

Modelagem matemática e computacional da
Dengue utilizando Autômatos Celulares
interligados e sistema não autônomo de Equações
Diferenciais.

L. B. L. Santos

Aluno de graduação do Curso de Bacharelado em Física.
Instituto de Física, Universidade Federal da Bahia,
40210-340, Salvador, Brazil.
santosl@ufba.br

S. T. R. Pinho

Professora Adjunta do Departamento de Física Geral.
Instituto de Física, Universidade Federal da Bahia,
40210-340, Salvador, Brazil.
suani@ufba.br

29 de Abril de 2010

Resumo

Desenvolvemos um modelo matemático/computacional para o estudo de epidemias de dengue em centros urbanos; apresentamos uma versão discreta (autômatos celulares: a.c.) e uma contínua (equações diferenciais ordinárias: e.d.o.). Para a versão discreta, coincidindo o raio médio de vôo do vetor ao raio de vizinhança do a.c. (composto por 3 reticulados comunicantes), reproduzimos a série temporal e o padrão de propagação espaço-temporal, visualizado em “tempo-real” via biblioteca gráfica, da epidemia de dengue ocorrida em Salvador - Brasil - 1995. Usamos dados de pluviosidade e modelamos a mobilidade tanto dos vetores quanto dos humanos. Para a versão contínua (sistema de e.d.o. não linear, não conservativo e não autônomo) apresentamos as séries temporais resultantes da integração numérica, calculamos (via simulação) a estabilidade local das soluções estacionárias, analisamos (analiticamente) a estabilidade estrutural do modelo, e exibimos seus diagramas de bifurcação. Desenvolvemos uma rotina de otimização de parâmetros capaz de estimar valores mais prováveis para as variáveis bio-médicas envolvidas na dengue. Promovemos busca exaustiva na implementação em a.c. varendo cada parâmetro (uma vez fixados os demais) em toda sua faixa de valores sugerida na

literatura. Na implementação em e.d.o. utilizamos o software Berkeley Madonna tanto para promover a estimativa dos parâmetros, quanto para analisar a sensibilidade de diversos aspectos da dinâmica a determinados parâmetros. Em ambas as implementações é focado o estudo de diferentes estratégias de controle e combate vetorial: aplicabilidade essencial dos modelos na dengue, uma vez que o combate vetorial é a única forma de deter as epidemias. Investigamos qual o tipo mais efetivo de estratégia, qual o instante e os locais de maiores impactos, a efetividade comparativa em função do regime pluviométrico, e a possibilidade de ações combinadas.

Palavras Chave: modelagem matemática, epidemiologia matemática, bifurcação em sistemas não autônomos, espaço de parâmetros, controle e combate vetorial.

1 INTRODUÇÃO

A Epidemiologia tem como objeto de estudo a saúde das populações humanas [1]. A Epidemiologia Matemática estuda a modelagem matemática da dinâmica das doenças que atingem as populações humanas, a exemplo das doenças transmissíveis [2]. Este trabalho, inserido no contexto da Epidemiologia Matemática, apresenta versões de um modelo matemático para examinar a dinâmica de transmissão da dengue.

A Dengue é uma arbovirose febril aguda cuja dinâmica de transmissão indireta extremamente complexa representa hoje um dos maiores desafios a sistemas de saúde de diversos países, em especial ao brasileiro [3]. Epidemias de Dengue podem representar verdadeiros desastres econômicos para as comunidades acometidas, na medida em que provocam perdas na força de trabalho efetiva por vários dias, seguidas por funcionalidades ineficientes por semanas. O vetor da dengue, o *Aedes aegypti*, tem hábitos diurnos, sendo extremamente bem adaptado ao ambiente urbano.

Propomos neste projeto de Iniciação Científica, o desenvolvimento de um modelo matemático computacional a ser implementado em duas técnicas de modelagem de sistemas complexos: Equações Diferenciais Ordinárias (e.d.o.) [4] [5] [6] [7] e Autômatos Celulares (a.c.) [8] [9].

O trabalho tem, pois, dois cerne muito bem definidos. O primeiro, teórico, refere-se à análise da formulação, operacionalidade, e conclusões das versões do modelo (comparação entre diferentes técnicas aplicadas ao estudo de um mesmo fenômeno). O segundo, aplicado, revela-se contundente pela parceria entre o grupo de pesquisa ao qual orientando e orientadora pertencem (grupo de Física Estatística e Sistemas Complexos: FESC) e o Instituto de Saúde Coletiva (ISC); o ISC cedeu os dados por eles catalogados, referentes à primeira epidemia de Dengue em Salvador (1995), e participou de debates acerca da elaboração e conclusões do modelo.

2 BREVE REVISÃO DA LITERATURA

Desde 1992 diversos modelos contínuos têm sido propostos para analisar a propagação da Dengue (dinâmica inter-host). Em primeiro lugar Newton e Reiter [11] propuseram um modelo compartimentalizado SEIR (Suscetíveis, Expostos, Infectados e Recuperados) para os humanos e o SEI para mosquitos: devido ao fato dos mosquitos morrem antes de serem recuperados. Alguns modelos foram aplicados a dados reais. Em 2002, Bartley, Donnelly e Cesariny [12] introduziram variações sazonais nos parâmetros em um modelo com mais de um sorotipo, e em 2003, baseado em um modelo no qual humanos apresentam imunidade permanente para os sorotipos homólogos e parcial para os heterólogos, Esteva e Vargas [13] analisaram a estabilidade de uma solução onde há coexistência de dois sorotipos.

No que diz respeito a modelos espaciais, Ferreira e Yang [15] propuseram em 2007 um modelo de Autômatos Celulares para a fase aquática e adulta do vetor, mas eles não levaram em conta a população humana. Maidana e Yang [14] propuseram um modelo baseado em um sistema de equações diferenciais de reação-difusão para descrever a interação entre os seres humanos e os mosquitos.

Há, portanto, duas lacunas na literatura:

- (i) Não há modelos discretos que abordem tanto questões temporais quanto padrões espaço-temporais, a heterogeneidade da distribuição espacial das fases aquática e alada do vetor, e a mobilidade da população humana.
- (ii) Não há modelos contínuos que usem aspectos sazonais em estruturas tipo força externa ao sistema: o que há é variação sazonal do valor de alguns parâmetros.

3 BREVE FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Autômatos Celulares

Desenvolvida por John Von Neumann, matemático húngaro, nos anos 40, com a intenção de gerar sistemas lógicos auto-reprodutores e que imitassem assim a própria vida (sementes da I.A. – Inteligência Artificial), uma das técnicas centrais deste trabalho – Autômatos Celulares (a.c.) – visam, em suma, obter, via regras simples e locais, comportamentos globais complexos; sendo utilizada em diversos trabalhos em modelagem computacional [16].

São sistemas definidos num reticulado N -dimensional, na qual um estado discreto é associado a cada um de seus sítios; atualizado no tempo t a partir do tempo $t - 1$, com base em regras dinâmicas pré-definidas; determinamos a configuração inicial do reticulado, as condições de contorno e o tipo de vizinhança. Computacionalmente trata-se de um “tabuleiro”, representado por duas

matrizes quadradas (A e B) ambas de ordem N . A 1ª matriz (A) serve para leitura, a 2ª (B) para alterações. Um sítio $a_{ij} = x$, de acordo com as regras, altera seu estado para $b_{ij} = y$. Ao final de cada passo de tempo fazemos $a_{ij} = b_{ij}$, exemplo na Figura 1.

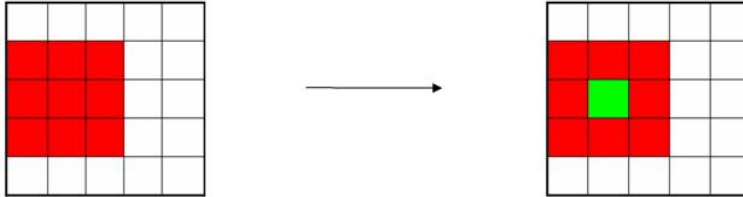


Figura 1: Exemplo de regra de um a.c.: toda e qualquer célula vermelha, se, e somente se, completamente rodeada de outras células vermelhas evoluirá no instante de tempo posterior a uma célula verde.

3.2 Equações diferenciais Ordinárias

Uma equação diferencial é uma equação cuja incógnita é uma função que aparece sob a forma das respectivas derivadas. As equações diferenciais são essenciais para campos como a Física, a Química, a Economia, a Ecologia, a Biologia e, mais recentemente, à Saúde Pública [2].

Uma equação diferencial ordinária (e.d.o.) contém apenas funções de uma variável e derivadas de qualquer ordem desta mesma variável. As equações diferenciais são usadas para construir modelos matemáticos de fenômenos físicos tais como na dinâmica de fluidos e em mecânica celeste. Deste modo, o estudo de equações diferenciais é um campo extenso da matemática pura e da matemática aplicada.

Inspirados no algoritmo implementado no a.c., desenvolvemos uma versão contínua para o modelo: um sistema de e.d.o. acoplado, não conservativo, e não linear.

Um aspecto de profunda importância no estudo de uma sistema de equações diferenciais é a sensibilidade deste frente a alterações nos valores dos parâmetros. As etapas para se encontrar a sensibilidade do modelo frente a um parâmetro são as seguintes:

- (i) Executamos o modelo com todos os valores de parâmetros fixados. Tomamos uma saída dele, chamaremos esta de $V_1(t)$.
- (ii) Promovemos um pequeno incremento Δ no valor do parâmetro sobre o qual se quer estudar a sensibilidade do modelo. Executamos novamente o programa, chamaremos esta saída de $V_2(t)$.
- (iii) A grandeza sensibilidade é dada por:
$$\frac{V_1(t) - V_2(t)}{\Delta}$$

Ao se estudar um sistema de e.d.o., é fundamental encontrar seus pontos fixos: pontos que anulam todas as derivadas - condição de estacionaridade. Então é verificada a estabilidade destes frente a pequenas perturbações: estudo da estabilidade local [17]. Como o nosso sistema é não linear, faz-se-ia necessário promover inicialmente a linearização: via jacobiana associada; buscar então os autovalores da matriz Jacobiana associada a cada um dos pontos fixos, e de acordo com esses classificar estes. Uma outra forma de analisar a estabilidade do sistema diz respeito ao estudo da estabilidade estrutural [17]. Fixados os valores dos parâmetros, permitimos que um deles varie e então analisamos a possibilidade de diferentes pontos fixos (oriundos de diferentes condições iniciais) para cada valor do parâmetro em questão: construímos um diagrama de bifurcação. Posteriormente, via simulações, descobrimos a estabilidade de cada ramo de soluções.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Banco de dados

O nosso banco de dados é composto pela série temporal de incidência (número de novos casos) de Dengue por semana epidemiológica do ano de 1995 em Salvador, Bahia (Figura 2). Trata-se da primeira epidemia desta cidade. Apenas um sorotipo circulou, e não houve nenhum tipo organizado de controle ou combate vetorial. Temos também a localização geográfica (georeferenciamento) deste dados, de forma a poder acompanhar não apenas a dinâmica temporal, como também a espaço-temporal [10]. Os dados de pluviometria consistem na série temporal da precipitação pluviométrica diária, adquirida do INMET CPTEC INPE [18].

4.2 Hardware e software

O a.c. foi completamente desenvolvido pelo bolsista, em linguagem FORTRAN 77. A biblioteca gráfica utilizada foi a do pacote G2 [19]. As simulações foram executadas nos computadores do Laboratório de Física Computacional Aplicada do Instituto de Física da UFBA. Para a integração numéricas das e.d.o. da versão contínua do modelo usou-se o método de Runge-Kutta de 4 ordem [20] do software Berkeley Madonna [21]. Por este software promoveu-se também estudos de comportamento (sensibilidade) e otimização de parâmetros. Utilizou-se o Berkeley Madonna nos computadores do Instituto Gulbenkian de Ciência, Lisboa, Portugal - onde o bolsista passou um mês como visitante a convite da líder do grupo de investigação em Epidemiologia Teórica, a matemática Profa. Dra. Maria Gabriela Gomes.

5 O MODELO

5.1 Construindo o modelo central

O modelo tem três níveis (reticulados no a.c., populações nas e.d.o.): um para a fase não alada do vetor, outro para a alada, e o último para os humanos. Para a fase não alada temos: ovos (O), larvas (L), e pupas (P); para a fase alada: Mosquitos Susceptíveis (MS), aqueles que não possuem o vírus; Mosquitos Expostos (ME), possuem o vírus mas ainda não são capazes de transmiti-lo; e Mosquitos Infectantes (MI), que são os que possuem o vírus e podem transmiti-lo. O conjunto dos humanos apresenta quatro compartimentos: Humano Susceptível (HS), que não possuem o vírus; Humano Exposto (HE), que possuem o vírus mas ainda não apresenta os sintomas da doença e não podem transmitir o vírus a um mosquito que lhe pique; Humano Infectado (HI), aquele que é considerado o enfermo propriamente dito; e o Humano Removido (HR), justo aquele que já teve a doença e se curou.

Para o estudo da Dengue, é imprescindível considerar o clima da região em questão, pois o mosquito vetor da doença é fortemente influenciado pelas condições climáticas. Tem sido observado um padrão sazonal de incidência coincidente com o verão, devido à maior ocorrência de chuvas e ao aumento da temperatura, fatores que incrementam os índices de infestação e de densidade vetorial. Devido às baixas variações de temperatura em Salvador (em 1995 desvio padrão de 1.47) consideraremos neste trabalho apenas efeitos de variação de pluviosidade. O modelo, ao ser executado, utiliza a cada instante de tempo (iteração) uma interpolação da curva pluviométrica normalizada do ano e cidade em questão; os dados desta curva atuam na versão discreta do modelo como probabilidade de precipitação pluviométrica, e na versão contínua tornam o sistema não autônomo: força externa. Chamamos tal curva de $fzt(t)$: fator de sazonalidade temporal.

As regras da dinâmica são fortemente inspiradas nos aspectos entomológicos e epidemiológicos da Dengue [3] [22]. Visando não apenas o ato de modelar, mas também as possíveis aplicações em Saúde Pública do projeto (parceria com o ISC), utilizamos como valores dos parâmetros sempre aqueles indicados na literatura especializada. O único parâmetro não estimado na literatura é o mob : fator de mobilidade populacional, que está relacionado à probabilidade global de infecção (campo médio) [23]; este valor foi tomado de tal forma a reproduzir o padrão (exponencial) de decaimento do número de setores a apresentar um determinado valor de acumulado de casos (dados reais): $mob = 1.0E - 5$. Apresentamos a seguir a lista dos parâmetros utilizados.

Legenda dos termos:

Explicar com mais detalhes cada um destes termos

- (ii) Períodos: τ_E : fase enquanto ovo, τ_L : fase larval, τ_P : fase pupal, τ_{vm} : vida do mosquito, τ_{LM} : latência do mosquito, τ_{vh} : vida do humano, τ_{LH} :

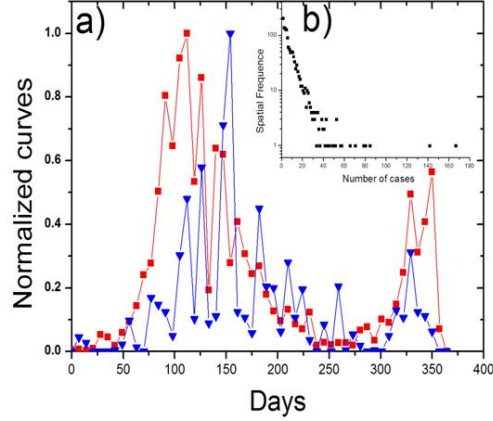


Figura 2: a) Série temporal real de Incidência (vermelho) e Pluviometria (azul) de Salvador, 1995. Os fatores de normalização são, respectivamente, 846 casos e 373 mm. b) Distribuição setorial (setor sensitário) de acumulado de casos ao fim do ano.

latência do humano, τ_V : viremia.

(iii) Quantidades: Δ : oviposição, K_C : Capacidade suporte do ambiente frente à quantidade de chuvas antes de ocorrer lavagem de criadouros, F_N : Fator de normalização da curva de chuvas, K : Capacidade suporte do ambiente frente aos mosquitos.

(iv) Probabilidades: ppe : picada efetiva, ρ : encontro efetivo.

(v) Controle e combate vetorial (probabilidades): pef : impedimento da colocação de novos ovos, pbr : remoção de criadouros, $paml$: ataque às larvas, $pamd$: ataque ao mosquito.

Tabela de parâmetros e valores (sigla, valor mínimo, valor máximo, fonte): uma página inteira.

5.2 Implementação discreta

O vetor da Dengue apresenta um raio de vôo relativamente bem definido, descrevendo, em média, um raio de 100 metros em torno do seu criadouro [24]. Esse raio de vôo é utilizado na implementação em a.c. de forma a coincidir ao raio de vizinhança do autômato. A cada status anteriormente citado soma-se as classes de sítios vazios: SVC, sítio vazio no reticulado das fases não aladas; e SVM, sítio vazio no reticulado dos mosquitos. A idéia de vizinhança (Moore) é generalizada de um reticulado para outro, pois são as relações humano-vetor e

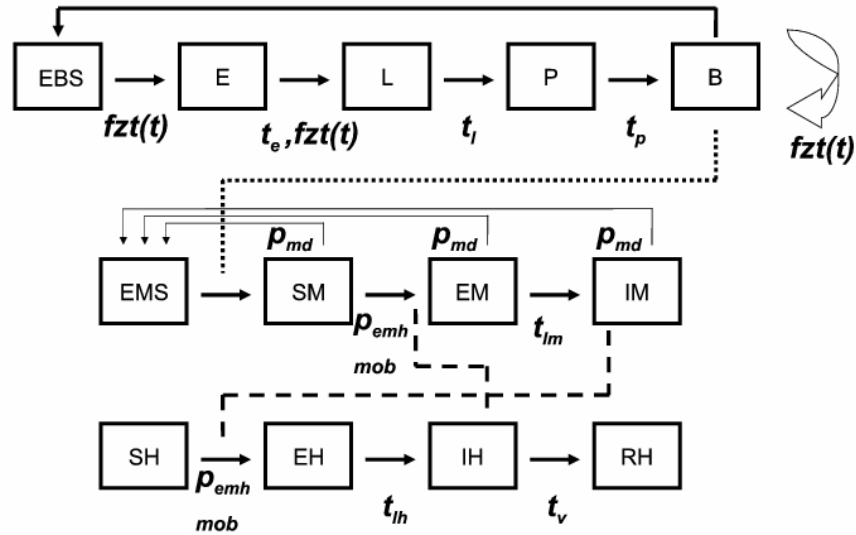


Figura 3: Regras locais da versão discreta.

vetor-humano que são fundamentais à transmissão da doença. Definindo o valor real do raio de vizinhança, acabamos determinando também a área de um sítio e , conhecendo o número total de sítios, a área total do reticulado. Calculando a relação entre este valor e o real da cidade, escolhemos a dimensão n de reticulado que melhor ajusta as grandezas (para Salvador $n = 214$ em 1995), e com o valor da população total, podemos definir também um fator de escala: colocando um humano por sítio do reticulado, estamos modelando um determinado número de humanos na mesma área da cidade real (o fator de escala será fundamental ao estudo dos padrões espaço-temporais, para a população de Salvador em 1995, o fator de escala foi 50).

O autômato é atualizado paralelamente, sob condições de contorno fechadas. A configuração inicial é: todos os humanos susceptíveis, e os reticulados de mosquitos e das fases pré-aladas compostos por sítios vazios. Há um período de aquecimento, no qual os ovos eclodem, aparecem larvas, pupas e mosquitos adultos, e as populações de ambos os reticulados são aleatoriamente distribuídos de acordo com o $fzt(t)$. O primeiro humano infectado é posto (apenas para melhor visualização) no centro do reticulado, no tempo $t=1$. Exibimos na Figura 3 um diagrama ilustrando as regras locais.

5.3 Implementação contínua

Nosso sistema de e.d.o. é não linear, não autônomo, e não conservativo. Os termos de não linearidade estão relacionados com o análogo ao acoplamento entre diferentes reticulados na versão discreta: transição Pupa-Mosquito Susceptível, e interação Mosquito (ou Humano) Susceptível e Humano (ou Mosquito) Infectado. O fator $fzt(t)$ além de tornar o sistema não autônomo, confere não conservatividade à fase aquática e alada do vetor. No nosso modelo o parâmetro N representa o valor da população humana total, mantido constante: $N = 2.3E6$, pois está era a população de Salvador em 1995.

Há um termo em nosso modelo que merece destacada atenção, especialmente pelo seu carácter inovador em modelos para doenças de transmissão indireta: Lavagem de criadouros. Quando $FN * fzt(t)$ (FN representa o Fator de Normalização da série pluviométrica, ou seja, $FN * fzt(t)$ é a própria chuva) ultrapassa KC (a quantidade de chuva qual o ambiente suporta) uma fração de ovos, larvas e pupas é retirada do sistema.

A seguir as equações do modelo de e.d.o.:

$$\left\{ \begin{array}{l}
\frac{dO}{dt} = \Delta \text{fzt}(t) (1 - \text{pef}) (M_S + M_E + M_I) - \left(\frac{\text{fzt}(t)}{\tau_E} + \text{pbr} - \frac{\min\{0, K_C - F_N \text{fzt}(t)\}}{F_N - K_C} \right) O \\
\frac{dL}{dt} = \text{fzt}(t) \frac{O}{\tau_E} - \frac{L}{\tau_L} - \text{pbr} L + \left(\frac{\min\{0, K_C - F_N \text{fzt}(t)\}}{F_N - K_C} \right) L \\
\frac{dP}{dt} = \frac{L}{\tau_L} - \frac{P}{\tau_P} - \text{pbr} P + \left(\frac{\min\{0, K_C - F_N \text{fzt}(t)\}}{F_N - K_C} \right) P \\
\frac{dM_S}{dt} = \frac{P}{\tau_P} \left(1 - \frac{M_S + M_E + M_I}{K} \right) - \text{ppe} M_S H_I - \left(\frac{l}{\tau_{vm}} + \text{pamd} \right) M_S \\
\frac{dM_E}{dt} = \text{ppe} M_S H_I - \frac{M_E}{\tau_{LM}} - \left(\frac{l}{\tau_{vm}} + \text{pamd} \right) M_E \\
\frac{dM_I}{dt} = \frac{M_E}{\tau_{LM}} - \left(\frac{l}{\tau_{vm}} + \text{pamd} \right) M_I \\
\frac{dH_S}{dt} = -\text{ppe} H_S M_I \\
\frac{dH_E}{dt} = \text{ppe} H_S M_I - \frac{H_E}{\tau_{LH}} \\
\frac{dH_I}{dt} = \frac{H_E}{\tau_{LH}} - \frac{H_I}{\tau_V} \\
\frac{dH_R}{dt} = \frac{H_I}{\tau_V}
\end{array} \right.$$

6 RESULTADOS E DISCUSSÕES

6.1 Reprodução de Séries Temporais e Padrões Espaço Temporais

O resultado de calibração do modelo consiste na reprodução da série temporal da epidemia de Dengue de 1995 em Salvador. Como o a.c. por nós criado é probabilístico, e há na literatura uma larga faixa de valores para cada parâmetro do modelo, foi necessário estabelecer critérios primeiro para determinar qual valor de cada parâmetro usar, e depois para, uma vez definidos os

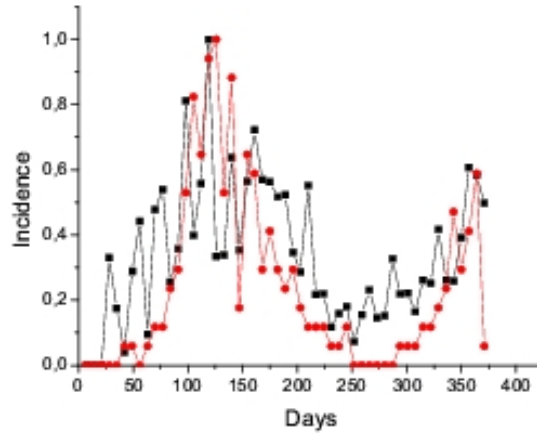


Figura 4: *Série temporal simulada (preto) utilizando os valores estimados para os parâmetros, média para 6 realizações, versão discreta. Em vermelho os dados reais.*

primeiros, selecionar a realização (resultado do programa para uma dada semente de números aleatórios) qual será lida como o melhor resultado. Para a primeira etapa assim procedemos: executamos o programa uma grande quantidade de vezes e calculamos a incidência média para cada conjunto de valores de parâmetros. Calculamos então a distância (via norma da soma dos módulos) entre o resultado do modelo e os dados reais. Finalmente tomamos como conjunto ideal de valores de parâmetros aquele cuja distância acima definida foi mínima. Na segunda etapa utilizamos uma metodologia análoga, escolhendo agora uma realização no universo composto pelas diversas possíveis para o conjunto ideal de parâmetros. Abaixo (Figura 4) o resultado para a epidemia de 1995 em Salvador. Os valores usados para os parâmetros foram: $te = 5$, $tl = 5$, $tp = 3$, $evm = 7$, $tlm = 7$, $tlh = 6$, $tv = 6$, $ppe = 0.75$.

Reproduzimos, qualitativamente, também os padrões espaço temporais da dinâmica: borda irregular, formação de focos secundários, e persistência em algumas áreas. Na Figura 5 exibimos as figuras obtidas pela interface gráfica associada ao código fonte para quatro diferentes instantes do ano e para os três reticulados.

A Figura 6 mostra a melhor série temporal simulada para a versão contínua. Respeitamos o valor mínimo e máximo de cada parâmetro, e buscamos (pelo recurso de otimização do Software Berkeley Madonna) o conjunto que minimiza a distância euclidiana entre a incidência simulada e os dados reais. Os valores estimados para os parâmetros foram: $\delta = 2.37$, $te = 4.59$, $tl = 6.13$, $tp = 2.68$, $evm = 26$, $tlm = 9.54$, $tlh = 4.52$, $tv = 5.53$, $K = 227$, $ppe = 0.75$, $\epsilon = 5.057E - 5$, $\eta = 0.313$, $\mu = 3.47E - 5$, $KC = 65.73$.

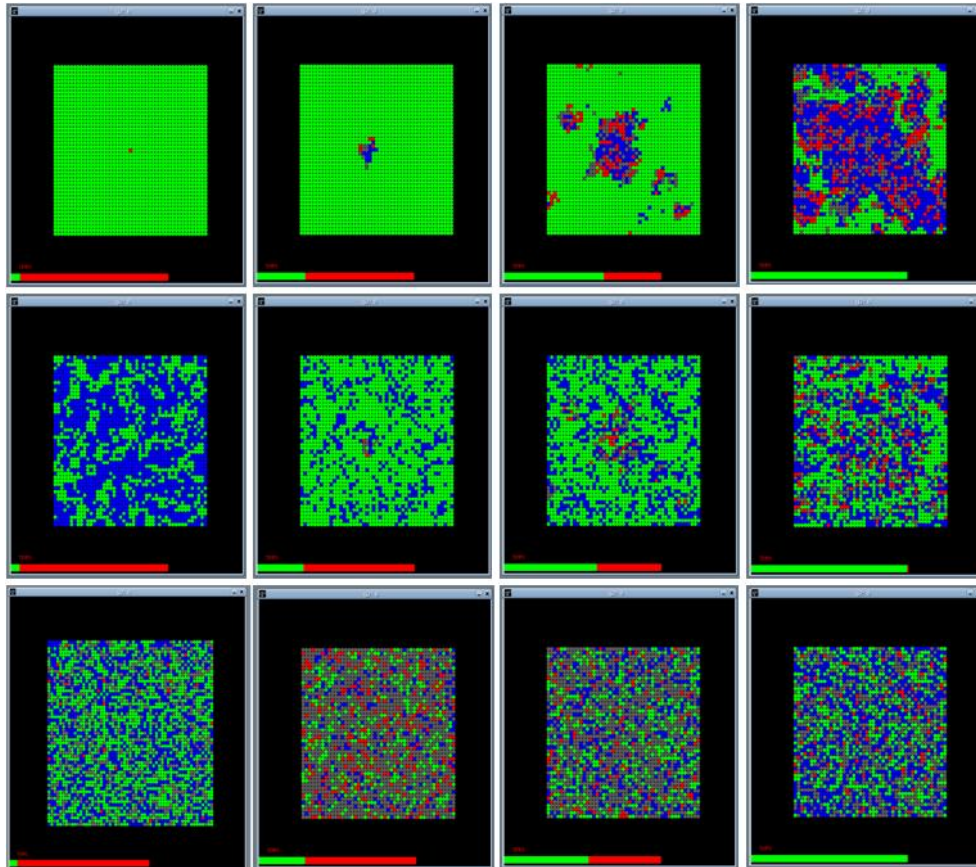


Figura 5: Visualização gráfica dos 3 reticulados da versão discreta, para 4 instantes consecutivos de tempo. Conjunto de parâmetros ideântico ao da Figura 4 a no ser L e $mob = 0.001$ (ambos apenas para melhor visualização). A legenda das cores é: verde: ovos, humanos e mosquitos susceptíveis, cinza: larva ou pupa, humanos e mosquitos expostos, vermelho: criadouro, humanos ou mosquitos infectados, azul: sítio vazio nos reticulados do vetor, humano removido.

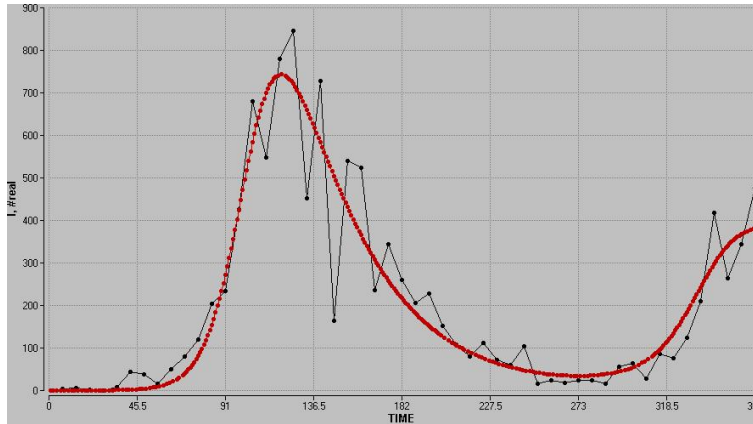


Figura 6: *Série temporal simulada (vermelho) utilizando os valores estimados para os parâmetros, versão contínua. Em preto os dados reais.*

6.2 Estudo de Espaço de Parâmetros na ausência do Controle e Combate Vetorial

Uma vez tido o conhecimento de que o modelo reproduz séries temporais e padrões espaço temporais efetuamos um estudo de espaço de parâmetros. Nos focamos em dois aspectos:

- (i) O papel da mobilidade dos humanos na dinâmica de enfermidade (versão a.c.).
- (ii) As influências dos dados pluviométricos na estabilidade estrutural das soluções de equilíbrio (versão e.d.o.).

No tocante ao item (i) observamos que o aumento do valor do parâmetro de mobilidade confere ao a.c. cada vez mais um carácter típico de modelos contínuos: como a ausência de flutuações (pequenas oscilações) na série temporal (Figura 7). No limite do valor máximo da mobilidade ($mob=1$) estamos a abdicar da estrutura espacial do a.c., e considerando a probabilidade de infecção dependente, praticamente, apenas do tempo (não mais do tempo e do espaço).

Em relação ao item (ii), considerando inicialmente o parâmetro de sazonalidade temporal como constante, encontramos que para valores de chuva superiores a um limiar a solução estacionária referente à população não nula de mosquitos rouba a estabilidade que antes era da solução trivial. Este é o caso da bifurcação supercrítica de forquilha.

A dependência funcional entre a população dos mosquitos em situação de equilíbrio - MS^* , em relação ao fzt é:

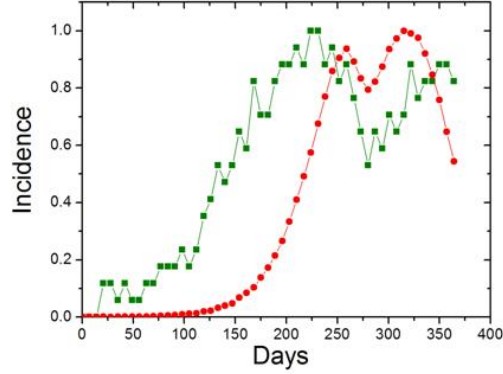


Figura 7: Série temporal utilizando diferentes valores para o parâmetro de mobilidade: $mob = 0$ (verde), e $mob = 0.02$ (vermelho). Os fatores de normalização são, respectivamente, 17 e 1867.

$$MS^* = K \left(1 - \frac{1}{evm \Delta fzt} \right)$$

Uma vez que o fzt é na verdade $fzt(t)$ o que temos é uma série temporal de pontos oriundos de uma situação de equilíbrio para uma forçante constante:

$$MS^*(t) = K \left(1 - \frac{1}{evm \Delta fzt(t)} \right)$$

é de extrema importância frisar que os cálculos analíticos desta série temporal estão de pleno acordo com os resultados das simulações, o que corrobora o procedimento metodológico adotado inicialmente.

A solução trivial é a única possível apenas para $fzt(t) < fzt_{max} = \frac{1}{evm\Delta}$; ou seja, se $fzt(t)$ for maior que $\frac{1}{evm\Delta}$ qualquer pequena perturbação na solução trivial (no caso instável) leva o sistema, após um regime transiente, à solução não trivial (esta estável). Tal perturbação pode ser, inclusive, a própria mudança dinâmica do $fzt(t)$. Na Figura 8 mostramos o diagrama de bifurcação referente a tal situação.

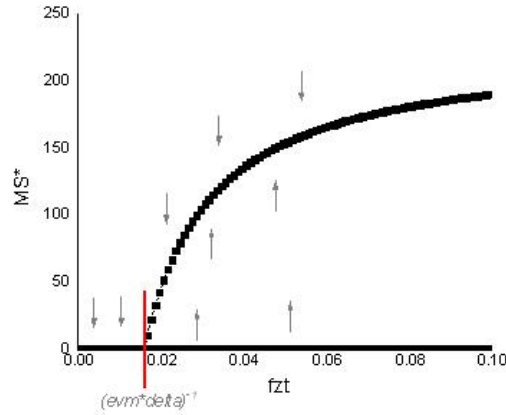


Figura 8: Diagrama de bifurcação da solução estacionária da população de mosquitos em função do parâmetro de pluviosidade.

6.3 Estudo do Controle e Combate Vetorial

6.3.1 Como, Quando e Onde atuar

Exibimos (Figura 9) o efeito de diferentes estratégias de controle e combate vetorial (CCV) sobre a incidência anual simulada. O decaimento da incidência média frente a pef é bastante suave, sendo apreciável apenas para pef próximo a um (plenitude da estratégia). A ação do pbr e do $pamd$ são, funcionalmente, bastante parecidas: leis de potência; todavia os valores do primeiro são maiores que os do segundo para iniciar a queda da incidência média.

A Figura 10 é referente à análise de sensibilidade. A forma das 3 curvas são bastante parecidas, mas as amplitudes são distintas (sendo a maior devido à medida de ataque ao mosquito adulto). Estas curvas revelam uma característica muito interessante: os instantes de maior efeito da estratégia. Era esperável uma grande sensibilidade nos pontos onde era alta a incidência, o que realmente ocorreu, mas a sensibilidade se mostrou bastante alta também ao final do ano, apesar da incidência aqui não ser tão alta, este resultado deve-se ao efeito acumulativo da estratégia: argumento a favor das políticas de controle vetorial que visam benefícios a longo prazo.

AS Figuras 9 e 10 indicam o ataque ao mosquito como a mais eficaz estratégia de CCV. Na Figura 11 examinamos a eficiência desta em função do número mínimo de casos na vizinhança de um sítio ($NVmin$) para efetivar a medida: ou seja, trata-se de uma análise espacial. É clara nesta figura um limiar que separa uma região na qual a variação de $pamd$ é sentida de forma plena, de uma outra na qual o efeito do aumento de $pamd$ passa a ser irrelevante: $NVmin = 3$.

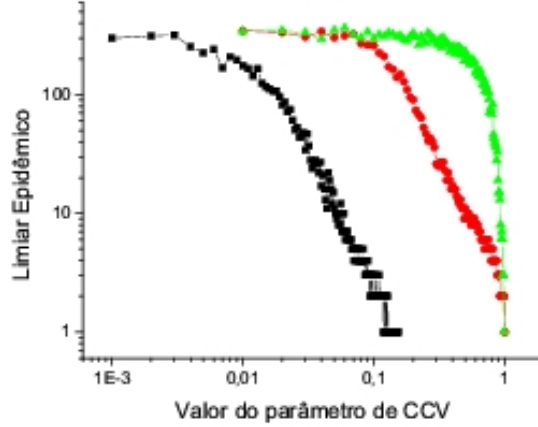


Figura 9: Curva de decaimento da incidência anual em função dos parâmetros de controle e combate vetorial: *adulticida (pamd - preto)*, *impedimento da colocação de novos ovos (pef - verde)* e *impedimento da perpetuação de criadouros (pbr - vermelho)*.

6.3.2 Eficiência relativa em função do regime pluviométrico, e estratégias combinadas.

Para os casos com CCV analisamos, inicialmente, cada estratégia isoladamente. Pós um valor mínimo de CCV a solução trivial passa a ser a única possível na situação de equilíbrio, e rouba a estabilidade que outrora era da solução não trivial (Figura 12). Estes valores críticos são:

$$(i) \quad pef_{min} = 1 - \frac{1}{evm \Delta fzt(t)}$$

$$(ii) \quad pbr_{min} = \left(\frac{evm \Delta fzt(t)}{\tau_E \tau_{LTP}} \right)^{(1/3)}$$

$$(iii) \quad pamd_{min} = \Delta fzt(t) - \frac{1}{evm}$$

Observem que a ordenação das estratégias mais eficazes depende do $fzt(t)$. Na Figura 12 exibimos os valores mínimos dos parâmetros de CCV de forma a garantir a estabilidade da solução trivial, utilizando os valores estimados pelo BM para a epidemia de 1995 em Salvador, em função do $fzt(t)$.

Promovemos também uma análise de estatégias combinadas. Na Figura 14 ilustramos a relação entre pbr_{min} e $pamd$ de forma a eliminar todos os ovos, larvas, pupas e mosquitos (chegar à solução trivial). Na Figura 15 reparem nas formas distintas de decaimento do pbr_{min} quando se associa $pamd$ ou pef .

As curvas das duas últimas figuras separam o espaço de fases em duas regiões: “abaixo” a solução trivial é instável (o que não é bom), e “acima” ela já é estável (o que é o ideal). Estas últimas duas figuras foram traçadas usando $fzt(t) = cte = 0.1$. Caso tivéssemos utilizando outro valor para $fzt(t)$ a dependência funcional seria a mesma, havendo alterações apenas nos coeficientes das funções (mas sem variar os sinais).

7 CONCLUSÕES

O modelo aqui apresentado, em ambas implementações, é capaz de reproduzir a série temporal da epidemia de Dengue ocorrida em Salvador, 1995. A versão discreta apresentam sucesso também na reprodução de padrões espaço-temporais. Há de se destacar os aspectos de originalidade do modelo: apresentação de aspectos e uso de ferramentas, até onde sabemos, inéditas:

- (i) Uso de probabilidade de infecção a campo médio estimada via distribuição setorial de acumulados de casos. Tal fator propiscia a formação de epicentros secundários e forte incremento na incidência total. Para altos valores prescindimos da estrutura espacial de a.c. e cada vez mais obtemos resultados típicos de modelos contínuos.
- (ii) Uso de força externa ao sistema de forma a influenciar toda a dinâmica, e não apenas alguns parâmetros isoladamente. O fato da série temporal de tal curva ser estimada diretamente dos dados reais representa um aspecto fundamental não apenas ao sucesso do modelo na reprodução de dados reais, mas também ao seu poder preditivo de análise comparativa da eficiência de distintas estratégias de controle e combate vetorial.
- (iii) Análise de estabilidade estrutural em modelos não autônomos não é um tema recorrente na literatura nem da matemática pura nem da aplicada. Consideramos um dos maiores méritos da nossa pesquisa a aliança entre métodos analíticos e simulações numéricas para atacar tal problemática.
- (iv) A validação de um modelo via confronto com dados reais de diferentes cidades é fundamental para testemunhar sua qualidade, e então partir para estudos preditivos. Poucos são os artigos na literatura de modelos para a Dengue que confrontam os resultados do modelo com dados reais numa precisão tão fina quanto a nossa (semanal).
- (v) Além dos méritos em relação a aspectos teóricos, o trabalho aqui apresentado mostra forte potencial de aplicabilidade em saúde pública, especialmente no monitoramento em tempo real de surtos localizados, e na inferência de formas e estratégias ótimas de controle e combate vetorial.

8 PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS

Este trabalho foi apresentado em forma de pôster/painel nos seguintes eventos:

- (i) SANTOS, L. B. L. ; COSTA, M. C. ; Pinho, S. T. R. ; ANDRADE, Roberto F. S. ; BARRETO, F. ; TEIXEIRA, M. G. ; BARRETO, M. L. . A systemic approach of complex dynamics of dengue epidemics through cellular automata modelling: comparison with actual epidemics time series and time-spatial patterns. X - meeting - 4 International Conference of The AB3C, 2008, Salvador.
- (ii) SANTOS, L. B. L. ; Pinho, S. T. R. . Autômatos celulares em redes interligadas para modelagem de epidemias de Dengue em centros urbanos. XXX Encontro de Física da Matéria Condensada, 2007, São Lourenço.
- (iii) SANTOS, L. B. L. ; Pinho, S. T. R. ; ANDRADE, Roberto F. S. ; COSTA, M. C. ; TEIXEIRA, M. G. ; BARRETO, F. ; MORATO, V. ; DIAS, J.. Modelagem de epidemias de Dengue em centros urbanos:confrontando diferentes técnicas e aplicando o modelo a diferentes cidades. XXV Encontro de Físicos do Norte-Nordeste, 2007, Natal.
- (iv) SANTOS, L. B. L. ; Pinho, S. T. R.. Modelagem da dinâmica de propagação de epidemias de Dengue em centros urbanos. XXVI Seminário Estudantil de Pesquisa, 2007, Salvador.
- (v) SANTOS, L. B. L. ; Pinho, S. T. R.. Autômatos celulares em reticulados interligados para modelagem de epidemias de Dengue em centros urbanos. 2007. I Escola de Inverno de Física, Instituto de Física XXX UBFA, 2007, Salvador.

Este projeto de Iniciação Científica está associado a um projeto maior financiado pela FAPESB (Análise Espaço-Temporal da dinâmica de doenças transmissíveis em centros urbanos através de modelagem matemática e computacional.)

No XXVI Seminário Estudantil de Pesquisa este projeto de Iniciação Científica foi premiado com uma das 20 pesquisas de destaque, sendo uma entre as duas das premiadas da Seção de Física, Matemática, Estatística e Computação. Além disso ela foi uma das seis, dentre todas as áreas, indicadas pela UFBA à Jornada Nacional de Iniciação Científica da 60 Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência. Nesta reunião apresentei o trabalho em forma de pôster/painel.

Os resultados referentes à implementação discreta sero submetidos à revista PRE em outubro. Análises epidemiológicas mais robustas serão submetidas à um periódico da área de epidemiologia; e os resultados da versão contínua serão base para um paper a ser submetido à revista JTB, ambos ainda em 2008.

9 AGRADECIMENTOS

Sou grato ao CNPq pela bolsa de Iniciação Científica a mim concedida no período de 2006.2 a 2007.1. Esta monografia apresenta alguns dos resultados obtidos no período da pesquisa da minha Iniciação Científica (acima citado) e no seu ano posterior. Além da minha orientadora, diversos outros pesquisadores foram fundamentais ao desenvolvimento deste trabalho, em especial o Prof. Dr. Roberto Andrade, líder do grupo de pesquisa FESC, e a Profa. Dra. Maria Gabriela Gomes, líder do grupo de pesquisa em Epidemiologia Teórica do Instituto Calouste Gulbenkian (Lisboa, Portugal). Agradeço também aos diversos docentes tanto do grupo FESC quanto do grupo de Epidemiologia Teórica, especialmente a Mariana Cunha Costa, Ricardo Águas e Nuno Oliveira. Participaram das discussões referentes a este projeto também os professores: Dr. José G. V. Miranda, Dra. Maria de Glória Teixeira, Dr. Maurício L. Barreto, Dr. Florisneide R. Barreto e Dr. Juarez Dias.

10 REFERÊNCIAS

Referências

- [1] D. P. Barker, and F. J. Bennett, *Practical of epidemiology* (Churchill, Livingstone, 1976).
- [2] MASSAD E, de Menezes RX, Silveira PSP, Ortega NRS, Métodos Quantitativos em Medicina. 2004; São Paulo :Editora Manole.
- [3] SOUZA. L. J., DENGUE: Diagnóstico, Tratamento e Prevenção. 2007; Rio de Janeiro, Editora Rubio.
- [4] CPE-06 Introdução aos Sistemas Dinâmicos - Esgotado Jacob Palis, W. de Melo
- [5] Tópicos de Equações Diferenciais Ordinárias. Bruno C. Azevedo Sczárdua. Colóquio Brasileiro de Matemática - IMPA - 22th: 1999: Rio de Janeiro, Brazil.
- [6] Equaes Diferenciais e Sries de Funes - D.L. Fernandez. Colóquio Brasileiro de Matemática - IMPA - 10th: 1975: Rio de Janeiro, Brazil.
- [7] Sotomayor, J., Curvas definidas por equações diferenciais no plano. Colóquio Brasileiro de Matemática, - IMPA: Rio de Janeiro, (1981).
- [8] WOLFRAM S, Cellular Automata and Complexity. 1994; New York: Addison-Wesley Publishing Company.
- [9] Toom, Andrei. Contornos, Conjuntos Convexos e Automatos Celulares. Coloquio Brasileiro de Matematica - IMPA: Rio de Janeiro, (2001).

- [10] BARRETO, F.R. - Padrão de difusão da primeira epidemia de dengue de Salvador - Bahia - Brasil; Dissertação de mestrado, ISC - UFBA, 2004.
- [11] E. A. C. Newton, and P. Reiter, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **47**, 709 (1992).
- [12] L. M. Bartley, C. A. Donnelly, and G. P. Garnett, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **96**, 387 (2002).
- [13] L. Esteva, and C. Vargas, *J. Math. Biol.* **46**, 31 (2003).
- [14] N. A. Maidana, and H. M. Yang, *TEMA Tend. Mat. Apl. Comput.* **1**, 83 (2007).
- [15] H. M. Yang, and C. P. Ferreira, *App. Math. and Comput.* **111**, 1i(2007).
- [16] E. A. Reis, L. B. L. Santos, and S. T. R. Pinho *A cellular automata model for avascular solid tumor growth under therapy action*, e-print:arXiv:0806.1063.
- [17] FERRARA e PRADO, *Caos: Uma introdução*. 1994; São Paulo, Editora Edgard Blcher LTDA.
- [18] (Ministério da Agricultura e do Abastecimento - Instituto Nacional de Meteorologia INMET 4º Distrito).
- [19] Lj. Milanovic, and H. Wagner, *g2 - graphic library (C) 1999* (<http://g2.sourceforge.net>)
- [20] Figueiredo, Luiz Henrique de; Stolfi, Jorge. *Colóquio Brasileiro de Matemática - IMPA - 21th: 1997: Rio de Janeiro, Brazil*.
- [21] R. Macey, and G. Oster.. *Berkeley-Madonna: Modeling and Analysis of Dynamic Systems (v.8.3.9)*. University of California, Berkeley. [Online]. Disponível em: (<http://www.berkeleymadonna.com>)
- [22] YANG, H. M. - Epidemiologia de transmissão da dengue; *TEMA Tend. Mat. Apl. Comput.*, 4, No. 3 (2003), 387-396.
- [23] ALVES, D.; *Técnicas de Modelagem de Processos Epidêmicos e Evolucionários; Notas em Matemática Aplicada*; v. 26. 92 p. 2006; So Carlos, SP: SBMAC.
- [24] C. Liew, and C. F. Curtis, *Med. Veter. Entomol.* **18**, 351 (2004).

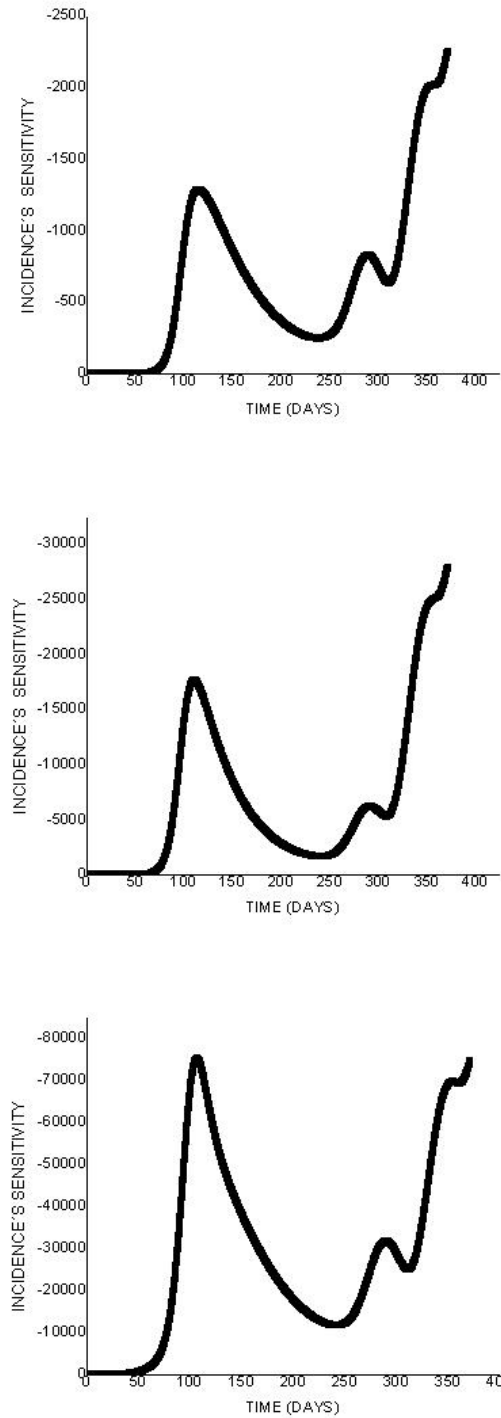


Figura 10: Curva de sensibilidade da incidência em função dos parâmetros de controle e combate vetorial: a) impedimento da criação de novos criadouros, b) impedimento da persistência dos velhos criadouros, c) ataque ao mosquito.

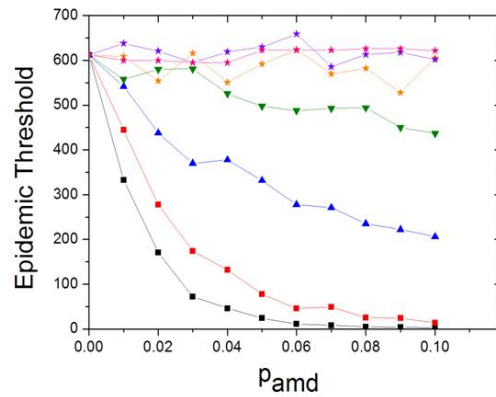


Figura 11: Curva de decaimento da incidência anual em função do parâmetro de ataque ao mosquito, para diferentes valores de número mínimo de casos na vizinhança de um sítio para efetivar a medida: 0 (preto), 1 (vermelho), 2 (azul), 3 (verde), 4 (laranja), 6 (roxo) e 8 (rosa).

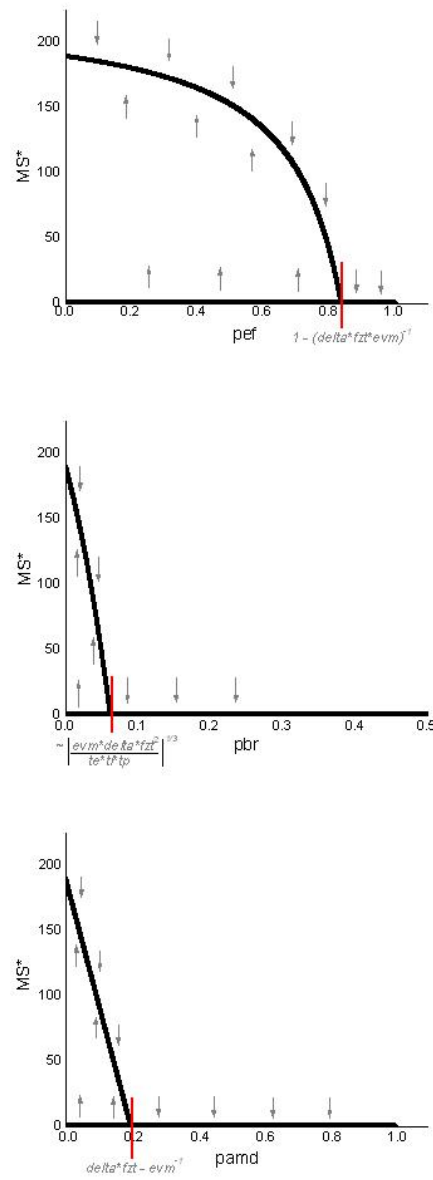


Figura 12: Diagrama de bifurcação da solução estacionária da população de mosquitos em função dos parâmetros de controle e combate vetorial: a) impedimento da criação de novos criadouros, b) impedimento da persistência dos velhos criadouros, c) ataque ao mosquito.

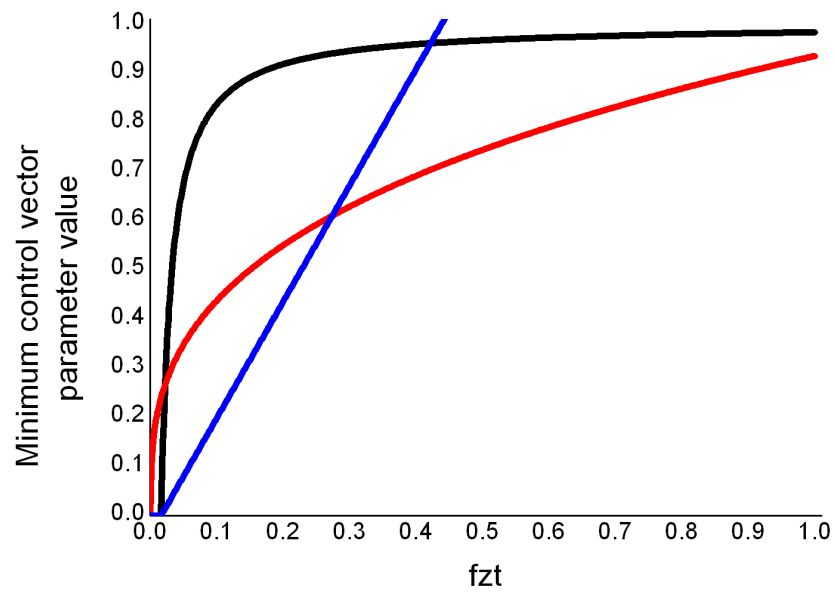


Figura 13: Valores mínimos os parâmetros de CCV de forma a manter estável a solução trivial, em função do fzt .

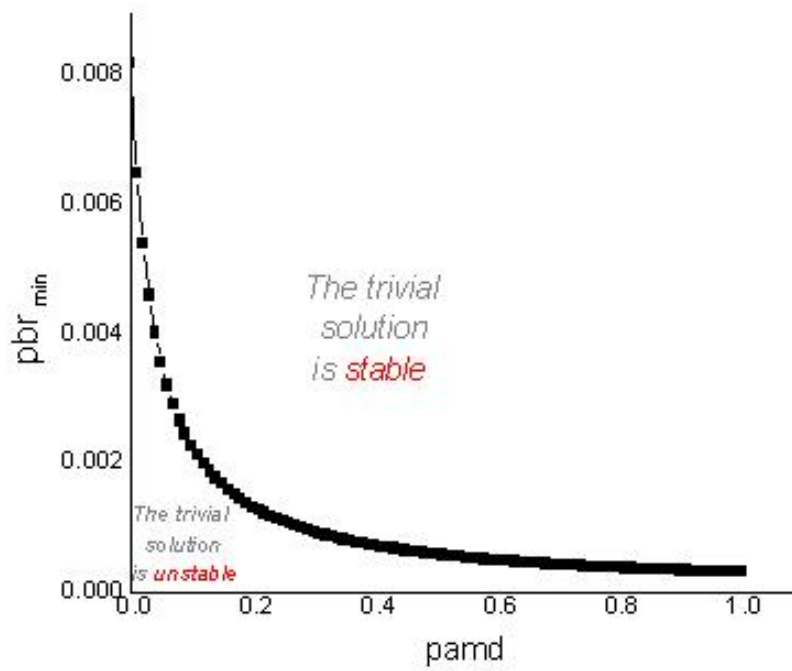


Figura 14: Relação entre o valor mínimo do parâmetro de remoção de criadouros e o parâmetro de ataque químico ao mosquito de forma a existir apenas a solução trivial como ponto de equilíbrio da população de mosquitos .

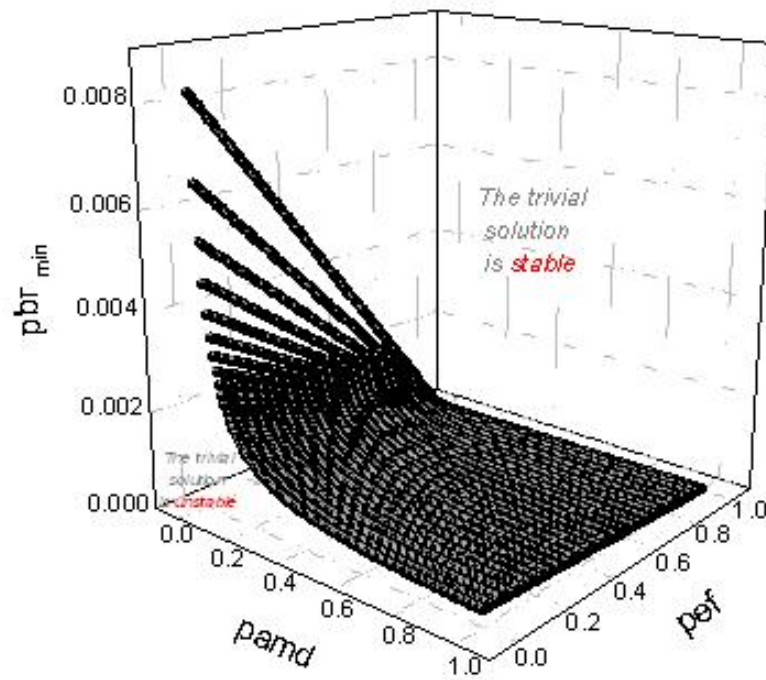


Figura 15: Relação entre o valor mínimo do parâmetro de remoção de criadouros e os demais parâmetro de controle/combate vetorial de forma a existir apenas a solução trivial como ponto de equilíbrio da população de mosquitos.