

Programa de Pós-graduação em Engenharia Elétrica
Universidade Federal de Minas Gerais



Lucymara de Resende Alvarenga
Engenheira Eletricista - UFSJ

MODELAGEM DE EPIDEMIAS ATRAVÉS DE MODELOS BASEADOS EM INDIVÍDUOS

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

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Hiroshi Caldeira Takahashi
Co-orientador: Prof. Dr. Erivelton Geraldo Nepomuceno

Belo Horizonte, setembro de 2008.

Dedicatória

*Aos meus pais, João e Jerônima
Ao meu futuro marido, Hermes.
Amo vocês!!!*

Agradecimentos

A Deus, sem Ele nada seria possível.

Aos meus pais, meu muitíssimo e eterno obrigada pelo apoio, incentivo e carinho durante toda minha vida. Amo vocês!

Ao meu irmão, Luciano, pelo constante apoio e carinho.

Aos meus sobrinhos, Carlos Henrique e Rodrigo, vocês são os amores da tia.

Ao meu querido noivo e companheiro, Hermes, pela compreensão nos muitos momentos de minha ausência e pelo seu amor e dedicação sem os quais a realização deste trabalho não seria possível.

Ao professor Ricardo Takahashi, meus sinceros agradecimentos, pela orientação, ensinamentos, paciência e incentivos durante a realização deste trabalho.

Ao professor Erivelton, meu co-orientador, pela amizade, apoio e incentivo. Foram muito valiosos seus conselhos.

Ao CNPq por ter financiado boa parte dos meus estudos.

Aos companheiros de mestrado pelo aprendizado diário.

Aos meus verdadeiros e eternos amigos.

A todos aqueles que, de alguma forma, colaboraram para a concretização deste trabalho.

Sumário

Lista de Figuras	xvii
Lista de Tabelas	xix
Lista de Símbolos	xxi
Lista de Abreviações	xxiii
1 Introdução	1
1.1 Objetivos	2
2 Revisão de Literatura	5
2.1 Epidemiologia Matemática	5
2.2 Modelos SIR	6
2.3 Modelo SIR Incorporando Vacinação	12
2.4 Modelo MBI	14
2.4.1 Premissas Epidemiológicas	14
2.4.2 Formulação Matemática	15
2.4.3 Algoritmo do MBI	17
2.5 Redes Perceptron de Múltiplas Camadas	21
2.6 Redes Complexas	23
2.6.1 Teoria dos Grafos	24

2.6.2	Redes Regulares	26
2.6.3	Redes Aleatórias	27
2.6.4	Redes Mundo Pequeno	29
2.6.5	Redes Sem Escala	30
3	Validação do MBI	35
3.1	Estudo do Resíduo entre os Modelos SIR e MBI	35
3.2	Validação do Modelo MBI	37
3.3	Modelo MBI-2	39
3.3.1	Simulações do MBI-2	44
3.3.2	Validação do Modelo MBI-2	44
3.4	Comparação Entre o Resíduo Obtido Pelo MBI e MBI-2	53
3.5	Conclusões do Capítulo	56
4	Redução no Custo Computacional por meio de Redes Neurais	57
4.1	Comparação Entre o Modelo SIR e MBI-2	57
4.2	Topologia de RNA Para Estimar a Flutuação Existente no MBI-2	60
4.3	Resultados	61
4.4	Conclusões do Capítulo	67
5	Estudo do Tempo de Erradicação de Epidemias no MBI-2	69
5.1	Análise do Tempo de Erradicação	69
5.2	Conclusões do Capítulo	78
6	Redes Complexas Aplicadas a Propagação de Epidemia	79
6.1	Modelo MBI-2 Modificado Para Incorporar as Redes	80
6.1.1	MBI-2 Baseado em Redes Regulares	81
6.1.2	MBI-2 Baseado em Redes Aleatórias	86

6.1.3	MBI-2 Baseado em Redes Sem escala	87
6.2	Comparação Entre as Estruturas de Rede com o Modelo SIR	90
6.3	Conclusões do Capítulo	95
7	Conclusão	97
7.1	Principais Contribuições	98
7.1.1	Validação do Modelo Estocástico	98
7.1.2	Redução do Custo Computacional	99
7.1.3	Estudo do Tempo de Erradicação de Epidemias . . .	100
7.1.4	Redes Complexas	101
7.2	Discussões Finais	102
7.3	Trabalhos Futuros	102
	Referências Bibliográficas	106

Resumo

A necessidade de compreender a proliferação de doenças do ponto de vista dinâmico fez surgir uma nova área da ciência: a epidemiologia matemática. A epidemiologia matemática propõe modelos que possam ajudar no controle dessas doenças. Kermack e McKendrick elaboraram o modelo SIR, que classifica os indivíduos em três estados: suscetíveis, infectados e recuperados. Esses três estados são relacionados por meio de equações diferenciais não-lineares. Entretanto, o modelo SIR não é capaz de explicar a persistência ou erradicação de doenças infecciosas, a principal razão para isso é que o modelo SIR considera a distribuição de indivíduos espacial e temporalmente homogênea, a partir da premissa de que o tamanho da população seja tão grande a ponto de permitir a aproximação por variáveis contínuas dos diversos estados. Uma alternativa é o Modelo Baseado em Indivíduos (MBI) proposto por Nepomuceno que analisa cada indivíduo como entidade única e discreta, construído de maneira a reproduzir as premissas envolvidas no modelo SIR. Neste trabalho os seguintes aspectos são investigados: i) Validação do modelo MBI comparado com o modelo SIR em situações aleatórias diferentes e elaboração de uma nova versão, MBI-2, em que foram feitas algumas modificações nas premissas do MBI, a fim de obter-se um modelo mais aproximado ao modelo SIR; ii) Modelagem da heterogeneidade existente no MBI-2 por meio de Redes Neurais para reduzir o custo computacional em simulações; iii) Modelagem do MBI-2, incorporando vacinação para estudar a influência da flutuação estocástica das variáveis dinâmicas de uma epidemia sobre o tempo de erradicação desta epidemia; iv) Modelagem da propagação de uma epidemia incorporando ao MBI-2 a estrutura de redes regulares considerando contatos locais e redes complexas a partir do modelo de redes aleatórias proposta por Erdős e Rényi, em que os contatos entre os indivíduos são determinados aleatoriamente e redes sem escala proposta por Barabási e Albert, em que alguns indivíduos têm maior número de contatos que outros. A análise da propagação de epidemias por meio de redes permite analisar diversas situações de interesse na dinâmica de epidemias.

Abstract

The need to understand the propagation of diseases from the dynamic point of view has motivated the development of the mathematical epidemiology. The mathematical epidemiology considers models that may help in the control of epidemics. Kermack and McKendrick developed the SIR model, which classifies the individuals in three states: susceptible, infectious and recovered. These three states are related by means of nonlinear differential equations. However, the SIR model is unable to explain some phenomena such as the persistence or eradication of infectious diseases, the main reason for this is that the SIR model considers an homogeneous spatial distribution of individuals, from the premise that the size of the population is large enough as to allow for continuous variables approximation of the various states. One approach is the Individual Based Model (IBM) proposed by Nepomuceno, that analyzes an individual as a discrete entity, constructed to reproduce the premises involved in the SIR model. In this work the following aspects are investigated: i) Validation of the IBM model compared with the SIR model in randomly different situations and creation of a new version, IBM-2, in which some changes to the premises of IBM are proposed, to get to a model close to the SIR model; ii) Modeling of heterogeneity from the IBM-2 by means of Neural Networks to reduce the computational cost in simulations; iii) Modeling the IBM-2, incorporating vaccination in the study of the influence of stochastic fluctuation of the dynamical variables of an epidemics on the time of eradication of such epidemics; iv) Modeling the spread of an epidemic incorporating the structure of regular networks that considers local contacts and complex networks from the model of random networks proposed by Erdős and Rényi , in which the contacts between individuals are determined randomly and scale-free networks proposed by Barabási and Albert, in which some individuals have higher number of contacts than others. The analysis of propagation of epidemics through networks allows to consider different situations of interest in the dynamics of epidemics.

Lista de Figuras

2.1	Representação esquemática do modelo SIR	7
2.2	Simulação do modelo SIR	8
2.3	Plano de fases do modelo SIR	10
2.4	Gráfico Modelo SIR com vacinação	13
2.5	Transições de estado em um MBI	17
2.6	Fluxograma do MBI.	18
2.7	Comparação entre MBI e SIR	19
2.8	Simulação Monte Carlo do MBI	20
2.9	Esquema da rede MLP e os índices associados	22
2.10	Ilustração de um grafo não-orientado	25
2.11	As redes complexas representadas por matrizes de adjacência.	26
2.12	Modelos de Vizinhança	27
2.13	Ilustração de uma rede aleatória	29
2.14	Ilustração de redes de mundo pequeno	30
2.15	Ilustração de uma rede sem escala	32
2.16	Exemplo de uma Rede <i>Scale Free</i>	33
3.1	Comparação entre MBI e SIR	36
3.2	Simulação de Monte Carlo da flutuação do modelo MBI	38
3.3	Resíduo entre MBI e SIR variando o tamanho da população	39
3.4	Resíduo entre MBI e SIR variando o parâmetro β	40
3.5	Resíduo entre MBI e SIR variando o parâmetro μ	41
3.6	Evolução de uma epidemia por meio do MBI-2	45
3.7	Comparação entre MBI-2 e o modelo SIR	46
3.8	Simulação Monte Carlo do MBI-2	47
3.9	Simulação Monte Carlo do MBI-2 – média e um desvio	48
3.10	Simulação de Monte Carlo da flutuação do modelo MBI-2	49
3.11	Resíduo entre MBI-2 e SIR variando o tamanho da população	50
3.12	Resíduo entre MBI-2 e SIR variando o parâmetro β	51
3.13	Resíduo entre MBI-2 e SIR variando o parâmetro μ	52

3.14	Comparação entre o resíduo obtido pelo modelo MBI e MBI-2, variando o parâmetro N .	53
3.15	Comparação entre o resíduo obtido pelo modelo MBI e MBI-2, variando o parâmetro β .	54
3.16	Comparação entre o resíduo obtido pelo modelo MBI e MBI-2, variando o parâmetro μ .	55
4.1	Comparação entre MBI-2 e modelo SIR	58
4.2	Simulação de Monte Carlo da flutuação do modelo MBI-2	59
4.3	Topologia de uma Rede MLP.	60
4.4	Estimação do resíduo obtido pela rede neural para a classe suscetíveis	62
4.5	Estimação do resíduo obtido pela rede neural para a classe infectados	63
4.6	Modelo SIR normalizado	64
4.7	Estimação do MBI-2: média e um desvio	65
4.8	MBI-2 incorporando flutuações estocásticas em situações aleatórias.	66
4.9	Custo computacional do MBI-2 como função do tamanho da população	67
5.1	Tempos para erradicação no caso do Sistema 1, com população de 300 indivíduos.	71
5.2	Tempos para erradicação no caso do Sistema 1, com população de 700 indivíduos.	72
5.3	Tempos para erradicação no caso do Sistema 3, com população de 300 indivíduos.	73
5.4	Tempos para erradicação no caso do Sistema 3, com população de 700 indivíduos.	74
5.5	Tempos médios para erradicação no caso do Sistema 1, com populações de 100, 300 e 700 indivíduos.	75
5.6	Tempos médios para erradicação no caso do Sistema 2, com populações de 100, 300 e 700 indivíduos.	76
5.7	Tempos médios para erradicação no caso do Sistema 3, com populações de 100, 300 e 700 indivíduos.	77
6.1	Transição de estado no modelo MBI-2	80
6.2	Algoritmo do processo de infecção	82
6.3	Rede regular: indivíduo analisado e seus 8 vizinhos adjacentes	82
6.4	Rede regular: indivíduo analisado e seus 24 vizinhos adjacentes	83

6.5	Evolução de uma epidemia por meio do MBI-2: contato apenas local	84
6.6	Comparação entre MBI-2: contato apenas local, considerando 8 vizinhos e SIR	85
6.7	Comparação entre MBI-2: contato apenas local, considerando 24 vizinhos e SIR	86
6.8	Algoritmo para geração de uma rede aleatória	87
6.9	Histograma de uma rede aleatória	88
6.10	MBI-2 com os contatos estabelecidos por meio de redes aleatórias	89
6.11	Histograma de uma rede sem escala	91
6.12	MBI-2 com os contatos estabelecidos por meio de redes sem escala	92
6.13	Simulação dos 4 modelos simultaneamente: 8 vizinhos adjacentes	93
6.14	Simulação dos 4 modelos simultaneamente: 24 vizinhos adjacentes	94

Lista de Tabelas

2.1	Estimativa de R_0 para algumas epidemias	11
3.1	Probabilidades de transição de estado	43
4.1	Erro Quadrático Médio: Treinamento	61
4.2	Erro Quadrático Médio: Validação	62

Lista de Símbolos

C_n	característica de um indivíduo;
D_I	desvio padrão do resíduo entre o modelo SIR e MBI para a classe de infectado;
D_S	desvio padrão do resíduo entre o modelo SIR e MBI para a classe de suscetível;
E	valor esperado;
I	indivíduos infectados;
I_0	condição inicial para os indivíduos suscetíveis;
$I_{m,t}$	representação matemática de um indivíduo no MBI;
M	número de nós;
N	número de indivíduos de uma população;
P	ponto fixo de um sistema;
P_t	população de indivíduos no instante t do MBI;
R	indivíduos recuperados;
R_0	condição inicial para os indivíduos recuperados;
R_o	taxa básica de reprodução;
S	indivíduos suscetíveis;
S_0	condição inicial para os indivíduos suscetíveis;
a_u	variável aleatória com distribuição uniforme, contida entre os valores 0 e 1;
e	erro associado a determinada camada de uma RNA;
$f(.)$	função de ativação de uma RNA;
i	proporção de indivíduos infectados em uma população de tamanho N ;

k	número de conexões de uma rede complexa;
m	tamanho da população no MBI;
n	número de características de um indivíduo no MBI;
p_i	proporção de indivíduos infectados;
r	proporção de indivíduos recuperados em uma população de tamanho N ;
s	proporção de indivíduos suscetíveis em uma população de tamanho N ;
u	saída linear referente a determinada camada de uma RNA;
v	taxa de vacinação do modelo SIR;
y	saída encontrada em uma RNA;
y_d	saída desejada em uma RNA;
Δ_t	intervalo de tempo;
\mathbb{R}	espaço dos número reais;
β	taxa de transmissão de novos infectados como consequência do contato entre os infectados e suscetíveis;
β_I	percentual dos contatos que infectam um indivíduo suscetível;
γ	força de infecção definida como a taxa per capita de aquisição de infecção;
ϵ	erro quadrático médio;
η	constante de proporcionalidade correspondente a taxa de aprendizado de uma RNA;
μ	taxa de novos suscetíveis por unidade de tempo;
σ_i	desvio padrão do resíduo entre o modelo SIR e MBI em cada instante de tempo para a classe de indivíduos infectados;
σ_s	desvio padrão do resíduo entre o modelo SIR e MBI em cada instante de tempo para a classe de indivíduos suscetíveis;
ω	peso associado a determinada camada de uma RNA;
Δ	área triangular no plano de fases si ;
\bar{I}	média do resíduo entre o modelo SIR e MBI para a classe de infectado;
\bar{S}	média do resíduo entre o modelo SIR e MBI para a classe de suscetível;
\bar{x}_i	média do resíduo entre o modelo SIR e MBI em cada instante de tempo para a classe de indivíduos infectados;
\bar{x}_s	média do resíduo entre o modelo SIR e MBI em cada instante de tempo para a classe de indivíduos suscetíveis.

Lista de Abreviações

AC	autômatos celulares;
AIDS	síndrome da imunodeficiência adquirida (acquired immunodeficiency syndrome);
HIV	vírus da imunodeficiência humana (human immunodeficiency virus);
MBI	modelo baseado em indivíduos;
MBI-2	modelo baseado em indivíduos (versão 2);
OMS	organização mundial da saúde;
SIR	modelo suscetível, infectado, recuperado;
SARS	síndrome aguda respiratória (severe acute respiratory syndrome);
RNA	redes neurais artificiais;
ut	unidades de tempo.

Introdução

A história da sociedade humana é marcada por diversas adversidades e desafios na busca pela sobrevivência. O clima, as guerras, os predadores sempre foram uma preocupação da humanidade. Porém, nenhum outro fator traz tanto temor à sociedade quanto as epidemias. O número de mortes provocado pelas maiores epidemias de todos os tempos é impreciso, mas é incomparavelmente maior do que o número de mortes provocado por todas as guerras (Anderson e May, 1992).

Doenças infecciosas afligem a sociedade humana desde tempos remotos. Nenhum outro exemplo sintetiza melhor o efeito desastroso de doenças infecciosas do que a peste negra que levou a morte de um quarto da população da Europa durante os anos de 1347 a 1350 (Alonso, 2004; Anderson e May, 1992). Também na Europa, doenças infecciosas trazidas por estrangeiros tais como sarampo, varíola, gripe e peste bubônica foram responsáveis pela exterminação de grupos étnicos, os quais não haviam entrado em contato com estas doenças anteriormente, portanto não haviam adquirido imunidade (Alonso, 2004). Outras epidemias causaram milhões de mortes, como a epidemia mundial da gripe, que morreram cerca de 20 milhões de pessoas (Cox et al., 2003).

Em tempos mais recentes, o vírus HIV passou a ter um significativo impacto nos índices de mortalidade tanto em países ricos quanto em países pobres. Estima-se 18 milhões de mortes causadas pela AIDS e o aparecimento de mais de 30 mil novos casos a cada ano (Schwartlander et al., 2000). No Brasil, desde a identificação do primeiro caso de aids, em 1980, até junho de 2007, já foram identificados cerca de 474 mil casos da doença (Ministério da Saúde, 2008b).

Atualmente a epidemia de dengue é um dos principais problemas de saúde pública no mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima

que 80 milhões de pessoas se infectem anualmente. Cerca de 550 mil doentes necessitam de hospitalização e 20 mil morrem em consequência da dengue (Ministério da Saúde, 2008a).

Portanto, métodos que possam auxiliar no desenvolvimento de estratégias de prevenção e de controle de doenças de forma a aumentar sua eficácia e reduzir custos tornam-se cada vez mais necessários. A autora acredita que as investigações e formulações a serem realizadas neste trabalho possam contribuir para amenizar os efeitos causados por algumas epidemias.

1.1 Objetivos

A necessidade de compreender a proliferação de doenças do ponto de vista dinâmico fez surgir uma nova área da ciência: a epidemiologia matemática (Yang, 2001). A epidemiologia matemática propõe modelos que possam ajudar a traçar políticas de controle dessas doenças. Um dos modelos mais estudados é o modelo compartimental denominado SIR (Suscetível - Infectado - Recuperado) (Kermack e McKendrick, 1927). O modelo SIR permite analisar determinadas características de doenças infecciosas, tais como as constantes de tempo características da fase epidêmica, o patamar endêmico, e a existência de limiares nas taxas de propagação para possibilitar a erradicação de doenças infecciosas pelo mecanismo de extinção dos pontos fixos não-nulos (Hethcote, 2000).

Entretanto, o modelo SIR não é capaz de explicar a persistência ou erradicação de doenças infecciosas (Keeling e Grenfell, 2002; Grimm, 1999) nos casos em que os modelos de equações diferenciais apresentam pontos fixos positivos. A principal razão para isso é que o modelo SIR considera a distribuição de indivíduos espacial e temporalmente homogênea (Hethcote, 2000), a partir da premissa de que o tamanho da população seja tão grande a ponto de permitir a aproximação por variáveis contínuas dos diversos compartimentos.

Uma abordagem para lidar com a questão de populações heterogêneas, estudado em ecologia, os chamados Modelos Baseados em Indivíduos, MBI (ou IBM, do *inglês Individual Based Model*) (Nepomuceno, 2005) estão em crescente estudo. Segundo Grimm (1999), "cada indivíduo é tratado como uma entidade única e discreta que possui idade e ao menos mais uma

propriedade que muda ao longo do ciclo da vida, tal como peso, posição social, entre outras”.

Portanto a fim de se obter um modelo que seja mais adequado à propagação de doenças infecciosas os seguintes aspectos são investigados neste trabalho:

1. Validar o modelo MBI proposto por Nepomuceno (2005) comparado com o clássico Modelo SIR por meio de simulação de Monte Carlo¹ em situações aleatoriamente diferentes e elaboração de uma nova versão, MBI-2, em que foram feitas algumas modificações nas premissas do MBI, a fim de obter-se um modelo mais aproximado ao modelo SIR. Nesse item, verificou-se como algumas características epidemiológicas podem influenciar no comportamento do modelo, tais como, variação dos parâmetros e tamanho da população.
2. Incorporar ao modelo SIR, o comportamento estocástico observado no MBI-2, de modo a reduzir o custo computacional da simulação de epidemias. A idéia é que o modelo SIR e o MBI-2 possuem ambos o mesmo comportamento médio, diferindo apenas no que diz respeito à flutuação estocástica ao redor desta média. Tal flutuação estocástica, entretanto, não obedece a uma distribuição de probabilidade fixa, uma vez que a mesma é dependente do estado (isso decorre da não-linearidade do modelo). A proposta apresentada aqui é que tal comportamento estocástico seja “aprendido” por uma rede neural, a partir da simulação do MBI-2. Uma vez aprendido, o comportamento estocástico pode ser superposto a uma simulação de um modelo SIR, o que viabiliza a simulação eficiente da evolução de uma epidemia, incorporando a estocasticidade do processo.
3. Modelar o MBI-2, incorporando a vacinação para analisar exatamente uma das questões sobre as quais o modelo SIR torna-se incapaz de produzir análises significativas: a erradicação de doenças em pequenas populações. Deve-se notar que, a respeito dessa questão, o modelo SIR e o modelo MBI-2 podem produzir conclusões até mesmo opostas: nos casos em que o modelo SIR indicar que há a ocorrência de um patamar endêmico, e que a doença portanto não irá se

¹Esse método consiste em simular o modelo muitas vezes e em situações aleatoriamente diferentes e analisar o conjunto de dados obtidos.

extinguir naturalmente, o modelo MBI-2 irá prever uma flutuação estocástica ao redor de tal patamar endêmico. Essa flutuação estocástica, à semelhança de um processo de Markov, irá necessariamente indicar que em algum momento a epidemia irá se erradicar quando ocorrer a passagem por zero do número de infectados. Em tais situações, cabe extrair do modelo a informação a respeito do *tempo médio até a erradicação*, assim como da *variação* do tempo de erradicação ao redor desse tempo médio.

4. Modelar a propagação de uma epidemia incorporando ao MBI-2 a estrutura de redes regulares de contatos, modelados por meio de Autômatos Celulares, na qual cada indivíduo tem um número de contatos igual e a transmissão é estritamente local e redes complexas a partir do modelo de redes aleatórias proposta por Erdős e Rényi (1959), em que os contatos entre os indivíduos são determinados aleatoriamente e redes sem escala proposta por Barabási e Albert (1999), em que alguns indivíduos têm maior número de contatos que outros, obedecendo a uma distribuição chamada de lei de potência. A análise da propagação de epidemias por meio de redes permite analisar diversas situações de interesse na dinâmica de epidemias.

Revisão de Literatura

2.1 Epidemiologia Matemática

A epidemiologia matemática fundamenta-se em hipóteses matemáticas que quantificam alguns aspectos biológicos da propagação de epidemias. Para isso, será apresentado o processo de desenvolvimento de modelagem matemática, especificamente para descrever as infecções de transmissão direta. Este tipo de transmissão é baseada em infecções viróticas ou bacterianas, cuja disseminação ocorre diretamente, através do meio físico, quando se dá um contato apropriado entre os indivíduos suscetíveis (aqueles que não tiveram contato com o vírus) e os indivíduos infectantes, isto é os que apresentam em seus organismos concentrações razoáveis de vírus e, assim, estejam eliminando para o ambiente. Não são considerados aqui, doenças que exigem um vetor transmissor (mosquito, no caso de dengue) da infecção (Yang, 2001).

Os modelos matemáticos procuram fornecer informações sobre dois parâmetros epidemiológicos relevantes: a *força de infecção* e a *razão de reprodutibilidade basal*.

A incidência (número de novos casos por unidade de tempo) de uma doença, ou taxa com que a doença se propaga pela população, recebe o nome de *força de infecção*. A estimativa desta força de infecção é a grande tarefa dos epidemiologistas, pois é ela que vai determinar não somente a dimensão da propagação de uma doença infecciosa como também o esforço necessário para combatê-la.

A força de infecção depende somente do número de indivíduos infectantes, e não do número de indivíduos suscetíveis, pois ela indica o grau de contaminação do ambiente pelos vírus eliminados por todos indivíduos infectantes (Yang, 2001).

A *razão de reprodutibilidade basal*, comumente designado por R_0 , é definida, no caso de doenças infecciosas, como sendo o número de casos secundários que um caso primário é capaz de produzir em uma população totalmente suscetível (Hethcote, 2000).

O efeito da introdução de uma vacinação em uma comunidade é justamente a diminuição no valor da infecção, levando, eventualmente, a uma erradicação da doença. Observe que a diminuição da força de infecção é devida a passagem de indivíduos do estado suscetível para imune sem passar pelo estado infeccioso. Como consequência desse declínio no número de indivíduos suscetíveis e, também, na força de infecção, tem-se a diminuição do número de casos secundários gerados por um indivíduo infectante (Anderson e May, 1992). Portanto os modelos epidemiológicos têm se mostrado uma importante ferramenta para compreender e analisar o comportamento de epidemias.

2.2 Modelos SIR

O modelo epidemiológico SIR (Kermack e McKendrick, 1927) é um dos modelos mais utilizados para representação de doenças infecciosas. A partir deste modelo são retiradas as premissas básicas para a construção conceitual dos demais modelos.

O modelo SIR é composto por equações diferenciais e utiliza a estratégia de compartimentos (Kermack e McKendrick, 1927). Esse modelo epidemiológico analisa a disseminação de doença numa população. O modelo divide a população em três compartimentos, ou classes:

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

A Figura 2.1 representa o diagrama esquemático do modelo epidemiológico SIR. A incorporação de novos suscetíveis por unidade de tempo é dada pela taxa μ (taxa de natalidade) e morrem a uma taxa d (taxa de mortalidade). Os indivíduos infectados possuem uma taxa α adicional à sua taxa de mortalidade, a taxa de letalidade. O coeficiente de transmissão

β determina a taxa em que novas infecções surgem como consequência do contato entre suscetíveis e infectados e γ é a taxa com que os infectados tornam-se recuperados.

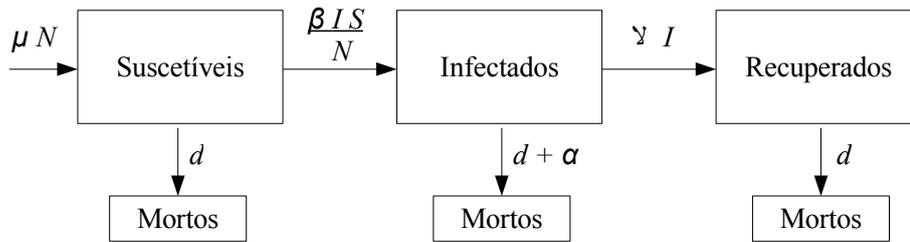


Figura 2.1: Representação esquemática do modelo SIR.

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

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

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

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

A Figura 2.2 ilustra a simulação do modelo SIR para as classes de indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados para o caso de persistência da doença infecciosa.

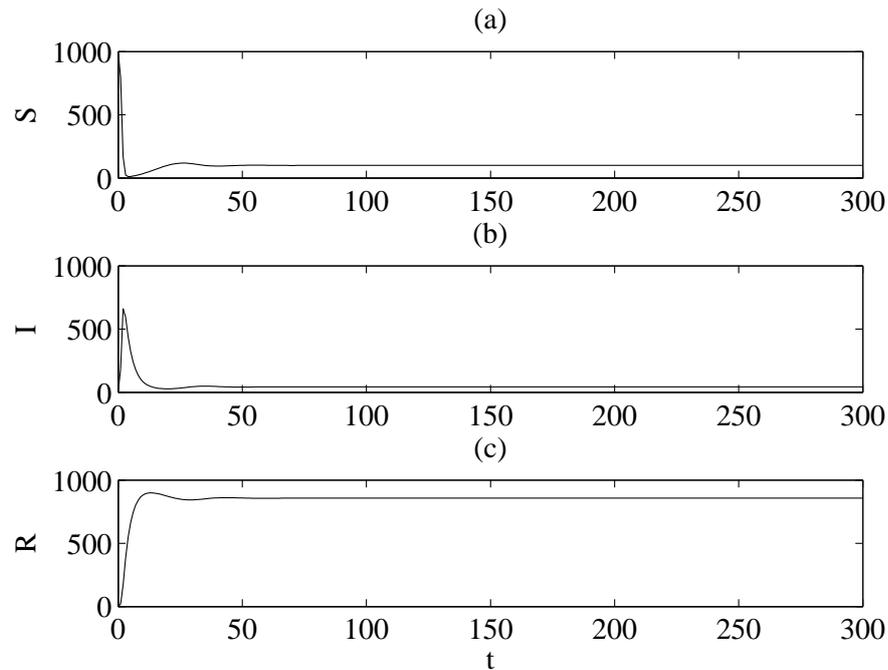


Figura 2.2: Simulação do modelo SIR.

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

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

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

Dessa forma o tamanho da população se encontra normalizado, ou seja,

$N = 1$, e a classe de recuperados pode ser determinada por: $r = 1 - s - i$.

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

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= f(s,i) = 0; \\ \frac{di}{dt} &= g(s,i) = 0.\end{aligned}\tag{2.3}$$

Por meio da Equação (2.3), obtém-se os seguintes pontos fixos para o modelo SIR:

$$\begin{aligned}P_1(s_{f1}, i_{f1}) &= (1,0); \\ P_2(s_{f2}, i_{f2}) &= \left(\frac{\mu+\gamma}{\beta}, \frac{\mu}{\mu+\gamma} - \frac{\mu}{\beta}\right).\end{aligned}\tag{2.4}$$

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

A área triangular Δ no plano de fases $s \times i$ é expressa por:

$$\Delta = \{(s,i) \mid s \geq 0, i \geq 0, s + i \leq 1\}\tag{2.5}$$

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

Analisa-se as soluções de (2.2) por meio do conceito da taxa básica de reprodução, R_0 , que é definida como o número médio de infecções secundárias produzidas quando um indivíduo infectado é introduzido em uma população inteiramente suscetível (Hethcote, 2000). Considere a taxa básica de reprodução definida por:

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

Teorema 2.2.1: Segundo Hethcote (2000), seja $(s(t), i(t)) \subset \Delta$ solução de (2.2). Se $R_0 \leq 1$ ou $i_0 = 0$, as trajetórias das soluções que iniciarem em Δ atingirão a situação de erradicação da doença $s = 1$ e $i = 0$. Se $R_0 > 1$, as trajetórias das soluções com $i_0 > 0$ atingirão um equilíbrio endêmico dado

por $s = 1/R_0$ e $i = \mu(R_0 - 1)/\beta$.

A Figura 2.3 (a) e (b) ilustra as duas possibilidades apresentadas no Teorema 2.2.1. Se $R_0 \leq 1$, o número de infectados tende a zero, Figura 2.3(a). Se $R_0 > 1$, o número de infectados tende ao equilíbrio endêmico, Figura 2.3(b) (Hethcote, 2000).

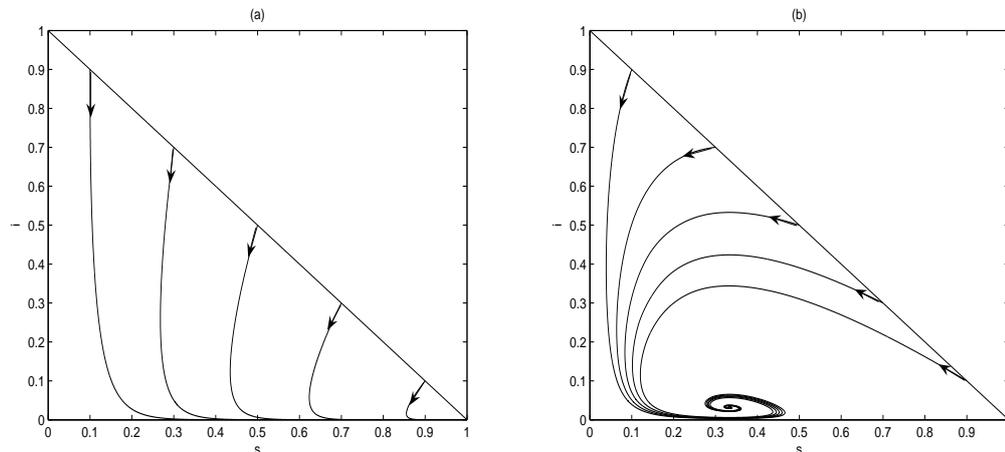


Figura 2.3: Plano de fases do modelo SIR.

Plano de fases do modelo SIR para as duas situações apresentadas no Teorema 2.2.1: Os parâmetros comuns da simulação são: $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$. As condições iniciais foram escolhidas dentro da área triangular Δ . (a) Situação de erradicação da doença: $\beta = 0,175$ e $R_0 = 0,5$. (b) Equilíbrio endêmico: $\beta = 1,05$ e $R_0 = 3$. Rotina: sir-plano-fases.m

A Tabela 2.1 mostra alguns valores de R_0 para algumas doenças infecciosas durante algumas epidemias. Nota-se a grande diferença do R_0 entre países ricos e pobres para a mesma doença infecciosa.

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

Tabela 2.1: Estimativa de R_0 para algumas epidemias.
 Valores estimados da taxa básica de reprodução, R_0 , para alguns tipos de doenças infecciosas durante algumas epidemias (Anderson e May (1992), p.70).

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

2.3 Modelo SIR Incorporando Vacinação

É possível intervir na propagação de doenças infecciosas por meio de campanhas de vacinação, isolamento de indivíduos infectados até ações públicas de saneamento e combate à desigualdade social, entre outras. Em particular o efeito na dinâmica do modelo SIR da vacinação é dado por Hethcote (2000):

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \mu N - \mu S - \frac{\beta IS}{N} - vS \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta IS}{N} - \gamma I - \mu I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R + vS\end{aligned}\tag{2.7}$$

em que v representa a taxa de vacinação.

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

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

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

A Figura 2.4 ilustra o modelo SIR para três valores de vacinação ($v = 0,4$, $v = 0,5$ e $v = 0,6$) para a classe de suscetíveis e infectados.

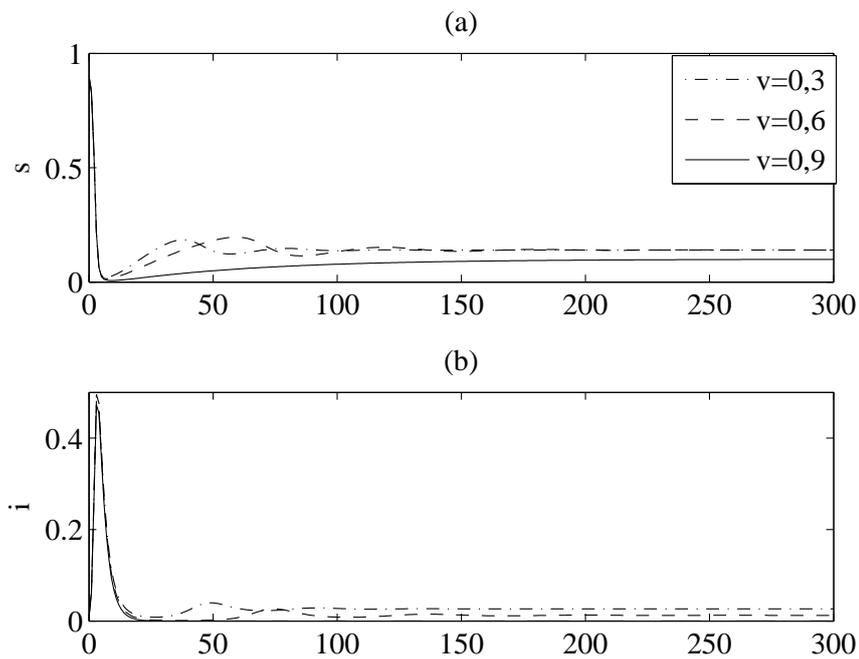


Figura 2.4: Gráfico Modelo SIR com vacinação.

Gráfico Modelo SIR com vacinação: a) Suscetível. b) Infectado. em que $v = 0,3$ (- . - .), $v = 0,6$ (- - -) e $v = 0,9$ (—) c) Recuperado. Os parâmetros utilizados foram: $N = 1$, $\Delta t = 0,1$, $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$, $\beta = 2,5$. A condição inicial foi $s_0 = 0,90N$, $i_0 = 0,01N$. Rotina: sirvas.m.

2.4 Modelo MBI

Para avaliar computacionalmente a propagação de epidemias, Nepomuceno (2005) propôs um modelo em que cada indivíduo apresenta características únicas e discretas denominado Modelo Baseado em Indivíduos (MBI), tendo como referência o modelo SIR.

2.4.1 Premissas Epidemiológicas

A seguir são apresentadas algumas premissas utilizadas para formulação do MBI (Nepomuceno, 2005; Nepomuceno et al., 2006). Essas premissas baseiam-se no modelo SIR. As premissas são as seguintes:

1. *População constante.* Como se deseja realizar comparações com o modelo SIR utilizado neste trabalho, optou-se por utilizar a população constante de tamanho m .
2. *Características do indivíduo.* Um indivíduo é caracterizado por um conjunto de n características.
3. *Categorias de indivíduos.* Há três categorias para um indivíduo: 0 (suscetível), 1 (infectado) e 2 (recuperado).
4. *Mudança de categoria.* Uma vez em uma categoria, o indivíduo pode mudar para uma outra categoria em cada instante de tempo. Neste trabalho, adotou-se a transição discreta. As transições podem ocorrer em uma das seguintes formas:
 - a) $0, 1, 2 \rightarrow 0$. Isso significa que o indivíduo morreu e um outro nasceu (para manter a população constante ver premissa 1). Caso o indivíduo não morra, pode ocorrer a transição do item b) ou c), descritas a seguir.
 - b) $0 \rightarrow 1$. Um indivíduo suscetível, ao encontrar com um indivíduo infectado, pode adquirir a doença e passar para a categoria 1.
 - c) $1 \rightarrow 2$. Um indivíduo infectado recupera-se e passa para a categoria 2.
5. *Distribuição estatística.* Para a mortalidade (e conseqüentemente nascimento) adotou-se a distribuição exponencial. Essa distribuição

também foi utilizada para a transição de recuperação Anderson e May (1992). Matematicamente, a distribuição exponencial é expressa por $f_1(x) = \mu e^{-\mu x}$ e $f_2(x) = \gamma e^{-\gamma x}$ para a mortalidade e recuperação, respectivamente.

6. *Processo de infecção.* Adotou-se que cada contato entre um indivíduo suscetível e um infectado pode provocar um novo indivíduo infectado seguindo uma distribuição uniforme. Isso significa dizer que $\beta_1\%$ dos contatos tornarão os indivíduos suscetíveis em infectados. A adoção desta premissa baseia-se no princípio de homogeneidade da população Hethcote (2000). O processo de transição dos indivíduos, de suscetível para infectado, é estocástico ao invés de determinístico, o que se acredita ser mais adequado para o estudo da propagação de doenças infecciosas.

2.4.2 Formulação Matemática

Um indivíduo é representado por

$$I_{m,t} = [C_1 \quad C_2 \quad \cdots \quad C_n], \quad (2.9)$$

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

$$P_t = [I_{1,t} \quad I_{2,t} \quad I_{3,t} \quad \cdots \quad I_{m,t}]^T, \quad (2.10)$$

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

Essa formulação é bastante genérica, permitindo incorporar várias características dos indivíduos. As características são:

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

- C_2 é a idade do indivíduo em anos. Sendo que em cada transição esse valor é adicionado de Δt .
- C_3 é a máxima idade em que o indivíduo viverá. No momento do nascimento do indivíduo é obtido por:

$$C_3 = -\mu \ln(a_u), \quad (2.11)$$

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

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

$$C_5 = -\gamma \ln(a_u), \quad (2.12)$$

em que γ é o período infectante.

C_4 e C_5 são desnecessárias para indivíduos suscetíveis e recuperados. Para estes casos são consideradas iguais a zero $\forall t$. Em cada instante de tempo, avalia-se o estado de cada indivíduo.

O modelo MBI apresentado na Figura 2.5 possui cinco indivíduos. As transições ocorrem em um intervalo de 1 unidade de tempo. São apresentados nos instantes, $t = 0$ e $t = 1$. $P_t = [I_{1,t} \ I_{2,t} \ I_{3,t} \ I_{4,t} \ I_{5,t}]^T$. Cada linha representa um indivíduo. Em cada instante de tempo, avalia-se o estado de cada indivíduo.

Cada transição é comentada a seguir:

$I_{1,0} \rightarrow I_{1,1}$. Esse indivíduo foi infectado. O período infectante durará 3 unidades de tempo (ut).

$I_{2,0} \rightarrow I_{2,1}$. Esse indivíduo suscetível morreu e, no modelo, é substituído por um indivíduo com $C_2 = 0$ e $C_3 = 54$ ut.

$I_{3,0} \rightarrow I_{3,1}$. Esse indivíduo tornou-se recuperado.

$I_{4,0} \rightarrow I_{4,1}$. Não houve alterações no estado epidemiológico dos indivíduos.

$I_{5,0} \rightarrow I_{5,1}$. Um indivíduo recuperado morre e nasce um novo indivíduo com estimativa de vida de 57 ut.

0	7	15	0	0	1	8	15	0	3
0	60	60	0	0	0	0	54	0	0
1	31	70	2	2	2	32	70	0	0
0	12	65	0	0	0	13	65	0	0
2	20	20	0	0	0	0	57	0	0
t=0					t=1				

Figura 2.5: Transições de estado em um MBI.

Transições de estado em um MBI. O modelo MBI apresentado possui cinco indivíduos. As transições ocorrem em um intervalo de 1 unidade de tempo. São apresentados dois instantes de $t = 0$ e $t = 1$. $P_t = [I_{1,t} \ I_{2,t} \ I_{3,t} \ I_{4,t} \ I_{5,t}]$.

2.4.3 Algoritmo do MBI

A população inicial é determinada de modo aleatório. Em cada instante de tempo, cada indivíduo é considerado e verifica-se por meio de distribuições probabilísticas qual a transição que ocorrerá. Após os N indivíduos serem avaliados, o tempo de simulação é incrementado em Δt , ou seja, $1ut$. O algoritmo termina quando o tempo de simulação atinge o valor final t_f . Utilizando a formulação matemática (item 2.4.2) e segundo o fluxograma descrito na Figura 2.6, realiza-se o algoritmo para o MBI.

A simulação do MBI é baseada na realização estocástica de alguns parâmetros. Como o MBI baseia-se no modelo SIR, acredita-se que haja uma certa equivalência entre esses modelos. Ao levar em conta que o modelo é discreto, pode-se atribuir a seguinte relação:

$$\beta_t = \Delta t \beta, \quad (2.13)$$

Essa relação é evidenciada numericamente, simulando simultaneamente o modelo SIR e o MBI. A Figura 2.7, apresenta esses resultados.

O MBI foi avaliado utilizando o método de Monte Carlo (Martinez e Martinez, 2002). Esse método consiste em simular o modelo inúmeras vezes e em situações aleatórias, ou seja, cada simulação é simulada aleatoriamente a idade, a expectativa de vida, o tempo de infecção e tempo de máximo da infecção para cada indivíduo. A Figura 2.8 consiste em avaliar todas as simulações em um único gráfico.

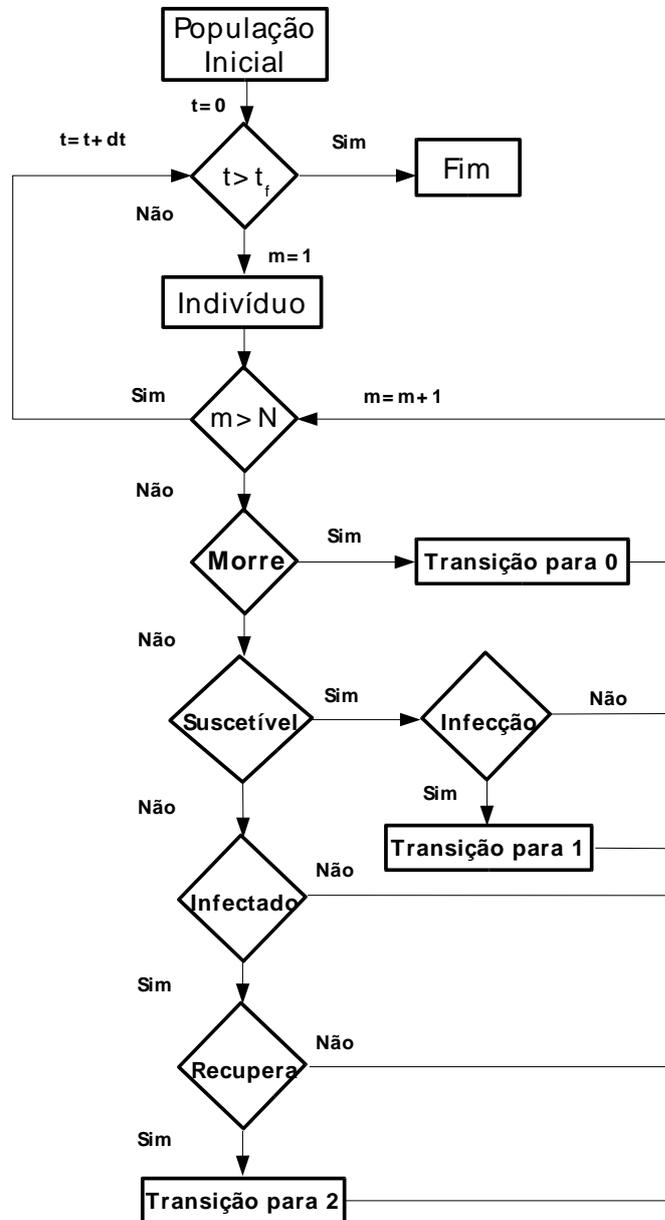


Figura 2.6: Fluxograma do MBI.

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

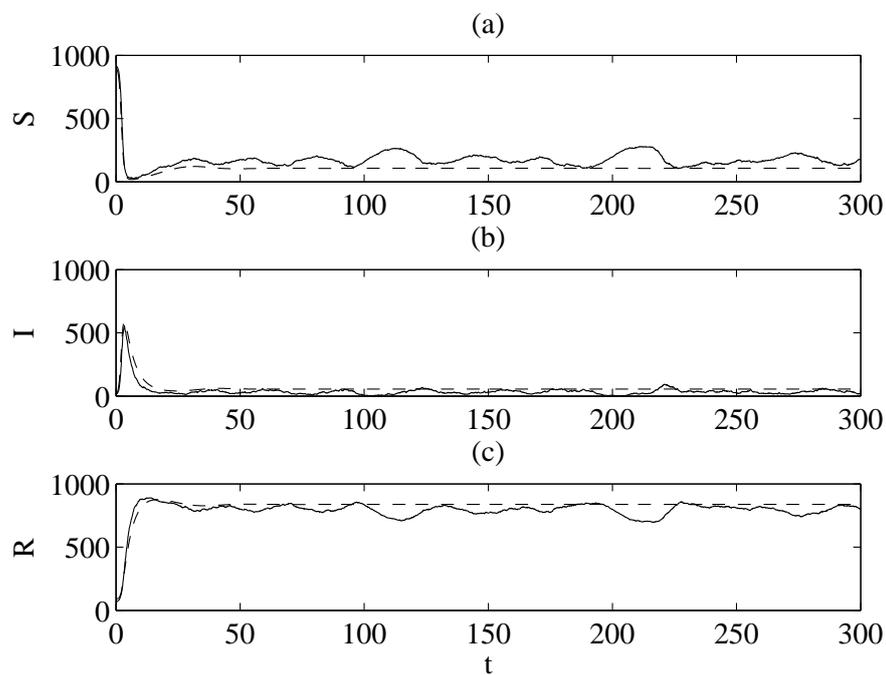


Figura 2.7: Comparação entre MBI e SIR.

Comparação entre MBI (—) e SIR (- - -) para um caso com persistência de infecciosos. Os parâmetros utilizados são: $N = 1000$, $\Delta t = 0,1$, $\gamma = 1/4$, $\mu = 1/60$, $\beta = 2,5$, $\beta_I = 0,25$. (a) Suscetível. (b) Infectado. (c) Recuperado. Rotina: mbi.m

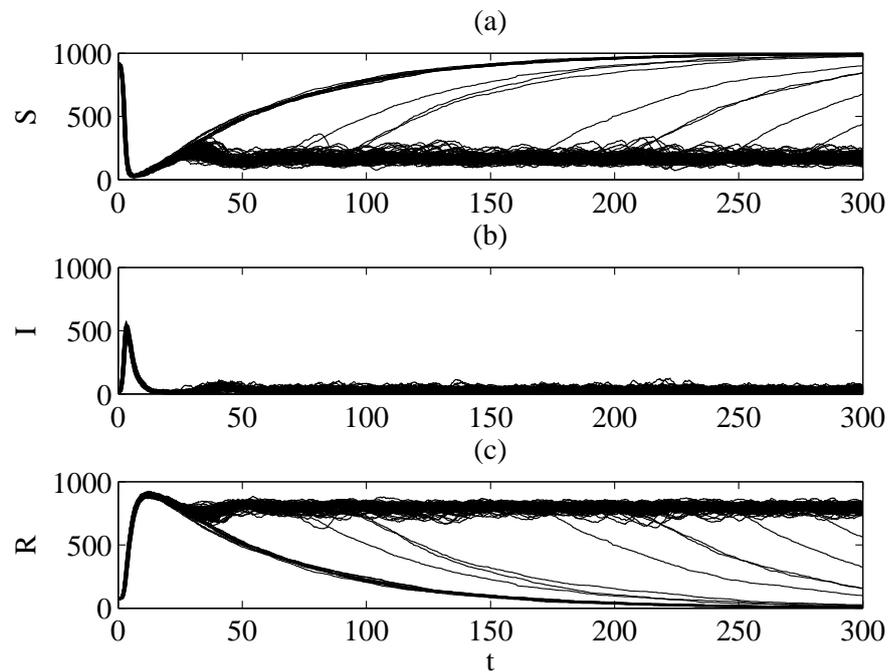


Figura 2.8: Simulação Monte Carlo do MBI.

Simulação Monte Carlo do MBI para um caso com persistência de infecciosos. Os parâmetros utilizados foram: $N = 1000$, $\Delta t = 0,1$, $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/4$, $\beta_1 = 0,20$. A condição inicial foi $S_0 = 0,9N$, $I_0 = 0,01N$ e $R_0 = N - S_0 - I_0$. Em $t = 0$, C_2 foi obtido com $0,25\mu$ e C_4 , com $0,25\gamma$. Rotina: `mcmbi.m`

Ao comparar o comportamento descrito pelos modelos SIR e MBI, demonstrado na Figura 2.7, percebe-se que o número de indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados comportam-se de modo semelhante. Em ambos modelos, a população *oscila* em torno de um valor que corresponde ao ponto fixo. Uma diferença marcante ocorre em regime permanente. Nessa situação, enquanto no modelo SIR o número de suscetíveis, infectados e recuperados se estabilizam em um valor fixo, no MBI permanecem com flutuação característica de modelos estocásticos. Isso conduz à probabilidade não-nula de que possa ocorrer uma erradicação da doença, essa afirmativa fica clara ao observar a Figura 2.8. Observe na 2.8(b), que resalta o efeito da aleatoriedade, em que alguns casos a doença se erradica, o que resulta em um aumento do número de indivíduos suscetíveis, 2.8(a) e diminuição do número de infectados, 2.8(c). Esse é um fato importante, pois mesmo em uma situação que o modelo tenha parâmetros que o levem a uma situação endêmica, pode haver a erradicação da doença. Esse cenário não é possível de ser constatado usando o modelo SIR.

Observa-se também, na simulação de Monte Carlo da Figura 2.8, comportamentos dinâmicos diversificados, variando aleatoriamente as populações iniciais.

2.5 Redes Perceptron de Múltiplas Camadas

Redes neurais são mecanismos capazes de reproduzir o comportamento de funções não-lineares arbitrárias, sendo que seu ajuste é feito a partir de amostras dos pares entrada-saída da função que se deseja modelar.

Para solucionar problemas não-lineares e de maior complexidade que são inerentes à maioria das situações e problemas reais, são necessários a utilização de estruturas com características não-lineares. As não-linearidades são incorporadas a modelos neurais através das funções de ativação (não-lineares) de cada neurônio da rede e da composição da sua estrutura em camadas sucessivas. Assim, a resposta da camada mais externa da rede corresponde à composição das respostas dos neurônios das camadas anteriores. À rede neural de múltiplas camadas composta por neurônios com funções de ativação sigmoideal nas camadas intermediárias dá-se o nome de Perceptron de Múltiplas Camadas (MLPs - *Multilayer Perceptron*) (Rumelhart et al., 1986; Braga et al., 2000).

O algoritmo de treinamento de redes MLPs mais popular é o *error back-propagation* ou retropropagação de erros que através da soma ponderada dos erros da camada de saída, os erros calculados com base no conjunto de treinamento voltam para trás para permitir o ajuste das camadas intermediárias (Haykin, 1998).

De acordo com a Figura 2.9 um neurônio j possui uma saída linear u_j , correspondente à soma ponderada de suas entradas, e uma saída, normalmente não-linear, y_j obtida após a aplicação da função de ativação sobre u_j , ou seja, $y_j = f(u_j)$.

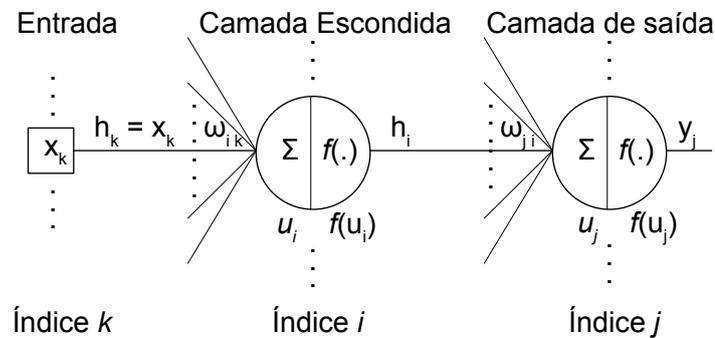


Figura 2.9: Esquema da rede MLP e os índices associados
Esquema da rede MLP em que j corresponde ao neurônio da camada de saída, i corresponde ao neurônio da camada de intermediárias e k refere-se à camada de entrada.

O erro de um neurônio de saída j da iteração n é dado por:

$$e_j(n) = y_d^j(n) - y_j(n), \quad (2.14)$$

em que y_d refere-se a saída desejada e y corresponde a saída obtida pela rede, sendo a soma dos erros quadráticos de todos os neurônios da camada de saída na iteração n é definida por:

$$\epsilon(n) = \frac{1}{2} \sum_j e_j^2(n) \quad (2.15)$$

A saída do neurônio j da camada de saída é definida por:

$$u_j(n) = \sum_i h_i(n) \omega_{ji}(n) \quad (2.16)$$

sendo i referente à camada escondida, h_i refere-se a entrada associada ao seu peso ω_{ji} . O erro do neurônio j pode ser escrito como $e_j(n) = y_d^j(n) - f(u_j(n))$.

O ajuste da camada de saída é dado por:

$$\Delta\omega_{ji}(n) = -e_j(n)f'(u_j(n))h_i(n) \quad (2.17)$$

em que $f'(u_j(n))$ refere-se a derivada da função de ativação do neurônio j da camada de saída.

E o ajuste da camada escondida é dada por:

$$\Delta\omega_{ik}(n) = \eta e_i(n)h'(u_i(n))x_k(n) \quad (2.18)$$

em que $h'(u_i(n))$ corresponde a derivada da função de ativação do neurônio i da camada escondida, η é uma constante de proporcionalidade correspondente a taxa de aprendizado. O termo $e_i = \sum_j e_j(n)f'(u_j(n))\omega_{ji}(n)$ corresponde a uma medida do erro do neurônio i da camada escondida.

As redes neurais serão utilizadas neste trabalho para modelar a relação entre o ponto no espaço de estado do modelo SIR e a função de distribuição de probabilidades associada a este ponto. Assim se pretende que seja possível incorporar características estocásticas ao modelo SIR.

2.6 Redes Complexas

Recentemente tem-se observado a importância do estudo de sistemas complexos, em particular às redes de conexões ou redes complexas. Diversas estruturas organizadas em redes estão presentes em nosso cotidiano. Alguns dos exemplos mais conhecidos de redes reais são:

- **Redes Sociais:** uma rede social é a caracterização de um conjunto de pessoas ou grupos de pessoas, ligados entre eles por relações que podem ser profissionais, familiares ou outras (Milgram, 1967; Watts, 2003; Barabási e Bonabeau, 2003);
- **Redes Biológicas:** um grande número de sistemas biológicos pode ser representado como uma rede. Como por exemplo: a organização funcional das células (Barabási e Oltvai, 2004), a interação das proteínas no corpo humano (Jeong et al., 2001); a rede funcional do cérebro (Eguíluz et al., 2005);

- **Rede de Informação:** redes de informação ou de conhecimento são obtidas a partir de bases de conhecimento formal, um exemplo importante de uma rede de informação é a *World Wide Web*, onde os nós são os documentos disponíveis e os *links* fazem as ligações entre documentos (Albert et al., 1999). Outro exemplo de uma rede de informação é a rede das citações entre artigos científicos (Jaffe e Trajtenberg, 2002).

As representações gráficas de redes complexas auxiliam o seu estudo e, permitem uma rápida compreensão visual de sua natureza. Redes complexas pequenas podem ser analisadas através desta técnica e as características individuais de cada nó ou ligação podem ter interesse prático. Medidas estatísticas destas redes acrescentam pouca informação útil ao problema. No entanto, à medida que aumenta o porte das Redes Complexas, as afirmações anteriores começam a se inverter. Ao mesmo tempo em que a representação gráfica e a análise visual tornam-se mais difíceis ou completamente inviáveis, as estatísticas passam a ser relevantes (Newman, 2003).

Há de se considerar que o interesse em grandes Redes Complexas é relevante, pois estas, estão presentes em diversas situações reais, razão pela qual um significativo esforço tem sido feito recentemente para compreender melhor as características topológicas e funcionais destas redes.

Assim, a determinação de propriedades estatísticas de redes complexas passa a ser uma necessidade, a partir de extensas simulações, aplicação de métodos numéricos e ferramental matemático sofisticado (Barabási e Albert, 1999).

A seguir será abordada a teoria que fundamenta as redes que é a teoria dos grafos. Em seguida será apresentada uma generalização dessa teoria, que acabou gerando a teoria de redes regulares de contatos, modelados por meio de Autômatos Celulares (AC) e redes complexas a partir do modelo de redes aleatórias, teoria de mundo pequeno e redes sem escala.

2.6.1 Teoria dos Grafos

Grafos são definidos matematicamente como estruturas compostas por conjunto de vértices (nós) e por um conjunto de pares destes vértices (arestas). As arestas são freqüentemente usadas para indicar alguma espécie de

relação entre os nós que ligam, em conformidade com o problema modelado.

Um grafo é dirigido ou orientado quando as conexões entre os pares de vértices são orientadas, ou seja, tem direção, sentido de percurso e é não-dirigido ou não-orientado quando tais conexões não são orientadas. Só se pode utilizar o termo aresta quando o grafo é não-orientado e o termo arco para as conexões de grafos orientados. O grau de um vértice é definido como número de arcos incidentes no vértice, e se todos os vértices possuírem o mesmo grau tem-se um grafo regular (Watts, 1999; Newman, 2003).

A Figura 2.10 mostra um exemplo de um grafo não orientado composto por 12 nós e 10 arestas, foram utilizados pequenos círculos para denotar os vértices e linhas para indicar as arestas. Os nós isolados, ainda que não mantenham ligações com os demais, são parte integrante do grafo.

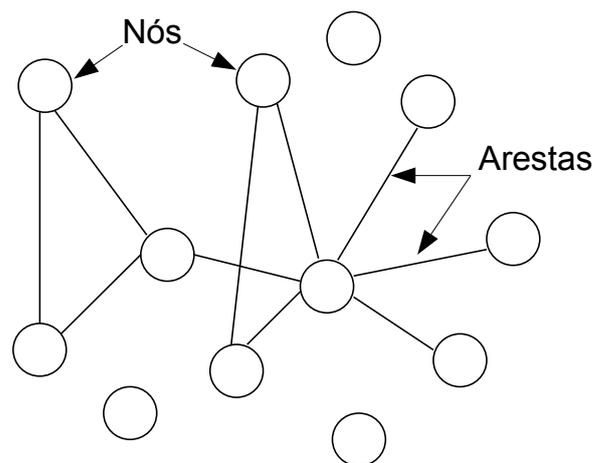


Figura 2.10: Ilustração de um grafo não-orientado
Ilustração de um grafo não-orientado composto por 12 nós e 10 arestas em que (o) representam os nós e (—) representam as arestas.

Para armazenar computacionalmente toda a informação de uma rede são utilizadas matrizes de adjacência. Uma rede de M nós tem uma matriz de adjacência de $M \times M$. Cada elemento da matriz de adjacência a_{ij} é igual ao número das ligações que conectam os nós i e j . Na Figura 2.11(a) temos uma rede não-dirigida e na Figura 2.11(b) uma rede dirigida. No caso da

Figura 2.11(a), os elementos a_{ij} da matriz são iguais a 1 se há uma ligação entre os vértices i e j e iguais a zero, caso contrário. Já no caso da Figura 2.11(b), os elementos da matriz a_{ij} são iguais a 1 se existe uma conexão dirigida do vértice i para o vértice j .

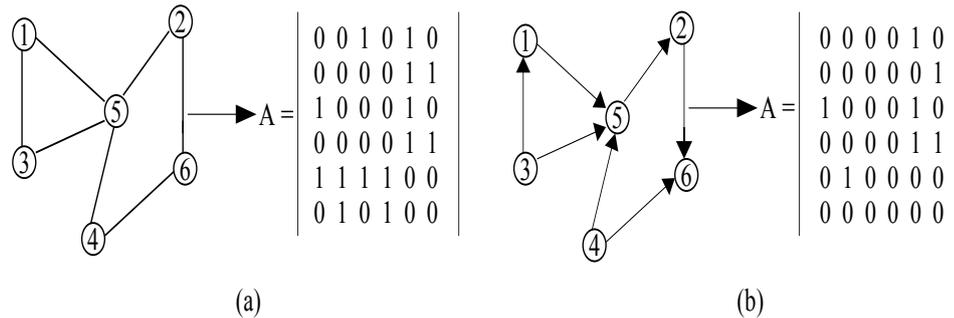


Figura 2.11: As redes complexas podem ser representadas por matrizes de adjacência.

As redes complexas podem ser representadas por matrizes de adjacência. Em (a) temos uma rede não-dirigida e em (b) uma rede dirigida. No caso (a), os elementos a_{ij} da matriz são iguais a 1 se há uma ligação entre os vértices i e j e iguais a zero, caso contrário. Já no caso (b), os elementos da matriz a_{ij} são iguais a 1 se existe uma conexão dirigida do vértice i para o vértice j .

2.6.2 Redes Regulares

As redes regulares de contatos podem ser modeladas por meio de Autômatos Celulares (AC) que foram introduzidos nos anos 50 pelo matemático Von Neumann (1966). Von Neumann (1966) estava interessado nas conexões entre Biologia e a Teoria dos Autômatos. Nos seus estudos, predominava a idéia do fenômeno biológico da auto-reprodução. A questão que ele apresentava era: "Que tipo de organização lógica é suficiente para um autômato ser capaz de reproduzir a si próprio?"

Uma variação dos autômatos de Von Neumann (1966) é apresentada por Wolfram (1994). Os AC de Wolfram são modelos matemáticos, representados por um vetor ou uma matriz de células idênticas e discretas,

onde cada célula tem seu valor ou estado. Os valores ou estados evoluem em passos de tempo discretos, de acordo com regras determinísticas que especificam os valores de cada célula em termos dos valores das células vizinhas.

Esta vizinhança bidimensional, conforme a Figura 2.12(a), é chamada de vizinhança de Von Neumann. A vizinhança bidimensional constituída da própria célula e suas 8 células vizinhas, ou seja, a vizinhança de Von Neumann mais as células nas diagonais, é chamada de vizinhança de Moore, Figura 2.12(b).

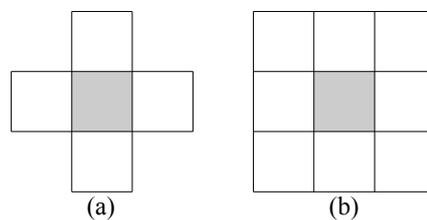


Figura 2.12: Modelos de Vizinhança. Modelos de Vizinhança bidimensional. (a) vizinhança de Von Neumann (b) vizinhança de Moore.

Segundo Wolfram (1994), ACs podem ser considerados como idealizações discretas das equações diferenciais parciais freqüentemente utilizadas para descrever sistemas naturais.

A principal característica dos AC é a facilidade com que podem ser implementados em virtude da simplicidade de sua formulação e o surpreendente retorno visual capaz de sugerir equilíbrios, órbitas, padrões complexos e estruturas organizadas como formações de ondas, entre outras. Apesar da simplicidade das regras de transição de estado, os AC podem fornecer muitas informações sobre a dinâmica temporal e espacial de sistemas biológicos, o que faz deste tipo de modelo uma alternativa importante na descrição de processos espaciais acoplados a interações locais (Peixoto, 2005).

2.6.3 Redes Aleatórias

Um dos primeiros estudos sobre os grafos e suas propriedades foi proposta por Erdős e Rényi (1959) e destacaram sua teoria sobre Grafos

Aleatórios (*random graphs*). Pensando sobre como se formariam as redes sociais, eles demonstraram que bastava uma conexão entre cada um dos convidados de uma festa, para que todos estivessem conectados ao final dela. Erdős e Rényi (1959) ainda atentaram para outro fato: quanto mais *links* eram adicionados, maior a probabilidade de serem gerados *clusters*, ou seja, grupos de nós mais conectados. Uma festa, portanto, poderia ser um conjunto de *clusters* (grupos de pessoas) que de tempos em tempos estabeleciam relações com outros grupos (rede). Entretanto, como esses nós se conectariam? Eles acreditavam que o processo de formação dos grafos era aleatório, no sentido de que esses nós se agregavam aleatoriamente. Dessa premissa, Erdős e Rényi (1959) concluíram que todos os nós, em uma determinada rede, deveriam ter mais ou menos a mesma quantidade de conexões, ou igualdade nas chances de receber novos *links*, constituindo-se, assim, como redes igualitárias. Para os autores, quanto mais complexa era a rede analisada, maiores as chances dela ser aleatória.

O modelo proposto por eles apresentava um conjunto de M vértices e k conexões escolhidas de maneira aleatória entre as $M(M - 1)/2$ conexões possíveis. Existem $C_M^k(M - 1)/2$ combinações de grafos possíveis e cada grafo é igualmente provável. Conseqüentemente, o número total de conexões é uma variável aleatória proporcional a probabilidade p e com valor esperado dado por:

$$E(k) = p \left(\frac{M(M - 1)}{2} \right) \quad (2.19)$$

Cada vértice do grafo é conectado aleatoriamente, assim, todos possuem a mesma probabilidade de se ligar por uma aresta, Figura 2.13(a), o número de arestas (conexões) em cada nó obedece a uma distribuição de Poisson, em que a maioria dos nós tem um número de ligações próximo da média, sendo pouco provável encontrar nós com o número de ligações significativamente maior ou menor do que a média, Figura 2.13(b).

O modelo Erdős e Rényi (1959), apesar de ser robusto para aplicação em diversas redes, não satisfaz a descrição de redes que apresentam crescimento contínuo, ou seja, não são inseridos novos nós a rede. Na Seção 2.6.5 abordaremos este tipo de rede.

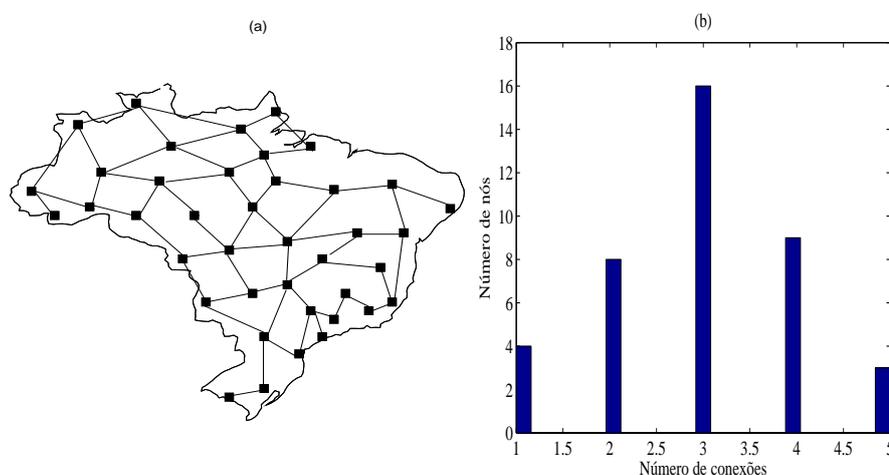


Figura 2.13: Ilustração de uma rede aleatória.

Ilustração de uma rede aleatória, em que todos os nós possuem a mesma chance de serem conectados. (a) Exemplificação de uma rede aleatória (b) Distribuição Poisson. Rotina: mapa.m

2.6.4 Redes Mundo Pequeno

O sociólogo Milgram (1967), observou que as redes sociais eram interdependentes umas das outras, ou seja, observou que todas as pessoas estariam interligadas umas às outras em algum nível. Então Milgram (1967) realizou um experimento em que enviava mensagens para algumas centenas de indivíduos selecionados aleatoriamente para que estes indivíduos encaminhassem para alguém próximo, com o objetivo de alcançar um indivíduo alvo em uma região geográfica distante. Ele verificou que são necessários em média seis indivíduos, incluindo ele, para fechar uma cadeia entre ele e o indivíduo destino. Isso indicaria que as pessoas estariam efetivamente, a poucos graus de separação umas das outras, ou seja, estaríamos, efetivamente, vivendo em um “mundo pequeno” (*Small World*).

A partir do experimento de Milgram (1967), Watts (2003) propôs um modelo de redes sociais que apresentava padrões altamente conectados, com o objetivo de formar poucas conexões entre cada indivíduo. Eles criaram um modelo semelhante ao de Erdős e Rényi (1959), onde os laços eram estabelecidos entre as pessoas mais próximas e alguns laços estabelecidos de modo aleatório, desta forma, transformavam a rede em um mundo

pequeno.

O modelo de Watts (2003) tinha início em uma rede regular de quatro vizinhos, com M vértices e cada vértice era conectado a k vizinhos. Em seguida, cada vértice era reconectado aleatoriamente com uma probabilidade p . Nesse processo, o número de vértices que são reconectados é igual a $pMk/2$. Quando p for igual a zero a rede é regular e quando p for igual a um a rede é aleatória, observe a Figura 2.14.

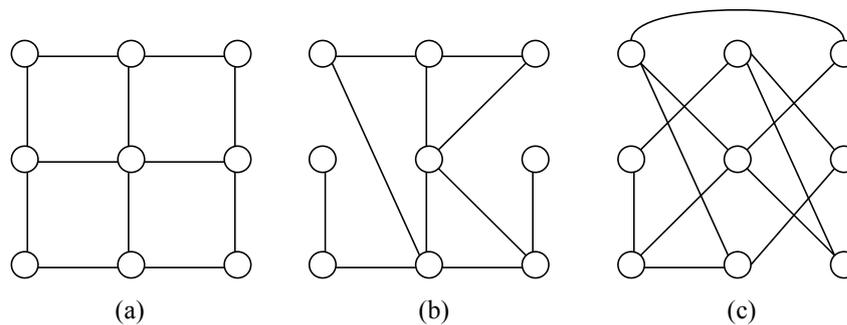


Figura 2.14: Ilustração de redes de mundo pequeno

Ilustração de redes de mundo pequeno para diferentes probabilidades de reconexão. (a) $p = 0$, rede regular. (b) $0 < p < 1$, rede de mundo pequeno. (c) $p = 1$, rede aleatória gerada por uma regular.

A distribuição de graus numa rede de mundo pequeno pode se assemelhar à distribuição de Gauss do grafo aleatório, isso indica que a rede é relativamente homogênea e os vértices têm aproximadamente o mesmo número de arestas (Albert e Barabási, 2002).

2.6.5 Redes Sem Escala

O primeiro problema da teoria de redes de mundo pequeno de Watts (2003) foi explicado por Barabási e Bonabeau (2003) pouco tempo após a publicação do trabalho. Watts (2003) tratava as suas redes sociais como redes aleatórias, ou seja, redes em que as conexões entre os nós (indivíduos) eram estabelecidas de modo aleatório, exatamente como Erdős e Rényi (1959) anos antes.

Porém muitas redes reais diferem das redes aleatórias pois apresentam uma distribuição de graus de conectividade diferentes. Barabási e Bona-

beau (2003) propuseram uma rede em que a distribuição de graus seguia uma lei de potência, ou seja, poucos vértices possuem muitas conexões e muitos vértices possuem poucas conexões. Como as leis de potência são livres de qualquer escala característica, estas redes são chamadas de “redes sem escala”, do inglês *Scale-Free Networks*.

Este tipo de rede é independente do número de elementos (M). Sua principal característica, que a diferencia da rede aleatória, é a probabilidade de conexão que é dada por (Barabási e Bonabeau, 2003)

$$P(k) = K^{-\gamma} \quad (2.20)$$

onde k é o coeficiente de conectividade ou número de conexões e o expoente γ varia aproximadamente entre 2 e 3 para a maioria das redes reais.

Uma rede livre de escala pode ser construída adicionando-se elementos progressivamente à rede existente através de conexões com os elementos já participantes da rede seguindo o princípio de conexão preferencial com a probabilidade sendo dada por:

$$P(k_i) = \frac{k_i}{\sum_{j=1}^M k_j} \quad (2.21)$$

em que k_i é o grau do nó i (número de conexões do nó i) e $\sum_{j=1}^M k_j$ é a soma dos graus de todos os nós.

Estas redes contêm alguns nós importantes, com um elevado número de conexões, considerados *hubs*. A Figura 2.15(a) ilustra uma rede sem escala e a Figura 2.15(b) ilustra a distribuição de probabilidade a qual obedece a Lei de Potência.

O processo de formação de uma rede sem escala a partir de dois nós até dez nós é ilustrado na 2.16, neste exemplo cada nó inserido na rede recebe uma conexão, baseado no princípio de conexão preferencial.

As redes sem escala são caracterizadas por serem observadas em uma infinidade de sistemas de naturezas diversas. Este tipo de redes tem importantes características: são robustas a ataques acidentais, mas são vulneráveis a ataques coordenados, pois se um vértice com muitas ligações for removido, muitos vértices poderão se desconectar da rede.

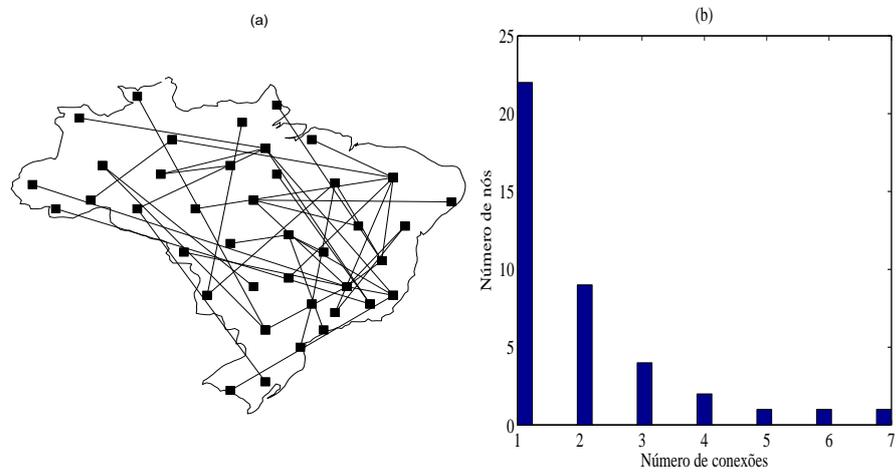


Figura 2.15: Ilustração de uma rede sem escala. Ilustração de uma rede sem escala em que alguns nós tem um número grande de conexões enquanto outros tem poucas conexões. (a) Ilustração de uma Rede sem escala. (b) Distribuição de Potência. Rotina: mapa.m

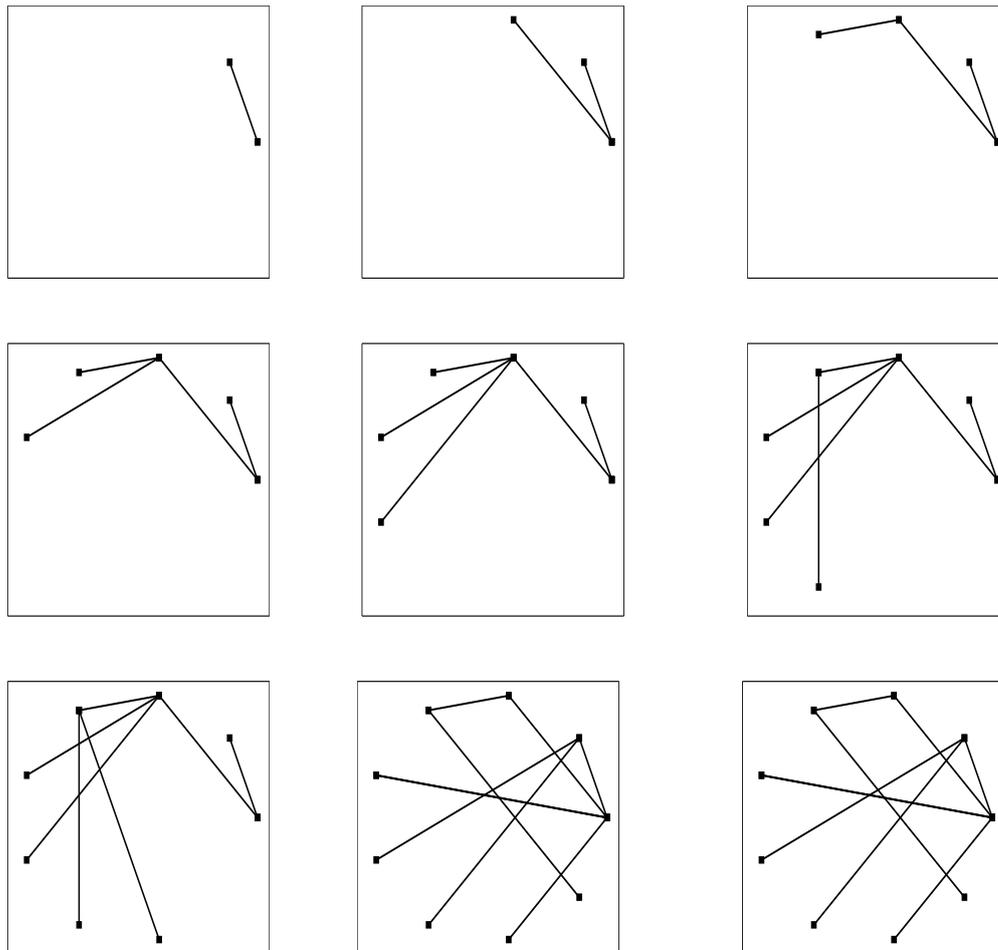


Figura 2.16: Exemplo de uma Rede *Scale Free*.
Exemplo de construção de uma rede *Scale Free*, a partir de dois nós até dez nós em que cada nó inserido na rede recebe uma conexão, baseado no princípio de conexão preferencial. Rotina: `rede-sf.m`

Validação do MBI

O estudo da propagação de epidemias por meio de modelos matemáticos tem-se mostrado uma ferramenta importante para que se possa entender e prever o comportamento de uma epidemia e, antecipadamente, adotar uma política de prevenção para que ela não se alastre causando um grande número de mortes em uma população.

Estes modelos matemáticos são construídos a partir de premissas epidemiológicas e validadas através de informações empíricas e de dados. Na análise desse problema o modelo epidemiológico SIR é uma referência (Kermack e McKendrick, 1927). Entretanto em tal modelo não é possível analisar características importantes como classe social, sexo, posição geográfica entre outras coisas.

Neste capítulo deseja-se elaborar e validar um modelo matemático que represente o mais próximo possível o comportamento do modelo epidemiológico SIR, descrito por equações diferenciais, para que em análises futuras, sejam incorporadas características individuais para cada indivíduo, de modo que o modelo adotado esteja bem representado.

3.1 Estudo do Resíduo entre os Modelos SIR e MBI

Para verificar a equivalência entre os modelos, dada a propagação de uma epidemia, esta é simulada tanto por meio do modelo SIR quanto MBI. A Figura 3.1 apresenta o resultado da simulação de ambos modelos. O resíduo entre o modelo SIR e o modelo MBI proposto por Nepomuceno (2005) foi extraído e analisado por meio de simulação de Monte Carlo (Papoulis, 1991) para diversos tamanhos da população, e para diferentes

regiões do espaço de estado.

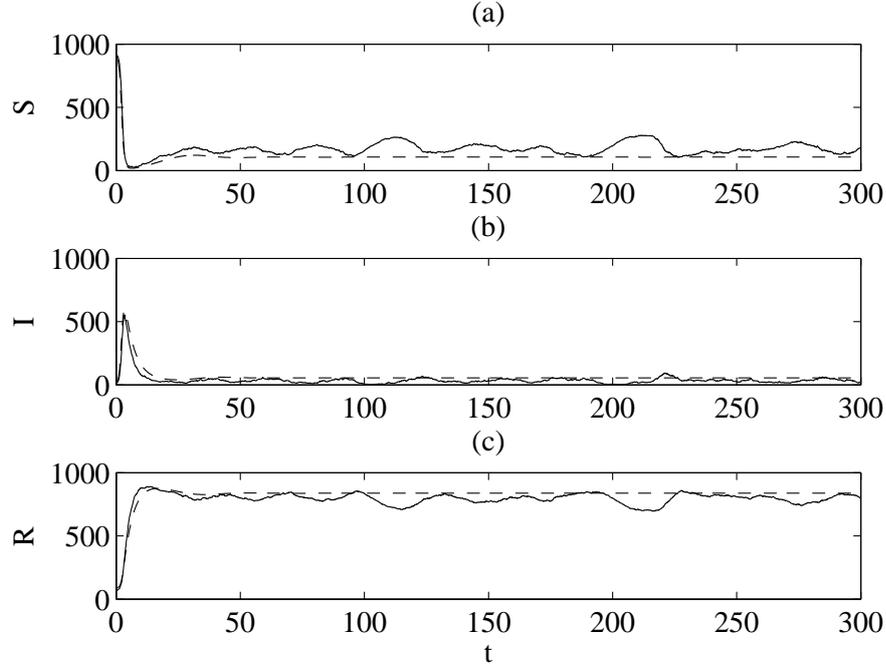


Figura 3.1: Comparação entre MBI e SIR.

Comparação entre MBI proposto por Nepomuceno (2005) (—) e SIR (- - -) cujos parâmetros utilizados são: $N = 1000$, $\Delta t = 0,1$, $\gamma = 1/3$, $\mu = 1/60$, $\beta = 3,5$ e $\beta_I = 0,35$. Rotina: mbi.m

A média do resíduo (diferença) entre o modelo SIR e MBI para a classe de indivíduos suscetíveis e infectados é dado por:

$$\begin{aligned}\bar{S} &= \frac{1}{n} \frac{1}{t_f} \sum_{j=0}^n \sum_{i=0}^{t_f} S_{mbi}(t) - S_{sir}(t) \\ \bar{I} &= \frac{1}{n} \frac{1}{t_f} \sum_{j=0}^n \sum_{i=0}^{t_f} I_{mbi}(t) - I_{sir}(t)\end{aligned}\quad (3.1)$$

em que n é o número de simulações de Monte Carlo e t_f é o tempo final da simulação. E o desvio padrão é dado por:

$$\begin{aligned}
 D_S &= \left(\frac{1}{n} \frac{1}{t_f} \sum_{i=0}^n \sum_{j=0}^{t_f} (S_i - \bar{S})^2 \right)^{\frac{1}{2}} \\
 D_I &= \left(\frac{1}{n} \frac{1}{t_f} \sum_{i=0}^n \sum_{j=0}^{t_f} (I_i - \bar{I})^2 \right)^{\frac{1}{2}}
 \end{aligned} \tag{3.2}$$

3.2 Validação do Modelo MBI

A Figura 3.2 ilustra uma distribuição típica do resíduo entre o modelo SIR e MBI para uma população de 1000 indivíduos. Observe que, embora haja uma ligeira assimetria nos histogramas, é possível parametrizar essa flutuação por meio de distribuição de probabilidade gaussiana. Portanto por meio das Equações 3.1 e 3.2 são determinados a média populacional \bar{S} , \bar{I} , e o desvio padrão populacional D_S , D_I , para a classe de indivíduos suscetíveis e infectados respectivamente.

É importante observar que os valores negativos obtidos para a média do resíduo do número de indivíduos infectados deve-se ao fato de que extraindo o resíduo entre o MBI e o SIR, Equação 3.1, obtém-se em média uma quantidade menor de indivíduos infectados no MBI. Olhada sob o ponto de vista percentual, essa média diminui com o aumento da população, ou seja, os modelos MBI e SIR tornam-se mais parecidos, como seria de se esperar.

Para cada região do espaço de estados foram feitas 100 simulações para população inicial determinada de modo aleatório. Foram analisados três parâmetros dinâmicos:

Parâmetro N : variou-se o tamanho da população de 500 a 10.000 indivíduos, dado que os parâmetros β , μ e γ permanecem fixos;

Parâmetro β : variou-se o parâmetro β de 0,5 a 10, conseqüentemente β_I variado de 0,05 a 1, dado que os parâmetros N , μ e γ permanecem fixos;

Parâmetro μ : variou-se o parâmetro μ de 1/80 a 1/50 e demais parâmetros N , β e γ fixos.

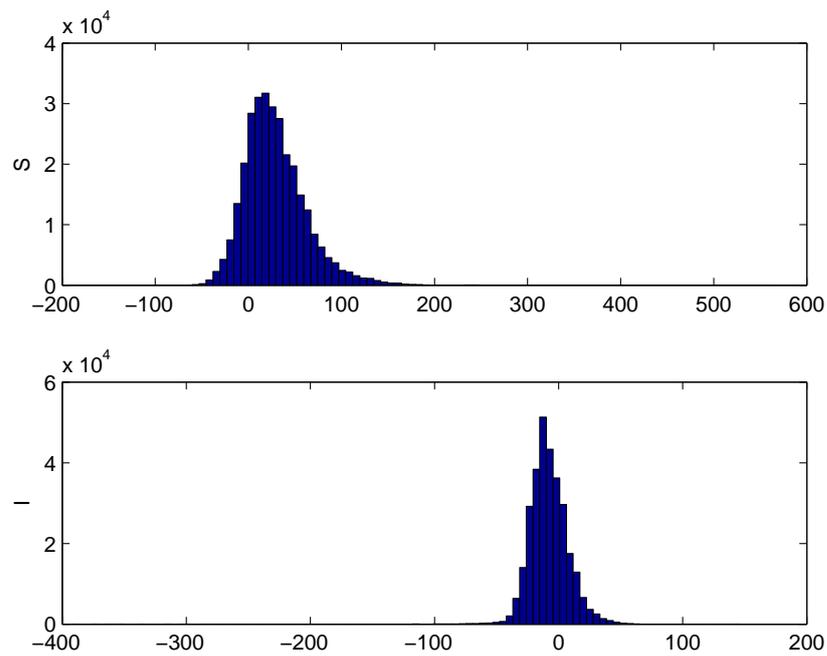


Figura 3.2: Simulação de Monte Carlo da flutuação do modelo MBI. Simulação de Monte Carlo da flutuação do modelo MBI. Os parâmetros utilizados são: $N = 1000$, $\Delta t = 0,1$, $\gamma = 1/3$, $\mu = 1/60$, $\beta = 3,5$ e $\beta_I = 0,35$. Para a classe de indivíduos suscetíveis $\bar{S} = 30,82$, $D_s = 43,0293$ e para a classe de infectados $\bar{I} = -7,42$, $D_i = 18,79$. Rotina: histograma-mpi.m

Os resultados da variação dos parâmetros N , β e μ estão representados nas Figuras 3.3, 3.4 e 3.5 respectivamente, em que a linha central representa a porcentagem da média do resíduo e as barras verticais o desvio padrão.

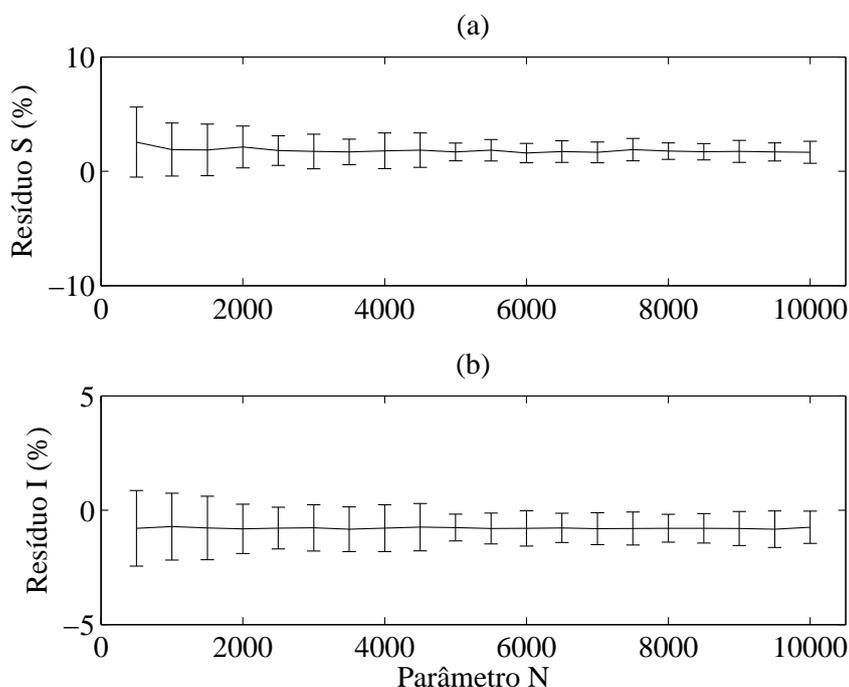


Figura 3.3: Resíduo entre MBI e SIR variando o tamanho da população. Resíduo entre MBI e SIR variando o tamanho da população. (—) representa a média do resíduo e as barras verticais o desvio padrão, cujos parâmetros utilizados são: $\Delta t = 0,1$, $\gamma = 1/3$, $\mu = 1/60$, $\beta = 3,5$, $\beta_I = 0,35$ e N variado de 500 a 10.000 indivíduos. Rotina: validacao-mbi.m

3.3 Modelo MBI-2

A fim de obter um modelo que seja mais aproximado ao modelo SIR, foram feitas algumas modificações no modelo MBI proposto por Nepomuceno (2005), principalmente no que diz respeito ao processo de infecção e na transição de um estado para outro. A seguir são apresentadas algumas premissas utilizadas para formulação da nova versão do MBI, denominado MBI-2. Essas premissas são formuladas de forma a coincidir com

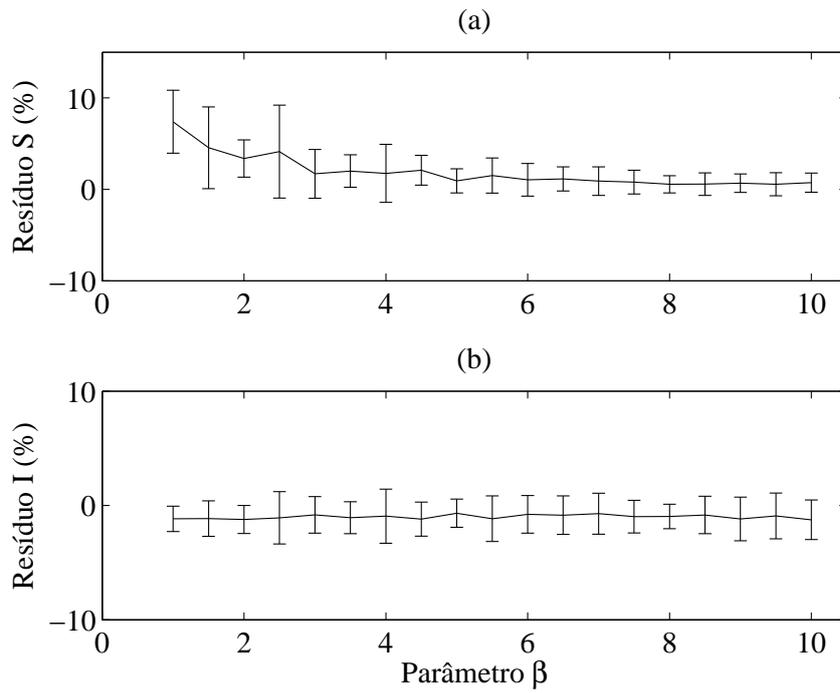


Figura 3.4: Resíduo entre MBI e SIR variando o parâmetro β . Resíduo entre MBI e SIR variando o parâmetro β . (—) representa a média do resíduo e as barras verticais, o desvio padrão, cujos parâmetros utilizados são: $N = 1000$, $\Delta t = 0,1$, $\gamma = 1/3$, $\mu = 1/60$, e β variado de 0,5 a 10 e β_I variado de 0,05 a 1. Rotina: validacao-mbi.m

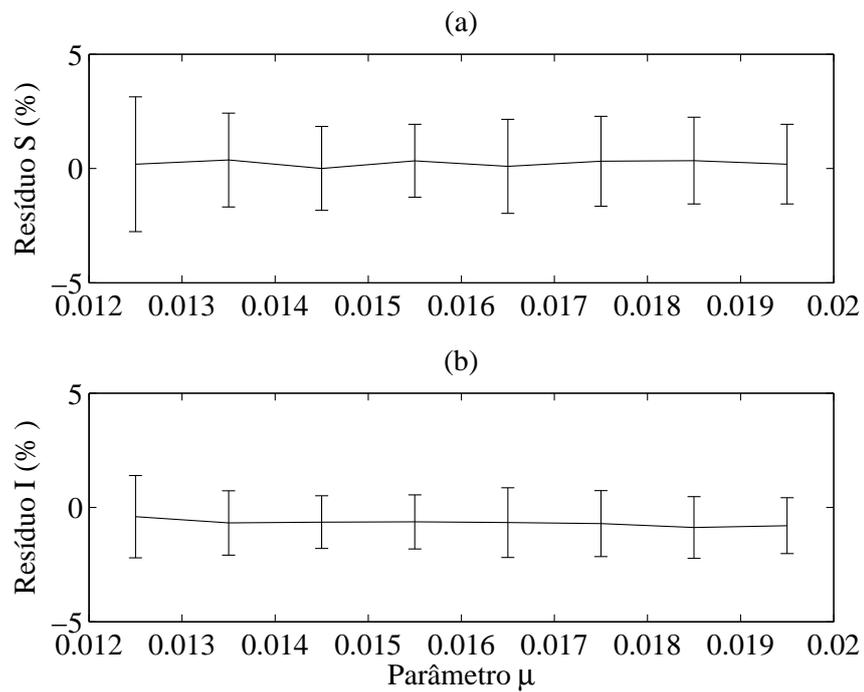


Figura 3.5: Resíduo entre MBI e SIR variando o parâmetro μ
Resíduo entre MBI e SIR variando o parâmetro μ em que (—) é a média do resíduo e as barras verticais o desvio padrão do resíduo, cujos parâmetros utilizados são: $N = 1000$, $\Delta t = 0,1$, $\gamma = 1/3$, $\beta = 3,5$ e $\beta_I = 0,35$ e μ variado de $1/80$ a $1/50$. Rotina: validacao-mpi.m

aquelas explicitadas para o modelo SIR clássico, as quais se tornam um subconjunto das premissas do modelo MBI. As premissas são as seguintes:

1. *População constante.* Como se deseja realizar comparações com o modelo SIR utilizado neste trabalho, optou-se por utilizar a população constante de tamanho m .
2. *Características do indivíduo.* Um indivíduo é caracterizado por um conjunto de n características.
3. *Categorias de indivíduos.* Há três categorias para um indivíduo: 0 (suscetível), 1 (infectado) e 2 (recuperado).
4. *Mudança de categoria.* Uma vez em uma categoria, o indivíduo pode mudar para uma outra categoria em cada instante de tempo. Neste trabalho, adotou-se a transição discreta. As transições podem ocorrer de uma das seguintes formas:
 - (a) $0,1,2 \rightarrow 0$. Isso significa que o indivíduo morreu e um outro nasceu (para manter a população constante ver premissa 1). Caso o indivíduo não morra, pode ocorrer a transição do item b) ou c), descritas a seguir.
 - (b) $0 \rightarrow 1$. Um indivíduo infectado, pode encontrar com um indivíduo suscetível. Caso ocorra o encontro, o indivíduo suscetível adquire a doença e passa para a categoria 1.
 - (c) $1 \rightarrow 2$. Um indivíduo infectado recupera-se e passa para a categoria 2.
5. *Distribuição estatística.* A mortalidade (e conseqüentemente nascimento) segue uma distribuição uniforme. Essa distribuição também foi utilizada para a transição de recuperação. As probabilidades de transição de estado são representadas na Tabela 3.1.
6. *Processo de infecção.* A transmissão da doença é representada como sendo um processo probabilístico. Cada indivíduo infectado e cada indivíduo suscetível têm igual probabilidade de comunicar-se uns com os outros, e desta maneira transmitir a infecção. Este estado de transição é baseado em dois estágios:

Tabela 3.1: Probabilidade de transição de estado, dada pela probabilidade de morte e probabilidade de que um indivíduo se recupere.

Transição	Interpretação	Probabilidade
S,I,R \rightarrow S	morte	μ
I \rightarrow R	recuperação	γ

- (a) A parte inteira do parâmetro β é interpretada como o número de pessoas que irão interagir com cada indivíduo infectado. Estes indivíduos são escolhidos aleatoriamente em toda a população.
- (b) A parte fracionária do parâmetro β é interpretada como a probabilidade de cada indivíduo infectado ter um outro contato. A decisão aleatória é feita com tal probabilidade e, no caso do contato ocorrer, outro indivíduo é escolhido na população para ter contato com o indivíduo infectado.

Um indivíduo é representado por:

$$I_{m,t} = [C_1 \quad C_2 \quad \cdots \quad C_n], \quad (3.3)$$

em que m é o tamanho da população, t é o instante que o indivíduo apresenta um conjunto específico de características e C_n é uma característica do indivíduo. Foi adotada apenas uma característica que representa o estado do ponto de vista epidemiológico, que pode ser suscetível, infectado e recuperado. Outras características poderão ser incorporadas como idade, o sexo, classe social ou quaisquer outras características consideradas relevantes. Por sua vez, uma população é representada por:

$$P_t = [I_{1,t} \quad I_{2,t} \quad I_{3,t} \quad \cdots \quad I_{m,t}]^T, \quad (3.4)$$

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

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

3.3.1 Simulações do MBI-2

A Figura 3.6 ilustra a distribuição espacial da propagação da epidemia, obtida por meio do MBI-2. Os indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados são representados pelas cores cinza, preta e branca respectivamente. A simulação foi iniciada com apenas um indivíduo infectado e demais suscetíveis, Figura 3.6(a). A Figura 3.6(b) mostra o instante em que ocorre um aumento no número de indivíduos infectados, observe a quantidade de indivíduos pretos. As Figuras 3.6(c) e (d) ilustram a propagação da epidemia estabilizada.

A Figura 3.7 mostra a comparação evidenciada numericamente simulando o modelo SIR e o MBI para as classes de suscetível, infectado e recuperado. Neste caso a população se mistura homogeneamente, admitindo-se que todos os indivíduos possam estabelecer contatos entre si, ou seja, todos indivíduos têm a mesma probabilidade de encontrar uns com os outros, semelhante ao que ocorre no modelo SIR.

O MBI-2 foi avaliado utilizando o método de Monte Carlo (Martinez e Martinez, 2002). Foram feitas 100 simulações. Duas análises são feitas: a primeira consiste em avaliar todas as simulações em um único gráfico, observe a Figura 3.8, a segunda consiste na análise da média e desvio padrão das simulações obtidas, Figura 3.9.

3.3.2 Validação do Modelo MBI-2

Semelhante a análise feita para o modelo MBI, a Figura 3.10 ilustra uma distribuição típica do resíduo entre o modelo SIR e MBI-2 para uma população de 1000 indivíduos. Por meio das Equações 3.1 e 3.2 são determinados a média populacional \bar{S} , \bar{I} , e o desvio padrão populacional D_S , D_I para a classe de indivíduos suscetíveis e infectados respectivamente.

O mesmo estudo do resíduo foi adotado para este modelo. Para cada região do espaço de estados foram feitas 100 simulações para população inicial determinada de modo aleatório. Os mesmos parâmetros dinâmicos analisados na Seção 3.2, foram analisados aqui:

Parâmetro N : variou-se o tamanho da população de 500 a 10.000 indivíduos, dado que os parâmetros β , μ e γ permanecem fixos;

Parâmetro β : variou-se o parâmetro β de 0,5 a 10, dado que os parâmetros N , μ e γ permanecem fixos;

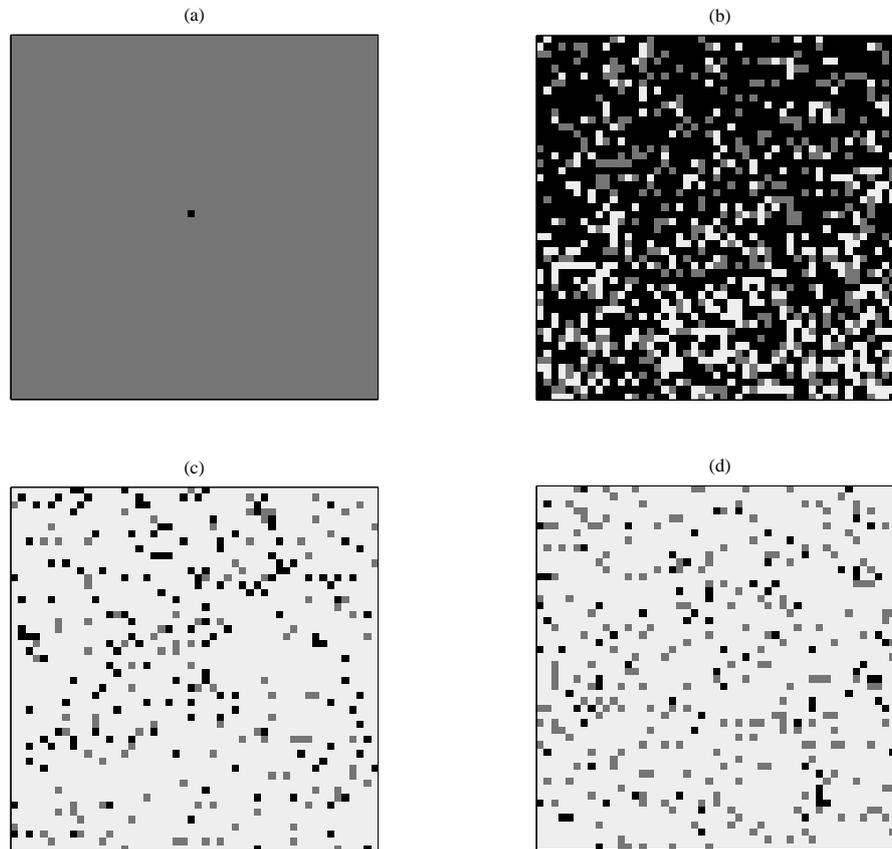


Figura 3.6: Evolução de uma epidemia por meio do MBI-2.

Evolução de uma epidemia por meio do MBI-2 desenvolvido de forma a coincidir com o modelo SIR: caso em que a população se mistura homogeneamente. Indivíduos suscetíveis (cinza), infectados (preto) e recuperados (branco). Inicia-se a simulação com apenas um indivíduo infectado e demais indivíduos suscetíveis. Nesta simulação, são ilustradas quatro instantes: (a) condição inicial, (b) 3 unidades de tempo (ut), (c) 10 ut, (d) 300 ut. Os parâmetros utilizados foram: $N = 2500$, $\Delta t = 1$, $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$, $\beta = 3,5$. Rotina: mbi2-espacial.m

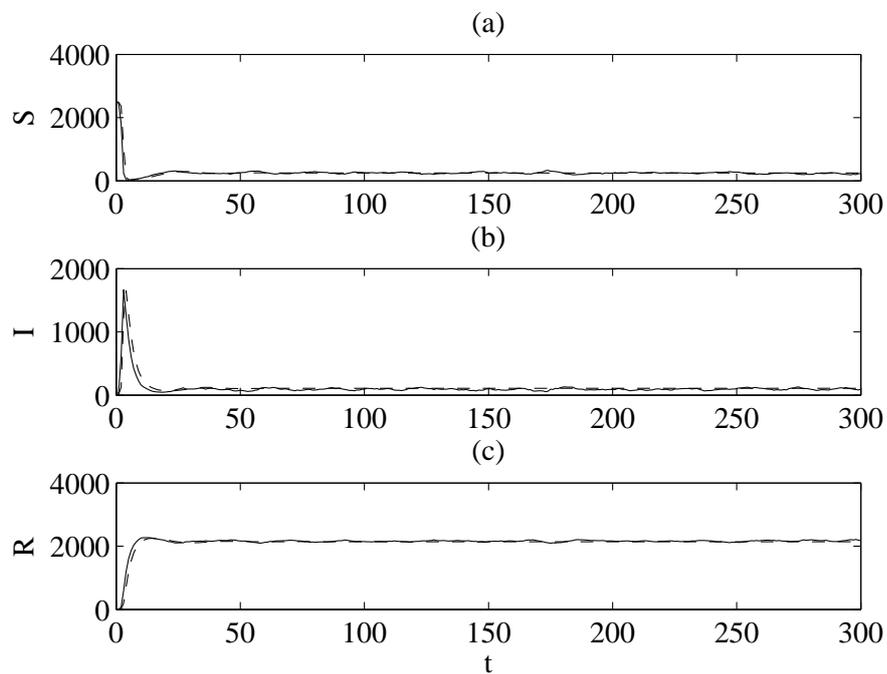


Figura 3.7: Comparação entre MBI-2 e o modelo SIR. Comparação entre MBI-2 (—), caso em que a população se mistura homogeneamente e SIR (- - -). Os parâmetros utilizados são iguais aos da Figura 3.6. Rotina: mbi2-espacial.m

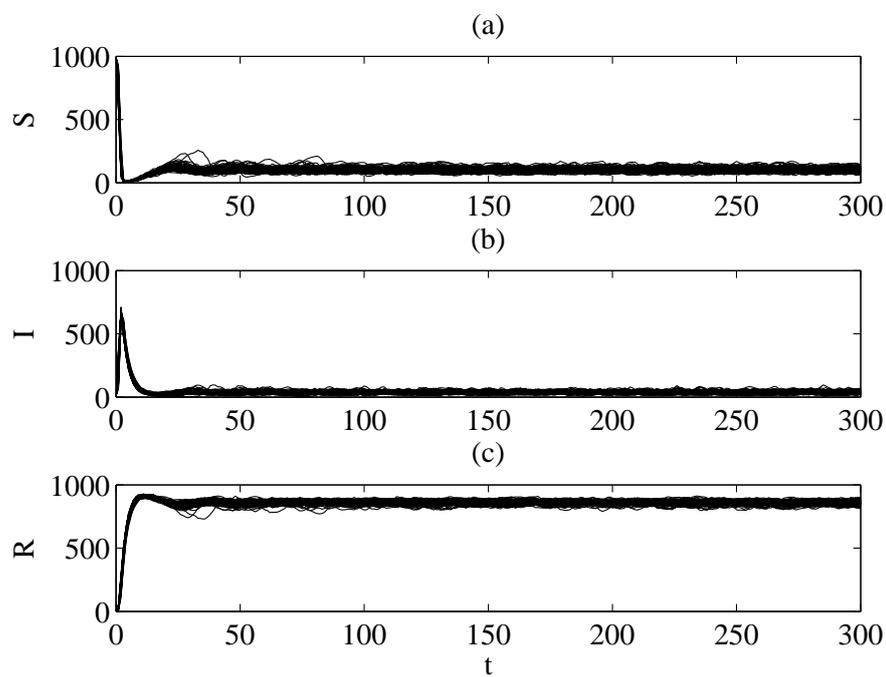


Figura 3.8: Simulação Monte Carlo do MBI-2.

Simulação Monte Carlo do MBI-2. Os parâmetros utilizados foram: $N = 1000$, $\Delta t = 1$, $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$, $\beta = 3,5$. A condição inicial foi $S_0 = 0,99N$, $I_0 = 0,01N$ e $R_0 = N - S_0 - I_0$. Rotina: mc-mbi2.m

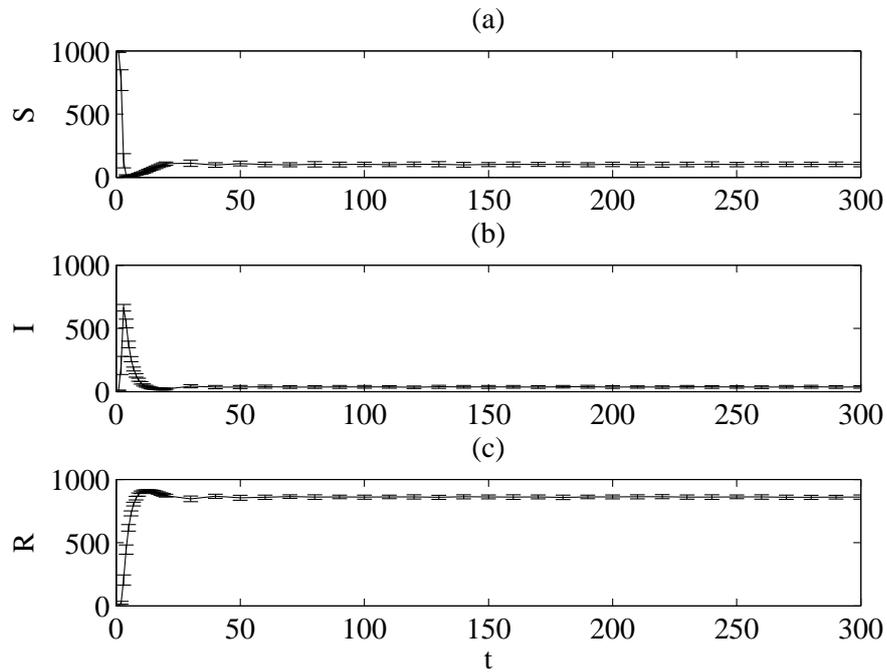


Figura 3.9: Simulação Monte Carlo do MBI-2 – média e um desvio. Simulação Monte Carlo do MBI-2. (—) indica a média das simulações, as barras verticais indicam um desvio padrão. (a) Suscetíveis. (b) Infectados. (c) Recuperados. Os parâmetros utilizados foram: $N = 1000$, $\Delta t = 1$, $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$ $\beta = 3,5$. A condição inicial foi $S_0 = 0,99N$, $I_0 = 0,01N$ e $R_0 = N - S_0 - I_0$. Rotina: mc-mpi2.m

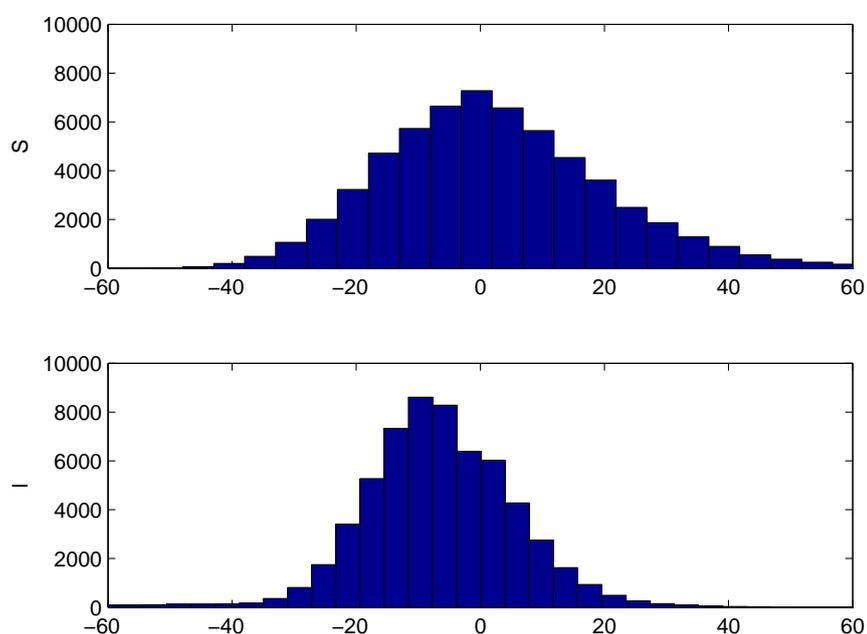


Figura 3.10: Simulação de Monte Carlo da flutuação do modelo MBI-2. Simulação de Monte Carlo da flutuação do modelo MBI-2. Os parâmetros utilizados são: $N = 1000$, $\Delta t = 1$, $\gamma = 1/3$, $\mu = 1/60$ e $\beta = 3,5$. Para a classe de indivíduos suscetíveis $\bar{S} = 1,22$, $D_s = 20,43$ e para a classe de infectados $\bar{I} = -7,59$, $D_i = 14,81$. Rotina: histograma-mbi2.m

Parâmetro μ : variou-se o parâmetro μ de $1/80$ a $1/50$ e demais parâmetros N , β e γ fixos.

Os resultados da variação dos parâmetros N , β e μ estão representados nas Figuras 3.11, 3.12 e 3.13 respectivamente, em que representa a porcentagem da média do resíduo e as barras verticais o desvio padrão.

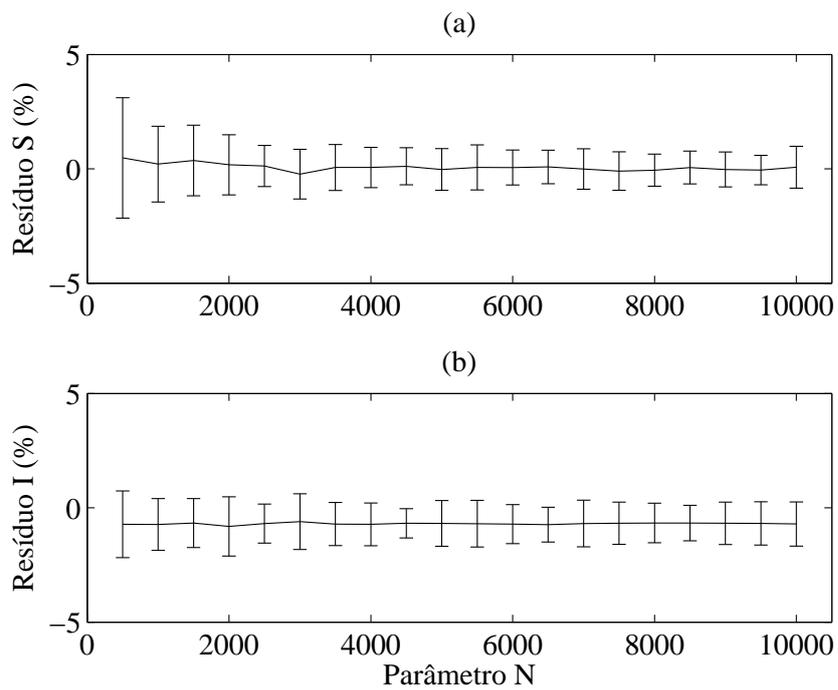


Figura 3.11: Resíduo entre MBI-2 e SIR variando o tamanho da população. Resíduo entre MBI-2 e SIR variando o tamanho da população. (—) representa a média do resíduo e as barras verticais o desvio padrão, cujos parâmetros utilizados são: $\Delta t = 1$, $\gamma = 1/3$, $\mu = 1/60$, $\beta = 3,5$ e N variado de 500 a 10.000 indivíduos.

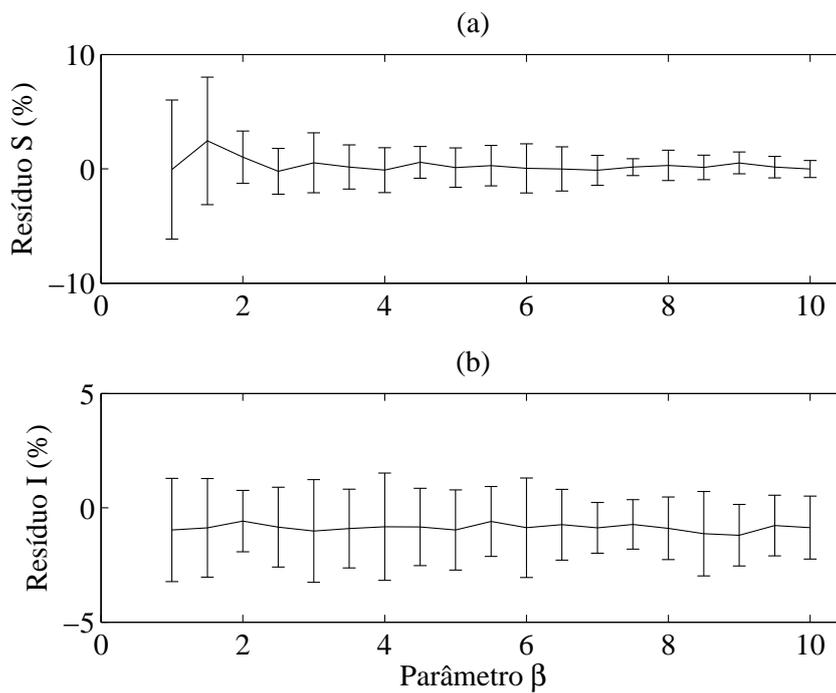


Figura 3.12: Resíduo entre MBI-2 e SIR variando o parâmetro β . Resíduo entre MBI-2 e SIR variando o parâmetro β . (—) representa a média do resíduo e as barras verticais, o desvio padrão, cujos parâmetros utilizados são: $N = 1000$, $\Delta t = 1$, $\gamma = 1/3$, $\mu = 1/60$, e β variado de 0,5 a 10. Rotina: validacao-mbi2.m

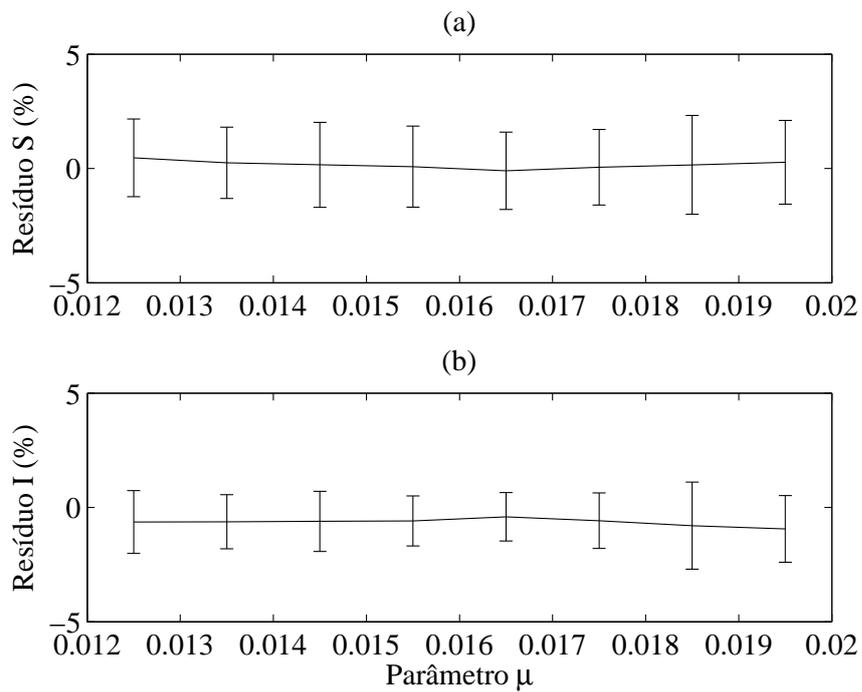


Figura 3.13: Resíduo entre MBI-2 e SIR variando o parâmetro μ
Resíduo entre MBI-2 e SIR variando o parâmetro μ em que (—) é a média do resíduo e as barras verticais o desvio padrão do resíduo, cujos parâmetros utilizados são: $N = 1000$, $\Delta t = 1$, $\gamma = 1/3$, $\beta = 3,5$ e μ variado de $1/80$ a $1/50$. Rotina: validacao-mbi2.m

3.4 Comparação Entre o Resíduo Obtido Pelo MBI e MBI-2

Para fins de comparação foram sobrepostos os resultados obtidos pelos modelos MBI e MBI-2, como ilustram as Figuras 3.14, 3.15 e 3.16, que representam respectivamente a variação dos parâmetros N (tamanho da população), β (taxa de transmissão da doença) e μ (taxa de mortalidade) respectivamente.

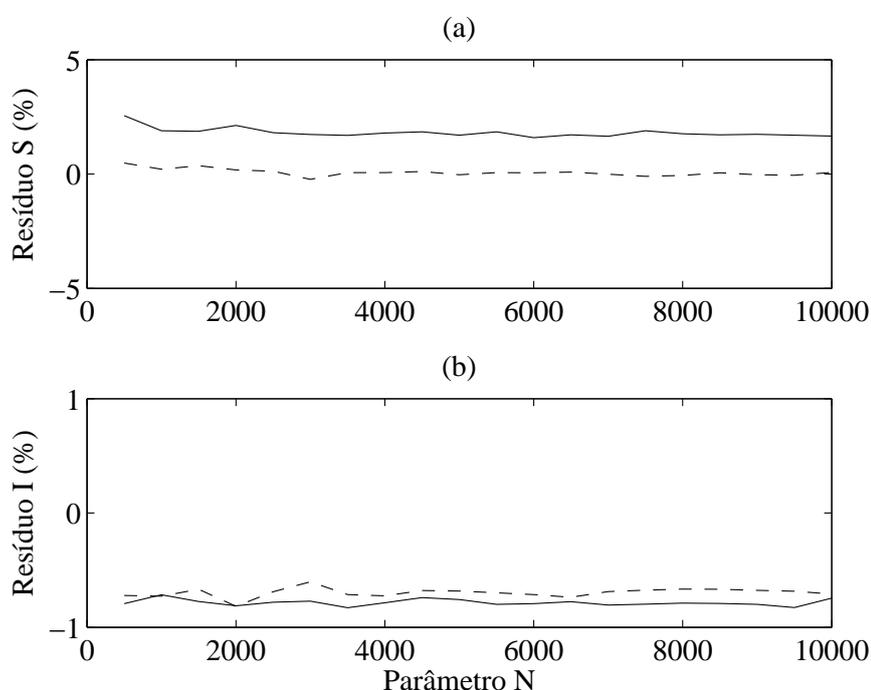


Figura 3.14: Comparação entre o resíduo obtido pelo modelo MBI e MBI-2, variando o parâmetro N .

Comparação entre o resíduo obtido pelo modelo MBI (—) e MBI-2 (- - -), variando o parâmetro N (tamanho da população) de 500 a 10.000 indivíduos. Os demais parâmetros utilizados são: $N = 1000$, $\Delta t = 1$, $\gamma = 1/3$, $\beta = 3,5$ e $\mu = 1/60$. Rotina: validacao-mbi2.m

Como se pode observar na Figura 3.14, variando o tamanho da população, o modelo MBI-2 apresentou resultados mais próximos de zero

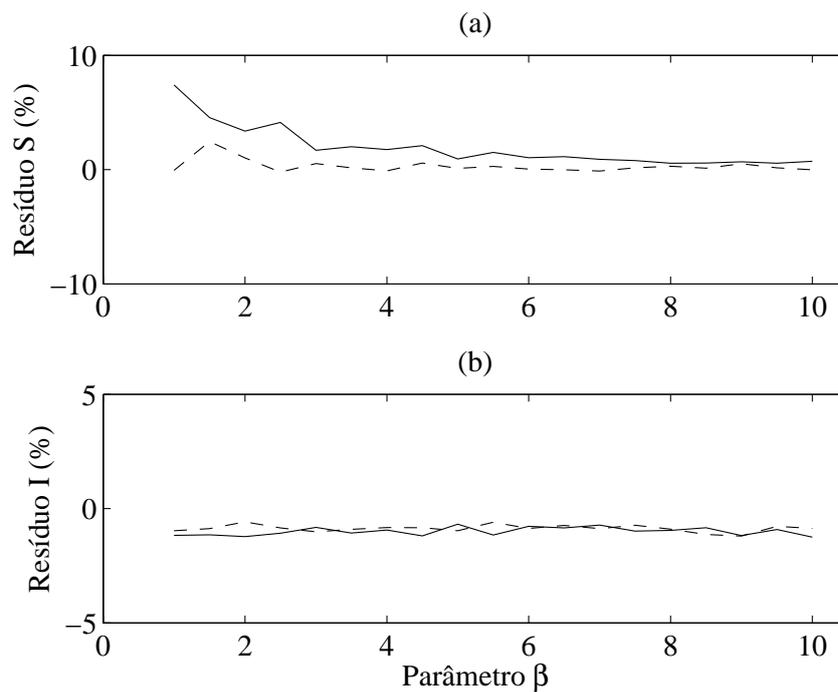


Figura 3.15: Comparação entre o resíduo obtido pelo modelo MBI e MBI-2, variando o parâmetro β .

Comparação entre o resíduo obtido pelo modelo MBI (—) e MBI-2 (- - -), variando o parâmetro β (taxa de transmissão) de 0,5 a 10. Os demais parâmetros utilizados são: $N = 1000$, $N = 1000$ $\Delta t = 1$, $\gamma = 1/3$, e $\mu = 1/60$. Rotina: validacao-mpi2.m

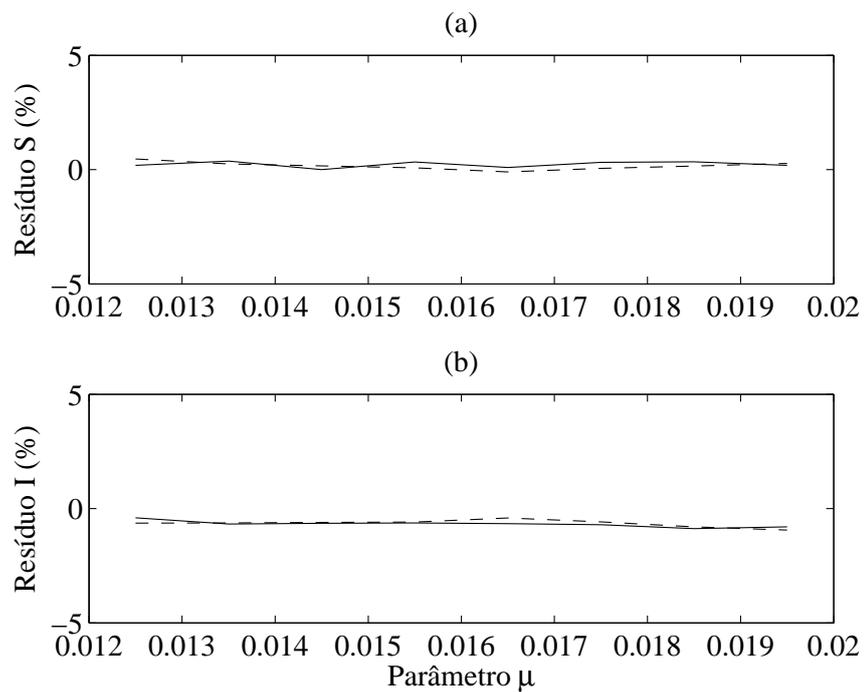


Figura 3.16: Comparação entre o resíduo obtido pelo modelo MBI e MBI-2, variando o parâmetro μ .

Comparação entre o resíduo obtido pelo modelo MBI (—) e MBI-2 (- - -), variando o parâmetro μ (taxa de mortalidade) de $1/80$ a $1/50$. Os demais parâmetros utilizados são: $N = 1000$, $N = 1000$ $\Delta t = 1$, $\gamma = 1/3$, e $\beta = 3,5$. Rotina: validacao-mbi2.m

que o modelo MBI proposto por Nepomuceno (2005), principalmente na Figura 3.14(a), que representa a classe de indivíduos suscetíveis, em que a diferença se torna mais significativa. O mesmo fato acontece variando o valor do parâmetro dinâmico β , como mostra a Figura 3.15(a). Neste caso é importante observar também que para valores pequenos do parâmetro β , ambos modelos, apresentam resíduos um pouco maiores. Esse fato é decorrente de que estes modelos apresentam flutuações estocásticas que levam a uma probabilidade não nula de erradicação da doença, fato que não acontece em equações diferenciais.

Observe também que na Figura 3.16, a variação do parâmetro μ que representa a taxa de mortalidade, não interfere na dinâmica dos modelos, portanto ambos modelos apresentaram resíduos semelhantes e próximos de zero.

3.5 Conclusões do Capítulo

Este capítulo apresentou a validação de uma abordagem estocástica para a modelagem de epidemias comparada com o clássico modelo SIR em situações aleatoriamente diferentes.

Por meio do modelo MBI adotado por Nepomuceno (2005), foram variados cada parâmetro (N , β e μ) e extraído o resíduo (*diferença*) entre o modelo SIR e MBI. Porém a fim de obter-se um modelo que mais se assemelhe ao modelo SIR, para que em análises futuras sejam incorporadas algumas características importantes como classes sociais, posição geográfica, sexo, entre outras, uma nova versão foi proposta denominada MBI-2.

O MBI-2 foi desenvolvido modificando algumas premissas adotadas por Nepomuceno (2005), principalmente no que diz respeito ao processo de infecção e na transição de um estado para outro.

Ambos modelos apresentaram resultados satisfatórios, e apresentaram dinâmicas semelhantes ao modelo SIR, entretanto para diferentes tamanhos de população e parâmetros dinâmicos o modelo MBI-2 apresentou resíduos mais próximos de zero, este fato comprova que o modelo MBI-2, proposto neste trabalho, apresenta uma formulação que representa melhor o comportamento do modelo SIR.

Redução no Custo Computacional por meio de Redes Neurais

O modelo MBI-2, pelo fato de analisar indivíduo por indivíduo em cada instante de tempo, demanda um tempo computacional grande para maiores populações.

Neste capítulo, está sendo proposta uma nova abordagem para incorporar, ao modelo SIR, o comportamento estocástico observado no MBI-2. A idéia é que o modelo SIR e o MBI-2 possuem ambos o mesmo comportamento médio, diferindo apenas no que diz respeito à flutuação estocástica ao redor desta média. Tal flutuação estocástica, entretanto, não obedece a uma distribuição de probabilidade fixa, uma vez que a mesma é dependente do estado (isso decorre da não-linearidade do modelo). A proposta apresentada aqui é que tal comportamento estocástico seja “aprendido” por uma rede neural, a partir da simulação do MBI-2. Uma vez aprendido, o comportamento estocástico pode ser superposto a uma simulação de um modelo SIR, o que viabiliza a simulação muito eficiente da evolução de uma epidemia, incorporando a estocasticidade do processo. Esse mecanismo de simulação pode ser utilizado para a análise de políticas de controle de epidemia (Alvarenga et al., 2008).

4.1 Comparação Entre o Modelo SIR e MBI-2

Dada uma epidemia, esta é simulada tanto por meio do modelo SIR quanto do modelo MBI-2. A Figura 4.1 apresenta o resultado. Uma diferença marcante ocorre em regime permanente. Nessa situação, enquanto no modelo SIR o número de indivíduos suscetíveis e de infectados perma-

necem constantes em torno do ponto de equilíbrio, no MBI-2 permanecem com flutuações características de modelos estocásticos. Tais flutuações, que de fato se verificam, causam um fenômeno muitas vezes observado na prática: uma probabilidade não nula de erradicação da doença. Esse fato é importante, pois mesmo em situações em que o modelo tenha parâmetros que levam para o equilíbrio endêmico, pode haver erradicação da doença, fato que não pode ser constatado usando o modelo SIR clássico.

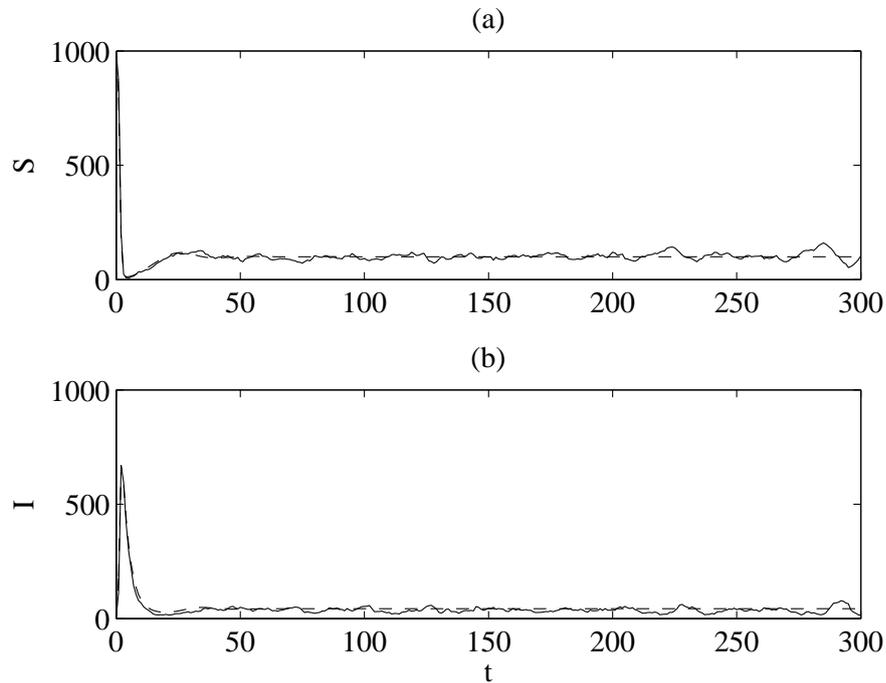


Figura 4.1: Comparação entre MBI-2 e modelo SIR.

Comparação entre MBI-2 (—) e SIR (- - -), cujos parâmetros utilizados são: $N = 1000$, $\Delta t = 1$, $\gamma = 1/3$, $\mu = 1/60$, $\beta = 3,5$. Rotina: `mbi2`.

O resíduo (diferença) entre o modelo MBI-2 e SIR para a classe de suscetível e infectados em cada instante de tempo é dado por:

$$\begin{aligned} E_s(t) &= s_{mbi}(t) - s_{sir}(t) \\ E_i(t) &= i_{mbi}(t) - i_{sir}(t) \end{aligned} \quad (4.1)$$

Este resíduo é avaliado utilizando o método de Monte Carlo (Papoulis,

1991). Para cada tamanho de população foram feitas 5000 simulações e em cada instante de tempo obteve-se uma curva de distribuição de probabilidade.

A Figura 4.2 ilustra uma distribuição típica do resíduo para uma população de 1000 indivíduos. Observe-se que, embora haja uma ligeira assimetria nos histogramas, é possível parametrizar essa flutuação por meio de distribuição de probabilidade gaussiana. São utilizados, portanto, dois parâmetros: a média populacional \bar{x} , e o desvio padrão populacional σ , em cada instante de tempo para as respectivas classe de indivíduos suscetíveis e infectados.

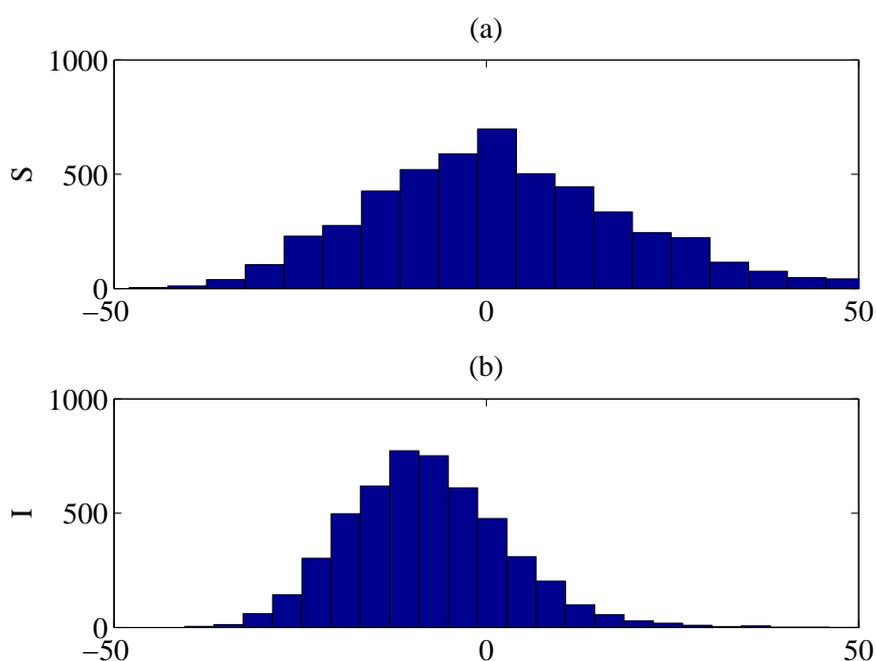


Figura 4.2: Simulação de Monte Carlo da flutuação do modelo MBI-2. Simulação de Monte Carlo da flutuação. População de 1000 indivíduos apresenta $\bar{x}_s(t = 40) = 2,6915$, $\sigma_s(t = 40) = 18,3237$ para a classe suscetível e $\bar{x}_i(t = 40) = -7,8806$, $\sigma_i(t = 40) = 11,1351$ para a classe de infectados. Rotina: histograma-mpi2.m.

É importante observar que os valores negativos obtidos para a média do resíduo do número de indivíduos infectados deve-se ao fato de que

extraindo o resíduo entre o MBI-2 e o SIR, Equação 4.1, obtém-se em média uma quantidade menor de indivíduos infectados no MBI-2. Olhada sob o ponto de vista percentual, essa média diminui com o aumento da população, ou seja, os modelos MBI-2 e SIR tornam-se mais parecidos, como seria de se esperar.

4.2 Topologia de RNA Para Estimar a Flutuação Existente no MBI-2

A topologia da rede neural (Perceptron Multicamadas) deve modelar esta relação entre as entradas ($s(t)$, $i(t)$) obtidos pelo modelo SIR e as saídas média e desvio padrão para a classe de suscetíveis (\bar{x}_s, σ_s) e infectados (\bar{x}_i, σ_i) como mostra Figura 4.3.

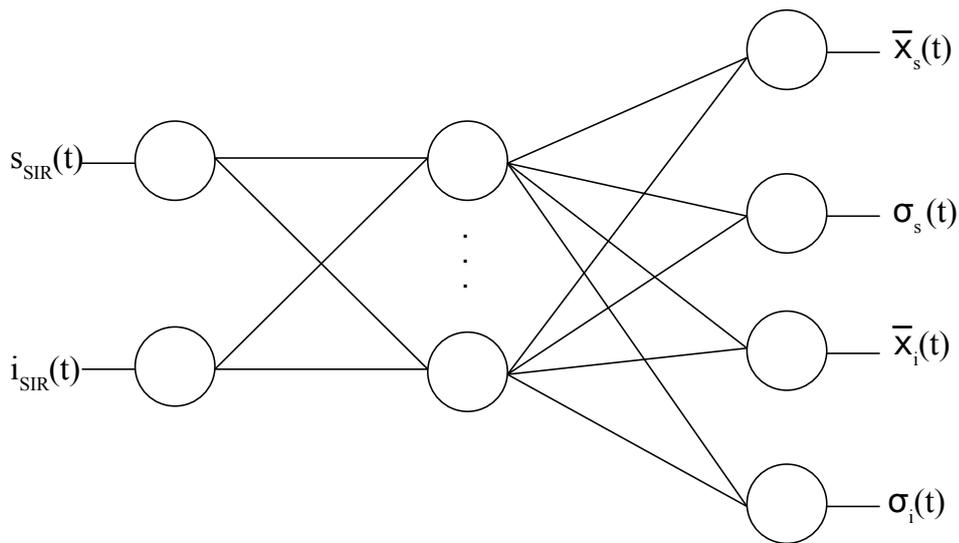


Figura 4.3: Topologia de uma Rede MLP.

Topologia de uma Rede MLP (Perceptron Multicamadas), $(s(t)$, $i(t)$) são as entradas obtidos pelo modelo SIR e as saídas média e desvio padrão para a classe de suscetíveis (\bar{x}_s, σ_s) e infectados (\bar{x}_i, σ_i).

Dado os valores dos parâmetros do modelo SIR, a série temporal para a classe de suscetíveis e infectados foram divididas em dois conjuntos: conjunto de treinamento e validação. Utilizou-se os instantes de tempo

ímpares ($t=1,3,5,\dots,299$) para o conjunto de treinamento e os instantes de tempo pares ($t=2,4,6,\dots,300$) para o conjunto de validação. Esta quantidade de amostras foi suficiente para o treinamento e validação da rede neural.

A função de ativação para a camada intermediária adotada foi tangente hiperbólica (*tansing*) e para camada de saída foi utilizada a função puramente linear (*purelin*).

4.3 Resultados

Por meio do *toolbox* de rede Perceptron de Múltiplas Camadas os resultados obtidos são mostrados na Figura 4.4 e 4.5 que representam a porcentagem da média e desvio padrão do resíduo obtidos na saída da rede para a classe de indivíduos suscetíveis e infectados respectivamente em cada instante de tempo.

Para uma população de 1.000, 10.000 e 100.000 indivíduos, o erro quadrático médio obtido na fase de treinamento e validação são mostrados nas Tabelas 4.1 e 4.2 respectivamente.

Tabela 4.1: Erro Quadrático Médio: Treinamento.

Erro Quadrático Médio, fase de treinamento para uma população de 1.000, 10.000 e 100.000 indivíduos.

Erro	Treinamento(%)		
	1.000	10.000	100.000
\bar{x}_s	$1,87 \times 10^{-9}$	$2,36 \times 10^{-10}$	$2,14 \times 10^{-10}$
σ_s	$1,16 \times 10^{-8}$	$1,01 \times 10^{-9}$	$2,97 \times 10^{-9}$
\bar{x}_i	$1,37 \times 10^{-8}$	$1,38 \times 10^{-9}$	$3,61 \times 10^{-9}$
σ_i	$2,20 \times 10^{-8}$	$1,02 \times 10^{-8}$	$1,52 \times 10^{-9}$

Para fins de comparação, foi feita a simulação do modelo SIR, que independente do tamanho da população, apresenta uma dinâmica muito similar à do modelo MBI-2, como mostra a Figura 4.6. A média e respectivo desvio padrão obtidos pela rede neural foi incorporada ao modelo SIR em cada instante de tempo para uma população de 1000 indivíduos como mostra a Figura 4.7.

A figura 4.8 ilustra 5 simulações simultâneas do MBI-2 obtidas incorporando a flutuação estocástica em situações aleatórias. Para uma população

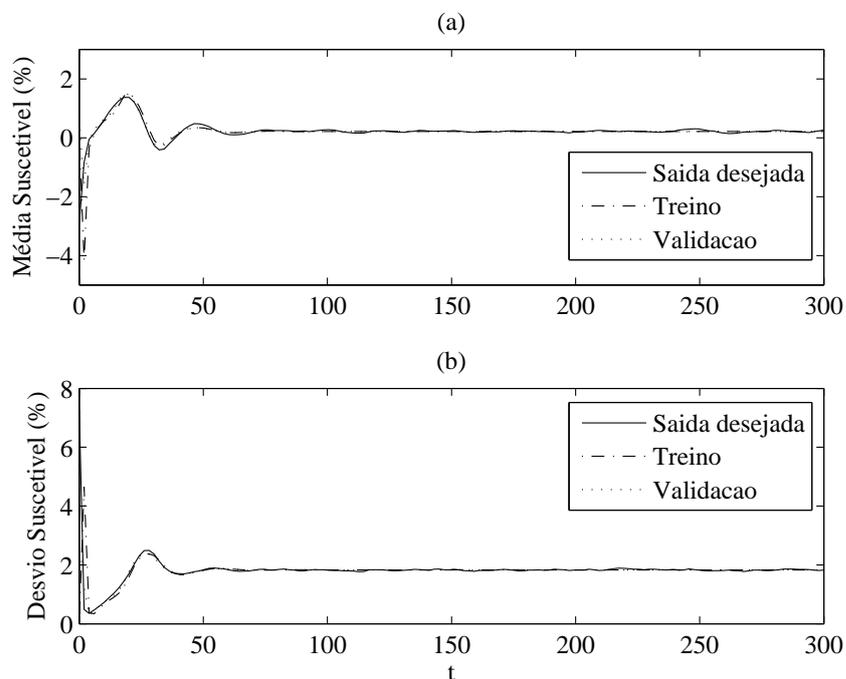


Figura 4.4: Estimação do resíduo obtido pela rede neural.

Estimação do resíduo obtido pela rede neural para a classe de indivíduos suscetíveis para a classe de indivíduos suscetíveis (a) Média. (b) Desvio padrão. Rotina: mbi2-previsao.m.

Tabela 4.2: Erro Quadrático Médio: Validação.

Erro Quadrático Médio, fase de validação para uma população de 1.000, 10.000 e 100.000 indivíduos.

Erro	Validação(%)		
	1.000	10.000	100.000
\bar{x}_s	2,30	3,41	3,69
σ_s	$6,08 \times 10^{-1}$	$5,18 \times 10^{-2}$	$1,12 \times 10^{-2}$
\bar{x}_i	$1,38 \times 10^{-1}$	$1,25 \times 10^{-1}$	$6,32 \times 10^{-2}$
σ_i	$2,51 \times 10^{-3}$	$1,62 \times 10^{-3}$	$6,95 \times 10^{-4}$

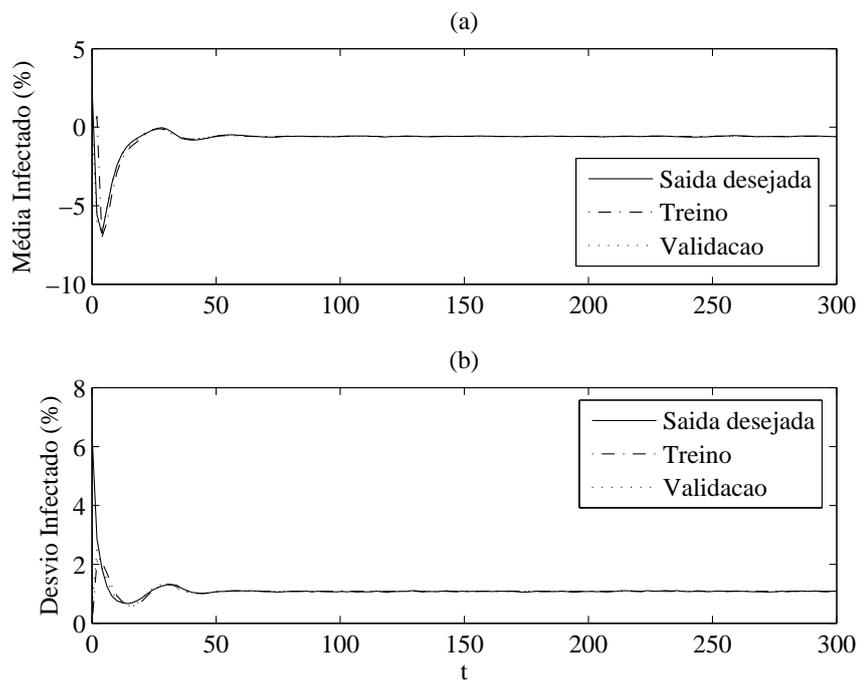


Figura 4.5: Estimação do resíduo obtido pela rede neural para a classe de indivíduos infectados.

Estimação do resíduo obtido pela rede neural para a classe de indivíduos infectados (a) Média. (b) Desvio padrão. Rotina: mbi2-previsao.m

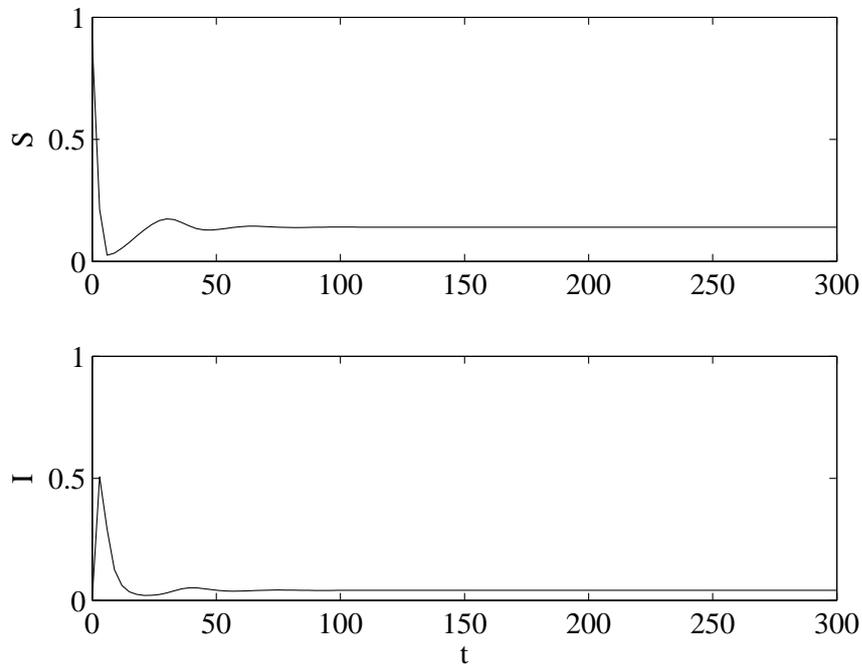


Figura 4.6: Modelo SIR normalizado.

Modelo SIR normalizado, independente do tamanho da população, cujos parâmetros utilizados são: $N = 1$, $\Delta t = 1$, $\gamma = 1/3$, $\mu = 1/60$, $\beta = 3,2$. Rotina: `sir.m`.

de 1000 indivíduos, para cada passo do modelo SIR, foi somado ao resultado desse passo simulado, o resíduo calculado pela rede neural e o resultado do passo anterior foi usado para calcular o próximo passo.

Para implementação deste algoritmo utilizou-se a linguagem de programação Matlab ano 2006 versão 7.2.0.283(R2006a). A plataforma utilizada foi *Gentoo Linux Kernel* versão 2.6.20-r3, processador de 64bits - *x86_64AMD Sempron(tm)*, 512MB de memória RAM. A Figura 4.9 ilustra o custo computacional para simular o MBI-2 como função do tamanho da população. Foram feitas 100 simulações para a análise de média e desvio do tempo gasto para apenas uma execução do MBI-2. Enquanto a estimação do MBI-2, dada pela rede neural já treinada é de aproximadamente $0,0136 \pm 0,0092s$, independente do tamanho da população.

O número de neurônios da camada intermediária que apresentou me-

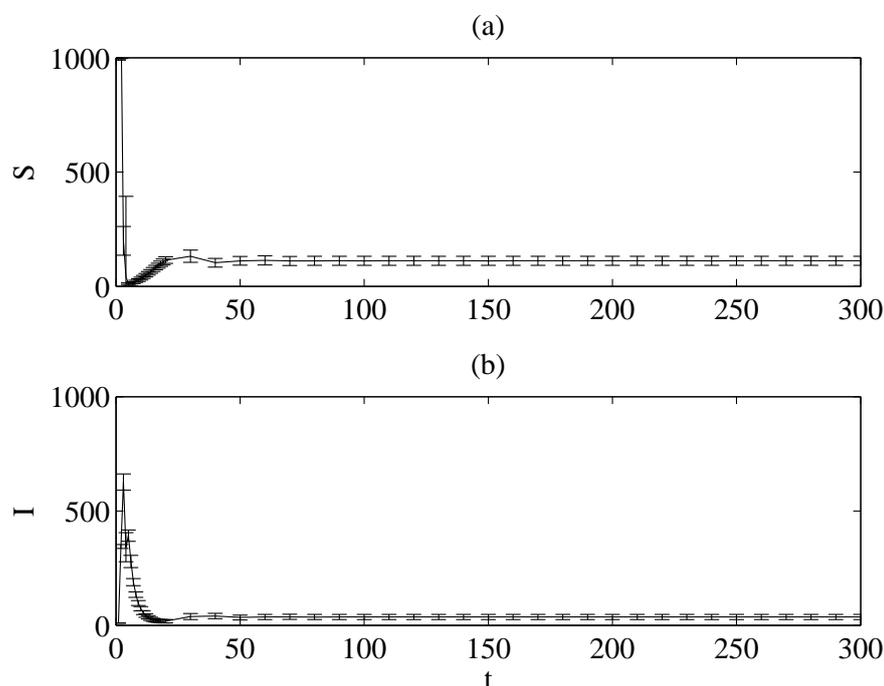


Figura 4.7: Estimação do MBI-2: média e um desvio.

Estimação do MBI-2: média e um desvio: (—) indica a média das simulações, as barras verticais indicam a distância de um desvio padrão. (a) Suscetíveis. (b) Infectados. Rotina: mbi2-previsao.

lhores resultados foi com a utilização de 10 neurônios, pois por meio deste pode-se ajustar de forma empírica o melhor erro e menor complexidade da rede.

Pelas Figuras 4.4 e 4.5, pode-se verificar que a rede apresentou resultados satisfatórios, com boa capacidade de aproximação do fenômeno em questão. Note-se que os erros relativamente baixos. As tabelas 4.1 e 4.2 mostram os erros de validação e de treinamento obtidos para população de 1.000, 10.000 e 100.000 indivíduos.

Por meio da modelagem da relação entre as entradas ($s(t), i(t)$) do modelo SIR, Figura 4.6 e o valor estimado dos resíduos dado pela média e desvio padrão da saída, é possível obter uma aproximação do modelo MBI-2, Figura 4.7, conduzindo a um modelo mais realístico que o SIR, para o estudo de propagação de doenças infecciosas.

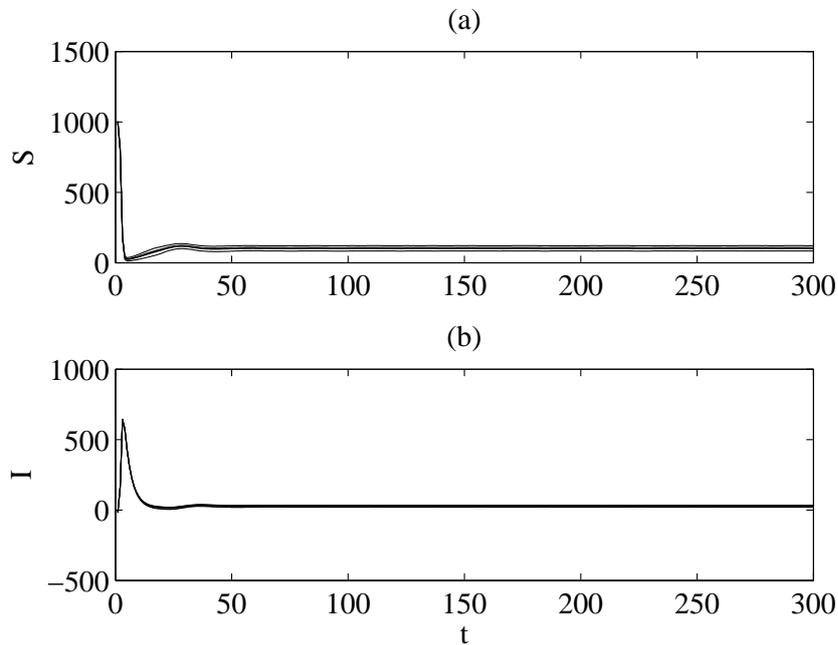


Figura 4.8: MBI-2 incorporando flutuações estocásticas em situações aleatórias.

Simulação do MBI-2 obtidos incorporando flutuações estocásticas. São mostradas 5 simulações simultâneas em situações aleatórias (a) Suscetível. (b) Infectado. Rotina: `rna-mpi2`.

Como pode-se observar na Figura 4.8, o resultado do passo anterior usado para calcular o próximo passo, ou seja, o resíduo do passo anterior afeta o passo futuro da simulação do modelo, resultando num modelo bem representado pela rede neural.

O custo computacional do MBI-2 aumenta significativamente com o aumento da população como mostra a Figura 4.9, enquanto que a aproximação do MBI-2 dada pela rede neural mais SIR leva a resultados que não apenas são obtidos muito mais rapidamente, mas também não apresentam dependência do esforço computacional com o tamanho da população.

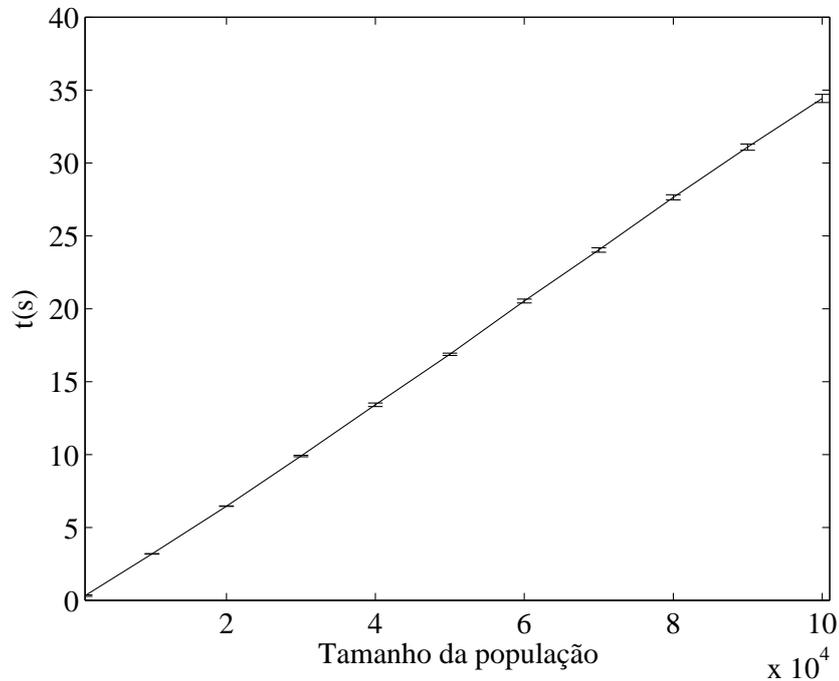


Figura 4.9: Custo computacional do MBI-2 como função do tamanho da população.

Custo computacional do MBI-2 como função do tamanho da população – média e um desvio: (—) indica a média das simulações, as barras verticais indicam a distância de um desvio padrão. Rotina: tempo.m.

4.4 Conclusões do Capítulo

Este capítulo apresentou uma abordagem para incorporar ao modelo SIR as flutuações estocásticas observadas no modelo MBI-2. Essa flutuação estocástica, não obedece a uma distribuição de probabilidade fixa dado que esta probabilidade é decorrente da não-linearidade do modelo.

A utilização de redes neurais como uma ferramenta para modelagem de sistemas epidemiológicos é relevante pois por meio desta pode-se estimar as flutuações estocásticas existentes no MBI e superpor a uma simulação do modelo SIR.

Estudo do Tempo de Erradicação de Epidemias no MBI-2

Este capítulo trata da utilização do modelo MBI-2 exatamente para a análise de uma das questões sobre as quais o modelo SIR torna-se incapaz de produzir análises significativas: a erradicação de doenças em pequenas populações. Deve-se notar que, a respeito dessa questão, o modelo SIR e o modelo MBI podem produzir conclusões até mesmo opostas: nos casos em que o modelo SIR indicar que há a ocorrência de um patamar endêmico, e que a doença portanto não irá se extinguir naturalmente, o modelo MBI irá prever uma flutuação estocástica ao redor de tal patamar endêmico. Essa flutuação estocástica, à semelhança de um processo de Markov, irá necessariamente indicar que em algum momento a epidemia irá se erradicar quando ocorrer a passagem por zero do número de infectados. Em tais situações, cabe extrair do modelo a informação a respeito do *tempo médio até a erradicação*, assim como da *variação* do tempo de erradicação ao redor desse tempo médio (Takahashi et al., 2008).

5.1 Análise do Tempo de Erradicação

Uma bateria de testes foi conduzida, para estudar a questão do tempo de erradicação de doenças. Foram estudados sistemas com três conjuntos de parâmetros dinâmicos:

Cenário 1: $\mu = \frac{1}{600}$, $\gamma = \frac{1}{30}$, $\beta = \frac{3}{10}$. Esse sistema possui patamar endêmico cuja proporção de infectados é $p_i = 4,26\%$;

Cenário 2: $\mu = \frac{1}{600}$, $\gamma = \frac{2}{30}$, $\beta = \frac{2}{10}$. Esse sistema possui patamar endêmico cuja proporção de infectados é $p_i = 1,65\%$;

Cenário 3: $\mu = \frac{1}{600}$, $\gamma = \frac{5}{30}$, $\beta = \frac{1}{10}$. Esse sistema não apresenta patamar endêmico.

Cada um desses sistemas foi estudado com populações de 100, 200, 300, 400, 500, 600 e 700 indivíduos. Em cada um deles, foi aplicada uma taxa de vacinação nos patamares: $v = 0, 0.005, 0.01, 0.02, 0.04, 0.06, 0.08, 0.1, 0.13, 0.17, 0.2, 0.25, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0$. Para cada combinação de parâmetros dinâmicos, tamanho de população e taxa de vacinação, o MBI foi simulado 500 vezes, sendo que cada execução foi terminada quando há ocorrência da erradicação da doença.

Sobre esses dados, foram calculados os respectivos valores do tempo de erradicação nos percentis 0%, 10%, 20%, 50%, 80%, 90% e 100% (os percentis designados por 0% e 100% correspondem aos extremos mínimo e máximo verificados durante as simulações). Os resultados de algumas dessas simulações estão sintetizados nas figuras 5.1 a 5.4.

É interessante notar que a vacinação, mesmo em taxas tão reduzidas quanto 0,5%, possibilita uma erradicação significativamente mais rápida de uma doença. Este efeito é particularmente importante para populações maiores, e para o caso de doenças que apresentassem patamar endêmico. É possível ainda verificar um efeito de saturação: vacinações acima de um certo patamar têm pouco efeito adicional, no que diz respeito a reduzir adicionalmente o tempo de erradicação. Tal patamar corresponde aproximadamente ao patamar crítico no qual o modelo SIR iria prever a erradicação da doença. Nesse caso, tal erradicação ocorre predominantemente devido à dinâmica determinística do sistema, e não em função do efeito de estocasticidade relacionado ao pequeno tamanho da população.

As figuras 5.5 a 5.7 mostram o tempo médio de erradicação da doença versus o tamanho da população, para diversos patamares de vacinação.

Em particular a figura 5.5 estuda o caso de uma doença mais difícil de erradicar que os outros dois. A figura deixa claro, nesta situação, o crescimento exponencial do tempo médio de erradicação da doença com o crescimento do tamanho da população. Esses dados têm importantes conseqüências no contexto, por exemplo, de saúde animal: fica claro aqui o efeito de se reduzir a dimensão dos rebanhos animais, de forma a evitar

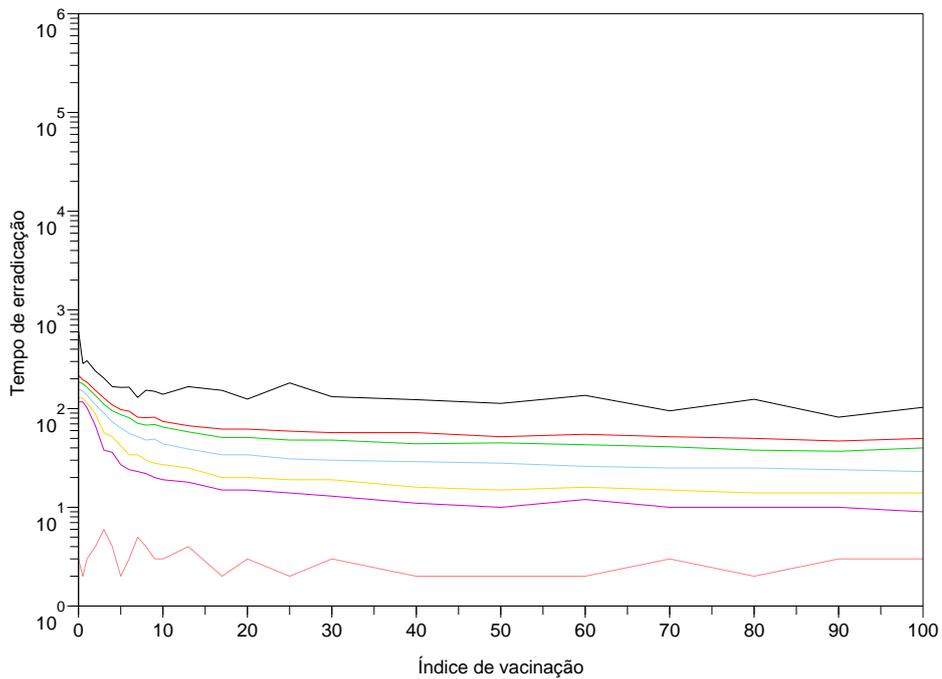


Figura 5.1: Tempos para erradicação no caso do Sistema 1, com população de 300 indivíduos.

Tempos para erradicação no caso do Sistema 1, com população de 300 indivíduos. As curvas, de baixo para cima, representam respectivamente os percentis $p = 0\%$, 10% , 20% , 50% , 80% , 90% , 100% . O eixo horizontal corresponde ao índice de vacinação v , e o eixo vertical corresponde ao valor (de cada percentil) do tempo de erradicação da doença.

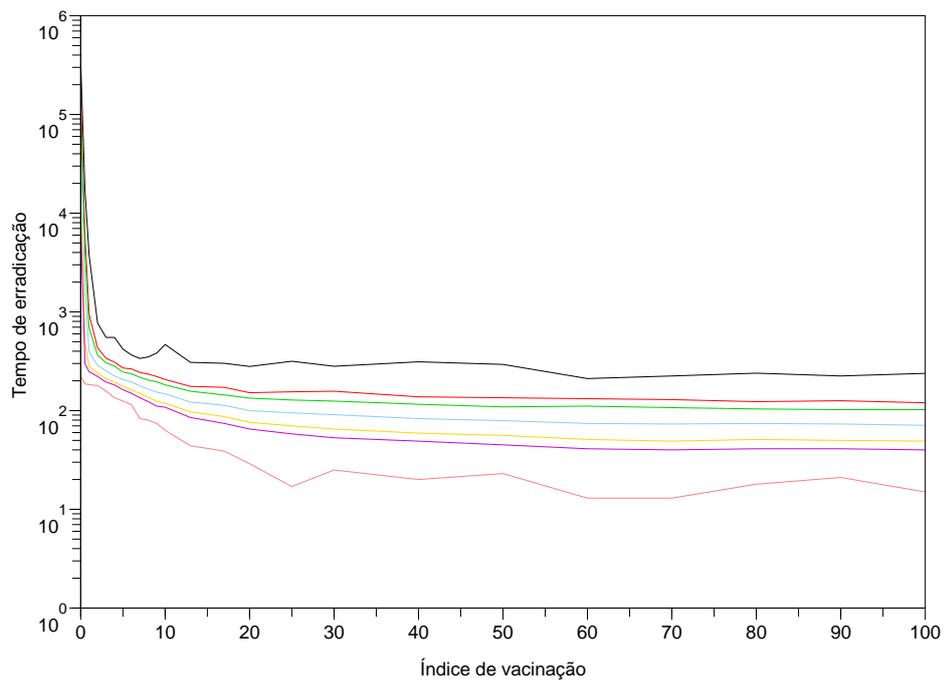


Figura 5.2: Tempos para erradicação no caso do Sistema 1, com população de 700 indivíduos.

Tempos para erradicação no caso do Sistema 1, com população de 700 indivíduos. As curvas, de baixo para cima, representam respectivamente os percentis $p = 0\%$, 10% , 20% , 50% , 80% , 90% , 100% . O eixo horizontal corresponde ao índice de vacinação v , e o eixo vertical corresponde ao valor (de cada percentil) do tempo de erradicação da doença.

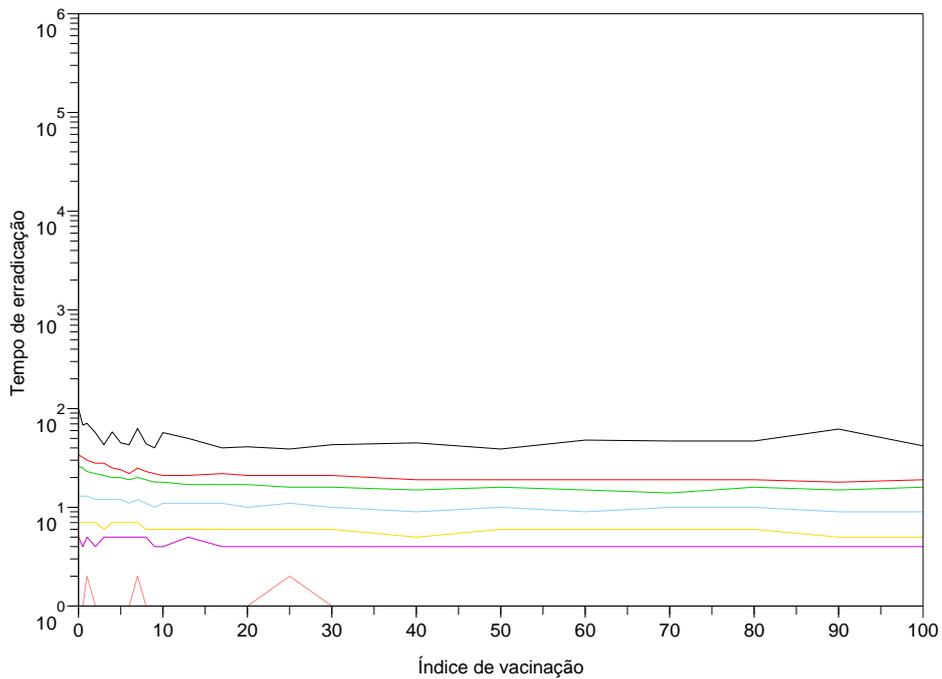


Figura 5.3: Tempos para erradicação no caso do Sistema 3, com população de 300 indivíduos.

Tempos para erradicação no caso do Sistema 3, com população de 300 indivíduos. As curvas, de baixo para cima, representam respectivamente os percentis $p = 0\%$, 10% , 20% , 50% , 80% , 90% , 100% . O eixo horizontal corresponde ao índice de vacinação v , e o eixo vertical corresponde ao valor (de cada percentil) do tempo de erradicação da doença.

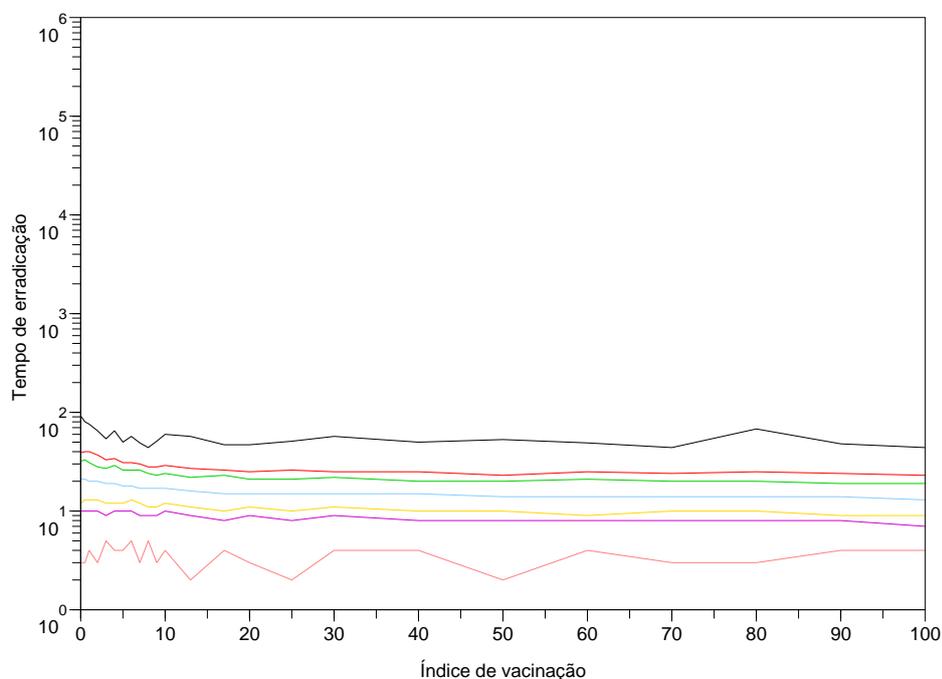


Figura 5.4: Tempos para erradicação no caso do Sistema 3, com população de 700 indivíduos.

Tempos para erradicação no caso do Sistema 3, com população de 700 indivíduos. As curvas, de baixo para cima, representam respectivamente os percentis $p = 0\%$, 10% , 20% , 50% , 80% , 90% , 100% . O eixo horizontal corresponde ao índice de vacinação v , e o eixo vertical corresponde ao valor (de cada percentil) do tempo de erradicação da doença.

a persistência de doenças infecciosas no rebanho. Análises como a desta figura podem ser úteis para permitir o dimensionamento desses rebanhos.

A figura 5.6, por outro lado, mostra uma situação em que o patamar endêmico já seria tão baixo que a erradicação iria ocorrer de qualquer forma, pelo mero efeito de estocasticidade, sendo que neste caso o aumento do tamanho da população, na faixa considerada aqui, afeta pouco tal erradicação estocástica. Já a figura 5.7 mostra a situação em que o próprio modelo SIR já iria prever a erradicação. Como seria de se esperar, tanto a vacinação quanto o tamanho da população têm pouca influência sobre o

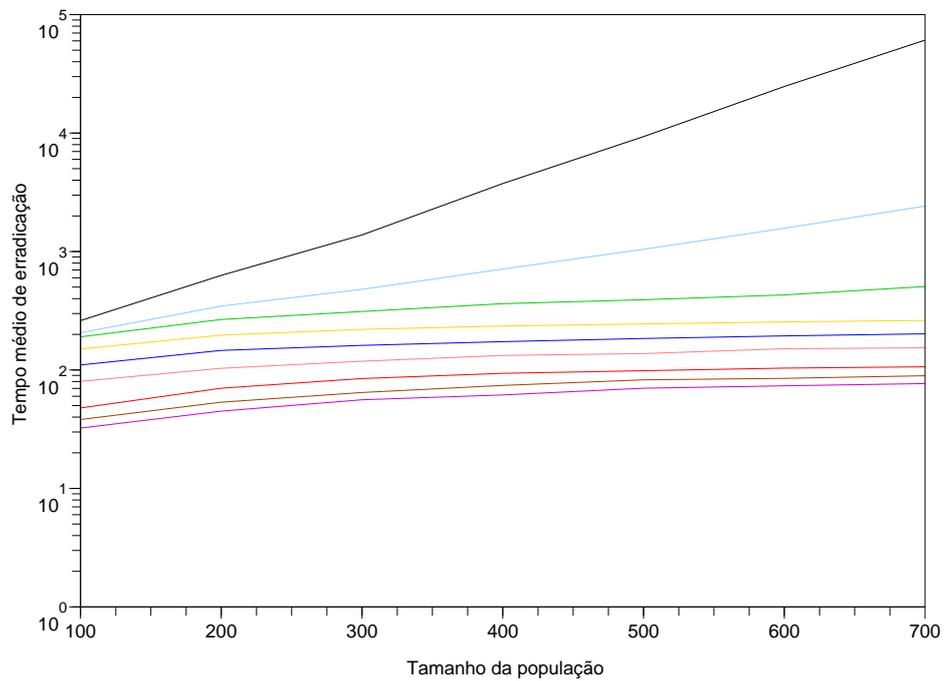


Figura 5.5: Tempos médios para erradicação no caso do Sistema 1, com populações de 100, 300 e 700 indivíduos.

Tempos médios para erradicação no caso do Sistema 1, com populações de 100, 300 e 700 indivíduos. As curvas, de cima para baixo, representam respectivamente os índices de vacinação de $v = [0; 0,005; 0,01; 0,03; 0,06; 0,1; 0,2; 0,4; 1,0]$.

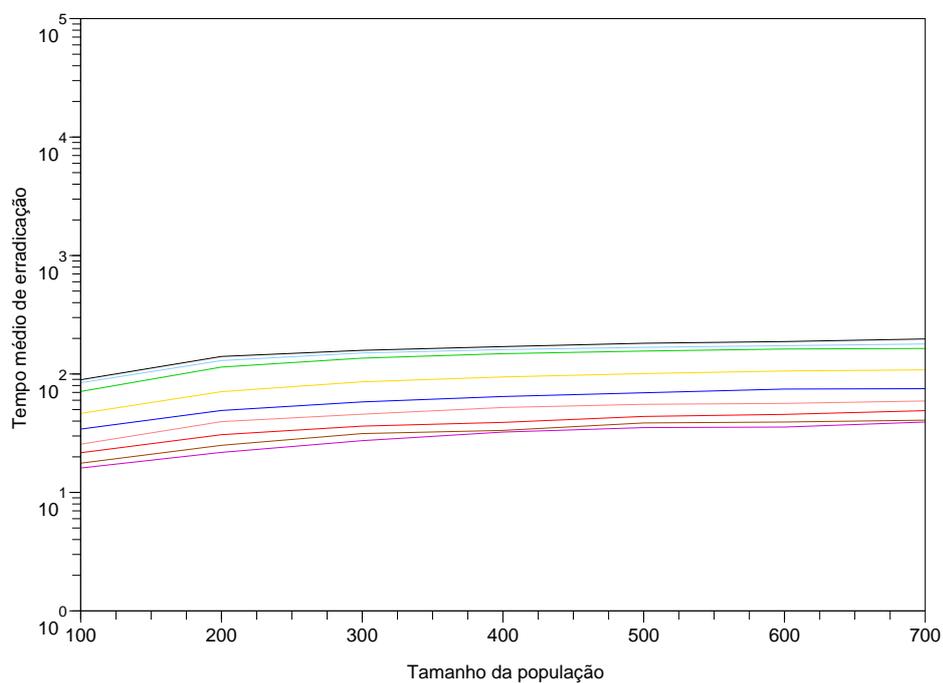


Figura 5.6: Tempos médios para erradicação no caso do Sistema 2, com populações de 100, 300 e 700 indivíduos.

Tempos médios para erradicação no caso do Sistema 2, com populações de 100, 300 e 700 indivíduos. As curvas, de cima para baixo, representam respectivamente os índices de vacinação de $v = [0; 0,005; 0,01; 0,03; 0,06; 0,1; 0,2; 0,4; 1,0]$.

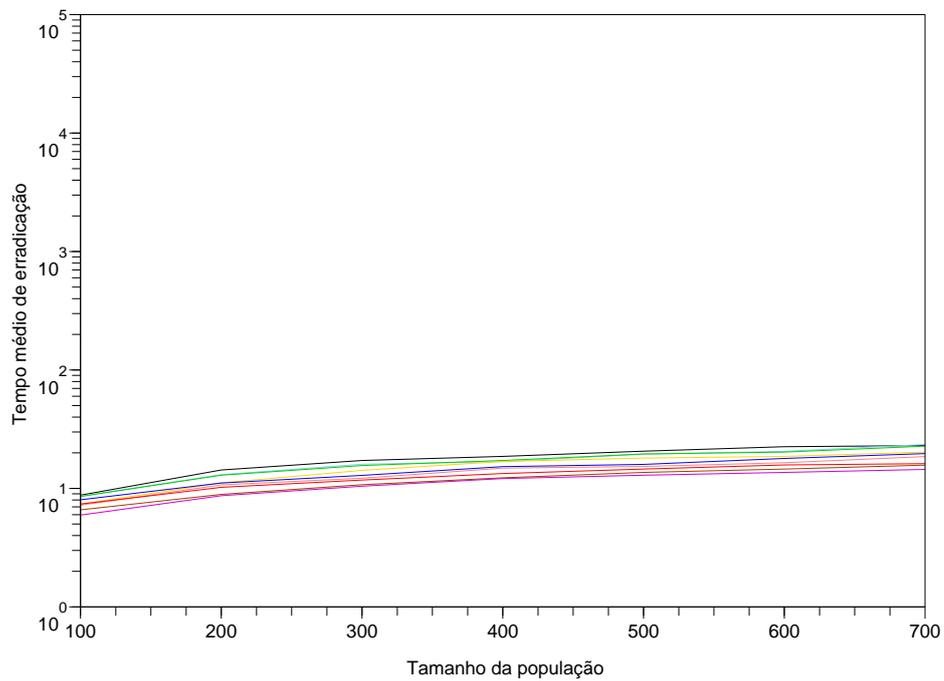


Figura 5.7: Tempos médios para erradicação no caso do Sistema 3, com populações de 100, 300 e 700 indivíduos.

Tempos médios para erradicação no caso do Sistema 3, com populações de 100, 300 e 700 indivíduos. As curvas, de cima para baixo, representam respectivamente os índices de vacinação de $v = [0; 0,005; 0,01; 0,03; 0,06; 0,1; 0,2; 0,4; 1,0]$.

tempo de erradicação, neste caso.

5.2 Conclusões do Capítulo

Este capítulo apresentou o estudo da erradicação de epidemias feito por meio da simulação de Monte Carlo de um Modelo Baseado em Indivíduos (MBI-2). O MBI-2 permite levar em consideração o efeito de estocasticidade associado às pequenas populações, que não é levado em conta nos tradicionais modelos compartimentais baseados em equações diferenciais.

Nos casos de doenças cujas taxas básicas de reprodução, R_0 , são maiores que um, o modelo SIR é incapaz de produzir qualquer informação relevante a respeito dos tempos de erradicação. Para estes casos, a metodologia aqui proposta é capaz de produzir estimativas dos tempos de erradicação relacionadas com o mecanismo de flutuação estocástica do número de infectados.

Pode-se vislumbrar a aplicabilidade dos estudos aqui descritos principalmente no contexto da saúde animal, permitindo o dimensionamento de rebanhos de forma a que o tamanho das populações seja também uma variável de controle sobre a propagação de epidemias.

Redes Complexas Aplicadas a Propagação de Epidemia

A transmissão de doenças infecciosas pode ser modelada por uma estrutura de rede social em que os vértices (nós) representam os indivíduos e as arestas representam os contatos estabelecidos entre eles.

Vários são os tipos possíveis de redes de contato para modelar a transmissão de doenças infecciosas, que vão desde redes em que cada indivíduo pode interagir com qualquer outro indivíduo com a mesma probabilidade, ou seja, não consideram a variável espacial no espalhamento da epidemia, dessa forma supõe-se que a população de indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados se misturam homoganeamente (Kermack e McKendrick, 1927; Hethcote, 2000; Nepomuceno, 2005). Ou então, considerar uma rede extremamente regular de contatos, modelados por meio de AC, na qual cada indivíduo tem um número de contatos igual e a transmissão é estritamente local (interação entre os vizinhos na rede) (Sirakoulis et al., 2000; Monteiro, 2002; Monteiro et al., 2006). Entretanto, ambas abordagens são biologicamente irreais, sendo que no primeiro caso o espalhamento espacial é totalmente homogêneo e no segundo caso o processo de infecção é lento (dado o alto nível de espacialmente correlacionados local introduzida no sistema).

Entretanto muitos desafios enfrentados por epidemiologistas estão relacionados a incorporação de novos indivíduos, ou seja a escala da rede de contatos. Como representar as interações entre os indivíduos para que o espalhamento de uma epidemia ocorra efetivamente de acordo com o que se observa na natureza?

Uma forma de modelar os contatos entre os indivíduos pode ser feita por meio de redes aleatórias em que os indivíduos tem em média o mesmo

número de contatos, o que resulta em sistemas democráticos (Erdős e Rényi, 1959). Ou modelar sistemas epidemiológicos por meio de redes sem escala, em que alguns indivíduos tem maior número de contatos que outros, obedecendo a uma distribuição chamada de Lei de Potência (Barabási e Bonabeau, 2003).

Neste capítulo será feita a modelagem da propagação de uma epidemia incorporando ao MBI-2 a estrutura de redes regulares a partir do modelo de AC (Holmes, 1997). Em seguida será incorporada ao MBI-2 a estrutura de redes complexas a partir do modelo de redes aleatórias proposta por Erdős e Rényi (1959) e redes sem escala proposta por Barabási e Albert (1999). Um estudo do comportamento dinâmico destes modelos será feito.

6.1 Modelo MBI-2 Modificado Para Incorporar as Redes

O modelo MBI-2 foi modificado para incorporar algumas possíveis redes de contato para modelar a transmissão de doenças infecciosas.

Cada célula da rede representa um único indivíduo que possui uma posição (i, j) . O intervalo de tempo Δt representa o passo de tempo discreto adotado. Cada célula poderá assumir os seguintes estados: suscetível (S), infectado (I), ou recuperado (R). A dinâmica do sistema é atribuída pela mudança de estados dos indivíduos, Figura 6.1.

(a)	(b)																																																		
<table border="1" style="border-collapse: collapse; width: 100px; height: 100px;"> <tr><td>S</td><td>S</td><td>S</td><td>I</td><td>S</td></tr> <tr><td>R</td><td>S</td><td>S</td><td>S</td><td>I</td></tr> <tr><td>S</td><td>S</td><td>S</td><td>S</td><td>I</td></tr> <tr><td>R</td><td>I</td><td>S</td><td>R</td><td>I</td></tr> <tr><td>R</td><td>S</td><td>S</td><td>S</td><td>S</td></tr> </table>	S	S	S	I	S	R	S	S	S	I	S	S	S	S	I	R	I	S	R	I	R	S	S	S	S	<table border="1" style="border-collapse: collapse; width: 100px; height: 100px;"> <tr><td>S</td><td>S</td><td>S</td><td>I</td><td>I</td></tr> <tr><td>R</td><td>S</td><td>S</td><td>I</td><td>R</td></tr> <tr><td>S</td><td>S</td><td>S</td><td>I</td><td>I</td></tr> <tr><td>R</td><td>I</td><td>S</td><td>R</td><td>S</td></tr> <tr><td>S</td><td>S</td><td>S</td><td>S</td><td>S</td></tr> </table>	S	S	S	I	I	R	S	S	I	R	S	S	S	I	I	R	I	S	R	S	S	S	S	S	S
S	S	S	I	S																																															
R	S	S	S	I																																															
S	S	S	S	I																																															
R	I	S	R	I																																															
R	S	S	S	S																																															
S	S	S	I	I																																															
R	S	S	I	R																																															
S	S	S	I	I																																															
R	I	S	R	S																																															
S	S	S	S	S																																															
t	$t + \Delta t$																																																		

Figura 6.1: Transição de estado no modelo MBI-2.

Transição de estado no modelo MBI-2. Exemplificação de uma população de 25 indivíduos. (a) Instante de tempo t (b) instante de tempo $t + \Delta t$.

Cada transição da Figura 6.1 é comentada a seguir:

$I_{2,5}$: $I_{(t)} \rightarrow R_{(t+\Delta t)}$. Esse indivíduo infectado tornou-se recuperado, devido a sua probabilidade de recuperação ser menor que o parâmetro γ .

$I_{1,3}$, $I_{3,2}$, $I_{4,5}$ e $I_{5,1}$: $S, I, R_{(t)} \rightarrow S_{(t+\Delta t)}$. Esses indivíduos morreram, devido à sua probabilidade de morte ser menor que o parâmetro μ , conseqüentemente houve o nascimento de novos indivíduos suscetíveis, mantendo a população constante.

$I_{1,5}$, $I_{2,4}$, e $I_{3,4}$: $S_{(t)} \rightarrow I_{(t+\Delta t)}$. Esses indivíduos foram infectados representando a infecção por contato direto. Neste caso, para que haja a transmissão da doença é necessário que um indivíduo suscetível entre em contato com um indivíduo infectado. Entretanto cada indivíduo só poderá estabelecer contato com os indivíduos selecionados pela rede escolhida. O algoritmo está ilustrado na Figura 6.2. Neste algoritmo inicialmente é verificado se o indivíduo analisado ($I_{(i,t)}$) é infectado, em seguida faz-se o tratamento da parte inteira do parâmetro β , ou seja, seleciona-se aleatoriamente β indivíduos pertencentes à rede com o qual irá interagir. Em seguida verifica-se o estado dos β indivíduos selecionados, caso os indivíduos sejam suscetíveis por meio do contato direto contrairão a doença. Para o tratamento da parte fracionária faz-se um processo probabilístico, em que o indivíduo $I_{(i,t)}$ pode fazer contato com outro indivíduo pertencente à rede, e da mesma forma que foi feito para a parte inteira do parâmetro β , verifica-se o estado deste indivíduo, caso ele seja suscetível tornar-se-á infectado. As demais premissas permanecem de acordo com a Seção 3.3.

6.1.1 MBI-2 Baseado em Redes Regulares

Para o desenvolvimento do MBI-2 foi incorporada a teoria de redes regulares de contatos, modelados por meio de AC, com regras de interação local. Este modelo é definido numa rede regular quadrada, ou seja, o indivíduo analisado só poderá estabelecer contato com seus vizinhos adjacentes. Neste trabalho adotou-se 8 vizinhos e 24 vizinhos adjacentes como mostram Figuras 6.3 e 6.4.

Nas simulações realizadas procurou-se observar o avanço de um pequeno foco de uma doença sobre uma população de indivíduos suscetíveis. Os indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados estão representados pelas cores cinza, preto e branco respectivamente. As simulações foram iniciadas com apenas um indivíduo infectado localizado no centro do reticulado, e demais suscetíveis, Figura 6.5(a). A Figura 6.5(b) e 6.5(c) mostra

Início-algoritmo

```

se  $I_{ij}(t) = 1$  {Indivíduo analisado é infectado}
  se inteiro( $\beta$ )  $\neq 0$  {Tratamento da parte inteira do parâmetro  $\beta$ }
    contato = rand( $\beta$ ); {Sorteia  $\beta$  indivíduos vizinhos pertencentes a rede}
    se  $I_{contato}(t) = 0$  {Verifica se indivíduos selecionados são suscetíveis}
       $I_{contato}(t) = 1$ ; {Indivíduos suscetíveis se tornam infectados}
    fim-se
  fim-se

se fracionário( $\beta$ )  $\neq 0$  {Tratamento da parte fracionária do parâmetro  $\beta$ }
  pa = rand; {Sorteia uma probabilidade aleatória}
  se pa < fracionário( $\beta$ ) {Probabilidade aleatória menor que  $\beta$  fracionário}
    contato = rand; {Sorteia outro pertencente a rede}
    se  $I_{contato}(t) = 0$  {Verifica se indivíduo selecionado é suscetível}
       $I_{contato}(t) = 1$ ; {Indivíduo suscetível se torna infectado}
    fim-se
  fim-se
fim-se
fim-se
fim-algoritmo

```

Figura 6.2: Algoritmo do processo de infecção.

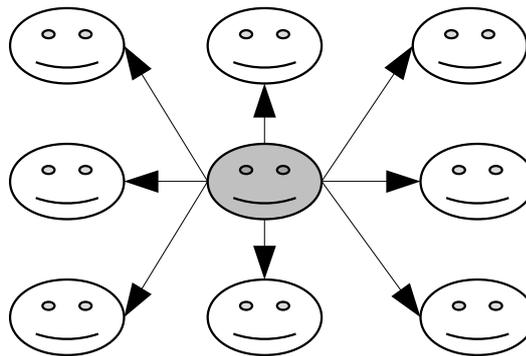


Figura 6.3: Rede regular: indivíduo analisado e seus 8 vizinhos adjacentes

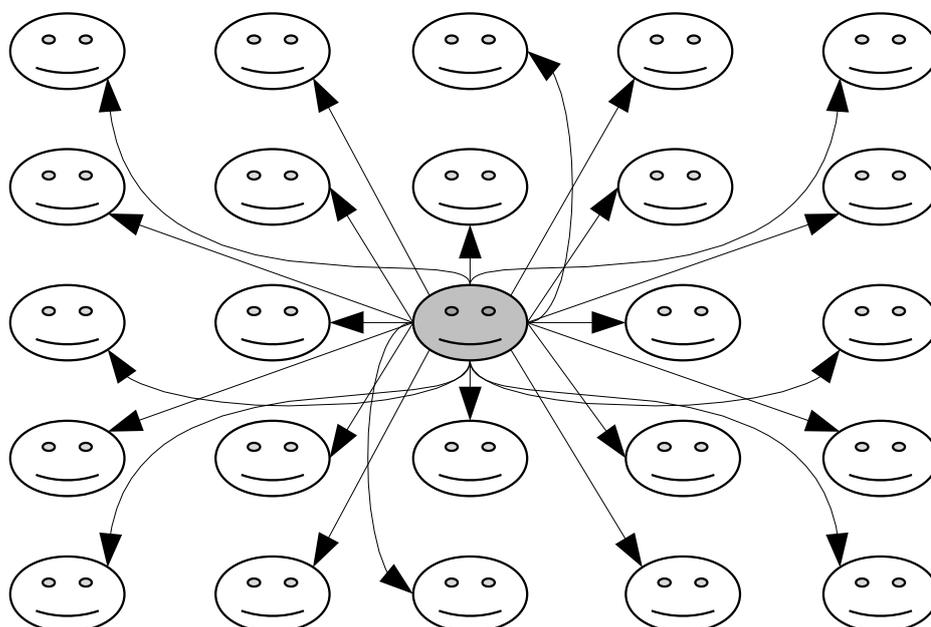


Figura 6.4: Rede regular: indivíduo analisado e seus 24 vizinhos adjacentes

como a doença se propaga por meio da vizinhança, referente ao instante de tempo $3 ut$ e $10 ut$ respectivamente. E na Figura 6.5(d) ilustra um instante de tempo, $t = 300 ut$, em que a doença já estabilizada.

A Figura 6.6 ilustra a evolução temporal da epidemia comparada com o modelo SIR clássico. Observe que o aumento do número de infectados no início da propagação da epidemia no MBI-2 é mais suave, ou seja, o processo de infecção é mais lento devido o alto nível de correlação espacial local introduzidas no sistema. Além disso, é possível observar nesta Figura que o modelo MBI-2, flutua em torno do ponto de equilíbrio endêmico, devido ao fato da doença se propagar em torno de focos da epidemia, portanto em certos momentos a doença atinge patamares mais altos, em seguida decresce, apresentando oscilações.

Entretanto para uma epidemia em que são considerados 24 vizinhos, a evolução temporal tem seu início da propagação da epidemia mais rápido, isso se deve ao fato de cada indivíduo poder estabelecer mais contatos e além disso apresenta menos flutuação pelo fato da rede estar menos correlacionada. A Figura 6.7 ilustra a evolução temporal da epidemia

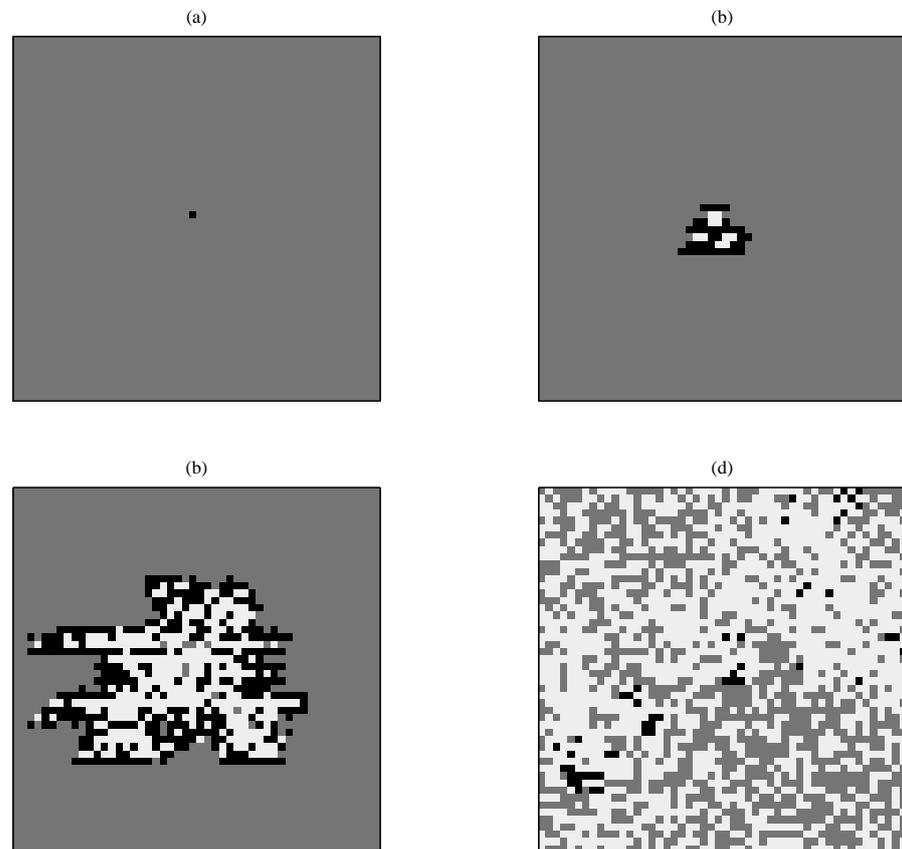


Figura 6.5: Evolução de uma epidemia por meio do MBI-2: contatos apenas locais.

Evolução de uma epidemia por meio do MBI-2: caso em que cada indivíduo estabelece contatos apenas com sua vizinhança. Indivíduos suscetíveis (cinza), infectados (preto) e recuperados (branco). Inicia-se a simulação com apenas um indivíduo infectado e demais indivíduos suscetíveis. Nesta simulação, são ilustradas quatro instantes: (a) condição inicial, (b) 3 unidades de tempo (ut), (c) 10 ut, (d) 300 ut. Os parâmetros utilizados foram: $N = 2500$, $\Delta t = 1$, $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$, $\beta = 3,5$, 8 vizinhos. Rotina: mbi2-cl.m

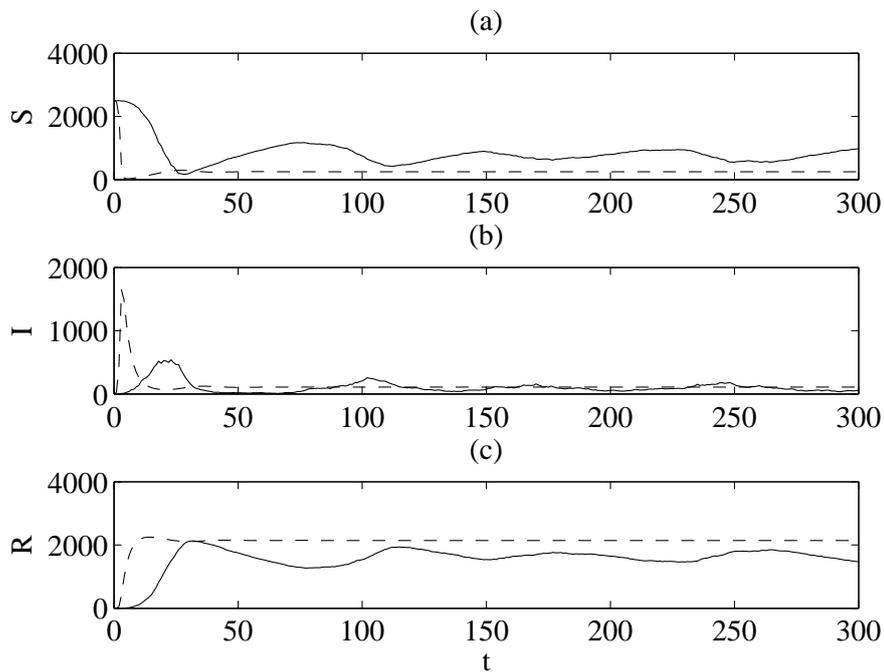


Figura 6.6: Comparação entre MBI-2: contato apenas local, considerando 8 vizinhos e SIR.

Comparação entre MBI-2 (—) caso em que a população estabelece contato apenas com seus 8 vizinhos e SIR (- - -). Os parâmetros utilizados são iguais aos da Figura 6.5. Rotina: mbi2-cl.m

comparada com o modelo SIR clássico.

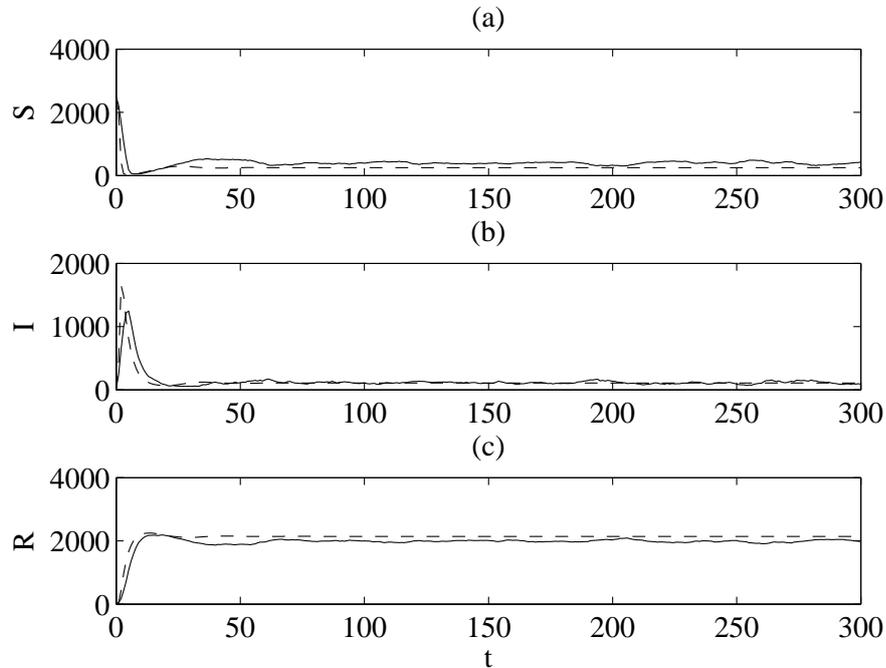


Figura 6.7: Comparação entre MBI-2: contato apenas local, considerando 24 vizinhos e SIR.

Comparação entre MBI-2 (—) caso em que a população estabelece contato apenas com seus 8 vizinhos e SIR (- - -). Os parâmetros utilizados foram: $N = 2500$, $\Delta t = 1$, $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$, $\beta = 3,5$, 24 vizinhos. Rotina: mbi2-ac-k24.m

6.1.2 MBI-2 Baseado em Redes Aleatórias

Foi incorporada ao modelo MBI-2 a estrutura de redes aleatórias. Para gerar uma rede aleatória inicialmente são definidos o tamanho da rede (M) e o número médio de conexões (k). Para cada indivíduo são sorteados aleatoriamente K outros indivíduos em que serão estabelecidas as conexões. Essas conexões são armazenadas em uma matriz de adjacência de tamanho $M \times M$. Após os M indivíduos serem avaliados, a rede aleatória está formada. Este algoritmo é ilustrado na Figura 6.8.

início-algoritmo

Definir o tamanho da população: M ;

Definir o número médio de contatos: k ;

$rede_{(M,M)} = 0$; {matriz de adjacência}

para $i = 1$ até M faça

$inds = \text{rand}(k)$; {sorteia k indivíduos aleatoriamente na população}

$rede_{(i,inds)} = 1$; {indivíduos selecionados recebem 1 conexão}

fim-para

fim- algoritmo

Figura 6.8: Algoritmo para geração de uma rede aleatória.

Para uma rede de 1000 nós, foi estabelecido um número médio de 8 conexões para cada indivíduo. A distribuição de probabilidade é ilustrada na Figura 6.9, o número de conexões em cada nó obedece a uma distribuição de Poisson, em que a maioria dos nós tem um número de ligações próximo da média, sendo pouco provável encontrar nós com o número de ligações significativamente maior ou menor do que a média.

O resultado obtido incorporando a rede aleatória ao modelo MBI-2 é mostrado na Figura 6.10, comparado com o modelo SIR para as classes de indivíduos suscetível, infectado e recuperado.

6.1.3 MBI-2 Baseado em Redes Sem escala

Foi incorporado ao MBI-2, a estrutura de redes sem escala. Para gerar uma rede sem escala, para cada nó são escolhidos aleatoriamente k nós dentre os nós existentes e realiza-se uma conexão preferencial dada ao nó i com probabilidade $P(k_i)$. Essas conexões são armazenadas em uma matriz de adjacência de tamanho $M \times M$. Após os M indivíduos serem avaliados, a rede sem escala está formada. Portanto o algoritmo para a criação da rede segue os seguintes passos:

1. Em cada passo liga-se um novo nó;
2. Cada novo nó é conectado aos nós existentes por k ligações;
3. De acordo com a probabilidade dada pela equação 2.21 que será

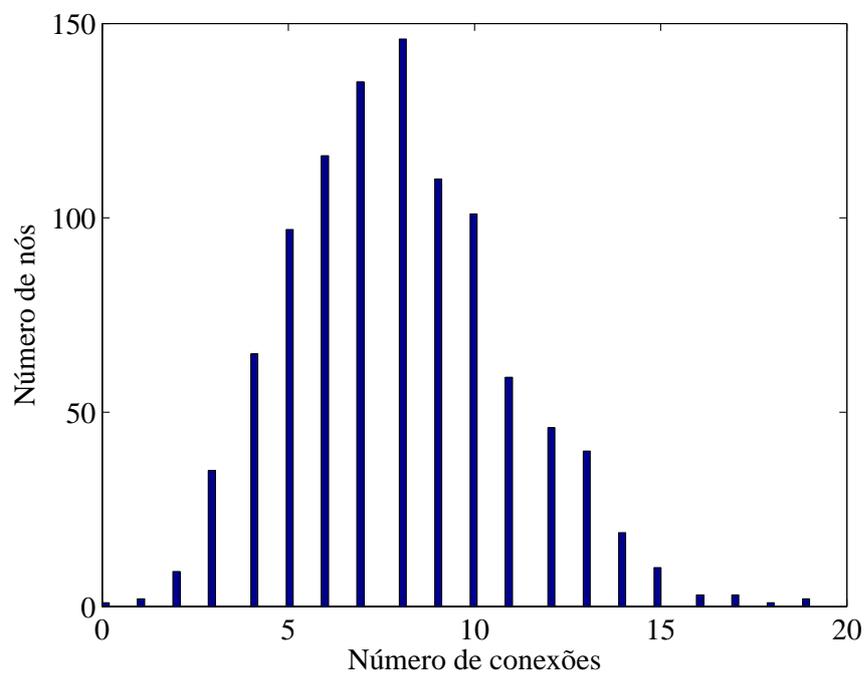


Figura 6.9: Histograma de uma rede aleatória.

Histograma de uma rede aleatória, $M = 1000$ e $k = 8$. Em que os nós podem ser considerados os indivíduos e as conexões são os contatos estabelecidos.

Rotina: ra.m

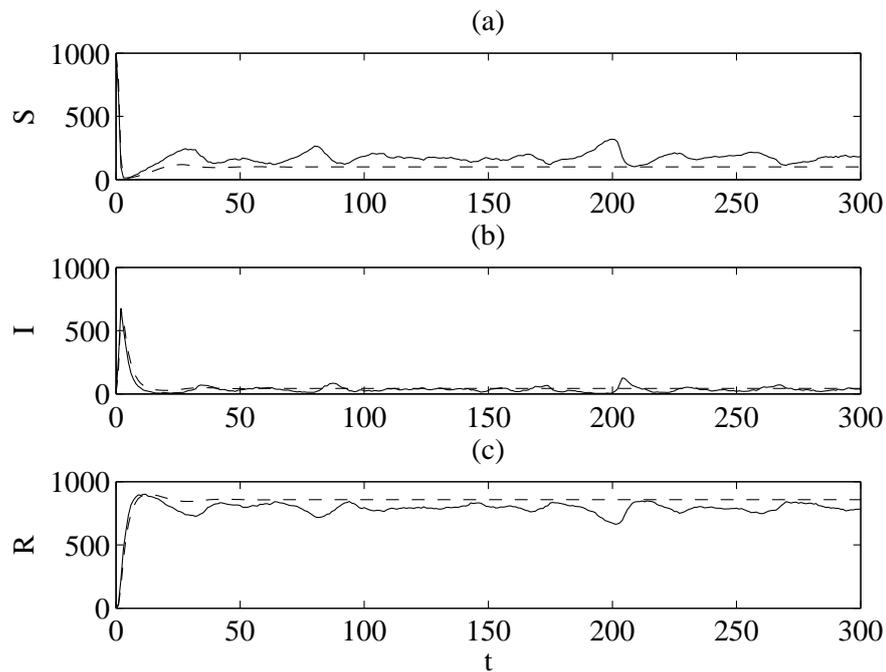


Figura 6.10: MBI-2 com os contatos estabelecidos por meio de redes aleatórias.

MBI-2 com os contatos estabelecidos por meio de redes aleatórias. Os parâmetros utilizados foram: $N = 1000$, $\Delta t = 1$, $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$, $\beta = 3,5$ e $K = 8$. A condição inicial foi $S_0 = 0,99N$, $I_0 = 0,01N$ e $R_0 = N - S_0 - I_0$. Rotina: mbi2-ra.m

repetida aqui:

$$P(k_i) = \frac{k_i}{\sum_{j=1}^M k_j} \quad (6.1)$$

em que k_i é o grau do nó i (número de conexões do nó i) e $\sum_{j=1}^M k_j$ é a soma dos graus de todos os nós.

4. As informações são armazenadas em uma matriz de adjacência;

A distribuição de probabilidade de uma rede sem escala obtida para uma população de 1000 indivíduos e estabelecido 8 contatos por indivíduos em média é ilustrada na Figura 6.11. Os nós podem ser considerados os indivíduos e as conexões são os contatos estabelecidos, nesta figura é mostrado claramente que grande parte da população fazem poucos contatos e alguns poucos indivíduos apresentam grande número de contatos.

Os resultados obtidos por meio da rede sem escala são mostrados na Figura 6.12, comparados com o modelo SIR para as classes de indivíduos suscetível, infectado e recuperado.

6.2 Comparação Entre as Estruturas de Rede com o Modelo SIR

Por meio da simulação de Monte Carlo cada modelo foi simulado 100 vezes e extraído o valor médio das simulações. A Figura 6.13 mostra os quatro modelos (Modelo SIR, MBI-2 redes regulares, MBI-2 redes aleatórias e MBI-2 redes sem escala) simultaneamente considerando o número médio de 8 vizinhos.

A mesma simulação foi feita para os 4 modelos entretanto neste caso foi considerado 24 vizinhos. O resultado é mostrado na Figura 6.14.

Observe na Figura 6.13, considerando 8 vizinhos adjacentes para caso de redes regulares e um número de contatos médios de 8 vizinhos para as demais redes (redes aleatórias e redes sem escala), a dinâmica do MBI-2 incorporada à rede regular apresenta um comportamento um pouco diferente das demais devido ao fato dos contatos apresentarem um alto nível de correlação espacial, esse fato também faz com que a dinâmica inicial

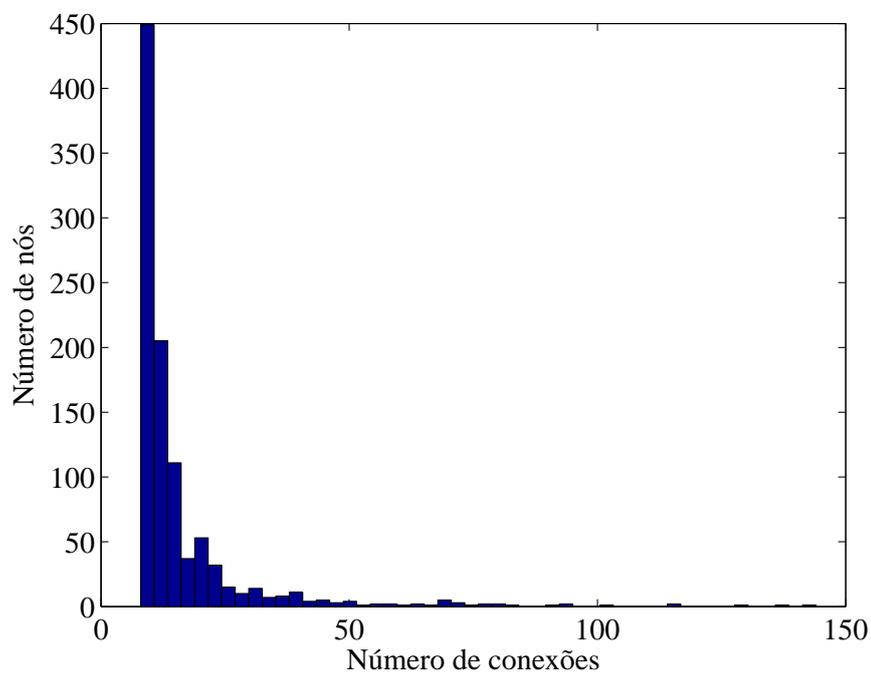


Figura 6.11: Histograma de uma rede sem escala.

Histograma de uma rede sem escala, $M = 1000$ e $k = 8$. Em que os nós podem ser considerados os indivíduos e as conexões são os contatos estabelecidos. Rotina: sf.m

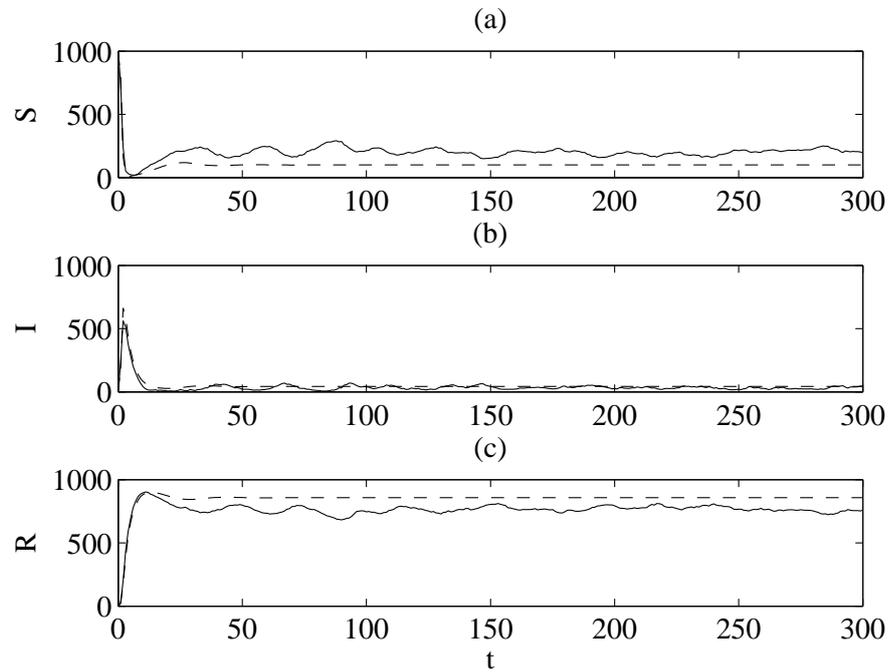


Figura 6.12: MBI-2 com os contatos estabelecidos por meio de redes sem escala.

MBI-2 com os contatos estabelecidos por meio de redes sem escala. Os parâmetros utilizados foram: $N = 1000$, $\Delta t = 1$, $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$, $\beta = 3,5$ e $K = 8$. A condição inicial foi $S_0 = 0,99N$, $I_0 = 0,01N$ e $R_0 = N - S_0 - I_0$. Rotina: mbi2-sf.m

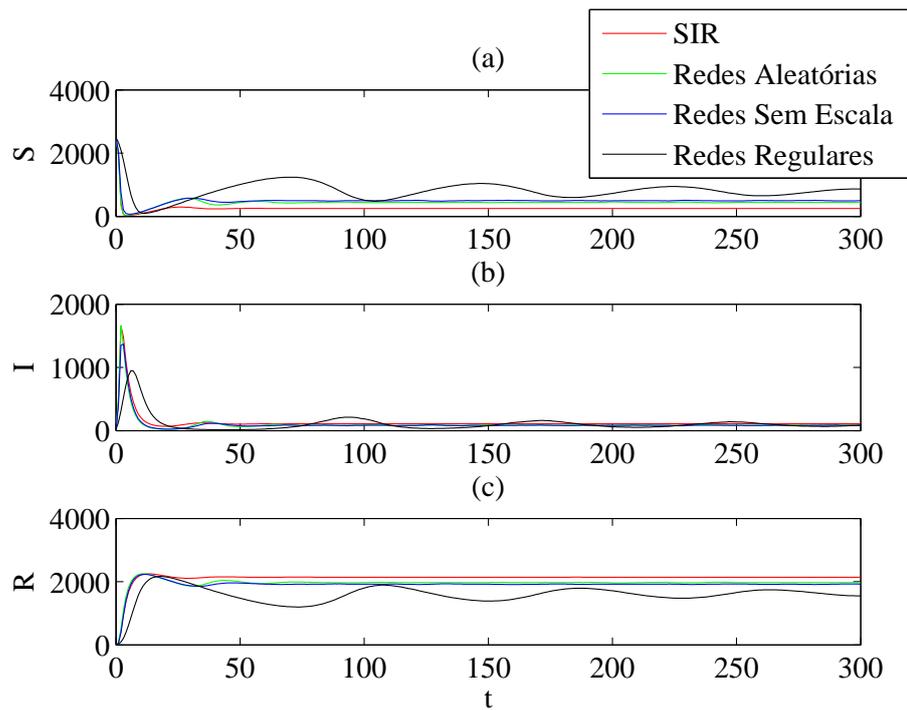


Figura 6.13: Simulação dos 4 modelos simultaneamente: 8 vizinhos adjacentes.

Simulação dos 4 modelos (Modelo SIR, MBI-2 redes regulares, MBI-2 redes aleatórias e MBI-2 redes sem escala) simultaneamente. Os parâmetros utilizados foram: $N = 2500$, $\Delta t = 1$, $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$, $\beta = 3,5$ e $K = 8$. A condição inicial foi $S_0 = 0,99N$, $I_0 = 0,01N$ e $R_0 = N - S_0 - I_0$. Rotina: mbi2-RA-SF-AC.m

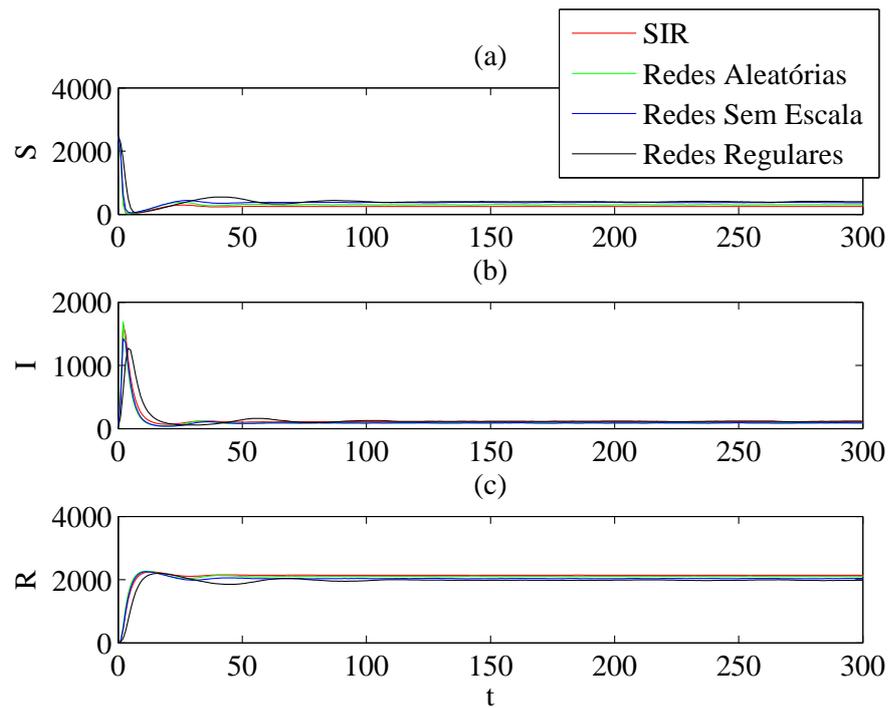


Figura 6.14: Simulação dos 4 modelos simultaneamente: 24 vizinhos adjacentes.

Simulação dos 4 modelos (Modelo SIR, MBI-2 redes regulares, MBI-2 redes aleatórias, MBI-2 redes sem escala) simultaneamente. Os parâmetros utilizados foram: $N = 2500$, $\Delta t = 1$, $\mu = 1/60$, $\gamma = 1/3$, $\beta = 3,5$ e $K = 24$. A condição inicial foi $S_0 = 0,99N$, $I_0 = 0,01N$ e $R_0 = N - S_0 - I_0$. Rotina: mc-redes-mpi2.m

seja mais lenta, e apresente flutuações em torno do ponto de equilíbrio, entretanto os modelos de redes aleatórias e redes sem escala, por apresentam contatos distribuídos na população, apresentam uma dinâmica semelhante ao modelo SIR.

Entretanto se for aumentado o número de contatos para 24 vizinhos adjacentes, como mostra a Figura 6.14, o nível de correlação espacial no modelo de redes regulares é menor, o que acarreta num dinâmica mais próxima ao modelo SIR e demais modelos também se tornam mais semelhantes ao modelo SIR.

6.3 Conclusões do Capítulo

Neste capítulo procurou-se desenvolver modelos epidemiológicos que levassem em consideração possíveis redes de contato para modelar a transmissão de doenças infecciosas.

Foram incorporados ao MBI-2 redes de contato estritamente local (redes regulares), redes em que os contatos são escolhidos aleatoriamente (redes aleatórias) e redes em que poucos indivíduos possuem um número maior de conexões enquanto a maioria dos indivíduos possuem poucas conexões (redes sem escala), comparadas com o clássico modelo SIR.

Neste estudo foi possível observar que a dinâmica dos modelos de redes sem escala e redes aleatórias apresentam comportamentos semelhantes e com uma dinâmica equivalente ao modelo SIR, entretanto no modelo com redes regulares apresentam um comportamento diferente pois este modelo apresenta uma alta correlação espacial local e o processo de infecção se torna mais lento.

Entretanto aumentando o número de contatos médios de 8 vizinhos para 24 vizinhos, o modelo de redes regulares também passa a descrever uma dinâmica semelhante ao modelo SIR, devido os vizinhos estarem menos correlacionados e os outros modelos também apresentam uma dinâmica mais aproximada do modelo SIR.

Esse fato é importante pois, a forma em que foi estruturada a rede não parece interferir na dinâmica do modelo. Entretanto estabelecer como os indivíduos interagem entre si e detectar quais são os indivíduos que estabelecem maior número de contatos podem levar a uma estratégia de vacinação direcionada.

Conclusão

Neste trabalho investigou-se a proliferação de doenças infecciosas do ponto de vista de dinâmica, modelagem e controle. O modelo SIR, elaborado por Kermack e McKendrick (1927) e o Modelo Baseado em Indivíduos (MBI) proposto por Nepomuceno (2005) constituíram-se as referências dos estudos do ponto de vista epidemiológico.

A fim de solucionar problemas não-lineares e de maior complexidade inerentes à maioria dos problemas reais, foi necessário um estudo sobre Redes Neurais Artificiais (RNA), em que as não-linearidades são incorporadas aos modelos, por meio do algoritmo de treinamento de retropropagação de erros, proposto por Rumelhart et al. (1986)

E por fim, percebendo a necessidade do desenvolvimento de modelos biologicamente mais reais, um estudo de redes sociais foi feito incorporando redes regulares modelados por meio de AC, proposto por Von Neumann (1966) e redes complexas a partir do modelo de redes aleatórias proposta por Erdős e Rényi (1959), em que os contatos entre os indivíduos são determinados aleatoriamente e redes sem escala proposta por Barabási e Albert (1999), em que alguns indivíduos têm maior número de contatos que outros, obedecendo a uma distribuição chamada de lei de potência.

Após apresentar uma revisão bibliográfica sobre o tema deste trabalho, foram mostrados quatro capítulos de resultados. No primeiro, validou-se o modelo MBI proposto por Nepomuceno (2005) comparado com o clássico Modelo SIR por meio de simulação de Monte Carlo em situações aleatoriamente diferentes. Porém a fim de obter-se resultados mais semelhantes ao modelo SIR, elaborou-se uma nova versão do modelo estocástico, denominado MBI-2, em que foram feitas algumas modificações nas premissas do MBI. Em seguida incorporou-se ao modelo SIR, o comportamento estocástico observado no MBI-2, de modo a reduzir o custo computacional

da simulação de epidemias. No capítulo seguinte analisou-se a influência da flutuação estocástica das variáveis dinâmicas de uma epidemia sobre o tempo de erradicação desta epidemia em que são mostrados que para pequenas populações tal influência chega a se tornar predominante. Como último capítulo de resultados, modelou-se a propagação de epidemias incorporando ao modelo MBI-2 a estrutura de redes regulares e redes complexas a partir do modelo de redes aleatórias e redes sem escala em que a análise da propagação de epidemias permitiu analisar diversas situações de interesse na dinâmica de epidemias.

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

7.1 Principais Contribuições

7.1.1 Validação do Modelo Estocástico

Para entender e prever o comportamento de uma determinada epidemia, é necessário a elaboração de um modelo matemático para que se possa fazer tais análises. Ao estudar a dinâmica do modelo SIR e por relatos presentes na literatura (Bjornstad et al., 2002; Alonso, 2004), observou-se que este modelo tem sua dinâmica bem representada, entretanto tal modelo desconsidera interações estocásticas, existentes na realidade. Para levar em conta esses aspectos estocásticos, Nepomuceno (2005) elaborou o Modelo Baseado em Indivíduos, que considera cada indivíduo como uma entidade única e discreta, os indivíduos interagem entre si, por meio de contatos probabilísticos. As principais considerações na área de modelagem foram as seguintes:

- *Modelo MBI proposto por Nepomuceno (2005)*. Para verificar a equivalência entre o modelo SIR e MBI, foram simulados ambos modelos e extraído o resíduo entre eles. Este resíduo foi analisado por meio de simulação de Monte Carlo para diversos tamanhos da população, e para diferentes regiões do espaço de estado, de acordo com a expressão:

$$\begin{aligned}\bar{S} &= \frac{1}{n} \frac{1}{t_f} \sum_{j=0}^n \sum_{i=0}^{t_f} S_{mbi}(t) - S_{sir}(t) \\ \bar{I} &= \frac{1}{n} \frac{1}{t_f} \sum_{j=0}^n \sum_{i=0}^{t_f} I_{mbi}(t) - I_{sir}(t)\end{aligned}\quad (7.1)$$

Observou-se que tal modelo é semelhante ao modelo SIR, porém apresentou um resíduo com média diferente de zero, principalmente nos parâmetros N (tamanho da população) e β (taxa de transmissão), em que se tratando de doenças infecciosas, este resíduo deveria ser desprezível.

- *Modelo MBI-2.* A fim de obter um modelo que mais se assemelhe ao modelo SIR, o modelo MBI sofreu algumas alterações em suas premissas, principalmente no que diz respeito ao processo de infecção e probabilidade de transição de estado, resultando no modelo MBI-2. A mesma análise do resíduo foi feita para o modelo MBI-2. Para este modelo, a média do resíduo obtida foi próximo de zero para diferentes tamanhos da população e parâmetros no espaço de estado. Dessa forma pode-se concluir que o modelo MBI-2 apresentou sua formulação bem representada comparada com o modelo SIR. A partir desse modelo poderão ser incorporadas estruturas de redes de contato entre indivíduos, características individuais, classes sociais entre outras coisas.

7.1.2 Redução do Custo Computacional

O artigo Alvarenga et al. (2008) apresentou uma alternativa para redução do custo computacional do MBI-2 por meio de Redes Neurais Artificiais (RNA), pelo fato de que a análise de indivíduo por indivíduo em cada instante de tempo demandar um grande tempo computacional principalmente para grandes populações. As considerações principais são mostradas a seguir:

- *Comparação Entre o Modelo SIR e MBI-2.* Como o modelo MBI-2 apresentou o mesmo comportamento médio, diferindo apenas no que diz

respeito à flutuação estocástica ao redor desta média. Em cada instante de tempo tal flutuação foi extraída de acordo com a expressão:

$$\begin{aligned} E_s(t) &= s_{mbi}(t) - s_{sir}(t) \\ E_i(t) &= i_{mbi}(t) - i_{sir}(t) \end{aligned} \quad (7.2)$$

Observou-se que tal flutuação estocástica não obedece a uma distribuição de probabilidade fixa, uma vez que a mesma é dependente do estado (isso decorre da não-linearidade do modelo).

- *Topologia da RNA para a estimação do MBI-2.* Tal comportamento estocástico foi “aprendido” por uma rede neural, a partir da simulação do MBI-2. Uma vez aprendido, o comportamento estocástico foi superposto a uma simulação de um modelo SIR, o que viabilizou uma simulação muito eficiente da evolução de uma epidemia, incorporando toda a estocasticidade do processo. Dessa forma é possível estimar o MBI em um tempo relativamente pequeno independente do tamanho da população. Esse mecanismo de simulação pode ser utilizado para a análise de políticas de controle de epidemia.

7.1.3 Estudo do Tempo de Erradicação de Epidemias

O artigo Takahashi et al. (2008) tratou a utilização do modelo MBI-2 para a análise de uma das questões sobre as quais o modelo SIR torna-se incapaz de produzir análises significativas: a erradicação de doenças em pequenas populações.

Uma bateria de testes foi conduzida, para estudar a questão do tempo de erradicação de doenças, com diferentes patamares endêmicos. Por meio do MBI-2 foi possível considerar o efeito de estocasticidade associado às pequenas populações, fato que não é considerado nos tradicionais modelos compartimentais baseados em equações diferenciais.

Nos casos de doenças cujas taxas básicas de reprodução, R_0 , são maiores que um, o modelo SIR é incapaz de produzir qualquer informação relevante a respeito dos tempos de erradicação. Para estes casos, a metodologia proposta é capaz de produzir estimativas dos tempos de erradicação relacionadas com o mecanismo de flutuação estocástica do número de

infectados.

Pode-se vislumbrar a aplicabilidade dos estudos aqui descritos principalmente no contexto da saúde animal, permitindo o dimensionamento de rebanhos de forma que o tamanho das populações seja também uma variável de controle sobre a propagação de epidemias.

7.1.4 Redes Complexas

A transmissão de doenças infecciosas pode ser modelada por uma estrutura de rede social em que os vértices (nós) representam os indivíduos e as arestas representam os contatos estabelecidos entre eles. Dessa forma é possível representar as interações entre os indivíduos para que o espalhamento de uma epidemia ocorra efetivamente de acordo com o que se observa na natureza. As considerações principais são mostradas a seguir:

- *Modelo MBI-2 Modificado.* O modelo MBI-2 foi modificado para incorporar algumas possíveis redes de contato para modelar a transmissão de doenças infecciosas. Neste caso, para que haja a transmissão da doença é necessário que um indivíduo suscetível entre em contato com um indivíduo infectado. Entretanto cada indivíduo só poderá estabelecer contato com os indivíduos selecionados pela rede escolhida.
- *Redes regulares.* Foi incorporado ao MBI-2 redes de contato estritamente local (redes regulares). Considerando 8 vizinhos adjacentes o comportamento dinâmico do modelo difere do modelo SIR, apresentando um processo de infecção mais lento, uma flutuação em torno do ponto de equilíbrio, devido a alta correlação local apresentada pelo modelo. Entretanto aumentando o número de vizinhos para 25, a correlação é menor e a dinâmica deste modelo passa a ser semelhante ao modelo SIR.
- *Redes complexas: redes aleatórias e redes sem escala.* Foi incorporado a estrutura de redes aleatórias e redes sem escala no modelo MBI-2. Nestes casos, pode-se observar que as dinâmicas dos modelos apresentaram comportamentos semelhantes ao modelo SIR. Isto sugere que o modelo SIR representa muito bem a dinâmica global da propagação de epidemias. Entretanto estabelecer como os indivíduos

interagem entre si e detectar quais são os indivíduos que estabelecem maior número de contatos podem levar a uma estratégia de vacinação direcionada.

7.2 Discussões Finais

De forma geral, esta dissertação apresentou contribuições originais, atingindo os objetivos propostos. Acredita-se que as contribuições alcançadas possa ser exploradas para modelos mais complexos. Ainda mais que as propriedades do modelo SIR foram observadas no MBI-2, um modelo estocástico.

Um aspecto importante a ser destacado é a possibilidade de comparação dos conceitos desenvolvidos neste trabalho com sistemas reais. Deseja-se no futuro tentar verificar em registros históricos se há evidências que confirmem as hipóteses levantadas neste trabalho.

7.3 Trabalhos Futuros

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

- Incorporar ao modelo MBI, classes sociais, de modo que regiões mais pobres apresentem uma taxa básica de reprodução, R_0 , maior que em países ricos (Ver Tabela 2.1).
- Incorporar variáveis estocásticas que procurem reproduzir dinâmicas migratórias (Alonso, 2004; Grenfell et al., 2002);
- Incorporar ao modelo MBI-2 modelado por estruturas de redes complexas, uma estratégia de controle direcionada, de modo que indivíduos que estabelecem maior número de contatos tenha prioridade de vacinação;
- Detectar *clusters*, ou seja, grupos de indivíduos mais conectados no modelo MBI-2 estruturado por meio de redes de contato;
- Incorporar ao MBI proposto por Alvarenga et al. (2006) equivalente ao modelo SAIR de Piqueira et al. (2005), o efeito da propagação de vírus em computador estruturado por meio de redes complexas.

Referências Bibliográficas

- Albert, R. e Barabási, A. L. (2002). Statistical mechanics of complex networks. *Rev. of Mod. Phys.*, 474:47–97.
- Albert, R., Mason, S. P., e Barabási, A. L. (1999). Diameter of word-wide web. *Nature*, 401:130–131.
- Alonso, D. (2004). *The Stochastic Nature of Ecological Interactions: Communities, Metapopulations and Epidemics*. Tese de Doutorado, Complex System Laboratory, Universitat Politècnica de Catalunya.
- Alvarenga, L. R., Lamperti, R. D., e Nepomuceno, E. G. (2006). Propagação de vírus em redes de computadores por meio do modelo baseado em indivíduos. *Anais do XVI Congresso Brasileiro de Automática*.
- Alvarenga, L. R., Nepomuceno, E. G., e Takahashi, R. H. C. (2008). Redução no custo computacional para simulação de sistemas epidemiológicos por meio de redes neurais. *Anais do XVII Congresso Brasileiro de Automática*.
- Anderson, R. M. e May, R. M. (1992). *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford: Oxford University Press.
- Barabási, A. L. e Albert, R. (1999). Emergence of scaling in random networks. *Science*, 286:509–512.
- Barabási, A. L. e Bonabeau, E. (2003). Scale-free networks. *Scientific American*, 288:50–59.
- Barabási, A. L. e Oltvai, Z. N. (2004). Network biology: understanding the cell's functional organization. *Nature Rev. Genetics*, 5:101–113.

- Bjornstad, O. N., Finkenstadt, B. F., e Grenfell, B. T. (2002). Dynamics of measles epidemics: estimating scaling of transmission rates using a time series SIR model. *Ecological Monography*, 72(2):169–184.
- Braga, A. P., Carvalho, A. P. L. F., e Ludemir, T. B. (2000). *Redes Neurais Artificiais: teoria e aplicações*. RJ: Livros e Técnicos e Científicos, Rio de Janeiro.
- Cox, N. J., Tamblin, S. E., e Tam, T. (2003). Influenza pandemic planning. *Vaccine*, 16(1):1801–1803.
- Eguíluz, V. M., Chialvo, D. R., Cecchi, G. A., Baliki, M., e Apkarian, V. (2005). Scale-free brain functional networks. *Phys. Rev. Lett.*, 94(018102):101–113.
- Erdős, P. e Rényi, A. (1959). On random graphs. *Publicationes Mathematicae Debrecen*, 6:290–297.
- Grenfell, B. T., Bjornstad, O. N., e Finkenstadt, B. F. (2002). Dynamics of measles epidemics: scaling noise, determinism, and predictability with the TSIR model. *Ecological Modelling*, 72:185–202.
- Grimm, V. (1999). Ten years of individual-based modelling in ecology: what have we learned and what could we learn in the future? *Ecological Modelling*, 115(2-3):129–148.
- Haykin, S. (1998). *Neural Networks - A Comprehensive Foundation*, volume 2.
- Hethcote, H. W. (2000). The mathematics of infectious diseases. *SIAM Review*, 42(4):599–653.
- Holmes, E. E. (1997). Basic epidemiological concepts in a spatial context, in “spatial ecology, the rule of space in population dynamics and interspecific interactions”. *Princeton University Press*, páginas 111–136.
- Jaffe, A. e Trajtenberg, M. (2002). Patents, citations and innovations: A window on the knowledge economy. *MIT Press, Cambridge, MA*.
- Jeong, H., Mason, S. P., e Barabási, A. L. (2001). Lethality and centrality in protein networks. *Nature*, 411:41–42.

- Keeling, M. J. e Grenfell, B. T. (2002). Understanding the persistence of measles: reconciling theory, simulation and observation. *Proceedings of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*, 269:335–343.
- Kermack, W. e McKendrick, A. (1927). A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London Series A Mathematical and Physical Sciences*, A115:700–721.
- Martinez, W. L. e Martinez, A. R. (2002). *Computational Statistics Handbook with MATLAB*. Boca Raton, Florida: Chapman & Hall/CRC.
- Milgram, S. (1967). The small world problem. *Psychology Today*, 2:60–67.
- Ministério da Saúde (2008a). Boletim epidemiológico - Dengue. Technical report, Informativo Decit (Departamento de Ciência e Tecnologia). <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/periodicos/boletim-dengue.pdf>.
- Ministério da Saúde (2008b). Área técnica: Epidemiologia - AIDS. Technical report, Coordenação Nacional de DST e AIDS, Ministério da Saúde. <http://www.aids.gov.br>.
- Monteiro, L. H. A. (2002). *Sistemas Dinâmicos*. São Paulo: Editora Livraria da Física. 1ª edição.
- Monteiro, L. H. A., Chimara, H. D. B., e Chaui Berlinck, J. G. (2006). Big cities: Shelters for contagious diseases. *Journal Ecological Modeling, Elsevier*, 197:258–262.
- Nepomuceno, E. G. (2005). *Dinâmica, Modelagem e controle de epidemias*. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).
- Nepomuceno, E. G., Aguirre, L. A., Takahashi, R. H. C., Lamperti, R. D., e Alvarenga, L. R. (2006). Modelagem de sistemas epidemiológicos por meio de modelos baseados em indivíduos. *Anais do XVI Congresso Brasileiro de Automática*.
- Newman, M. (2003). The structure and function of complex networks. *SIAM Review*, 45(2):167–256.
- Papoulis, A. (1991). *Probability, random variables, and sthochastic process*. New York: MacGraw-Hill.

- Peixoto, M. S. (2005). *Sistemas Dinâmicos e Controladores Fuzzy: um Estudo da Dispersão da Morte Súbita dos Citros em São Paulo*. Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas.
- Piqueira, J. R. C., Navarro, B. F., e Monteiro, L. H. A. (2005). Epidemiological models applied to viruses in computer networks. *Journal of Computer Science*, 1(1):31–34.
- Rumelhart, D. E., Hinton, G. E., e Williams, R. J. (1986). *Learning internal representations by error backpropagation*, volume 1.
- Schwartzlander, B., Garnett, G., Walker, N., e Anderson, R. (2000). AIDS Special Report: AIDS in a New Millennium. *Science*, 289(5476):64–67.
- Sirakoulis, G. C., I, K., e Thanailakis, A. (2000). A cellular automaton model for the effects of population movement and vaccination on epidemic propagation. *Ecological Modelling*, 133(3):209–223.
- Takahashi, C. C., Takahashi, F. C., Alvarenga, L. R., e Takahashi, R. H. C. (2008). Estudo do tempo de erradicação de epidemias em modelos baseados em indivíduos. *Anais do XVII Congresso Brasileiro de Automática*.
- Von Neumann, J. (1966). *Theory of self-reproducing automata*. Urbana: University of Illinois Press.
- Watts, D. J. (1999). *Small worlds: the dynamics of network between order and randomness*. Princeton University Press.
- Watts, D. J. (2003). *Six degrees. the science of a connected age*. New York: W. W. Norton & Company, 286:509–512.
- Wolfram, S. (1994). *Cellular automata and complexity*. Addison-Wesley Publishing Company.
- Yang, H. M. (2001). *Epidemiologia matemática: Estudos dos efeitos da vacinação em doenças de transmissão direta*. Ed. da Unicamp.