FERNANDO SILVEIRA MARQUES

Modelo híbrido estocástico aplicado no estudo de
espalhamento de doenças infecciosas em redes
dinâmicas de movimentação de animais

São Paulo
2015

FERNANDO SILVEIRA MARQUES

Modelo híbrido estocástico aplicado no estudo de espalhamento de doenças infecciosas
em redes dinâmicas de movimentação de animais

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses da
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Uni-
versidade de São Paulo para obtenção do título de Dou-
tor em Ciências

Departamento:

Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal

Área de concentração:

Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses

Orientador:

Prof. Dr. Marcos Amaku

**São Paulo
2015**

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade de São Paulo)

T.3180
FMVZ

Marques, Fernando Silveira

Modelo híbrido estocástico aplicado no estudo de espalhamento de doenças
infecciosas em redes dinâmicas de movimentação de animais / Fernando Silveira
Marques. -- 2015.

93 p. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia. Departamento Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal, São Paulo,
2015.

Programa de Pós-Graduação: Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses.

Área de concentração: Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Amaku.

1. Rede dinâmica. 2. Simulação estocástica. 3. Modelo híbrido. 4. Epidemia.
5. Comércio de animais. I. Título.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Comissão de Ética no uso de animais

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Influência da dinâmica interna das fazendas no espalhamento de doenças em redes de trânsito animal", protocolado sob o nº 2253/2011, não utilizando animais, sob a responsabilidade do(a) Prof. Dr. Marcos Amaku, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da "Comissão de Ética no uso de animais" da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado em reunião de 22/6/2011.

We certify that the Research "The farm internal dynamic influence on disease spread in networks of animal traffic", protocol number 2253/2011, not using animals, under the responsibility Prof. Dr. Marcos Amaku, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by "Ethic Committee in the use of animals" of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of University of São Paulo and was approved in the meeting of day 06/22/2011.

São Paulo, 27 de junho de 2011.

Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni
Presidente

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: MARQUES, Fernando Silveira

Título: Modelo híbrido estocástico aplicado no estudo de espalhamento de doenças infecciosas em redes dinâmicas de movimentação de animais

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. : _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. : _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. : _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. : _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. : _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Às minhas sobrinhas Alice e Estela

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor Dr. Marcos Amaku pela orientação e por todas as conversas de 5 minutos que duravam a tarde toda.

Ao professor Dr. Fernando Ferreira pelo desembaraço da burocracia, incentivo financeiro à divulgação de pesquisa e pelo exemplo em buscar sempre dar um upgrade no departamento.

Ao professor Dr. José Guilherme de Souza Chaui Mattos Berlinck pelas conversas, apoio e um espaço no LEFT.

À professora Dr. Gisele Oda por todas as indicações e sugestões.

Aos meus amigos do LEB e IB, pelas muitas risadas e companheirismo.

Aos auxílios do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Agradeço, também, aos meus pais e irmã por estarem ao meu lado com relação à pós-graduação e, em especial, ao meu amor Julia, por todos os dias com você.

“Viaje segundo um seu projecto próprio, dê mínimos ouvidos à facilidade dos itinerários cómodos e de rasto pisado, aceite enganar-se na estrada e voltar atrás, ou, pelo contrário, persevere até inventar saídas desacostumadas para o mundo. Não terá melhor viagem. E, se lho pedir a sensibilidade, registre por sua vez o que viu e sentiu, o que disse e ouviu dizer”

José Saramago, *Viagem a Portugal*

RESUMO

MARQUES, F. S. **Modelo híbrido estocástico aplicado no estudo de espalhamento de doenças infecciosas em redes dinâmicas de movimentação de animais.** [Stochastic hybrid model applied to the study of infectious disease spreading in dynamic networks of animal movement]. 2015. 93 p. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

Objetivo. Desenvolvimento de uma estrutura para aplicação de simulação numérica estocástica no estudo de espalhamento de doenças em metapopulações de maneira que esta incorpore a topologia dinâmica de contatos entre as subpopulações, verificando as peculiaridades do modelo e aplicando este modelo às redes de movimentação de animais de Pernambuco para estudar o papel das feiras de animais. **Método.** Foi utilizado o paradigma de modelos híbridos para tratar do espalhamento de doenças nas metapopulações que, das nossas aplicações, resultou na união de duas estratégias de modelagem: Modelos Baseados no Indivíduo e o Algoritmo de Simulação Estocástica. Aplicamos os modelos híbridos em redes de movimentação de animais reais e fictícias para destacar as diferenças dos modelos híbridos com diferentes abordagens de migração (pendular e definitiva) e comparamos estes modelos com modelos clássicos de equações diferenciais. Ainda, através do pacote *hybridModels*, estudamos o papel das feiras de animais em cenários de epidemia de febre aftosa na rede de movimentação de animais de Pernambuco, introduzindo a doença numa feira de animais contida numa amostra da base de Guia de Trânsito Animal e calculamos a cadeia de infecção dos estabelecimentos. **Resultados.** Constatamos que no estudo de epidemias com o uso de modelo híbrido, a migração pendular, na média, subestima o número de animais infectados no cenário de comercialização de animais (migração definitiva), além de traduzir uma dinâmica de espalhamento enganosa, ignorando cenários mais complexo oferecido pela migração definitiva. Criamos o pacote *hybridModels* que generaliza os modelos híbridos com migração definitiva e com ele aplicamos um modelo híbrido SIR na rede de Pernambuco e verificamos que as feiras de animais de Pernambuco são potentes disseminadores de doenças transmissíveis. **Conclusão.** Apesar de custo computacional maior no estudo de espalhamento de doenças, a migração definitiva é o mais adequado tipo de conexão entre as subpopulações de animais de produção. Ainda, de acordo com as nossas análises, as feiras de animais estão entre os mais importantes nós na rede de movimentação de Pernambuco e devem ter lugar de destaque nas estratégias de controle e vigilância epidemiológica.

Palavras-chave: Rede dinâmica. Simulação estocástica. Modelo híbrido. Epidemia. Comércio de animais.

ABSTRACT

MARQUES, F. S. **Stochastic hybrid model applied to the study of infectious disease spreading in dynamic networks of animal movement.** [Modelo híbrido estocástico aplicado no estudo de espalhamento de doenças infecciosas em redes dinâmicas de movimentação de animais]. 2015. 93 p. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

Objective. Development of framework applied to stochastic numerical simulation for the study of disease spreading in metapopulations, in a way that it incorporates the dynamic topology of contacts between subpopulations, checking the framework peculiarities and applying it to the animal movement network of Pernambuco to study the role of animal markets. **Method.** We used hybrid models paradigm to treat disease spread in metapopulations. From our applications it has resulted in the union of two modeling strategies: Individual-based model and the Algorithm for Stochastic Simulation. We applied hybrid models in real and fictitious networks to highlight the differences between different animal movement approaches (commuting and migration) and we compared these models with classic models of differential equations. Furthermore, through the *hybridModels* package, we studied the role of animal markets in epidemic scenarios of Foot and Mouth Disease (FMD) in animal movement networks of Pernambuco, introducing the disease in an animal market of a sample from the Animal Transit Record of Pernambuco's database and calculating the contact infection chain of premises. **Results.** We noted that in the study of epidemics using a hybrid model, commuting can underestimates the number of infected animals in the animal trade scenario (migration), and resulting in a misleading spreading dynamic by ignoring a more complex scenario that occurs with migration. We created the *hybridModels* package that generalizes the hybrid models with migration, applied a SIR hybrid model to the animal movement network of Pernambuco and verified that animal markets are important disease spreaders. **Conclusion.** Despite its higher computational cost in the study of epidemics in animal movement networks, migration is the most suitable type of connection between subpopulations. Furthermore, animal markets of Pernambuco are among the most important nodes for disease transmission and should be considered in strategies of surveillance and disease control.

Keywords: Dynamic network. Stochastic simulation. Hybrid model. Epidemic.
Animal trade.

Sumário

1	Introdução Geral	23
2	Modelos híbridos para espalhamento de doenças infecciosas em rede de comercialização de animais	25
2.1	Introdução	26
2.2	Metodologia	28
2.2.1	Base de dados	28
2.2.2	Modelos	28
2.2.2.1	Modelo de Migração Pendular	30
2.2.2.2	Modelo de Migração Definitiva	30
2.2.3	Índice de Concordância (IC)	32
2.2.4	Influência da Centralidade no tamanho da epidemia	32
2.3	Resultados	33
2.3.1	Simulação do Espalhamento	33
2.3.2	Tamanho da Epidemia	34
2.3.3	Taxa de transmissão ajustada	36
2.3.4	Medida de Centralidade	39
2.4	Discussão	39
3	hybridModels 0.2.0: um pacote em R para simulação estocástica de espalhamento de doenças em redes dinâmicas	43
3.1	Introdução	44
3.2	Metodologia	45
3.2.1	Propósito	45
3.2.2	Entidades, Variáveis de Estado e Escalas	46
3.2.3	Visão Geral do processo e Rotina	46
3.2.4	Conceitos do Delineamento	46
3.2.4.1	Princípios Básicos	46
3.2.4.2	Emergência	46
3.2.4.3	Interação	47
3.2.4.4	Estocasticidade	47
3.2.4.5	Observação	47
3.2.5	Inicialização	47
3.2.6	Dado de entrada	47
3.2.7	Submodelo	48
3.3	Exemplos	48
3.3.1	A rede de comercialização de bovinos	48

3.3.2	A dinâmica local	50
3.3.3	<i>Input</i> do modelo	51
3.3.4	Simulação do modelo	52
3.3.5	Resultados	52
3.4	Discussão	56
3.5	Desenvolvimento Futuro	56
4	Potencial das feiras de animais na transmissão de doenças infecciosos	57
4.1	Introdução	58
4.2	Metodologia	61
4.2.1	Cadeia de Infecção	61
4.2.2	Simulação de epidemia	62
4.2.2.1	Modelo híbrido	63
4.3	Resultados	66
4.3.1	Cadeia de infecção	66
4.3.2	Simulação da epidemia	68
4.4	Discussão	69
5	Conclusão Geral	73
	Referências Bibliográficas	75
A	Material Suplementar	81
A.1	Estudo com rede de três nós	81
A.1.1	Simulações Numéricas	82
A.1.2	Prevalência e o comportamento estocástico	84
A.2	Resultados suplementares	85
A.2.1	Tamanho de epidemia	86
A.3	Descrição do modelo segundo a ODD	89
A.3.1	Propósito	89
A.3.2	Entidades, Variáveis de Estado e Escalas	89
A.3.3	Visão Geral do processo e Rotina	89
A.3.4	Conceitos do Delineamento	90
A.3.4.1	Princípios Básicos	90
A.3.4.2	Emergência	90
A.3.4.3	Interação	90
A.3.4.4	Estocasticidade	91
A.3.4.5	Observação	91
A.3.5	Inicialização	91
A.3.6	Dado de entrada	91

A.3.7	Modelos	91
A.3.7.1	Modelo de Migração Pendular	92
A.3.7.2	Modelo de Migração Definitiva	92

Introdução Geral

O estudo de espalhamento de doenças em animais de produção são úteis na formulação de estratégias de prevenção, avaliação de risco e controle de doenças infecciosas. Para aplicar modelos teóricos que ajudem a entender o desenrolar de uma epidemia neste sistema é interessante capturar os aspectos relevantes para o espalhamento das doenças.

Um desses aspectos são as movimentações de animais, elas superam variáveis ambientais, topográficas e antropogênicas como o principal preditor da ocorrência de tuberculose bovina na Grã-Bretanha (Gilbert et al., 2005), e tem importância inclusive na transmissão de doenças agudas como a febre aftosa (DEFRA, 2002; Scudamore and Harris, 2002).

Dada a grande importância das movimentações de animais, elas são acompanhadas em diferentes países, inclusive no Brasil. O estudo dessas movimentações de animais de produção mostra que ela se dá de forma irregular no tempo e espaço (Dubé et al., 2008; Natale et al., 2009; Negreiros, 2010), formando uma rede dinâmica de movimentação entre estabelecimentos (fazendas, eventos, frigoríficos...). Do ponto de vista epidemiológico, isso faz muita diferença, porque a estrutura da rede de movimentação influencia na transmissão de doenças (Strogatz, 2001; Woolhouse et al., 2005; Shirley and Rushton, 2005).

Este cenário complexo foi uma das motivações deste trabalho. Estudamos e construímos modelos híbridos que acomodam a estrutura da rede dinâmica de movimentação de animais independente de qual ela seja, permitindo uma avaliação mais próxima do contexto deste sistema.

O capítulo 2 trata, principalmente, com aspectos práticos e teóricos da implementação e aplicação de modelos híbridos às redes de comercialização de animais. Neste capítulo indicamos qual o tipo de modelo de migração deve ser utilizado para o sistema de comercialização de animais (migração definitiva) comparando com outra já utilizada para o mesmo cenário de espalhamento de doenças (migração pendular).

No material suplementar A ressaltamos a complexidade dos resultados obtidos pelo modelo híbrido de migração definitiva e mostramos que, de certa forma, essa complexidade é perdida quando utilizado os modelos híbridos de migração pendular ou mesmo modelos de equações diferenciais.

A partir dos resultados obtidos no capítulo 2, generalizamos a construção de modelos

híbridos com a criação do pacote *hybridModels* (capítulo 3) que permite, dentro da linguagem para computação estatística de alto nível *R*, personalizar modelos de espalhamentos de doenças infecciosas em rede dinâmicas de migração definitiva.

O capítulo 4 é uma aplicação direta dos modelos híbridos de migração definitiva num problema real. As feiras de animais chamam atenção pela seu papel na comercialização de bovinos no estado de Pernambuco. Como a comercialização de animais é importante na movimentação de animais, utilizamos um modelo híbrido numa amostra da base de dados de Guias de Trânsito Animal do Estado para destacar a importância desses eventos com a introdução de uma de doença transmissível.

Modelos híbridos para espalhamento de doenças infecciosas em rede de comercialização de animais

Resumo

Modelamos o espalhamento de doenças em redes de comercialização de animais entre municípios por meio de dois modelos híbridos com a escala local governada pelo algoritmo de simulações estocásticas e a escala global por um modelo baseado no indivíduo: o modelo de movimentação pendular, em que animais interagem com animais de um município vizinho sem se mudar e o modelo de migração definitiva, em que há uma mudança de município.

A aplicação do movimento pendular (commuting) à modelagem de espalhamento de doenças em redes de comercialização animal é computacionalmente menos exigente, contudo, não exprime adequadamente a movimentação de animais.

Verificamos que o modelo de movimentação pendular subestima a prevalência e classifica importância dos municípios quanto ao potencial de espalhamento de doenças de maneira diferente quando comparado com um modelo híbrido de migração definitiva que por sua vez é mais compatível com a dinâmica da rede. Do ponto de vista epidemiológico, o modelo de migração pendular possui simplificações que comprometem os resultados e podem levar as autoridades responsáveis pelo controle e vigilância epidemiológica a políticas menos efetivas.

Além disso, independente do modelo, verificamos que o grau de saída médio possui correlação positiva com a capacidade do município de gerar epidemias e que a classificação do potencial de disseminação de doenças de um município pode ser muito diferente dependendo do critério usado para a classificação, seja prevalência total ou número de nós atingidos.

2.1 Introdução

Modelos de espalhamento de doenças em redes de comercialização de animais são ferramentas úteis na formulação de estratégias de prevenção, avaliação de risco e controle de doenças infecciosas. Modelos ajudam a identificar o tamanho de possíveis epidemias, a classificar regiões com maior potencial de espalhamento de doenças contagiosas e a verificar o efeito de medidas de controle. É importante que modelos que têm como objetivo aplicações práticas em epidemiologia estejam próximos da realidade.

A elaboração destes modelos não é trivial, incorporando aproximações decorrentes da qualidade de informação disponível e da necessidade de torná-los viáveis. Estas aproximações podem produzir grande impacto nos resultados gerados pelo modelo e levar a conclusões distantes da realidade.

Uma maneira de verificar se o modelo reproduz adequadamente o sistema modelado é através da validação com ensaios empíricos. Entretanto, a validação de modelos de espalhamento de doença é uma tarefa de difícil execução. Nestes casos, a avaliação do modelo pode ser feita com base nas premissas que ele adota.

Por exemplo, modelos compartimentais baseados em equações diferenciais (conhecidos por modelos de sistema dinâmico, SD) têm como premissa a mistura homogênea de todos os animais: qualquer animal pode ter contato com qualquer outro com igual probabilidade (Keeling and Rohani, 2008). Esta simplificação permite produzir resultados analíticos e simulações numéricas pouco custosas computacionalmente quando comparada a outras técnicas, como o modelo baseado no indivíduo (MBI- individual-based model, IBM) (Grimm et al., 2005). Por outro lado, a premissa de mistura homogênea não retrata adequadamente a estrutura de contatos entre animais de produção.

Uma rede de comercialização de animais é composta por animais de produção dispostos em grupos isolados espacialmente (metapopulação), como fazendas, por exemplo. Dentro dos grupos, é razoável se considerar uma mistura homogênea de contatos. A transmissão de agentes infecciosos pode ser modelada por um SD, com resultado semelhante ao de um modelo que explicitamente considera os contatos entre os animais (Rahmandad and Sterman, 2008).

Contudo, não há uma mistura homogênea de contatos entre animais de grupos diferentes. O contato entre animais de grupos diferentes se dá de forma intermitente por meio da movimentação de animais de um grupo para o outro. Essa estrutura de contatos é dinâmica e heterogênea e os contatos formados entre os grupos frequentemente possuem estruturas que se assemelham a redes livres de escala (Bigras-Poulin et al., 2007; Natale et al., 2009; Negreiros, 2010).

A movimentação de animais têm papel importante na transmissão de doenças entre grupos. Ela supera variáveis ambientais, topográficas e antropogênicas como o principal preditor da ocorrência de tuberculose bovina na Grã-Bretanha (Gilbert et al., 2005), e tem

importância inclusive na transmissão de doenças agudas como a febre aftosa (DEFRA, 2002; Scudamore and Harris, 2002). É importante notar que o tipo de estrutura de uma rede de contatos influencia na transmissão de doenças (Strogatz, 2001; Woolhouse et al., 2005; Shirley and Rushton, 2005). Logo, um SD provavelmente não reproduz a dinâmica de espalhamento de uma doença numa rede de comercialização de animais.

Nota-se que existem duas formas bem definidas e importantes quanto à maneira com a qual animais de produção estabelecem contatos entre si. Para tratar deste sistema, muitos autores abrigam em um modelo as duas formas de contato em escalas diferentes.

A esses modelos foi dado o nome de modelos híbridos, pois são compostos de dois tipos de modelos. Na escala local, representando os contatos entre animais de um mesmo grupo, há um modelo baseado em SD, e na escala global, representando os contatos entre grupos através da movimentação de animais, há um modelo com a estrutura de um MBI. Tais modelos aparecem em aplicações tanto para humanos quanto para animais (Vincenot et al., 2011; Vincenot and Moriya, 2011; Natale et al., 2009; Keeling et al., 2010). Desse modo, esses modelos combinam a complexidade de um MBI (escala global) com a redução do custo computacional com um SD (escala local).

Existem sistemas de produção capazes de detalhar com exatidão todas as informações de movimentação de animais, como por exemplo o serviço de rastreamento de gado do Reino Unido, British Cattle Movement Service (BCMS), ou ainda o National Animal Identification and Tracing (NAIT), da Nova Zelândia. Entretanto, essa não é a realidade de todos os sistemas produtivos, e, para essas situações, uma abordagem alternativa seria utilizar modelos híbridos que recorram a premissas menos realistas com o intuito de lidar com a falta de informações.

Um modelo híbrido que permite isso é o modelo de migração pendular (MP) (Natale et al., 2009). Este modelo assume que as movimentações de animais se comportam da seguinte maneira: os animais que entram num nó (chamaremos os grupos de animais de nós daqui em diante, respeitando da terminologia de rede- Dubé et al. (2009)) não alteram o número (efetivo) de animais deste nó, influenciam no espalhamento de doenças infecciosas no nó de destino e continuam a influenciar o espalhamento da doença em seu nó de origem.

A aplicação do modelo de migração pendular nas redes de comercialização reflete em baixo custo computacional devido às simplificações do mesmo. As equações que descrevem o modelo de migração pendular têm origem num estudo de epidemias recorrentes de sarampo na Inglaterra e país de Gales (Grenfell et al., 2001) e, anos mais tarde, foi aplicado para a rede de comercialização de bovinos e está presente em software de dinâmica de espalhamento de doenças (Natale et al., 2009; Coelho et al., 2008). Adaptamos sua descrição na seção 2.2.2.1 Modelo de Migração Pendular.

Apesar das importantes vantagens do modelo de migração pendular, ele não descreve fielmente as movimentações de animais numa rede de comercialização. Como o intuito da

epidemiologia é gerar modelos que permitam avaliar a dinâmica da doença na população com a menor complexidade matemática possível, é importante entender até que ponto a simplificação associada ao MP permite a obtenção de resultados úteis para a avaliação dessa dinâmica.

Uma maneira para avaliar o quanto essas simplificações influenciam nos resultados é compará-lo com um modelo sem tais simplificações (o que exige maior custo computacional) e verificar se ambos produzem resultados similares.

Com esse intuito, construímos um modelo de migração definitiva (MD), no qual os animais são transferidos de maneira permanente de um nó para outro, o que é mais próximo da realidade de uma rede de comercialização de animais. Aplicamos os dois modelos numa rede dinâmica real de comercialização de bovinos e comparamos os resultados dos dois modelos. Buscamos estudar a evolução deste sistema e detectar as diferenças entre os modelos do ponto de vista epidemiológico, verificando se os modelos são similares tanto no que se refere ao tamanho da epidemia como na identificação dos municípios que oferecem maior risco na rede de trânsito animal.

2.2 Metodologia

2.2.1 Base de dados

Utilizamos a base de dados de movimentações de bovinos entre municípios do estado de Pernambuco, realizadas no período de 24 meses entre 2010 e 2011, disponibilizada pela Agência de Defesa e Fiscalização Agropecuária de Pernambuco (ADAGRO-PE), e que têm como finalidade a produção (animais que certamente foram comercializados e movimentados de um município a outro). As movimentações foram agregadas por mês, resultando em 19.801 movimentações e 939.156 bovinos movimentados. O número total de animais de cada município foi obtido no Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

2.2.2 Modelos

As equações do modelo de migração pendular já foram descritas sucintamente em outros trabalhos (Natale et al., 2009; Grenfell et al., 2001; Coelho et al., 2008), contudo, apresentaremos aqui mais uma vez junto com o modelo de migração definitiva.

O município é a única entidade do modelo e cada município i é tratado como uma população que possui duas variáveis de estado: o número de animais suscetíveis $S_i(t)$ e o número de infectados $I_i(t)$. Os animais de um município se comunicam com animais de outros municípios por meio da comercialização de animais que ocorre em tempo discreto a passos mensais m . Essa movimentação de animais é armazenada na matriz de adjacência $A(m)$.

Assim, o espalhamento da doença na escala global se dá pela movimentação de animais entre nós em passos discretos m . O espalhamento na escala local (dentro do município) é simulado numericamente para um período de um mês em tempo contínuo.

A dinâmica dos modelos se dá na seguinte ordem: primeiro, a matriz de adjacência $A(m)$ atualiza as variáveis de estado do modelo de migração definitiva e pendular.

Em seguida, executamos o algoritmo τ -leap (Pineda-krch, 2008; Cao et al., 2006), que é uma aproximações para o algoritmo de simulação estocástica (Gillespie, 2007), para os submodelos da escala local que tratam do espalhamento da doença dentro dos municípios em tempo contínuo.

Na escala global, os modelos possuem termos estocásticos para o espalhamento da doença. O número de animais infectados vendidos do município j para o município i é uma variável aleatória que está descrita na seção 2.2.2.1 e 2.2.2.2.

A interação entre os municípios ocorre com base apenas no comércio. Essas interações são as únicas responsáveis pela transmissão de doenças na escala global (de um município para outro). É importante destacar que é exatamente o tipo de interação que diferencia o modelo de migração definitiva do de migração pendular.

No modelo de migração pendular os animais saem do município i vão para o município j no passo m , participam na dinâmica de espalhamento local do município i sem aumentar o efetivo de animais deste município e participam da dinâmica de espalhamento local do próprio município j , na prática, os animais nunca saem de seus municípios e só influenciam na transmissão. No caso do modelo migração definitiva, os animais trocam de residência.

A cada mês calculamos as prevalências por município, global e a proporção de municípios que apresentam pelo menos um animal doente.

No tempo $t = 0$ todos os 185 municípios do estado de Pernambuco têm $I_i(t) = 0$, exceto o município escolhido para receber um animal doente. O parâmetro $M \in 1, \dots, 185$ indica o município onde o animal infectado é inserido.

Como já mencionado anteriormente, os dois modelos possuem duas escalas de transmissão que são divididas em escala local e global, nesta seção detalhamos os modelos SI de migração definitiva e migração pendular.

Embora tratar-se de simulações estocásticas, apresentamos os submodelos da escala local como equações diferenciais determinísticas para expressar as taxas esperadas de mudança. Dessa forma, acreditamos simplificar o entendimento, a comparação entre os modelos e sem perda substancial do comportamento esperado para o espalhamento da doença localmente. As equações escritas descrevem o comportamento médio de um sistema com população infinitamente grande, contudo, o modelo estocástico utilizado trata de um sistema com populações finitas.

Ambos modelos tem o β como o parâmetro independente e diretamente relacionado com a velocidade de transmissão por unidade de tempo.

2.2.2.1 Modelo de Migração Pendular

A escala local do modelo de migração pendular pode ser representado pelas equações 2.1 e 2.2. A escala global é conduzida pela matriz de adjacência $A(m)$, que armazena a movimentação mensal $m = 1, \dots, 24$ e pelas equações 2.3, 2.4 e 2.5 que conectam a escala global com local.

Escala local

$$\frac{dS_i}{dt} = -\beta S_i \frac{I_i + i_i^{in}}{N_i + n_i^{in}} \quad (2.1)$$

$$\frac{dI_i}{dt} = +\beta S_i \frac{I_i + i_i^{in}}{N_i + n_i^{in}} \quad (2.2)$$

Escala global

$$n_i^{in} = \sum_{j=1}^{185} A_{i,j}(m) \quad (2.3)$$

Termo estocástico da escala global:

$$i_{ij}^{out} \sim Bin \left(A_{i,j}(m), \frac{I_i(t)}{N_i(t)} \right) \quad (2.4)$$

$$i_i^{in} = \sum_{j=1}^{185} i_{ji}^{out} \quad (2.5)$$

onde i_i^{in} é o número de animais infectados que entram no município i no mês m . $i_{i,j}^{out}$ é o número de animais infectados que saem do município j para o i no mês m e n_i^{in} é o número de animais que entram no município i no mês m .

2.2.2.2 Modelo de Migração Definitiva

A escala local do modelo de migração definitiva pode ser representado pelas equações 2.6 e 2.7. A escala global é conduzida pela matriz de adjacência $A(m)$, dada pela movimentação mensal $m = 1, \dots, 24$ e, principalmente, pelas equações 2.8, 2.9 e 2.10.

Para fazer as comparações entre os modelos, construímos também equações auxiliares 2.11, 2.12 e 2.13 para corrigir o número total de animais em cada município, tornando-o constante ao longo da simulação. Esta correção é necessária para tornar o modelo de Migração Definitiva comparável com o modelo de Migração Pendular, em que não há mudança no tamanho da população de cada município por conta da movimentação de animais.

Escala local

$$\frac{dS_i}{dt} = -\beta S_i \frac{I_i}{N_i} \quad (2.6)$$

$$\frac{dI_i}{dt} = +\beta S_i \frac{I_i}{N_i} \quad (2.7)$$

Escala global

$$S_i(m+1) = S_i(m) + s_i^{in} - s_i^{out} + \varsigma_i \quad (2.8)$$

$$I_i(m+1) = I_i(m) + i_i^{in} - i_i^{out} + \varphi_i \quad (2.9)$$

onde $S_i(m)$ e $I_i(m)$ correspondem, respectivamente, ao de animais suscetíveis e infectados do nó i no final do mês m e $S_i(m+1)$ e $I_i(m+1)$ correspondem, respectivamente, ao de animais suscetíveis e infectados do nó i início do mês $m+1$.

Termo estocástico da escala global:

$$i_i^{out} \sim \text{Hipergeom}(I_i, N_i, \sum_{j=1}^{185} A_{i,j}(m)) \quad (2.10)$$

onde i_i^{out} corresponde ao número de animais infetados vendidos pelo município i no mês m . Esses animais são distribuídos aleatoriamente pelos municípios que compraram animais do município i . s_i^{in} e s_i^{out} são os números de animais suscetíveis que entram e saem do município i no mês m , respectivamente.

$$\Lambda_i = \sum_{j=1}^{185} A_{i,j}(m) - \sum_{j=1}^{185} A_{j,i}(m) \quad (2.11)$$

$$\varsigma_i = \Lambda_i \frac{S_i(m) + s_i^{in} - s_i^{out}}{S_i(m) + s_i^{in} - s_i^{out} + I_i(m) + i_i^{in} - i_i^{out}} \quad (2.12)$$

$$\varphi_i = \Lambda_i \frac{I_i(m) + i_i^{in} - i_i^{out}}{S_i(m) + s_i^{in} - s_i^{out} + I_i(m) + i_i^{in} - i_i^{out}} \quad (2.13)$$

onde $\sum_{j=1}^{185} A_{i,j}(m)$ e $\sum_{j=1}^{185} A_{j,i}(m)$ são, respectivamente, o número de animais que saem e entram no município i no mês m . Os termos ς_i e φ_i fazem o balanço do número de animais suscetíveis e infectados, respectivamente, mantendo constante a população do município i .

Os modelos são descritos com maiores detalhes na secção A.3 do Material Suplementar, seguindo o protocolo de Visão Geral, Conceitos de Design e Detalhes- ODD, Overview, Design concepts, and Details protocol (Grimm et al., 2006, 2010).

Uma comparação dos modelos de migração definitiva e pendular baseada em uma rede simplificada com três nós conectados em cadeia está mostrada na secção A.1 do Material Suplementar.

2.2.3 Índice de Concordância (IC)

Para comparar os resultados obtidos pelos dois modelos, comparamos as prevalências médias produzidas por cada modelo em cada condição inicial M e β dos modelos.

No entanto, as médias sofrem influência de valores extremos e isso pode não ser uma boa forma de comparação dos resultados. Para verificar se há coincidência entre as amplitudes dos resultados de prevalência para cada condição inicial M e β dos modelos, criamos um índice de concordância (IC).

O IC_{M,β_1,β_2} é calculado com a amplitude do intervalo entre o mínimo e o máximo da prevalência produzida por cada condição inicial M e β de cada modelo. A seguir estão as fórmulas para o seu cálculo.

$$I_{M,\beta}^{modelo} = [\min(P_{M,\beta}), \max(P_{M,\beta})] \quad (2.14)$$

onde $P_{M,\beta}$ é o conjunto de prevalências resultadas de cada modelo para cada condição inicial e $I_{M,\beta}^{modelo}$ corresponde ao intervalo criado entre o valor mínimo e máximo dessas prevalências.

$$IC_{M,\beta_1,\beta_2} = \begin{cases} \frac{\text{amplitude}(I_{M,\beta_1}^{MP} \cap I_{M,\beta_2}^{MD})}{\text{amplitude}(I_{M,\beta_1}^{MP} \cup I_{M,\beta_2}^{MD})} & , \text{ se } I_{M,\beta_1}^{MP} \cap I_{M,\beta_2}^{MD} \neq \emptyset \\ 0 & , \text{ caso contrário} \end{cases} \quad (2.15)$$

O IC_{M,β_1,β_2} pode ser interpretado da seguinte forma, quanto mais próximo do valor 1, maior a concordância entre os intervalos de prevalência dos dois modelos e quando o $IC_{M,\beta_1,\beta_2} = 0$ não existe concordância alguma entre os intervalos produzidos pelos modelos. Com esta definição de concordância, comparamos os intervalos dos resultados de prevalência gerados nos dois modelos, que é um critério independente da distribuição dos resultados.

2.2.4 Influência da Centralidade no tamanho da epidemia

Calculamos diferentes medidas de centralidade (grau de saída, grau de saída médio, *betweenness*, *closeness*, domínio de influência e grau de saída médio mensal) dos municípios de Pernambuco. Estudamos a correlação dessas medidas com o tamanho da epidemia ao final da simulação.

O grau de saída médio mensal foi calculado como:

$$\bar{k}_i^{out} = \frac{1}{24} \sum_{m=1}^{24} k_i^{out}(m) \quad (2.16)$$

Para cada mês ($m = 1, \dots, 24$), o grau de saída mensal foi dado por

$$k_i^{out}(m) = \sum_{j=1}^{185} u_{i,j}(m) \quad (2.17)$$

e $u_{i,j}(m)$ indica se houve ou não movimentação entre os nós i e j no mês m e é definido como

$$u_{i,j}(m) = \begin{cases} 1 & , \text{ se } A_{i,j}(m) \geq 1, \forall i, j \\ 0 & , \text{ caso contrário} \end{cases} \quad (2.18)$$

onde $A_{i,j}(m)$ é a matriz de adjacência do mês m .

2.3 Resultados

2.3.1 Simulação do Espalhamento

Todas as simulações numéricas possuem dois parâmetros que definem a condição inicial, independente do modelo utilizado. O primeiro deles é a taxa de transmissão β e o segundo é o parâmetro $M \in 1, \dots, 185$ que indica o município onde o animal infectado é inserido. Todos os resultados aqui apresentados estão relacionados com esses dois parâmetros.

Figura (2.1) Prevalência média no final de 24 meses para os modelos de migração pendular e definitiva, variando a taxa de transmissão β . Cada curva corresponde a uma condição inicial M (município onde surgiu o primeiro animal infectado)

2.3.2 Tamanho da Epidemia

Calculamos e analisamos mais detalhadamente os tamanhos da epidemia variando a condição inicial M . Escolhemos um valor arbitrário de $\beta(0.45)$ que permite que haja espalhamento a outros municípios da rede. Na secção A.2 Material Suplementar, mostramos os resultados para um valor de β mais intenso (0.60), a fim de verificar o efeito de diferentes intensidades de transmissão.

Ordenamos os resultados com base no modelo de migração definitiva, da condição inicial M que produziu o maior espalhamento para a que produziu o menor espalhamento. Primeiro, observamos o espalhamento usando a proporção de municípios que contêm pelo menos um animal doente (figura 2.2). Plotamos os resultados para a prevalência média (figura 2.3).

Município onde aparece o primeiro caso

Figura (2.2) As barras correspondem à proporção média de municípios infectados com $\beta = 0.45$ e as barras de erro compreendem 95% dos resultados. O eixo x apresenta cada condição inicial M (município onde surgiu o primeiro animal infectado) e o inset apresenta todas as condições iniciais M .

Município onde aparece o primeiro caso

Figura (2.3) As barras correspondem à prevalência média com $\beta = 0.45$ e as barras de erro compreendem 95% dos resultados. O eixo x apresenta cada condição inicial M (município onde surgiu o primeiro animal infectado) e o inset apresenta todas as condições iniciais M .

De maneira geral, as simulações numéricas dos modelos de migração pendular e de migração definitiva não produzem as mesmas prevalências médias para as condições iniciais M e β . Contudo, como explicado anteriormente, as médias podem não ser a melhor

forma de comparação dos resultados, e para isso utilizamos o IC, descrito em Materiais e Métodos.

A evolução dos ICs está na figura 2.4, na qual cada linha corresponde a uma condição inicial do parâmetro M . Na figura 2.5, apresentamos uma representação gráfica do IC para a combinação simultânea das condições iniciais dadas por β e M .

Figura (2.4) Evolução do Índice de Concordância. Cada linha corresponde a uma condição inicial M (município onde surgiu o primeiro animal infectado).

Figura (2.5) Índice de Concordância ao final da simulação variando as condições iniciais. O eixo x corresponde à condição inicial M (município onde surgiu o primeiro animal infectado) e o eixo y ao valor assumido por β .

2.3.3 Taxa de transmissão ajustada

A taxa de transmissão β foi ajustada de maneira que, ao final das simulações (30 simulações para cada condição inicial, correspondente à introdução da doença em cada município), a média da distribuição da prevalência média corresponda à prevalência de Brucelose do estado de Pernambuco (1.39%; de Almeida et al. (2012)), como mostrado na figura 2.6. Desta forma, adotamos para o modelo de migração pendular a taxa de transmissão $\beta = 0.60$ e para o modelo de migração definitiva $\beta = 0.50$. A figura 2.6 compara as distribuições da prevalência média dos dois modelos de migração com os seus

respectivos β ajustados, sendo que cada ponto da distribuição corresponde à prevalência média de uma condição iniciais M .

Figura (2.6) Comparação da distribuição da prevalência média para cada condição inicial M (município onde surgiu o primeiro animal infectado). Taxa de transmissão ajustada para Migração Definitiva ($\beta = 0.50$) vs Migração Pendular ($\beta = 0.60$).

Calculamos os ICs nas condições acima e as figuras 2.7 e 2.8 apresentam os resultados. Ainda, como os resultados dos ICs da prevalência média são maiores nas taxas de transmissão ajustada (figura 2.7) do que das taxas não ajustadas (figura 2.4), calculamos os ICs para a prevalência local e os resultados são mostrados na figura 2.9.

Figura (2.7) Evolução do Índice de Concordância. Cada linha corresponde a uma condição inicial M (município onde surgiu o primeiro animal infectado). A taxa de transmissão para Migração Definitiva é $\beta = 0.50$ e para Migração Pendular é $\beta = 0.60$.

Figura (2.8) Índice de Concordância ao final da simulação variando a condição inicial M (município onde surgiu o primeiro animal infectado). A taxa de transmissão para Migração Definitiva é $\beta = 0.50$ e para Migração Pendular é $\beta = 0.60$.

Figura (2.9) Índice de Concordância para prevalência local ao final da simulação. Taxa de transmissão ajustada para Migração Definitiva ($\beta = 0.50$) vs Migração Pendular ($\beta = 0.60$). No eixo x está mostrado o município onde a doença foi introduzida e no eixo y em que foram comparadas as prevalências locais ao final das simulações dos dois modelos.

2.3.4 Medida de Centralidade

De todas as medidas de centralidade testadas (grau de saída, grau de saída médio, *betweenness* e *closeness*), o grau de saída médio ($\bar{k}_i^{out}$ - Equação 2.16) foi o que apresentou maior correlação com o tamanho da epidemia nos dois modelos.

As simulações apontam para uma alta correlação entre o $\bar{k}_i^{out}$ do município onde aparece o primeiro animal infectado com a prevalência média. Os gráficos da figura 2.10 mostram os resultados de correlação de cada modelo para diferentes taxas de transmissão β .

Além disso, a correlação entre o grau de saída médio no tamanho final da epidemia no modelo de Migração Pendular é influenciada pela taxa de transmissão, enquanto o mesmo não parece ser verdade no modelo de Migração Definitiva.

Figura (2.10) Gráfico de dispersão no qual cada ponto corresponde ao valor do grau médio de saída do município onde surgiu o primeiro animal infectado (condição inicial M) pela prevalência ao final da simulação. Os valores anotados são os resultados da correlação de Pearson.

2.4 Discussão

Os modelos de migração definitiva e de migração pendular produzem resultados muito diferentes. Assumindo que o modelo de migração definitiva representa de forma mais fidedigna o sistema de movimentação de animais, pode-se concluir que para as mesmas condições iniciais e parâmetros, o modelo de migração pendular, na média, subestima os resultados de prevalência e de proporção de municípios com animais infectados para o estudo do espalhamento de doenças crônicas.

As diferenças de um modelo para o outro também se estendem à classificação dos nós (no nosso caso os municípios) quanto ao seu potencial de gerar epidemias, tanto do ponto

de vista de prevalência como o de proporção de municípios contaminados. Além disso, as amplitudes dos resultados de prevalência pouco concordam.

Buscamos ajustar a taxa de transmissão β para que os modelos atingissem as mesmas prevalências médias ao final da simulação (estatisticamente significativa), e, mesmo com essa condição, para as mesmas condições iniciais M , os modelos apresentaram pouca concordância das amplitudes dos intervalos de prevalência.

Estes resultados deixam claro que os modelos possuem dinâmica de espalhamento diferentes e essas diferenças são acentuadas com a rede real de movimentação de animais, não permitindo que estes modelos sejam intercambiáveis.

Do ponto de vista epidemiológico, apesar do modelo de migração pendular possuir menor custo computacional e não necessitar de informações censitárias precisas dos nós, suas simplificações comprometem os resultados e podem levar as autoridades responsáveis pelo controle e vigilância epidemiológica a políticas menos eficazes. Uma comparação mais profunda dos modelos estocásticos de migração definitiva e de migração pendular, que dá suporte aos resultados acima discutidos, está documentada na seção **A** do Material Suplementar.

O outro aspecto importante é que o posto (rank) do potencial de disseminação de doenças de um município pode ser muito diferente dependendo do critério usado para a classificação. Por exemplo, Recife assume o posto 73 caso seja usada a prevalência para a classificação e assume o posto 9 se for usada a proporção de municípios com pelo menos um animal contaminado (figuras 2.2 e 2.3).

De qualquer maneira, na rede de comercialização de animais do estado de Pernambuco verifica-se que os municípios que recebem o primeiro animal infectado da rede e que mais contribuem para a prevalência estão geograficamente espalhados (não de forma uniforme) pelo Estado. Usando os resultados produzido pelo modelo de migração definitiva, a figura 2.11 descreve esta observação.

A localização destes municípios se aproxima à localização dos arcos mais intensos na rede (isso pode ser verificado na figura A.5 do Material Suplementar, observando as setas mais opacas e espessas). Concordando com esta observação, a correlação da prevalência média com o $\bar{k}_i^{out}$ (grau médio de saída) indica que esta medida de centralidade é um potencial candidato para a identificação de nós que podem gerar grande risco em rede de comercialização de animais.

Figura (2.11) Mapa do estado de Pernambuco. Destaque foi dado aos municípios que mais contribuem para a prevalência quando recebem o primeiro animal infectado da rede- modelo de migração definitiva (shapes de vias: OpenStreetMap).

Atualmente, há vários simuladores de espalhamento de doenças infecciosas em populações de animais, como o AusSpread (Garner and Beckett, 2005), NAADSM (Harvey et al., 2007) e InterSpread Plus (Stevenson et al., 2013). Esses simuladores podem ser considerados IBMs que têm como unidade de interesse grupos de animais, ou seja, simulam o espalhamento entre as unidades e não há uma descrição da dinâmica de espalhamento da doença dentro desses grupos.

Alguns destes softwares permitem que cada unidade de interesse (grupo de animais) tenham sua infectividade crescente ao longo do tempo para refletir o espalhamento dentro do grupo. Contudo, não há uma dinâmica que descreva o comportamento do espalhamento da doença dentro desses grupos. Uma das motivações do presente trabalho é utilizar uma dinâmica interna da doença no grupo por ser um fator importante a considerar (Dubé et al., 2007).

A comparação dos dois tipos de migração (pendular e definitiva) salientam a importância de expressar a dinâmica de espalhamento dentro dos grupos, que resulta em comportamentos complexos, como pode ser verificado no comportamento da prevalência apresentado nas simulações da seção A.1 Material Suplementar.

Vale lembrar que o modelo SI que utilizamos é uma simplificação da dinâmica de

doenças em redes de comercialização de animais. Por exemplo, não consideramos, explicitamente, aspectos demográficos relativos à dinâmica vital, tratamos a população como de tamanho constante durante o período estudado.

Estas simplificações foram feitas nesta primeira abordagem para que o esforço de modelagem fosse concentrado no estudo da dinâmica do espalhamento da doença. Em estudos futuros, é interessante incluir explicitamente a dinâmica vital e aumentar a complexidade do modelo para estudar o seu efeito. Contudo, do ponto de vista epidemiológico, o SI que criamos é capaz de evidenciar diferenças importantes entre os modelos de migração definitiva e pendular.

hybridModels 0.2.0: um pacote em R para simulação estocástica de espalhamento de doenças em redes dinâmicas

Resumo

As simulações de espalhamentos de doenças são tradicionalmente executadas sob as premissas resultantes da construção de equações diferenciais acopladas. Contudo, quando o cenário é de metapopulações, grande parte das soluções oferecidas por este método ignora a topografia dinâmica das subpopulações e a abordagem alternativa de construção de Modelos Baseados no Indivíduo (*Individual-Based Modeling* IBM), pode adicionar custo computacional e complexidade.

O modelo híbrido tem sido uma alternativa viável para o estudo do espalhamento de doenças em tais condições, pois, de certa maneira, equilibra as duas abordagens citadas acima numa só, dividindo-as em diferentes escalas: uma escala local, que trata as subpopulações com as premissas dos métodos tradicionais, e uma escala global que trata do contato entre estas subpopulações utilizando um IBM.

Apresentamos aqui uma maneira simples de gerar a evolução do espalhamento de doenças em redes dinâmicas através da linguagem para computação estatística de alto nível R e do pacote *hybridModels*. Como exemplo, construiremos um modelo SIR com duas condições iniciais diferentes.

3.1 Introdução

Modelos de equações diferenciais acopladas são tradicionalmente usados no estudo de espalhamentos de doenças. Carregam premissas que se adaptam às situações em que as populações são grandes e os indivíduos presentes nas mesmas estão bem misturados.

Embora eficientes mesmo em cenários complexos (Keeling, 2005), os modelos de equações diferenciais acopladas não descrevem suficientemente bem o comportamento de todos os sistemas.

Em muitas situações uma população se divide espacialmente formando subpopulações (metapopulação) e a comunicação entre essas subpopulações se dá de forma irregular, e.g., a rede de movimentação de animais (Dubé et al., 2008; Natale et al., 2009; Negreiros, 2010) nas quais há migração de animais de uma subpopulação para outra e que acontece de forma irregular no tempo e espaço, formando uma rede dinâmica de movimentação.

Nestes casos, os modelos de equações diferenciais acopladas podem ter suas premissas violadas de maneira que são restritivas ao uso do modelo. No caso de o modelo tratar a metapopulação com uma única população, a premissa de homogeneidade de contatos entre os indivíduos pode ser violada, pois as conexões entre as subpopulações pode assumir topologia que se distancia da mistura homogênea de indivíduos (Bigras-Poulin et al., 2006; Kao et al., 2007; Bigras-Poulin et al., 2007; Rautureau et al., 2010; Büttner et al., 2013).

No caso de o modelo descrever as subpopulações individualmente, as equações podem não capturar o comportamento dinâmico das migrações de indivíduos de uma subpopulação à outra.

Existe uma abordagem alternativa que consegue lidar com estas situações, conhecida por Modelo Baseado no Indivíduo (*Individual-Based Model* - IBM). Esta classe de modelos utiliza uma estratégia de baixo para cima, começa criando regras para o comportamento dos indivíduos e a partir da interação destes indivíduos tenta entender as propriedades que emergem do sistema (Grimm and Railsback, 2005; Grimm et al., 2005).

Um IBM tem uma construção mais flexível, mas, dependendo do grau de granularidade desejado para o modelo, ele cresce em complexidade: aumenta o número de parâmetros e a dificuldade de construção, comunicação e análise dos resultados (Osgood, 2007; Rahmandad and Sterman, 2008; Vincenot et al., 2011).

A resposta às dificuldades encontradas nas duas abordagens veio na forma de um modelo híbrido, que seria a união de um IBM com equações diferenciais acopladas, equilibrando a complexidade de um com as premissas do outro. Nesta abordagem, as subpopulações são tratadas como uma mistura homogênea de indivíduos e as migrações entre as subpopulações são tratadas pelo IBM.

Ou seja, usando a terminologia empregada em Vincenot and Moriya (2011), existe uma escala local na qual são empregadas as premissas utilizadas na formulação das equações diferenciais acopladas e existe uma escala global que é gerenciada pelo IBM. Pode-se,

ainda, dizer que a escala local é um submodelo dentro da estrutura do IBM, tornando o IBM um modelo híbrido.

De uma maneira ou de outra, as duas escalas são tratadas de forma estocástica, contudo, na escala local essa estocasticidade é um requisito do modelo em muitas situações.

As subpopulações podem conter uma quantidade de indivíduos que viola a premissa de que as simulações geradas pelas equações diferenciais acopladas são boas aproximações para o comportamento médio de populações grandes.

Nestes casos a estocasticidade e o aspecto discreto da população podem ter papel importante na evolução do sistema, e.g., como mostra a figura A.4 da secção A.1 do Material Suplementar.

Por conta disso, o pacote *hybridModels* não lida com a escala local usando equações diferenciais acopladas e sim com o algoritmo de simulação estocástica ou suas aproximações (Gillespie, 1976, 1977, 2001; Chatterjee et al., 2005; Cao et al., 2006; Gillespie, 2007) com a ajuda do pacote *GillespieSSA* (Pineda-krcch, 2008), que leva em conta a estocasticidade e o aspecto discreto do sistema.

O aspecto discreto da simulação estocástica concorda também com aspecto discreto do número de indivíduos que migram de uma subpopulação para outra, dispensando aproximações que podem influenciar na evolução da epidemia.

3.2 Metodologia

Descreveremos como os modelos são implementados seguindo de maneira aproximada o protocolo de Visão Geral, Conceitos de Design e Detalhes- ODD, Overview, Design concepts, and Details protocol Grimm et al. (2006, 2010)).

Um dos objetivos desse protocolo é dar clareza na comunicação de um IBM, tornando-os reproduzíveis. Aqui, ele será usado como suporte na implementação de modelos híbridos do pacote *hybridModels*, que são customizáveis na escala local, ou seja, permitem criar funções de propensão e demais objetos (Gillespie, 2007) que descrevem a dinâmica de espalhamento da doença dentro das subpopulações.

3.2.1 Propósito

A partir de uma determinada condição inicial e sob a estrutura de funções que descrevem o espalhamento da doença nas subpopulações, os modelos têm por objetivo estudar a evolução de uma epidemia numa rede dinâmica de movimentação de indivíduos, na qual não existe ou não é de interesse a identificação individual.

3.2.2 Entidades, Variáveis de Estado e Escalas

A subpopulação corresponde à entidade do modelo (indivíduo do IBM) e suporta as variáveis de estado que compõem as funções de propensão. Por exemplo, funções de propensão que descrevem o modelo compartimental SIR possuem as variáveis de estado S, I e R.

Estas variáveis descrevem o estado da subpopulação na escala local. Com as migrações entre as subpopulações, elas influenciam no estado das outras entidades produzindo o comportamento global.

Cada subpopulação corresponde a um nó da rede de movimentação, podendo ter comportamento único com relação à migração de indivíduos.

3.2.3 Visão Geral do processo e Rotina

As duas escalas (local e global) implementadas neste pacote são executadas alternadamente. Dadas as condições iniciais da simulação, as variáveis de estado de cada subpopulação são atualizadas com os dados de migração de indivíduos.

Em seguida, com base no método de simulação estocástica escolhido (Pineda-krch, 2008), é executada a simulação para os submodelos da escala local que tratam do espalhamento da doença dentro das subpopulações.

Concluída a simulação na escala local, as variáveis de estado de cada subpopulação são novamente atualizada com os dados de migração, seguindo a ordem cronológica em que aparecem.

O intervalo de tempo utilizado em cada etapa da escala local é o intervalo entre os momentos das movimentações de indivíduos.

3.2.4 Conceitos do Delineamento

3.2.4.1 Princípios Básicos

Os princípios que guiam os modelos híbridos são que a topologia da rede dinâmica de movimentação de indivíduos influencia no espalhamento de doenças (Shirley and Rushton, 2005; Vincenot and Moriya, 2011) e, além disso, as subpopulações permitem o uso de equações que assumem mistura homogênea dos contatos entre os indivíduos.

3.2.4.2 Emergência

O comportamento do espalhamento de doenças infecciosas em metapopulações emerge da forma com a qual cada subpopulação se conecta na rede onde está inserida. Contudo, não só a topologia da rede é importante no comportamento de espalhamento da doença, como também a interação da topologia com a dinâmica de espalhamento no interior das subpopulações.

3.2.4.3 Interação

A interação entre as subpopulações se dá com a migração de indivíduos que alteram as variáveis de estado de cada subpopulação, tanto nas subpopulações que tiveram imigrações, como nas que tiveram emigrações.

3.2.4.4 Estocasticidade

A estocasticidade está presente nas escalas global e local. Na escala local, a estocasticidade é dada pelo método de simulação numérica escolhido (Pineda-krch, 2008).

Na escala global a estocasticidade está na escolha aleatória de indivíduos que irão migrar e na escolha aleatória dos seus possíveis destinos.

3.2.4.5 Observação

É possível escolher o número de vezes que a simulação é executada e para cada execução são armazenado num *data frame* as variáveis de estado de cada subpopulação ao final de cada momento em que há registro de migração de indivíduos.

O *data frame* e outras informações relativas ao modelo criado (por exemplo, variáveis de estado, parâmetros e condições iniciais) são armazenadas num objeto de classe S3 denominado pelo pacote de *HM*.

3.2.5 Inicialização

A inicialização do modelo é regida, basicamente, pelas condições iniciais fornecidas pelo usuário, que se dão na forma de um vetor nomeado indicando o estado inicial das variáveis de estado das subpopulações.

O modelo usa essas informações para a iniciar as simulações, seguindo o que foi descrito no item 3.2.3.

3.2.6 Dado de entrada

Como já discutido, a evolução da epidemia é governada pela dinâmica dentro das subpopulações, porém, não exclusivamente por ela. Existem fatores externos às subpopulações que influenciam esta dinâmica e as variáveis de estado são alteradas por eles.

O comportamento dinâmico de migração de indivíduos entre as subpopulações refletem parcialmente estes fatores. Logo, o dado de entrada para os modelos simulados por este pacote são as conexões entre as subpopulações (migrações) na forma de um *data frame*, com as colunas descrevendo a subpopulação de origem, de destino e momento em que ela ocorreu.

3.2.7 Submodelo

O submodelo é determinado pelos seguintes objetos:

- **prop.func** vetor com as funções de propensão que descrevem o espalhamento nas subpopulações de um nó qualquer;
- **state.change.matrix** matriz de mudança de estado, descreve como as funções de propensão influenciam nas variáveis de estado;
- **model.parms** parâmetros do modelo.
- **state.var** vetor com as variáveis de estado.

Com eles é possível construir modelos responsáveis pela dinâmica de espalhamento na escala local.

3.3 Exemplos

Para ilustrar a configuração e execução de modelos híbridos através da linguagem para computação estatística de alto nível R (R Core Team, 2014) e com o pacote *hybridModels*, utilizaremos um modelo SIR aplicado a um pequeno fragmento anônimo da rede dinâmica real de comercialização de bovinos do estado de Pernambuco.

3.3.1 A rede de comercialização de bovinos

O fragmento da rede de comercialização de bovinos possui 43 estabelecimentos que, ao longo dos anos de 2012 e 2013, movimentaram entre eles 680 animais, distribuídos em 78 lotes, de acordo com o histograma 3.2.

Figura (3.1) Os círculos representam os estabelecimentos e as setas a direção da movimentação de bovinos. A rede é dinâmica, porém, as movimentações foram agregadas para gerar esta visualização. Os estabelecimentos em rosa correspondem aos casos iniciais de infecção da condição 1 do exemplo e os em amarelo a condição 2 (*Simulação do modelo 3.3.4*).

Figura (3.2) Histograma com o número de animais em cada lote movimentado.

Para cada um dos estabelecimentos calculamos os seguintes parâmetros de redes: cadeia de infecção de entrada e saída usando a rede dinâmica de movimentação e, com a rede estática apresentada acima, os graus de saída, entrada e total.

A cadeia de infecção de saída (*outgoing infection chain*) é definida como o número de estabelecimentos que podem ser alcançadas através da movimentação de animais partindo do um único estabelecimento, seja direta ou indiretamente. O cálculo desta medida considera que a rede é dinâmica, ou seja, é respeitado a sequência temporal das movimentações.

A cadeia de infecção de entrada é definida como o número de estabelecimentos que podem atingir direta ou indiretamente um determinado estabelecimento através da movimentação de animais, também respeitando a ordem temporal das movimentações.

O grau de entrada (saída) de um estabelecimento corresponde ao número de estabelecimentos que vendem (compram) bovinos para (de) esse estabelecimento.

Figura (3.3) Histograma dos graus de entrada (in), saída (out) e total dos estabelecimentos que compõem a rede.

Figura (3.4) Histograma das cadeias de infecção de saída (outgoing) e de entrada (ingoing).

Estes parâmetros, de maneira geral, auxiliam na identificação dos estabelecimentos mais prováveis de contraírem ou espalharem doenças infecciosas e no caso da cadeia de infecção, permitem também estimar o tamanho máximo da epidemia (Nöremark et al., 2011; Frössling et al., 2012; Büttner et al., 2013).

Contudo, estes parâmetros foram usados aqui para auxiliar na compreensão da topologia da rede e do comportamento dos estabelecimentos quanto à comercialização de animais.

Nota-se com a figura da rede estática 3.1 e com os histogramas 3.2, 3.3 e 3.4 que a rede que usamos nas simulações possui estabelecimentos com comportamentos de movimentação de animais distribuídos de maneira não uniforme.

Há estabelecimentos comercializando lotes com poucos animais, porém, por vezes, há lotes com muitos animais. Poucos estabelecimentos se conectam com muito nós da rede, a maioria possui poucas conexões. Essas características são comuns de rede de movimentação de animais (secção 3.1), o que torna este fragmento de rede interessante como exemplo.

3.3.2 A dinâmica local

Nós assumimos a dinâmica local descrita pelo modelo Suscetível-Infectado-Recuperado (SIR) com a taxa de transmissão dada por $\beta SI/N$, dependente da frequência. Neste modelo a imunidade é por toda a vida, as subpopulações são finitas, inicialmente de tamanhos iguais, porém, variável por conta das migrações de animais.

Embora o processo seja probabilístico, usaremos a notação de equações diferenciais abaixo para auxiliar na construção das funções de propensão e matriz de mudança de estados, que regem o espalhamento da doença.

$$\frac{dS_i}{dt} = -\beta S_i \frac{I_i}{N_i} \quad (3.1)$$

$$\frac{dI_i}{dt} = \beta S_i \frac{I_i}{N_i} - \gamma I_i \quad (3.2)$$

$$\frac{dR_i}{dt} = \gamma I_i \quad (3.3)$$

Este é um modelo compartimental para cada subpopulação $i = 1, \dots, 43$, onde S , I e R correspondem ao número de animais suscetíveis, infectados e recuperados, respectivamente.

3.3.3 *Input* do modelo

Para simular o modelo com a rede de comercialização de animais é preciso carregar o pacote e a base de dados que ele possui, seguindo os códigos a seguir.

```
library(hybridModels)
data(networkSample)
```

O *data frame* *networkSample* descreve as movimentações de bovinos entre os estabelecimentos, a tabela 3.1 descreve as variáveis que ele possui.

Tabela 3.1: Variáveis do *data frame networkSample*

Variável	Descrição
Finalidade	Tipo do estabelecimento de destino
Dia	O dia em que o movimento de animais ocorre
originID	Estabelecimento origem
destinyID	Estabelecimento destino
num.animais	Número de animais movimentados

Com a base carregada, o pacote *hybridModels* necessita que sejam informadas as variáveis que descrevem origem, destino, número de bovinos movimentados e a data da movimentação.

Além disso, deve-se construir as funções de propensão e a matriz de mudança de estado, identificando quem são as variáveis de estado. Estes dois objetos são construídos com base nas equações diferenciais 3.1, 3.2 e 3.3, como mostra o *script* a seguir.

```
var.names <- list(from = 'originID', to = 'destinyID', Time = 'Dia',
                  arc = 'num.animais')

prop.func <- c('beta * S * I / (S + I + R)', 'gamma * I')

state.var <- c('S', 'I', 'R')

state.change.matrix <- matrix(c(-1, 0, # S
                                1, -1, # I
                                0, 1), # R
                              nrow = 3, ncol = 2, byrow = T)
```

3.3.4 Simulação do modelo

A simulação do modelo exige, também, estabelecer os valores dos parâmetros e as condições iniciais do sistema, como descrito no *script* a seguir, no qual são estabelecidas duas condições iniciais.

```
model.parms <- c(beta = 1, gamma = 0.01)
init.cond <- rep(200, 43)
names(init.cond) <- paste('S',
                          unique(c(networkSample$originID,
                                   networkSample$destinyID)), sep = '')

# Condição inicial 1
init.cond1 <- c(init.cond, c(I36966 = 1, I36798 = 1))

# Condição inicial 2
init.cond2 <- c(init.cond, c(I37226 = 1, I37345 = 1))
```

Para o primeiro conjunto de simulações escolhemos como casos iniciais de infecção dois estabelecimentos com alto valor de cadeia de infecção de saída (estabelecimentos 36966 e 36798).

Para o segundo conjunto escolhemos como casos iniciais de infecção dois estabelecimentos com baixo valor de cadeia de infecção (estabelecimentos 37226 e 37345).

Alguns parâmetros dos estabelecimentos acima estão na tabela 3.2, a seguir.

Tabela 3.2: Medidas de Centralidade para os estabelecimentos escolhidos para conter os casos iniciais de infecção.

Condição Inicial	Estabelecimento	Cadeia de infecção		Grau	
		Saída	Entrada	Saída	Entrada
1	36966	19	1	1	0
	36798	18	1	1	0
2	37226	13	34	6	5
	37345	13	34	3	5

3.3.5 Resultados

Para cada condição inicial foram executadas 100 simulações, usando o método direto do pacote Pineda-krch (2008). As simulações estocásticas podem ser custosas computacionalmente, então, o pacote *hyridModels* permite paralelizá-las, neste exemplo foram utilizados quatro núcleos (o default é 'max', o máximo de núcleos que o computador possui).


```
# simulação da condição 1
resultados.Cond1 <- hybridModel(network = networkSample,
                                var.names = var.names,
                                model.parms = model.parms,
                                state.var = state.var,
                                prop.func = prop.func,
                                state.change.matrix = state.change.matrix,
                                init.cond = init.cond1,
                                sim.number = 100, num.cores = 4)

# simulação da condição 2
resultados.Cond2 <- hybridModel(network = networkSample,
                                var.names = var.names,
                                model.parms = model.parms,
                                state.var = state.var,
                                prop.func = prop.func,
                                state.change.matrix = state.change.matrix,
                                init.cond = init.cond2,
                                sim.number = 100, num.cores = 4)
```

As figuras 3.5, 3.6, 3.7 e 3.8, foram geradas pela função genérica *plot* como mostra o um fragmento do *script*.

```
# Resultados da condição 1
plot(resultados.Cond1, plot.type = 'subpop.mean')
plot(resultados.Cond1, plot.type = 'pop.mean')

# Resultados da condição 2
plot(resultados.Cond2, plot.type = 'subpop.mean')
plot(resultados.Cond2, plot.type = 'pop.mean')
```

Figura (3.5) Condição inicial 1: (a) Número médios de indivíduos de cada subpopulação. (b) Número médios de indivíduos da população.

Figura (3.6) Condição inicial 2: (a) Número médios de indivíduos de cada subpopulação. (b) Número médios de indivíduos da população.

Usando as mesmas condições iniciais, alteramos o valor da taxa de transmissão β de 1 para 0.1. Os resultados estão nas figuras a seguir.

Figura (3.7) Condição inicial 1 com $\beta = 0.1$: (a) Número médios de indivíduos de cada subpopulação. (b) Número médios de indivíduos da população.

Figura (3.8) Condição inicial 2 com $\beta = 0.1$: (a) Número médios de indivíduos de cada subpopulação. (b) Número médios de indivíduos da população.

3.4 Discussão

Usando um fragmento anônimo de uma rede dinâmica de comercialização de bovinos, mostramos como customizar e simular modelos híbridos de epidemia. Buscamos, também, destacar o papel da rede dinâmica no comportamento do espalhamento da doença.

Este comportamento é importante nos modelos aplicados ao estudo de epidemias, pois, por exemplo, fornece informações que ajudam na identificação de estabelecimentos que podem oferecer maior risco para o restante da rede de comercialização ou gerar as maiores epidemias.

Para tratar deste aspecto e exemplificar a complexidade que a rede traz à evolução da epidemia, foram inseridos os casos iniciais de animais doentes em estabelecimentos que ocupavam diferentes posições na rede de comercialização.

Na condição inicial 1 estes estabelecimentos eram mais isolados na rede, apesar de possuírem valores maiores de cadeia de infecção de saída. Já na condição inicial 2 foram escolhidos estabelecimentos que ocupavam posições mais centrais (figura 3.1).

Nota-se que a condição 1 produz uma epidemia maior na média, dada uma taxa de transmissão alta ($\beta = 1$). Com a taxa de transmissão menor ($\beta = 0.1$), a condição 2 (estabelecimentos que possuíam casos iniciais de infecção eram mais conectados e com cadeias de saída menores que na condição 1) gera uma epidemia maior na média.

Os resultados mostram que classificar a importância do estabelecimento na evolução da epidemia depende de uma combinação de, pelo menos, sua posição na rede bem como do submodelo aplicado na escala local.

Logo, este pacote tem por objetivo ajudar na criação de modelos híbridos que contribuam nesta investigação e outras que porventura se beneficiem deste paradigma.

3.5 Desenvolvimento Futuro

Um gargalo no desempenho das simulações está na implementação usada do algoritmo estocástico de simulação, que atualmente estão implementada na linguagem *R* (Pineda-krch, 2008). Logo, uma direção a ser tomada no desenvolvimento futuro do pacote é a implementação de funções que executem mais eficientemente a dinâmica local.

Atualmente, o pacote está implementado de maneira que lida com equações customizáveis na escala local, contudo, permite apenas uma única forma de interação entre os nós, que é a migração. Um próximo passo no desenvolvimento do pacote está na possibilidade de permitir outras formas de interação entre os nós da rede.

Potencial das feiras de animais na transmissão de doenças infecciosas

Resumo

A movimentação de animais de produção é fortemente impulsionada pelo comércio e este comportamento contribui de forma significativa na transmissão de doenças infecciosas. O estado de Pernambuco conta com feiras de animais intermediando essa comercialização. Com base nos dados de movimentação de animal do Estado entre os anos de 2012 e 2013, verificamos que 63 feiras cadastradas são responsáveis por 27,44% dos registros de movimentação, numa rede com aproximadamente 98 mil estabelecimentos.

O objetivo deste trabalho foi estudar a importância das feiras de animais do ponto de vista epidemiológico, para isso calculamos a cadeia de infecção e realizamos simulações estocásticas de espalhamento de doenças em uma amostra da rede dinâmica de movimentação de animais do estado de Pernambuco. Desenvolvemos a função que calcula e recupera a cadeia de infecção e simulamos um modelo híbrido de espalhamento de doença com o pacote *hybridModels* da linguagem de computação estatística R.

Os cálculos com as cadeias de infecção indicam que as feiras de animais do estado de Pernambuco possuem grande potencial de receber ou disseminar doenças, estão entre os maiores do Estado. Ainda, num cenário hipotético no qual não houvesse feiras de animais, observamos uma desintegração da rede de movimentação de animais, o que implica que as feiras estão entre as maiores responsáveis pela comunicação direta e indireta entre os estabelecimentos de Pernambuco.

As simulações numéricas corroboram com os resultados das cadeias de infecção quanto ao papel da feira na transmissão de doenças infecciosas e, com base nas análises realizadas, fica evidente que para o estado de Pernambuco as feiras estão entre os mais importantes nós da rede de movimentação de animais para a vigilância e controle epidemiológico.

4.1 Introdução

A movimentação de bovinos no estado de Pernambuco é fortemente impulsionada pelo comércio de animais, como acontece em diferentes regiões do Brasil e do mundo, e este comportamento tem papel importante na transmissão de doenças entre subpopulações de animais (Gilbert et al., 2005; DEFRA, 2002; Scudamore and Harris, 2002).

No entanto, diferente do que acontece em outros Estados do Brasil (e.g., Mato Grosso-Negreiros (2010)), o estado de Pernambuco conta com feiras que movimentam grande quantidade de animais.

De acordo com a percepção dos funcionários da Agência de Defesa e Fiscalização Agropecuária de Pernambuco (ADAGRO-PE), responsáveis em promover e executar a defesa sanitária animal e vegetal, o controle e a inspeção de produtos de origem agropecuária, as feiras são importantes na comercialização de animais no estado de Pernambuco.

Elas são realizadas regularmente no Estado e reúnem animais de diferentes proprietários num espaço limitado que permite os animais serem avaliados pelo público da feira e comercializados, podendo, então, o animal retornar para a sua propriedade de origem ou não.

As movimentações de bovinos são registradas por via de Guias de Trânsito Animal (GTA) e a análise inicial das guias, apresentada a seguir, aponta para este cenário no qual as feiras contribuem de forma significativa para comercialização de animais.

A base de GTAs inclui inúmeras variáveis como dia da movimentação, finalidade, número de animais movimentados, entre outras, totalizando 711507 registros de movimentação durante os anos de 2012 e 2013.

A variável que determina a finalidade da movimentação permite estudar o perfil das feiras do estado de Pernambuco. Esta variável assume 16 categorias que foram agrupadas como descrito na tabela 4.1 para ter uma visão mais clara do potencial das feiras no Estado.

As movimentações de animais de maior interesse são as registradas com as finalidades Fazenda, Feiras de Animais e Frigorífico. A representatividade dessas movimentações está expressa na tabela 4.2, na qual verifica-se que estas finalidades correspondem à 99.829% dos movimentos de animais.

Tabela 4.1: Variável finalidade

Finalidade	Finalidade Agrupada	GTA%
Cria/Engorda	Fazenda	42.164%
Feira de Animais	Feira de Animais	27.442%
Abate	Frigorífico	25.491%
Cria/Reprodução	Fazenda	4.351%
Retorno à Origem	Fazenda	0.377%
Esportes	Outros Eventos	0.102%
Exposição	Outros Eventos	0.056%
Leilão	Outros Eventos	0.008%
Atendimento Veterinário	Atendimento Veterinário	0.003%
Recria	Fazenda	0.002%
Lazer	Lazer	0.002%
Trabalho	Fazenda	0.001%
Ag. Com.	Ag. Com.	0.000%
Sacrifício Sanitário	Sacrifício Sanitário	0.000%
Pesquisa	Pesquisa	0.000%
Saída de Frigorífico/Abatedour	Fazenda	0.000%

Tabela 4.2: Variável finalidade

Finalidade Agrupada	GTA	GTA%
Fazenda	333668	46.896%
Feira de Animais	195253	27.442%
Frigorífico	181370	25.491%
Total	710291	99.829%

Entre os anos de 2012 e 2013 identificamos 98641 estabelecimentos (fazendas, feiras...) dentre os quais estão cadastradas 63 feiras, que são responsáveis pelas 27.442% das GTAs emitidas (tabela 4.2).

A figura 4.1 a seguir mostra o comportamento do volume de animais movimentados para as três finalidades: Fazenda, Feiras de Animais e Frigorífico, entre os anos de 2012 e 2013.

Figura (4.1) Movimentações de bovinos registradas via GTA nos anos de 2012 e 2013.

As distribuições anuais de GTAs que incluem a feira na movimentação por volume de animais movimentados estão nas figuras 4.2 e 4.3.

Figura (4.2) Distribuições de GTAs que incluem a feira na movimentação.

75% das feiras de animais movimentaram menos de 909 animais no ano de 2012 e menos de 1164 animais em 2013 (boxplots 4.3) e o número de feiras de animais cadastradas é de 61 e 40, respectivamente.

Figura (4.3) Boxplots do número de animais movimentados pelas feiras por mês e ano: (a) 100% das feiras. (b) Zoom na porção inferior da distribuição.

Temos que do ano de 2012 para o ano de 2013, o número de feiras cadastradas diminuiu e aumentou o volume de animais movimentados nestas feiras de animais.

Apesar da alteração no comportamento das feiras, os volumes de animais movimentados nos dois anos é expressivo, como mostra a figura 4.1, reforçando a visão dos funcionários da ADAGRO-PE sobre a importância das feiras na movimentação de animais.

É neste cenário que as feiras se tornam importantes não só para o comércio local, mas também no contexto epidemiológico.

O objetivo deste trabalho é investigar a importância das feiras de animais do ponto de vista epidemiológico, com o uso da cadeia de infecção e de simulações estocásticas de espalhamento de doenças em uma amostra da rede dinâmica de movimentação de animais.

4.2 Metodologia

Com a linguagem para computação estatística de alto nível R, desenvolvemos a função que calcula e recupera a cadeia de infecção e simulamos um modelo híbrido de espalhamento de doença com o pacote *hybridModels*.

4.2.1 Cadeia de Infecção

Existem dois tipos de cadeia de infecção: a de entrada e a de saída. A cadeia de infecção de entrada (*ingoing infection chain*) é definida como o número de estabelecimentos que podem atingir direta ou indiretamente um determinado estabelecimento através da movimentação de animais. Esta medida indica o potencial risco de um estabelecimento receber animais infectados (Dubé et al., 2008; Nöremark et al., 2011; Büttner et al., 2013).

A cadeia de infecção de saída (*outgoing infection chain*) é definida como o número de estabelecimentos que podem ser alcançados através da movimentação de animais partindo de um estabelecimento, seja direta ou indiretamente. Conhecida também por *output domain* ou *accessible world*, esta medida foi utilizada em diferentes trabalhos com redes de movimentação animal (Dubé et al., 2009; Nöremark et al., 2011; Frössling et al., 2012) e é considerada a melhor estimativa para o máximo tamanho de uma epidemia e uma medida de potencial de transmissão de doenças.

O cálculo da cadeia de infecção considera que a rede é dinâmica, respeitando a sequência temporal das movimentações e garantindo a casualidade. Apesar da cadeia de infecção não ser uma medida de probabilidade, fornece uma estimativa do potencial que um estabelecimento tem de receber ou disseminar doenças.

4.2.2 Simulação de epidemia

Para estudar o comportamento da feira de animais numa situação de epidemia, aplicamos um modelo híbrido estocástico numa amostra da rede de comercialização de animais do estado de Pernambuco.

Para extrair essa amostra da base de GTAs, utilizamos alguns critérios, por exemplo, recentidade das movimentações e volume de animais movimentados. Estes dois critérios pressupõe que a amostra terá dados mais novos para a simulação e uma situação na qual uma epidemia pode ser favorecida pelas movimentações.

Outro critério foi escolher um período de dois meses de movimentações de animais. Este critério foi baseado no trabalho de Negreiros et al. (2009) no qual reporta que, na situação de emergência sanitária ocorrida em 2005 no Mato Grosso, os mecanismos de controle preconizados pela *World Organisation for Animal Health (OIE)* levaram aproximadamente dois meses para conter uma epidemia de febre aftosa.

Por fim, a amostra foi tratada de maneira que possuisse apenas uma feira de animais e foram recuperadas as fazendas que se ligam a ela direta ou indiretamente.

A amostra possui 168 estabelecimentos que emitiram 318 GTAs no período de julho a agosto de 2013, o de maior movimentação (figura 4.1). A distribuição de número de animais movimentados por GTA está na figura 4.4 e a rede estática dessa amostra está na figura 4.5.

Figura (4.4) Distribuições do número de animais por GTA.

Figura (4.5) Os círculos representam os estabelecimentos e as setas, a direção da movimentação de bovinos. A rede é dinâmica, porém, as movimentações foram agregadas para gerar esta visualização. O estabelecimento em rosa corresponde à feira, e os demais às fazendas (em amarelo está a fazenda escolhida para a segunda condição inicial das simulações estocásticas).

4.2.2.1 Modelo híbrido

O cenário da rede de comercialização de animais é o de metapopulação, no qual os estabelecimentos compõem as subpopulações. O modelo híbrido é uma alternativa viável para a simulação de epidemias neste cenário (Vincenot et al., 2011; Vincenot and Moriya, 2011; Natale et al., 2009; Keeling et al., 2010) e trata a metapopulação em duas escalas: uma local, que trata as subpopulações como um mistura homogênea de animais, e uma escala global que trata do contato entre estas subpopulações utilizando um modelo baseado no indivíduo (*Individual-Based Model* - IBM).

Descreveremos o modelo implementado seguindo de maneira aproximada o protocolo

de Visão Geral, Conceitos de Design e Detalhes- ODD, Overview, Design concepts, and Details protocol, Grimm et al. (2006, 2010)).

Propósito

A partir de uma determinada condição inicial e sob a estrutura de funções que descrevem o espalhamento da doença nas subpopulações, o modelo tem por objetivo estudar a evolução de uma epidemia na amostra da rede dinâmica de movimentação de bovinos, na qual não existe a identificação individual.

Entidades, Variáveis de Estado e Escalas

A subpopulação corresponde aos estabelecimentos (fazendas e feira de animais) que possuem as seguintes variáveis de estado que compõem as funções de propensão: S, I e R (suscetível, infectado e recuperado).

Estas variáveis descrevem o estado da subpopulação na escala local. Com as migrações entre as subpopulações, elas influenciam no estado das outras entidades produzindo o comportamento global.

Visão Geral do processo e Rotina

As duas escalas (local e global) são executadas alternadamente. Dadas as condições iniciais da simulação, as variáveis de estado de cada subpopulação são atualizadas com os dados de migração de bovinos.

Em seguida, com base o método direto de simulação estocástica (Pineda-krcch, 2008), é executada a simulação para o submodelo da escala local, que trata do espalhamento da doença dentro dos estabelecimentos.

Concluída a simulação na escala local, as variáveis de estado de cada subpopulação são novamente atualizadas com os dados de migração, seguindo a ordem cronológica em que aparecem.

O intervalo de tempo utilizado em cada etapa da escala local é o intervalo entre os momentos das movimentações de bovinos.

Conceitos do Delineamento

Os princípios que guiam os modelos híbridos são que a topologia da rede dinâmica de movimentação de animais influencia no espalhamento de doenças (Shirley and Rushton, 2005; Vincenot and Moriya, 2011) e, além disso, os estabelecimentos permitem o uso de equações que assumem mistura homogênea dos contatos entre os animais.

O comportamento do espalhamento de doenças infecciosas em metapopulações emerge da forma com a qual cada estabelecimento movimenta os seus animais. Contudo, não só a topologia formada por essas movimentações é importante no espalhamento da doença, a interação da topologia com a dinâmica de espalhamento no interior das subpopulações influencia na dinâmica da epidemia (3.4).

Estocasticidade

A estocasticidade está presente nas escalas global e local. Na escala local, a estocasticidade é dada pelo método direto de simulação numérica (Pineda-krch, 2008).

Na escala global a estocasticidade está na escolha aleatória de indivíduos que irão migrar de um estabelecimento a outro.

Observação

São observadas as variáveis de estado de cada estabelecimento ao longo do tempo de simulação.

Inicialização

A inicialização do modelo é regida pelas variáveis de estado de cada estabelecimento. Simulamos duas condições iniciais, na primeira delas assumimos que a feira recebeu um lote com cinco animais infectados anterior aos dados de movimentação da amostra. Na segunda condição assumimos que o lote com cinco animais doentes foi recebido pela fazenda que não tem contato direto com a feira de animais da rede (figura 4.5).

O tamanho do lote de animais infectados recebido pela feira e pela fazenda foi calculado com base nos histogramas da figura 4.4, no qual verifica-se que o tamanho médio de um lote é de, aproximadamente, cinco animais.

Dado de entrada

O dado de entrada são as migrações de animais entre as subpopulações representadas pelas GTAs da amostra.

Submodelo

O submodelo e os parâmetros escolhidos para tratar da simulação do espalhamento da doença na escala local é uma adaptação do modelo para febre aftosa encontrado em Ferreira (2000).

Embora o processo seja probabilístico, usaremos a notação de equações diferenciais determinísticas para expressar as taxas esperadas de mudança (equações 4.1, 4.2 e 4.3), com o intuito de simplificar o entendimento.

Vale lembrar que estas equações descrevem o comportamento médio de um sistema com população infinitamente grande, contudo, o modelo estocástico utilizado trata de um sistema com subpopulações finitas.

$$\frac{dS_i}{dt} = \mu N_i - \beta S_i I_i - \mu S_i + \delta R_i + \alpha I_i \quad (4.1)$$

$$\frac{dI_i}{dt} = \beta S_i I_i - (\gamma + \mu + \alpha) I_i \quad (4.2)$$

$$\frac{dR_i}{dt} = \gamma I_i - (\delta + \mu) R_i \quad (4.3)$$

onde i representa o estabelecimento $i = 1, \dots, 168$ e S , I e R correspondem ao número de animais suscetíveis, infectados e recuperados, respectivamente.

Trata-se de um modelo compartimental cujos parâmetros estão descritos na tabela 4.3. Assumimos que a população não varia, por isso as taxas de natalidade e mortalidade são as mesmas e os casos letais de febre aftosa são repostos no compartimento de suscetíveis.

A taxa de transmissão β foi obtida com a relação $\beta = \frac{\gamma + \mu + \alpha}{S_i^*}$, os demais parâmetros e a estimativa para a população suscetível em equilíbrio (S^*) foi extraída de Ferreira (2000).

Tabela 4.3: Parâmetros do modelo compartimental SIR

Parâmetro	Descrição da taxa	valor (dia^{-1})
α	mortalidade (febre aftosa)	0,002
β	transmissão	1,517
δ	perda de imunidade	0,0027
γ	recuperação	0,1
μ	mortalidade e natalidade	0,0004

4.3 Resultados

4.3.1 Cadeia de infecção

Foi calculada a cadeia de infecção de saída e de entrada para as feiras que estão presentes na base de dados de GTAs e o resultado está representado nos histogramas 4.6.

Figura (4.6) Distribuições da cadeia de infecção das feiras.

Pelos histogramas, nota-se que muitas feiras de animais possuem cadeia de infecção de saída igual a 1. Este valor de cadeia de infecção de saída caracteriza feiras que estão fora do estado de Pernambuco, então, eliminamos estas feiras das análises.

O estado de Pernambuco possui, então, 45 feiras cadastradas na base de GTAs, que se comunicam direta ou indiretamente com 72066, que corresponde a 73.06% dos estabelecimentos da base de movimentação de animais.

Tratando apenas das feiras de animais que estão no estado de Pernambuco, geramos um novo histograma e o comparamos com o histograma das demais propriedades (figura 4.7).

Retirando as feiras da rede de movimentação de animais, a rede resultante possui a distribuição de cadeia de infecção mostrada na figura 4.8 e um sumário descritivo está na tabela 4.4.

Figura (4.7) Distribuições da cadeia de infecção. Feiras cadastradas e outros estabelecimentos.

Figura (4.8) Distribuições da cadeia de infecção. Com feiras e sem feiras.

Tabela 4.4: Estatística Descritiva das Cadeias de Infecção de Entrada e de Saída.

Cadeia de Infecção	Mín.	1º Q.	Mediana	Média	3º Q.	Máx
Entrada	0	1	1	75,17	4	14050
Saída	0	1	2	75,17	8	4361

4.3.2 Simulação da epidemia

Foram executadas 100 simulações para cada uma das duas condições iniciais. Na condição inicial 1, a feira de animais possui cinco animais infectados no início da simulação e na condição inicial 2 os cinco animais estão na fazenda indicada em amarelo na figura 4.5.

Verifica-se na figura 4.9 o número de fazendas atingidas pela doença em cada uma das condições e na figura 4.10 a evolução da media das variáveis de estado para a metapopulação.

Figura (4.9) Distribuições do número de fazendas que abrigaram ou abrigam animais infectados ao final das simulações para as duas condições.

Figura (4.10) Valor médio do número de Suscetíveis (S), Infectados (I) e Recuperados (R). (a) Condição Inicial 1. (b) Condição Inicial 2- as setas apontam para o momento em que animais vindos da fazenda inicialmente contaminadas atingem indiretamente a feira.

4.4 Discussão

Os valores das cadeias de infecção (figura 4.7) indicam que as feiras de animais do estado de Pernambuco possuem grande potencial de receber ou disseminar doenças, tanto quanto os maiores potenciais de outros estabelecimentos do Estado.

Estudamos, também, um cenário hipotético no qual não houvesse feiras de animais. O resultado que obtivemos mostra que as feiras de animais são as principais responsáveis pela comunicação direta e indireta entre os estabelecimentos de Pernambuco. Sem as feiras há uma desintegração da rede de movimentação de animais de forma significativa, como é mostrado nos histogramas da figura 4.8 e na tabela 4.4, inclusive, reforçando ainda mais a sua importância do ponto de vista epidemiológico.

Para exemplificar este cenário de desintegração da rede de movimentação, geramos com a amostra extraída da rede a figura 4.11a, que retrata as fazendas e a maneira com a qual estão conectadas à feira, e geramos a figura 4.11b que mostra os mesmos estabelecimentos, porém, excluindo as movimentações com a feira.

Figura (4.11) Trata-se da mesma rede da figura 4.5: (a) rede estática com as conexões da amostra preservadas. (b) foram eliminadas as conexões diretas com a feira de animais.

As simulações das condições iniciais 1 e 2 corroboram com os resultados das cadeias de infecção quanto ao papel da feira na transmissão de doenças infecciosas.

No intervalo de dois meses, a condição inicial 1 apresenta o potencial máximo da feira de animais, uma vez que nesta condição a simulação inicia com a feira possuindo animais infectados. Na média, esta condição atingiu 52 fazendas com animais doentes, o que corresponde à, aproximadamente, 31% das fazendas da amostra, o histograma 4.9 apresenta a distribuição dos resultados.

Na condição inicial 2, as simulações mostram que no momento em que a feira é atingida por um animal doente, ela é capaz de espalhar rapidamente a doença (figura 4.10), embora nem sempre essa condição é verificada nas simulações, como retrata o histograma 4.9: em 78% das simulações a doença chega a no máximo 2 (1%) fazendas e nos restantes 22% das simulações são atingidas, na média, 39 (23%) fazendas da amostra.

Embora a proporção de fazendas atingidas pela doença pareça relativamente pequena, não devemos esquecer que algumas destas fazendas movimentam animais com outras

feiras, o que, numa escala maior, implicaria num espalhamento da doença de forma ainda mais intensa.

Com base nas análises realizadas aqui, fica evidente que para o estado de Pernambuco as feiras são os mais importantes nós da rede de movimentação de animais para a vigilância e controle epidemiológico.

Conclusão Geral

As conclusões desta tese seguem itemizadas abaixo:

- Por conta das diferenças encontradas entre os modelos de migração (definitiva e pendular), a migração definitiva deve ser assumida na construção de modelos híbridos para o estudo de epidemias em redes de movimentação de animais.
 - Para as mesmas condições iniciais e parâmetros, o modelo de migração pendular, na média, subestima os resultados de prevalência e de proporção de municípios com animais infectados para o estudo do espalhamento de doenças crônicas.
 - As diferenças de um modelo para o outro também se estendem à classificação dos nós (no nosso caso os municípios) quanto ao seu potencial de gerar epidemias, tanto do ponto de vista de prevalência como o de proporção de municípios que possuem animais infectados. Além disso, as amplitudes dos resultados de prevalência pouco concordam.
 - Mesmo com ajuste na taxa de transmissão β para que os dois tipos de migração atingissem as mesmas prevalências médias ao final da simulação (estatisticamente significativa), os modelos de migração definitiva e pendular apresentaram pouca concordância das amplitudes dos intervalos de prevalência.
- A comparação dos dois tipos de migração (pendular e definitiva) salientam a importância de expressar a dinâmica de espalhamento dentro das subpopulações, que resultam em comportamentos complexos, verificado nas simulações da seção A.1 Material Suplementar.
- A importância do estabelecimento na evolução da epidemia depende de uma combinação de, pelo menos, sua posição na rede bem como do submodelo aplicado na escala local.

-
- Com base nas análises de cadeia de infecção e simulação de modelo híbrido, as feiras do estado de Pernambuco estão entre os nós mais importantes para a vigilância e controle epidemiológico.

Referências Bibliográficas

- Bigras-Poulin, M., Barfod, K., Mortensen, S., and Greiner, M. (2007). Relationship of trade patterns of the Danish swine industry animal movements network to potential disease spread. *Preventive veterinary medicine*, 80(2-3):143–165.
- Bigras-Poulin, M., Thompson, R. a., Chriel, M., Mortensen, S., and Greiner, M. (2006). Network analysis of Danish cattle industry trade patterns as an evaluation of risk potential for disease spread. *Preventive veterinary medicine*, 76(1-2):11–39.
- Büttner, K., Krieter, J., and Traulsen, I. (2013). Characterization of Contact Structures for the Spread of Infectious Diseases in a Pork Supply Chain in Northern Germany by Dynamic Network Analysis of Yearly and Monthly Networks. *Transboundary and emerging diseases*, (2000):1–12.
- Cao, Y., Gillespie, D. T., and Petzold, L. R. (2006). Efficient step size selection for the tau-leaping simulation method. *The Journal of chemical physics*, 124(4):044109.
- Chatterjee, A., Vlachos, D. G., and Katsoulakis, M. a. (2005). Binomial distribution based tau-leap accelerated stochastic simulation. *The Journal of chemical physics*, 122(2):024112.
- Coelho, F. C., Cruz, O. G., and Codeço, C. T. (2008). Epigrass: a tool to study disease spread in complex networks. *Source code for biology and medicine*, 3:3.
- de Almeida, E. C., de Freitas, A. A., Pontual, K. A. Q., Amaku, M., Dias, R. A., Ferreira, F., Gonçalves, V. S. P. a., Telles, E. O., Neto, J. S. F. J. E., Neto, J. S. F. J. E., Marvulo, M. F. V., Silva, J. C. R., de Almeida, E. C., de Freitas, A. A., Pontual, K. A. Q., Amaku, M., Dias, R. A., Ferreira, F., Gonçalves, V. S. P. a., Telles, E. O., Neto, J. S. F. J. E., Neto, J. S. F. J. E., Marvulo, M. F. V., and Silva, J. C. R.

- (2012). Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado de Pernambuco. In *Acta Scientiae Veterinariae*, volume 40, page s133.
- DEFRA (2002). Origin of the UK foot and mouth disease epidemic in 2001. Technical Report June, UK Department for Environment, Food and Rural Affairs (DEFRA).
- Dubé, C., Ribble, C., Kelton, D., and McNab, B. (2008). Comparing network analysis measures to determine potential epidemic size of highly contagious exotic diseases in fragmented monthly networks of dairy cattle movements in Ontario, Canada. *Transboundary and emerging diseases*, 55(9-10):382–392.
- Dubé, C., Ribble, C., Kelton, D., and McNab, B. (2009). A review of network analysis terminology and its application to foot-and-mouth disease modelling and policy development. *Transboundary and emerging diseases*, 56(3):73–85.
- Dubé, C., Stevenson, M. A., Garner, M. G., Sanson, R. L., Corso, B. A., Harvey, N., and Griffi, J. (2007). A comparison of predictions made by three simulation models of foot-and-mouth disease AIMS : To describe results of a relative validation exercise using. *New Zealand Veterinary Journal*, 55(6):280–288.
- Ferreira, F. (2000). *Dinâmica Espacial da Febre Aftosa em Bovinos: um modelo matemático*. PhD thesis, Univerdade de São Paulo.
- Frössling, J., Ohlson, A., Björkman, C., Håkansson, N., and Nöremark, M. (2012). Application of network analysis parameters in risk-based surveillance - Examples based on cattle trade data and bovine infections in Sweden. *Preventive veterinary medicine*, 105(3):202–208.
- Garner, M. G. and Beckett, S. D. (2005). Modelling the spread of foot-and-mouth disease in Australia. *Australian veterinary journal*, 83(12):758–66.
- Gilbert, M., Mitchell, a., Bourn, D., Mawdsley, J., Clifton-Hadley, R., and Wint, W. (2005). Cattle movements and bovine tuberculosis in Great Britain. *Nature*, 435(7041):491–496.
- Gillespie, D. T. (1976). A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions. *Journal of Computational Physics*, 22(4):403–434.
- Gillespie, D. T. (1977). Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. *The journal of physical chemistry*, 81(25):2340–2361.
- Gillespie, D. T. (2001). Approximate accelerated stochastic simulation of chemically reacting systems. *The Journal of Chemical Physics*, 115(4):1716.

- Gillespie, D. T. (2007). Stochastic simulation of chemical kinetics. *Annual review of physical chemistry*, 58:35–55.
- Grenfell, B. T., Bjørnstad, O. N., and Kappey, J. (2001). Travelling waves and spatial hierarchies in measles epidemics. *Nature*, 414(6865):716–23.
- Grimm, V., Berger, U., Bastiansen, F., Eliassen, S., Ginot, V., Giske, J., Goss-Custard, J., Grand, T., Heinz, S. K., Huse, G., Huth, A., Jepsen, J. U., Jørgensen, C., Mooij, W. M., Müller, B., Pe'er, G., Piou, C., Railsback, S. F., Robbins, A. M., Robbins, M. M., Rossmanith, E., Rüger, N., Strand, E., Souissi, S., Stillman, R. a., Vabø, R., Visser, U., and DeAngelis, D. L. (2006). A standard protocol for describing individual-based and agent-based models. *Ecological Modelling*, 198(1-2):115–126.
- Grimm, V., Berger, U., DeAngelis, D. L., Polhill, J. G., Giske, J., and Railsback, S. F. (2010). The ODD protocol: A review and first update. *Ecological Modelling*, 221(23):2760–2768.
- Grimm, V. and Railsback, S. F. (2005). *Individual-based Modeling and Ecology (Princeton Series in Theoretical and Computational Biology)*. Princeton University Press.
- Grimm, V., Revilla, E., Berger, U., Jeltsch, F., Mooij, W. M., Railsback, S. F., Thulke, H.-H., Weiner, J., Wiegand, T., and DeAngelis, D. L. (2005). Pattern-oriented modeling of agent-based complex systems: lessons from ecology. *Science (New York, N.Y.)*, 310(5750):987–91.
- Harvey, N., Reeves, A., Schoenbaum, M. a., Zagmutt-Vergara, F. J., Dubé, C., Hill, A. E., Corso, B. a., McNab, W. B., Cartwright, C. I., and Salman, M. D. (2007). The North American Animal Disease Spread Model: a simulation model to assist decision making in evaluating animal disease incursions. *Preventive veterinary medicine*, 82(3-4):176–197.
- Kao, R. R., Green, D. M., Johnson, J., and Kiss, I. Z. (2007). Disease dynamics over very different time-scales: foot-and-mouth disease and scrapie on the network of livestock movements in the UK. *Journal of the Royal Society, Interface / the Royal Society*, 4(16):907–16.
- Keeling, M. (2005). The implications of network structure for epidemic dynamics. *Theoretical population biology*, 67(1):1–8.
- Keeling, M. J., Danon, L., Vernon, M. C., and House, T. A. (2010). Individual identity and movement networks for disease metapopulations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(19):8866–8870.

- Keeling, M. J. and Rohani, P. (2008). *Modeling infectious diseases in humans and animals*. Princeton University Press.
- Natale, F., Giovannini, A., Savini, L., Palma, D., Possenti, L., Fiore, G., and Calistri, P. (2009). Network analysis of Italian cattle trade patterns and evaluation of risks for potential disease spread. *Preventive veterinary medicine*, 92(4):341–50.
- Negreiros, R. L. (2010). *Caracterização e análise da rede de movimento de bovinos no Estado de Mato Grosso*. PhD thesis, Universidade de São Paulo.
- Negreiros, R. L., Amaku, M., Dias, R. A., Ferreira, F., Cavalléro, J. a. C. M., and Ferreira Neto, J. S. (2009). Spatial clustering analysis of the foot-and-mouth disease outbreaks in Mato Grosso do Sul state, Brazil - 2005. *Ciência Rural*, 39(9):2609–2613.
- Nöremark, M., Håkansson, N., Lewerin, S. S., Lindberg, A., and Jonsson, A. (2011). Network analysis of cattle and pig movements in Sweden: measures relevant for disease control and risk based surveillance. *Preventive veterinary medicine*, 99(2-4):78–90.
- Osgood, N. (2007). Using traditional and agent based toolset for system dynamics: Present tradeoffs and future evolution. *System Dynamics*.
- Pineda-krch, M. (2008). GillespieSSA : Implementing the Stochastic Simulation Algorithm in R. *Journal of Statistical Software*, 25(12).
- R Core Team (2014). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- Rahmandad, H. and Sterman, J. (2008). Heterogeneity and Network Structure in the Dynamics of Diffusion: Comparing Agent-Based and Differential Equation Models. *Management Science*, 54(5):998–1014.
- Rautureau, S., Dufour, B., and Durand, B. (2010). Vulnerability of Animal Trade Networks to The Spread of Infectious Diseases: A Methodological Approach Applied to Evaluation and Emergency Control Strategies in Cattle, France, 2005. *Transboundary and emerging diseases*, 58:110–120.
- Scudamore, J. M. and Harris, D. M. (2002). Control of foot and mouth disease: lessons from the experience of the outbreak in Great Britain in 2001. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 21(3):699–710.
- Shirley, M. D. F. and Rushton, S. P. (2005). The impacts of network topology on disease spread. *Ecological Complexity*, 2(3):287–299.

- Stevenson, M. a., Sanson, R. L., Stern, M. W., O’Leary, B. D., Sujau, M., Moles-Benfell, N., and Morris, R. S. (2013). InterSpread Plus: a spatial and stochastic simulation model of disease in animal populations. *Preventive veterinary medicine*, 109(1-2):10–24.
- Strogatz, S. H. (2001). Exploring complex networks. *Nature*, 410(March):268–276.
- Vincenot, C. E., Giannino, F., Rietkerk, M., Moriya, K., and Mazzoleni, S. (2011). Theoretical considerations on the combined use of System Dynamics and individual-based modeling in ecology. *Ecological Modelling*, 222(1):210–218.
- Vincenot, C. E. and Moriya, K. (2011). Impact of the topology of metapopulations on the resurgence of epidemics rendered by a new multiscale hybrid modeling approach. *Ecological Informatics*, 6(3-4):177–186.
- Woolhouse, M. E. J., Shaw, D. J., Matthews, L., Liu, W.-C., Mellor, D. J., and Thomas, M. R. (2005). Epidemiological implications of the contact network structure for cattle farms and the 20-80 rule. *Biology letters*, 1(3):350–352.

Material Suplementar

A.1 Estudo com rede de três nós

Para dar suporte às diferenças encontradas entre os modelos de migração definitiva e migração pendular, nós criamos uma rede simplificada na qual destacamos três nós conectados em cadeia.

Construímos, também, um modelo determinístico de migração definitiva e comparamos com o modelo estocástico nesta rede simplificada. Assim destacamos aspectos importante dos modelos estocásticos na dinâmica da transmissão de agentes infecciosos em redes de comercialização de animais.

A rede simplificada é constituída por um compartimento externo e três nós ligados como apresentado na figura A.1. Nestes nós implementamos os modelos híbridos de migração pendular 2.2.2.1 e definitiva 2.2.2.2.

O compartimento externo não tem o comportamento de um nó comum, mas o consideramos um nó por motivos de simplificação e seu índice é $i = 0$. Na nossa rede ele envia animais infectados de acordo com as condições que criamos e serão apresentadas adiante.

Figura (A.1) Representação esquemática da rede simplificada. Destaque para os três nós e os arcos que os conectam. O compartimento externo corresponde à região sombreada em verde.

Vale ressaltar que eliminamos as equações auxiliares do modelo de migração definitiva 2.11, 2.12 e 2.13 construindo a movimentação de animais de maneira que preserve constante o número total de animais N_i de cada nó i , ou seja, a quantidade de animais que entram e saem de cada nó é a mesma ao longo das simulações.

O modelo determinístico de migração definitiva está descrito nas equações A.1 e A.2 a seguir.

Modelo determinístico de migração definitiva

$$\frac{dS_i}{dt} = -\beta S_i \frac{I_i}{N_i} + \alpha \frac{S_{i-1}}{N_{i-1}} - \alpha \frac{S_i}{N_i} \quad (\text{A.1})$$

$$\frac{dI_i}{dt} = +\beta S_i \frac{I_i}{N_i} + \alpha \frac{I_{i-1}}{N_{i-1}} - \alpha \frac{I_i}{N_i} \quad (\text{A.2})$$

Tabela A.1: Condições das movimentações de animais e os parâmetros utilizados nas simulações.

Notação	Valor atribuído e descrição
α	10/3
β	0.006
t_f	3600 (tempo de simulação em dias)
m	30 (intervalo de tempo entre movimentações em dias)
N_i	1000 (número de animais residentes)
n_i^{in}	100 (número de animais que entra no nó i)
$I_i(0)$	10 (condição inicial, $i = 1$)
$I_i^{out}(0)$	depende da condição do compartimento externo

A.1.1 Simulações Numéricas

As simulações estocásticas deste material suplementar foram executadas com o método direto para a solução exata do algoritmo de simulação estocástica (SSA, stochastic simulation algorithm, Gillespie (2007)).

Geramos duas condições diferentes de movimentação de animais. Na primeira delas o compartimento externo envia apenas animais suscetíveis à doença, $i_0^{out} = 0$, os resultados estão na figura A.2.

Na segunda condição o compartimento externo possui uma proporção de animais doentes que corresponde à média de animais doentes que existe nos três nós destacados, os resultados estão na figura A.3.

Figura (A.2) Comparação dos modelos de migração definitiva e pendular. Condição na qual o compartimento externo alimenta o nó 1 apenas com animais suscetíveis.

Figura (A.3) Comparação dos modelos de migração definitiva e pendular. Condição na qual o compartimento externo alimenta o nó 1 com animais suscetíveis e infectados.

Com o modelo determinístico de migração definitiva, descrito nas equações A.1 e A.2, usamos a condição na qual o compartimento externo envia apenas animais suscetíveis para o nó 1 e os resultados estão na figura A.4.

Figura (A.4) Modelos de migração definitiva estocástico (linhas cinzas) e determinístico (linha preta). Condição na qual o compartimento externo alimenta o nó 1 apenas com animais suscetíveis.

A.1.2 Prevalência e o comportamento estocástico

Os resultados mostram claramente a mudança de comportamento da prevalência e incidência nos três nós em relação aos diferentes tipos de compartimentos externos.

Quando o compartimento externo alimenta a cadeia de três nós apenas com animais suscetíveis, o modelo de migração pendular gera uma prevalência maior e atingindo o equilíbrio de maneira mais veloz se comparado ao modelo de migração pendular.

Uma vez que o compartimento externo alimenta a cadeia com animais infectados, o modelo de migração definitiva torna-se o modelo que mais rapidamente atinge o equilíbrio.

Generalizando estes aspectos e embora não tenhamos feito uma análise de sensibilidade com a taxa de transmissão β , podemos afirmar que no modelo de migração definitiva a velocidade de espalhamento da doença é muito sensível à combinação da taxa de transmissão e características da rede.

Ou seja, um nó terá sua incidência maior no modelo de migração definitiva do que no modelo de migração pendular uma vez que se encontre conectado com nós que enviem animais infectados. Caso contrário, sua prevalência pode seguir menor que a prevalência do modelo de migração pendular ou mesmo ir à zero. Isso gera duas consequências.

A primeira é resultado da possibilidade do modelo de migração definitiva permitir que um nó tenha prevalência zero após ter recebido animais infectados. Como consequência, na figura A.2 nota-se que o nó 2 pode se comportar como o nó 1. E o nó 3 pode se

comportar como os nós 1 e 2.

Outra consequência é que no modelo de migração definitiva na condição em que o compartimento externo apenas alimenta o nó 1 com animais suscetíveis (figura A.2) o nó 3 é o primeiro a atingir o equilíbrio, seguido dos nós 2 e 1. Na outra condição a ordem é inversa.

Essas duas consequências não são verificadas no modelo de migração pendular. Seu comportamento rígido, pouco sensível às combinações das taxas de transmissão e comportamento da rede externa, pode ser lido nas suas equações, onde o número de animais suscetíveis e infectados não se alteram com a movimentação. É alterado apenas a força de infecção pela presença dos termos $i_i n$.

Do ponto de vista epidemiológico, o modelo de migração definitiva mostra que a informação de prevalência sozinha não é suficiente para determinar em qual nó surgiu o primeiro animal infectado, pois um nó mais ao final da cadeia de espalhamento da doença pode assumir o comportamento do nós que abrigaram animais infectados previamente.

Todas as observações acima estão diretamente relacionadas à rede dinâmica e complexa de comercialização de animais do estado de Pernambuco. Nesta rede real, há muitos municípios altamente conectados (figura A.5), o que favorece o aumento da prevalência no modelo de migração definitiva quando comparada com o modelo de migração pendular.

Como última observação, vale ressaltar que alguns dos comportamentos do modelo estocástico discutido acima não é verificado numa simulação determinística. Embora o modelo determinístico trace trajetórias médias do comportamento da prevalência, ele não consegue adicionar a complexidade que o modelo estocástico oferece.

Por exemplo, não é possível deduzir do modelo determinístico simples os possíveis comportamentos da prevalência apresentados pelo modelo estocástico na figura A.4, na qual verifica-se no modelo estocástico pelo menos 2 trajetórias possíveis para a prevalência (dois atratores), enquanto o modelo determinístico apenas uma.

A.2 Resultados suplementares

A figura A.5 retrata três meses do ano de 2011 destas movimentações de animais (entrada e saída) através de setas (janeiro com 866 movimentações, junho com 913 e dezembro com 793). Quanto maior o número de animais movimentados de um município para outro, mais espessa e opaca é a seta.

Figura (A.5) Rede de comercialização de animais.

Com esta representação gráfica, é possível identificar visualmente as regiões onde o comércio de animais é mais intenso e regiões onde o volume de animais comercializado de um município para outro é maior.

A.2.1 Tamanho de epidemia

Para analisar o efeito de diferentes taxas de transmissão no tamanho da epidemia e na contribuição relativa dos municípios para o espalhamento da doença, foram feitas simulações para $\beta = 0.60$, mais intenso que o valor discutido no texto principal.

Ordenamos os resultados com base no modelo de migração definitiva, da condição inicial M que produziu o maior espalhamento para a que produziu o menor espalhamento. Primeiro, observamos o espalhamento usando a proporção de municípios que contêm pelo menos um animal doente (Figura A.6). Plotamos os resultados para a prevalência média (Figura A.7).

Comparando os resultados para proporção média de municípios infectados (figura A.6 para $\beta = 0.60$ e figura 2.2 para $\beta = 0.45$) e os resultados para prevalência média (figura A.7 para $\beta = 0.60$ e figura 2.3 para $\beta = 0.45$), nota-se que a taxa de transmissão β pode influenciar na classificação dos municípios que mais contribuem para o espalhamento quando

os mesmos introduzem a doença na rede. Observa-se que alguns municípios passam a ter um papel mais importante no espalhamento com o aumento da taxa de transmissão.

Duas possíveis explicações para esse comportamento são: primeiro, alguns nós mudam seu padrão de comercialização ao longo do tempo; segundo, a posição do município na rede interfere na sua importância para o espalhamento para diferentes taxas de transmissão.

Para a primeira hipótese, de maneira geral, para doenças com baixa transmissibilidade, um nó que tem decréscimo na comercialização de animais ao longo da série histórica tem menor potencial de disseminação da doença quando comparado com outro com características semelhantes e comportamento contrário de venda. Isso decorre da dinâmica interna no nó, que favorece o acúmulo de animais infectados ao longo do tempo. Um nó que comercializa apenas no primeiro mês, com β baixo, provavelmente venderá apenas animais suscetíveis e portanto a epidemia será pequena, comparada com a epidemia deflagrada por um nó (idêntico) que vende apenas no último mês, pois mesmo com β baixo, após 23 iterações este provavelmente terá muitos animais infectados em seu rebanho e portanto venderá muitos animais infectados. Com β elevado, esta situação se inverte, pois o primeiro nó venderá muitos animais infectados logo no primeiro mês, e estes espalharão a epidemia, enquanto o segundo nó terá apenas um mês para espalhar a epidemia, mesmo com todos os animais em seu rebanho infectados.

Para a segunda hipótese, com o aumento das taxas de transmissão, nós próximos a espalhadores importantes passam a atingir esses espalhadores com mais frequência, o que pode aumentar o tamanho da epidemia, e provocar epidemias maiores do que aquelas causadas por nós mais conectados mas que se encontram distantes de espalhadores importantes.

Figura (A.6) As barras correspondem à proporção média de municípios contaminados com $\beta = 0.6$ e as barras de erro compreendem 95% dos resultados. O eixo x apresenta cada condição inicial M (município onde surgiu o primeiro animal infectado) e o inset apresenta todas as condições iniciais M .

Figura (A.7) As barras correspondem à prevalência média com $\beta = 0.6$ e as barras de erro compreendem 95% dos resultados. O eixo x apresenta cada condição inicial M (município onde surgiu o primeiro animal infectado) e o inset apresenta todas as condições iniciais M .

A.3 Descrição do modelo segundo a ODD

Para descrever os modelos de migração definitiva e de migração pendular de modo mais detalhado, nós seguimos o protocolo de Visão Geral, Conceitos de Design e Detalhes-ODD, Overview, Design concepts, and Details protocol Grimm et al. (2006, 2010)).

As equações do modelo de migração pendular já foram descritas sucintamente em outros trabalhos (Natale et al., 2009; Grenfell et al., 2001; Coelho et al., 2008), contudo, apresentaremos aqui mais uma vez junto com o modelo de migração definitiva. Muitos aspectos dos dois modelos são semelhantes, então, no momento em que houver uma diferença entre os modelos, explicitaremos esta diferença.

Através da comparação da epidemia produzida pelos dois modelos de populações fragmentadas de animais, o nosso propósito é verificar se os resultados dos dois modelos são similares tanto no que se refere no tamanho da epidemia como na identificação dos municípios que oferecem maior risco na rede de comercialização de animais.

A.3.1 Propósito

Através da comparação da epidemia produzida pelos dois modelos de populações fragmentadas de animais, o nosso propósito é verificar se os resultados dos dois modelos são similares tanto no que se refere no tamanho da epidemia como na identificação dos municípios que oferecem maior risco na rede de comercialização de animais.

A.3.2 Entidades, Variáveis de Estado e Escalas

O município é a única entidade do modelo e cada município i é tratado como uma população que possui duas variáveis de estado: o número de animais suscetíveis $S_i(t)$ e o número de infectados $I_i(t)$.

Os animais de um município se comunicam com animais de outros municípios por meio da comercialização de animais que ocorre em tempo discreto a passos mensais mS . Essa movimentação de animais é armazenada na matriz de adjacência $A(m)$.

Assim, o espalhamento da doença na escala global se dá pela movimentação de animais entre nós em passos discretos m . O espalhamento na escala local (dentro do município) é simulado numericamente para um período de um mês em tempo contínuo.

A.3.3 Visão Geral do processo e Rotina

A dinâmica dos modelos se dá na seguinte ordem: primeiro, a matriz de adjacência $A(m)$ atualiza as variáveis de estado do modelo de migração definitiva e, no caso do modelo de migração pendular, atualiza o valor do parâmetro i_i^{in} (A.3.7.1 Modelo de Migração Pendular).

Em seguida, executamos o algoritmo τ -leap (Pineda-krch, 2008; Cao et al., 2006), aproximações para o algoritmo de simulação estocástica (Gillespie, 2007), para os submodelos da escala local que tratam do espalhamento da doença dentro dos municípios em tempo contínuo.

A.3.4 Conceitos do Delineamento

A.3.4.1 Princípios Básicos

O princípio mais importante na construção dos modelos é que a topologia da rede resultante da comercialização de animais influencia no espalhamento de doenças na escala global e o intenso comércio dentro de cada município (não representado explicitamente nos modelos) permite o uso de equações que assumem mistura homogênea dos contatos entre os animais.

Assumimos também que no período de 24 meses o número de animais de cada município é constante para o modelo de migração definitiva, pois o modelo de migração pendular trata o número total de animais de cada município da mesma maneira.

A.3.4.2 Emergência

A prevalência local (escala local, dentro dos municípios) e global emergem da forma com a qual cada município se comporta na rede de comercialização de animais.

Os graus de entrada e saída dos municípios (k_i^{in} e k_i^{out}) podem variar imensamente e isso pode sugerir o quão importante um município é em relação aos demais em termos de comércio e, conseqüentemente, na transmissão de doenças. Não só o k_i^{in} e k_i^{out} do município i é importante, como seu efetivo e as características dos municípios com os quais comercializa.

A.3.4.3 Interação

A interação entre os municípios ocorre com base apenas no comércio. Essas interações são as únicas responsáveis pela transmissão de doenças na escala global (de um município para outro). É importante destacar que é exatamente o tipo de interação que diferencia o modelo de migração definitiva do de migração pendular.

No modelo de migração pendular os animais saem do município i vão para o município j no passo m , participam na dinâmica de espalhamento local do município i sem aumentar o efetivo de animais deste município e participam da dinâmica de espalhamento local do próprio município j , na prática, os animais nunca saem de seus municípios e só influenciam na transmissão. No caso do modelo migração definitiva, os animais trocam de residência.

A.3.4.4 Estocasticidade

Existe estocasticidade no modelo tanto na escala global quanto na escala local. Na escala local, a estocasticidade é dada pelo método de simulação numérica τ -leap (Pineda-krch, 2008; Cao et al., 2006).

Na escala global, os modelos possuem termos estocásticos para o espalhamento da doença. O número de animais infectados vendidos do município j para o município i é uma variável aleatória que está descrita na seção A.3.7.

A.3.4.5 Observação

Nós coletamos o número de animais infectados de cada município para todos os meses simulados. Usamos este número para gerar as prevalências e a proporção de municípios que apresentam pelo menos um animal doente.

A.3.5 Inicialização

No tempo $t = 0$ todos os 185 municípios do estado de Pernambuco têm $I_i(t) = 0$, exceto o município escolhido para receber um animal doente.

Coletamos os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para atribuir o número total de animais de cada município, uma vez que a rede de comercialização só traz a informação da movimentação de animais.

A.3.6 Dado de entrada

O dado de entrada corresponde à rede dinâmica de comercialização de animais. Como mencionado na seção A.3.2 Entidades, Variáveis de Estado e Escalas, a rede de comercialização é armazenada na matriz $A(m)$ e trata da comercialização de bovinos entre municípios disponibilizada pelo Agência de Defesa e Fiscalização Agropecuária de Pernambuco (ADAGRO-PE) no período de Janeiro de 2010 à Dezembro de 2011.

A.3.7 Modelos

Como já mencionado anteriormente, os dois modelos possuem duas escalas de transmissão que são divididas em escala local e global, nesta seção detalhamos os modelos SI de migração definitiva e migração pendular.

Embora tratar-se de simulações estocásticas, apresentamos os submodelos da escala local como equações diferenciais determinísticas para expressar as taxas esperadas de mudança. Dessa forma, acreditamos simplificar o entendimento, a comparação entre os modelos e sem perda substancial do comportamento esperado para o espalhamento da doença localmente. As equações escritas descrevem o comportamento médio de um

sistema com população infinitamente grande, contudo, o modelo estocástico utilizado trata de um sistema com populações finitas.

Ambos modelos tem o β como o parâmetro independente e diretamente relacionado com a velocidade de transmissão por unidade de tempo.

A.3.7.1 Modelo de Migração Pendular

A escala local do modelo de migração pendular pode ser representado pelas equações A.3 e A.3. A escala global é conduzida pela matriz de adjacência $A(m)$, que armazena a movimentação mensal $m = 1, \dots, 24$ e pelas equações A.5, A.6 e A.7. O $n_i n$ e o $i_i n$ são os termos que conectam a escala global com local.

Escala local

$$\frac{dS_i}{dt} = -\beta S_i \frac{I_i + i_i^{in}}{N_i + n_i^{in}} \quad (\text{A.3})$$

$$\frac{dI_i}{dt} = +\beta S_i \frac{I_i + i_i^{in}}{N_i + n_i^{in}} \quad (\text{A.4})$$

Escala global

$$n_i^{in} = \sum_{j=1}^{185} A_{i,j}(m) \quad (\text{A.5})$$

Termo estocástico da escala global:

$$i_{ij}^{out} \sim \text{Bin} \left(A_{i,j}(m), \frac{I_i(t)}{N_i(t)} \right) \quad (\text{A.6})$$

$$i_i^{in} = \sum_{j=1}^{185} i_{ji}^{out} \quad (\text{A.7})$$

onde i_i^{in} é o número de animais infectados que entram no município i no mês m . i_{ij}^{out} é o número de animais infectados que saem do município j para o i no mês m e n_i^{in} é o número de animais que entram no município i no mês m .

A.3.7.2 Modelo de Migração Definitiva

A escala local do modelo de migração definitiva pode ser representado pelas equações A.8 e A.9. A escala global é conduzida pela matriz de adjacência $A(m)$, dada pela movimentação mensal $m = 1, \dots, 24$ e, principalmente, pelas equações A.10, A.11 e A.12.

Para fazer as comparações entre os modelos, construímos também equações auxiliares (A.13, A.14 e A.15) para corrigir o número total de animais em cada município, tornando-o

constante ao longo da simulação.

Escala local

$$\frac{dS_i}{dt} = -\beta S_i \frac{I_i}{N_i} \quad (\text{A.8})$$

$$\frac{dI_i}{dt} = +\beta S_i \frac{I_i}{N_i} \quad (\text{A.9})$$

Escala global

$$S_i(m+1) = S_i(m) + s_i^{in} - s_i^{out} + \varsigma_i \quad (\text{A.10})$$

$$I_i(m+1) = I_i(m) + i_i^{in} - i_i^{out} + \varphi_i \quad (\text{A.11})$$

onde $S_i(m)$ e $I_i(m)$ correspondem, respectivamente, ao de animais suscetíveis e infectados do nó i no final do mês m e $S_i(m+1)$ e $I_i(m+1)$ correspondem, respectivamente, ao de animais suscetíveis e infectados do nó i início do mês $m+1$.

Termo estocástico da escala global:

$$i_i^{out} \sim \text{Hipergeom}(I_i, N_i, \sum_{j=1}^{185} A_{i,j}(m)) \quad (\text{A.12})$$

onde i_i^{out} corresponde ao número de animais infetados vendidos pelo município i no mês m . Esses animais são distribuídos aleatoriamente pelos municípios que compraram animais do município i . s_i^{in} e s_i^{out} são os números de animais suscetíveis que entram e saem do município i no mês m , respectivamente.

$$\Lambda_i = \sum_{j=1}^{185} A_{i,j}(m) - \sum_{j=1}^{185} A_{j,i}(m) \quad (\text{A.13})$$

$$\varsigma_i = \Lambda_i \frac{S_i(m) + s_i^{in} - s_i^{out}}{S_i(m) + s_i^{in} - s_i^{out} + I_i(m) + i_i^{in} - i_i^{out}} \quad (\text{A.14})$$

$$\varphi_i = \Lambda_i \frac{I_i(m) + i_i^{in} - i_i^{out}}{S_i(m) + s_i^{in} - s_i^{out} + I_i(m) + i_i^{in} - i_i^{out}} \quad (\text{A.15})$$

onde $\sum_{j=1}^{185} A_{i,j}(m)$ e $\sum_{j=1}^{185} A_{j,i}(m)$ são, respectivamente, o número de animais que saem e entram no município i no mês m . Os termos ς_i e φ_i o fazem o balanço do número de animais suscetíveis e infectados, respectivamente, mantendo constante a população do município i .