina eficaz contra a doença, o controle se faz pelo combate ao vetor, o mosquito *Aedes aegypti* (CÂMARA et al., 2007). O mosquito possui uma extraordinária capacidade de adaptação ao ambiente, o que faz com que a interação com o homem seja facilitada, proporcionando condições para a proliferação da doença.

Câmara et al. (2007) avaliaram o comportamento histórico da dengue segundo as regiões brasileiras, e as relações entre casos notificados da doença, tamanho de populações e densidade vetorial. Verificaram que, embora a dengue tenha se revelado qualitativamente semelhante em todas as regiões do país, quantitativamente apresentou diferenças importantes. Foi possível separar dois grupos distintos: o primeiro, formado pelas regiões Nordeste e Sudeste, deteve 86% de todas as notificações; aí estão as principais regiões atradoras ou cidades que favorecem a disseminação do vírus e do vetor para o país. E o segundo, formado pelas regiões Norte, Sul e Centro-Oeste, uma pequena proporção restante.

De fato, o estudo de epidemias de doenças infecciosas tem origem bastante antiga. A história da epidemiologia<sup>4</sup> confunde-se com a história da medi-

---

<sup>4</sup>O termo *epidemiologia* originou-se de termos utilizados por Hipócrates, na Grécia, 400 a.C. como forma de incorporar uma perspectiva comunitária à compreensão das enfermidades. Hipócrates usou o termo *epidemeion* para distinguir doenças que "visitam", episódicas, daquelas *endemeion*, que "residem", permanecem na comunidade.



cina. Epidemiologia é uma ciência que estuda quantitativamente a distribuição dos fenômenos de saúde/doença, e seus fatores condicionantes e determinantes, nas populações humanas. Hipócrates, há 2.500 anos, analisava as doenças em bases racionais, como produto da relação do indivíduo com o ambiente. O clima, a maneira de viver, os hábitos de comer e de beber deveriam ser levados em conta ao analisar as doenças.

Na matemática, Daniel Bernoulli (1700-1782) é o dono do primeiro trabalho conhecido de aplicação aos estudos da epidemiologia, em 1760. Ele usou um método matemático para avaliar a eficiência de políticas públicas no tratamento de varíola (HETHCOTE, 2000; YANG, 2001).

No início do século XX, Hamer (1906) formulou um modelo de tempo discreto na tentativa de entender a ocorrência de epidemias de sarampo. Ele postulou que o desenvolvimento de uma epidemia depende da taxa de contato entre indivíduos não infectados (suscetíveis) e indivíduos infectados. Essa noção tornou-se um dos mais importantes conceitos na aplicação de matemática em epidemiologia, conhecido como princípio de ação de massa. Este princípio define que a taxa de transmissão da doença é proporcional ao produto da densidade de indivíduos suscetíveis e infectados.

No caso da dengue, visto a complexidade de fatores inerentes à transmissão do vírus e consequente contaminação do homem, diversos pesquisadores têm recorrido à modelagem matemática na tentativa de obter maior entendimento dos processos e variáveis envolvidos e com isso melhorar os programas de combate a doença bem como obter progressos ao lidar com aspectos sintomáticos numa possível infecção. Ou seja, como a dengue é uma doença epidêmica complexa, busca-se com os recursos matemáticos compreender sua proliferação do ponto de vista dinâmico. Os modelos matemáticos procuram fornecer informações de parâ-

metros epidemiológicos relevantes, como a força de infecção e a razão de reprodutibilidade basal (YANG, 2001).

Entende-se por força de infecção a incidência de uma doença, ou taxa com que a doença se propaga pela população (número de novos casos por unidade de tempo). É essa medida que vai determinar não somente a dimensão da propagação da doença como também o quanto de esforço é necessário para combatê-la. A força de infecção depende somente de indivíduos infectantes e não dos suscetíveis, pois indica o grau de contaminação pelos vírus eliminados por todos os indivíduos infectantes (YANG, 2001).

Por sua vez, a razão de reprodutibilidade basal, designado por  $R_0$ , é definida como sendo, no contexto epidemiológico, o número de casos secundários que um caso primário é capaz de produzir em uma população totalmente suscetível (HETHCOTE, 2000).

Um dos modelos epidemiológicos mais usados para representação de doenças infecciosas é o modelo SIR (KERMACK; MCKENDRICK, 1927). Ele procura descrever o comportamento dinâmico da doença numa população e para isso divide-a em três compartimentos, a saber: 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.

O valor chave que rege a evolução das equações é o chamado número reprodutivo básico,  $R_0$ . Valores de  $R_0$  abaixo de 1 indicam que a doença não se espalhará, enquanto valores maiores que 1 indicariam risco de epidemia. Assim, quanto maior o valor de  $R_0$ , maior a força de infecção da doença e maior sua velocidade de espalhamento (ANDERSON; MAY, 1991).

Apesar de permitir analisar uma série de aspectos do comportamento di-

nâmico da doença, o modelo de equações diferenciais desconsidera pontos importantes como a variabilidade dentro de uma mesma população, isto é, ele considera a distribuição de indivíduos espacial e temporalmente homogênea (HETHCOTE, 2000). Por esse motivo, esses modelos não são capazes de explicar a persistência ou erradicação de doenças infecciosas (GRIMM, 1999; KEELING; GRENFELL, 2002).

Uma maneira de se trabalhar a heterogeneidade de uma população é com uma modelagem baseada em indivíduos ("*Individual-Based Modelling*", *IBM*), (GRIMM, 1999; NEPOMUCENO, 2005).

*IBMs* são modelos computacionais onde a característica principal é a utilização do indivíduo como unidade básica. Cada elemento da população é representado independentemente do outro (GIACOMINI, 2007; SHARKEY, 2008). A grande diferença dos modelos baseados em indivíduos para os modelos clássicos é que no primeiro uma população não é mais representada por uma variável contínua, ou variável de estado. Nos modelos tradicionais, as variáveis de estado podem adquirir qualquer valor dentro de determinado intervalo contínuo, e a existência de indivíduos é assumida apenas implicitamente. Os parâmetros não variam dentro da população, o que quer dizer que os elementos das populações são idênticos (CASWELL, 1989, citado por GIACOMINI, 2007). Os *IBMs* permitem a inclusão explícita de variáveis individuais em maiores detalhes se comparado aos modelos tradicionais baseados em equações diferenciais (DEANGELIS; MOOIJ, 2005).

Em um *IBM*, os indivíduos carregam tantas informações quantas forem convenientes para o interesse do estudo. Muitas outras características bionômicas<sup>5</sup> e comportamentais podem ser incluídas no modelo, dependendo do organismo a

---

<sup>5</sup>Características bionômicas, neste caso, podem ser pensadas como as características reprodutivas e de sobrevivência de um indivíduo.

ser modelado. Quanto mais características associadas ao indivíduo, maior o nível de detalhamento do modelo. Portanto, *IBMs* permitem a contabilização das diferenças entre os indivíduos. Com essa flexibilidade é possível lidar com algumas questões antes desconsideradas pelos modelos clássicos, como a variação de fatores ambientais e a própria variabilidade comportamental dos indivíduos em estudo (DEANGELIS; MOOIJ, 2005).

Adicionado a este tipo de modelagem, o uso de autômatos celulares constitui ferramenta importante no mapeamento e estudo de epidemias. Autômatos celulares são idealizações matemáticas de sistemas físicos no qual espaço e tempo são discretos (WOLFRAM, 1983b). Os resultados obtidos com esses modelos no estudo de epidemias fornecem pistas para entender a propagação de doenças contagiosas e sugerem formas de combatê-las (SASSO; CHIMARA, 2004).

## 1.2 Motivação

Não faltam campanhas e esclarecimentos sobre a dengue e a importância da participação da população no combate a doença. Os programas enfatizam o combate aos focos de acúmulo de água; locais propícios para a criação e reprodução do mosquito transmissor.

Os primeiros programas de luta contra o mosquito eram dirigidos à febre amarela. As campanhas de erradicação do *Aedes aegypti* no Brasil remetem aos tempos de Oswaldo Cruz, quando comandou as ações contra esta doença no país. Em 1923, o Brasil iniciou uma campanha de erradicação do mosquito. Na primeira metade do século XX, entre as décadas de 50 e 60, deu-se início à campanha nas Américas. O programa obteve sucesso (GUBLER, 1998). Em 1955, o Brasil conseguiu eliminar seu último criadouro do mosquito e, três anos depois, o vetor foi declarado erradicado no país. Em 1962, 18 países que antes do início da cam-

panha estavam infestados pelo mosquito haviam conseguido a erradicação. No entanto, os problemas socioeconômicos posteriores obrigaram a reduzir o gasto público destinado à saúde, incluindo a vigilância de vetores, provocando a reinfestação em quase todos os países, seguindo da epidemia em Cuba, em 1981 e na Venezuela em 1989-1990 (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 1995). Nos anos seguintes, o mosquito se espalhou pelo país até que, em 1995, a distribuição geográfica do *Aedes aegypti* já era similar à verificada antes dos programas de erradicação do mosquito.

Atualmente, no Brasil, as campanhas se espalham por todo o país. Impactos positivos das iniciativas realizadas em alguns grandes centros urbanos são verificados, como o Plano Integrado de Ações de Controle da Dengue na Região Metropolitana de Belo Horizonte, o "Pan Sem Dengue" na região metropolitana do Rio de Janeiro e o Plano de Intensificação Verão 2007 no município de São Paulo, em 2007, que foram capazes de conter a explosão de casos nestes grandes aglomerados urbanos (BRASIL, 2007).

Por todas essas razões, cada vez mais se faz necessário o conhecimento do maior número de informações possível sobre a propagação da doença, os fatores que influenciam sua dispersão bem como estudos dos métodos que possam auxiliar no desenvolvimento de estratégias de prevenção e de controle de forma a aumentar sua eficácia e reduzir custos.

### 1.3 Objetivos

Para colaborar com esses estudos o presente trabalho propõe o desenvolvimento de um modelo matemático e computacional de propagação de epidemias, com foco inicial na epidemia de dengue.

No contexto específico, objetiva-se desenvolver um modelo computacional

na tentativa de identificar os fatores que contribuem para a proliferação da dengue com base nos parâmetros revisados em literatura. O foco principal deste trabalho será a interação entre os indivíduos envolvidos no processo de espalhamento da epidemia e suas consequências, levando em conta aspectos espaciais.

Este trabalho, bem como outros do programa de pós-graduação, está inserido no PRONEX Dengue. O PRONEX Dengue é uma rede de desenvolvimento de modelos matemáticos para aplicação no controle da dengue e é composta por 10 instituições, contando com diversos pesquisadores, além de alunos de pós-graduação e de iniciação científica. A rede, criada em Julho de 2010, se organiza como um fórum para discussão de projetos aplicados à dengue, organização de bases de dados, ideias e articulação de métodos.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

*“as doenças dos seres humanos provavelmente estão relacionadas ao ambiente externo e interno do indivíduo . . .”*

Hipócrates, séc. V a.C.

### 2.1 A Dengue

Para uma melhor compreensão do trabalho, apresenta-se aqui uma visão geral da dengue, bem como tópicos relevantes sobre a transmissão, informações sobre o vetor, ciclo epidemiológico, o processo de transmissão, além de algumas considerações sobre as consequências de quadros clínicos da doença.

#### 2.1.1 O *Aedes aegypti*

O *Aedes aegypti* é um mosquito da família *Culicidae*, uma família grande, abundante, bem conhecida e importante. Os mosquitos adultos podem ser reconhecidos pela nervação da asa característica, pelas escamas ao longo das nervuras e pela longa tromba (BORROR; DELONG, 1988). Provavelmente tem sua origem na África, onde existem formas silvestres e domésticas (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 1995). Mais de 100 populações de *Aedes aegypti* têm sido analisadas geneticamente e demonstrou-se que há duas subespécies, uma doméstica, *Aedes aegypti aegypti*, e a silvestre, *Aedes aegypti formosus*. A forma doméstica é mais frequentemente associada à transmissão de doenças, sendo, portanto, o principal vetor do vírus da dengue (BEATY; MARQUARDT, 1996). Pertence ao subgênero *Stegomyia* sendo que outros mosquitos desse gênero também podem transmitir dengue, embora sem grande importância epidemiológica (BRAGA; VALLE, 2007).

O *Aedes aegypti* é encontrado, principalmente, no meio urbano, colonizado em depósitos de armazenamento de água e pequenas coleções temporárias (BRAGA; VALLE, 2007). Possui uma relação estreita com o homem, sendo essencialmente um mosquito urbano (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 1995). É uma espécie encontrada em todo o mundo; distribui-se nas regiões tropicais e subtropicais, em geral limitada às latitudes 45° Norte e 35° Sul, sendo limitada também pela altitude. Em geral, não se encontram acima dos 1000 metros (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 1995). Ele se alimenta da seiva das plantas e quando as fêmeas estão em fase de maturação dos ovos, fazem repasto sanguíneo, preferencialmente em humanos.

#### **2.1.1.1 Ciclo de vida**

O *Aedes aegypti* desenvolve-se por metamorfose completa (holometábolo), sendo o seu ciclo de vida constituído por quatro fases: ovo, larva, pupa e adulto alado (FORATTINI, 2002).

Em geral, a fêmea de culicídeos faz uma postura após cada repasto sanguíneo. No caso do *Aedes aegypti*, mais do que qualquer outra espécie, ele se alimenta mais de uma vez entre duas oviposições sucessivas, o que aumenta a possibilidade do mosquito ingerir e transmitir o vírus. O ciclo gonotrófico nos culicídeos completa-se em dois ou três dias em condições ambientais favoráveis. Como o *Aedes aegypti* é um mosquito anautógeno, a maturação ovarial completa está necessariamente relacionada à digestão de um ou mais repastos sanguíneos (BARATA et al., 2001; FORATTINI, 2002). Não havendo completa ingestão de sangue, o desenvolvimento dos oócitos não passará dos primeiros estágios. A oviposição ocorre nesse período e é subsequente ao repasto sanguíneo (SOUZA-SANTOS; CARVALHO, 2000) seguida da maturação dos ovos, ou seja, a ovogê-



nese (BARATA et al., 2001).

Os ovos são postos em locais perto da superfície das águas e geralmente eclodem quando submersos (BORROR; DELONG, 1988). As fêmeas ovipõe preferencialmente em recipientes de cor escura, com água limpa ou pouca matéria orgânica e distribuído tanto em ambientes rural como urbano (BRAGA et al., 2000). Após imersos em água, a eclosão ocorre entre 2 e 3 dias (SOUTHWOOD, 1972), porém os ovos do *Aedes aegypti* são bastante resistentes. Segundo Silva e Silva (1999), eles podem ficar mais de 400 dias fora da água e ainda serem viáveis. Este fenômeno é conhecido como quiescência, a qual seria provocada pela ausência ou insuficiência de um ou mais fatores externos (particularmente, condições atmosféricas, temperatura e água), necessários à eclosão. Esse fato pode significar uma forma de recrudescimento e reinfestação do mosquito, em função da resistência às adversidades climáticas.

O período de larva possui quatro estágios de evolução. As larvas dos mosquitos se alimentam de algas e de detritos orgânicos. É nessa fase que se tem a maior taxa de mortalidade do mosquito. Isso pode ser devido à ausência de nutrientes necessários ao desenvolvimento bem como a efemeridade dos locais em que se encontram, caracterizando uma competição intraespecífica (SOUTHWOOD, 1972). Elas respiram principalmente na superfície através de um tubo respiratório na parte superior do corpo. Devido à fragilidade das larvas, a maioria das campanhas de controle de vetores pode ocorrer nesta fase. As iniciativas podem compreender a eliminação ou modificação dos seus *habitats* (por exemplo, por drenagem) ou a aplicação de inseticidas nesses locais (BORROR; DELONG, 1988).

Após completar o período de evolução larvária, o indivíduo empupa. As pupas dos mosquitos também são aquáticas, e bem ativas (BORROR; DELONG,

1988). A taxa de mortalidade nesta fase é bem baixa e ocorre um efeito de *coorte*, ou seja, se uma larva empupa, ela estimula outras larvas que estejam no estágio final de desenvolvimento a também empuparem. Além disso, por essa mesma razão, o número de pupas pode ser correlacionado com o número de mosquitos adultos (FOCKS, 2003). Essa é a última fase de maturação da forma aquática do mosquito. Daí ele emerge para a forma alada.

#### **2.1.1.2 Deslocamento**

Dentre outros fatores, conhecer a dispersão do mosquito é fundamental para o controle da doença e para o traçado de estratégias de prevenção (HARRINGTON et al., 2005). Um vetor infectado muito móvel tem maior chance de encontrar seres humanos suscetíveis do que um com baixa dispersão. A dispersão do mosquito está relacionada com a fêmea na sua busca por sítios de oviposição (REITER et al., 1995). O *Aedes aegypti* não é uma espécie muito móvel, geralmente voando de 50m a 300m durante a sua vida (MACIEL-DE-FREITAS et al., 2007). Esse fato pode ser justificado pelo alto grau de agrupamento dos casos de dengue (MAMMEN JUNIOR et al., 2008). No entanto, Reiter et al. (1995) usaram marcadores de rubídio em fêmeas no período de oviposição para estimar faixas de voo de 3600m, em Porto Rico. De forma similar, Honório et al. (2003) observaram faixas de voo de 800m, no Rio de Janeiro, Brasil.

Harrington et al. (2005) utilizaram experimentos de marcação, soltura e recaptura dos mosquitos para determinar intervalos de voo do *Aedes aegypti* e padrões de dispersão. Os resultados demonstraram que o mosquito adulto desloca-se relativamente pouco, o que sugere que são as pessoas e não os mosquitos o principal modo de disseminação do vírus da dengue, dentro e entre as comunidades.

### 2.1.2 Influências ambientais

A incidência de dengue mostra uma clara dependência com as variações sazonais. Fatores como o aumento da temperatura, pluviosidade e umidade do ar podem favorecer o aumento do número de criadouros disponíveis e também o aumento do vetor (CÂMARA et al., 2009; RIBEIRO et al., 2006).

De um modo geral, as arboviroses predominam nos trópicos, devido ao fato de ali existirem condições climáticas mais favoráveis para a propagação contínua dos arbovírus (BRASIL, 2005a). A taxa de metabolismo do vetor aumenta nos meses quentes (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994). O aumento da temperatura também favorece a replicação e maturação do vírus no inseto - período extrínseco (REITER, 1988). No entanto, a associação entre proliferação do *Aedes aegypti*, epidemias de dengue e períodos chuvosos ainda é contraditória (HALSTEAD, 2007).

Para Moore (1985), a temperatura não foi um bom indicador de abundância larval. Entretanto foram encontradas relações entre a incidência do vetor com o volume e o número de dias com chuva (GONÇALVES NETO; REBÊLO, 2004).

A questão da influência da temperatura na incidência de dengue é abordada indiretamente pela estimativa do tamanho da população do vetor em diferentes temperaturas (YANG et al., 2009). A probabilidade de transmissão do vírus varia de acordo com a frequência de picadas, que é proporcional à duração do período de desenvolvimento gonotrófico (HALSTEAD, 2007).

### 2.1.3 Fatores humanos

Os fatores que podem contribuir para a variação dos sintomas da dengue nas pessoas ainda não são totalmente entendidos. Os sintomas são determinados por uma complexa interação entre fatores virais, imunológicos e genéticos hu-

manos, além dos fatores sociais. A doença pode apresentar-se de várias formas (SOUZA, 2007):

1. infecção inaparente;
2. dengue clássico;
3. febre hemorrágica por dengue (FHD), ou;
4. síndrome de choque por dengue (SCD).

As duas últimas são as formas mais graves, podendo levar à morte. Estudos têm sugerido que indivíduos que experimentaram uma segunda infecção de dengue têm maior risco de desenvolver FHD ou SCD (CUMMINGS, et al., 2005; HALSTEAD et al., 2005). Uma primeira infecção concede imunização permanente ao sorotipo infectante, além de, por certo tempo, imunização cruzada a outros sorotipos (BULGAHAPITIYA et al., 2007, citado por LIMA, 2009). Entretanto, a presença de anticorpos de um sorotipo pode acarretar um aumento da resposta imunológica do indivíduo a outros sorotipos. Esse processo é conhecido por ADE - *Antibody-Dependent Enhancement* (GUBLER, 1998). Além disso, FHD e SCD são também observadas em casos primários. Estudos baseados em epidemiologia molecular têm fornecido evidências que diferenças na virulência entre os tipos virais podem representar uma regra na severidade da doença (MANGADA; IGARASHI, 1998).

A observação de que a febre de dengue e a dengue hemorrágica ocorrem em uma minoria de pessoas infectadas sugere que fatores genéticos podem, em parte, afetar nos resultados da doença. Provas dessas constatações estão em estudos que comparam grupos étnicos, tipos sanguíneos e antígeno leucocitário humano (HLA). Certas populações e grupos étnicos mostram aumento na propensão a desenvolver a dengue hemorrágica ou síndrome de choque por dengue, enquanto

outros só desenvolvem a febre de dengue - dengue clássica (COFFEY et al., 2009). Fatores relacionados ao tipo sanguíneo foram observados em pesquisa com crianças tailandesas, onde aquelas com o grupo sanguíneo AB foram mais propensas a desenvolver dengue hemorrágica comparadas às crianças com tipo O, A ou B (KALAYANAROOJ et al., 2007).

Vasconcelos et al. (1993) identificaram uma tendência para uma maior incidência de dengue entre as mulheres num estudo realizado em Araguaína (TO). Segundo os autores, a ideia de maior suscetibilidade feminina pode se justificar pela maior permanência da mulher nos seus domicílios ou próximo a eles; locais onde predominantemente ocorre a transmissão. Este resultado não foi o verificado por Gonçalves Neto e Rebêlo (2004). Estes autores observaram uma maior incidência de casos nas faixas etárias mais elevadas (15 a 49 anos) em áreas indenes<sup>6</sup> logo após a introdução de um novo sorotipo do vírus, decrescendo sensivelmente a partir de então. Observação também verificada por Ribeiro et al. (2006).

Outra questão a considerar é o caso do crescimento urbano; este propicia grande fonte de indivíduos suscetíveis e infectados concentrados em áreas restritas. Este fato, associado às condições precárias de saneamento básico, moradia inadequada e fatores culturais e educacionais proporcionam condições ecológicas favoráveis à transmissão do vírus da dengue (LINES et al., 1994). Segundo Costa e Natal (1998), dos cerca de 19.000 casos de dengue ocorridos no Estado de São Paulo entre 1990 e 1996, 40% ocorreram em municípios com mais de 100.000 habitantes. Esses autores estudaram a distribuição espacial da dengue em São José do Rio Preto, interior de São Paulo. Para eles, esses centros urbanos, em geral, são polos regionais de desenvolvimento geradores de um fluxo populacional que pode representar um fator de difusão do vírus da dengue. A complexidade

---

<sup>6</sup>Área reconhecidamente sem transmissão de uma determinada doença, mas cujas condições ambientais favorecem a instalação da transmissão.

dos problemas sociais e políticos que afetam a qualidade ambiental e de vida, somados as formas de ocupação econômico-sociais que, por sua vez, determinam condições ambientais, como moradia, adensamento populacional e saneamento ambiental, são fatores que podem determinar os riscos de ocorrência de dengue em tais regiões. Pode-se supor com o estudo que houve correspondência entre maior adensamento populacional, áreas menos favorecidas socioeconomicamente e maior incidência da doença, resultado que foi reforçado por Barata et al. (2001) e Mondini e Chiaravalloti Neto (2007). No entanto este fato ainda é alvo de estudos.

#### **2.1.4 Modo de transmissão**

A transmissão da doença se faz pela picada da fêmea do mosquito *Aedes aegypti* no homem, a qual se infecta com o vírus da dengue quando se alimenta de um indivíduo infectado, durante o período de viremia, que começa um dia antes da febre e perdura até o sexto dia da doença (BRASIL, 2005a). Durante a incubação extrínseca nesse vetor, isto é, durante o período compreendido entre a alimentação infectante e a transmissão pela picada, o vírus se multiplica e atinge as glândulas salivares do artrópode, que por sua vez transfere o vírus ao homem quando nele se alimenta, fechando o ciclo. Esse período de incubação extrínseca pode variar de 8 a 10 dias (BRASIL, 2005a).

A transmissão mecânica também é possível, quando o repasto é interrompido e o mosquito, imediatamente, se alimenta num hospedeiro suscetível próximo. Não há transmissão por contato direto de um doente ou de suas secreções com uma pessoa sadia, nem por fontes de água ou alimento (BRASIL, 2005b).

Outro aspecto que poderia interferir na dinâmica de transmissão do vírus do dengue e na sua manutenção durante períodos interepidêmicos é a transmissão transovariana, ou seja, a transmissão que ocorre quando o mosquito mãe passa o

vírus para sua prole. Este tipo de transmissão pode representar uma forma de manutenção do vírus do dengue em algumas situações muito específicas em zonas rurais ou florestas, nos períodos interepidêmicos ou de ausência de chuvas (ARUNACHALAM et al., 2008; HENCHAL; PUTNAK, 1990; ROSEN et al., 1983).

Rosen et al. (1983) observaram maior taxa de transmissão vertical em *Aedes albopictus* em comparação com *Aedes aegypti* tendo sido detectada a transmissão do sorotipo 1 para essa espécie.

Arunachalam et al. (2008) verificaram a transmissão vertical principalmente nos meses de verão, quando infecções por dengue em seres humanos foram baixas, sugerindo que o vírus da dengue adota uma nova estratégia para sobreviver a condições climáticas desfavoráveis. No entanto, ainda não há evidência experimental da extensão deste tipo de transmissão em campo. A influência da transmissão transovariana na permanência do vírus e ressurgimento de novas epidemias ainda é alvo de estudos.

## 2.2 Modelos Matemáticos

A representação de fenômenos de interesse humano por meio de modelos matemáticos sempre foi um desafio. Os modelos epidemiológicos têm sido importantes ferramentas de auxílio na análise do espalhamento e comportamento das doenças infecciosas. A modelagem pode contribuir para o projeto e análise de pesquisas epidemiológicas, sugerir dados que devem ser coletados, identificar tendências, fazer previsões e estimar a incerteza em previsões (HETHCOTE, 2000).

Iniciado com Daniel Bernoulli em 1760, que desenvolveu um modelo para tratar a epidemia de varíola a fim de avaliar a eficácia da variolação de pessoas saudáveis com o vírus, a modelagem determinística da epidemiologia cresceu exponencialmente a partir da segunda metade do século XX.

Nesta seção tem-se uma breve descrição dos tipos de modelos que procuram descrever a disseminação de doenças, como o modelo SIR e modelos baseados em indivíduos, essenciais para o desenvolvimento do trabalho proposto.

### 2.2.1 Modelo SIR

O modelo SIR, proposto por Kermack e McKendrick (1927), permite estudar a disseminação de uma doença em uma população através de um sistema de equações diferenciais ordinárias, onde cada equação representa um dos três estados possíveis dos indivíduos: suscetíveis, infectados e recuperados, também denominados compartimentos.

De acordo com Hamer (1906), a propagação de epidemias segue o princípio da ação das massas. Dessa forma, a propagação de uma epidemia depende da taxa de contato entre indivíduos suscetíveis e infectados, ou seja, depende da densidade dessas duas populações. Este conceito dá origem ao primeiro modelo compartimental SIR, formado pelo seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias (KERMACK; MCKENDRICK, 1927):

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta SI \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \sigma I \\ \frac{dR}{dt} &= \sigma I\end{aligned}\tag{1}$$

onde  $S = S(t)$  indica a densidade de indivíduos suscetíveis,  $I = I(t)$  à densidade de infectados e  $R = R(t)$  à densidade de recuperados em função do tempo  $t$ .

Este modelo pode ser representado pelo diagrama da Figura 1.

Assim como este conjunto de equações descreve a população humana,



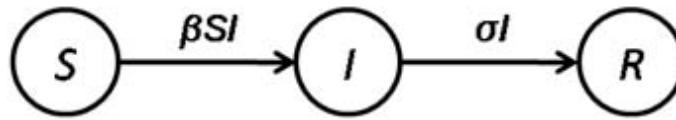


Figura 1 Esquema compartimental do modelo SIR

pode-se descrever a dinâmica de uma outra população, como a de mosquitos, por exemplo, com base num modelo compartimental semelhante.

No entanto, tal estratégia de descrever as populações e a dinâmica de propagação da epidemia por meio de sistemas de equações diferenciais pode limitar a inserção de muitas variáveis que influenciam na propagação da doença. Evoluções desse modelo são propostas na tentativa de adicionar um número maior de variáveis para cada elemento da população, alternativa que torna a solução do sistema cada vez mais complexa.

### 2.2.2 Modelos baseados em indivíduos

Os Modelos Baseados em Indivíduos (*Individual-Based Modelling - IBMs*) surgem com o intuito de flexibilizar esses estudos de disseminação de doenças. Eles permitem o uso detalhado de parâmetros com maior significado biológico, sendo, portanto, mais realistas do que modelos populacionais clássicos (GIACOMINI, 2007).

*IBMs* simulam populações ou sistemas de populações compostos de agentes discretos que representam organismos individuais ou grupos de organismos similares, com um conjunto de características que variam entre os agentes. Cada agente tem uma história única de interações com o ambiente e com outros agentes. O objetivo da modelagem é capturar as variações de vários indivíduos que são relevantes para a questão abordada (DEANGELIS; MOOIJ, 2005).

Em um *IBM*, os indivíduos são representados explicitamente. 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 (DEANGELIS; MOOIJ, 2005; GIACOMINI, 2007). As características podem ser inatas do indivíduo, ou seja, adquiridas logo no nascimento e que moldam todo o potencial de desenvolvimento e interações do indivíduo com o meio - sendo que essas características não variam num mesmo indivíduo com o passar do tempo; e aquelas descritoras de condição, que influenciam na dinâmica, mas que são influenciadas pelas características inatas e pela interação com o meio. Neste último caso as características são dependentes do meio e passíveis de modificação ao longo do tempo (GIACOMINI, 2007).

Por modelar separadamente cada indivíduo, um *IBM* pode levar em conta diferenças individuais. Essas diferenças podem ter origem inata ou puramente casual, dependendo da categoria das características envolvidas na diferenciação. No primeiro caso, os indivíduos se diferenciam por características inatas e, portanto, possuem diferentes potenciais de desenvolvimento e interação com o meio. A inclusão de diferenças inatas pode ser interpretada como diferenciação genotípica. No segundo caso, os indivíduos são potencialmente idênticos, mas podem diferenciar-se ao longo do tempo por eventos ao acaso que modificam as variáveis descritoras de condição.

A quantidade de características associadas ao indivíduo determina o detalhamento do *IBM*. Esse tipo de 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, 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 (DEANGELIS; ROSE; HUSTON, 1994).

### **2.3 Autômatos Celulares**

Nesta seção são apresentados alguns conceitos teóricos sobre os autômatos celulares, nos quais o modelo computacional está fundamentado.

Os Autômatos Celulares (AC) foram originalmente introduzidos por Von Neumann e Ulam (sob o nome de espaços celulares) como uma possível idealização de sistemas biológicos (von NEUMANN, 1963, 1966, citado por WOLFRAM, 1983b), com o propósito particular de modelar auto-reprodução biológica. Eles têm sido aplicados e reintroduzidos para uma grande variedade de propósitos, e referidos por uma variedade de nomes, incluindo autômatos mosaicos, estruturas homogêneas, estruturas celulares, estruturas de pavimentação e matrizes iterativas.

Os ACs podem ser empregados em estudos epidemiológicos. Os resultados obtidos com esses modelos fornecem pistas para entender a propagação de doenças contagiosas e sugerem formas de combatê-la (SASSO; CHIMARA, 2004). A seguir são descritas suas principais características.

#### **2.3.1 Definição de autômato celular**

Segundo Wolfram (1983b) autômatos celulares (AC) são idealizações matemáticas de sistemas físicos no qual espaço e tempo são discretos. São sistemas virtuais formados por unidades básicas que interagem entre si em função de uma coleção finita de condições predefinidas (regras), e essas interações geram padrões gráficos que são figuras formadas pela disposição das unidades básicas no espaço. Um autômato celular consiste de uma malha regular uniforme (ou vetor), comumente infinito em extensão, com uma variável discreta em cada célula. São mo-

delos muito usados em Matemática, Física e Biologia, por exemplo, para sistemas que interagem com sua vizinhança. Eles podem ser usados para simular incêndios, sistemas presa-predador, redes de interações, proliferação de vírus, entre outros.

O estado de um autômato celular é completamente especificado pelo valor das variáveis em cada célula. Um autômato celular evolui em etapas de tempo discreto, com o valor da variável numa célula sendo afetada pelo valor das células na vizinhança na etapa anterior. A vizinhança de uma célula é normalmente considerada como sendo ela própria e todas as células imediatamente adjacentes. As variáveis em cada célula são atualizadas simultaneamente, baseadas no valor das variáveis em sua vizinhança na etapa anterior, e de acordo com um conjunto definido de "regras locais". Eles se desenvolvem de acordo com uma regra e uma condição inicial, onde cada passo é consequência do anterior. É importante observar que existe uma mudança drástica nos padrões ou imagens a partir de uma pequena alteração na regra (WOLFRAM, 1983b).

A ideia básica de AC não é tentar descrever um sistema complexo a partir de equações difíceis, mas observar comportamentos globais complexos a partir de regras simples de interações (WOLFRAM, 1983a).

### **2.3.2 Dimensão do AC e formato das células**

Pode-se construir autômatos celulares com uma (1D) ou mais dimensões ( $nD$ ), sendo  $n$  um número inteiro positivo. Os autômatos unidimensionais se desenvolvem ao longo de uma linha discreta; os bidimensionais em uma rede que pode ser, por exemplo, quadrada, triangular ou hexagonal; e os tridimensionais se desenvolvem numa rede tridimensional.

A representação pode ser por vetor ou matriz de comprimento infinito ou não. Os elementos constituintes são as células, as quais representam cada posição

do vetor ou matriz. Na célula é armazenado o seu estado (valor) e cada célula tem apenas um único estado. As células podem assumir formas geométricas regulares como quadrado, triângulo e hexágono sendo que num mesmo sistema de AC define-se que todas as células sejam de uma mesma forma (LEITE; LINS; CERQUEIRA, 2007). O formato da célula define a forma como esta irá interagir com sua vizinhança.

A rede de contato entre os componentes do sistema no AC é conhecida como grade<sup>7</sup>. Na Figura 2, estão representados ACs de uma dimensão (vetor), duas e três dimensões (matriz), tendo as células como elementos constituintes. A Figura 3 ilustra os tipos de formatos das células.

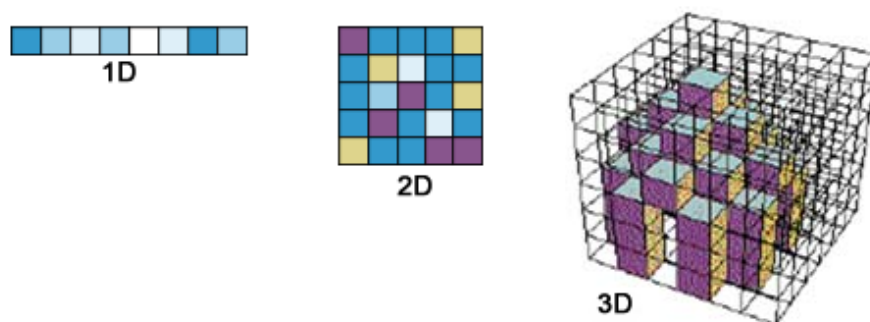


Figura 2 Representação de autômatos uni, bi e tridimensionais



Figura 3 Representação dos formatos das células de autômatos

<sup>7</sup>Este termo é a tradução do inglês *lattice*. Em inglês também é citado o termo *grid* e em português também há a tradução como reticulado.

### 2.3.3 Limites e condições de fronteira

Como o AC pode, muitas vezes, tomar o comprimento (espaço) infinito, em termos práticos, são requeridas certas considerações de implementação. Assim, devem-se adotar limites (condições de fronteiras) de vizinhanças nas bordas do autômato, que podem ser:

- Limites periódicos: considera-se a grade como se seus extremos se tocassem. Esses limites são obtidos estendendo-se o autômato, isto é, a última célula terá como um de seus vizinhos, a primeira célula, e a primeira célula terá como um de seus vizinhos a última célula. Em uma dimensão, isso poderia ser representado por uma circunferência. Numa estrutura bidimensional, pode-se visualizar a grade como um toróide<sup>8</sup>.
- Limites fixos: este limite é obtido fixando-se os estados das células na borda do autômato, e estes estados serão os mesmos em qualquer instante da simulação.
- Limites reflexivos: considera-se que as células fora da grade refletem os valores daquelas dentro da grade.

A Figura 4 mostra a representação das condições de fronteira para autômatos de duas dimensões.

### 2.3.4 Vizinhanças e regras

Para que ocorra a evolução de um autômato, é necessário definir quais são as células vizinhas. Dado um autômato celular, composto por uma malha de células de dimensão  $n$ , é possível determinar diversos tipos de vizinhança. No caso

---

<sup>8</sup>Toróide ou Toro é um espaço topológico homeomorfo ao produto de dois círculos. Apresenta o formato aproximado de um pneu.

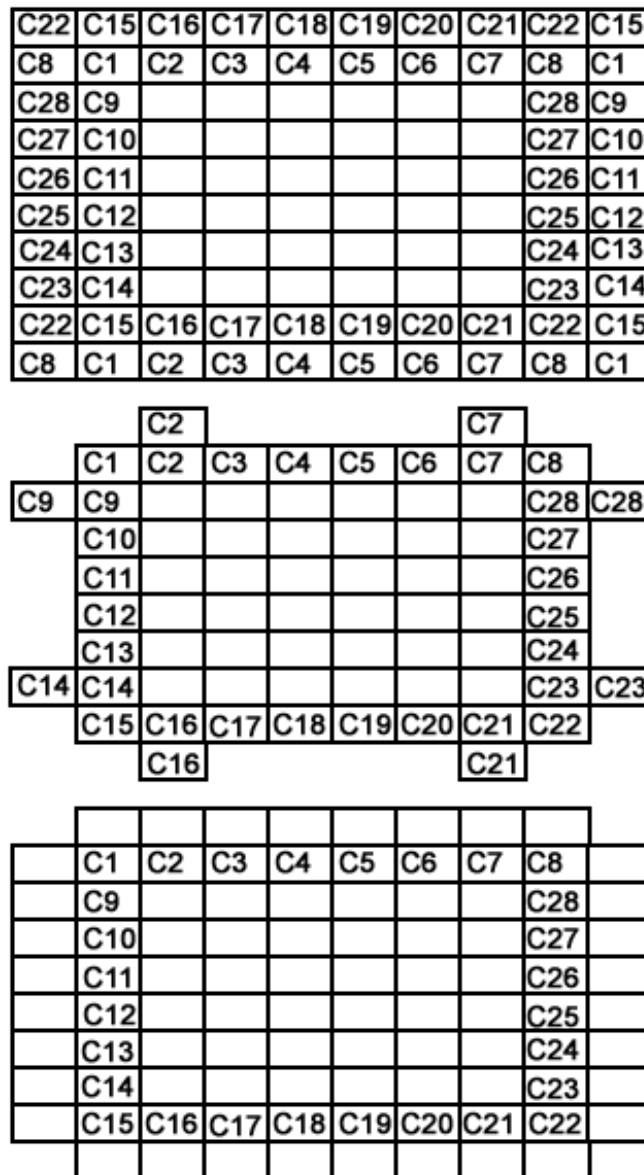


Figura 4 Condições de fronteira do autômato. (a) Limite periódico; (b) limite reflexivo; (c) limite fixo

unidimensional, o mais comum é considerar que cada célula possui duas vizinhas, uma de cada lado. No caso bidimensional é possível definir diferentes tipos de

vizinhança, como a de Von Neumann e a de Moore.

A Figura 5 exemplifica esses dois tipos de vizinhança no caso de autômato bidimensional, e suas variantes.

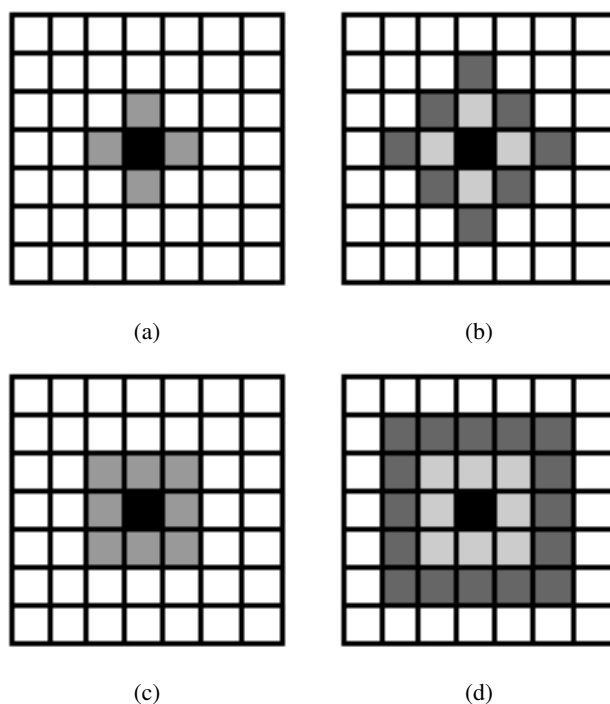


Figura 5 Tipos de vizinhanças. (a) Von Neumann, (b) Von Neumann estendida, (c) Moore, (d) Moore estendida

As regras dependem do estado da própria célula e das células vizinhas e podem ser determinísticas ou não determinísticas (probabilísticas). No entanto, os estados são definidos e finitos. A função da regra e das células vizinhas é definir o estado das células no próximo instante.



### 3 CONCLUSÕES

Ao longo da história, vários foram os surtos epidêmicos que atacaram regiões do mundo todo, despertando a preocupação e o interesse dos órgãos de saúde e da população em geral. Cada doença possui um conjunto, muitas vezes complexo, de fatores causadores dos casos individuais, isolados, epidemias ou pandemias.

A dengue pode ser enquadrada na categoria de doenças onde uma série de fatores humanos, climáticos, ecológicos e sociais se combinam formando uma rede complexa de causas que ainda não são completamente esclarecidas.

Neste cenário surgem os recursos da modelagem matemática e computacional que muito têm contribuído para os estudos acerca das epidemias de um modo geral.

A necessidade da representação espacial de epidemias conduz à avaliação de modelos computacionais com autômatos celulares no estudo de epidemias, o qual pode fornecer uma gama de recursos simples e suficientes para essa representação. Já a variabilidade populacional foi representada por muitos pesquisadores por meio da teoria de modelos baseados em indivíduos.

Ademais, o acoplamento de recursos e ferramentas é particularmente necessário para se conseguir um bom modelo epidemiológico, que utilize dos benefícios de cada uma das abordagens.

## REFERÊNCIAS

- ACHA, P. N.; SZYFRES, B.. **Zoonoses and communicable diseases common to man and animals: Bacterioses and Mycoses**. 2. ed. Washington: Pan American Health Organization, 2001. 384 p.
- ALONSO, D.. **The Stochastic Nature of Ecological Interactions: Communities, Metapopulations and Epidemics**. 2004. 1 f. Tese (Phd) - Complex System Laboratory, Universitat politècnica de Catalunya, Barcelona, Spain.
- ANDERSON, R. M.; MAY, R. M.. **Infectious disease in humans: dynamics and control**. 1. ed. Londres: Oxford Univ. Press, 1991. 768 p.
- ANDERSON, J. R.; RICO-HESSE, R.. Aedes aegypti Vectorial Capacity Is Determined By The Infecting Genotype of Dengue Virus. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v.75, n. 5, p.886-892, 2006.
- ARUNACHALAM, N. et al. Natural vertical transmission of dengue viruses by Aedes aegypti in Chennai, Tamil Nadu, India. **Indian Journal Medical Research**, Bombay, v. 127, n. 4, p.395-397, April 2008.
- BARATA, E. A. M. F. et al. População de Aedes aegypti (L.) em área endêmica de dengue, Sudeste do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 35, n. 3, p.237-242, 2001.
- BEATY, B. J.; MARQUARDT, W. C.. **The Biology of Disease Vectors**. 4. ed. Colorado: Univerty Press Of Colorado, 1996. p. 432-433.
- BÍBLIA, I Samuel. **Bíblia Sagrada**: edição pastoral. Trad. de: Ivo Storniolo e Euclides Martins Balancin. São Paulo: Edições Paulinas, 1990. I Samuel 6, vers. 5.
- BORROR, D. J.; DELONG, D. M. **Introdução ao Estudo dos Insetos**. 1 edição brasileira. São Paulo: Editora Edgard Blu Ltda., 1988. 635 p.
- BRAGA, I. A. et al. Comparação entre pesquisa larvária e armadilha de oviposição, para detecção de Aedes aegypti. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 4, p.347-353, 2000.

BRAGA, I. A.; VALLE, D.. Aedes aegypti: histórico do controle no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 16, n. 2, p.113-118, Junho 2007.

BRASIL, Ministério da Saúde. Dengue. In: BRASIL, Ministério da Saúde. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. 6. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2005a. Cap. 14, p. 89-94. (Série B. Textos Básicos de Saúde).

BRASIL, Ministério da Saúde. Doenças. In: BRASIL, Ministério da Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**. 6. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2005b. Cap. 6, p. 231-253. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Balanço Dengue**: Janeiro a Julho de 2007. Brasília, DF, 2007. 9 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Balanço Dengue**: Semana Epidemiológica 1 a 26 de 2011. Brasília, DF, 2011. 12 p.

CÂMARA, F. P. et al. Estudo retrospectivo (histórico) da dengue no Brasil: características regionais e dinâmicas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 2, p.192-196, 2007.

CÂMARA, F. P. et al. Clima e epidemias de dengue no Estado do Rio de Janeiro. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 42, n. 2, p.137-140, 2009.

COFFEY, L. L. et al. Human genetic determinants of dengue virus susceptibility. **Microbes And Infection**, Paris, v. 11, p.143-156, 2009.

CONSOLI, R. A. G. B.; OLIVEIRA, R. L. **Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil**. 1. ed. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1994. 228 p. ISBN 85-85676-03-5.

COSTA, A. I. P.; NATAL, D.. Distribuição espacial da dengue e determinantes socioeconômicos em localidade urbana no Sudeste do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 32, n. 3, p.232-236, 1998.

CUMMINGS, D. A. et al. Dynamic effects os antibody-dependent enhancement on the fitness of viruses. **Proceedings Of The National Academy Of The**

**Sciencis Of USA**, Washington, DC, v. 102, n. 42, p.15259-15264, 18 out. 2005.

Disponível em:

<[www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0507320102](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0507320102)>. Acesso em: 3 fev. 2010.

DEANGELIS, D. L.; MOOIJ, W. M.. Individual-based modelling of ecological and evolutionary processes. **Annual Review Of Ecology, Evolution, And Systematics**, Palo Alto, California, v. 36, n. 1, p.147-168, 2005.  
doi: 10.1146/annurev.ecolsys.36.102003.152644.

DEANGELIS, D.L.; ROSE, K. A.; HUSTON, M. A.. Individual-oriented approaches to modeling ecological populations and communities. In: S. A. LEVIN, ed. **Frontiers in Mathematical Biology**. Berlin: Springer, 1994. p. 390-410.

FERREIRA, A. B. H.. Epidemia. In: FERREIRA, A. B. H.. **Miniaurélio: o minidicionário da língua portuguesa** dicionário. 7. ed. Curitiba: Ed. Positivo, 2008. p. 357-357.

FIGUEIREDO, R. M. P. et al. Dengue vírus type 4, Manaus, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 14, n. 4, p.667-669, 2008.

FIOCRUZ. Publicada em: 07/01/2003. **Pesquisa sobre Oswaldo Cruz**.

Disponível em: <<http://www.invivo.fiocruz.br>>. Acesso em: 20 fev. 2010.

FOCKS, D. A.. **A review of entomological sampling methods and indicators for dengue vectors**. Geneva: World Health Organization, 2003. 40 p.

FORATTINI, O. P.. **Culicidologia médica**. São Paulo: Edusp, 2002. 864 p.

GAZÊTA, A. A. B. et al. A campanha de erradicação da varíola no Brasil e a instituição do sistema nacional de vigilância epidemiológica. **Cadernos de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 2, p.323-338, 2005.

GIACOMINI, H. C.. Sete motivações teóricas para o uso da modelagem baseada no indivíduo em ecologia. **Acta Amazonica**, Manaus, v. 37, n. 3, p.431-446, 2007.

GONÇALVES NETO, V. S.; REBÊLO, J. M. M.. Aspectos epidemiológicos do dengue no município de São Luis, Maranhão, Brasil, 1997-2002. **Cadernos**

**Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 5, p.1424-1431, 2004.

GUBLER, D. J.. Dengue and dengue hemorrhagic fever. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, DC, v. 11, n. 3, p.480-496, 1998.

GRIMM, V.. Ten years of individual-based modelling in ecology: what have we learned and what could we learn in the future? **Ecological Modelling**, Amsterdam, v. 115, n. 2-3, p.129-148, 1999.

HALSTEAD, S. B. et al. Dengue virus: molecular basis of cell entry and pathogenesis. **Vaccine**, Amsterdam, v. 23, n. 7, p.849-856, 4 jan. 2005.

HALSTEAD, S. B.. Dengue. **The Lancet**, London, p. 1644-1652. 10 nov. 2007.

HAMER, W.H.. Epidemic disease in England. **The Lancet**, London, p.733-739, 1906.

HARRINGTON, L. C. et al. Dispersal of the Dengue vector *Aedes aegypti* within and between rural communities. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, Baltimore, v. 72, n. 2, p.209-220, 2005.

HENCHAL, E. A.; PUTNAK, J. R.. The Dengue Viruses. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, DC, v. 3, n. 4, p.376-396, 1990.

HETHCOTE, H. W.. The mathematics of infectious diseases. **Siam Review**, Philadelphia, v. 42, n. 4, p.599-653, 2000.

HONÓRIO, N. A. et al. Dispersal of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in an Urban Endemic Dengue Area in the State of Rio de Janeiro, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 98, n. 2, p.191-198, 2003.

KAGAN, D.. **A guerra do Peloponeso**: Novas perspectivas sobre o mais trágico confronto da Grécia antiga. Rio de Janeiro: Record, 2006. 572 p.

KAGAY, D. J.; VANN, T. M. (Ed.). **On the Social Origins of Medieval Institutions**: Essays in Honor of Joseph F. O'Callaghan. Boston: Brill, 1998. 345 p. (The Medieval Mediterranean Series).

KALAYANAROOJ, S. et al. Blood group AB is associated with increased risk for severe dengue disease in secondary infections. **The Journal Of Infectious Diseases**, Chicago, v. 195, n. 7, p.1014-1017, 2007.

KEELING, M. J.; GRENFELL, B. T.. Understanding the persistence of measles: reconciling theory, simulation and observation. **Proceedings Of The Royal Society Of London Series B-biological Sciences**, London, v. 269, n. , p.335-343, 2002.

KERMACK, W.; MCKENDRICK, A.. A contribution to the mathematical theory of epidemics. **Proceedings Of The Royal Society Of London**, Serie A, London, v. 115, p.700-721, 1927. doi: 10.1098/rspa.1927.0118.

LANCIOTTI, R. S.; GUBLER, D. J.; TRENT, D. W.. Molecular evolution and phylogeny of dengue-4 viruses. **Journal Of General Virology**, Bethesda, p. 2279-2284. set. 1997.

LEITE, I. O. B.; LINS, J. C. S.; CERQUEIRA, M. G. C.. **Autômatos Celulares**. 2007. Disponível em:  
<<http://www.di.ufpe.br/iobl/monografia/especificacoes.htm>>. Acesso em: 22 fev. 2010.

LIMA, A. W. S.. **Avaliação de indicadores populacionais de Aedes Aegypti obtidos através de armadilhas de oviposição**: Considerações com base em um modelo computacional. 2009. 135 f. Dissertação (Mestrado) - Laboratório Nacional de Computação Científica, Petrópolis.

LINES, J. et al. Trends, priorities and policy directions in the control of vector-borne diseases in urban environments. **Health Policy And Planning**, Oxford, v. 9, n. 2, p.113-129, 1994.

MACIEL-DE-FREITAS, R. et al. Daily survival rates and dispersal of Aedes aegypti females in Rio de Janeiro, Brazil. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, Baltimore, v. 76, n. 4, p.659-665, 2007.

MAMMEN JUNIOR, M. P. et al. Spatial and temporal clustering of dengue virus transmission in thai villages. **Plos Medicine**, San Francisco, v. 11, n. 5, p.1605-1616, 2008.

MANGADA, M. N.; IGARASHI, A.. Molecular and in Vitro Analysis of Eight Dengue Type 2 Viruses Isolated from Patients Exhibiting Different Disease Severities. **Virology**, New York, v. 244, n. 2, p.458-466, 1998.

MONDINI, A.; CHIARAVALLOTTI NETO, F.. Variáveis socioeconômicas e a transmissão de dengue. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo v. 41, n. 6, p.923-930, 2007.

MOORE, C. G.. Predicting Aedes aegypti abundance from climatological data. In: LOUNIBOS, L. P.; REY, J. R.; FRANK, J. H. (Editor). **Ecology of mosquitoes**. Vero Beach (FL): Florida Medical Entomology Laboratory, 1985. p. 223-233.

NAVA, P.. **Capítulos da história da medicina no Brasil**. São Paulo: Oficina do Livro Rubens Borba de Moraes, 2003. 245 p.

NEPOMUCENO, E. G.. **Dinâmica, Modelagem e controle de epidemias**. 2005. 167 f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

ORACLE. -. Site oficial. Disponível em: <[www.oracle.com](http://www.oracle.com)>. Acesso em: 25 jul. 2011.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Dengue y dengue hemorrágico em las Américas**: guías para su prevención y control. Washington: OPS, 1995. 110 p. Disponível em: <<http://www.paho.org/spanish/hcp/hct/vbd/arias-dengue.htm>>. Acesso em: 12 fev. 2010.

PORTER, R.. **Das tripas coração**: Uma Breve História da Medicina. Rio de Janeiro: Record, 2004. 240 p. Tradução de Vera Ribeiro.

REITER, P.. Weather, vector biology and arboviral recrudescence. In: MONATH, T. P.(Editor). **The arboviruses**: epidemiology and ecology. Boca Raton (fl): Crc Press, 1988. p. 245-255.

REITER, P. et al. Short Report: Dispersal of Aedes aegypti in an Urban Area after Blood Feeding as Demonstrated by Rubidium-Marked Eggs. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, Baltimore, v. 52, n. 2, p.177-179, 1995.

RIBEIRO, A. F. et al. Associação entre incidência de dengue e variáveis climáticas. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 40, n. 4, p.671-676, 2006.

ROSEN, L. et al. Transovarial transmission of dengue viruses by mosquitoes: *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti*. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 32, n. 5, p.1108-1119, 1983.

SASSO, J. B.; CHIMARA, H. D. B.. Epidemias e modelos epidemiológicos baseados em autômatos celulares: uma breve revisão. **Cadernos de Pós-graduação em Engenharia Elétrica**, São Paulo, v. 4, n. 1, p.71-80, 2004.

SHARKEY, K. J.. Deterministic epidemiological models at the individual level. **Journal Of Mathematical Biology**, Wien, Germany, v. 57, p.311-331, 2008.

SILVA, H. H. G.; SILVA, I. G.. Influência do período de quiescência dos ovos sobre o ciclo de vida de *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera, Culicidae) em condições de laboratório. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 4, p.349-355, 1999.

SOUTHWOOD, T. R. et al. Studies on the life budget of *aedes aegypti* in Watsamphaya, Bangkok, Thailand. **Bull World Health Organ**, Geneva, Switzerland, v. 46, n. 2, p.211-226, 1972.

SOUZA, L. J.. **Dengue: diagnóstico, tratamento e prevenção**. 2. ed. Rio de Janeiro: Rubio Ltda, 2007. 177 p. ISBN 9788587600998.

SOUZA-SANTOS, R.; CARVALHO, M. S.. Análise da distribuição espacial de larvas de *Aedes aegypti* na Ilha do Governador, Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 1, p.31-42, 2000.

VASCONCELOS, P. F. C. et al. Epidemia de febre clássica de dengue causada pelo sorotipo 2 em Araguaína, Tocantins, Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 35, n. 2, p.141-148, 1993.

WOLFRAM, S.. Cellular Automata. **Los Alamos Science**, Los Alamos, v. 9, p.2-21, 1983a.

WOLFRAM, S.. Statistical Mechanics of Cellular Automata. **Reviews Of Modern Physics**, New York, v. 55, n. 3, p.601-644, 1983b.



YANG, H. M.. **Epidemiologia matemática**: estudo dos efeitos da vacinação em doenças de transmissão direta. Campinas: Editora da Unicamp, 2001. 239 p.

YANG, H. M. et al. Assessing the effects of temperature on the population of *Aedes aegypti*, the vector of dengue. **Epidemiology and Infection**, Cambridge, v. 137, p.1188-1202, 2009.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A - PROCEDIMENTOS E CONSTRUÇÃO DO MODELO COMPUTACIONAL

#### Design e implementação do módulo de simulação da Dengue

Nesta seção será discutida a implementação do *software*, bem como as ferramentas e recursos utilizados para sua construção. Foi utilizada a linguagem de programação Java, por questões de facilidade na implementação de interfaces e resultados visuais e sua portabilidade.

Java é uma linguagem de programação orientada a objetos<sup>9</sup> desenvolvida na década de 90 por uma equipe de programadores chefiada por James Gosling, na empresa *Sun Microsystems*. Diferentemente das linguagens convencionais, que são compiladas para código nativo, a linguagem Java é compilada para um *bytecode* que é executado por uma máquina virtual. Atualmente, o Java está sob responsabilidade da Oracle, sob a licença *Oracle Binary Code License Agreement for the Java SE Platform* (ORACLE, 2011).

O ambiente de desenvolvimento contou com o pacote JDK 1.6.0.20 e IDE Netbeans 6.9. Sendo as simulações executadas numa máquina com 4Gb de memória RAM e processador de 2.26GHz.

Todo o desenvolvimento foi realizado com base num processo cíclico de modelagem, conforme Figura 1.

Para geração dos gráficos representativos das saídas do modelo foi utilizado o *gnuplot: software* com licença de uso gratuita que facilita a criação de

---

<sup>9</sup>A orientação a objetos é um paradigma de análise, projeto e programação de sistemas de *software* baseado na composição e interação entre diversas unidades de *software* chamadas de objetos. Basicamente, a programação orientada a objetos, ou POO, é uma forma especial de programar, mais próximo de como são representadas as coisas na vida real do que outros tipos de programação.



Figura 1 Processo cíclico de desenvolvimento do modelo - concepção, modelagem implementação e testes

gráficos de funções matemáticas em duas ou três dimensões, e outros conjuntos de dados para ambientes UNIX, IBM OS/2, MS Windows, DOS, Macintosh, VMS, Atari. O *gnuplot* foi incorporado ao programa construído, na funcionalidade de geração de relatórios gráficos.

A ferramenta ImageJ foi utilizada para construção dos resultados visuais do autômato, formando um arquivo de vídeo representativo da área estudada. O ImageJ é um *software* de domínio público<sup>10</sup>, baseado em Java, desenvolvido pelo

<sup>10</sup>Obras são consideradas de domínio público se não forem cobertos por direitos de propriedade intelectual, se os direitos de propriedade intelectual tenham expirado ou se forem confiscados. *Softwares* de domínio público acontecem quando se passam os anos previstos nas leis de cada país de proteção dos direitos do autor e este se torna bem comum. Ainda assim, um *software* em domínio público pode ser considerado como um *software livre*, desde que atenda aos quatro tipos de liberdade para os usuários do *software* definidas pela *Free Software Foundation*.

Instituto Nacional de Saúde do Departamento de Saúde dos Estados Unidos, para processamento de imagens. Neste trabalho, as imagens são geradas a partir dos arquivos de saída que contém as informações de cada célula a cada instante de tempo. A partir desse arquivo texto é produzido uma imagem correspondente; o vídeo é a reprodução de todos os arquivos de imagem em sequência.

A nova ferramenta computacional desenvolvida, denominada *FREEDI - Ferramenta Eletrônica de Estudo de Doenças Infecciosas*, é capaz de fazer as simulações necessárias, tendo como base os objetivos do trabalho. O *software* FEEDDI, por ser modularizado, possibilita a introdução de outros módulos e funcionalidades. O módulo “Dengue”, o qual é descrito neste trabalho, conta com o tratamento de autômatos celulares. No entanto, demais funcionalidades poderão utilizar outras abordagens e serem também acopladas ao sistema.

O *software* conta com quatro menus - Arquivo, Ferramentas, Relatórios e Ajuda. No menu Arquivo estão disponíveis as preferências gerais do sistema e o acesso às configurações dos modelos. O menu Ferramentas oferece a opção de acesso aos módulos de simulação; as opções ficam indisponíveis quando as configurações para o respectivo modelo não foram realizadas. O menu Relatórios acessa as opções gráficas dos resultados das simulações realizadas sendo possível a geração de vídeos de sua evolução. No menu Ajuda se encontram as instruções de uso do aplicativo.

Trata-se aqui somente do módulo Dengue. Acessando a tela “Configurações do Módulo Dengue” (Figura 2), o usuário poderá definir todos os parâmetros disponíveis e assim cada configuração representará um cenário diferente para o modelo. Essa janela de configurações é dividida em três abas - Sistema, População Humana e População de Mosquitos. A divisão por abas tem a justificativa de se querer passar uma visão de independência entre as populações a serem estudadas.

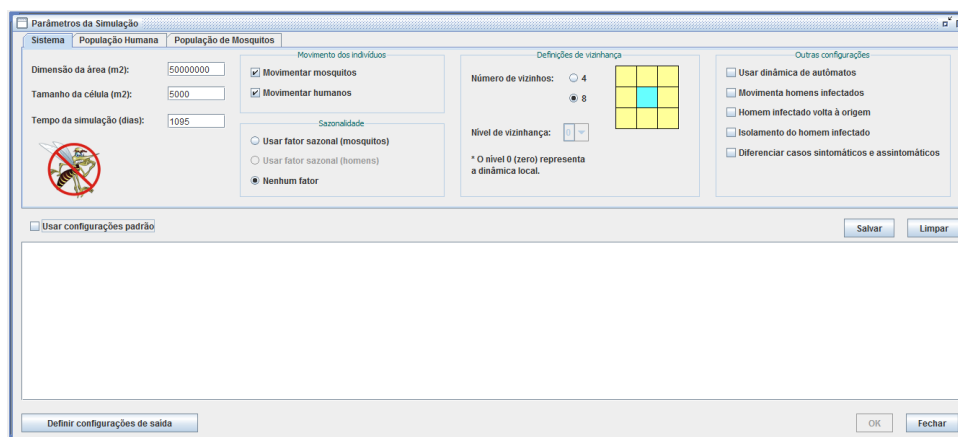


Figura 2 Tela de configurações do módulo Dengue

Na aba “Sistema” podem ser definidas as configurações tais como o tamanho da área hipotética, tamanho das células, tempo de simulação, definições de movimentação dos indivíduos, definições de tipo de vizinhança e também algumas opções gerais para simulação, entre elas: tipo de dinâmica, movimento ou isolamento de homens infectados, diferenciação de casos sintomáticos e assintomáticos.

A aba “População Humana” traz definições do tamanho da população e sua distribuição em compartimentos, probabilidades de infecção, recuperação, morte pela doença, além da proporção inicial de casos assintomáticos.

Para definir as configurações da população de mosquitos tem-se a aba “População de Mosquitos”. Nela definiu-se o tamanho e distribuição da população nos compartimentos, limite de deslocamento máximo do mosquito, probabilidades de infecção, morte nos períodos favorável e não favorável e parâmetros de reinserção do mosquito infectado na área, também com opções de separação para períodos favoráveis e não favoráveis. Os limites de tempo de vida mínimo e máximo para os mosquitos também são inseridos nesta tela. Nela também pode-se estipular um foco inicial de mosquitos infectantes - no centro ou num ponto qualquer do espaço

da área.

Tem-se também na tela de configurações do módulo Dengue, um atalho para inserção dos parâmetros padrão do sistema. Também está disponível o botão “Definir configurações de saída” que permite o acesso ao formulário de definições dos formatos desejados dos arquivos de saída do módulo. A tela de Configurações de Saída é mostrada na Figura 3.

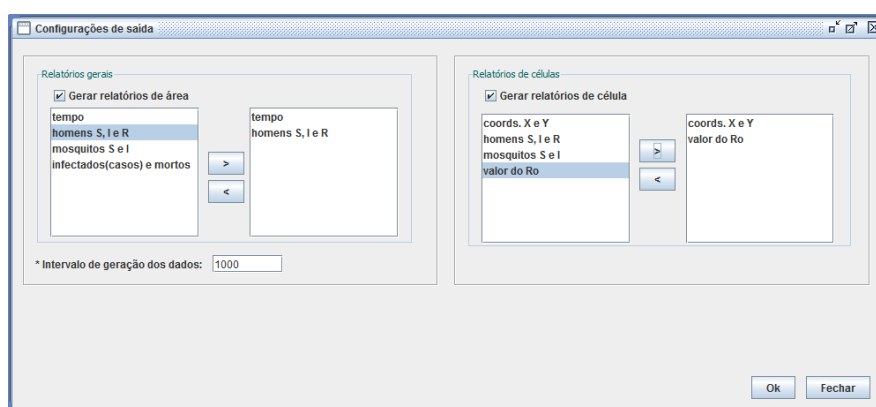


Figura 3 Tela de definição dos formatos dos arquivos de saída do sistema

Com todas as configurações definidas, é possível acessar a tela de simulação do módulo Dengue, disponível no menu Ferramentas, onde se pode confirmar todos os parâmetros escolhidos para o modelo e iniciar a simulação. Ao final do processo, os arquivos de dados são gerados, os quais podem apresentar formatos variados de acordo com a configuração escolhida. A Figura 4 mostra um exemplo de arquivos de saída com dados da área toda e das células num instante de tempo específico.

O programa construído usa semente fixa na geração de números aleatórios.

De todas as fases da construção do modelo computacional, sem dúvidas a de concepção foi aquela que apresentou maiores dificuldades. Nesta fase procurou-se manter o foco nos objetivos do trabalho definindo os limites do pro-

| #tempo | HS   | HI | HR | MS  | MI   | I | M | C  | #x  | y  | Ro  | HS | HI | HR | MS | MI |
|--------|------|----|----|-----|------|---|---|----|-----|----|-----|----|----|----|----|----|
| 0      | 4500 | 0  | 0  | 250 | 4750 | 0 | 0 | 0  | ... |    |     |    |    |    |    |    |
| 1      | 4498 | 2  | 0  | 238 | 4762 | 2 | 0 | 49 | 39  | 50 | 0.0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 2      | 4498 | 2  | 0  | 226 | 4774 | 0 | 0 | 45 | 40  | 50 | 0.0 | 1  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 3      | 4496 | 4  | 0  | 220 | 4780 | 2 | 0 | 47 | 41  | 50 | 0.0 | 1  | 0  | 1  | 0  | 0  |
| 4      | 4496 | 2  | 2  | 216 | 4784 | 0 | 0 | 48 | 42  | 50 | 0.0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 5      | 4496 | 2  | 2  | 207 | 4793 | 0 | 0 | 52 | 43  | 50 | 0.0 | 1  | 0  | 1  | 0  | 0  |
| 6      | 4495 | 1  | 4  | 199 | 4801 | 1 | 0 | 43 | 44  | 50 | 0.0 | 0  | 0  | 1  | 1  | 0  |
| 7      | 4495 | 1  | 4  | 197 | 4803 | 0 | 0 | 47 | 45  | 50 | 0.3 | 0  | 3  | 1  | 0  | 0  |
| 8      | 4495 | 1  | 4  | 188 | 4812 | 0 | 0 | 26 | 46  | 50 | 0.0 | 2  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 9      | 4495 | 0  | 5  | 180 | 4820 | 0 | 0 | 39 | 47  | 50 | 0.0 | 0  | 1  | 0  | 2  | 0  |
| 10     | 4495 | 0  | 5  | 171 | 4829 | 0 | 0 | 36 | 48  | 50 | 0.0 | 1  | 1  | 0  | 0  | 0  |

(a)

(b)

Figura 4 Exemplos de arquivos de dados gerados pelo programa. (a) dados da área e (b) dados das células num instante de tempo

grama mas ao mesmo tempo deixando-o flexível para futuros trabalhos e avaliações. Neste quesito, a definição das estruturas de dados foi o ponto forte da fase conceitual e a validação do modelo somente foi possível devido ao processo de desenvolvimento cíclico adotado. O modelo inicial - o primeiro modelo - foi muito simples tratando somente de contato e deslocamento de indivíduos. Este foi incrementado aos poucos, sendo que toda inserção de nova variável era testada e validada de acordo com o objetivo principal do trabalho. Neste ponto o uso do depurador de código foi de grande valor.

A maior vantagem de se construir uma ferramenta própria para simulações computacionais sem dúvida passa pelo domínio que se tem de todo o programa. O programador/simulador consegue reimplementar com facilidade os métodos e procedimentos desenvolvidos incorporando novas variáveis - o modelo ganha em flexibilidade. Pode-se construir uma ferramenta especificamente para o objetivo desejado, pesando os prós e contras de cada abordagem e nova inserção; o modelo ganha em otimização. O conhecimento de cada saída possível do programa facilita a geração e análise dos resultados encontrados e assim o modelo ganha em suporte de resultados.

A escolha dos modelos de gráficos e representações visuais dos resultados da simulação também ganhou importância na fase de implementação e calibração do modelo. Foram utilizados recursos de ferramentas gratuitas e já consolidadas para a geração dos resultados, com o que há de melhor em cada uma delas. Porém, como domina-se o programa, nada impede de construir ou incorporar outros recursos visuais que sejam interessantes para a geração e análise dos resultados finais.



## APÊNDICE B - Glossário

### GLOSSÁRIO DE TERMOS EPIDEMIOLÓGICOS APRESENTADOS NO TEXTO DESTA DISSERTAÇÃO

**Anautógeno, mosquito:** É a espécie de mosquitos onde as fêmeas necessitam de alimentação sanguínea para adquirirem os aminoácidos necessários à produção dos ovos. Machos e fêmeas podem ainda alimentar-se de glicídios obtidos do néctar de flores e de suco de frutos e utilizá-los como combustível energético para o voo e outras atividades.

**Anticorpo:** Proteína produzida no sangue de vertebrados após exposição a um antígeno. O anticorpo liga-se especificamente ao antígeno e assim estimula sua inativação por outros componentes do sistema imune. A maior classe de anticorpos são imunoglobulinas A ou IgA, encontrada predominantemente em secreções corporais tais como saliva. As IgM e IgG são tipicamente produzidas sequencialmente em resposta a infecções por microparasitas; IgE é frequentemente elevada na resposta a infecção helmíntica. Somente IgG é capaz de cruzar a placenta para conferir imunidade materna.

**Antígeno:** Proteína estranha ao organismo que elicit a resposta imune especificamente dirigida contra ela.

**Arbovírus:** Vírus que usam artrópodes como vetores e são transmitidos através da saliva destes para o hospedeiro definitivo. Exemplo: dengue e febre amarela.

**Arbovirose:** v. arbovírus.

**Artrópode:** São animais invertebrados caracterizados por possuírem membros rígidos e articulados e terem vários pares de pernas. Compõem o maior

filo de animais existentes, representados pelos gafanhotos (insetos), aranhas (aracnídea), caranguejos (crustáceos), centopeias (quilópodes) e embuás (diplópodes).

**Ciclo gonotrófico:** Ciclo vital do mosquito (ciclo completo de desenvolvimento ovário do mosquito), ou seja, o tempo que decorre entre a ingestão de sangue (através da picada) e a postura dos ovos.

**Contato, taxa:** Taxa de contato entre susceptíveis e infectados. Medido em indivíduos por unidade de tempo.

**Endemia:** Termo usado para descrever níveis de infecção que não exibem grande flutuação temporal em um determinado lugar. Para micro parasitas tais como sarampo, o termo é usado para indicar uma infecção que persiste em uma população por longo tempo sem necessidade de ser reintroduzida por uma fonte externa. Endemicidade estável é o termo utilizado para uma doença transmissível que não mostra tendência secular para aumentar ou diminuir.

**Epidemia:** Rápido aumento nos níveis de uma infecção, típico dos micro parasitas (com imunidade de longa duração e curtos tempo de geração). Uma epidemia é anunciada por um aumento exponencial no número de casos no tempo e um subsequente declínio devido ao esgotamento do número de susceptíveis. Uma epidemia pode se originar pela introdução de um novo patógeno (ou linhagem) numa população anteriormente não exposta ao mesmo, ou pelo mesmo patógeno como resultado do aumento no número de susceptíveis algum tempo após uma epidemia prévia.

**Expectativa de vida:** O mesmo que longevidade, o tempo médio de vida dos indivíduos em uma população.

**Força de infecção:** Taxa *per capita* de infecção de susceptíveis.

**Holometábolo:** Holometábolo é um animal que tem metamorfose completa durante o seu desenvolvimento. Nos insetos holometábolos o desenvolvimento é tido da seguinte forma: ovo, larva, pupa jovem, pupa adiantada, imago.

**Horizontal, transmissão:** Transmissão ocorrendo dentro de uma população entre seus indivíduos, mas que não inclui transmissão vertical.

**Imunidade:** 1) Estado em que um hospedeiro não é susceptível à uma infecção ou doença; ou 2) o mecanismo pelo qual isto é alcançado. O indivíduo adquire imunidade através de uma das três rotas: imunidade natural ou inata, geneticamente herdada ou adquirida através de anticorpos maternos; imunidade adquirida, conferida após contato com a doença; e imunidade artificial, após vacinação bem-sucedida (também imunidade específica ou resistência). A imunidade específica é dividida em imunidade celular, atuando via células T e imunidade humoral envolvendo anticorpos e células B.

**Incidência:** Taxa de aparecimento de casos novos numa população. Classicamente medida como "taxa de ataque".

**Infecção:** Replicação de um micro parasita em seu hospedeiro, podendo haver ou não doença.

**Infeccioso, período:** Período de tempo durante o qual os infectados são capazes de transmitir a infecção para qualquer hospedeiro susceptível ou vetor com os quais entre em contato. Note que o período infeccioso pode não ser necessariamente associado com sintomas da doença.

**Infectado:** Hospedeiro que tem uma infecção.

**Intermediário, hospedeiro:** V. vetor.

**Latente, período:** Período da infecção em que o indivíduo é infeccioso para os susceptíveis. Em helmintos, é chamado de período pré-patente. Não confundir com período de incubação.

**Limiar de transmissão:** Ocorre quando a taxa reprodutiva básica  $R_0$  de um parasita é igual 1. Abaixo deste limiar a doença é incapaz de se manter na população. Para parasitas de transmissão direta há um limiar de transmissão para o tamanho da população hospedeira.

**Mortalidade, taxa:** Mortes *per capita* numa população. A taxa de mortalidade é a recíproca da expectativa de vida de uma população.

**Oligossintomático:** Que apresenta pouco ou quase nenhum sintoma da doença.

**Ovariolar:** Relativo a ovário.

**Oviposição:** Ato do mosquito fêmea por ovos.

**Pandemia:** Epidemia de dimensões continentais.

**Período de incubação:** Tempo decorrido entre a infecção e o aparecimento dos sintomas de uma doença. Não confundir com período de latência.

**Portador:** Indivíduo infectado que não manifesta os sintomas da doença. Há dois tipos de estado portador: portadores silenciosos, que retém sua infecciosidade, e portadores latentes, que não são infecciosos. Por exemplo, muitos daqueles infectados com tuberculose são portadores silenciosos, enquanto a infecção pelo herpesvírus pode criar portadores latentes.

**Pupa:** Uma das fases do desenvolvimento de um inseto.

**Quiescência:** Período durante o qual uma infecção está presente, porém sem atividade dentro de um hospedeiro: por exemplo, o período entre um ataque agudo de varicela e uma subsequente recrudescência de zoster. Não é o mesmo que latência.

**Recrudescimento, recrudescência:** Reaparecimento de doença em um hospedeiro cuja infecção era quiescente.

**Repasto sanguíneo:** É o ato do inseto se alimentar de sangue diretamente do animal. No caso da dengue o repasto sanguíneo é feito pela fêmea do mosquito (vetor) que se alimenta de sangue humano pela picada.

**Resistência:** 1) Redução, devido a seleção genética, da susceptibilidade de um parasita ou seu vetor à quimioterapia. 2) Capacidade do hospedeiro em resistir a um patógeno. Compare com imunidade.

**Sintoma:** 1) Condição somática relatada por um indivíduo sofrendo de uma doença. 2) Qualquer evidência num indivíduo infectado que leve a um diagnóstico ou identificação de uma infecção.

**Sorologia:** Estudo das reações antígeno-anticorpos. Via de regra, o uso de dados sorológicos para inferir sobre a história infecciosa pregressa de um indivíduo.

**Sorotipos:** 1) Variedade de anticorpos de um indivíduo, via de regra baseado em análises de amostras de sangue ou saliva. 2) Diferentes linhagens de um patógeno distinguidas pelos diferentes anticorpos que eles induzem no hospedeiro, ou com os quais reagem *in vitro*. Deste modo, a palavra sorotipo é também aplicada a uma linhagem particular, sendo este seu uso clínico mais comum. A variedade de anticorpos usada para definir um sorotipo depende

obviamente daqueles que estão disponíveis para o pesquisador. Algumas vezes, como p. ex., para o sarampo, a presença de um anticorpo conhecido no soro de um indivíduo correlaciona muito bem com a observação clínica de que o indivíduo está protegido contra futuras infecções. Porém, algumas vezes, como, p. ex., para a malária, não há ainda uma relação definida entre um dado sorotipo e a presença de uma imunidade funcional, o que pode fazer a palavra sorotipo não ser útil quando se trata de distinguir entre diferentes parasitas com o propósito de se compreender suas transmissões.

**Suscetível:** Indivíduo acessível ou capaz de ser infectado por um patógeno.

**Taxa:** 1) Número de eventos ocorridos dividido pelo tempo em que eles aconteceram. 2) Variação na quantidade de algo pelo tempo usado para medi-lo.

**Taxa (bruta) de nascimento:** Número de nascidos vivos em um ano dividido pelo tamanho da população.

**Taxa (bruta) de mortalidade:** Número de mortes no ano dividido pelo tamanho da população.

**Taxa ou razão reprodutiva básica,  $R_0$ :** Parâmetro adimensional que encapsula os detalhes biológicos envolvendo diferentes mecanismos de transmissão. Para os microparasitas,  $R_0$  é definido como o número médio de casos secundários de infecção originados de um caso primário quando este, encontrando-se no seu período infeccioso, é introduzido numa população que consiste somente de indivíduos susceptíveis. Para macro parasitas,  $R_0$  é o número médio de descendentes de fêmeas (ou de toda descendência, tratando-se de espécies hermafroditas) produzidos durante o tempo de vida de um parasita fêmea maduro, que alcança sua maturidade reprodutiva na ausência

de restrições densidade-dependente relativas à sobrevivência ou reprodução do parasita.

**Transmissão:** Processo pelo qual um patógeno passa de uma fonte de infecção para um novo hospedeiro. Há dois tipos de transmissão: horizontal e vertical. A maioria das formas de transmissão se dá horizontalmente, ou seja, de hospedeiro para hospedeiro.

**Transmissão vertical:** Transmissão vertical ocorre quando um genitor passa a infecção para seu feto, como ocorre na sífilis humana e entre artrópodes que transmite transovarianamente arbovírus. A infecção perinatal é uma forma especial de transmissão vertical.

**Vetor:** 1) Hospedeiro de parasitas com ciclos indiretos de vida. 2) Qualquer coisa que transmite parasitas. 3) Um invertebrado transmissor de vírus para vertebrados.

**Vetorial, capacidade:** Em infecções transmitidas por vetores tais como a malária, a capacidade vetorial é um conceito análogo à taxa de contato em doenças de transmissão direta. Isto é uma função da 1) densidade do vetor em relação ao seu hospedeiro vertebrado, 2) da frequência com que ele se alimenta de sangue da espécie hospedeira, 3) da duração do período latente no vetor, e 4) da expectativa de vida do vetor.

**Viremia:** Presença de vírus no sangue durante a evolução de processo infeccioso.

**Virulência:** 1) Taxa de mortalidade de uma infecção. 2) Grau de dano conferido pelo patógeno ao seu hospedeiro. Há diferentes usos para este conceito, porém, o que eles têm em comum é que eles se referem ao efeito de um

hospedeiro infectado, não ao grau de transmissibilidade para um susceptível subsequente.



**SEGUNDA PARTE - ARTIGOS**

**ARTIGO 1**

**ESTUDO DA TRANSMISSÃO DE DENGUE USANDO MODELO  
BASEADO EM INDIVÍDUOS**

**Artigo redigido conforme normas da revista Physical Review E  
(versão preliminar)**

### **Estudo da transmissão de dengue usando modelo baseado em indivíduos**

**Resumo** - Os modelos matemáticos têm sido cada vez mais utilizados na tentativa de mapear os comportamentos das doenças infecciosas. Adicionado a eles, utilizam-se também recursos computacionais para simulações agregando características comportamentais dos indivíduos e outros aspectos relevantes ao estudo. Devido a sua importância atual, a dengue tem sido alvo de estudos por meio de modelos matemáticos e computacionais. A variabilidade populacional pode ser considerada um fator influente no processo de transmissão e espalhamento epidêmico da dengue. Por essa razão, o presente trabalho tem o objetivo de contribuir para os estudos acerca do espalhamento da dengue, fornecendo informações especificamente relativas à variabilidade dos indivíduos componentes do sistema e as interações entre eles, ajudando no entendimento da doença. Para ser possível tal estudo, trabalhou-se a heterogeneidade das populações de humanos e mosquitos por meio de uma modelagem baseada em indivíduos. Os resultados conferiram a importância da interação entre os agentes, especialmente no papel que a dinâmica comportamental exerce na manutenção e dispersão da doença. Dentre as características individuais abordadas no estudo, os deslocamentos, principalmente os de longo alcance dos humanos, se destacaram. Variações nas densidades populacionais também foram indicativas de mudanças no estado geral do sistema estudado.

**Palavras-chave:** Dengue. Modelagem baseada em indivíduos. Modelos computacionais.

### **Dengue transmission study using individual-based modelling**

**Abstract** - Mathematical models have been increasingly used to try mapping infectious diseases behavior. Added to them, it is also used computing resources for simulations aggregating individuals behavioral characteristics and other relevant aspects to the study. Because of its current importance, dengue has been investigated by mathematical and computer models means. The population variability can be considered an influent factor in dengue transmission and epidemic spread process. Therefore, this paper aims to contribute to dengue spread studies, providing information specifically related to individual system components variability and interactions among them, helping in understand the disease. To this study be possible, it was worked the human and mosquitoes population heterogeneity through a model based on individuals. The results gave the importance of interaction among agents, particularly the role that the dynamic behavior plays in disease maintenance and spread. Among individual characteristics dealt in the study, the movements, especially the far-reaching human, stood out. Changes in population densities were also indicative of changes in general state of the system studied.

**Keywords:** Dengue. Individual-based modeling. Computational models.

## I. Introdução

A representação de fenômenos de interesse humano por meio de modelos matemáticos sempre foi um desafio. Os modelos matemáticos e computacionais têm sido importantes ferramentas de auxílio na análise do espalhamento e comportamento das doenças infecciosas, contribuindo para projetos e pesquisas epidemiológicas, para sugerir dados que devem ser coletados, identificar tendências e fazer previsões [1].

O primeiro trabalho que relaciona a matemática no contexto de epidemias é atribuído a Daniel Bernoulli, em 1760, que usou um método matemático para avaliar a eficiência de políticas públicas no tratamento da varíola. No decorrer dos anos, várias outras abordagens foram avaliadas nos diversos estudos referentes a epidemias, surgindo assim uma nova ciência, a Epidemiologia, definida por Timmerack [2], como “o estudo da natureza, causa, controle e determinantes da frequência e distribuição de doença, enfermidade e morte em populações humanas”. Da variedade dos estudos epidemiológicos matemático computacionais pode-se citar exemplos como os modelos determinísticos e estocásticos [3], dispersão espacial de doenças [4], modelos de redes sociais [5] e o clássico modelo SIR de Kermack e McKendrick [6] e suas variantes.

Neste âmbito, um tipo de modelagem que tem crescido nos últimos anos dentro dos estudos epidemiológicos é a modelagem baseada em indivíduos (*Individual-based modelling*, IBM) [7]. A razão desse crescimento se deve ao fato das facilidades de incorporação de características individuais dos seres envolvidos no processo epidêmico. Além disso, tais modelos reduzem um problema presente nos modelos compartimentais de equações diferenciais, já que estes se fundamentam na premissa de que as populações estudadas sejam tão grandes que fazem o sistema convergir para as proporções entre compartimentos previstas pelas equações

diferenciais de variáveis contínuas. Em populações menores, passa a ocorrer um desvio cada vez maior da situação real em relação às previsões do modelo. Os IBMs vêm como alternativa de flexibilização desses estudos.

Na literatura encontram-se abordagens diversas relacionadas ao uso de modelos baseados em indivíduos em epidemiologia. Ohkusa e Sugawara [8] utilizaram um IBM, calibrado com dados reais como ferramenta de previsão da gripe pandêmica; com este modelo foram capazes de perceber a velocidade e dispersão geográfica da infecção com maior precisão. Modelos semelhantes para espalhamento da gripe podem ser vistos em [9] e [10]. A propagação da gripe em ambientes hospitalares foi estudada por [11] através de um modelo onde se examinou a alta heterogeneidade nas interações entre os indivíduos.

Hosseini [12] utilizou um modelo de indivíduos para entender como alguns dos processos adicionais que ocorrem no mundo natural afetam a estabilização e formação de padrões em sistemas presa-predador. Pertsev e Pichugin [13] avaliaram um modelo estocástico baseado em indivíduos no espalhamento da tuberculose e a hepatite foi analisada por [14] através desse tipo de modelagem. A contribuição de [15] foi na tentativa de traçar estratégias para a eliminação da malária por meio de um modelo IBM.

Do ponto de vista das doenças onde a variabilidade de fatores individuais é influente na permanência e dispersão da moléstia, a dengue ocupa uma posição de destaque, sendo considerada um dos principais problemas de saúde pública do mundo. Especificamente sobre essa arbovirose, encontram-se alguns estudos característicos com o uso de IBMs como ferramenta de modelagem. Pongsumpun et al. [16] avaliaram a dinâmica da epidemia de dengue num contexto urbano através de um modelo espacialmente explícito baseado em indivíduos. A importância da heterogeneidade espacial e escalas espaciais na transmissão da dengue também

foram avaliadas pelo modelo proposto por [17]. Estes avaliaram contatos individuais na escala residencial, entre residências e entre áreas sendo possível traçar a curva epidêmica numa região do estudo de caso e também padrões qualitativos da dengue urbana em situações mais complexas. Por meio da inserção de características comportamentais dos indivíduos em seu modelo, [18] pode verificar a influência da dispersão do vetor da dengue na avaliação de índices de infestação gerados por armadilhas de oviposição em diferentes condições ambientais, naturalmente num contexto espacialmente explícito.

Com base nessas considerações, o presente trabalho propõe o estudo da dispersão da dengue, considerando as interações entre os indivíduos envolvidos no sistema de transmissão dessa doença. A principal contribuição deste trabalho é apresentar um sistema de *software* que incorpore uma ferramenta de simulação da dengue a qual incorpora um modelo baseado em indivíduos para representar a dinâmica do processo de dispersão da dengue num ambiente hipotético. Pretende-se avaliar o comportamento macro da evolução da doença considerando as características comportamentais dos homens e do principal vetor, o mosquito *Aedes aegypti*.

O trabalho está organizado da seguinte maneira. Na seção II apresenta-se o *software* base da execução das simulações bem como as considerações e parâmetros adotados pelo modelo, ou seja, as características dos indivíduos, consideradas no caso específico da dengue. Na seção 3 tem-se os resultados do estudo com o modelo baseado em indivíduos, seguido das conclusões e propostas para trabalhos futuros.

## II. Modelo da dengue com o IBM

Modelou-se as populações de humanos e mosquitos no contexto da dengue, dentro de uma área hipotética. A população humana foi dividida em três grupos

distintos, ou compartimentos: suscetível ( $S$ ), recuperado ( $R$ ) e infectado ( $I$ ), em que o grupo  $S$  representa os sujeitos que estão saudáveis e são suscetíveis a adquirirem a doença. O grupo  $R$  representa os sujeitos que já adquiriram a doença e estão recuperados sendo assim imunes a novas infecções ao passo que o grupo  $I$  representa os sujeitos que estão doentes. A população de mosquitos por sua vez, foi dividida em dois compartimentos distintos: suscetível ( $M_s$ ) e infectado ( $M_i$ ), em que o grupo  $M_s$  representa os mosquitos suscetíveis à contaminação pelo vírus e no grupo  $M_i$  estão aqueles já contaminados. O número de indivíduos de cada população foi considerado constante (população fechada).

Como dimensão espacial, assume-se uma área qualquer, hipotética, representando a área urbana de uma cidade, sendo esta área dividida em células, de formato quadrado, produzindo uma matriz. Cada célula da matriz representa uma subdivisão da área. Cada *célula* possui algumas características permanentes ao problema estudado e outras características variáveis ao longo do tempo. Dessa forma, representa-se a célula como sendo uma entidade formada por um conjunto de características permanentes e variáveis no tempo, como formalizada na equação 2. Foi adotada a condição de fronteira toroidal para delimitar a representação da área.

$$C_{i,t} = \{c_a, c_b, \dots\} \cup \{c_1, c_2, c_3, \dots\}_t \quad (2)$$

onde  $C_{i,t}$  representa uma célula  $i$  no instante  $t$ , o primeiro conjunto da união representa as características permanentes da célula e o segundo conjunto da união representa as características variáveis ao longo do tempo. Para cada célula, as características adotadas neste modelo são:

- $c_a$ : capacidade de suporte da célula, adotado como não limitada. A união de todas as células é suficiente para suportar toda a população de humanos e de

mosquitos considerada;

- $c_b$ :  $\beta$  - probabilidade de passagem de humanos suscetíveis para o compartimento dos infectados ( $S \rightarrow I$ ). Este é o valor usado no teste quando ocorre um contato entre um mosquito infectado com um humano suscetível;
- $c_c$ :  $\sigma$  - probabilidade de recuperação humana ( $I \rightarrow R$ );
- $c_d$ :  $d$  - probabilidade de morte humana pela doença ( $I \rightarrow S$ );
- $c_e$ :  $\alpha$  - probabilidade de passagem de mosquitos suscetíveis para o compartimento dos infectados ( $M_s \rightarrow M_i$ ). Este é o valor usado no teste quando ocorre um contato entre um homem infectado com um mosquito suscetível;
- $c_f$ :  $\mu$  - probabilidade de morte de mosquitos adultos ( $M_i \rightarrow M_s$ );
- $c_g$ :  $\kappa$  - probabilidade de contato na célula. Este fator é necessário pois uma célula pode abrigar vários indivíduos; portanto a comparação indivíduo a indivíduo deve se basear não somente na posição dos indivíduos dentro da área - verificando se estão na mesma célula mas, caso esta primeira condição seja satisfeita, é preciso verificar se houve o contato entre eles.
- $c_1$ : quantidade de humanos no compartimento  $S$ ;
- $c_2$ : quantidade de humanos no compartimento  $I$ ;
- $c_3$ : quantidade de humanos no compartimento  $R$ ;
- $c_4$ : quantidade de mosquitos no compartimento  $M_s$ ;
- $c_5$ : quantidade de mosquitos no compartimento  $M_i$ ;

Cada indivíduo habitante da área estudada pode ser representado de acordo com 3.

$$U_{N,t} = \{c_1, c_2, \dots c_n\} \quad (3)$$



em que  $N$  é o tamanho da população,  $t$  é o instante que o indivíduo  $U$  apresenta um conjunto de características,  $c$  é uma característica do indivíduo e  $n$  é o número de características de cada indivíduo. Por essa formulação ser bastante genérica, ela permite incorporar várias características dos indivíduos. Por hora, são tratadas as seguintes particularidades para o indivíduo humano:

- $c_1 \in \{0, 1, 2\}$ : representa o estado do indivíduo, que pode estar suscetível a dengue, infectado ou recuperado, respectivamente;
- $c_2$ : é o tempo em dias de viremia do indivíduo;
- $c_3$ : é o tempo em dias em que o indivíduo encontra-se no estado infectado;
- $c_4$ : é o tempo máximo que o indivíduo fica no estado infectado.

$c_2$ ,  $c_3$  e  $c_4$  são desnecessárias para os indivíduos humanos que encontram-se nos estados 0 (suscetível) ou 2 (recuperado). Para esses casos, essas variáveis são consideradas iguais a zero  $\forall t$ .

A dinâmica da população humana respeita os seguintes pressupostos:

- População humana constante, em número de indivíduos;
- Cada humano deve pertencer a algum compartimento do modelo, suscetível, infectado ou recuperado;
- Os humanos somente podem se tornar infectados através de picada de um mosquito infectado;
- Uma vez infectado, o homem pode se recuperar assumindo o estado recuperado, ou morrer. Em caso de morte, o indivíduo é substituído por um suscetível para manter a população constante.

Desde que neste modelo consideram-se somente mosquitos adultos, tem-se as seguintes características para eles:

- $c_1 \in \{0, 1\}$ : representa o estado do indivíduo, que pode estar suscetível a dengue ou infectado, respectivamente;
- $c_2$ : é a idade em dias do indivíduo.
- $c_3$ : é o tempo de vida mínimo, em dias, do indivíduo;
- $c_4$ : é o tempo de vida máximo, em dias, do indivíduo;
- $c_5$ : é o deslocamento máximo, em metros, do indivíduo.

Os pressupostos da dinâmica da população de mosquitos são listados a seguir:

- População de mosquitos constante, em número de indivíduos;
- Cada mosquito deve pertencer a algum compartimento do modelo, suscetível ou infectado;
- Como são as fêmeas de mosquitos as responsáveis pela picada infectante para seres humanos, considera-se mosquitos fêmeas no modelo;
- Os mosquitos só podem se tornar infectados através de picada em um homem infectado que esteja no período de viremia;
- Uma vez infectado, o mosquito continua neste estado pelo resto de sua vida;
- Em caso de morte de um mosquito, este é substituído por um mosquito não infectado, para manter a população constante.

Das características comportamentais dos indivíduos, do ponto de vista espacial, tem-se ainda a definição de vizinhança entre as células a qual define o movimento que os indivíduos podem executar na área. Por padrão, utiliza-se a vizinhança de Moore (oito vizinhos) para estabelecer a ligação entre uma célula e outra e prover o movimento dos indivíduos. No entanto, o *software* adotado permite a escolha do tipo de vizinhança de Von Neumann (4 vizinhos). Para isso usou-se a seguinte regra:

- Dado um indivíduo em uma determinada célula (representado pela posição 0 na Figura 1(a)), sorteia-se um valor entre 0 e 8 (Moore) ou entre 0 e 4 (Von Neumann), que representa a direção do salto que o indivíduo irá seguir. Todas as movimentações possíveis são representadas na Figura 1(a).
- Os mosquitos somente podem avançar de uma célula para outra obedecendo o primeiro nível de vizinhança.
- Os humanos podem avançar de uma célula para outra com grau de deslocamento 1 ou superior, ilustrada na Figura 1(b). Isso representa o fato de os humanos fazerem deslocamentos de longo alcance, como pegar um ônibus e atravessar a cidade, por exemplo; vizinhança de Moore estendida ou de Von Neumann estendida. Então, o método que faz o deslocamento dos humanos recebe um parâmetro indicativo do grau de deslocamento.

Considera-se apenas um sorotipo do vírus da dengue, sendo este um sorotipo qualquer.

Complementando essas definições, tem-se as condições temporais do modelo:

- O tempo possui ordem cíclica, de variação discreta;

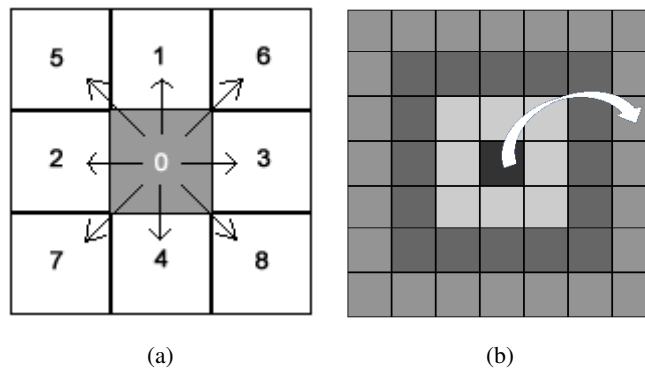


Figura 1 Esquema representativo das regras de movimentação pela vizinhança (a) e Diversos graus de vizinhança de Moore (b); mostrando um salto possível para indivíduos humanos

- O tempo não é suficientemente longo para considerar a dinâmica vital dos humanos em sua complexidade;
- A unidade básica de tempo é de 1 dia.

A cada instante de tempo avalia-se o conjunto de características de cada indivíduo. Suas transições de estado podem ocorrer de acordo com a Tabela 1.

Tabela 1 Transições de estados entre os indivíduos (homem (H) e vetor (M)).

| M-H | 0 | 1 | 2   |
|-----|---|---|-----|
| 0   | 0 | 1 | 0-2 |
| 1   | 1 | 1 | 1-2 |

Os parâmetros gerais adotados nas simulações deste trabalho são dispostos na Tabela 2. Essas configurações remetem aos valores de taxas definidos no trabalho de [19] que foram transformados em probabilidades.

### III. Resultados e discussão

Vários testes foram realizados em diversas situações que, com base na revisão de literatura, julgou-se serem condizentes com a propagação da epidemia

Tabela 2 Probabilidades e parâmetros da simulação.

| PARÂMETRO                       | VALOR     |
|---------------------------------|-----------|
| Tamanho da área:                | $50Km^2$  |
| Tamanho da célula:              | $5000m^2$ |
| Prob. contato:                  | 0,5       |
| População humana total:         | 4500      |
| Prob. infecção humana:          | 0,1       |
| Prob. recuperação humana:       | 0,85      |
| Prob. morte pela doença:        | 0,004     |
| População total de mosquitos:   | 5000      |
| Prob. infecção dos mosquitos:   | 0,2       |
| Prob. morte (p. favorável):     | 0,04      |
| Prob. morte (p. não favorável): | 0,059     |

de dengue. Em todos os resultados aqui apresentados foram realizadas 5 repetições variando a semente de geração de números aleatórios. Apresenta-se, no entanto, o resultado médio dessas repetições transformados pela média móvel centrada em 5 termos.

O primeiro resultado analisado ilustra o fato da disponibilidade de indivíduos suscetíveis na população influenciar o número de casos de dengue registrado. Quanto mais indivíduos humanos suscetíveis presentes, maiores são as ocorrências de casos da doença, como mostra a Figura 2. Neste caso, introduziram-se indivíduos infectados no início do período de simulação e esta se desenvolveu sem nenhuma influência externa, ou seja, nenhum outro indivíduo externo à área foi introduzido e a evolução mostrou um decrescimento dos casos da doença - Figura 2(a) e um equilíbrio da densidade da população humana suscetível - Figura 2(b). Como se avaliou a presença de apenas um único sorotipo da dengue na área, a imunidade adquirida pelos indivíduos é permanente, o que também acarreta a diminuição do número de casos ao longo do tempo. Condição inicial com 100% de humanos suscetíveis e 5% do total de mosquitos na condição de infectados. A distribuição dos indivíduos nas células da área é aleatória. Conforme descrito na

seção II, a movimentação dos indivíduos se faz de acordo com a vizinhança escolhida e um sorteio da célula correspondente à direção do movimento. Este sorteio da direção é aleatório.

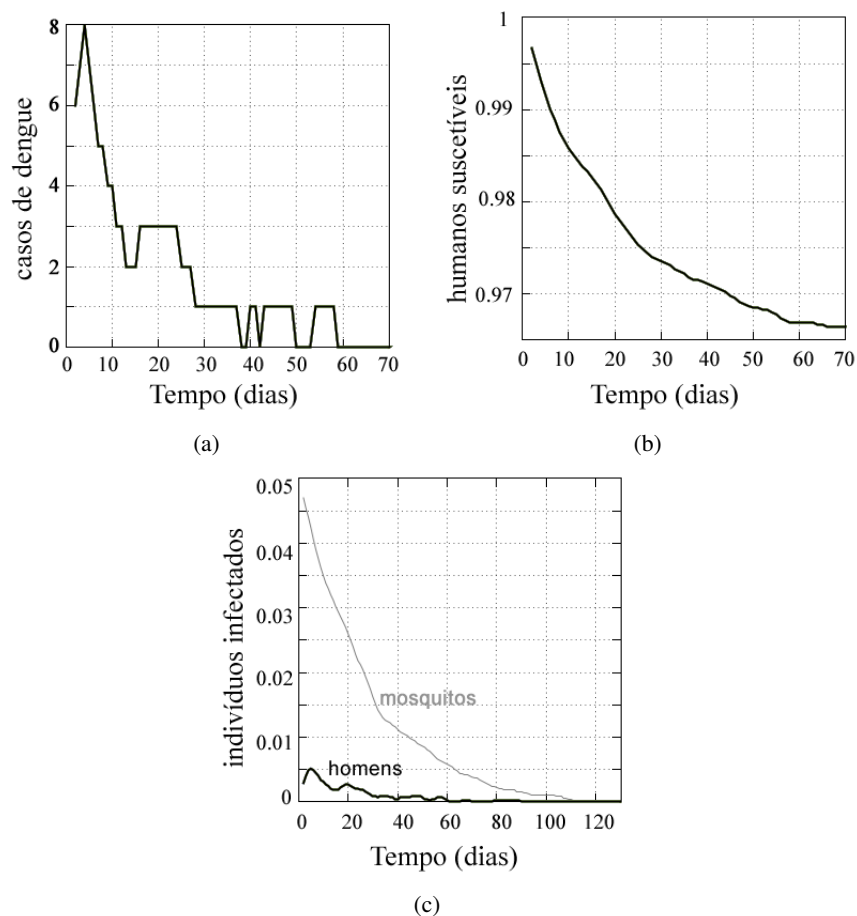


Figura 2 Evolução temporal da epidemia sem reinserção de infectados.(a) número de casos da doença; (b) densidade de humanos suscetíveis e (c) densidades de mosquitos e homens infectados

Tanto a inserção de infectados quanto os deslocamentos dos indivíduos na área, para este caso ocorreram de forma aleatória, respeitando as regras de vizinhança estabelecidas. No passo 23 (dias) da simulação foram coletados os padrões de espalhamento de diferentes classes de indivíduos (Figura 3) onde pode-se ob-

servar a correspondência entre a localização dos homens infectados e os locais onde mais aparecem mosquitos infectados.

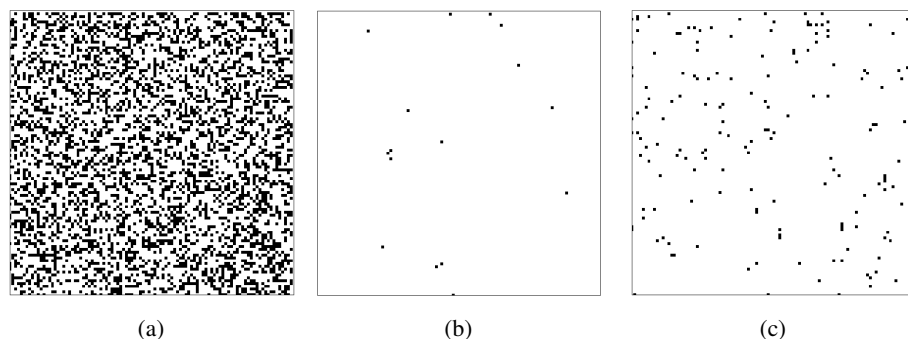


Figura 3 Espalhamento dos indivíduos na área na iteração 23. (a) população humana suscetível a doença; (b) distribuição dos homens infectados; (c) focos de mosquitos infectados

Para analisar o efeito que o deslocamento pode provocar na dispersão da dengue fez-se um comparativo do número de indivíduos humanos infectados ao longo do tempo, variando o tipo de deslocamento - movimentando todos os indivíduos, sem movimento algum, movimentando somente homens e somente mosquitos (Figura 4). De acordo com o ajuste das curvas encontradas, não foram observadas mudanças significativas para esta variação de mobilidade relacionadas a evolução da doença - Figuras 4(a) e 4(b). No entanto, tomando um caso, o de movimentação de todos indivíduos, pode-se observar a ocorrência de três fases distintas na evolução (Figuras 4(c) e 4(d)). A primeira fase correspondente ao tempo de estabelecimento da epidemia, onde nota-se um decaimento do número dos indivíduos infectados numa velocidade maior se comparada à segunda fase, provavelmente decorrente da diminuição da oferta de suscetíveis, que no caso dos humanos adquiriam imunidade. Para os mosquitos, a velocidade de decaimento de infectados é de  $9.8 \cdot 10^{-4}$  na primeira fase, conforme pode ser observado na reta correspondente a função  $f_1(x)$ , em azul, na Figura 4(c) e de  $1.9 \cdot 10^{-4}$  para a

segunda fase, conforme a reta correspondente a função  $f_2(x)$ , em preto. O mesmo tipo de comportamento das curvas ocorre para os humanos, com velocidade de decaimento de infectados de  $1.06 \cdot 10^{-4}$  na primeira fase (reta em azul da função  $f_1(x)$  da Figura 4(d)) e de  $1.3 \cdot 10^{-5}$  (reta em preto correspondente a função  $f_2(x)$ ). A evolução dos humanos suscetíveis ao longo do tempo pode ser vista na Figura 5. A terceira fase é onde o sistema atinge o equilíbrio.

No entanto, analisando o padrão espacial de dispersão de infectados (Figura 6), nota-se que o deslocamento humano (que pode ser de longo alcance) é um fator importante na evolução e rapidez de espalhamento<sup>11</sup>. Com a rapidez dos meios de transportes, é possível o deslocamento de indivíduos infectados para áreas infestadas pelo *Aedes aegypti* em poucas horas, iniciando novos focos. Isso porque, no modelo, se os deslocamentos são desconsiderados, admite-se que a interação entre os indivíduos acontece somente dentro da célula, sem levar em conta os vôos dos mosquitos e os passeios humanos, principalmente aqueles de longo alcance. O surto teria fim assim que a população local adquirisse a imunidade necessária ao vírus ou os mosquitos infectados morressem.

Ainda com relação à mobilidade, mediu-se a distância de vôo dos mosquitos no momento da primeira infecção em humanos, para saber qual a distância percorrida pelo vetor desde seu ponto inicial até a primeira picada infectante. A média de distância de vôo se manteve em, aproximadamente, 3.86 unidades, que, de acordo com as medidas adotadas para as células, corresponde a uma distância de 273,64 metros, enquanto a distância mínima e máxima percorrida nessas condições foi de, respectivamente 1 unidade (70,71 metros) e 13.5 unidades (951,30 metros). Já que a fêmea precisa de sangue para maturar seus ovos, teoricamente, esse resultado pode mostrar qual é, em média, essa distância. Logicamente, pelas

<sup>11</sup> As alterações de padrões espaciais e seus efeitos podem ser melhor visualizadas utilizando-se a opção de geração de vídeo do programa de simulação.



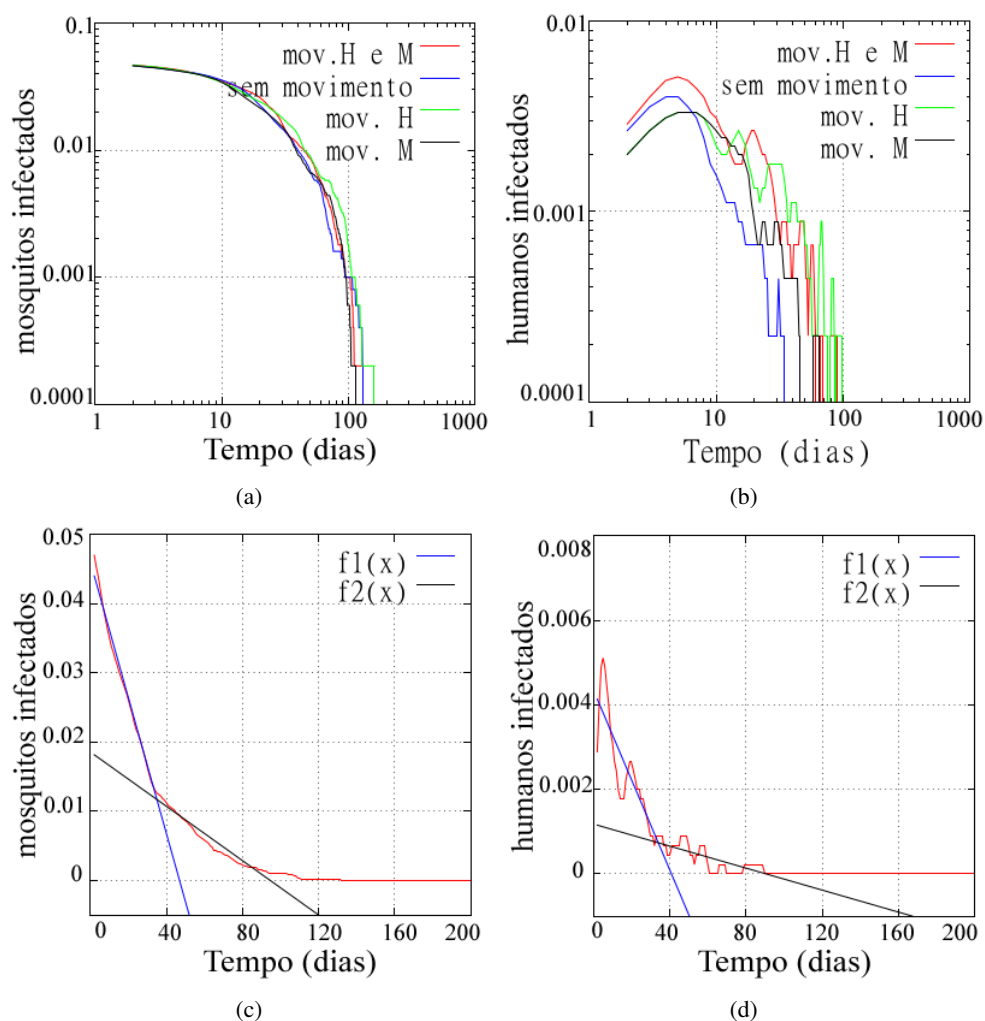


Figura 4 Comparativos da evolução de humanos e mosquitos infectados variando tipo de deslocamento. Gráficos log x log de mosquitos e humanos infectados (a e b); evolução de mosquitos e humanos infectados com separação de fases pelo ajuste de curvas (c e d)

considerações adotadas pelo modelo, pode-se dizer que esses valores de distância foram obtidos para vôos sem barreiras geográficas. Localmente, foram encontradas de 12% a 15% de infecções ocorridas dentro da própria célula de origem do mosquito, oriundas da primeira picada infectante.

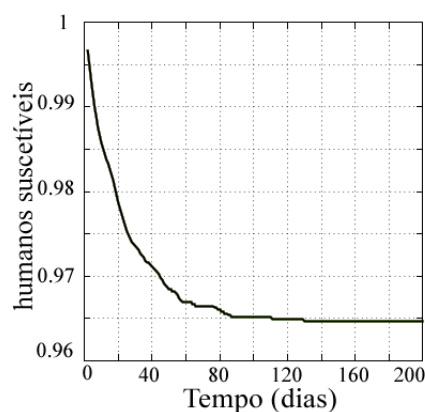


Figura 5 Evolução de humanos suscetíveis à doença

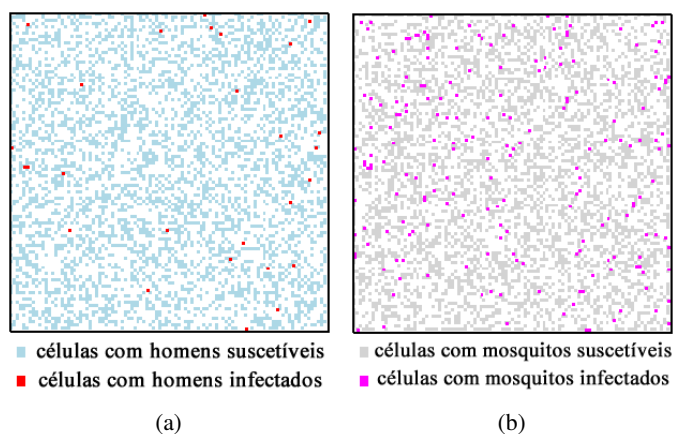


Figura 6 Padrões espaciais de distribuição de homens suscetíveis e infectados (a) e mosquitos suscetíveis e infectados (b)

Um outro resultado diz respeito a uma análise do espalhamento da doença introduzindo no início da simulação um foco de mosquitos(infectados) no centro da área e os mosquitos suscetíveis dispostos aleatoriamente. A sequência da Figura 7 mostra o espalhamento dos mosquitos e homens infectados na área nos instantes 0, 36, 80, e 100, ou seja, nos primeiros 100 dias após a introdução do foco na área. Como há um foco em potencial na área tem-se mais chances da doença se espalhar na sua vizinhança, já que concentram as probabilidades de contato entre

os indivíduos numa região. Condição inicial com 100% de humanos suscetíveis do total da população e 5% do total de mosquitos introduzidos na área como infectados.

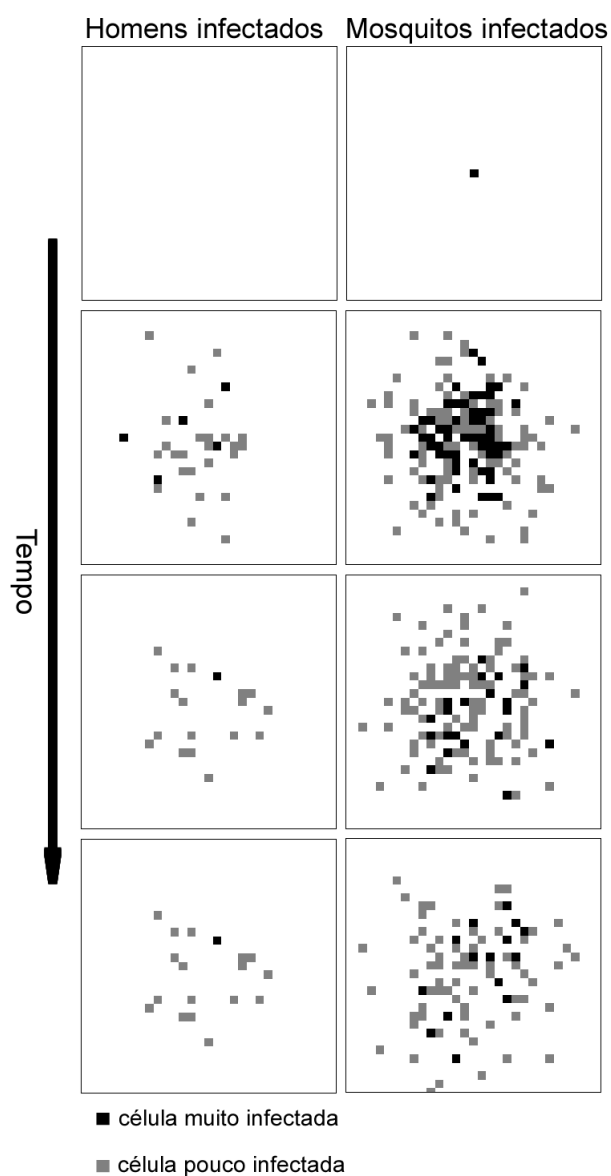


Figura 7 Progressão do espalhamento da dengue em mosquitos e humanos nos tempos 0,36,80 e 100. Ampliação do centro da área

Os deslocamentos de longo alcance dos homens é o fato que pode ocasionar o aparecimento de casos em regiões mais afastadas do foco inicial podendo este resultar num dado isolado ou dar início a um novo foco potencial da doença.

Admitindo-se agora que a população humana seja a responsável pela introdução do vírus da dengue na área tem-se então os resultados da Figura 8.

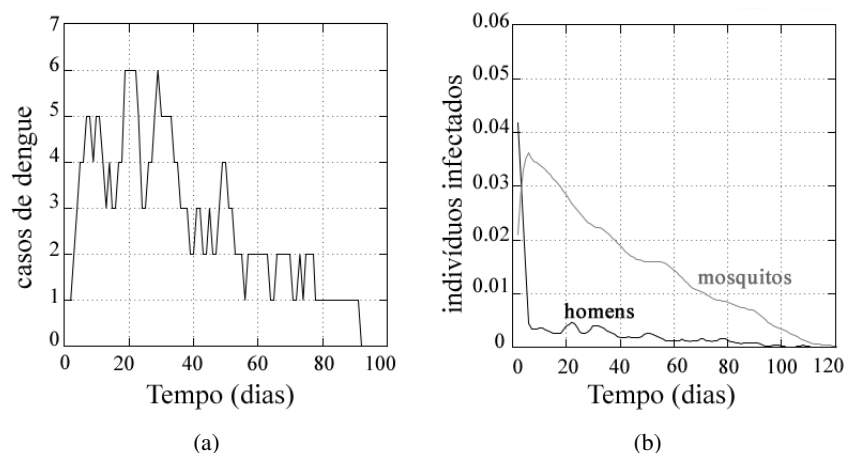


Figura 8 Resultados com humanos inserindo o vírus na área. (a) número de casos em homens; (b) densidades dos indivíduos infectados

Como não há nenhuma influência externa, a epidemia persiste até completa extinção do vírus na área já que as populações são constantes. A permanência da doença na área é maior se comparada ao caso anterior, em que o mosquito foi o responsável pela introdução do vírus na área (Figura 2) - provavelmente uma consequência da influência do deslocamento humano na progressão da epidemia numa região.

Analisou-se também o efeito da introdução de novos infectados numa população na área de estudo. É sabido que há uma possibilidade de transmissão vertical do vírus da dengue na população de mosquitos. Não existe um estudo definitivo da influência do fator desse tipo de transmissão com o início da epidemia. No entanto, há especulações de que a permanência ou ressurgimento do vírus possa

estar associada a este fator aliado às condições naturais do clima favorável ou não à reprodução e sobrevivência dos mosquitos numa determinada área. Sendo assim, usou-se a opção de reinserção de agentes infectantes do *software* partindo de estudos que apontam para taxas de transmissão vertical de 1 a 4% seguido de testes até encontrar valores que indicassem a dinâmica observada na dengue: períodos de 3 a 4 meses do ano onde se concentram os maiores índices de relatos da doença. As probabilidades de reinserção de mosquitos infectantes ficaram em 0.016 para o período favorável e 0.001 para o período não favorável. Esses valores conseguiram captar a dinâmica da doença considerando a sua sazonalidade - Figura 9.

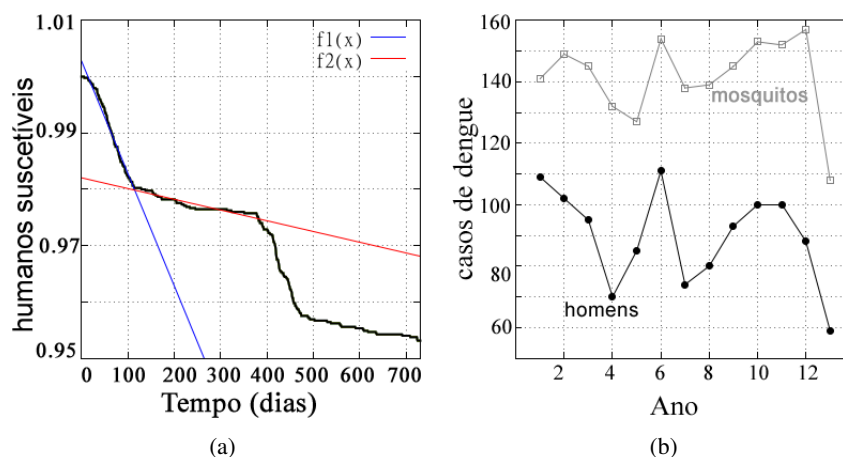


Figura 9 Simulação com sazonalidade. (a) densidades diárias de humanos suscetíveis, em 2 anos; (b) evolução do número de casos em 13 anos

O padrão de espalhamento ao longo do tempo para este caso é exibido na Figura 10.

Na Figura 9(b) podemos observar alguns picos em intervalos entre 2 ou 3 anos. Para o intervalo de 13 anos de simulação, observa-se a evolução de humanos suscetíveis com períodos de maior e menor queda de suscetíveis, nos tempos favorável e não favorável à doença, respectivamente. O ajuste das curvas (Figura 9(a)) mostra o decaimento de suscetíveis a uma velocidade de  $1.98 \cdot 10^{-4}$

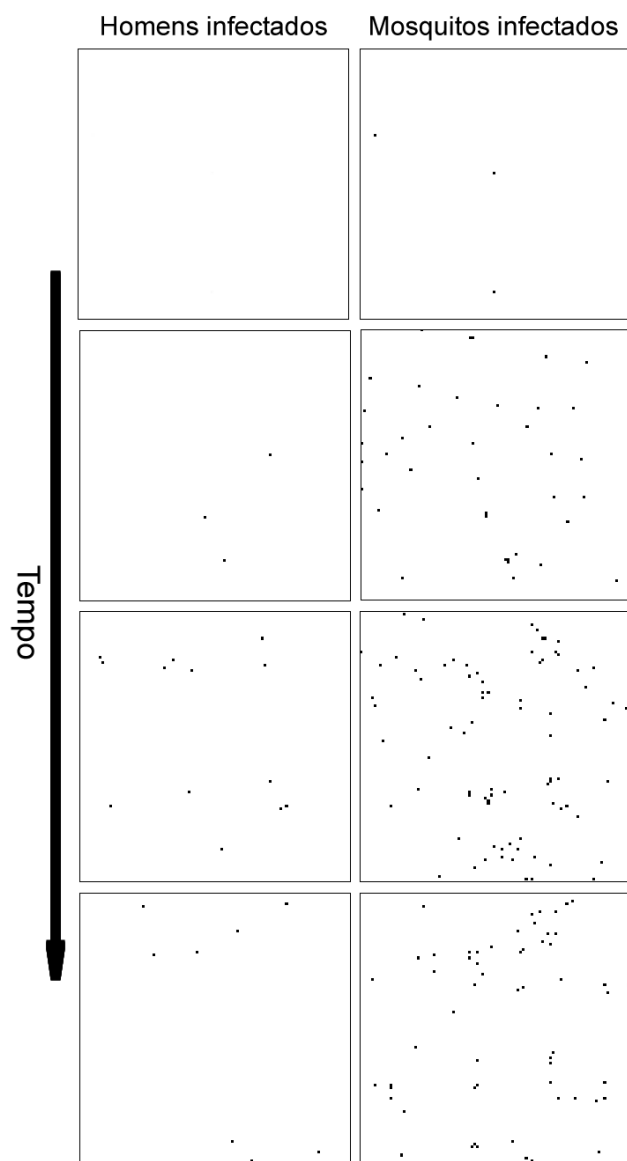


Figura 10 Células infectadas. Caso de inserção aleatória de infectantes na condição inicial

para a reta da função  $f_1(x)$  (em azul) que corresponde ao período favorável e uma velocidade de  $1.75 \cdot 10^{-5}$  para o período não favorável à dengue (reta da função  $f_2(x)$ , em preto). Essa queda de suscetíveis indica que a população de infectados

está aumentando nessas velocidades. Como considera-se uma área fechada, não faz sentido a análise para um período maior já que, pelo pressuposto de populações constantes, haverá sempre uma oferta de humanos suscetíveis, sendo a diminuição dos casos estabelecida pela aquisição da imunidade da população humana. A observação dos picos em períodos alternados é condizente com as pesquisas com dados reais onde observou-se que cada epidemia era bianual, ou seja, tinha seu pico no verão do ano em que se iniciava, e um segundo pico no ano seguinte, portanto, manifestando-se em dois verões consecutivos [20]. As taxas de infecção calculadas ficaram em 0.016 no período favorável e 0.011 no período não favorável.

Com relação a influência da densidade demográfica na propagação da epidemia, tem-se alguns resultados comparativos com as simulações anteriores. De acordo com a Tabela 2, a densidade demográfica humana adotada para as simulações é de  $90hab/Km^2$ . Para efeito de comparação fizemos simulações com uma densidade humana de  $30hab/Km^2$  e  $150hab/Km^2$ , onde obtivemos resultados semelhante na evolução de casos diários, porém em menor e maior escala, já que a probabilidade de contato varia de acordo com o número de indivíduos disponíveis. As condições iniciais para os casos de  $30hab/Km^2$  e  $150hab/Km^2$  são, respectivamente, 1500 e 7500 homens suscetíveis, sendo que a doença surge na área num momento aleatório por meio da introdução de mosquitos infectados, adotando a opção de reinfecção da área com as probabilidades encontradas anteriormente: 0.016 para período favorável a doença e 0.001 para período não favorável. O padrão de espalhamento de homens suscetíveis e mosquitos infectados é exibido nas Figuras 11 e 12. O comportamento evolutivo se mostrou bem semelhante em ambos casos, porém com menor ou maior número absoluto de casos registrados.

Em todos esses casos manteve-se a densidade de mosquitos em 100 mos-

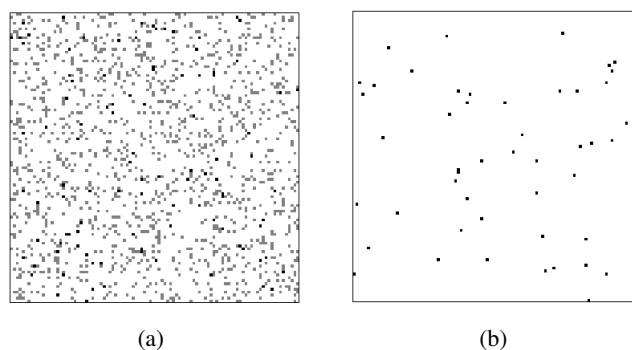


Figura 11 Padrões de espalhamento com população humana de  $30hab/km^2$ . (a) homens suscetíveis e (b) mosquitos infectados

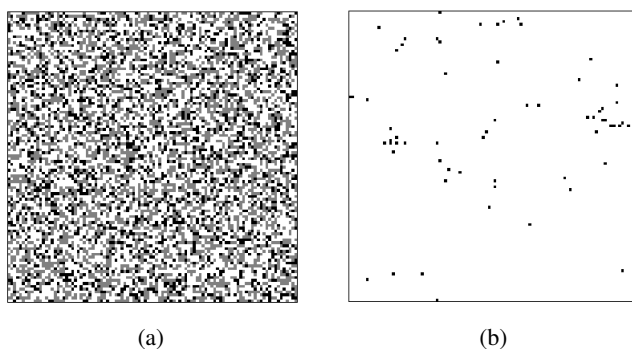


Figura 12 Padrões de espalhamento com população humana de  $150hab/km^2$ . (a) homens suscetíveis e (b) mosquitos infectados

quitos  $/Km^2$ . Variações neste número poderão originar resultados e padrões de espalhamento diferentes dos encontrados até o momento. Além disso, admitiu-se que a densidade demográfica humana na área não variava ao longo do tempo. Oscilações neste valor também poderão ocasionar comportamentos diferentes na evolução da epidemia. Um fator determinante para a expansão da dengue é o aumento da densidade demográfica humana numa área [21-23]. Isso fica evidente quando o compara-se o número de casos coletados, variando as densidades da população de homens (Figura 13) na área. Uma população mais densa resulta num maior número de casos desde que haja infectantes disponíveis.



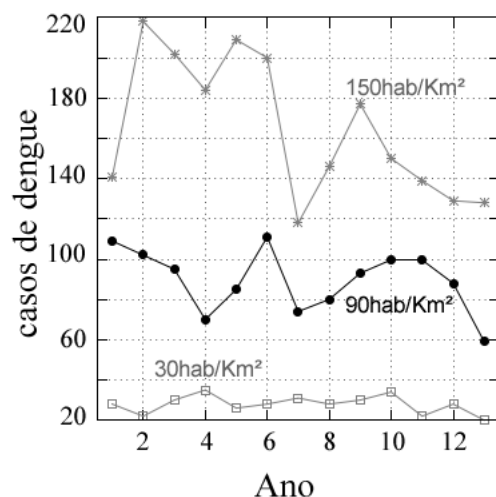


Figura 13 Comparativo do número de casos coletados em anos, variando a densidade demográfica

#### IV. Conclusões e trabalhos futuros

Os resultados obtidos conferiram a importância das interações entre o vetor e o hospedeiro na permanência da doença. Apesar de tratarmos uma região hipotética obtivemos comportamentos semelhantes aos encontrados na natureza, mesmo por simulação numa área hipotética com dados reais de áreas bem maiores, de densidades demográficas variáveis e com características de nível naturalmente complexos, levando em conta um número extremamente inferior de variáveis comparadas aos sistemas naturais/reais. Isso foi possível pois o modelo permitiu capturar características essenciais dos indivíduos envolvidos no processo de transmissão da dengue. Quando usamos um modelo baseado em indivíduos podemos examinar características inatas dos indivíduos ou aquelas que influenciam diretamente a dinâmica da doença, mas que são influenciadas pelas características inatas e por interações com o meio externo. No modelo, cada população é de fato um conjunto de agentes discretos; cada agente, por sua vez contribui com suas pró-

prias características no processo de propagação da epidemia. Dessa forma, ganhamos um comportamento menos homogêneo das populações se compararmos com um modelo de equações diferenciais, por exemplo. A representação neste caso é mais intuitiva e natural. As principais particularidades encontradas remetem às interações, propriamente ditas, densidades populacionais e, fundamentalmente, aos deslocamentos dos indivíduos que, das informações mapeadas, foram as que mais se destacaram como participativas do processo epidêmico.

Foi possível constatar que a dinâmica de cada indivíduo, sendo eles independentes, produziu um comportamento característico da dengue, com a delimitação dos períodos de pico da doença, claramente decorrentes da oferta de agentes suscetíveis a ela. Adicionado a essa dinâmica comportamental, as variações nas densidades populacionais descreveram os efeitos que os aglomerados urbanos provocam na disseminação da moléstia dentro e entre regiões.

Dessa forma, produzimos um modelo capaz de capturar informações gerais sobre a dengue além de comportamentos essenciais dos indivíduos envolvidos, afirmando a característica básica desse tipo de modelagem: a partir de regras simples, capturar informações complexas embutidas nas interações entre os agentes.

Do modelo específico da dengue, algumas melhorias são necessárias. Medidas de controle do vetor são amplamente estudadas no sentido de que até o momento esta é a alternativa utilizada na tentativa de conter a doença. A vacina contra a dengue, com todas as dificuldades para sua elaboração devido a existência de vários sorotipos, está atualmente em fase de testes. Métodos de controle químico e biológico do vetor são, portanto, estudados e adotados como formas de reprimir o espalhamento e permanência da doença, juntamente com as diversas campanhas de conscientização da população. Portanto, julga-se apropriado implementar métodos

de controle do vetor no programa, avaliando o comportamento diante da inclusão deste fator. Adicionalmente, pode-se agregar ao modelo as respostas consequentes de uma possível campanha de vacinação da população.

Além disso, é interessante analisarmos ainda a influência que o ciclo de vida completo do mosquito (ovo, larva, pupa e adulto) exerce na dinâmica da população, nas interações com o meio e com o homem e que interferência tem em relação a dengue. Da dispersão do mosquito, pode-se avaliar a consequência do comportamento da evolução da doença incluindo a opção de ressurgimento pontual de focos infectantes.

Juntamente com a expansão da modelagem do vetor, podemos explorar mais o vírus, capacitando o modelo para a diferenciação dos 4 sorotipos existentes.

**Agradecimentos:** Agradecemos imensamente à mestrandia Stella Olívia da Silva pela importante colaboração neste trabalho.

---

[1] H. W. Hethcote. The mathematics of infectious diseases. *SIAM Review*, 42(4):599-653, 2000.

[2] T.C. Timmreck. *Introduction to epidemiology*. Jones and Bartlett Publishers, 3 edition, 2002. ISBN 0763700606.

[3] R. M. Anderson and R. M. May. *Infectious disease in humans: dynamics and control*. Oxford Univ. Press, Londres, 1991.

[4] S. L. C. da Silva, J. M. G. Fachel, S. K. Kato, and S. L. Bassanesi. Visualização dos padrões de variação da taxa de mortalidade infantil no Rio Grande do Sul, Brasil: comparação entre as abordagens bayesiana empírica e totalmente bayesiana. *Cadernos de Saúde Pública*, 27(7):1423-1432, 2011.

[5] M. T. S. Barbosa, M. R. L. Byington, and C. J. Struchiner. Dynamic models

and social networks: a review and reflections on their contribution to understanding the HIV epidemic. *Cadernos de Saúde Pública*, 16(1):37-51, 2011.

[6] W. Kermack and A. McKendrick. A contribution to the mathematical theory of epidemics. In *Proceedings of the Royal Society of London*, volume 115 of Serie A, *Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, pages 700-721, 1927.

[7] V. Grimm. Ten years of individual-based modelling in ecology: what have we learned and what could we learn in the future? *Ecological Modelling*, 115(2-3):129-148, 1999.

[8] Y. Ohkusa and T. Sugawara. Application of an individual-based model with real data for transportation mode and location to pandemic influenza. *J Infect Chemother*, 13:380-389, 2007.

[9] F. Rakowskia, M. Gruziela, L. Bieniasz-Krzywieca, and J. P. Radomski. Influenza epidemic spread simulation for Poland - a large scale, individual based model study. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 389(16):3149-3165, 2010.

[10] T. Smieszek, M. Balmer, J. Hattendorf, Kay W Axhausen, J. Zinsstag, , and R. W. Scholz. Reconstructing the 2003/2004 H3N2 influenza epidemic in Switzerland with a spatially explicit, individual-based model. *BMC Infectious Diseases*, 11(115), 2011.

[11] B. S. Ong M. Chen, V. Lee, and J. C. Tay. An individual-based model of influenza in nosocomial environments. *Lecture Notes in Computer Science*, 5101:590-599, 2008.

[12] P. R. Hosseini. Pattern formation and individual-based models: The importance of understanding individual-based movement. *Ecological Modelling*, 194:357-371, 2006.

[13] N. V. Pertsev and B. Yu. Pichugin. An individual-based stochastic model of the spread of tuberculosis. *Journal of Applied and Industrial Mathematics*, 4(3):359-370, 2010.

[14] S. Merler M. Ajelli. An individual-based model of hepatitis A transmission.

*Journal of Theoretical Biology*, 259:478-488, 2009.

[15] J. Ferrer, C. Prats, D. López, J. Valls, and D. Gargallo. Contribution of individual-based models in malaria elimination strategy design. In: *Malaria Journal*, volume 9, 2009. DOI: 10.1186/1475-2875-9-S2-P9. Poster Presentations.

[16] P. Pongsumpun, D. Garcia Lopez, C. Favier, L. Torres, J. Llosa, and M. A. Dubois. Dynamics of dengue epidemics in urban contexts. *Tropical Medicine and International Health*, 13(9):1180-1187, September 2008. DOI:10.1111/j.1365-3156.2008.02124.x.

[17] C. Favier, D. Schmit, C. D. M. Muller-Graf, B. Cazelles, N. Degallier, B. Mondet, and M. A. Dubois. Influence of spatial heterogeneity on an emerging infectious disease: the case of dengue epidemics. *Proc. R. Soc. B*, 272:1171-1177, 2005. DOI: 10.1098/rspb.2004.3020.

[18] A. W. S. Lima. Avaliação de indicadores populacionais de aedes aegypti obtidos através de armadilhas de oviposição: Considerações com base em um modelo computacional. Master's thesis, Laboratório Nacional de Computação Científica, July 2009.

[19] H. M. Yang and C. P. Ferreira. Assessing the effects of vector control on dengue transmission. *Applied Mathematics and Computation*, 198:401-413, 2008.

[20] F. P. Câmara, A. F. Gomes, G. T. dos Santos, and D. C. P. Câmara. Clima e epidemias de dengue no estado do Rio de Janeiro. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 42(2):137-140, 2009.

[21] A. I. P. Costa and D. Natal. Distribuição espacial da dengue e determinantes socioeconômicos em localidade urbana no sudeste do Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 32(3):232-236, 1998.

[22] A. S. de Almeida, R. A. Medronho, and L. I. O. Valencia. Análise espacial da dengue e o contexto socio-econômico no município do Rio de Janeiro, RJ. *Revista de Saúde Pública*, 43(4):666-673, 2009.

[23] M. S. S. Melo, F. R. Barreto, M. C. N. Costa, V. C. Morato, and M. G.

Teixeira. Progressão da circulação do vírus do dengue no estado da Bahia, 1994-2000. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 43(2):139-144, 2010.

## **ARTIGO 2**

### **USO DE AUTÔMATOS CELULARES NA AVALIAÇÃO DA DISPERSÃO DA DENGUE**

**Artigo redigido conforme normas da revista Physical Review E  
(versão preliminar)**

## **Uso de autômatos celulares na avaliação da dispersão da Dengue**

### **Resumo**

**Resumo** - Ferramentas computacionais têm sido cada vez mais usadas no estudo de epidemias. No caso dos estudos sobre a dengue, por se tratar de uma doença complexa, o uso de modelos computacionais que se preocupam com a dimensão espacial está em constante crescimento, além de ser uma opção particularmente necessária. Neste contexto, os autômatos celulares se apresentam como modelo computacional, espacialmente explícito, de grande destaque na modelagem epidemiológica. Este trabalho tem como objetivo principal estudar a evolução de uma epidemia de dengue usando os recursos dos autômatos celulares, simulando uma área hipotética. Analisou-se, principalmente a influência das alterações comportamentais dos indivíduos infectados no que se refere aos seus deslocamentos. Os resultados apontaram pequenas variações na evolução da epidemia em relação aos dados gerais dos casos ao longo de anos. No entanto, de modo visual foram identificados comportamentos interessantes no espalhamento da doença e do agente infectante, levando a considerar o deslocamento do indivíduo infectado como fator de destaque na manutenção do vírus na região. O uso de autômatos celulares mostrou-se adequado para a modelagem do problema visto que a transmissão e dispersão da dengue dependem do contato entre indivíduos e também da proximidade de uma região com outras potencialmente infectadas. No entanto, faz-se necessário adotar outras variáveis e regras no autômato celular que explicitem com maior fidelidade a região estudada no que se refere aos fatores que podem influenciar no problema da dengue, como temperatura, umidade e suporte.

**Palavras-chave:** Dengue. Autômatos celulares. Modelos computacionais.



### **Cellular automata using in Dengue disease dispersion evaluation**

**Abstract** - Computational tools have been increasingly used in epidemics study. In dengue studies, because it is a complex disease, the use of computer models that are concerned with spatial dimension is constantly growing, and is an option particularly necessary. In this context, cellular automata are presented as computational model, spatially explicit, highly visible in epidemiological modeling. This paper has a main objective to study dengue epidemic evolution by using cellular automata capabilities in a hypothetical area. It was analyzed especially the influence of infected individuals behavioral changes in relation to their displacement. The results showed low variations in epidemic evolution in relation to general data of cases over the years. However, it was identified in a visual way interesting behaviors in disease and infecting agent spread, leading to consider the infected individual displacement as a major factor in maintaining virus in the region. The use of cellular automata was adequate to modeling the problem as dengue transmission and spread depends on contact between individuals and also proximity of a region with other potentially infected. However, it is necessary to take other variables and rules in cellular automata that explain more accurately the region studied regarding to factors that may influence dengue problem, such as temperature, humidity and support.

**Keywords:** Dengue. Cellular automata. Computational models.

## I. INTRODUÇÃO

A epidemiologia é uma ciência que estuda quantitativamente a distribuição dos fenômenos de saúde e doença, e seus fatores condicionantes, nas populações. O clima, a maneira de viver, os hábitos de comer e de beber devem ser levados em conta ao analisar as doenças. Esta área da ciência permite ainda a avaliação da eficácia das intervenções realizadas nos campos da saúde pública. Neste aspecto, a modelagem de sistemas biológicos tem um papel importante visto que permite estabelecer hipóteses para quantificar os conhecimentos a respeito da dinâmica de transmissão de infecções, propagação de epidemias, entre outras questões.

Assim como ocorre com outras doenças, a dengue depende de condições não somente de contato entre indivíduos como também de fatores ambientais, ecológicos e sociais para determinar a permanência ou extinção da epidemia numa área. Para modelos de sistemas que lidam com a representação de fenômenos complexos, como é o caso da dengue, onde fatores espaciais devem ser considerados, julga-se apropriado o uso de técnicas que considerem essa dimensão em sua modelagem.

O autômato celular é um modelo computacional, espacialmente explícito, amplamente utilizado em modelagens ambientais. Eles tornaram-se notórios por serem tratáveis, de relativa simplicidade operacional e implementação, pela habilidade em mimetizar formas e capacidade de serem adaptados para reproduzir vários tipos de fenômenos espaciais e, ao mesmo tempo, por conter a complexidade necessária para simular imprevistos como os fenômenos emergentes, como pandemias e epidemias. São também flexíveis no sentido de que lidam com os mais diversos processos dinâmicos do mundo real e podem ser vinculados a outras técnicas de modelagem, como redes neurais artificiais, teoria de agentes, inteligência artificial, SIG, entre outras.

Propostos originalmente por Ulam e von Neumann nos anos 50 [1], os autômatos celulares, ou AC, objetivaram a simulação de autorreprodução de organismos biológicos. As aplicações hoje existentes desse tipo de modelo são de alguma forma baseadas nos trabalhos originais de von Neumann e Ulam e também nos de Conway [2, 3]. Desenvolvido pelo matemático John Conway, em 1970, o “jogo da vida” é talvez o exemplo mais simples e característico de autômato celular. A proposta ganhou popularidade a partir de uma publicação de Martin Gardner [2]. Este “jogo” nada mais é que um autômato celular que simula alterações em populações de seres vivos baseados em regras locais simples. John Conway escolheu como regras locais de transição arranjos espaciais que evitassem que colônias de células morressem ou expandissem rapidamente. Cada célula nasce ou morre de acordo com as células vizinhas e o jogo tende a morte de todas as células ou à geração de padrões estáveis.

Wolfram [3] analisou de uma maneira sistemática um tipo de autômato celular muito simples e a formação de padrões singularmente similares. A complexidade do seu comportamento, induzida por regras elementares, levou-o a julgar que mecanismos semelhantes poderiam esclarecer fenômenos físicos complexos, ideias que desenvolveu no seu livro *A New Kind of Science* [4].

Na literatura são encontrados vários estudos propostos relacionados ao uso de autômatos celulares em epidemiologia.

Para estudar a evolução de uma doença de transmissão direta, do tipo SIR [5], Emmendorfer e Rodrigues [6], propuseram um autômato celular considerando vizinhança local (8 vizinhos) e contatos não locais que podem ocorrer entre indivíduos que se encontrem a uma distância  $L$ . A distribuição dos compartimentos populacionais ao longo do tempo mostrou-se variada de acordo com o valor de  $L$ . De forma semelhante, Peixoto e Barros [7] utilizaram a teoria *fuzzy* para especifi-

car o parâmetro  $L$ .

Um modelo de AC foi usado para analisar o efeito do movimento das populações na propagação de uma epidemia [8, 9]. No modelo, cada célula do autômato representa uma parte da população total que pode ter um dos estados do modelo SIR [5]. Como as partes se movem aleatoriamente no *lattice* do AC, a doença se espalha. Os autores estenderam o modelo, incluindo o efeito da vacinação de algumas partes da população sobre a propagação da epidemia.

Para estudar os mecanismos de extinção de uma doença, Sum et al. [10] apresentaram um AC que levava em conta taxas de nascimento, morte e migração das populações. Com o modelo, conseguiram estabelecer interessantes relações desses fatores com o fenômeno de permanência ou extinção de doenças.

Para estudos específicos da dengue, Gagliardi, Silva e Alves [11] desenvolveram um *software* de simulação espaço-temporal baseado em AC probabilístico para avaliar o espalhamento da epidemia.

Outro estudo usando ACs no contexto da dengue pode ser encontrado em [12]. Um modelo de AC estocástico foi elaborado por [13] também para simular o espalhamento da doença. Na modelagem usada, cada célula correspondia a uma área construída e as populações eram analisadas constantemente no processo de simulação. Com o modelo, avaliaram fatores como a variação da taxa de renovação e tamanho da população humana e variações do índice de edifícios infectados.

Neste contexto, o presente trabalho tem como objetivo iniciar o estudo de propagação da dengue utilizando como ferramenta o autômato celular proposto por [14], o qual é acrescido de características dos indivíduos por meio da teoria de agentes.

Na próxima seção tem-se as definições e regras do autômato celular adotado bem como os parâmetros utilizados na modelagem. Na seção III, apresenta-se

os primeiros resultados e na seção IV as conclusões do estudo.

## II. Definições do autômato celular

O AC proposto por [14] foi desenvolvido conforme uma regra que estabelece relações entre uma dada célula e sua vizinhança da seguinte forma. Assume-se que uma região (célula) sofre influência direta da sua vizinhança, baseado na distribuição dos indivíduos em categorias do SIR nessas regiões próximas. Essa relação entre uma célula e sua vizinhança ocorre devido a definição das regras de evolução do autômato. Tais regras baseiam-se em considerar as informações dos indivíduos não somente da célula em questão mas de toda a sua vizinhança, o que terá influência direta na probabilidade de infecção de um indivíduo na célula. Por exemplo, dada a célula 0 da Figura 1, a probabilidade de infecção naquela célula será uma constante,  $\tau$ , multiplicada por um fator calculado com base nas informações nos indivíduos da própria célula e das demais da vizinhança (de 1 a 8). Este fator nada mais é que o  $R_0$ , ou número reprodutivo básico, o qual representa a força da infecção de uma área em relação à vizinhança da célula, dado pela equação 2.

$$R_0 = \frac{\beta S M_i}{\sigma I} \quad (2)$$

onde  $\beta$  é a probabilidade de infecção humana na área,  $S$  e  $I$  representam, respectivamente, a quantidade de humanos suscetíveis e infectados presentes na célula e em sua vizinhança e  $M_i$  é a quantidade de mosquitos infectados presentes na célula e em sua vizinhança.  $\sigma$  é a probabilidade de recuperação humana no sistema.

Com essa visão procura-se considerar as possibilidades de contatos não locais dos indivíduos, como os passeios, passagens rápidas em um local, fronteiras

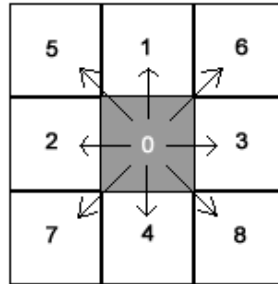


Figura 1 Esquema representativo das regras de movimentação e influência da vizinhança

das regiões, além de casos isolados da doença e os casos assintomáticos.

As simulações foram realizadas tomando uma área hipotética, representando a área urbana de uma cidade, sendo cada subárea (célula) considerada uma quadra dessa cidade. Como o modelo adotado é acrescido de características dos indivíduos, utilizou-se os parâmetros estabelecidos por [15], para efeito comparativo dos resultados. Esses parâmetros e seus respectivos valores são listados na Tabela 1. O tipo de vizinhança adotado nas simulações é o de Moore (8 vizinhos) por apresentar mais proximidade com o que ocorre numa situação real - possibilidades de locomoção em todas as direções.

Tabela 1 Probabilidades e parâmetros da simulação.

| PARÂMETRO                       | VALOR     |
|---------------------------------|-----------|
| Tamanho da área:                | $50Km^2$  |
| Tamanho da célula:              | $5000m^2$ |
| Prob. contato:                  | 0,5       |
| População humana total:         | 4500      |
| Prob. infecção humana:          | 0,1       |
| Prob. recuperação humana:       | 0,85      |
| Prob. morte pela doença:        | 0,004     |
| População total de mosquitos:   | 5000      |
| Prob. infecção dos mosquitos:   | 0,2       |
| Prob. morte (p. favorável):     | 0,04      |
| Prob. morte (p. não favorável): | 0,059     |

A constante de multiplicação  $\tau$  do autômato foi ajustada em cada teste,

assim como os tempos de simulação, conforme será apresentado na seção de resultados deste artigo. As condições iniciais também foram variadas, ora com disposição aleatória dos indivíduos, ora introduzindo focos de infectados em pontos específicos. Algumas variações comportamentais espaciais dos indivíduos também ocorreram em alguns testes, conforme os resultados apresentados na próxima seção.

### III. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em todos os resultados aqui apresentados foram realizadas 5 repetições, variando a semente de geração de números aleatórios. Apresenta-se, no entanto, o resultado médio dessas repetições transformados pela média móvel centrada em 5 termos.

Os primeiros resultados são mostrados na Figura 2. As condições iniciais neste caso foram 100% de humanos suscetíveis e 5% de mosquitos infectados, do total apresentado na Tabela 1. Não houve reinserção de infectados na área, portanto, a epidemia se mantém até a completa extinção do vírus, já que considera-se populações constantes e nenhuma influência externa na região. A Figura 2 mostra um comparativo com o resultado obtido pelo uso da mesma ferramenta computacional adotada utilizando o modelo somente com a dinâmica baseada em indivíduos e, depois, com o uso de autômatos celulares. Ao utilizar a regra do autômato procura-se explicitar o sistema em sua dimensão espacial. A regra implementada pelo modelo faz uma ligação entre as probabilidades de infecção dos indivíduos com a situação espacial da área a cada instante de tempo e esta situação, por sua vez, é influenciada pela distribuição dos indivíduos nos compartimentos. Com isso obteve-se taxas diárias de infecção de 0.05, sendo 0.059 no período favorável e 0.022 no período não favorável; variando pouco, portanto, se comparadas com

os resultados obtidos nos casos de dinâmica somente com o uso da modelagem baseada em indivíduos, relatadas em [15].

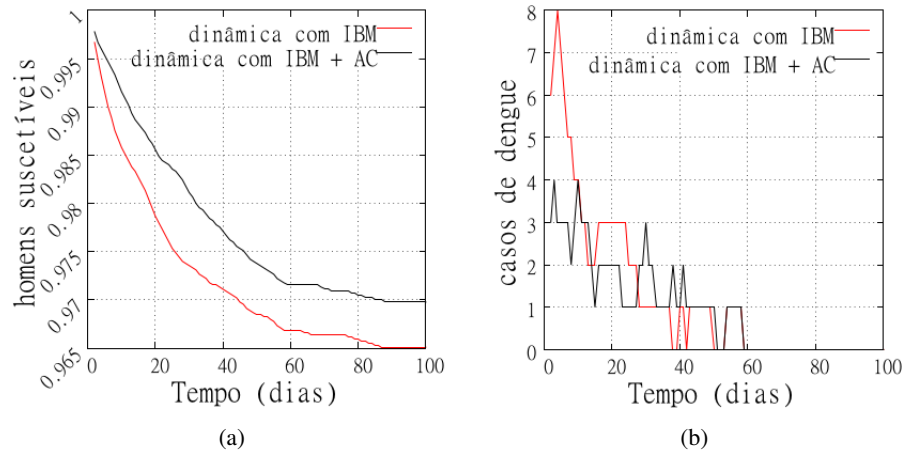


Figura 2 Simulação com autômatos celulares. Comparativo das dinâmicas com somente IBM e IBM + AC. (a) evolução de homens suscetíveis; (b) casos de dengue

Nesta calibração, a constante de multiplicação do fator de infecção utilizada foi  $\tau = 0.5$ . Em casos de comparação com dados reais, essa constante será um dos parâmetros de ajuste do modelo, assim como as probabilidades utilizadas pela modelagem baseada em indivíduos.

### Deslocamento dos indivíduos

Partindo dos resultados apresentados em [15] onde analisou-se a variação de movimentação dos indivíduos relacionada à manutenção da epidemia, pôde-se aqui, avaliar aspectos comportamentais dos indivíduos infectados com relação à variável espacial e suas consequências para a doença. Na Figura 2 foi mostrada a evolução do sistema sendo considerado que o homem infectado não se movimenta a partir do momento de sua infecção, passando a se deslocar normalmente quando se recupera da doença. Com isso admite-se que todos os casos relatados



são sintomáticos. Um indivíduo que fica doente ficaria imóvel numa célula - no caso apresentado a imobilidade ocorreu no local da infecção. Se essa imobilidade for transferida para a célula de origem do indivíduo, obtém-se um comportamento visualmente diferente. O comparativo da análise dos dois casos é exibido na Figura 3. Apesar de aparentemente apresentar pequenas variações, as taxas de infecção do sistema não variaram em relação ao caso anterior; obteve-se a taxa média de infecção humana de 0.051, sendo 0.053 no período favorável e 0.027 no período não favorável. A mudança visual de comportamento pode ser explicada simplesmente como uma transferência do local de novas infecções, ou seja, o indivíduo infectado numa região afastada estaria levando a doença para sua região de origem, contaminando outros agentes, dando continuidade à progressão e espalhamento da doença. Essa variação comportamental espacial foi considerada pouco significativa do ponto de vista de mudança da evolução geral do sistema. Neste caso manteve-se a constante de ajuste do autômato em  $\tau = 0.5$ .

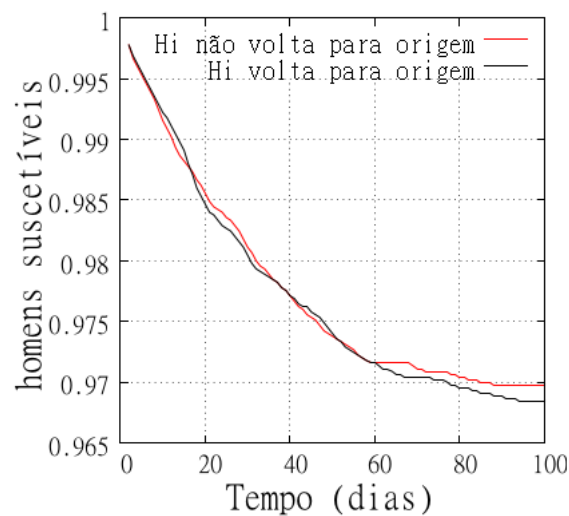


Figura 3 Simulação com autômatos - indivíduos voltando a origem no momento da infecção. Homens infectados imóveis na célula de origem. (a) densidade de mosquitos infectados em 2 anos; (b) evolução da doença em anos

Em vários estudos, e mesmo nas ações da vigilância epidemiológica, assume-se a moradia do paciente como o provável local da infecção. No caso aqui apresentado, observa-se que o homem adquire a doença em locais próximos a focos de mosquitos ou em locais onde existem casos da doença, não necessariamente no local exato de sua moradia. Espacialmente, tem-se a distribuição das residências que apresentaram casos de dengue e os locais onde ocorreram as infecções nos primeiros 100 dias a partir do início da epidemia na área (Figura 4). Do total de casos registrados em humanos, 5% ocorreram na mesma célula de residência do indivíduo. A Figura mostra também os pontos onde estavam presentes os mosquitos infectados inicialmente. Essa distribuição espacial tem uma relação importante com essa capacidade de suporte. Como não é feito tratamento algum sobre a capacidade de suporte humana na célula - os indivíduos são criados e se locomovem aleatoriamente no espaço sem restrições de ocupação das células - é possível obter comportamentos diferentes se essa limitação for inserida inicialmente. As condições iniciais deste caso foram 100% de homens suscetíveis e 5% de mosquitos infectados inicialmente dispostos de modo aleatório na área. Não houve reinserção de infectados ao longo do tempo.

Se for inserido um foco pontual de mosquitos infectados inicialmente, tal distribuição de residências com casos da doença se apresenta ao longo do tempo conforme a Figura 5. Neste caso as condições iniciais foram 100% de homens suscetíveis e 5% de mosquitos infectados inseridos no centro, sendo os mosquitos suscetíveis dispostos aleatoriamente na área. Nota-se que os locais de infecção e os locais das residências com casos registrados são relativamente próximos, não necessariamente os mesmos. A distância média percorrida pelo mosquito até o momento de sua primeira picada infectante foi 3.48 unidades (246, 15 metros), sendo que no período favorável a média foi de 2.94 unidades (208 metros) e no

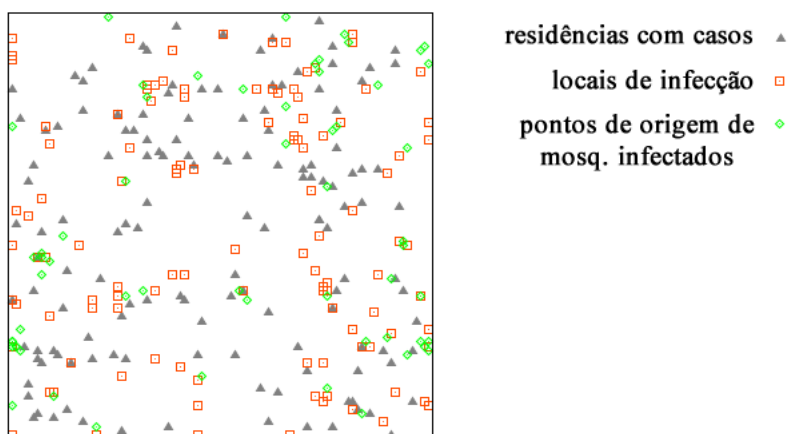


Figura 4 Residências com casos e locais de infecção. Focos iniciais aleatórios de mosquitos infectados

período não favorável 4.6 unidades (325,52 metros). As maiores distâncias de vôos dos mosquitos foram de 10 unidades (707 metros) no período não favorável e de 7.28 unidades (514,78 metros) no período favorável.

Considera-se agora um período mais longo da epidemia. Para isso utilizou-se a opção de reinserção de mosquitos infectados com probabilidade de 0.016 no período favorável e 0.001 no período não favorável a doença. Condições iniciais de 100% de todos os indivíduos suscetíveis e o vírus introduzido na área ao longo do tempo pela mesma probabilidade de reinserção de mosquitos infectados citada. Ao ser infectado, o homem fica imóvel na célula onde houve a infecção até sua recuperação, se houver. Com isso avaliou-se o comportamento ao longo de 14 anos - Figura 6. O número de infecções ocorridas dentro da própria célula de origem do indivíduo humano não foi significativo. No entanto, espacialmente, foram observados os locais de infecção em regiões bastante próximas ao foco inicial de mosquitos infectados, conforme mostrado na Figura 7.

Uma questão deve ser considerada neste caso. O fato de todo indivíduo infectado permanecer imóvel no período infectante confere o pressuposto de que

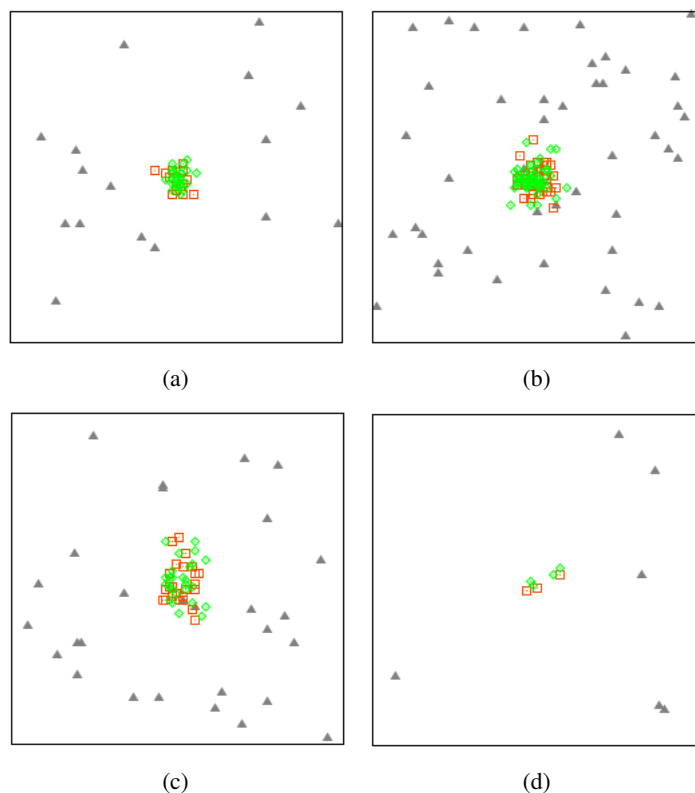


Figura 5 Residências com casos e locais de infecção. Foco pontual de mosquitos infectados no centro da área inicialmente. Distribuição entre os instantes: (a) 0 a 20; (b) 20 a 50; (c) 50 a 80 e (d) 80 a 100

todos eles apresentam sintomas da doença. Para obter um comportamento mais condizente com o que ocorre no mundo real, onde admite-se que parte dos casos de dengue não apresentam sintomas, foi necessário diferenciar essas duas condições. O resultado da diferenciação de casos sintomáticos e assintomáticos em anos é mostrado na Tabela 2. Em um estudo realizado em Ribeirão Preto, SP, Rodrigues et al. [16] apresentaram 76,6% de casos sintomáticos e 33,4 % assintomáticos. Já Vasconcelos et al. [17] obtiveram 59% dos casos apresentando sintomas e 41% sem sintomas, em Fortaleza, CE. Essas elevadas taxas de casos assintomáticos são atualmente apontadas como um dos fatores da manutenção do vírus numa região.

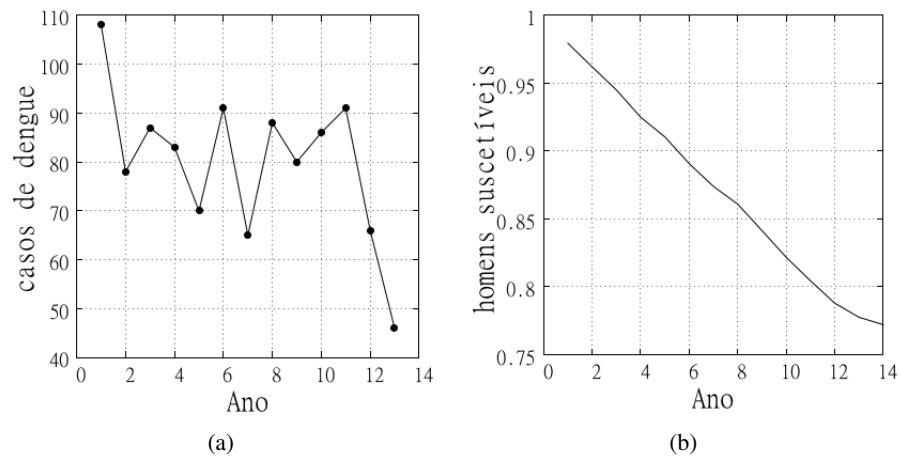


Figura 6 Simulação com reinserção de infectados. (a) casos de dengue em anos; (b) evolução do número de homens suscetíveis

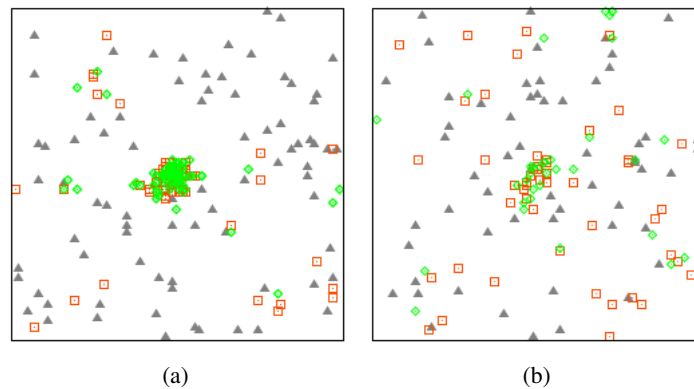


Figura 7 Residências com casos e locais de infecção. Foco pontual de mosquitos infectados no centro da área inicialmente. Distribuição entre os instantes: (a) 0 a 50; (b) 50 a 100

Tabela 2 Proporções de casos sintomáticos (S) e assintomáticos (A).

| ANO | TOTAL |      | P. FAV. |      | P. DESFAV. |      |
|-----|-------|------|---------|------|------------|------|
|     | S     | A    | S       | A    | S          | A    |
| 1   | 0,53  | 0,47 | 0,54    | 0,46 | 0,52       | 0,48 |
| 2   | 0,47  | 0,53 | 0,50    | 0,50 | 0,40       | 0,60 |
| 3   | 0,52  | 0,48 | 0,53    | 0,47 | 0,48       | 0,52 |
| 4   | 0,48  | 0,52 | 0,51    | 0,49 | 0,39       | 0,61 |

Nas simulações aqui realizadas, comparou-se o resultado exibido na Figura 6 com a situação de diferenciação dos casos com e sem sintomas. Restringindo o deslocamento do indivíduo infectado para somente se mover nos casos assintomáticos, ou seja, se ele desconhece o fato de que está portando um vírus em seu organismo, e isolando completamente o indivíduo que apresenta sintomas, nota-se que, no geral, o comportamento do sistema não difere muito do caso onde não se diferenciam sintomas - Figura 8. Mas, pelas Figuras 8(c) e 8(d) observa-se a diferença dos casos com essa diferenciação de sintomas.

Dessa configuração, tem-se a sequência de dispersão do mosquito infectado (Figura 9). Ela mostra as células centrais da área onde foi colocado o foco inicial de mosquitos infectantes.

São mostrados os primeiros 20 dias de propagação da epidemia com a maior concentração no local do foco e menor concentração nas regiões adjacentes a medida que o tempo evolui. Isso se deve tanto a dispersão do mosquito quanto ao deslocamento humano, já que nessa configuração é permitido que o homem infectado se locomova quando não apresenta sintomas aparentes da doença. Os *frames* da Figura 9 foram coletados com a ferramenta de geração de vídeo disponível no *software* utilizado para as simulações.

#### IV. CONCLUSÕES

Comparando-se os resultados obtidos pelo uso da ferramenta de simulação usando a modelagem baseada em indivíduos e depois adicionando o parâmetro do autômato celular pode-se verificar que, numericamente, os resultados foram bastante semelhantes. No entanto, ao analisar problemas epidêmicos onde a condição espacial é um dos fatores influentes, verifica-se a necessidade de acompanhamento visual dos padrões de dispersão dos agentes e também dos padrões espaciais que

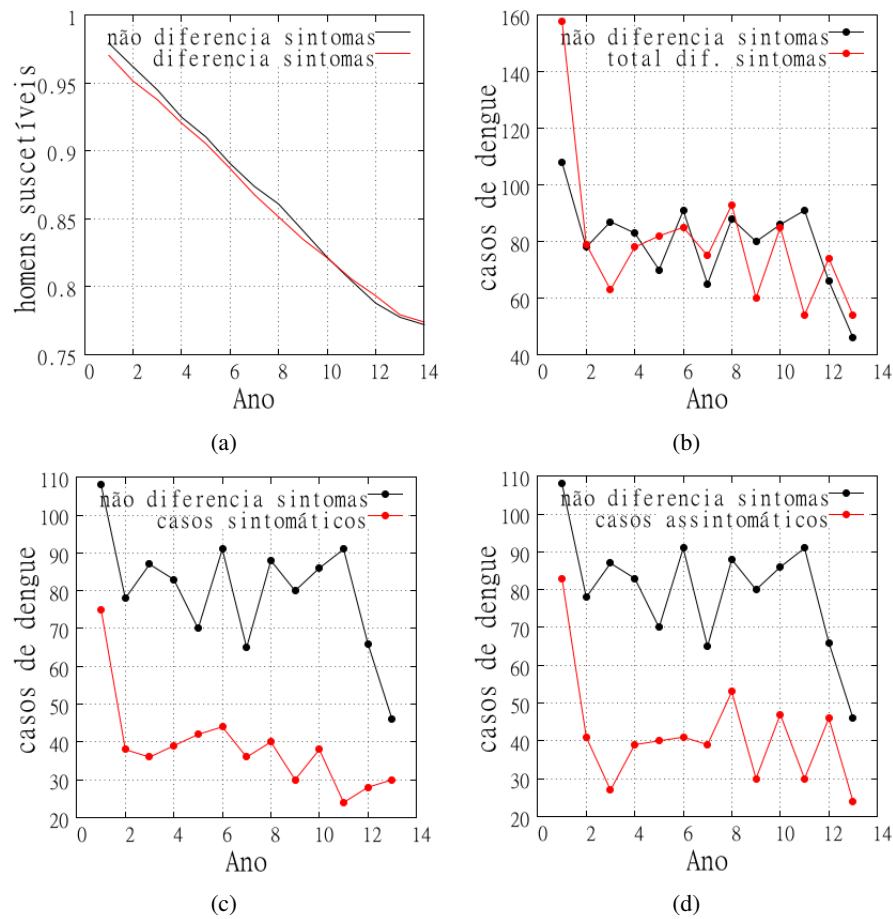


Figura 8 Comparativo diferenciando e não diferenciando sintomas. (a) evolução de homens suscetíveis; (b) casos anuais; (c) comparativo dos casos anuais sintomáticos; (d) comparativo dos casos anuais assintomáticos

representem como cada região participa do sistema, como por exemplo, a força de infecção.

No caso da dengue, alvo do estudo aqui apresentado, o estado espacial do sistema mostrou-se uma variável importante do ponto de vista de manutenção e condução da epidemia na vizinhança próxima de uma região e também em vizinhanças não locais. O deslocamento, tanto do vetor como do hospedeiro, foi o fator que mais chamou atenção entre as características dos indivíduos, analisadas

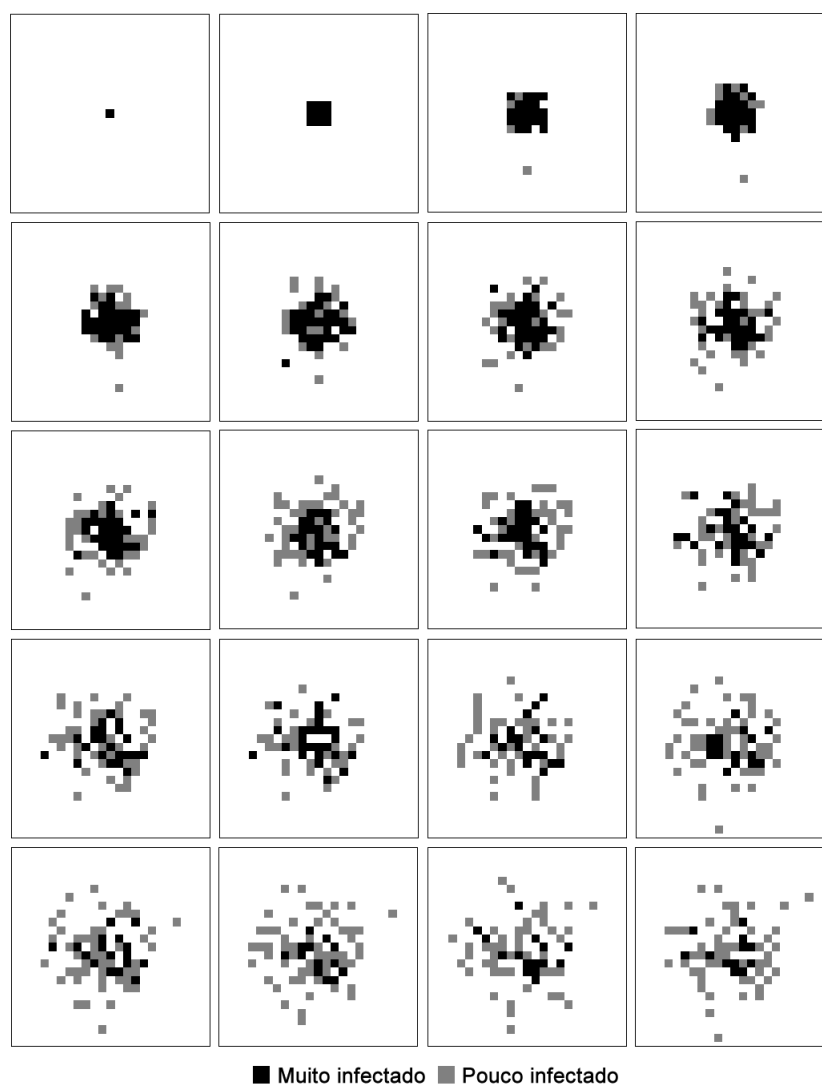


Figura 9 Sequência de espalhamento de mosquitos infectados - ampliação do centro da área

localmente nas células do *lattice* do autômato. O comportamento do indivíduo infectado no sentido do seu deslocamento foi avaliado como um dos fatores que, visualmente, contribuíram para a propagação da epidemia na área hipotética estudada em vizinhanças locais e não locais, apesar de não ter desencadeado um surto



maior se comparado ao indivíduo infectante imóvel. Porém, com o uso de autômatos celulares é possível visualizar como a epidemia se propaga no tempo e espaço, com as várias combinações possíveis de estados iniciais e por meio dos padrões gráficos formados pelos autômatos. Apresentando um mecanismo claramente característico comparados a outros sistemas de difusão, uma epidemia de dengue pode ser entendida, de maneira simples, como um conjunto de pequenos sistemas interagindo entre si. E essa suposição foi percebida já que a modelagem por meio de autômatos celulares confere uma visão mais global de um sistema, captando informações naturais aparentemente escondidas, por meio de regras diversas.

Avaliar e discutir quais são as regras que melhor representam a dispersão dos indivíduos participativos do processo epidêmico da dengue e a dispersão da doença em si pode conceder uma variada gama de informações importantes, talvez para um controle mais efetivo do problema. Portanto, progressos nas regras e características do autômato celular utilizado são necessários com o objetivo de melhor explicitar uma área nos seus mais diversos aspectos como capacidade de suporte e fatores ambientais tais como temperatura, umidade, entre outros.

---

[1] J. von Neumann. *Theory of Self-Reproducing Automata*. University Of Illinois Press, Illinois, 1966.

[2] M. Gardner. Mathematical games: The fantastic combinations of John Conway's new solitaire game "life". *Scientific American*, 223:120-123, October 1970.

[3] S. Wolfram. Cellular automata as simple self-organizing systems. *Caltech preprint CALT*, pages 68-938, 1982. Technical report.

[4] S. Wolfram. *A New Kind of Science*. Wolfram Media, Champaign, IL, 2002. ISBN 1-57955-008-8. Disponível em: <http://www.wolframscience.com>. Acesso em: 20/07/2011.

- [5] W. Kermack and A. McKendrick. A contribution to the mathematical theory of epidemics. In *Proceedings of the Royal Society of London*, volume 115 of Serie A, *Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, pages 700-721, 1927.
- [6] L. R. Emmendorfer and L. A. D. Rodrigues. Um modelo de autômatos celulares para o espalhamento geográfico de epidemias. *Tendências em Matemática Aplicada e Computacional*, 2:73-80, 2001.
- [7] M. S. Peixoto and L. C. Barros. Um estudo de autômatos celulares para o espalhamento geográfico de epidemias com parâmetro fuzzy. *Tendências em Matemática Aplicada e Computacional*, 5(1):125-133, 2004.
- [8] G. C. H. Sirakoulis, I. Karafyllidis, and A. Thanailakis. A cellular automaton model for the effects of population movement and vaccination on epidemic propagation. *Ecological Modelling*, 133(3):209-223, 2000.
- [9] S. H. White, A. M. Del Rey, and G. R. Sánchez. Modeling epidemics using cellular automata. *Applied Mathematics And Computation*, 186(1):193-202, 2007. doi: :10.1016/j.amc.2006.06.126.
- [10] G. Sun, Q. Liu, Z. Jin, A. Chakraborty, and B. Li. Influence of infection rate and migration on extinction of disease in spatial epidemics. *Journal of Theoretical Biology*, 264:95-103, 2010.
- [11] H. F. Gagliardi, F. A. B. da Silva, and D. Alves. Automata network simulator applied to the epidemiology of urban dengue fever. *Lecture Notes In Computer Science*, 3993/2006:297-304, 2006. doi: 10.1007/11758532\_41.
- [12] L. B. L. Santos, M. C. Costa, S. T. R. Pinho, R. F. S. Andrade, F. R. Barreto, M. G. Teixeira, and M. L. Barreto. Periodic forcing in a three-level cellular automata model for a vector-transmitted disease. *Physical Review E*, 80(1):016102, 2009. doi: 10.1103/PhysRevE.80.016102.
- [13] L. C. C. Medeiros, C. A. R. Castilho, C. Braga, W. V. de Souza, L. Regis, and A. M. V. Monteiro. Modeling the dynamic transmission of dengue fever: Investigating disease persistence. *Plos Negl Trop Dis*, 5(1):e942, 2011. doi: 10.1371/journal.pntd.0000942.

- [14] R. A. T. Massahud. Modelo de propagação de dengue usando autômatos celulares. Master's thesis, Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2011.
- [15] R. A. T. Massahud. Artigo 1 desta dissertação. Versão preliminar.
- [16] E. M. S. Rodrigues, A. L. Dal-Fabbro, R. Salomão, I. B. Ferreira, I. M. Rocco, and B. A. L. Fonseca. Epidemiologia da infecção pela dengue em Ribeirão Preto, SP, Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 36(2):160-165, 2002.
- [17] P. F. C. Vasconcelos, J. W. O. Lima, A. P. A. T. Rosa, M. J. Timbó, E. S. T. Rosa, H. R. Lima, S. G. Rodrigues, and J. F. S. T. Rosa. Epidemia de dengue em Fortaleza, Ceará: inquérito soro-epidemiológico aleatório. *Revista de Saúde Pública*, 32(5):447-454, 1998.