

UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ENGENHARIA ELÉTRICA E COMPUTAÇÃO

Ana Leda Silva Moraes

Avaliando a Influência de Indivíduos Imunes
na Propagação de Doenças Contagiosas

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica e Computação da Universidade Presbiteriana Mackenzie como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Engenharia Elétrica e Computação.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Henrique Alves Monteiro

São Paulo
2016

M827a Moraes, Ana Leda Silva

Avaliando a influência de indivíduos imunes na propagação de doenças contagiosas. / Ana Leda Silva Moraes – 2016.

48f.: il. 30 cm.

Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) – Universidade Presbiteriana Mackenzie, 2016.

Orientação: Prof. Dr. Luiz Henrique Alves Monteiro

Bibliografia: f. 45-48

1. Autômato celular probabilista. 2. doenças contagiosas. 3. epidemiologia 4. equações diferenciais ordinárias. 5. modelo matemático. 6. varicela I. Avaliando a influência de indivíduos imunes na propagação de doenças contagiosas .

CDD 621.3

Ana Leda Silva Moraes

**Avaliando a Influência de Indivíduos Imunes
na Propagação de Doenças Contagiosas**

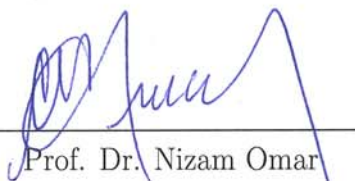
Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica e Computação da Universidade Presbiteriana Mackenzie como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Engenharia Elétrica e Computação.

BANCA EXAMINADORA



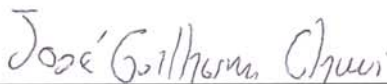
Prof. Dr. Luiz Henrique Alves Monteiro - Orientador

Universidade Presbiteriana Mackenzie



Prof. Dr. Nizam Omar

Universidade Presbiteriana Mackenzie



Prof. Dr. José Guilherme de Souza Chauí Mattos Berlinck

Instituto de Biociências - USP

Ao meu marido, Eduardo, o meu eterno agradecimento pelo companheirismo, ajuda em todas as dificuldades, apoio, paciência e compreensão nos momentos de ausência e acima de tudo, por acreditar em mim e me estimular sempre. Sem ele ao meu lado, certamente não teria vencido.

Agradecimentos

Aos meus pais, por acreditarem e torcerem por mim, sempre. À minha mãe, pelas inúmeras orações, sempre me protegendo.

A toda minha família e amigos que souberam entender os momentos de ausência para entrega aos estudos.

A minha querida mestra e amiga, Profa. Dra. Claudia de Lello Courtouké, que tanto me ajudou nas inúmeras dificuldades que encontrei pelo caminho. Sem sua ajuda, certamente não chegaria aqui.

A minha querida prima, Solange, que com paciência e dedicação muito me ensinou.

Aos colegas especiais do Mackenzie, sempre dispostos a compartilhar conhecimento e minimizar as dificuldades, em particular, ao querido Julião Braga. A todos os professores e funcionários pelo apoio recebido, em todos os momentos.

Ao meu querido mestre e orientador, Prof. Dr. Luiz Henrique Alves Monteiro, sempre presente nas minhas necessidades. Sua simplicidade e humildade só não são maiores do que seu conhecimento e dedicação. Sua sensibilidade e paciência para conduzir a orientação são admiráveis. Tive o privilégio de tê-lo como orientador e só posso dizer, sempre, muito obrigada! Obrigada por me acolher e muito me ensinar. Sem dúvida, fez toda a diferença nessa conquista.

Agradeço ao Prof. Dr. Leandro Nunes de Castro por ter me recebido na Instituição e me dado a oportunidade de começar essa jornada.

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior) pelo apoio a essa pesquisa por meio de bolsa de mestrado.

E acima de tudo, agradeço a Deus por me guiar, proteger e colocar em meu caminho pessoas especiais que sempre tornam minha jornada mais leve.

RESUMO

Epidemiologia é a ciência que estuda as ocorrências de doenças numa população. Os resultados desses estudos permitem uma compreensão do comportamento da incidência da doença e possibilita ações a fim de controlar epidemias. Há vários modelos matemáticos que são utilizados para estudos epidemiológicos, sendo modelos do tipo SIR os mais empregados. Nesse modelo, divide-se a população em três classes: S - indivíduos suscetíveis à infecção, I - indivíduos infectados, e R - indivíduos recuperados. A proposta desta dissertação é, a partir de um novo modelo SIR, levar em consideração o efeito de indivíduos recuperados na propagação de doenças contagiosas e na recuperação de indivíduos doentes. Isso pode ser relevante no estudo da propagação de infecções típicas de crianças, já que indivíduos imunes podem servir como catalisador de encontros entre crianças suscetíveis e crianças infectadas, bem como contribuir para a recuperação de indivíduos doentes. A capacidade preditiva do modelo proposto é avaliada a partir dos registros referentes à incidência de varicela na Alemanha, Bélgica e Itália, numa era pré-vacinação.

Palavras-chave: *autômato celular probabilista, doenças contagiosas, epidemiologia, equações diferenciais ordinárias, modelo matemático, varicela.*

ABSTRACT

Epidemiology is the science that studies the occurrence of diseases in a population. The results of these studies allow a comprehension of a disease propagation and enable actions in order to control epidemics. There are many mathematical models used in epidemiological studies; in which SIR-like models are the most used. In this model, the population is divided into three groups: S - susceptible individuals to infection, I - infected individuals, and R - recovered individuals. The proposal of this thesis is, based on a new SIR model, taking into consideration the effect of recovered individuals on the propagation of contagious diseases and on the recovery of sick individuals. This can be relevant to the study of propagation of typical diseases in children, since immune individuals can catalyze the encounters among susceptible children and infected children, as well as to contribute to the recovery of sick individuals. The predictive ability of the proposed model is evaluated from the records referring to the incidence of chickenpox in Belgium, Germany and Italy, in a pre-vaccination era.

Keywords: *contagious diseases, epidemiology, mathematical model, ordinary differential equations, probabilistic cellular automaton, varicella.*

Sumário

1	Introdução	1
2	Conceitos básicos	4
2.1	Epidemiologia	4
2.2	Varicela	5
2.3	Modelos epidemiológicos baseados em EDO	7
2.4	Modelos epidemiológicos baseados em AC	8
2.5	Alguns trabalhos relacionados	11
3	Modelo Proposto	19
3.1	Nosso modelo SIR em EDO	19
3.2	Resultados analíticos	21
3.3	Simulações numéricas do modelo em EDO	28
3.4	Nosso modelo SIR em ACP	35
4	Conclusão	43
	Referências	45

1 Introdução

A Epidemiologia é uma ciência que estuda qualitativa e quantitativamente a propagação de doenças. De uma forma ampla, estuda a relação saúde e doença, tanto num pequeno grupo como numa população inteira, com o objetivo de compreender as causas e determinar possíveis terapêuticas (ALMEIDA-FILHO; ROUQUAYROL, 2006). Os modelos matemáticos são amplamente utilizados em tais estudos.

O primeiro estudo teórico sobre a propagação de doenças contagiosas utilizando modelagem matemática data de 1766 e foi escrito por Daniel Bernoulli a respeito da disseminação da varíola (DIETZ; HEESTERBEEK, 2002).

Em 1927, outro trabalho teórico de grande importância na área de epidemiologia foi feito por William O. Kermack e Anderson G. Mckendrick, cujo tema aborda a epidemia de peste bubônica (KERMACK; MCKENDRICK, 1927). Esse e outros estudos costumam utilizar um modelo conhecido como SIR (Suscetível, Infectado e Recuperado), em que os indivíduos de uma população são divididos em três grupos, e avalia-se a evolução temporal da quantidade de indivíduos em cada grupo e, portanto, a disseminação da doença nessa população.

Um modelo SIR pode ser representado por um sistema de equações diferenciais ordinárias (EDOs - equação composta por derivadas de uma variável independente), em que S representa a população de indivíduos que podem contrair a doença, I simboliza a população de indivíduos doentes, e R denota a população de indivíduos curados (MONTEIRO, 2011).

Um modelo SIR é proposto e utilizado nesta dissertação para estudo de propagação de doença infectocontagiosa típica da infância, particularmente, a varicela (catapora) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Apesar de ser predominantemente infantil, ela também pode afetar jovens e adultos.

A varicela é uma doença com baixo índice de mortalidade, se comparada a outras doenças infecciosas como o sarampo e coqueluche. Em países desenvolvidos de alta renda, na era pré-vacina, as taxas de mortalidade de varicela chegaram a 3 para cada 100000 casos, aproximadamente. Para o sarampo, a taxa variou de 1 a 3 mortes para cada 1000 casos. Em 1995, os EUA introduziram a vacina contra a varicela no seu programa de

vacinação infantil, com aplicação de uma única dose. Num prazo de cinco anos, a redução dos casos da doença chegou a mais de 70% nas comunidades com cobertura vacinal, sendo vacinadas aproximadamente 80% crianças com idade entre 10 e 35 meses. Em 2006, os EUA adotaram a prática de duas doses da vacina para uma melhor eficácia (WHO, 2014).

O espalhamento da doença numa população e sua gravidade estão diretamente relacionados à proporção de contaminação entre crianças, mulheres grávidas e adultos, bem como a quantidade de casos em pessoas com baixa resistência, nas quais o sistema imunológico está comprometido, como ocorre com o HIV. De uma forma geral, a contaminação em crianças saudáveis não apresenta grande risco. Para recém-nascidos, varicela pode ser fatal, principalmente se a mãe desenvolver a doença nos cinco dias que antecedem o parto ou nos dois dias após o parto (WHO, 2014).

Muitos países ainda sofrem com a varicela porque não adotaram a vacinação como parte dos seus programas de vacinação de rotina. Estudos mostram que se a cobertura vacinal não for superior a 80%, corre-se o risco de, a longo prazo, ter-se uma alteração no grupo de indivíduos contaminados, ou seja, em vez de atingir crianças, como é o mais comum, o vírus começar a infectar adultos e com isso aumentar a taxa de morbidade e mortalidade da doença, já que catapora costuma ser mais letal em adultos do que em crianças (WHO, 2014). A recuperação dessa doença geralmente confere imunidade completa e sustentada (MARIN et al., 2007; HEININGER; SEWARD, 2006; WHO, 2014).

Como essa doença ainda atinge muitos países e seu comportamento varia de uma região para outra, propõe-se aqui modelar a contaminação causada pelo vírus da varicela (catapora) numa população. O modelo proposto pode ser usado também para estudar a disseminação de outras infecções comuns em crianças.

Uma suposição feita neste trabalho, e que é analisada por meio de um modelo matemático, diz respeito ao papel de indivíduos recuperados e, portanto, imunes à doença, na facilitação do encontro entre suscetíveis e infectados, bem como na recuperação de um indivíduo doente. Note que o adulto (imune), que leva sua criança para a escola, para o parque, para o clube, pode ser um agente catalisador da transmissão, facilitando o encontro entre crianças sadias e doentes. Mas esse indivíduo também cuida de crianças doentes, reduzindo dessa forma, o período de convalescença. Com isso, indivíduos recuperados podem aumentar a taxa de contágio, o que é prejudicial para a população de hospedeiros, mas também podem aumentar a taxa de recuperação, que é benéfica. Modelos de epi-

demia sobre varicela não costumam considerar a influência dos indivíduos recuperados (imunes) sobre a propagação dessa doença (BRISSEON et al., 2000; GARNETT; GRENFELL, 1992; JACKSON et al., 2014; OSPINA; HINCAPIÉ, 2008; SCHUETTE, 2003; SILHOL; BOËLLE, 2011), no entanto, essa influência poderia ter sido levada em consideração. Esta dissertação leva em conta esses efeitos opostos no modelo SIR proposto aqui. Nós não achamos na literatura qualquer modelo de epidemia sobre qualquer doença contagiosa com essa característica. Mostra-se que o modelo proposto neste trabalho permite a existência de dois pontos de equilíbrio estáveis. As previsões deste modelo são avaliadas, comparando-os com dados reais relacionados com a taxa anual de incidência de varicela na Alemanha (WAGENPFEIL et al., 2004), Bélgica (THIRY et al., 2002) e Itália (GABUTTI et al., 2001), antes de ocorrer a vacinação contra essa doença (NARDONE et al., 2007).

Outra abordagem muito utilizada em estudos epidemiológicos teóricos, além de EDOs, faz uso de autômatos celulares (ACs). AC é um modelo computacional nos quais o espaço, o tempo e o estado são discretos e as interações são, em geral, locais (SIRAKOULIS; KARAFYLLIDIS; THANAILAKIS, 2000). Num modelo SIR baseado em AC, pode-se dividir a população hospedeira em três categorias, como nas EDOs (FUENTES; KUPERMAN, 1999).

O reticulado do AC bidimensional usado neste trabalho é formado a partir de uma matriz $N \times N$ composta pelas células $[i, j]$, para $i, j = 1, \dots, N$, que representam os indivíduos numa população. O estado de cada uma no instante $t + 1$ é determinado em função do estado de sua vizinhança no instante t (WOLFRAM, 1983). Quando ocorre alteração no estado de uma célula, esta migra para outro grupo. Um AC com regras de transição probabilísticas de estados é chamado de Autômato Celular Probabilista (ACP). Aqui, usa-se ACP.

Esta dissertação visa a construção e a análise de um modelo epidemiológico escrito em termos de EDOs que leve em consideração o efeito de indivíduos recuperados na propagação de doenças contagiosas, particularmente, varicela, bem como sua influência na recuperação de um indivíduo infectado. Esse modelo também é implementado em ACP.

No próximo capítulo, apresentam-se conceitos básicos relacionados a este trabalho.

2 Conceitos básicos

Nesse capítulo, abordam-se conceitos básicos sobre epidemiologia e sobre a doença varicela, foco deste estudo, bem como apresentam-se modelos epidemiológicos baseados em EDO e ACP que serviram de inspiração para este trabalho.

2.1 Epidemiologia

Epidemiologia é uma ciência que estuda a ocorrência de doenças em populações (FLETCHER; FLETCHER; FLETCHER, 2014).

Talvez, a Epidemiologia tenha nascido com Hipócrates (460-377 a.C.), com seus estudos sobre distribuição de enfermidades. Marco Aurélio, o imperador de Roma, foi o responsável por criar o registro compulsório de nascimentos e óbitos e por realizar censos periódicos, que foram muito importantes para a Epidemiologia. Já no século X, médicos mulçumanos podem ter sido os responsáveis pelo conceito de saúde pública, adotando registro de informações demográficas e sanitárias, bem como sistemas de vigilância epidemiológica. No final do século XVIII, em vários países, o Estado passou a intervir na saúde das populações. Por exemplo, na Alemanha, o Estado implantou medidas compulsórias de controle e vigilância das enfermidades. Por volta de 1830, na França, os trabalhadores urbanos iniciaram uma luta política que, dentre outras coisas, reivindicava-se a politização da saúde. Em 1838, o termo “Medicina Social” foi criado com o objetivo de cuidar das questões da saúde numa população. Em meados dos anos 1970, no Brasil, o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica foi consolidado (MEDRONHO et al., 2008).

Com o passar do tempo, melhorias foram ocorrendo no controle epidemiológico das doenças em todo o mundo, principalmente na década de 50 do século passado, quando surgiram indicadores básicos para padrões de análise (prevalência e incidência), bem como a formalização do conceito de risco. Prevalência e incidência são medidas utilizadas para quantificar a frequência com que as doenças ocorrem numa população. Prevalência corresponde ao número de casos existentes com relação a uma respectiva doença num determinado momento. Incidência corresponde a frequência com que surgem novos casos de uma doença num intervalo de tempo. Risco significa a probabilidade de um indivíduo

adoecer durante um intervalo de tempo determinado (MEDRONHO et al., 2008).

Outros conceitos importantes na área de Epidemiologia são os de endemia, epidemia e pandemia. *Endemia* é quando uma doença permanece numa população pertencente a uma área restrita, não se alastrando para outras localidades. As regiões que apresentam determinadas doenças típicas são consideradas regiões endêmicas (MINIST.SAÚDE - DEP.VIGIL.EPIDEMIOLOG., 2010). *Epidemia* ocorre quando a doença infecta um “grande” número de indivíduos, num dado instante. A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera que a incidência de doença numa população transforma-se numa epidemia quando o número de pessoas infectadas ultrapassa 300 casos por 100000 habitantes, num dado instante (SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE, 2015). *Pandemia* é quando a doença atinge grandes proporções, ultrapassando fronteiras e alastrando-se por vários continentes.

2.2 Varicela

Existem algumas doenças típicas da infância como sarampo, varicela e caxumba (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Esta dissertação foca-se em varicela.

Varicela, popularmente, conhecida como catapora, é uma doença altamente contagiosa causada pelo vírus varicella-zoster (VZV). É transmitida, em geral, pelo contato direto entre um infectado e não infectado ou por secreções respiratórias (MARIN et al., 2007; HEININGER; SEWARD, 2006; WHO, 2014). A transmissão também pode ocorrer de forma indireta, por meio de objetos contaminados utilizados pelos infectados. O VZV infecta apenas humanos e fora das células hospedeiras ele vive algumas horas (HEININGER; SEWARD, 2006). A probabilidade de contaminação de uma pessoa suscetível, quando em contato com o vírus, vai de 61% a 100% (HEININGER; SEWARD, 2006).

Poucos dados de base populacional são encontrados sobre a epidemiologia da varicela em países de média ou baixa renda. A maior parte refere-se a países de alta renda. Essas bases mostram que, no período de pré-vacinação, mais de 90% das infecções ocorrem na infância e um grupo pequeno de adultos (< 5%) são suscetíveis à contaminação (WHO, 2014).

Para essa doença, a vacinação, de uma forma geral, apresenta uma eficácia em torno de 95% e nos EUA, assim como em outros países, a prática da vacinação infantil provocou uma redução no número de casos, nos quadros de complicações, nas internações e

consequentemente nas mortes (HEININGER; SEWARD, 2006).

A varicela é considerada uma doença benigna e costuma atingir crianças menores de dez anos. Sua taxa de mortalidade é considerada baixa: 3 para cada 100000 casos (MARIN et al., 2007; HEININGER; SEWARD, 2006; WHO, 2014). Apesar da característica benigna, ela ainda é responsável por cerca de 11000 a 13000 hospitalizações e 100 a 150 mortes por ano nos Estados Unidos. Esses dados referem-se à contaminação da varicela em todas as idades (BAXTER et al., 2014). O quadro clínico tende a ser mais severo em adolescentes e adultos (HEININGER; SEWARD, 2006; WHO, 2014).

A infecção da varicela apresenta uma incidência cíclica sazonal, em que o número de casos aumenta significativamente nos períodos de inverno e primavera, mas com comportamento diferente em regiões com temperaturas moderadas e tropicais. Nas regiões com temperaturas moderadas a doença tende a atingir crianças, enquanto que nas regiões tropicais ela atinge, em grande parte, adolescentes e adultos (VERGARA-CASTAÑEDA et al., 2012). As causas para isso ainda não são bem conhecidas. Supõem-se que estejam relacionadas com as propriedades do VZV, o tipo de clima, a densidade populacional e o risco de exposição (WHO, 2014). Os picos de incidência ocorrem nos períodos mais secos e frios e epidemias costumam ocorrer em intervalos de dois a cinco anos (HEININGER; SEWARD, 2006; WHO, 2014).

Os primeiros sinais da doença são febre moderada, anorexia, dor de cabeça e dor abdominal com duração de 2 a 4 dias e normalmente ocorrem 1 ou 2 dias antes do aparecimento de erupções cutâneas. Essas erupções podem aparecer em várias regiões do corpo. Surgem entre o 14º e 16º dias após o indivíduo ter sido infectado, num intervalo de 10 a 21 dias (WHO, 2014). Após esse período, com o surgimento das crostas, a possibilidade de contágio termina (HEININGER; SEWARD, 2006). Essa doença dura, em média, de 5 a 7 dias e quase sempre confere imunidade ao indivíduo infectado. São raros os casos em que uma pessoa já infectada por varicela contrai a doença pela segunda vez (WHO, 2014).

Até os dois meses de vida, a criança apresenta anticorpos VZV maternos que as protege de um agravamento da infecção da varicela que possa leva-la à morte, sendo raro esse acontecimento. Há um consenso de que os anticorpos transmitidos pela mãe ao feto durante a gravidez persistem até seis meses após o nascimento (LÉCUYER et al., 2010).

2.3 Modelos epidemiológicos baseados em EDO

Modelos matemáticos são utilizados para estudos de propagação de infecções numa população. Por essa razão, uma subárea da Epidemiologia foi criada: a Epidemiologia Matemática (MONTEIRO, 2011).

O modelo SIR é um modelo epidemiológico cujo objetivo é estudar doenças infecciosas numa população, como, por exemplo, estimar o nível de vacinação necessário para erradicar doenças como sarampo e poliomielite. Foi proposto em 1927 por Kermack (1898-1970) e McKendrick (1876-1943) e até hoje tem sido empregado com sucesso em estudos epidemiológicos (ANDERSON; MAY, 1991; BRAUER et al., 2008; HETHCOTE, 2000; KEELING; ROHANI, 2008; KERMACK; MCKENDRICK, 1927). Esse modelo é escrito em termos de EDOs e divide os indivíduos estudados em três grupos: S - indivíduos suscetíveis à doença, I - indivíduos infectados e R - indivíduos recuperados. O modelo considera como indivíduos recuperados aqueles que se curaram (MONTEIRO, 2011). Há doenças contagiosas em que a cura confere, em geral, imunidade plena e permanente, como a varicela. Para doenças nas quais não se obtém imunidade, em que o indivíduo recuperado está sujeito a contrair a doença novamente (por exemplo, gonorreia e malária), usa-se um modelo SIS (FUENTES; KUPERMAN, 1999). Para doenças em que a imunidade é perdida com o passar do tempo, emprega-se um modelo SIRS.

O modelo SIR clássico é representado pelo seguinte sistema de EDOs:

$$\frac{dS}{dt} = -aSI \quad (2.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = aSI - bI \quad (2.2)$$

$$\frac{dR}{dt} = bI \quad (2.3)$$

As constantes a e b representam a interação entre o agente infeccioso e a população hospedeira (MONTEIRO, 2011): a é a constante de taxa de contágio e b é a constante de taxa de cura.

Nas equações 2.1 e 2.2, o termo aSI representa a transição de parte da população de indivíduos suscetíveis para a população de indivíduos infectados, que ocorre segundo a constante de taxa a . Nas equações 2.2 e 2.3, o termo bI simboliza a transição de parte da população de indivíduos infectados para a população de indivíduos recuperados, de acordo com a constante de taxa b .

A Figura 1 ilustra as transições dos indivíduos entre os grupos (S, I, R), de acordo com os termos das EDOs que compõem o modelo SIR clássico.

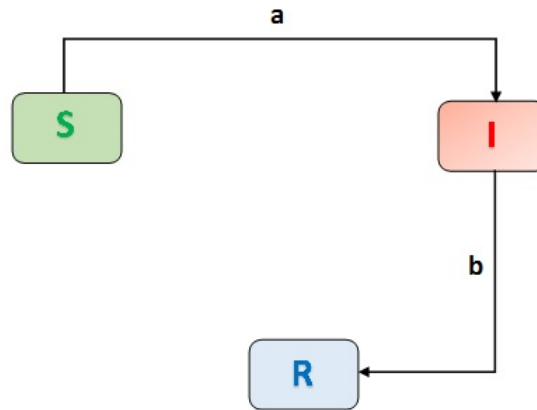


Figura 1 – Representação esquemática do modelo SIR clássico em termos de EDO.

Quando se estudam doenças infectocontagiosas por meio de modelos epidemiológicos, um parâmetro importante é o fator de reprodutividade basal (R_0), que representa o número médio de indivíduos que se tornam contaminados decorrentes de um indivíduo infectado inserido numa população de pessoas suscetíveis à doença (ANDERSON; MAY, 1991; SCHIMIT; MONTEIRO, 2007).

No modelo SIR, tem-se:

$$R_0 = \frac{aS(0)}{b}$$

sendo $S(0)$ a quantidade de suscetíveis em $t = 0$. Se $R_0 > 1$, então, o número de indivíduos infectados cresce, ocorrendo um surto epidêmico, ou seja, $R_0 > 1 \Rightarrow \left. \frac{dI(t)}{dt} \right|_{t=0} > 0$. Caso $R_0 < 1$, então, o número de indivíduos infectados diminui, ocorrendo o desaparecimento da doença, isto é, $R_0 < 1 \Rightarrow \left. \frac{dI(t)}{dt} \right|_{t=0} < 0$.

Uma gama de doenças pode ser modelada por meio de sistemas de EDOs. Uma abordagem alternativa para modelar o espalhamento de uma doença é pelo uso de ACs.

2.4 Modelos epidemiológicos baseados em AC

Num AC aplicado a estudos epidemiológicos, cada célula costuma corresponder a um indivíduo da população (WOLFRAM, 1983). As regras que definem as transições de estado das células podem ser deterministas ou probabilistas. Nesta dissertação, as regras são probabilistas.

Em AC, usa-se uma matriz $N \times N$ para representar a região (bidimensional) em que ocorre a propagação da doença em questão. Essa matriz é, em jargão de AC, chamada de reticulado. As vizinhanças de Von Neumann e de Moore são comumente utilizadas. Em ambas, considere uma matriz quadrada de lado $2r + 1$ centrada num indivíduo da população. Na vizinhança de Moore de raio r , o indivíduo na posição central dessa matriz está em contato com todos os demais $w = ((2r + 1)^2 - 1)$ indivíduos que pertencem a essa matriz quadrada. Na de Von Neumann de raio r , ele está em contato com aqueles pertencentes ao losango de raio r e vértices nas células a norte, a sul, a leste e a oeste nas bordas da matriz de lado $2r + 1$, como ilustra a Figura 2. Nessa figura, a célula central é marcada em vermelho. À esquerda, tem-se a vizinhança de Von Neumann em raios $r = 1, 2, 3$; à direita, a de Moore em raios $r = 1, 2, 3$. O número w de vizinhos em Von Neumann é a metade da quantidade de vizinhos em Moore; isto é, $w = (((2r + 1)^2 - 1)/2)$.

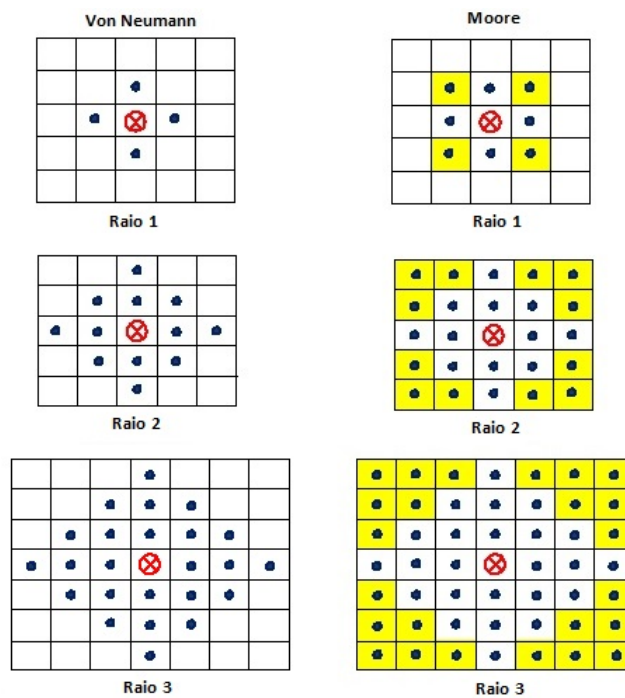


Figura 2 – Vizinhanças de Von Neumann e Moore num reticulado de AC com $r = 1, 2, 3$.

Reticulados de AC podem ter condições de contorno periódicas (fechadas) ou não periódicas (abertas). Quando o reticulado bidimensional tem uma condição de contorno periódica, suas extremidades estão conectadas às extremidades opostas, ou seja, as primeira e última linhas e as primeira e última colunas do reticulado conectam entre si, formando uma superfície toroidal, conforme ilustra a Figura 4. Logo, o número de vizinhos de

qualquer célula é idêntico, independente da sua posição. Assim, não há efeitos de borda. Num reticulado com condição de contorno não periódica, as células das extremidades possuem menos vizinhos do que aquelas nas posições centrais, já que as bordas não estão fisicamente conectadas. A Figura 3(a) ilustra um reticulado bidimensional de vizinhança de Von Neumann e raio 1 com condição de contorno não periódica, em que a célula $[i, j] = [2, 2]$ possui 4 vizinhos, que são aqueles imediatamente acima, abaixo, à direita e à esquerda da célula analisada; porém, a célula $[i, j] = [5, 5]$ possui apenas dois vizinhos, sendo as células imediatamente acima e à esquerda da célula analisada.

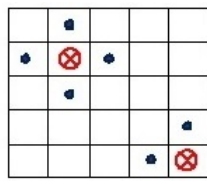


Fig. (a) – AC com contorno não periódico

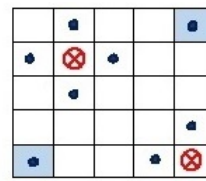


Fig. (b) – AC com contorno periódico

Figura 3 – Vizinhança de Von Neumann com condição de contorno não periódica (à esquerda) e periódica (à direita), com raio 1.

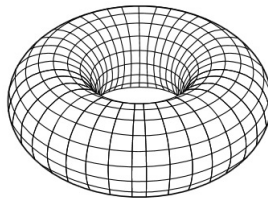


Figura 4 – Representação de um toróide (WIKIPEDIA, 2016).

A Figura 3(b) mostra um AC com contorno periódico, no qual as células $[i, j] = [2, 2]$ e $[i, j] = [5, 5]$ possuem 4 vizinhos, que são aqueles imediatamente acima, abaixo, à direita e à esquerda da célula analisada. Observe que a célula $[i, j] = [5, 5]$ está localizada na borda inferior direita; portanto, seus vizinhos são as células imediatamente acima e à esquerda, além dos vizinhos das extremidades opostas, ou seja, a célula da borda superior e a célula da borda da direita, ambas preenchidas em azul.

Num modelo SIR em termos de ACP, cada indivíduo pode assumir um único estado a cada passo de tempo t , podendo ser S ou I ou R . Para cada indivíduo, verifica-se se no instante $t + 1$ seu estado se alterará em função do estado de seus vizinhos e dele próprio

no instante t . A transição de um estado para outro ocorre de acordo com as regras e probabilidades definidas.

Por exemplo, no modelo SIR clássico, um indivíduo S passa para o grupo dos indivíduos infectados I ($S \rightarrow I$), de acordo com a probabilidade de infecção P_i , que pode ser em função da quantidade de vizinhos infectados (SCHIMIT; MONTEIRO, 2009). A transição de um indivíduo infectado I para o grupo dos indivíduos recuperados R ($I \rightarrow R$) ocorre quando o indivíduo doente se recupera da doença, de acordo com a probabilidade de cura P_c . As probabilidades P_i e P_c devem corresponder aos valores de a e b no modelo em termos de EDO, a fim de que ambas abordagens levem a resultados similares.

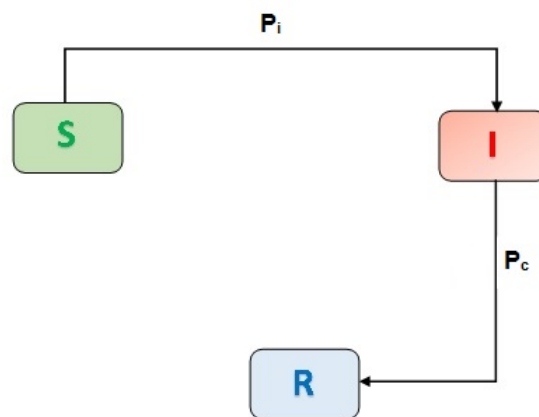


Figura 5 – Representação esquemática do modelo SIR clássico em termos de ACP.

AC é um sistema computacional poderoso e capaz de gerar resultados complexos. Sua utilização ocorre em diversas áreas e tem como vantagem a facilidade em sua implementação computacional.

2.5 Alguns trabalhos relacionados

- No artigo (BAXTER et al., 2014), analisa-se o impacto da vacinação sobre a epidemiologia da varicela entre os anos de 1995 a 2009 nos EUA. Em 1995, quando foi introduzida a vacinação nesse país, havia um temor de que imunizando apenas as crianças, os adultos se tornariam mais suscetíveis à doença, pois isso ocorreu com a caxumba, outra doença típica da infância. Cinco estudos foram realizados na Califórnia nos períodos de 1994-1995 (pré-vacina), 2000, 2003, 2006 e 2009 e constatou-se que, depois de 15 anos de aplicação de duas doses da vacina de varicela

em todas as crianças, não houve um aumento de casos dessa doença em grupos com faixa etária mais velha; pelo contrário, de forma geral, houve uma redução significativa de casos da doença e internações.

- No artigo (VERGARA-CASTAÑEDA et al., 2012), estudam-se os padrões epidemiológicos da varicela e sua relação com diferentes fatores ambientais e demográficos, como temperatura, idade, sexo e densidade populacional. O estudo foi feito no México, onde a varicela ainda é uma doença endêmica. Em 2000, a vacina contra a varicela foi aprovada e, ainda assim, com seu uso restrito a consultórios médicos e a crianças submetidas a transplante de medula óssea. Estima-se que apenas 1% a 2% das crianças nascidas no México sejam vacinadas contra varicela, principalmente nas grandes cidades. Esse estudo coletou dados do ano de 2010. Foi observado que regiões com temperaturas mais elevadas tiveram um aumento nos casos com relação as regiões com temperaturas mais amenas, porém, como a análise corresponde a dados de um ano apenas, não é possível afirmar que a temperatura mais elevada é responsável pela propagação da doença. Os demais fatores ambientais analisados não apresentaram relação com a doença.
- No artigo (LÉCUYER et al., 2010), investiga-se a infecção por varicela na França em recém-nascidos e lactantes até a idade de dois anos no período de 2003 a 2007. No período analisado, 2675 crianças foram hospitalizadas com varicela, sendo que, desse total, 745 crianças tinham menos de 1 ano de idade.
- No artigo (AL-TAWFIQ; ABUKHAMSIN; MEMISH, 2013), apresentam-se resultados do estudo sobre a epidemiologia da infecção por varicela feito na Arábia Saudita, com dados coletados no período de 1994 a 2011. O maior número de casos ocorreu em crianças com idades entre 1 a 4 anos e 5 a 9 anos. Na Arábia Saudita, a vacinação contra essa doença foi introduzida em 1998, mas só se tornou obrigatória em 2008. No período pré-vacinação, o número de casos registrados foi de 10070 e, depois de introduzida a obrigatoriedade da vacinação, esse número caiu para 1577 casos, o que mostra uma redução significativa.
- No artigo (NARDONE et al., 2007), relata-se o primeiro estudo internacional feito na Europa com a participação de onze países cujo objetivo era padronizar a sorologia da pré-vacinação de VZV e testar anticorpos do vírus. Foi feita uma coleta de

dados num banco de soro entre 1996 e 2003 na Bélgica, Inglaterra e País de Gales, Finlândia, Alemanha, Israel, Itália, Irlanda, Luxemburgo, Países Baixos, Eslováquia e Espanha, por aproximadamente 12 meses, não necessariamente no mesmo ano de um país para outro, mas dentro do período mencionado. Para poder comparar os dados entre os países participantes, os resultados dos ensaios foram padronizados, com vários critérios definidos para análise das amostras, como por exemplo, divisão dos grupos por idade (< 5 , $5 - 9$ e ≥ 10 anos) para medir a chance de infecção em cada grupo e, com isso, identificar o valor do R_0 . Os dados mostraram que na maioria dos países os anticorpos do VZV foram adquiridos na infância, em grande parte até os 5 anos de idade, exceto na Itália em que o número chegou a 38% apenas. Em contrapartida, esse número chegou a 97% nos Países Baixos, 80,9% na Bélgica e 86% em Israel. Para o grupo acima de 10 anos, mais especificamente entre 10 e 15 anos, mais de 90% apresentaram anticorpos para o VZV em todos os países, exceto na Itália, onde esse número caiu para 78% entre os adolescentes com 15 anos. Em quase todos os países, o grupo entre 5 e 9 anos apresentou maior chance de infecção. Apenas na Bélgica e Israel isso ocorreu no grupo de crianças menores de 5 anos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que um país só deve adotar a vacina VZV caso possa manter o programa de vacinação constante e com uma cobertura vacinal entre 85% a 95% da população de risco. Esse artigo foi a base das nossas simulações considerando valores de parâmetros realistas.

- No artigo (KERMACK; MCKENDRICK, 1927), investigam-se os fatores que causam epidemias. A análise foi baseada partindo-se do seguinte pressuposto: uma ou mais pessoas infectadas são inseridas numa comunidade de indivíduos que podem ser mais ou menos suscetíveis à doença analisada. O contato entre uma pessoa infectada e uma não infectada propicia o espalhamento da doença. O indivíduo infectado vivencia o ciclo da doença e é removido do grupo de pessoas infectadas, assim que se recupera ou morre pela doença. As chances de recuperação ou morte, bem como da transmissão da doença de um indivíduo infectado para um não infectado, dependem da fase da doença. O número de pessoas que não estão infectadas tende a diminuir na medida em que a epidemia se alastra. De forma geral, a população pode ser considerada constante em função de uma epidemia ser relativamente curta se comparada com a vida de um indivíduo, exceto, quando esse tamanho passa a

ser modificado em função do número de mortes causadas pela epidemia, que com o tempo chega ao fim. Um dado importante para a epidemiologia é conhecer os fatores que contribuem para que uma epidemia termine. Uma das causas pode ser a relação entre a densidade populacional e o ciclo da epidemia que envolve a infecção, recuperação e as taxas de mortalidade, permitindo que uma epidemia chegue ao fim antes que todos os indivíduos suscetíveis sejam infectados.

- No artigo (FUENTES; KUPERMAN, 1999), explora-se um modelo de AC desenvolvido para o estudo de dois tipos de doenças infecciosas: as que conferem imunidade e as que não conferem imunidade. A análise refere-se à propagação de um núcleo infeccioso sob diversas condições. A Figura 6 mostra as quatro fases da evolução da propagação de uma doença, podendo-se observar a passagem da onda de epidemia, as ilhas de indivíduos suscetíveis e os lugares que não foram afetados. Mostra-se que a epidemia nasce numa área bastante povoada, avança com uma determinada velocidade para outras regiões com uma densidade populacional menor e a partir daí diminui sua velocidade de propagação.

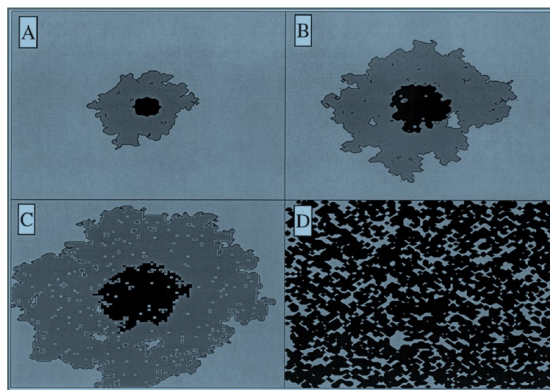


Figura 6 – (A-C) três etapas consecutivas da evolução do AC para o modelo SIR, separados por 100 passos de tempo. Cinza claro, cinza escuro e preto indicam indivíduos suscetíveis, infectados e removidos, respectivamente. (D) estado em regime permanente do AC para o modelo SIS. Cinza e preto indicam indivíduos suscetíveis e infectados, respectivamente (FUENTES; KUPERMAN, 1999).

- No artigo (SIRAKOULIS; KARAFYLLIDIS; THANAILAKIS, 2000), estuda-se, por meio de um modelo SIR em AC, o efeito do movimento da população e de vacinação na propagação de uma epidemia. A Figura 7 ilustra uma simulação. Como

essas células se movimentam no reticulado do AC, a doença se espalha. O objetivo desse trabalho é estudar o impacto de dois parâmetros que surgem na propagação da epidemia com relação ao movimento populacional: distância do movimento e percentual correspondente à população que se move. Também foi considerado nesse modelo o impacto da vacinação sobre a propagação da epidemia, levando em conta que apenas uma parte da população foi vacinada.

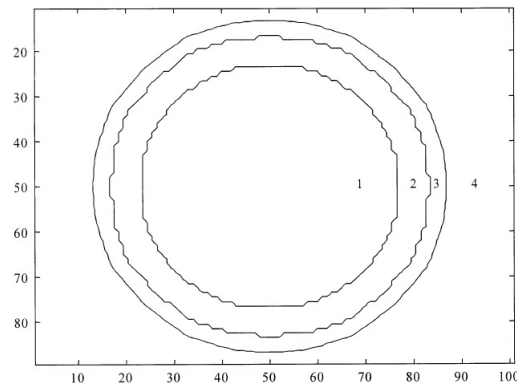


Figura 7 – Frentes epidêmicas circulares propagando-se numa região espacial representada por um reticulado quadrado. A epidemia começa no centro das frentes circulares. Os estados das células do AC estão distribuídos pelo reticulado em quatro regiões: 1 - suscetíveis, 2 - imunes, 3 - infectados, 4 - suscetíveis (as unidades de distância em ambos os eixos são arbitrárias) (SIRAKOULIS; KARAFYLLIDIS; THANAILAKIS, 2000).

- No artigo (SCHIMIT; MONTEIRO, 2009), estuda-se, por meio dos modelos SIR - composto por EDOs e ACP, a evolução de doenças contagiosas numa população de tamanho constante. No modelo ACP, cada célula representa um indivíduo e este está sempre ligado localmente a outros indivíduos. O objetivo desse estudo é investigar como as propriedades topológicas da rede aleatória, formada no ACP, influenciam o comportamento transitório e o regime permanente do sistema epidemiológico descrito nos modelos de EDOs e ACP.
- No artigo (WAGENPFEIL et al., 2004), investiga-se o impacto da doença Varicela na Alemanha em termos econômicos. A Alemanha considera a varicela uma doença benigna de criança e só recomenda a vacinação, oficialmente, para crianças e adultos que fazem parte de grupo de risco. Um estudo retroativo sobre os custos de internação/licença médica foi elaborado, considerando, nessa análise, uma amostra de 1334

casos da doença não vacinados, ocorridos em 1999. O objetivo era avaliar se o custo da vacinação seria menor do que o custo das internações/licenças. Adultos e crianças, selecionados aleatoriamente, fazem parte dessa amostra. Desses, 90% tinham idade inferior a 12 anos. A idade média era de 5 anos. A maior incidência ocorreu entre crianças de 5-6 anos. Cerca de 5,7% dos pacientes tiveram complicações relacionadas a doença, ocasionando, em média, 2 horas de hospital por caso, além de 1,3 dias de licença médica por caso. Para que os pais pudessem cuidar de seus filhos doentes, o afastamento do trabalho foi custeado pelo seguro saúde (0,6 dias) e pelo empregador (0,7 dias). A incidência anual de varicela na Alemanha em 1999 foi de 760000 casos, equivalendo a um custo anual de 150 milhões de euros, sendo 50 milhões de euros pagos pelo sistema de seguro saúde estatutário. Concluiu-se que a vacinação contra a varicela traria melhorias clínicas essenciais para os pacientes, evitando internações hospitalares e reduzindo, conseqüentemente, os gastos com saúde que são bastante elevados na Alemanha.

- No artigo (GABUTTI et al., 2001), um estudo soropidemiológico foi realizado na Itália com o objetivo de avaliar o impacto da vacinação em massa contra o vírus da varicela (VZV), uma vez que a vacinação na Itália não é obrigatória. Os testes foram realizados com base em 3179 amostras de soro coletadas de setembro de 1996 a outubro de 1997, para detecção dos anticorpos anti-VZV por meio de testes ELISA. Os resultados mostram que 82,1% das crianças na faixa de 10 a 14 anos eram soroprevalentes. No sul da Itália, quando comparado com outras regiões do país, observaram-se mais ocorrências de contaminação pelo vírus da varicela em crianças com menor idade. A vacinação em massa com alto nível de cobertura mostra-se positiva com relação a evolução epidemiológica da doença, pois, do contrário, um aumento na idade média de aquisição da varicela pode ocorrer, o que deve ser evitado, pois a doença é mais grave em jovens e adultos.
- No artigo (SILHOL; BOËLLE, 2011), estuda-se, por meio de modelos, o comportamento da varicela em diversos países da Europa com base nos dados do censo, focando em crianças organizadas em famílias, escolas e municípios. A maneira como a população é estruturada no modelo utilizado permite observar várias diferenças na epidemiologia da doença, dentre elas, a variação de idade em que a doença ocorre de acordo com o período do nascimento das crianças e o local de residência. Os

resultados indicam que o uso de modelos detalhados podem colaborar nas decisões em saúde pública.

- No artigo (JACKSON et al., 2014), investiga-se o efeito das férias escolares na transmissão do vírus da varicela (VZV) na Inglaterra e no País de Gales entre 1967 e 2008, utilizando-se um modelo de equações de diferenças simples e o modelo TSIR (Suscetível, Infectado, Recuperado em função do tempo T) para estimar a taxa per capita de contato efetivo entre dois indivíduos específicos. Os parâmetros de contato entre as crianças, suficientes para a transmissão da varicela, tiveram uma redução de 22 a 31% durante as férias escolares de verão quando comparados com o período letivo. A relação entre o parâmetro de contato e o calendário escolar não se alterou significativamente ao longo dos anos analisados. Concluiu-se que, durante o período de férias escolares, há uma redução na transmissão do VZV em função da diminuição dos contatos entre as crianças.
- No artigo (THIRY et al., 2002), um estudo descreve a idade específica de soroprevalência de anticorpos contra o vírus da varicela zoster avaliada em uma amostra da população da Bélgica, com idade entre 1 e 44 anos, e compara com a soroprevalência de outros países da Europa. Vários testes ELISA foram feitos entre outubro de 1999 e abril de 2000. Observou-se que a contaminação pela varicela ocorre em crianças com pouca idade se comparada a outros países europeus e quase 50% delas adquirem imunidade até os dois anos de idade.
- No artigo (BRISSON et al., 2000), um modelo matemático dinâmico de transmissão do VZV foi desenvolvido e aplicado com o objetivo de identificar os efeitos obtidos com relação às diferentes estratégias de vacinação contra o vírus da varicela, levando-se em consideração o aumento do potencial de contágio nos grupos em idade escolar. O resultado obtido prevê, a curto e longo prazo, uma redução na incidência e morbidade da varicela na população caso a vacinação em massa seja feita em crianças de 12 meses de idade, com um reforço no primeiro ano para crianças entre 1 e 11 anos de idade. Existe, porém, a possibilidade de um aumento na incidência de herpes zoster.
- No artigo (SCHUETTE, 2003), utiliza-se um modelo compartimental conhecido como SEIR (Suscetível, Exposto, Infectado e Recuperado); porém, para esse estudo,

uma modificação foi feita no modelo para considerar, além da contaminação pelo VZV, a infecção pelo vírus do herpes zoster (HZ). O fator de reprodutividade basal (R_0) mostra a influência do ciclo do vírus HZ e como esta doença pode ser importante para a manutenção da varicela numa população.

- No artigo (OSPINA; HINCAPIÉ, 2008), um modelo SIR determinista foi aplicado ao estudo da varicela na população de Medellín, Colômbia, em 2001. Os números esperados de indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados obtidos a partir do modelo foram comparados com os dados informados pela secretaria de saúde local e com casos observados a partir da notificação de seis surtos ocorridos, sendo cinco em março e um em maio de 2001, em crianças menores de 12 anos e relatados por escolas e creches por meio de uma pesquisa. Foram 4058 questionários respondidos, tendo como participação, 84,3% de todas as crianças matriculadas, com exceção dos dados referentes ao quinto surto, no qual 62,4% das crianças participaram da pesquisa.

No próximo capítulo, apresenta-se e analisa-se o modelo proposto nesta dissertação. Esse modelo é descrito tanto em termos de EDO quanto em termos de ACP. Com o modelo em EDO, são realizadas simulações numéricas usando valores de dados reais da Alemanha (1999), Bélgica (2002) e Itália (1996), quando o programa de vacinação ainda não havia sido implantado.

3 Modelo Proposto

3.1 Nosso modelo SIR em EDO

Por meio de modelos matemáticos tais como o SIR e SIS, estudos epidemiológicos podem ser feitos no sentido de identificar chances de, numa população, uma determinada doença se espalhar. Esses modelos não levam em conta o papel de um indivíduo recuperado poder facilitar a transmissão de tal doença, bem como contribuir para a recuperação de um indivíduo doente. A fim de levar isso em conta, um novo modelo SIR é proposto, conforme o sistema dado pelas equações (MORAES; MONTEIRO, 2015; MORAES; MONTEIRO, 2016):

$$\frac{dS(t)}{dt} = f_1 = -aS(t)I(t)[1 + qR(t)] + cI(t) + eR(t) \quad (3.1)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = f_2 = aS(t)I(t)[1 + qR(t)] - bI(t)[1 + pR(t)] - cI(t) \quad (3.2)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = f_3 = bI(t)[1 + pR(t)] - eR(t) \quad (3.3)$$

S representa a população de indivíduos suscetíveis, I simboliza a população de indivíduos infectados e R denota a população de indivíduos recuperados. Supõe-se que esses três tipos de indivíduos são distribuídos homoganeamente ao longo do espaço (ANDERSON; MAY, 1991; TURNES-JR; MONTEIRO, 2014). As constantes a , b , c , e , q e p são números positivos e representam a população hospedeira e sua interação com o agente infeccioso, sendo que a é a constante de taxa de infecção, b é a constante de taxa de recuperação, c é a constante de taxa de morte dos infectados, e é a constante de taxa de morte dos recuperados, q é o parâmetro que expressa o efeito dos recuperados na promoção de contatos entre suscetíveis e infectados e p é o parâmetro que expressa a influência dos recuperados na cura da doença de indivíduo infectado.

Nas equações 3.1, 3.2 e 3.3:

- aSI representa a passagem de S para I a uma constante de taxa a , ocasionando uma transição de parte da população de indivíduos suscetíveis (termo de perda

na equação 3.1), para a população de indivíduos infectados, o que se observa pelo mesmo termo acrescido na equação 3.2.

- bI denota a passagem de I para R a uma constante de taxa b , provocando uma transição de parte da população de indivíduos infectados (termo de perda na equação 3.2), para a população de indivíduos recuperados, o que se observa pelo mesmo termo acrescido na equação 3.3.
- cI simboliza a passagem de I para S em razão de ter ocorrido morte pela doença a uma constante de taxa c , pois para cada morte que ocorre no grupo de infectados (termo de perda na equação 3.2), acrescenta-se um novo indivíduo no grupo de suscetíveis, o que se observa pelo mesmo termo acrescido na equação 3.1.
- eR representa a passagem de R para S devido à ocorrência de morte por outras causas a uma constante de taxa e , pois para cada morte que ocorre no grupo de recuperados (termo de perda na equação 3.3), acrescenta-se um novo indivíduo no grupo de suscetíveis, o que se observa pelo mesmo termo acrescido na equação 3.1.
- $aqSIR$ representa a passagem de S para I (termo de perda na equação 3.1), caso o indivíduo recuperado (R) constitua um fator de influência na transmissão da doença, quando ele promove o contato entre indivíduos suscetíveis e infectados, a uma constante q , o que se observa pelo mesmo termo acrescido na equação 3.2.
- $bpIR$ representa a passagem de I para R (termo de perda na equação 3.2), caso o indivíduo recuperado (R) constitua um fator de influência na cura da doença de um indivíduo infectado, a uma constante p , o que se observa pelo mesmo termo acrescido na equação 3.3.

A forma analítica dos termos contendo q e p mostra uma variação linear com $R(t)$, porque esta é a maneira mais simples de representar os efeitos de pessoas recuperadas em uma propagação da doença. Essa forma teve inspiração no trabalho de Turner Jr e Monteiro (TURNES-JR; MONTEIRO, 2014).

A Figura 8 ilustra a transição dos indivíduos entre os grupos (S, I, R) e as respectivas constantes de taxa.

Nesse modelo, o número total de indivíduos é constante, pois:

$$\frac{dS(t)}{dt} + \frac{dI(t)}{dt} + \frac{dR(t)}{dt} = 0 \quad (3.4)$$

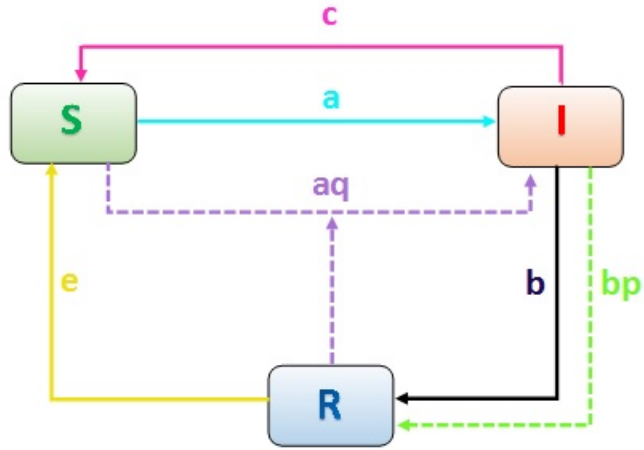


Figura 8 – Transição de indivíduos entre os grupos.

Portanto, $S(t) + I(t) + R(t) = N$, sendo $N > 0$ uma constante que representa o número total de indivíduos da população hospedeira. A população total permanece constante, pois cada morte é compensada por um nascimento, o que pode ser observado pelos termos que envolvem os parâmetros c e e na equação 3.1, que representam a taxa de natalidade. Assim:

$$S(t) + I(t) + R(t) = N \quad \Rightarrow \quad R(t) = N - (S(t) + I(t))$$

ou seja, o modelo corresponde a um sistema dinâmico autônomo de segunda ordem. Assim, os atratores podem ser ou estados estacionários ou ciclos-limite (ARGYRIS; FAUST; HAASE, 1994; MONTEIRO, 2014).

3.2 Resultados analíticos

Um estado estacionário é uma solução estacionária representada por um ponto de equilíbrio (S^*, I^*) no espaço de estado $S \times I$, sendo as funções $f_1(S^*, I^*) = 0$ e $f_2(S^*, I^*) = 0$ para qualquer tempo t . S^* e I^* são constantes que satisfazem $f_1 = f_2 = 0$, lembrando que $R^* = N - S^* - I^*$.

A partir das equações 3.1, 3.2 e 3.3, extraem-se as soluções estacionárias representadas por seus pontos de equilíbrio (S^*, I^*, R^*) (GUCKENHEIMER; HOLMES, 2013; MONTEIRO, 2011). Os pontos de equilíbrio são obtidos a partir de:

$$\frac{dS(t)}{dt} = 0 \quad \text{e} \quad \frac{dI(t)}{dt} = 0 \quad \text{com} \quad R(t) = N - (S(t) + I(t))$$

sendo S^* , I^* e R^* constantes. Da equação 3.2, tem-se que:

$$\frac{dI(t)}{dt} = 0 \quad \Rightarrow \quad I^* = 0$$

Substituindo $I^* = 0$ na equação 3.3, tem-se:

$$R^* = 0$$

Substituindo $I^* = 0$ e $R^* = 0$ na equação 3.1, obtém-se:

$$S^* = N$$

Para este sistema de segunda ordem, os valores de $\lambda_{1,2}$ são as raízes do polinômio:

$$\lambda^2 - T\lambda + \Delta = 0$$

em que:

$$T = \left[\frac{\partial f_1}{\partial S} + \frac{\partial f_2}{\partial I} \right]_{(S,I)=(S^*,I^*)} \quad \text{é o traço e}$$

$$\Delta = \left[\left(\frac{\partial f_1}{\partial S} \right) \left(\frac{\partial f_2}{\partial I} \right) - \left(\frac{\partial f_1}{\partial I} \right) \left(\frac{\partial f_2}{\partial S} \right) \right]_{(S,I)=(S^*,I^*)} \quad \text{é o determinante da matriz Jacobiana}$$

calculado em (S^*, I^*) .

O sinal da parte real dos autovalores da matriz jacobiana J determina a estabilidade local de um ponto de equilíbrio (GUCKENHEIMER; HOLMES, 2013; MONTEIRO, 2011). Essa matriz é construída a partir das derivadas parciais das equações 3.1 e 3.2, em relação a S e I . A equação 3.3 é redundante, pois $R = N - S - I$, por isso ela não aparece na matriz 3.5.

A matriz jacobiana é dada por:

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1(S, I)}{\partial S} & \frac{\partial f_1(S, I)}{\partial I} \\ \frac{\partial f_2(S, I)}{\partial S} & \frac{\partial f_2(S, I)}{\partial I} \end{pmatrix}_{(S,I)=(S^*,I^*)} \quad (3.5)$$

Para se determinar os autovalores λ da matriz jacobiana J , calcula-se o $\det(J - \lambda I)$, em que I é a matriz identidade. Um ponto de equilíbrio é *localmente assintoticamente estável*, segundo o teorema de Hartman-Grobman, quando os autovalores correspondentes a λ_1 e λ_2 de J têm parte real negativa (GUCKENHEIMER; HOLMES, 2013; MONTEIRO, 2011). Isso ocorre quando $T < 0$ e $\Delta > 0$.

A solução estacionária $(S(t), I(t), R(t)) = (S_{livre}^*, I_{livre}^*, R_{livre}^*) = (N, 0, 0)$ é chamada de ***solução livre de doença***, uma vez que não há doentes, pois $I^* = 0$. Ela existe para quaisquer valores de q e p . Para esta solução:

$$T = \frac{(R_0 - 1)}{(b + c) - e} \quad \text{e} \quad \Delta = \frac{e(1 - R_0)}{(b + c)}, \quad \text{com} \quad R_0 \equiv \frac{aN}{(b + c)}$$

Para o ponto de equilíbrio *livre de doença*, com $S = N$ e $I = 0$, tem-se:

$$\begin{vmatrix} -e - \lambda & -aN - e + c \\ 0 & aN - (b + c) - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

e seus autovalores são:

$$\lambda_1 = -e \quad \Rightarrow \quad \lambda_1 < 0 \quad \text{e} \quad \lambda_2 = aN - b - c$$

Definindo $R_0 \equiv \frac{aN}{(b + c)}$, conclui-se que $(S_{livre}^*, I_{livre}^*) = (N, 0)$ tem sua estabilidade determinada por:

- se $R_0 < 1 \quad \Rightarrow \quad \lambda_2 < 0$, logo, o PE será *assintoticamente estável*
- se $R_0 > 1 \quad \Rightarrow \quad \lambda_2 > 0$, logo, o PE será *instável*

O parâmetro R_0 é geralmente conhecido como número de reprodução basal e refere-se ao número médio de pessoas que são infectadas por um único indivíduo doente, quando este é inserido numa população composta apenas de indivíduos suscetíveis (ANDERSON; MAY, 1991; SCHIMIT; MONTEIRO, 2012).

Para $I^* > 0$, tem-se uma ***solução estacionária endêmica***, ou seja, uma solução em que a doença permanece na população. A existência e a estabilidade dos estados estacionários endêmicos (S_{ende}^*, I_{ende}^*) dependem de q e p . Schimit e Monteiro (SCHIMIT; MONTEIRO, 2009) analisaram este cenário para $q = 0$ e $p = 0$, encontrando apenas um estado estacionário endêmico dependente do valor de R_0 , ou seja, (S_{ende}^*, I_{ende}^*) é *localmente*

assintoticamente estável se $R_0 > 1$ e instável se $R_0 < 1$. Para $R_0 = 1$, uma bifurcação transcítica ocorre, uma vez que os pontos de equilíbrio $(S_{livre}^*, I_{livre}^*)$ e (S_{ende}^*, I_{ende}^*) trocam suas estabilidades quando R_0 varia em torno de 1 (SCHIMIT; MONTEIRO, 2009). Os valores para (S_{ende}^*, I_{ende}^*) são:

$$S_{ende}^* = \left(\frac{N}{R_0}\right) \quad \text{e} \quad I_{ende}^* = \frac{eN}{e+b} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \quad (3.6)$$

A análise do ponto de equilíbrio endêmico é feita para os casos em que q e p têm os seguintes valores (MORAES; MONTEIRO, 2015; MORAES; MONTEIRO, 2016):

- Caso 1 $\Rightarrow q > 0$ e $p = 0$
- Caso 2 $\Rightarrow q = 0$ e $p > 0$
- Caso 3 $\Rightarrow q > 0$ e $p > 0$

Caso 1 ($q > 0$ e $p = 0$) – Os indivíduos recuperados ($q > 0$) contribuem para a propagação da doença, afetando a taxa de infecção. Os estados estacionários endêmicos são obtidos a partir de:

$$a_0(I_{ende}^*)^2 + a_1 I_{ende}^* + a_2 = 0 \quad (3.7)$$

$$\text{com} \quad a_0 = \frac{qb(b+e)}{e^2}, \quad a_1 = 1 + \frac{b(1-qN)}{e}, \quad a_2 = \frac{N(1-R_0)}{R_0} \quad \text{e}$$

$$S_{ende}^* = N - \left(1 + \frac{b}{e}\right) I_{ende}^* \quad (3.8)$$

As raízes da equação 3.7 são:

$$I_{ende,1}^* = \frac{(-a_1 + \rho)}{(2a_0)} \quad \text{e} \quad I_{ende,2}^* = \frac{(-a_1 - \rho)}{(2a_0)} \quad \text{com} \quad \rho = \sqrt{a_1^2 - 4a_0a_2}$$

Somente raízes positivas e reais são biologicamente relevantes. Note que $a_0 > 0$, logo:

- se $a_2 < 0$ (isto é, $R_0 > 1$), então a única raiz positiva é $I_{ende,1}^*$;

- se $a_2 > 0$, então $I_{ende,1}^*$ e $I_{ende,2}^*$ são números reais e positivos somente se $q > q^c$. O valor crítico q^c é um número obtido a partir de $a_1 < 0$ e $a_1^2 > 4a_0a_2$ e indica a possibilidade da doença se tornar endêmica quando o valor de q é superior ao seu valor crítico q^c .

Para $(S_{ende,1}^*, I_{ende,1}^*)$, a solução endêmica é *localmente assintoticamente estável*, pois:

$$T = \frac{-(b+c)I_{ende,1}^*}{S_{ende,1}^* - e} < 0 \quad \text{e} \quad \Delta = ae\rho I_{ende,1}^* > 0$$

Para $(S_{ende,2}^*, I_{ende,2}^*)$, a solução endêmica é *instável*, pois:

$$T = \frac{-(b+c)I_{ende,2}^*}{S_{ende,2}^* - e} < 0 \quad \text{e} \quad \Delta = -ae\rho I_{ende,2}^* < 0$$

No caso em que $q = 0$, $p = 0$ e $R_0 = 1$, uma *bifurcação transcritical* ocorre com os pontos de equilíbrio $(S_{livre}^*, I_{livre}^*)$ e $(S_{ende,1}^*, I_{ende,1}^*)$. Quando se altera o valor de q , em que $q = q^c$ para $R_0 < 1$, uma *bifurcação sela-nó* ocorre.

Se $q \gg 1$, então, o atrator é $(S_{ende,1}^*, I_{ende,1}^*)$, sendo:

$$S_{ende,1}^* = 0 \quad \text{e} \quad I_{ende,1}^* = \frac{eN}{(b+e)}$$

Para os pontos de equilíbrio endêmicos, T não pode ser nulo, então não é possível por meio da bifurcação de Hopf, obter um ciclo limite envolvendo esses pontos.

Portanto, para $q > 0$ e $p = 0$ (caso 1):

- se $R_0 > 1$, então o atrator global é $(S_{ende,1}^*, I_{ende,1}^*)$;
- se $R_0 < 1$ converge-se para $\begin{cases} (S_{livre}^*, I_{livre}^*) & \text{ou} \\ (S_{ende,1}^*, I_{ende,1}^*), & \text{dependendo das condições iniciais} \\ \text{e dos valores dos parâmetros.} \end{cases}$
- se $R_0 = 1$ com $q \geq 0$ e $p = 0$ ocorre uma bifurcação transcritical;

Logo, para $R_0 < 1$, dois equilíbrios *localmente assintoticamente estáveis* podem surgir.

Para $q \gg 1$, os indivíduos suscetíveis tendem a desaparecer da população.

Caso 2 ($q = 0$ e $p > 0$) – Nesse caso, a participação dos indivíduos recuperados ($p > 0$) afeta a taxa de recuperação. Os pontos de equilíbrio endêmicos são determinados a partir de:

$$a_3(I_{ende}^*)^2 + a_4I_{ende}^* + a_5 = 0 \tag{3.9}$$

com $a_3 = bp$, $a_4 = -b - e - bpN + \frac{bcp}{a}$, $a_5 = \frac{eN(R_0 - 1)}{R_0}$ e

$$S_{ende}^* = N - I_{ende}^* - \frac{bI_{ende}^*}{e - bpI_{ende}^*} \quad (3.10)$$

As raízes da equação 3.9 são:

$$I_{ende,3}^* = \frac{(-a_4 + \sigma)}{2a_3} \quad \text{e} \quad I_{ende,4}^* = \frac{(-a_4 - \sigma)}{2a_3} \quad \text{com} \quad \sigma = \sqrt{a_4^2 - 4a_3a_5}$$

Note que $a_3 > 0$, logo:

- se $a_5 < 0$, o que significa $R_0 < 1$, então a única raiz positiva é $I_{ende,3}^*$, porém, essa solução é instável uma vez que $\Delta = -a(a_3(I_{ende,3}^*)^2 + |a_5|) < 0$ para qualquer valor de a_4 ;
- se $a_5 > 0$, então $I_{ende,3}^*$ e $I_{ende,4}^*$ são números reais e positivos somente se $a_4 < 0$ e $a_4^2 > 4a_3a_5$.

Portanto, o ponto de equilíbrio *localmente assintoticamente estável* é $I_{ende,4}^*$, pois:

$$T = -\left(aI_{ende,4}^* + \frac{bI_{ende,4}^*}{R_{ende,4}^*}\right) < 0 \quad \text{e} \quad \Delta = \frac{a\sigma(|a_4| - \sigma)}{2a_3} > 0$$

Para $p \gg 1$, o atrator é $(S_{ende,4}^*, I_{ende,4}^*) = (N, 0)$.

Como T é sempre negativo para o caso 2, não ocorrem oscilações auto-sustentadas por meio da bifurcação de Hopf para os pontos de equilíbrio endêmicos, logo, pode-se afirmar que, quando um ponto de equilíbrio é *localmente assintoticamente estável*, ele também é *globalmente assintoticamente estável*.

Portanto, para $q = 0$ e $p > 0$ (caso 2), o atrator global é:

- se $R_0 < 1 \Rightarrow (S_{livre}^*, I_{livre}^*)$;
- se $R_0 > 1 \Rightarrow (S_{ende,4}^*, I_{ende,4}^*)$;
- se $p \gg 1$, a população de hospedeiros tende a ser composta apenas por indivíduos suscetíveis;

Caso 3 ($q > 0$ e $p > 0$) – Nesse caso, os recuperados influenciam tanto na propagação quanto na cura. As soluções endêmicas são obtidas a partir de:

$$\begin{aligned} & (e - bpI_{ende}^*)^2(aN - aI_{ende}^* - c) + \\ & (e - bpI_{ende}^*)(-abqI_{ende}^* - abI_{ende}^* + abNqI_{ende}^* - be) - \\ & ab^2q(I_{ende}^*)^2 = 0 \end{aligned} \quad (3.11)$$

A equação 3.11 resulta nas equações 3.7 ou 3.9, dependendo dos valores de q e p , sendo,

- para $q = 0 \Rightarrow a_3(I_{ende}^*)^2 + a_4I_{ende}^* + a_5 = 0$ (eq.3.9)
- para $p = 0 \Rightarrow a_0(I_{ende}^*)^2 + a_1I_{ende}^* + a_2 = 0$ (eq.3.7)

Essa expressão pode ser reescrita da seguinte forma:

$$a_6(I_{ende}^*)^3 + a_7(I_{ende}^*)^2 + a_8I_{ende}^* + a_9 = 0 \quad (3.12)$$

$$\text{com } \left\{ \begin{array}{l} a_6 = b^2p(q - p); \\ a_7 = bp \left(2e + bNp + b - bNq - \frac{bcp}{a} \right) - bq(b + e); \\ a_8 = eb \left(Nq - 2Np - 1 + \frac{bp}{a} + \frac{2cp}{a} - \frac{e}{b} \right); \\ a_9 = \frac{e^2N(R_0 - 1)}{R_0}, \text{ além de} \end{array} \right.$$

$$S_{ende}^* = \frac{c + eb/(e - bpI_{ende}^*)}{a[1 + bqI_{ende}^*/(e - bpI_{ende}^*)]} \quad (3.13)$$

Analisando a equação 3.12, os sinais dos coeficientes a_6 , a_7 , a_8 e a_9 são indeterminados, o que dificulta deduzir a existência de soluções estacionárias com significado biológico. Entretanto, ela pode ser reescrita em termos de $R_{ende}^* = N - S_{ende}^* - I_{ende}^*$, logo:

$$a_{10}(R_{ende}^*)^3 + a_{11}(R_{ende}^*)^2 + a_{12}R_{ende}^* + a_{13} = 0 \quad (3.14)$$

$$\text{com } \begin{cases} a_{10} = qp; \\ a_{11} = p\left(1 + \frac{bp}{a}\right) + q\left(1 + \frac{e}{b}\right) - Nqp; \\ a_{12} = \frac{2bp}{a} + \frac{cp}{a} + \frac{e}{b} + 1 - N(q + p); \\ a_{13} = \frac{N(1 - R_0)}{R_0} \end{cases}$$

Note que, se $R_0 > 1$, então $a_{10} > 0$ e $a_{13} < 0$, portanto, existe pelo menos uma raiz real e positiva na equação 3.14, graças à regra de sinais de Descartes (LARSON; HOSTETLER, 2007); logo, há pelo menos um ponto de equilíbrio endêmico com significado biológico. Para esse ponto, o traço T e o determinante Δ , obtidos da matriz Jacobiana são dados por:

$$T = - \left[aI_{ende}^*(1 + qR_{ende}^*) + \frac{bI_{ende}^*}{R_{ende}^*} \right] \quad (3.15)$$

$$\begin{aligned} \Delta = aI_{ende}^*(1 + qR_{ende}^*) & \left[\frac{bI_{ende}^*}{R_{ende}^*} + b(1 + pR_{ende}^*) \right] \\ & + bI_{ende}^*(1 + pR_{ende}^*)(bp - aqS_{ende}^*) \end{aligned} \quad (3.16)$$

Como nos casos 1 e 2, não pode ocorrer bifurcação de Hopf uma vez que $T < 0$. Com relação ao valor de Δ , é possível numericamente determinar o seu sinal e com isso, definir a estabilidade do estado estacionário endêmico.

3.3 Simulações numéricas do modelo em EDO

Algumas simulações numéricas com valores de parâmetros hipotéticos e reais foram feitas para ilustrar, em forma de gráficos, os resultados analíticos obtidos na seção anterior. Esses gráficos mostram a evolução temporal das quantidades de S (verde), I (vermelho) e R (azul) (MORAES; MONTEIRO, 2015; MORAES; MONTEIRO, 2016). O tamanho total da população está normalizado, ou seja $N = 1$. Costuma-se normalizar os valores das variáveis quando são feitas comparações sobre a incidência de uma doença em diversas regiões cujo tamanho da população difere; logo, $S(t)$, $I(t)$ e $R(t)$ representam as porcentagens de suscetíveis, infectados e recuperados no instante t . O objetivo dessas simulações é mostrar como os parâmetros a , q e p afetam a propagação da doença.

Esses gráficos foram obtidos por meio da solução numérica do sistema 3.1 - 3.3 usando o método de integração de Runge-Kutta (MONTEIRO, 2011) de quarta ordem, com passo de integração igual a 0,01.

Os valores definidos para as constantes b (cura), c (morte de infectados) e e (morte de recuperados) foram escolhidos aleatoriamente e permaneceram fixos em todas as simulações. São eles: $b = 0,8$, $c = 0,2$ e $e = 0,1$. As constantes a (infecção), q (influência dos recuperados na disseminação da infecção) e p (influência dos recuperados na cura dos infectados) sofrem alteração em seus valores, pois o objetivo é investigar o efeito da variação dos valores desses parâmetros na propagação da infecção, bem como na recuperação de indivíduos infectados. Como esses parâmetros são influenciados pelos contatos sociais que ocorrem na população, medidas que controlam a movimentação da população podem impactar nesses valores, como por exemplo, o isolamento de pessoas infectadas ou o contato de um adulto imune cuidando de uma criança doente, dentre outras. Já as constantes b , c e e , referentes a cura e morte, não têm seus valores modificados facilmente. Para que isso ocorra, é necessário que medidas sejam adotadas com resultados a longo prazo, como investimento em pesquisas de novos medicamentos, bem como melhorias no sistema de saúde pública.

Os gráficos de todas as simulações mostram nos eixos verticais as porcentagens de indivíduos em cada grupo (S , I e R) com relação a cada passo de tempo indicados nos eixos horizontais, conforme Figura 9. As condições iniciais e as constantes a , b , c , e , q e p são dadas conforme a tabela 1.

Gráfico	S(0)	I(0)	R(0)	a	b	c	e	q₁	q₂
(a)	0,90	0,10	0	3	0,8	0,2	0,1	0	0
(b)	0,90	0,10	0	3	0,8	0,2	0,1	1	0
(c)	0,90	0,10	0	0,3	0,8	0,2	0,1	12	0
(d)	0,90	0,10	0	0,3	0,8	0,2	0,1	13	0
(e)	0,55	0,05	0,40	0,3	0,8	0,2	0,1	13	0
(f)	0,90	0,10	0	0,3	0,8	0,2	0,1	0	1
(g)	0,90	0,10	0	3	0,8	0,2	0,1	0	1
(h)	0,90	0,10	0	3	0,8	0,2	0,1	1	1

Tabela 1 – Condições iniciais e constantes utilizadas nas simulações da Figura 9.

Note que os valores correspondentes aos parâmetros a , q e p variam de um gráfico para outro, mas as condições iniciais para $S(0)$, $I(0)$ e $R(0)$ permanecem as mesmas, exceto na Figura 9(e). Em (c), (d) e (f), o sistema converge para a solução isenta de doença; nos outros casos, para uma solução endêmica.

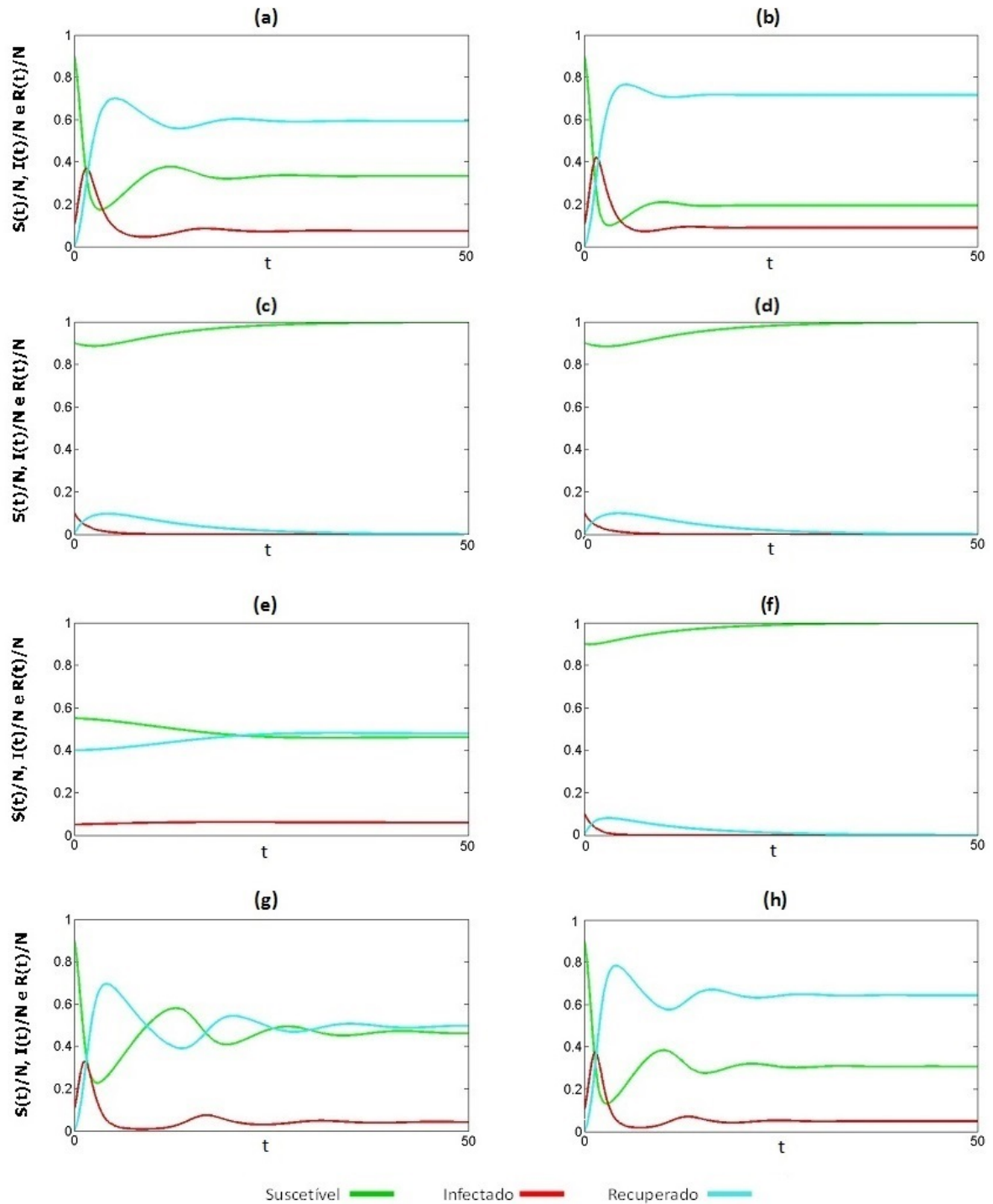


Figura 9 – Evoluções temporais de $S(t)/N$, $I(t)/N$ e $R(t)/N$ para $N = 1$.

Na Figura 9(a), os valores dos parâmetros são: $q = 0$, $p = 0$ e $R_0 = 3 > 1$. O ponto de equilíbrio correspondente neste caso é o (S_{ende}^*, I_{ende}^*) e seus valores são 0,333 e 0,074, respectivamente, ou seja, os mesmos valores obtidos a partir da equação 3.6. Note que a doença continua presente na população hospedeira. Esta simulação tem apenas o objetivo de comparar seu resultado com os casos em que $q > 0$ e/ou $p > 0$.

A seguir, as simulações feitas para os casos 1, 2 e 3:

Caso 1: $q > 0$ e $p = 0$

Na Figura 9(b), os parâmetros têm os seguintes valores: $q = 1$ e $R_0 = 3 > 1$ e seu estado estacionário é representado por $(S_{ende,1}^*, I_{ende,1}^*) = (0,194; 0,090)$, ou seja, endêmico. Ao comparar as Figuras 9(b) e 9(a), nota-se que o valor de I^* sofreu um aumento e o valor de S^* uma queda. Isso ocorreu em função do acréscimo dado ao parâmetro q .

Nas Figuras 9(c, d, e), os valores dos parâmetros são: $R_0 = 0,3 < 1$ e $q^c = 12,65$. Recapitulando, o valor de q^c é calculado a partir de $a_1 < 0$ e $a_1^2 > 4a_0a_2$. O valor de q difere da Figura 9(c) para 9(d), sendo, $q = 12 < q^c$ e $q = 13 > q^c$, respectivamente, no entanto, nos dois casos a doença desaparece da população. Isso não ocorre na Figura 9(e). Nela, o valor de $q = 13$, o mesmo encontrado na Figura 9(d); porém, a doença se torna endêmica. A condição inicial é a única diferença entre as Figuras 9(d) e 9(e).

Portanto, quando $R_0 < 1$ e $q > q^c$, a *solução endêmica* e a *solução livre de doença* são **localmente assintoticamente estáveis** e a condição inicial determina para qual solução o sistema converge, como previsto teoricamente (MORAES; MONTEIRO, 2015; MORAES; MONTEIRO, 2016).

Caso 2: $q = 0$ e $p > 0$

Na Figura 9(f), $R_0 = 0,3 < 1$ e a doença desaparece da população. Já na Figura 9(g), $R_0 = 3 > 1$, a doença persiste. Seu estado estacionário endêmico é representado por $(S_{ende,4}^*, I_{ende,4}^*) = (0,465; 0,041)$; portanto, o valor de R_0 é suficiente para definir o comportamento da doença numa população. Ao comparar as Figuras 9(g) e 9(a) nota-se que, aumentando o valor de p ocorre uma diminuição no valor de I^* e um aumento em S^* (MORAES; MONTEIRO, 2016).

Caso 3: $q > 0$ e $p > 0$

Na Figura 9(h), os parâmetros possuem os seguintes valores: $q = 1$, $p = 1$ e $R_0 = 3$ e o

ponto de equilíbrio é representado por $(S_{ende}^*, I_{ende}^*) = (0,307; 0,049)$, portanto, endêmico. Esses valores coincidem com aqueles extraídos das equações 3.12 e 3.13. Ao comparar as Figuras 9(g) e 9(h) pode-se observar que, ao aumentar o valor de q com $p \neq 0$, o valor de I^* aumenta e S^* diminui. Em 9(b) com 9(h) aumentando p com $q \neq 0$, o valor de I^* reduz e o de S^* aumenta (MORAES; MONTEIRO, 2016).

A Tabela 2 apresenta um resumo dos resultados obtidos nas simulações descritas anteriormente:

Gráfico	Caso	S(0)	I(0)	R(0)	a	q	p	R ₀	PE	
(a)	-----	0,90	0,10	0	3	0	0	3	$(S_{ende}^*, I_{ende}^*) = (0,333; 0,074)$	Endêmico
(b)	1	0,90	0,10	0	3	1	0	3	$(S_{ende,1}^*, I_{ende,1}^*) = (0,194; 0,090)$	Endêmico
(c)	1	0,90	0,10	0	0,3	12	0	0,3	$(S_{livre}^*, I_{livre}^*) = (N; 0)$	Livre da doença
(d)	1	0,90	0,10	0	0,3	13	0	0,3	$(S_{livre}^*, I_{livre}^*) = (N; 0)$	Livre da doença
(e)	1	0,55	0,05	0,40	0,3	13	0	0,3	$(S_{ende,1}^*, I_{ende,1}^*) = (0,462; 0,060)$	Endêmico
(f)	2	0,90	0,10	0	0,3	0	1	0,3	$(S_{livre}^*, I_{livre}^*) = (N; 0)$	Livre da doença
(g)	2	0,90	0,10	0	3	0	1	3	$(S_{ende,4}^*, I_{ende,4}^*) = (0,465; 0,041)$	Endêmico
(h)	3	0,90	0,10	0	3	1	1	3	$(S_{ende}^*, I_{ende}^*) = (0,307; 0,049)$	Endêmico

Tabela 2 – Resultados das simulações apresentadas.

Para que se possa validar este modelo com dados reais, foram utilizados dados relacionados à incidência de varicela na Alemanha (1999), Bélgica (2002) e Itália (1996), quando ainda não havia sido implantados programas de vacinação (MORAES; MONTEIRO, 2016).

Vale lembrar que os parâmetros utilizados no nosso modelo são: a , b , c , e , q e p . O tempo t é medido em dias. O valor de a (constante de taxa de infecção) pode ser obtido a partir de R_0 (número de reprodução basal), ou seja, $R_0 \equiv \frac{aN}{(b+c)}$. Os valores de b , c e e são o inverso das vidas médias relativas correspondendo a $I \rightarrow R$ (infectado que se recupera), $I \rightarrow S$ (infectado que morre pela doença, nasce um suscetível) e $R \rightarrow S$ (recuperado que morre por outras causas, nasce um suscetível), respectivamente. Com relação aos parâmetros q e p , esses são determinados a partir das simulações. Se os valores obtidos para S^* e I^* da Alemanha, Bélgica e Itália forem decorrentes de $q \simeq 0$ e $p \simeq 0$, então, a influência de indivíduos imunes sobre a propagação da doença é desprezível.

O período infeccioso da varicela é de uma semana; assim, no modelo, $b = 1/7$. A constante de taxa de morte c é calculada em função da expectativa de vida. O mesmo valor encontrado para a constante de taxa c será usado para a constante de taxa e , pois, a chance de uma pessoa infectada por varicela morrer é a mesma que um indivíduo imune tem de morrer por outras causas, logo, $e = c$.

Alemanha - 1999 – Nesse ano, o total da população era de 83 milhões de pessoas (WHO-Population, 2015) e a expectativa de vida de 78 anos (WHO-Life, 2015). A população era composta de 16% de crianças abaixo de 15 anos (WHO-Population, 2015). Em 1999, 96% de crianças abaixo de 15 anos já tinham adquirido imunidade e 98% ficaram imunes acima dessa idade (NARDONE et al., 2007). Foram registrados 760000 casos de infecção de varicela em 1999 (WAGENPFEIL et al., 2004). O valor estimado para R_0 foi de $R_0 = 5,5 > 1$ (NARDONE et al., 2007). A constante de taxa de morte c calculada em função da expectativa de vida é $c = \frac{1}{(78 \times 365)}$.

Bélgica - 2002 – Em 2002, o total da população era de 10 milhões de pessoas (WHO-Population, 2015) e a expectativa de vida de 78 anos (WHO-Life, 2015). A população era composta de 15% de crianças abaixo de 15 anos, destas, 96% já tinham adquirido imunidade e 98% ficaram imunes acima dessa idade (NARDONE et al., 2007; WHO-Population, 2015). Naquele ano, foram registrados 113000 casos de infecção de varicela (THIRY et al., 2002). Foi estimado que $R_0 = 6,5 > 1$ (NARDONE et al., 2007). A constante de taxa de morte c calculada em função da expectativa de vida é a mesma da Alemanha.

Itália - 1996 – Em tal ano, o total da população era de 57 milhões de pessoas (WHO-Population, 2015) e a expectativa de vida de 80 anos (WHO-Life, 2015). A população era composta de 15% de crianças abaixo de 15 anos, destas, 82% já tinham adquirido imunidade e 91% ficaram imunes acima de 15 anos (NARDONE et al., 2007; WHO-Population, 2015). Em 1996, foram registrados 97000 casos de infecção de varicela (GABUTTI et al., 2001). Estimou-se que $R_0 = 3,3 > 1$ (NARDONE et al., 2007). A constante de taxa de morte c calculada em função da expectativa de vida é $c = \frac{1}{(80 \times 365)}$.

A Tabela 3 contém os dados das estatísticas demográficas e epidemiológicas da Alemanha, Bélgica e Itália, e, a partir desses dados, os respectivos valores de parâmetros do

modelo.

País	Total População	Expectativa vida	Nº Infectados	R_0	a	b	c	e	q	p
Alemanha (1999)	83 milhões	78 anos	760.000	5,5	0,78	0,14	0,00004	0,00004	10,0	0,4
Bélgica (2002)	10 milhões	78 anos	113.000	6,5	0,91	0,14	0,00004	0,00004	4,0	0,1
Itália (1996)	57 milhões	80 anos	97.000	3,3	0,46	0,14	0,00003	0,00003	20,0	6,0

Tabela 3 – Dados da Alemanha, Bélgica e Itália.

Os valores dos parâmetros q e p foram encontrados, numericamente, por meio de várias simulações (cerca de 300), utilizando os seguintes intervalos para os conjuntos de valores: $q \in [1, 30]$ e $p \in [0,1; 10]$, variando q com passo de 1 e p com passo de 0,1. Os valores ótimos encontrados para a Alemanha, Bélgica e Itália foram, respectivamente, $(q = 10; p = 0,4)$, $(q = 4; p = 0,1)$ e $(q = 20; p = 6)$.

Com os dados da tabela 3, os seguintes valores foram extraídos para S^* e I^* , sendo:

Alemanha

$$I^* = \frac{7,6 \times 10^5 \times 7}{8,3 \times 10^7 \times 365} = 0,00018 \quad e$$

$$S^* = 1 - (0,00018 + (0,96 \times 0,16) + (0,98 \times 0,84)) = 0,023, \text{ logo,}$$

$$(S^*, I^*) = (0,023; 0,00018)$$

Bélgica

$$I^* = \frac{1,13 \times 10^5 \times 7}{1 \times 10^7 \times 365} = 0,00022 \quad e$$

$$S^* = 1 - (0,00022 + (0,94 \times 0,15) + (0,97 \times 0,85)) = 0,034, \text{ logo,}$$

$$(S^*, I^*) = (0,034; 0,00022)$$

Itália

$$I^* = \frac{9,7 \times 10^4 \times 7}{1 \times 10^7 \times 365} = 0,00003 \quad \text{e}$$

$$S^* = 1 - (0,00003 + (0,82 \times 0,15) + (0,91 \times 0,85)) = 0,10, \text{ logo,}$$

$$(S^*, I^*) = (0,10; 0,00003)$$

O fator 7 que aparece no numerador no cálculo de I^* vem do fato de que cada caso de infecção dura, em média, 7 dias.

3.4 Nosso modelo SIR em ACP

Para estudos de propagação de doenças infectocontagiosas com AC, um tipo muito utilizado é o autômato celular probabilista (ACP) (SCHIMIT; MONTEIRO, 2009), no qual é possível se definirem regras de probabilidades para que o estado de cada indivíduo em cada passo de tempo possa ser alterado, transitando de um grupo para outro.

A população é dividida em três grupos: S , I e R ; exatamente como utilizado no modelo de EDO. A transição de um indivíduo de um grupo para outro ocorre em função do estado do próprio indivíduo, do estado de cada vizinho analisado, levando-se em consideração o tipo de vizinhança (Von Neumann ou Moore), o raio e as regras de probabilidade utilizadas no ACP. A cada passo de tempo, cada indivíduo assume apenas um dos três estados: ou S ou I ou R . As transições entre os estados são descritas pela notação \rightarrow . O estado de uma célula do ACP pode sofrer as seguintes modificações:

- $S \rightarrow I$ quando um indivíduo suscetível, em contato com vizinhos infectados, contrai a doença segundo a probabilidade P_i ou, quando em contato com vizinhos infectados e recuperados, contrai a doença segundo a probabilidade $P_{i(aq)}$;
- $I \rightarrow R$ quando um indivíduo infectado se recupera da doença segundo uma probabilidade P_c adquirindo imunidade, ou quando em contato com vizinhos imunes se recupera da doença segundo uma probabilidade $P_{c(bp)}$;

- $I \rightarrow S$ quando um indivíduo infectado morre pela doença de acordo com uma probabilidade P_d , nascendo um indivíduo suscetível em seu lugar;
- $R \rightarrow S$ quando um indivíduo recuperado da doença morre por outras causas de acordo com uma probabilidade P_n , nascendo um indivíduo suscetível.

Note que, para que o tamanho da população se mantenha constante, a cada morte que ocorre nasce um suscetível, independente da causa da morte, representados acima por $I \rightarrow S$ e $R \rightarrow S$.

A probabilidade de infecção P_i é calculada segundo a fórmula dada por:

$$P_i = 1 - e^{-kv} \quad (3.17)$$

sendo v o número total de vizinhos infectados que estão em torno da célula analisada e k o parâmetro que define o nível de infectividade da doença (SCHIMIT; MONTEIRO, 2009). As células que são consideradas vizinhas dependem diretamente do tipo de vizinhança (Von Neumann ou Moore) e do raio (2 ou 3) escolhidos. Note que para $v = 0 \Rightarrow P_i = 0$ e na medida que o número de vizinhos v aumenta, o valor de P_i tende a 1.

Fórmulas idênticas são utilizadas em nosso modelo para calcular, além das probabilidades de infecção, a probabilidade de cura afetada pelos recuperados. Assim, no cálculo de:

- *probabilidade de infecção* P_i – utiliza-se para cálculo dessa probabilidade o parâmetro $k = K_i$ e v é o total de vizinhos infectados da célula suscetível em questão, ou seja, é a probabilidade de um indivíduo pertencente ao grupo dos suscetíveis migrar para o grupo dos infectados ($S \rightarrow I$) independentemente da quantidade de recuperados na vizinhança;
- *probabilidade de infecção* $P_{i(aq)}$ – para esse cálculo, o parâmetro $k = K_{i(aq)}$ é utilizado e, em v , contabilizam-se todos os vizinhos de uma célula suscetível cujo estado seja infectado e recuperado. Aqui, v é o total de células vizinhas infectadas multiplicado pelo total de células vizinhas recuperadas. Essa probabilidade também possibilita a migração de um indivíduo suscetível para o grupo dos infectados ($S \rightarrow I$), só que agora considerando o efeito dos recuperados;
- *probabilidade de cura* $P_{c(bp)}$ – o parâmetro $k = K_{c(bp)}$ é utilizado e contabiliza-se em v todos os vizinhos de uma célula infectada cujo estado seja recuperado; ou seja, é

a probabilidade de um indivíduo pertencente ao grupo dos infectados se curar da doença graças à presença de recuperados, migrando para o grupo dos recuperados ($I \rightarrow R$);

Às demais probabilidades são atribuídas percentuais fixos que variam de acordo com o caso a ser estudado:

- P_c – probabilidade de um indivíduo pertencente ao grupo dos infectados se curar, migrando para o grupo dos recuperados ($I \rightarrow R$);
- P_d – probabilidade de um indivíduo pertencente ao grupo dos infectados morrer. Quando isso ocorre, nasce um suscetível ($I \rightarrow S$);
- P_n – probabilidade de um indivíduo pertencente ao grupo dos recuperados morrer. Quando isso ocorre, nasce um suscetível ($R \rightarrow S$).

Todas as células do reticulado são analisadas a cada passo de tempo. A Figura 10 ilustra o modelo SIR em termos de ACP.

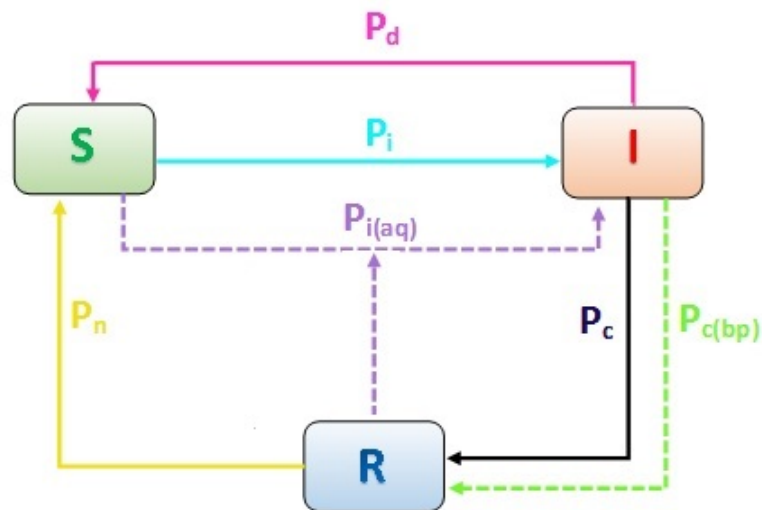


Figura 10 – Representação esquemática do modelo SIR em termos de ACP.

O reticulado do ACP utilizado nas simulações com dados fictícios é formado por uma matriz 200×200 . A distribuição inicial dos estados no reticulado é feita de forma aleatória com a seguinte composição: 90% das células são recuperadas, 0,1% infectadas e as demais suscetíveis. A partir do passo $t = 1$, o cenário começa a mudar e cada célula pode assumir

um novo estado. Utilizam-se nesse ACP os dois tipos de vizinhanças, Von Neumann e Moore, para raios $r = 2$ e 3 , com condição de contorno periódica (fechada). Assume-se que $P_c = 60\%$, $P_d = 30\%$ e $P_n = 10\%$.

Para uma análise comparativa entre os modelos ACP e EDO, é necessário extrair do modelo ACP os valores das constantes a , b , c , e , q e p utilizados no modelo em termos de EDO.

No ACP, as constantes de taxas b , c e e são equivalentes às probabilidades P_c (cura), P_d (morte pela doença), P_n (morte por outras causas), a constante de taxa a está relacionada com a probabilidade P_i (infecção com participação de vizinhos infectados) e os parâmetros q e p correspondem às probabilidades $P_{i(aq)}$ (infecção com participação de vizinhos infectados e recuperados) e $P_{c(bp)}$ (cura com participação de vizinhos recuperados), respectivamente, conforme ilustrado na Figura 10. Caso uma célula suscetível não seja infectada pela probabilidade P_i , verifica-se se ela se infecta pela probabilidade $P_{i(aq)}$. No caso de uma célula analisada estar infectada, verifica-se se ela se cura com probabilidade P_c . Se isso não ocorrer, uma nova chance de recuperação é testada com probabilidade $P_{c(bp)}$.

As fórmulas para cálculo de cada uma das constantes da EDO estão representadas abaixo:

$$\begin{aligned} a &\approx \frac{\Delta I_{(t)S \rightarrow I}}{S(t)I(t)\Delta(t)} & b &\approx \frac{\Delta R_{(t)I \rightarrow R}}{I(t)\Delta(t)} \\ c &\approx \left(1 - \frac{\Delta R_{(t)I \rightarrow R}}{I(t)\Delta(t)}\right) \frac{\Delta I_{(t)I \rightarrow S}}{I(t)\Delta(t)} & e &\approx \frac{\Delta S_{(t)R \rightarrow S}}{R(t)\Delta(t)} \\ q &\approx \frac{\Delta I_{aq1(t)S \rightarrow I}}{aS(t)I(t)R(t)\Delta(t)} & p &\approx \frac{\Delta R_{bp(t)I \rightarrow R}}{bI(t)R(t)\Delta(t)} \end{aligned}$$

sendo:

$\Delta I_{(t)S \rightarrow I}$ – total de indivíduos suscetíveis que se infectaram num passo de tempo;

$\Delta R_{(t)I \rightarrow R}$ – total de indivíduos infectados que se curaram num passo de tempo;

$\Delta S_{(t)I \rightarrow S}$ – total de indivíduos infectados que morreram num passo de tempo;

$\Delta S_{(t)R \rightarrow S}$ – total de indivíduos recuperados que morreram num passo de tempo.

$\Delta I_{aq}(t)_{S \rightarrow I}$ – total de indivíduos suscetíveis que se infectaram pela constante de taxa aq num passo de tempo.

$\Delta R_{bp}(t)_{I \rightarrow R}$ – total de indivíduos infectados que se curaram pela constante de taxa bp num passo de tempo.

Três simulações são apresentadas. Para o cálculo das constantes a , b , c , e , q e p , utilizam-se os valores médios das transições ocorridas nas últimas 20 de 100 iterações do ACP, que é quando o sistema já se encontra em regime permanente.

Na primeira simulação, foram considerados $K_i = 0,1$, $K_{i(aq)} = 0,01$ e $K_{c(bp)} = 0,001$ na determinação das probabilidades P_i , $P_{i(aq)}$ e $P_{c(bp)}$.

Aplicando-se essas fórmulas com base nos números extraídos da execução do ACP para vizinhança de Moore, raios 2 e 3, os seguintes valores foram encontrados, conforme tabela 4.

Gráfico	Moore	S(0)	I(0)	R(0)	a	b	c	e	q	p	R_0
(a)	$r = 2$	0,09	0,01	0,9	1,81	0,60	0,12	0,10	1,41	0,02	2,52
(b)	$r = 3$	0,09	0,01	0,9	3,24	0,60	0,12	0,10	1,44	0,03	4,52

Tabela 4 – Valores das condições iniciais e demais parâmetros (Simulação 1).

A título de comparação, as Figuras 11 (a) e 11(b) foram geradas a partir desses valores, sendo que as figuras da esquerda foram extraídas do modelo em ACP e as da direita são oriundas do modelo em termos de EDO.

Nessas simulações, para raios 2 e 3, a constante de taxa a resultou em 1,81 e 3,24 e R_0 em 2,52 e 4,52 (ambos maiores que 1), respectivamente. Na medida em que a constante de taxa de infecção a aumenta, o valor de R_0 também cresce, o que comprova o aumento de casos da infecção da Figura 11(a) para a 11(b) e uma tendência à doença se tornar endêmica na população.

Nessa simulação, em ambos os casos, a solução endêmica é *assintoticamente estável* e os valores de S^* e I^* são:

$$(S^*, I^*)_{(r=2)} = (0,2042; 0,1086)$$

$$(S^*, I^*)_{(r=3)} = (0,1071; 0,1254)$$

Na segunda simulação, mantiveram-se os mesmos valores utilizados na simulação anterior, exceto para o parâmetro $K_{i(aq)}$ que sofreu um aumento de 0,01 para 0,07. Vale lembrar que $K_{i(aq)}$ participa do cálculo da probabilidade $P_{i(aq)}$ (infecção de um indivíduo suscetível com participação dos vizinhos infectados e recuperados). Ao comparar os valores da primeira com a segunda simulação para vizinhança de Moore - raio 2, nota-se um aumento significativo no valor de q de 1,41 para 3,37 e um aumento moderado nos valores

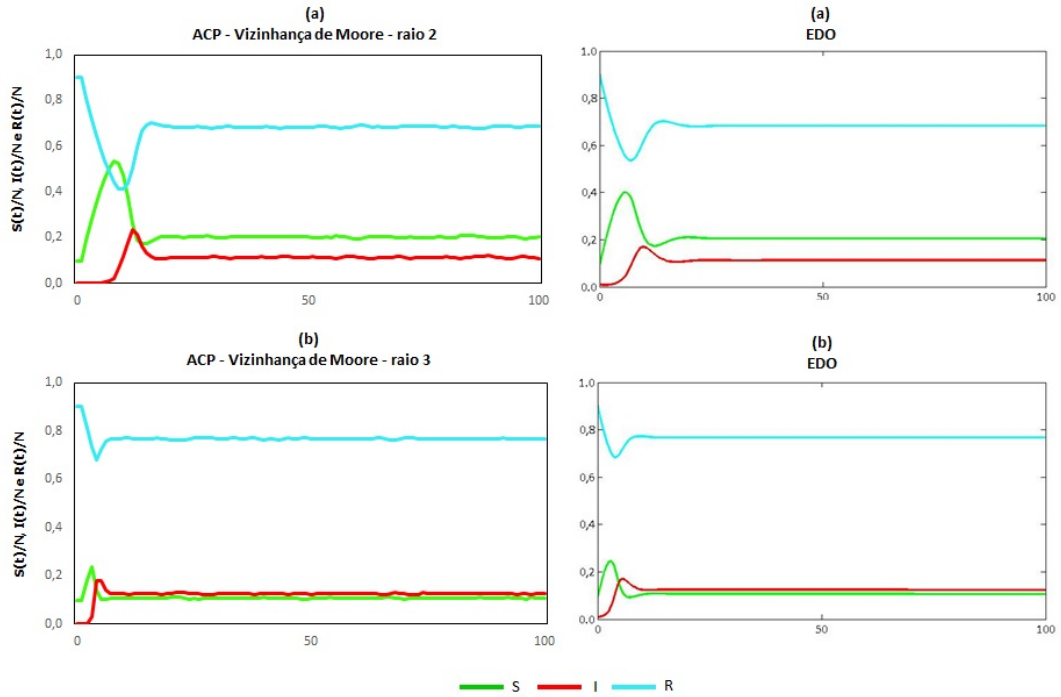


Figura 11 – Evoluções temporais de $S(t)/N$, $I(t)/N$ e $R(t)/N$ (Simulação 1).

de a de 1,81 para 1,94 e, conseqüentemente, em R_0 de 2,52 para 2,70, conforme dados da tabela 5.

Gráfico	Moore	$S(0)$	$I(0)$	$R(0)$	a	b	c	e	q	p	R_0
(a)	$r = 2$	0,09	0,01	0,9	1,94	0,60	0,12	0,10	3,37	0,02	2,70
(b)	$r = 3$	0,09	0,01	0,9	3,29	0,60	0,12	0,10	1,78	0,03	4,59

Tabela 5 – Valores das condições iniciais e demais parâmetros (Simulação 2).

Observando as Figuras 12(a) e 12(b), houve um aumento no número de indivíduos infectados e uma diminuição nos indivíduos suscetíveis, mas no caso Moore - raio 2, o número de indivíduos suscetíveis caiu pela metade se comparado a simulação anterior. Os valores de S^* e I^* dessa simulação são:

$$(S^*, I^*)_{(r=2)} = (0,1067; 0,1227)$$

$$(S^*, I^*)_{(r=3)} = (0,0912; 0,1280)$$

Essa solução endêmica é *assintoticamente estável*. Assim como na simulação anterior, os dois modelos apresentam resultados similares.

Por fim, na terceira simulação foram usados os mesmos valores da primeira, exceto para

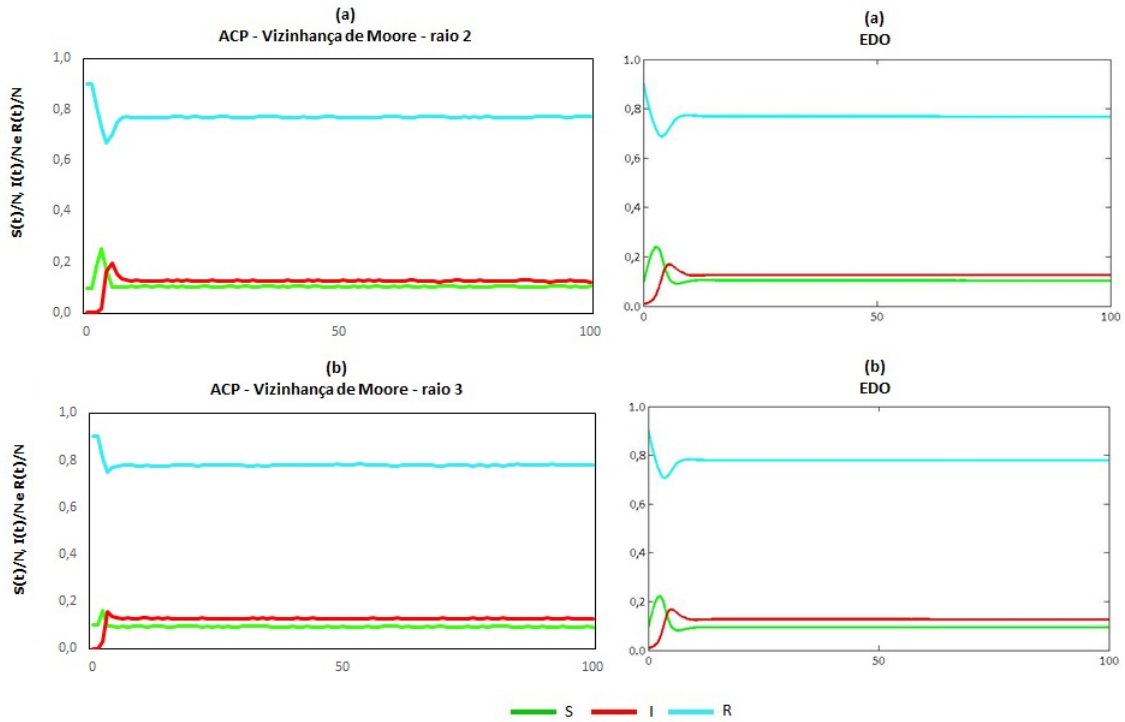


Figura 12 – Evoluções temporais de $S(t)/N$, $I(t)/N$ e $R(t)/N$ (Simulação 2).

o parâmetro $K_{c(bp)}$ que sofreu um aumento de 0,001 para 0,007. Esse $K_{c(bp)}$ é utilizado para cálculo da probabilidade $P_{c(bp)}$ (cura de um indivíduo infectado com participação dos vizinhos recuperados). Ao comparar os valores da primeira com a terceira simulação, nota-se em raios 2 e 3, respectivamente, um aumento significativo no valor de p de 0,02 para 0,11 e 0,03 para 0,18 e uma queda na constante de taxa c (morte pela doença) de 0,12 para 0,11 e 0,12 para 0,10. As demais constantes de taxa e o R_0 tiveram um ligeiro acréscimo. Apenas o parâmetro b manteve-se constante, pois ele é determinado pela probabilidade P_c que não foi alterada em nenhuma simulação, conforme dados da tabela 6.

Gráfico	Moore	$S(0)$	$I(0)$	$R(0)$	a	b	c	e	q	p	R_0
(a)	$r=2$	0,09	0,01	0,9	1,82	0,60	0,11	0,10	1,42	0,11	2,58
(b)	$r=3$	0,09	0,01	0,9	3,30	0,60	0,10	0,10	1,54	0,18	4,75

Tabela 6 – Valores das condições iniciais e demais parâmetros (Simulação 3).

Observa-se nas Figuras 13(a) e 13(b) que, apesar do aumento significativo no valor do parâmetro p de 0,03 para 0,18 na vizinhança de Moore - raio 3, houve uma pequena

queda nos números de indivíduos suscetíveis e infectados, conseqüentemente, um ligeiro aumento no número de indivíduos recuperados. Os valores de S^* e I^* dessa simulação são:

$$(S^*, I^*)_{(r=2)} = (0,2049; 0,1100)$$

$$(S^*, I^*)_{(r=3)} = (0,1069; 0,1148).$$

Essa solução é *assintoticamente estável* e a doença permanece endêmica na população. Assim como nas simulações anteriores, os dois modelos apresentam resultados similares.

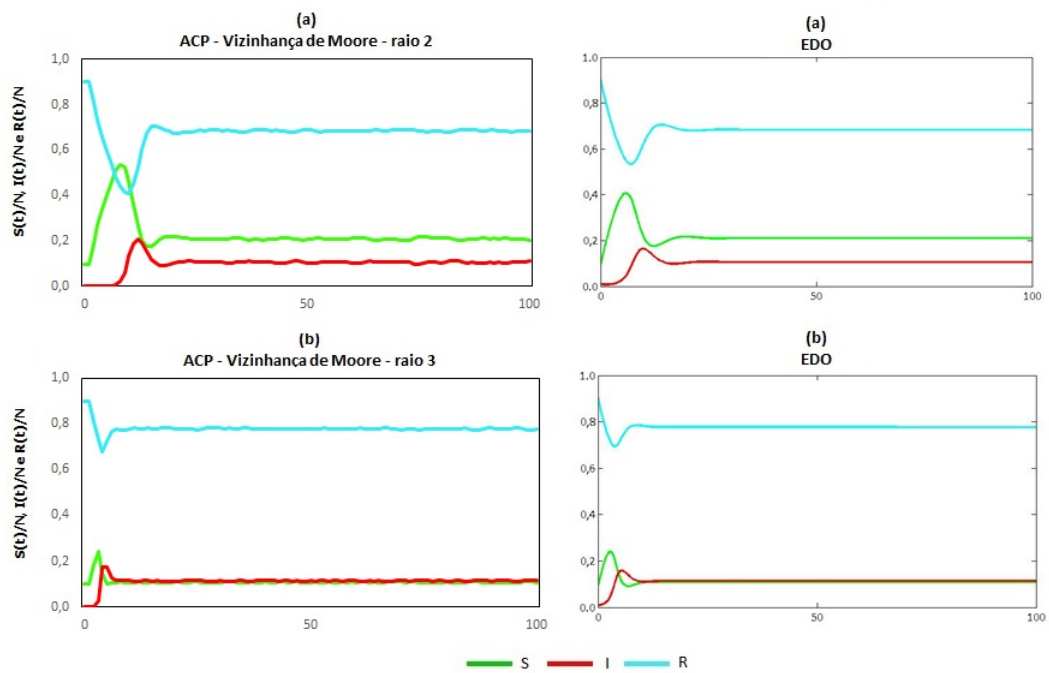


Figura 13 – Evoluções temporais de $S(t)/N$, $I(t)/N$ e $R(t)/N$ (Simulação 3).

4 Conclusão

Neste trabalho, dois modelos SIR foram propostos para o estudo de propagação de doenças infectocontagiosas típicas de crianças. A doença estudada foi a varicela com dados a partir dos registros referentes à incidência dessa doença na Alemanha, Bélgica e Itália, numa era pré-vacinação.

O modelo matemático SIR, escrito em termos de EDO, representa o comportamento da doença na população por meio de equações diferenciais. O modelo em termos de ACP é escrito em termos de regras. Esses dois modelos foram utilizados, levando-se em consideração tanto o efeito de indivíduos recuperados na propagação da doença, quanto sua influência na recuperação de um indivíduo infectado.

Com a finalidade de se compararem os modelos, os valores resultantes das simulações feitas em ACP foram usados para ajustar os valores dos parâmetros da EDO. Os modelos apresentaram boa concordância, como mostrado no capítulo anterior. Verificou-se que se q aumenta, o número de indivíduos infectados aumenta, e se p aumenta, o número de indivíduos recuperados cresce, conseqüentemente, diminuindo a população de infectados. Logo, nota-se que um indivíduo imune contribui, tanto na propagação da doença, uma vez que ele é um agente facilitador do encontro de um indivíduo suscetível com um indivíduo infectado, quanto na recuperação de um indivíduo doente. Vale lembrar que os parâmetros q e p representam o papel do adulto imune que leva a criança suscetível para a escola, creche, parque, shopping, propiciando o encontro dela com um indivíduo infectado, bem como cuida da criança doente, possibilitando sua recuperação, pois a mesma não tem condições de se cuidar sozinha.

O modelo proposto suporta a coexistência de atratores livre de doença e endêmicos, com os seguintes resultados analíticos: para o PE *livre de doença*, ou seja, $I^* = 0$ tem-se, para $R_0 < 1$ o PE $(S^*, I^*, R^*) = (N, 0, 0)$ *assintoticamente estável* e para $R_0 > 1$ o PE *instável*. Para o PE cuja solução é *endêmica*, ou seja, $I^* > 0$, a existência e a estabilidade dependem de p e q , sendo três casos analisados com os seguintes resultados:

- **Caso 1** ($q > 0$ e $p = 0$):

Se $R_0 > 1$, converge-se para PE $(S_{ende,1}^*, I_{ende,1}^*, R^*)$ *endêmico*;

Se $R_0 < 1$, dependendo da condição inicial, converge-se para o PE $(S_{livre}^*, I_{livre}^*, R^*)$, ou seja, *livre da doença* ou para o PE $(S_{ende,1}^*, I_{ende,1}^*, R^*)$ *endêmico*, se $a_1 < 0$ e $a_1^2 > 4a_0a_2$.

- **Caso 2** ($q = 0$ e $p > 0$)

Se $R_0 < 1$, converge-se para o PE $(S_{livre}^*, I_{livre}^*, R^*)$ *livre da doença* ;

Se $R_0 > 1$, converge-se para o PE $(S_{ende,4}^*, I_{ende,4}^*, R^*)$ *endêmico*.

- **Caso 3** ($q > 0$ e $p > 0$)

Se $R_0 > 1$, há pelo menos um PE *endêmico*.

Em muitos países, notificar novos casos de varicela é compulsório, porém isso não ocorre em sua totalidade (NARDONE et al., 2007; PAPALOUKAS; GIANNOULI; PAEVEVANGELOU, 2014; WELLER, 1992), o que compromete tanto a precisão das estatísticas feitas sobre a doença, como as previsões dos modelos estudados. Outro fator que prejudica a previsão feita a partir dos modelos aqui propostos referem-se às estimativas existentes sobre os valores dos parâmetros b e R_0 , pois esses talvez já levem em consideração a influência da população imune, uma vez que se trata de uma doença infantil e crianças não moram sozinhas, como já mencionado.

Os valores encontrados para os parâmetros q e p diferem de um país para outro, conforme dados da Alemanha, Bélgica e Itália apresentados na tabela 3. Porém, não é possível afirmar que isso ocorra em função de diferenças em aspectos sociais, padrões de comportamentos sociais, topologias de redes de contatos relativas às pessoas que vivem no mesmo país, mas essas podem ser possíveis explicações.

Os valores de S^* e I^* obtidos para a Alemanha (1999), Bélgica (2002) e Itália (1996) foram decorrentes de $q \gg 0$ e $p > 0$, sugerindo a relevância de seu papel na propagação da doença e na recuperação de um indivíduo doente.

Esse trabalho possibilita diversos desdobramentos, tais como (MORAES; MONTEIRO, 2016): avaliar as previsões do modelo proposto para outros países e/ou outras doenças contagiosas e incluir o efeito da vacina (se disponível) contra o patógeno. A transição de $S \rightarrow R$ ocorre em função da vacinação. Além disso, tal transição pode ocorrer na medida em que os indivíduos recuperados (pais) decidem sobre a vacinação dos indivíduos suscetíveis (filhos) com relação a doenças da infância.

Referências

- AL-TAWFIQ, J. A.; ABUKHAMSIN, A.; MEMISH, Z. A. Epidemiology and impact of varicella vaccination: A longitudinal study 1994–2011. *Travel Medicine and Infectious Disease*, Elsevier, v. 11, n. 05, p. 310–314, 2013.
- ALMEIDA-FILHO, N.; ROUQUAYROL, M. Z. *Introdução à Epidemiologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- ANDERSON, R. M.; MAY, R. M. *Infectious Diseases of Humans: dynamics and control*. [S.l.]: Oxford University Press, 1991.
- ARGYRIS, J.; FAUST, G.; HAASE, M. An exploration of chaos. *Amsterdam: North-Holland*, 1994.
- BAXTER, R. et al. Impact of Vaccination on the Epidemiology of Varicella: 1995–2009. *Pediatrics*, Am Acad Pediatrics, v. 134, n. 01, p. 24–30, 2014.
- BRAUER, F. et al. *Mathematical epidemiology*. New York: Springer, 2008.
- BRISSEON, M. et al. Modelling the impact of immunization on the epidemiology of varicella zoster virus. *Epidemiology and Infection*, Cambridge Univ Press, v. 125, n. 03, p. 651–669, 2000.
- DIETZ, K.; HEESTERBEEK, J. A. P. Daniel Bernoulli’s epidemiological model revisited. *Mathematical Biosciences*, Elsevier, v. 180, n. 01, p. 1–21, 2002.
- FLETCHER, R. W.; FLETCHER, S. E.; FLETCHER, G. S. *Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais*. [S.l.]: ArtMed, 2014.
- FUENTES, M. A.; KUPERMAN, M. N. Cellular automata and epidemiological models with spatial dependence. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, Elsevier, v. 267, n. 03, p. 471–486, 1999.
- GABUTTI, G. et al. The seroepidemiology of varicella in Italy. *Epidemiology and Infection*, Cambridge University Press, v. 126, n. 03, p. 433–440, 2001.
- GARNETT, G. P.; GRENFELL, B. T. The epidemiology of varicella–zoster virus infections: a mathematical model. *Epidemiology and Infection*, Cambridge University Press, v. 108, n. 03, p. 495–511, 1992.
- GUCKENHEIMER, J.; HOLMES, P. *Nonlinear Oscillations, Dynamical Systems, and Bifurcations of Vector Fields*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2013.
- HEININGER, U.; SEWARD, J. F. Varicella. *The Lancet*, Elsevier, v. 368, n. 9544, p. 1365–1376, 2006.
- HETHCOTE, H. W. The mathematics of infectious diseases. *SIAM review*, SIAM, v. 42, n. 04, p. 599–653, 2000.

- JACKSON, C. et al. The effects of school holidays on transmission of varicella zoster virus, England and Wales, 1967–2008. *PloS one*, Public Library of Science, v. 9, n. 06, p. e99762, 2014.
- KEELING, M. J.; ROHANI, P. *Modeling infectious diseases in humans and animals*. [S.l.]: Princeton University Press, 2008.
- KERMACK, W. O.; MCKENDRICK, A. G. A contribution to the mathematical theory of epidemics. In: THE ROYAL SOCIETY. *Proceedings of the Royal Society of London A: mathematical, physical and engineering sciences*. [S.l.], 1927. v. 115, n. 772, p. 700–721.
- LARSON, R.; HOSTETLER, R. P. *Precalculus: a concise course*. [S.l.]: Boston: Houghton Mifflin, 2007.
- LÉCUYER, A. et al. Hospitalization of newborns and young infants for chickenpox in France. *European Journal of Pediatrics*, Springer, v. 169, n. 10, p. 1293–1297, 2010.
- MARIN, M. et al. Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, v. 56, n. RR-4, p. 1–40, 2007.
- MEDRONHO, R. A. et al. *Epidemiologia*. [S.l.]: Atheneu, 2008.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Situação Epidemiológica / Dados*. 2015. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/situacao-epidemiologica-dados-sarampo>>. Acesso em: 20 mai. 2015.
- MINIST.SAÚDE - DEP.VIGIL.EPIDEMIOL. *Doenças infecciosas e parasitárias: Guia de Bolso*. [S.l.]: Ministério da Saúde Brasília, 2010.
- MONTEIRO, L. H. A. *Sistemas Dinâmicos*. [S.l.]: Editora Livraria da Física, 2011.
- MONTEIRO, L. H. A. Overview of dynamical systems and chaos. *Chaotic Signals in Digital Communications*, CRC Press, p. 83–109, 2014.
- MORAES, A. L. S.; MONTEIRO, L. H. A. Investigando a Influência de Indivíduos Imunes na Propagação de Doenças Contagiosas. In: *Proceedings of the 11th Brazilian Conference on Dynamics, Control and their Applications*. Brasil: [s.n.], 2015.
- MORAES, A. L. S.; MONTEIRO, L. H. A. On considering the influence of recovered individuals in disease propagations. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, CRC Press, v. 34, p. 224–230, 2016.
- NARDONE, A. et al. The comparative sero-epidemiology of varicella zoster virus in 11 countries in the European region. *Vaccine*, Elsevier, v. 25, p. 7866–7872, 2007.
- OSPINA, G. J.; HINCAPIÉ, P. D. Deterministic SIR (Susceptible-Infected-Removed) models applied to varicella outbreaks. *Epidemiology and Infection*, Cambridge University Press, v. 136, n. 05, p. 679–687, 2008.
- PAPALOUKAS, O.; GIANNOULI, G.; PAPAEVANGELOU, V. Successes and challenges in varicella vaccine. *Therapeutic Advances in Vaccines*, v. 2, n. 02, p. 39–55, 2014.

- SCHIMIT, P. H. T.; MONTEIRO, L. H. A. Influência da topologia na propagação de epidemias em autômatos e celulares probabilistas aleatoriamente conectados. In: *Proceedings of the 6th Brazilian Conference on Dynamics, Control and their Applications*. Brasil: [s.n.], 2007. v. 1, p. 1290–1296.
- SCHIMIT, P. H. T.; MONTEIRO, L. H. A. On the basic reproduction number and the topological properties of the contact network: an epidemiological study in mainly locally connected cellular automata. *Ecological Modelling*, Elsevier, v. 220, p. 1034–1042, 2009.
- SCHIMIT, P. H. T.; MONTEIRO, L. H. A. On estimating the basic reproduction number in distinct stages of a contagious disease spreading. *Ecological Modelling*, Elsevier, v. 240, n. 10, p. 156–160, 2012.
- SCHUETTE, M. C. A qualitative analysis of a model for the transmission of varicella-zoster virus. *Mathematical Biosciences*, Elsevier, v. 182, n. 02, p. 113–126, 2003.
- SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE. *Epidemias*. 2015. Disponível em: <<http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/noticias/?p=195124>>. Acesso em: 13 mai. 2015.
- SILHOL, R.; BOËLLE, P. Y. Modelling the effects of population structure on childhood disease: the case of varicella. *PLoS Computational Biology*, v. 7, n. 07, p. e1002105, 2011.
- SIRAKOULIS, G. C.; KARAFYLLIDIS, I.; THANAILAKIS, A. A cellular automaton model for the effects of population movement and vaccination on epidemic propagation. *Ecological Modelling*, Elsevier, v. 133, p. 209–223, 2000.
- THIRY, N. et al. The seroepidemiology of primary varicella-zoster virus infection in Flanders (Belgium). *European Journal of Pediatrics*, Springer, v. 161, n. 11, p. 588–593, 2002.
- TURNES-JR, P. P.; MONTEIRO, L. H. A. An epidemic model to evaluate the homogeneous mixing assumption. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, CRC Press, v. 19, p. 4042–4047, 2014.
- VERGARA-CASTAÑEDA, A. et al. Epidemiology of varicella in Mexico. *Journal of Clinical Virology*, Elsevier, v. 55, n. 01, p. 51–57, 2012.
- WAGENPFEIL, S. et al. Empirical data on the varicella situation in Germany for vaccination decisions. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 10, n. 05, p. 425–430, 2004.
- WELLER, T. H. Varicella and herpes zoster: a perspective and overview. *Journal of Infectious Diseases*, v. 166, n. suppl 1, p. S1–S6, 1992.
- WHO. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*, World Health Organization, v. 89, p. 265–288, 2014.
- WHO-Life. *Life expectancy: data by country (data by WHO region)*. 2015. Disponível em: <<http://apps.who.int/gho/data/view.main.680?lang=en>>. Acesso em: 20 out. 2015.
- WHO-Population. *Population: data by country (all years)*. 2015. Disponível em: <<http://apps.who.int/gho/data/view.main.POP2040?lang=en>>. Acesso em: 20 out. 2015.

WIKIPEDIA. *Toroid*. 2016. Disponível em: <<https://en.wikipedia.org/wiki/Toroid>>. Acesso em: 20 fev. 2016.

WOLFRAM, S. *Cellular Automata*. 1983. Disponível em: <<http://www.stephenwolfram.com/publications/academic/cellular-automata.pdf>>. Acesso em: 26 mai. 2015.