UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS DE RIBEIRÃO PRETO

LINDOMAR SOARES DOS SANTOS

**Modelos de efeito Allee e epidemiológicos de
tuberculose**

Ribeirão Preto
2013

LINDOMAR SOARES DOS SANTOS

**Modelos de efeito Allee e epidemiológicos de
tuberculose**

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia,
Ciências e Letras de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo como parte das
exigências para a obtenção do título de
Doutor em Ciências.

Área de Concentração:

Física Aplicada a Medicina e Biologia.

Orientador:

Prof. Dr. Alexandre Souto Martinez.

Ribeirão Preto

2013

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Santos, Lindomar Soares dos

Modelos de efeito Allee e epidemiológicos de tuberculose / Lindomar Soares dos Santos; orientador: Prof. Dr. Alexandre Souto Martinez. - - Ribeirão Preto, 2013.

155 p. : il.

Tese (Doutorado) - - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2013.

Inclui Bibliografia.

1. Modelos de agentes. 2. Tuberculose. 3. Modelos epidemiológicos. 4. Redes complexas. 5. Modelos de crescimento. 6. Funções logaritmo e exponencial generalizadas 7- Biomatemática. 8. Efeito Allee. 9. Políticas de saúde pública.

Nome: SANTOS, Lindomar Soares dos

Título: Modelos de efeito Allee e epidemiológicos de tuberculose

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: ____/____/____.

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

À minha avó, Domingas (*in memorian*), e aos meus pais, Waldemar e Maria.

Agradecimentos

Ao Prof. Alexandre Souto Martinez pela orientação, amizade e paciência. Sua dedicação visceral e solicitude irrestrita são hoje minhas referências de postura profissional e suas críticas, diretas e incisivas, se tornaram essenciais para que eu continue minha carreira acadêmica e me aprimore como indivíduo.

Ao governo canadense e ao *Canadian Bureau for International Education* pela concessão da bolsa do *Emerging Leaders in the Americas Program*, que me permitiu um estágio, e uma experiência inesquecível, de seis meses no *Department of Mathematics and Statistics* da *University of Guelph* no período de setembro de 2009 a fevereiro de 2010.

Ao Prof. Chris Bauch, da *University of Guelph*, por ter me recebido em seu grupo de pesquisa e por todo o cuidado, atenção e polidez com que fui tratado durante toda minha estadia naquele país. Seu apoio e supervisão foram de inestimável importância para a realização deste trabalho e para minha formação profissional.

Ao colega de laboratório Jean-Michel Tchuente por ter me hospedado em sua casa nas primeiras semanas após minha chegada em Guelph e por não ter medido esforços para que eu logo me aclimatasse.

À Nadia Williamson, do *Canadian Bureau for International Education*, por ter me permitido participar do *Science and Technology Study Tour*, organizado pelo *Foreign Affairs and International Trade Canada*, em Toronto em janeiro de 2010.

Aos amigos canadenses Connie e Paul por me acolherem de forma calorosa e prestativa e por terem se mostrado tão afetivos, mesmo não me conhecendo.

Ao Prof. Aquino Lauri Espíndola pela colaboração, amizade e por ter me incentivado e se mostrado presente nas vezes em que precisei.

Ao Prof. Marcelo Mulato pelo apoio durante o período em que coordenou o Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada a Medicina e Biologia.

Aos Profs.: Ubiraci Pereira da Costa Neves, Eder Rezende Moraes, Oswaldo Baffa Filho e Tabajara Pimenta Júnior pelo empenho demonstrado nas disciplinas que cursei e, em especial, ao Prof. Domingos Alves, com quem tive o prazer de cursar a disciplina “Técnicas de Modelagem Matemática Aplicadas à Epidemiologia”, que

representa meu primeiro contato com a modelagem de doenças infecciosas e que muito contribuiu para a realização deste trabalho.

Aos membros da banca do exame de qualificação do programa de pós-graduação, Profs.: Antonio Ruffino Netto, Ubiraci Pereira da Costa Neves e Evandro Eduardo Seron Ruiz pelas valiosas contribuições.

À Profa. Patrícia Nicolucci por ter me aceito como estagiário do programa PAE.

Às secretárias Nilza Marina Leoni e Sônia Aparecida Nali de Paula pela ajuda e atenção que recebi durante esses anos de doutoramento.

Ao funcionários do Serviço de Pós-Graduação: César Pereira Brites, Denise Aparecida Silveira, Maria Fabiana Cardoso Tavares e Maria Inês Joaquim por toda a ajuda e prestatividade.

Aos companheiros do Laboratório de Modelagem de Sistemas Complexos: Brenno Caetano Troca Cabella, Cristiano Roberto Fabri Granzotti, Enock de Almeida Andrade Neto, Fabiano Lemes Ribeiro, Fernanda Miranda de Oliveira, Fernando Meloni, Juliana Militão da Silva Berbert, Marcelo Alves Pereira, Natália Destefano, Olavo Henrique Menin, Rafael Fratucci, Rodrigo Silva González e Tiago José Arruda por toda ajuda que recebi e pela convivência cordial.

Aos colegas: Leandro Gutierrez Rizzi, Alessandra Tomal, Matheus Rodrigues de Mendonça, Jessica Colnaghi Fernandes, Raphael Aparecido Sanches Nascimento, Tobias Heimfarth, Guilherme de Oliveira Silva, Rafael Bertolini Frigori, Mirko Alva Sanchez e Mairon Marques dos Santos pelo convívio amistoso.

À minha família, em especial aos meus pais, Waldemar e Maria, e ao meu irmão Viumar, pela confiança inabalável e incondicional demonstrada em todas as fases da minha vida.

Aos amigos Edison e Simoni pela amizade comprovadamente sincera e por ainda serem minhas maiores referências de boa conduta.

Aos amigos Vanda, Ighor e Ingrid pela amizade e por me fazerem sentir tão bem quisto ao insistirem em me manter próximo.

Ao amigo José Ernesto pela amizade e pelo incentivo decisivo em uma época em que certos rumos pareciam distantes e improváveis.

A todos os que colaboraram para a realização deste trabalho e para o meu aprimoramento pessoal e profissional.

Ao Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada a Medicina e Biologia pela oportunidade e ao Departamento de Física pela infraestrutura.

À CAPES pelo suporte financeiro que me permitiu o trabalho regime de dedicação exclusiva.

“For myself, I am interested in science and in philosophy only because I want to learn something about the riddle of the world in which we live, and the riddle of man’s knowledge of that world. And I believe that only a revival of interest in these riddles can save the sciences and philosophy from an obscurantist faith in the expert’s special skill and in his personal knowledge and authority.”

Karl R. Popper

Resumo

SANTOS, L. S. **Modelos de efeito Allee e epidemiológicos de tuberculose**. 2013. 155 p. Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada a Medicina e Biologia) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.

A dinâmica de crescimento populacional de uma espécie é permeada pela relação entre as desvantagens da competição intraespecífica e os benefícios da presença de conspecíficos. Para muitas espécies, os benefícios da cooperação podem superar as desvantagens da competição. A correlação positiva entre tamanho populacional e adaptabilidade em populações muito pequenas é conhecida como efeito Allee demográfico. Apesar de haver modelos matemáticos isolados para os diferentes tipos de efeitos Allee, não há um modelo simples que os abranja e os conecte a modelos de crescimento mais gerais (como o de Richards). Propomos unificar modelos de efeitos Allee e o de crescimento de Richards em um modelo que permita um novo ponto de vista sobre o efeito Allee demográfico. Um exemplo do aumento das possibilidades descritivas de tal generalização é a emergência de mais de uma transição cooperação-competição quando considerado um caso particular desse novo modelo (Allee-Gompertz). Apesar da importância do crescimento populacional, a maioria dos modelos básicos de transmissão de doenças infecciosas considera o tamanho populacional constante ou adota simplificações pouco plausíveis. Nesta tese, mostramos as deficiências de um modelo compartimental dinâmico de tuberculose já consagrado e propomos um novo modelo com crescimento populacional logístico. Quando comparados, nosso modelo apresenta previsões mais pessimistas para a erradicação da doença a longo prazo quando testado com parâmetros que definem políticas de controle pouco eficientes. Realizamos tais previsões adotando estratégias de controle de países desenvolvidos e subdesenvolvidos. Visto que esses modelos compartimentais desprezam aspectos espaciais, desenvolvemos uma modelagem computacional de agentes, baseada no modelo proposto, com duas estruturas subjacentes: redes aleatórias e redes reais. A súbita emergência de tuberculose resistente a drogas como consequência de tratamentos ineficazes é também um resultado das implementações desses modelos em dois cenários distintos. Esses resultados são comparados com os do modelo compartimental e com os de um modelo de estrutura subjacente mais simples e, como novo resultado, surge nos dois modelos a possibilidade de erradicação da doença em menos de uma década após o início do tratamento. Esse resultado é possível desde que sejam adotadas estratégias eficientes de controle.

Palavras-chave: 1. Modelos de agentes. 2. Tuberculose. 3. Modelos epidemiológicos. 4. Redes complexas. 5. Modelos de crescimento. 6. Funções logaritmo e exponencial generalizadas 7- Biomatemática. 8. Efeito Allee. 9. Políticas de saúde pública.

Abstract

SANTOS, L. S. **Allee effect and epidemiological models for tuberculosis**. 2013. 155 p. Thesis (Ph.D. - Postgraduate program in Physics Applied to Medicine and Biology) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.

The one-species population growth dynamics is permeated by the relationship between the harms from the intraspecific competition and the benefits from the presence of conspecifics. For many species, the benefits from conspecific cooperation may outweigh the harms from competition. The positive correlation between population size and total fitness in very small population known as demographic Allee effect. Although there are isolated mathematical models for different types of Allee effects, there is not a simple model that covers and connects them to more general growth models (like Richards). We propose to unify models of Allee effects and the Richards growth one in a model that allows a new perspective on the demographic Allee effect. An example of the increased descriptive possibilities of such generalization is the emergence of more than one transition cooperation-competition when considering a particular case of this new model (Gompertz-Allee). Despite the importance of population growth, most basic models of infectious diseases transmission considers population size constant or adopts implausible simplifications. In this thesis, we show the shortcomings of a dynamic compartmental model of tuberculosis already established and we propose a new model with population logistic growth. When compared, our model provides more pessimistic forecasts for the eradication of the disease in the long term if it is tested with parameters that define inefficient control policies. We perform such predictions adopting control strategies from developed and underdeveloped countries. Since these compartmental model disregards spatial aspects, we developed a computational agent model, based on the proposed model, with two underlying structures: random networks and real networks. The sudden emergence of drug-resistant tuberculosis as a result of ineffective treatments is also a result from the implementations of these models in two distinct scenarios. These results are compared with the ones from a compartmental model and with the ones from a model with simpler underlying structure and, as a new result, the possibility of eradicating the disease in less than a decade after beginning the treatment appears on the two models. This result is possible adopting effective control strategies.

Key-words: 1. Agent models. 2. Tuberculosis. 3. Epidemiological models. 4. Complex networks. 5. Growth models. 6. Generalized logarithm and exponential functions. 7. Biomathematics. 8. Allee effect. 9. Public health policies.

Lista de Figuras

- 2.1 Comportamento de $p(t)$ para os seguintes valores de $\tilde{q}$: 0,0; 0,5; 1,0; 1,5 e 2,0. (a) Taxa de crescimento *per capita* $d \ln p(t)/dt$ em função de $p(t)$. (b) Comportamento da função generalizada, $p(t)$ em função de t 8
- 2.2 Taxa de crescimento *per capita* de populações que seguem o modelo de Richards. São apresentadas três diferentes curvas referentes: ao modelo de Gompertz ($\tilde{q} = 0$), ao modelo de Verhulst ($\tilde{q} = 1$) e a $\tilde{q} = 2$. A inclinação negativa das curvas caracteriza a competição intraespecífica. 12
- 2.3 Curvas de taxas de crescimento *per capita*. A linha contínua representa o crescimento logístico (sem efeito Allee), a linha tracejada e a pontilhada-tracejada representam o efeito Allee forte e fraco, respectivamente. Graficamente, o efeito Allee ocorre no intervalo em que a derivada da taxa de crescimento *per capita* com relação ao tamanho da população é positiva. No efeito Allee fraco, a curva da taxa de crescimento *per capita* tem um y -intercepto positivo. Diferentemente, a curva da taxa de crescimento *per capita* do efeito Allee forte apresenta um y -intercepto negativo e o Allee *threshold*, que delimita a transição entre a sobrevivência e a extinção da população. *Inset*: no lado esquerdo da linha vertical tracejada, os benefícios da cooperação superam as desvantagens da competição intraespecífica (efeito Allee). No lado direito da linha tracejada, a competição supera a cooperação. A taxa de crescimento é máxima quando o efeito da cooperação é balanceado pelo efeito da competição. 14

- 2.4 Dados para o boi almiscarado (*Ovibos moschatus*), nativo das regiões Árticas do Canadá, Groenlândia e Alasca. O gráfico mostra um caso especial entre o efeito Allee demográfico forte e o fraco, caracterizado pelo regime máximo de cooperação para uma população que atinge o limiar da extinção. Os dados referentes aos pontos do gráfico foram tomados diretamente do gráfico da Ref. [32], que usou uma base de dados com 1.198 séries temporais populacionais de grandes grupos taxonômicos e biomas. A linha contínua representa o ajuste feito no programa QtiPlot, versão 0.9.8.8-3, com a Eq. (2.16) e substituindo-se $p(\tau)$ por $N(\tau)$ para tornar explícitos os valores de K e K_A . Os parâmetros de ajuste são $A \simeq -1$, $\tilde{q} \simeq -0,2$, $K_A \simeq 2.362$ e $K \simeq 846$. Utilizando-se o método de Levenberg-Marquardt, foi obtido $R^2 \simeq 0,11$ 16
- 2.5 Contagem anual de marmotas de “vida livre” da Ilha de Vancouver (*Marmota vancouverensis*). Os dados referentes aos ponto no gráfico cobrem o período 1970 a 2007 e foram tomados diretamente do gráfico da Ref. [33]. O gráfico mostra um intervalo com correlação positiva entre a taxa de crescimento *per capita* e o tamanho da população - efeito Allee demográfico - e um y -intercepto negativo - efeito Allee forte. A linha contínua representa o ajuste feito com a Eq. (2.16) no programa QtiPlot, versão 0.9.8.8-3. Fixando-se $\tilde{q} = 1$, os parâmetros de ajuste são: $A \simeq -1,27$, $K_A \simeq 1.524$ e $K \simeq 186$. Utilizando-se o método de Levenberg-Marquardt, foi obtido $R^2 \simeq 0,55$ 19

- 2.6 Curvas de taxas de crescimento *per capita* para o modelo de efeito Allee *Gompertz-like*. O modelo produz uma correlação positiva entre o tamanho da população e o *fitness* para populações muito pequenas, característica do efeito Allee demográfico, mas $G(p)$ diverge à media que o tamanho da população tende a zero. Os parâmetros são $K = 100$, $K_A = 20$ e: (a) $A = -0,65$, (b) $A = -0,8$, (c) $A = -1,0$ e (d) $A = -1,5$. Em (a) e (b), as curvas são similares ao efeito Allee fraco convencional. Em (c), há uma transição similar àquela entre o efeito Allee forte e o fraco (Sec. 2.2). Em (d), um comportamento similar ao observado no efeito Allee forte, em que há um Allee *threshold*. 21
- 2.7 Os dois ramos reais da função W de Lambert $W(x)$, que satisfazem $W(x)e^{W(x)} = x$ (gráfico extraído da Ref. [34]). Para x real, o ramo principal $W(x)$ satisfaz $W(x) \geq -1$ e o segundo ramo $W_{-1}(x)$ satisfaz $W_{-1}(x) \leq -1$ 22
- 2.8 Curva de $G(p)$ do modelo de efeito Allee *Gompertz-like* com $-1 < A < -(K + K_A e^2)/K_A e^2$. Diferentemente de outros modelos de efeito Allee, há um intervalo com correlação negativa entre o tamanho da população e o *fitness* (um regime predominantemente competitivo) que precede o efeito Allee. À medida que a população aumenta, o efeito cooperativo supera a competição e leva ao efeito Allee. As transições competição-cooperação ocorrem em p_{cmin} e p_{cmax} . Os tamanhos de população p_{cmin} e p_{cmax} delimitam o intervalo em que o efeito Allee ocorre – quando o efeito cooperativo supera a competição – e estão relacionados ao mínimo e ao máximo P_{cmin} e P_{cmax} , respectivamente. O ponto de inflexão p_{inf} indica a mudança de concavidade da curva no regime de cooperação (efeito Allee). 24
- 3.1 Esquema com as taxas de recuperação, γ , e mortalidade, μ , de indivíduos do compartimento dos infecciosos. O valor do $pmi = 1/(\gamma + \mu)$ é igual ao tempo médio de permanência de um indivíduo no compartimento dos infecciosos. 32

- 3.2 Esquema do modelo *SIS*, em que $\tau_0\alpha$ é a taxa de infecção de indivíduos susceptíveis, γ é a taxa de retorno de indivíduos infecciosos aos estado susceptível, π é a taxa de natalidade, ψ é a taxa de mortalidade devido à doença e μ é a taxa de mortalidade devido a outros fatores. A grandeza η é chamada coeficiente de ação das massas e w é o parâmetro que define o tipo de incidência do modelo, de forma que $w = 1$ define a incidência de ação das massas e $w = 0$ a incidência padrão. 34
- 3.3 Esquema do modelo *SIRS*, em que $\tau_0\alpha$ é a taxa de infecção de indivíduos susceptíveis, γ é a taxa de recuperação de indivíduos infectados, κ é a taxa de retorno de indivíduos recuperados ao estado susceptível, π é a taxa de natalidade, ψ é a taxa de mortalidade devido à doença e μ é a taxa de mortalidade devido a outros fatores. A grandeza η é chamada coeficiente de ação das massas e w é o parâmetro que define o tipo de incidência do modelo, de forma que $w = 1$ define a incidência de ação das massas e $w = 0$ a incidência padrão. 39
- 3.4 Esquema do modelo *SEIR*, em que $\tau_0\alpha$ é a taxa de infecção de indivíduos susceptíveis, ϵ é a taxa com que indivíduos expostos se tornam infecciosos, γ é a taxa com que indivíduos infecciosos se recuperam, π é a taxa de natalidade, ψ é a taxa de mortalidade devido à doença e μ é a taxa de mortalidade devido a outros fatores. A grandeza η é chamada coeficiente de ação das massas e w é o parâmetro que define o tipo de incidência do modelo, de forma que $w = 1$ define a incidência de ação das massas e $w = 0$ a incidência padrão. 43

- 4.1 Esquema original do modelo compartimental de Blower *et al.* [14] para a dinâmica da tuberculose. As letras X , L e T em cada um dos compartimentos se referem, respectivamente, aos estados susceptível, latente e infeccioso. A dinâmica de transmissão do patógeno sensível a antibióticos é representada pelas “linhas delgadas” e a dinâmica de transmissão do patógeno resistente a antibióticos é representada pelas “linhas espessas” e pela “linha pontilhada”. Definem-se $\lambda_S = \beta_S T_S$ e $\lambda_R = \beta_R T_R$, sendo β a taxa de contatos. Os subscritos indicam se o patógeno é sensível, S , ou resistente, R , a antibióticos. 52
- 4.2 Esquema para a dinâmica da tuberculose no modelo compartimental de Blower *et al.* [14] com a nomenclatura e a notação adotadas nesta tese. Tem-se aqui a exibição de compartimentos convencionalmente omitidos nesse tipo de diagrama. As letras S , E , I e R em cada um dos compartimentos se referem, respectivamente, ao estado susceptível, exposto, infeccioso e recuperado. A dinâmica de transmissão do patógeno sensível a antibióticos é representada pelas “linhas delgadas” e a dinâmica de transmissão do patógeno resistente a antibióticos é representada pelas “linhas espessas” e pela “linha pontilhada”. Definem-se $\lambda_s = \eta_s N_{I_s}$ e $\lambda_r = \eta_r N_{I_r}$. Os subscritos indicam se o patógeno é sensível, s , ou resistente, r , a antibióticos. 53
- 4.3 Resultados epidemiológicos do modelo de Blower *et al.* [14] para a dinâmica da tuberculose em uma população que tenha implantado um programa de tratamento que permita o surgimento de resistência às drogas ($\tilde{r} > 0$). Os possíveis resultados a longo prazo são determinados pelas taxas efetivas de reprodução para patógenos sensíveis e resistentes a drogas. 57

- 4.4 Esquema para a dinâmica da tuberculose no modelo compartimental proposto. A incidência aqui adotada é a chamada padrão, $\Lambda_i N_S$, que assume a taxa de contatos ($\tau_0 \alpha = \eta$) independente do tamanho N da população. A inclusão de uma taxa de natalidade constante, π , de indivíduos susceptíveis no modelo visa uma representação mais “realista” da dinâmica de nascimentos e mortes. A grandeza $\kappa_0 = \pi - \mu$ é a taxa intrínseca de crescimento, K é a capacidade de suporte da população e $0 \leq a \leq 1$ é a *constante de combinação convexa* [39], que regula a dependência da taxa de natalidade e de mortalidade com N . Na ausência da doença, o modelo apresenta crescimento logístico. Define-se $\Delta = \mu + (1 - a) \kappa_0 (N/K)$. Os subscritos indicam se o patógeno é sensível, s , ou resistente, r , a antibióticos. 60

- 4.5 Estimativa do valor de π para o modelo de tuberculose proposto, tendo como referência os valores dos parâmetros do modelo utilizado por Blower *et al.* na Ref. [50]. Inicialmente, o valor de μ do modelo original foi mantido, tomou-se $N_0 = 50.000$ e o valor 700.000 foi adotado como o valor para K do modelo proposto. Para estimar um valor da taxa de natalidade π que resultasse em um crescimento populacional “compatível” com o apresentado pelo modelo original, a curva de crescimento do modelo proposto foi sobreposta e ajustada à do modelo original, o que resultou em um valor $\pi = 5,6 \times 10^{-2}$ 63

- 4.6 Cenário gerado com os parâmetros de referência da Tab. 4.3. Assumiu-se que 10% dos indivíduos latentes receberam quimioprofilaxia. Os valores das “variáveis de tratamento” são: $\tilde{r} = 0,1$, $\phi = 0,70$ e $\delta = 0,7$. (a) Dinâmica temporal da taxa de prevalência anual da doença, causada por bactérias sensíveis I_s e resistentes I_r a drogas. O programa de controle é implementado no ano zero e o *inset* mostra com maiores detalhes a dinâmica de surgimento de bactérias resistentes na população. (b) Contribuição relativa do número de infecciosos com bactérias resistentes para o número total de casos de tuberculose. O eixo das ordenadas indica o número de casos de infecção com bactérias resistentes multiplicado por 100 e dividido pelo número total de casos de infecção com bactérias resistentes e sensíveis (o número de indivíduos infecciosos com bactérias resistentes incluem aqueles cujas bactérias sensíveis adquiriram resistência e aqueles que foram diretamente infectados por bactérias resistentes). 65
- 4.7 Comparação de uma estratégia de controle “muito boa” com outras três. A simulação de referência (“*baseline*”) corresponde a uma estratégia de controle na qual 95% dos casos de infecção por bactérias sensíveis são tratados ($\phi = 0,95$), assume-se uma probabilidade de emergência de resistência a drogas durante o tratamento igual a 0,05 ($\tilde{r} = 0,05$) e uma eficácia relativa de tratamento de infecções por bactérias resistentes e 0,70 ($\delta = 0,70$) e 10% do indivíduos latentes recebem quimioprofilaxia ($\sigma = 0,10$). Os parâmetros utilizados são apresentados na Tab. 4.3. *Cenário 1*: uma taxa de tratamento efetivo mais baixa ($\phi = 0,70$). *Cenário 2*: uma probabilidade de emergência de resistência a drogas durante o tratamento mais alta ($\tilde{r} = 0,50$). *Cenário 3*: uma combinação dos cenários 1 e 2. (a) Prevalência anual de tuberculose causada por bactérias sensíveis a drogas. (b) Prevalência anual de tuberculose causada por bactérias resistentes a drogas. 68

- 4.8 Porcentagem do número total de infecciosos referente aos casos de infecções causadas por bactérias resistentes a drogas para a estratégia “muito boa” descrita na Fig. 4.7. 69
- 4.9 Comparação de uma estratégia de controle “muito ruim” com outras três. A simulação de referência (“*baseline*”) corresponde a uma estratégia de controle na qual somente 10% dos casos de infecção por bactérias sensíveis são tratados ($\phi = 0,10$), assume-se uma probabilidade de emergência de resistência a drogas durante o tratamento igual a 0,90 ($\tilde{r} = 0,90$), uma eficácia relativa de tratamento de infecções por bactérias resistentes de 0,0 ($\delta = 0,0$) (ou seja, indivíduos infectados por bactérias resistentes não são tratados) e nenhum indivíduo latente recebe quimioprofilaxia ($\sigma = 0,0$). Os parâmetros utilizados são mostrados na Tab. 4.3. *Cenário 1*: uma taxa de tratamento efetivo mais alta ($\phi = 0,50$). *Cenário 2*: uma probabilidade de emergência de resistência a drogas durante o tratamento mais baixa ($\tilde{r} = 0,25$). *Cenário 3*: uma combinação dos cenários 1 e 2. (a) Prevalência anual de tuberculose causada por bactérias sensíveis a drogas. (b) Prevalência anual de tuberculose causada por bactérias resistentes a drogas. 72
- 4.10 Porcentagem do número total de infecciosos referente aos casos de infecções causadas por bactérias resistentes a drogas para a estratégia “muito ruim” descrita na Fig. 4.9. 73
- 5.1 Distribuição de grau na rede de contatos aleatória ao final de sua criação. Parâmetros: $N = 10.000$, $\rho = 0,3$ e $\eta' = 0,3$ 88

- 5.2 Evolução temporal do número de indivíduos infecciosos na rede aleatória de contatos durante uma simulação de 400 anos para seis diferentes porcentagens iniciais de indivíduos no estado I_s (1%, 5%, 10%, 20%, 50% e 100%), sem a utilização de quimiprofilaxia ou tratamento com antibióticos. Utilizou-se no modelo os valores de parâmetros apresentados na Tab. 5.1. Os “parâmetros de tratamento” utilizados foram: $n_I = 0,0$, $n_E = 0,0$ e $\phi = 0,0/\text{dia}$. É possível observar no *inset* que, independentemente da porcentagem inicial de indivíduos I_s , as seis curvas tendem a um mesmo valor no estado endêmico. . . . 89
- 5.3 Prevalência anual da tuberculose causada por bactérias sensíveis (I_s) e resistentes (I_r) no modelo de rede aleatória com a implementação de uma estratégia de controle “muito ruim” no ano 200. Esse cenário foi gerado com os parâmetros de referência da Tab. 5.1. Os valores das “variáveis de tratamento” são: $\phi = 2,7 \times 10^{-4}/\text{dia}$, $\tilde{r} = 0,9$, $\delta = 0,0$, $n_I = 0,01$ e $n_E = 0,0$. O *inset* mostra detalhes do intervalo caracterizado pela súbita queda na prevalência de bactérias sensíveis acompanhada de um também rápido aumento no número de bactérias resistentes. 91
- 5.4 Prevalência anual da tuberculose causada por bactérias sensíveis (I_s) e resistentes (I_r) no modelo de rede aleatória com a implementação de uma estratégia de controle “muito boa” no ano 200. Esse cenário foi gerado com os parâmetros de referência da Tab. 5.1. Os valores das “variáveis de tratamento” são: $\phi = 2,6 \times 10^{-3}/\text{dia}$, $\tilde{r} = 0,1$, $\sigma = 0,7$, $\delta = 0,7$, $n_I = 0,01$ e $n_E = 0,02$. O *inset* mostra detalhes do intervalo caracterizado pela súbita queda na prevalência de bactérias sensíveis acompanhada de um também rápido aumento, e seguida diminuição, no número de bactérias resistentes. 92

5.5	Prevalência anual da tuberculose causada por bactérias sensíveis (I_s) e resistentes (I_r) no modelo de rede “real” (<i>Rede 1</i>) com a implementação de uma estratégia de controle “muito ruim” no ano 200. Esse cenário foi gerado com os parâmetros de referência da Tab. 5.1, com exceção da taxa de contatos: $\tau_{0s}\alpha = 2,0 \times 10^{-2}/\text{dia}$. Os valores das “variáveis de tratamento” são: $\phi = 2,7 \times 10^{-4}/\text{dia}$, $\tilde{r} = 0,9$, $\sigma = 0,0$, $\delta = 0,0$, $n_I = 0,001$ e $n_E = 0,0$. O <i>inset</i> mostra detalhes do intervalo caracterizado pela súbita queda na prevalência de bactérias sensíveis acompanhada de um também rápido aumento no número de bactérias resistentes.	96
5.6	Prevalência anual da tuberculose causada por bactérias sensíveis (I_s) e resistentes (I_r) no modelo de rede “real” (<i>Redes 2 e 3</i>) com a implementação de uma estratégia de controle “muito ruim” no ano 200. Foram usados os mesmos valores de parâmetros da Fig. 5.5.	97
5.7	Prevalência anual da tuberculose causada por bactérias sensíveis (I_s) e resistentes (I_r) no modelo de rede “real” (<i>Rede 1</i>) com a implementação de uma estratégia de controle “muito boa” no ano 200. Esse cenário foi gerado com os parâmetros de referência da Tab. 5.1, com exceção da taxa de contatos: $\tau_{0s}\alpha = 2,0 \times 10^{-2}/\text{dia}$. Os valores das “variáveis de tratamento” são: $\phi = 2,6 \times 10^{-3}/\text{dia}$, $\tilde{r} = 0,1$, $\sigma = 0,7$, $\delta = 0,7$, $n_I = 0,01$ e $n_E = 0,02$. O <i>inset</i> mostra detalhes do intervalo caracterizado pela súbita queda na prevalência de bactérias sensíveis acompanhada de um também rápido aumento, e seguida diminuição, no número de bactérias resistentes.	98
5.8	Prevalência anual da tuberculose causada por bactérias sensíveis (I_s) e resistentes (I_r) no modelo de rede “real” (<i>Redes 2 e 3</i>) com a implementação de uma estratégia de controle “muito boa” no ano 200. Foram usados os mesmos valores de parâmetros da Fig. 5.7.	99
A.1	Comportamentos hiperbólicos e lei de potência da Eq. (A.1) em função de $\tilde{q}$	116
A.2	Comportamentos da Eq. (A.2) em função de $\tilde{q}$	117

A.3	Comportamentos da Eq. (A.3) em função de $\tilde{q}$	117
B.1	Espaço de configurações para o PC em um anel de três sítios [79]. Os círculos cheios ($\bullet$) representam os indivíduos infecciosos e os círculos vazios ($\circ$) representam os indivíduos susceptíveis. As linhas designam as possíveis transições, com taxas indicadas (a taxa associada a uma linha sólida é igual a 1), sendo λ o parâmetro de infecção. As transições das configurações ocorrem com a alteração do estado um dos elementos que as compõem. A configuração composta por três círculos vazios ($\circ \circ \circ$) representa o estado absorvente.	123
B.2	Comportamento do parâmetro de ordem ρ para o processo de contato em função de λ [79]. ρ se anula no estado absorvente e cresce continuamente à medida que o parâmetro de infecção aumenta a partir de λ_c , que separa as duas fases do sistema.	124
B.3	Comparação entre aproximação de pares (AP) e a aproximação de campo médio para o modelo epidemiológico estocástico <i>SEIR</i> . A população tem $N = 100$ indivíduos arranjados nos sítios de uma rede quadrada, preenchendo toda a rede. Na AP, todo sítio é ligado aos seus 4 primeiros sítios vizinhos. Os parâmetros usados em ambos os métodos foram: $z = 4$, $\lambda = 1$ e $\epsilon = 0.2$ e, no tempo $t = 0$, somente um indivíduo infeccioso se encontrava na rede.	132
B.4	(a) Quadra com “loop” quadrado. (b) Quadra linear. (b) Quadra “T-like”.	135
C.1	Representação diagramática de grafos. (a) Grafo não orientado. (b) Grafo orientado.	140

- C.2 Representação dos grafos da Fig. C.1 com matrizes de adjacência. (a) Matriz de adjacência do grafo não orientado da Fig. C.1 (a). Nesse tipo de grafo, cada um dos elementos $a_{i,j}$ corresponde ao peso associado à aresta formada pelo vértices v_i e v_j ou é igual a 0, caso contrário. (b) Matriz de adjacência do grafo orientado da Fig. C.1 (b). Em grafos como esse, cada um dos elementos $a_{i,j}$ corresponde ao peso associado à aresta formada pelos vértices v_i e v_j em que a seta “sai” do vértice v_i e incide no vértice v_j ou é igual a 0, no caso em que a seta “sai” do vértice v_j e incide no vértice v_i ou quando esses vértices não são adjacentes. 141
- C.3 (a) Representação diagramática de um grafo regular-4 não orientado, em que todos os 16 vértices têm grau igual a 4. (b) Representação diagramática de um grafo completo K_{16} , em que todos os vértices possuem grau 15, ou seja, estão ligados a todos os outros vértices do grafo. 141
- C.4 Representação dos grafos da Fig. C.3 com matrizes de adjacência. (a) Matriz de adjacência do grafo regular-4 não orientado da Fig. C.3, em que os elementos $a_{i,j}$ são iguais a 1, quando há uma aresta formada pelo vértices v_i e v_j , ou 0, nos casos em que estes vértices não são adjacentes. (b) Matriz de adjacência do grafo completo K_{16} da Fig. C.3 (b), em que os elementos $a_{i,j}$ são iguais a 1 quando $i \neq j$, ou seja, quando há uma aresta formada pelo vértices v_i e v_j , ou 0, nos casos em que estes vértices não são adjacentes. 142

C.5	(a) Exemplo da estrutura topológica de uma rede quadrada em que se observam os primeiros vizinhos e os segundos vizinhos (PV e SV, respectivamente) de um indivíduo V. (b) Exemplo da estrutura topológica de uma rede quadrada com condições periódicas de contorno. Quando são considerados, por exemplo, o primeiros vizinhos, com condições abertas de contorno, o número de ligações de cada indivíduo pode ser igual a 2 (para os indivíduos dos cantos), 3 (para os indivíduos das laterais) ou 4 (para os indivíduos próximos ao centro da rede). Se forem considerados os primeiros vizinhos, com condições periódicas de contorno, o número de ligações de cada indivíduos é igual a 4. (c) Exemplo de rede quadrada com 16 indivíduos, que tem o grafo da Fig. C.5 (d) como sua representação quando são considerados somente os primeiros vizinhos, com condições abertas de contorno, o grafo da Fig. C.3 (a) quando são considerados somente os primeiros vizinhos, com condições periódicas de contorno, e o grafo da figura Fig. C.3 (b) quando cada um de seus indivíduos está ligado a todos os demais indivíduos da rede.	144
C.6	Distribuição de grau da sub-rede de número 1 extraída da rede real da cidade de Portland.	147
C.7	Distribuição de grau da sub-rede de número 2 extraída da rede real da cidade de Portland.	148
C.8	Distribuição de grau da sub-rede de número 3 extraída da rede real da cidade de Portland.	148

C.9	Diferentes redes geradas pelo modelo de Watts-Strogatz utilizando quatro diferentes valores de p . As quatro redes possuem $N = 16$ vértices e uma configuração inicial regular, em que todos os vértices possuem grau igual a 4. A cada uma, foi atribuído um valor para o parâmetro p , que é a probabilidade de reposicionamento das arestas do grafo. (a) $p = 0$: mantém-se a rede regular inicial, dado que nenhuma aresta é reposicionada. (b) e (c) $p = 0,1$ e $p = 0,3$, respectivamente: é possível observar que, à medida que p aumenta, as redes que se formam apresentam características que cada vez mais as “distanciam” da rede regular inicial e as “aproximam” de uma rede aleatória. (d) $p = 0,9$: obtém-se uma rede de características próximas à rede aleatória do modelo de Barabási-Albert, que seria efetivamente obtida com $p = 1$	155
-----	---	-----

Lista de Tabelas

2.1	Valores dos parâmetros da Eq. (2.16) e seus respectivos regimes de efeito Allee.	17
4.1	Parâmetros do modelo de transmissão da tuberculose das Refs. [50, 14, 51, 52].	54
4.2	Condições de “fitness” e respectivos resultados epidemiológicos do modelo de Blower <i>et al.</i> [14], em que $\tilde{R}_s$ e $\tilde{R}_r$ são, respectivamente, as taxas efetivas de reprodução para patógenos de tuberculose sensíveis (s) e resistentes (r) a drogas.	56
4.3	Valores de referência para os parâmetros do modelo compartimental para estudo da tuberculose.	64

- 4.4 Resultados epidemiológicos de longo prazo das estratégias de controle de tuberculose de “países desenvolvidos” (ver Figs. 4.7 e 4.8). As taxas efetivas de reprodução das bactérias que causam tuberculose sensível a drogas e tuberculose resistente a drogas são representadas, respectivamente, por $\tilde{R}_s$ e $\tilde{R}_r$. O cenário de referência (ou “baseline”) corresponde a uma estratégia de controle de tuberculose “muito boa”, em que 95% dos casos de tuberculose sensível a drogas são tratados ($\phi = 0,95$), a probabilidade de emergência de resistência a drogas durante o tratamento é de 0,05 ($\tilde{r} = 0,05$), a eficácia relativa do tratamento de infecções por bactérias resistentes é de 0,70 ($\delta = 0,70$) e 10% dos indivíduos com tuberculose latente recebem quimioprofilaxia ($\sigma = 0,10$). *Cenário 1*: uma taxa de tratamento efetivo mais baixa ($\phi = 0,70$). *Cenário 2*: uma probabilidade de emergência de resistência a drogas durante o tratamento mais alta ($\tilde{r} = 0,50$). *Cenário 3*: uma combinação dos cenários 1 e 2. 70
- 4.5 Resultados epidemiológicos de longo prazo das estratégias de controle de tuberculose de “países subdesenvolvidos” (ver Figs. 4.9 e 4.10). As taxas efetivas de reprodução das bactérias que causam tuberculose sensível a drogas e tuberculose resistente a drogas são representadas, respectivamente, por $\tilde{R}_s$ e $\tilde{R}_r$. O cenário de referência (ou “baseline”) corresponde a uma estratégia de controle de tuberculose “muito ruim”, em que apenas 10% dos casos de tuberculose sensível a drogas são tratados ($\phi = 0,10$), a probabilidade de emergência de resistência a drogas durante o tratamento é de 0,90 ($\tilde{r} = 0,90$), a eficácia relativa do tratamento de infecções por bactérias resistentes é de 0,0 ($\delta = 0,0$) (ou seja, indivíduos com tuberculose resistente a drogas não são tratados) e nenhum indivíduo latente recebe quimioprofilaxia ($\sigma = 0,0$). *Cenário 1*: uma taxa de tratamento efetivo mais alta ($\phi = 0,50$). *Cenário 2*: uma probabilidade de emergência de resistência a drogas durante o tratamento mais baixa ($\tilde{r} = 0,25$). *Cenário 3*: uma combinação dos cenários 1 e 2. 74

5.1	Parâmetros e valores de referência do modelo de agentes em rede aleatória para estudo da tuberculose. Os valores de referência foram obtidos com base na Ref. [14].	82
5.2	Estatísticas das 3 redes extraídas da rede real da cidade de Portland, Oregon, EUA. Os dados foram obtidos com o programa “Guephi” versão 0.8.2.	94
B.1	Taxas de mudança para o PC unidimensional na aproximação de sítios [79]. Os círculos cheios ($\bullet$) representam os indivíduos infecciosos e os círculos vazios ($\circ$) representam os indivíduos susceptíveis.	125
C.1	Graus de entrada (k_{in}) e de saída (k_{out}) dos nove vértices do grafo orientado da Fig. C.1 (b).	145

Lista de Abreviaturas e Siglas

<i>pmi</i>	Período médio de infecciosidade
<i>SEIR</i>	Modelo epidemiológico susceptível-exposto-infeccioso-recuperado
<i>SIR</i>	Modelo epidemiológico susceptível-infeccioso-recuperado
<i>SIRS</i>	Modelo epidemiológico susceptível-infeccioso-recuperado-susceptível
<i>SIS</i>	Modelo epidemiológico susceptível-infeccioso-susceptível
MBA	Modelo baseado em agentes
TB	Tuberculose

Lista de Símbolos

α	Peso da ligação entre indivíduos de uma rede
δ	Eficácia relativa do tratamento
ϵ	Taxa com que indivíduos expostos se tornam infecciosos
ϵ'	ajuste para probabilidade de re-infecção de infecciosos com bactérias sensíveis a drogas
η	Coefficiente de ação das massas
η'	Probabilidade de destruição de uma ligação na rede aleatória dinâmica
γ	Taxa de recuperação de indivíduos infecciosos
κ	Taxa de retorno de indivíduos recuperados ao estado susceptível
κ_0	Capacidade de suporte
λ	Força da infecção
$\ln_q$	Função logaritmo generalizada
$\mathcal{G}$	Matriz de próxima geração
$\mathbb{P}$	Probabilidade de infecção nos modelos baseados em agentes
μ	Taxa/probabilidade de mortalidade a relacionada à doença estudada
μ_T	Taxa/probabilidade de mortalidade devido à doença tuberculose
ν	Transmissividade relativa

ϕ	Taxa/probabilidade de tratamento bem sucedido para indivíduos com bactérias sensíveis a drogas
Π	Taxa de chegada de novos indivíduos susceptíveis
π	Taxa/probabilidade de natalidade
ψ	Taxa de mortalidade devido à doença estudada
ρ	Probabilidade de criação de uma ligação na rede aleatória dinâmica
σ	Taxa/probabilidade de eficiência da quimioprofilaxia
$\tau_0\alpha$	Taxa de contatos
$\tilde{\epsilon}$	Taxa de esforço
$\tilde{\gamma}$	Dimensão fractal de uma estrutura celular
$\tilde{p}$	Parâmetro de generalização
$\tilde{R}$	Taxa efetiva de reprodução
$\tilde{r}$	Taxa/probabilidade de desenvolvimento de resistência às drogas durante o tratamento
$\tilde{r}$	Taxa/probabilidade de progressão da tuberculose em indivíduos latentes
$\tilde{R}_0$	Taxa básica de reprodução
A	Intensidade cooperativa
a	Constante de proporcionalidade convexa
D_f	Dimensão fractal
E	Indivíduo/compartimento exposto (latente)
e_q	Função exponencial generalizada
I	Indivíduo/compartimento infeccioso

K	Capacidade de suporte
K_A	Allee <i>threshold</i>
n_E	Proporção de indivíduos latentes que recebem quimioprofilaxia
n_I	Proporção de indivíduos infecciosos que recebem tratamento com antibióticos
p	Taxa/probabilidade de desenvolvimento de tuberculose ativa a partir do estado susceptível
R	Indivíduo/compartimento recuperado
r	Bactérias resistentes a drogas
S	Indivíduo/compartimento susceptível
s	Bactérias sensíveis a drogas
W	Função W de Lambert
w	Parâmetro que define a incidência

Sumário

Lista de Figuras	xv
Lista de Tabelas	xxix
Lista de Abreviaturas e Siglas	xxxiii
Lista de Símbolos	xxxv
1 Introdução	1
2 Efeito Allee generalizado	5
2.1 Modelos de dinâmica populacional de uma espécie	7
2.1.1 Taxa de esforço e modelo de Richards-Schaefer	9
2.1.2 Modelo microscópico	10
2.2 Modelos de Richards e de efeito Allee	11
2.2.1 Casos particulares	18
2.2.2 <i>Verhulst-like</i>	18
2.2.3 <i>Gompertz-like</i>	20
2.3 Conclusão	23
3 Modelos epidemiológicos compartimentais	27
3.1 Formulação	28
3.2 Exemplos	33
3.2.1 <i>SIS</i>	34
3.2.2 <i>SIRS</i>	38
3.2.3 <i>SEIR</i>	42
3.3 Conclusão	46

4	Modelo compartimental de tuberculose	47
4.1	Taxa efetiva de reprodução	49
4.2	Modelo de referência	51
4.3	Novo modelo	58
4.3.1	Emergência de resistência a drogas	61
4.3.2	Estratégia de controle e suas consequências	66
4.3.3	Crescimento populacional generalizado	75
4.4	Conclusão	76
5	Modelos de agentes para tuberculose	79
5.1	Indivíduos em rede aleatória	80
5.1.1	Susceptíveis	81
5.1.2	Latentes	83
5.1.3	Infecciosos	84
5.1.4	Recuperados	85
5.1.5	Implementação	85
5.2	Indivíduos em rede “real”	93
5.3	Conclusão	100
6	Conclusões e perspectivas	101
	Referências	105
	Apêndice A - Funções logaritmo e exponencial generalizadas	115
	Apêndice B - Aproximações para o modelo <i>SEIR</i> estocástico	119
B.1	“Clusteres”	121
B.2	Campo médio e processo de contato	122
B.3	Pares	126
B.4	Trincas	132
	Apêndice C - Redes	139
C.1	Redes complexas	143
C.1.1	Grau	143

C.1.2	Distribuição de grau	146
C.1.3	Caminhos e distância	147
C.1.4	Coeficiente de agregação	149
C.2	Exemplos de redes	150
C.2.1	Aleatórias	151
C.2.2	Sem escala	152
C.2.3	De mundo pequeno	153

Introdução

“The late Richard Feynman, a physicist, once warned me never to compare physics to biology in front of a biologist: ‘It just makes them mad.’. He was joking, but he was also right.”

Danny Hillis no artigo *Why physicists like models, and why biologists should* - 1993.

MODELOS de crescimento populacional são ferramentas importantes nas mais diferentes áreas de pesquisa. Geralmente, a principal simplificação adotada no estudo do crescimento populacional é a representação de somente uma espécie. Nessa abordagem, assumem-se apenas interações intraespecíficas, deixando representação das interações interespecíficas a cargo de parâmetros que limitam o crescimento populacional [1]. A dinâmica de crescimento populacional de uma espécie é permeada pela relação entre as desvantagens da competição intraespecífica e os benefícios da presença de conspecíficos. A competição intraespecífica gera uma correlação negativa entre o tamanho da população e sua taxa de crescimento per capita, ou *fitness* total. Para muitas espécies, os benefícios da cooperação conspecífica podem superar as desvantagens da competição intraespecífica, resultando em uma correlação positiva entre tamanho populacional e *fitness* total em populações muito pequenas [2, 3], conhecida como *efeito Allee* demográfico.

Apesar de haver vários modelos matemáticos para os diferentes tipos de efeitos Allee [3, 4], não há um modelo simples que os conecte a modelos generalizados de crescimento. Propomos unificar modelos de efeitos Allee e o modelo de crescimento

de Richards [5] em um só. Isso permite um novo ponto de vista sobre o efeito Allee demográfico que se vale do amplo e já bem estabelecido arcabouço teórico presente na literatura envolvendo funções [6, 7, 8, 9] e modelos generalizados [1, 5, 6, 10, 11]. Um exemplo do aumento das possibilidades descritivas de tal generalização é um novo resultado: a emergência de mais de uma transição cooperação-competição quando considerado um caso particular desse novo modelo.

Apesar da grande importância do estudo do crescimento populacional, a maioria dos modelos matemáticos básicos de transmissão de doenças infecciosas considera constante o tamanho populacional [12]. Tais modelos, comumente utilizando a formulação compartimental dinâmica, podem gerar conhecimento sobre o surgimento de resistência a drogas utilizadas nos tratamentos, a taxa de disseminação de infecções, os métodos de controle, etc., mas apresentam algumas limitações por não incorporarem um modelo de crescimento populacional, ou por lançarem mão de simplificações que acabam não refletindo importantes características do processo de nascimento e morte de indivíduos.

Baseados em uma revisão da literatura, que detalha o processo epidêmico assumido pela modelagem compartimental dinâmica e esclarece as dúvidas envolvendo as possíveis *incidência*s assumidas por esses modelos, apresentamos modelos epidemiológicos básicos com tamanho populacional variável, para os quais são feitas analogias com os modelos de dinâmica populacional de uma espécie. Esse embasamento torna claras as assunções e propostas dos modelos epidemiológicos para tuberculose propostos nesta tese.

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa bacteriana causada pela *Mycobacterium tuberculosis* [13] que afeta principalmente os pulmões e é transmitida de pessoa para pessoa durante a respiração, a fala, o espirro e a tosse. Essa doença já atingiu um terço da população mundial e é responsável por um número de mortes de adultos maior que o causado por todas as outras infecções juntas, o que torna necessária a implementação de programas de controle efetivos [14]. A modelagem matemática, incluindo a modelagem compartimental dinâmica, é um dos recursos que podem, e devem, ser utilizados como ferramentas na elaboração desses programas.

A TB é uma doença de fácil detecção e tratamento nos casos em que a in-

fecção é causada por bactérias sensíveis às drogas utilizadas. Drogas erroneamente prescritas e/ou tratamentos não seguidos corretamente podem causar o surgimento de bactérias do tipo resistente, que são de difícil combate e exigem o uso de antibióticos caros e de baixa eficácia. As deficiências de um modelo compartimental dinâmico de tuberculose já consagrado são apontadas nesta tese. Assumindo um tipo e incidência tida como a mais indicada em casos de doenças que acometem humanos e incorporando um modelo de crescimento logístico, propomos um novo modelo que prevê os efeitos da doença em dois diferentes cenários. Esses cenários são elaborados com dois diferentes conjuntos de parâmetros que visam simular duas diferentes estratégias de controle da doença: uma “muito boa”, associadas a medidas adotadas por países desenvolvidos, e uma “muito ruim”, adotada por países subdesenvolvidos. A avaliação desses cenários permite estudar a emergência de casos de tuberculose resistente a drogas e, dessa forma, avaliar resultados de curto e longo prazo de diferentes estratégias de controle da doença. Comparado com o modelo de Blower *et al.* [14], o novo modelo chega a previsões mais pessimistas para a erradicação da doença a longo prazo quando testado com parâmetros que definem políticas de controle pouco eficientes. Isso evidencia a necessidade de maiores cuidados na elaboração de estratégia de controle da TB.

Devido ao fato de que o modelo compartimental não leva em consideração uma estrutura topológica, propomos dois diferentes modelos em redes nele baseados. O estudo de redes tem atraído a atenção da comunidade científica nas últimas décadas devido à possibilidade de representar e analisar sistemas sociais, biológicos e tecnológicos. Propomos dois modelos baseados em agentes de tuberculose, um em uma rede aleatória dinâmica e um em três redes extraídas de uma rede real, e os resultados de suas implementações são comentados e comparados com os de um modelo de estrutura subjacente mais simples presente na literatura [15]. A súbita emergência de tuberculose resistente a drogas como consequência de tratamentos ineficazes é também um resultado das implementações desses modelos nos dois cenários, o “muito bom” e o “muito ruim”. Porém, como resultado novo e promissor, surge nos dois modelos a possibilidade de erradicação da doença em menos de uma década após o início da implementação do programa de tratamento na população. Esse resultado é possível desde que sejam adotadas estratégias de controle realmente

efetivas.

A apresentação de nossos resultados está organizada como se segue. No Cap. 2, propomos um modelo generalizado para os efeitos Allee forte e fraco e o modelo de Richards. O modelo é testado com dados reais e dois de seus casos particulares, *Verhulst-like* e *Gompertz-like*, são explorados. Mostramos a emergência de mais de uma transição cooperação-competição nesse segundo caso. O Cap. 3 traz inicialmente uma revisão crítica da literatura envolvendo a modelagem compartimental dinâmica, com ênfase na descrição do processo epidêmico por ela assumido e na diferenciação de suas possíveis *incidência*s. Essa é uma revisão original que esclarece alguns conceitos ainda obscuros na literatura. Nela são apresentados alguns modelos epidemiológicos básicos com tamanho populacional variável, para os quais são feitas analogias com os modelos de dinâmica populacional de uma espécie. No Cap. 4, o modelo compartimental de tuberculose de Blower *et al.* é apresentado e algumas de suas deficiências são discutidas. Para corrigir essas deficiências, propomos um novo modelo com incidência padrão e crescimento logístico e avaliamos os resultados dos efeitos de duas estratégias de controle da doença, uma “muito boa”, simulando uma política de saúde adotada em um “país desenvolvido”, e uma “muito ruim”, simulando uma política de saúde adotada em um “país subdesenvolvido”. No Cap. 5, propomos dois modelos de agentes de tuberculose, um em uma rede aleatória com um processo dinâmico de criação e destruição de ligações e um em sub-redes extraídas de uma rede real. O resultados de suas implementações são comentados e comparados com os de um modelo de estrutura subjacente mais simples presente na literatura. O Cap. 6 traz as principais conclusões desta tese, bem como os trabalhos em andamento, propostas e perspectivas. O Apêndice A apresenta a definição das funções logaritmo e exponencial generalizadas descrevendo seus comportamentos para diferentes valores do parâmetro de generalização $\tilde{q}$. No Apêndice B, apresentamos nossos primeiros resultados de um estudo de aproximação de trincas de um modelo *SEIR* estocástico e fazemos uma breve revisão do processo de contato e da aproximação de trincas. O Apêndice C traz alguns dos conceitos da teoria dos *grafos* e as principais características de alguns dos modelos teóricos de redes mais conhecidos

Efeito Allee generalizado

“... the cooperative forces are biologically the more important and vital. The balance between the cooperative and altruistic tendencies and those which are disoperative and egoistic is relatively close. Under many conditions the cooperative forces lose. In the long run, however, the group centered, more altruistic drives are slightly stronger. ... human altruistic drives are as firmly based on an animal ancestry as is man himself. Our tendencies toward goodness... are as innate as our tendencies toward intelligence; we could do well with more of both.”

Warder Clyde Allee no artigo *Where Angels Fear to Tread: A contribution from general sociology to human ethics* - 1943.

MODELOS de dinâmica populacional são ferramentas importantes no estudo de diversos processos em diferentes áreas de pesquisa. Geralmente, a principal simplificação adotada no estudo do crescimento populacional é a representação de apenas uma espécie. Nesse caso, assume-se que a variação no número de indivíduos dessa população depende apenas da interação entre seus indivíduos (interação intraespecífica). As possíveis interações desses indivíduos com indivíduos de outras espécies (interações interespecíficas) e com o ambiente são implicitamente representadas por parâmetros que limitam o crescimento da população [1].

O crescimento de organismos individuais [16], tumores [17] e outros sistemas biológicos [18] são bem descritos por curvas sigmóides [19, 20, 21], as quais são soluções, por exemplo, dos modelos de Gompertz e de Verhulst, que são generalizados

pelo modelo de Richards [5], e caracterizam a competição intraespecífica [10]. Esse tipo de competição gera uma correlação negativa entre o tamanho da população e a *taxa de crescimento per capita*, frequentemente usada para medir o chamado *fitness* total.

A dinâmica de crescimento populacional de uma espécie é permeada pela relação entre as desvantagens da competição intraespecífica e os benefícios da presença de conspecíficos. Para muitas espécies, os benefícios da cooperação conspecífica podem superar as desvantagens da competição intraespecífica, resultando em um ganho líquido de *fitness* em um intervalo de tamanho populacional específico. O efeito Allee demográfico é definido como uma correlação positiva entre o *fitness* total de uma população, frequentemente tomado como sendo a taxa de crescimento populacional *per capita*, e seu tamanho, ou densidade, quando esse é muito pequeno [2, 3]. Essa correlação é interpretada nessa tese como um regime cooperativo.

Apesar de haver modelos matemáticos simples de dinâmica de crescimento populacional para o efeitos Allee forte e fraco [3, 4], não há um modelo simples que conecte esses efeitos a modelos generalizados de crescimento. Propomos neste capítulo unificar modelos de efeitos Allee forte e fraco e o modelo de Richards [5]. O modelo proposto permite um novo ponto de vista sobre o efeito Allee demográfico em dinâmica de populações, dado que há um amplo e bem estabelecido arcabouço teórico envolvendo funções [6, 7, 8, 9] e modelos generalizados [1, 5, 10, 6, 11]. Além do mais, os modelos de efeito Allee somente consideram uma transição cooperação-competição, tornando excessivamente simplificada a riqueza das interações intraespecíficas. A possibilidade da emergência de mais de uma transição cooperação-competição, como a que ocorre no dilema do prisioneiro [22], revela o caráter mais geral do modelo aqui proposto e seu poder de predição.

A Sec. 2.1 aborda a modelagem da dinâmica populacional de uma espécie e apresenta os modelos de Richards, como uma generalização dos modelos de Malthus e Verhulst, e o modelo de Richards-Schaefer. O modelo de Richards, mais especificamente, é abordado na Sec. 2.2, juntamente com a definição do efeito Allee demográfico e de suas duas manifestações, forte e fraco. A unificação dos efeitos Allee forte e fraco e do modelo de Richards é proposta e os seus resultados são testados com dados reais e dois de seus casos particulares (*Verhulst-like* e *Gompertz-like*) são

detalhadamente explorados. A Sec. 2.3 apresenta as conclusões deste capítulo.

2.1 Modelos de dinâmica populacional de uma espécie

Modelos de dinâmica populacional adotam como principal simplificação a representação de apenas uma espécie. Sendo $N(t)$ o número de indivíduos de uma população em um determinado tempo t , pode-se determinar sua *taxa de crescimento per capita*, ou seja, o número de indivíduos que cada indivíduo da população “gera” em um intervalo de tempo:

$$\frac{1}{N(t)} \frac{dN(t)}{dt} = \frac{d \ln N(t)}{dt} = G(N) , \quad (2.1)$$

em que $G(N)$ é chamada *função induzida de saturação* [5].

Considera-se a variação no número de indivíduos da população como sendo dependente apenas da interação entre seus indivíduos (interação intraespecífica). As possíveis interações desses indivíduos com indivíduos de outras espécies (interações interespecíficas) e com o ambiente, incluindo a disputa por recursos naturais [23], são dadas pela *capacidade de suporte*, K . Dessa forma, tomando-se $p(t) = N(t)/K$, pode-se reescrever a Eq. (2.1) da seguinte forma:

$$\frac{d \ln p(t)}{dt} = G(p) , \quad (2.2)$$

de uso conveniente nos casos em que $K = N(\infty) > 0$. Considerando-se a capacidade de suporte, K , como o número de indivíduos quando $t \rightarrow \infty$, $p(t)$ é o número de indivíduos em relação à capacidade de suporte no tempo t . Quando os recursos ambientais são ilimitados, a população cresce a taxa instantânea máxima, chamada taxa intrínseca de crescimento, $\kappa > 0$.

Pode-se utilizar diferentes funções para descrever a forma como ocorre o crescimento populacional. Entre as funções utilizadas, pede-se citar: a exponencial (Malthus), a logística (Verhulst), etc. O modelo de Richards é um modelo geral que recupera o comportamento de modelos conhecidos conforme valores apropriados são atribuídos a um parâmetro de generalização [5]. Essa generalização pode ser representada, de uma forma alternativa, com o uso da função $\ln_{\tilde{q}}$, a função logaritmo

generalizada ($\tilde{q}$ -logaritmo) (ver Apêndice A) da termostatística não extensiva [7, 8, 9]. Assim, sendo $G(p(t)) = -\kappa \ln_{\tilde{q}}(p(t))$, pode-se escrever

$$\frac{d \ln p(t)}{dt} = -\kappa \ln_{\tilde{q}}(p(t)), \quad (2.3)$$

obtendo-se os seguintes modelos:

- **Gompertz:** $d \ln p(t)/dt = \kappa \ln(p(t))$ para $\tilde{q} = 0$, $\ln_0(p)$ é o próprio logaritmo neperiano;
- **Verhulst** (equação logística): $d \ln p(t)/dt = \kappa[1 - p(t)]$ para $\tilde{q} = 1$, ($\ln_1(p) = p - 1$). Quando $N_{\infty} \rightarrow \infty$, e conseqüentemente $p \rightarrow 0$, tem-se $d \ln p(t)/dt = \kappa$, que é o modelo de **Malthus**.

A solução da Eq. (2.3) é dada por:

$$p(t) = \frac{1}{e_{\tilde{q}}(\ln_{\tilde{q}}(1/p_0) e^{-\kappa t})} = e_{-\tilde{q}}(-\ln_{\tilde{q}}(1/p_0) e^{-\kappa t}). \quad (2.4)$$

Utilizando-se alguns parâmetros de $\tilde{q}$, pode-se observar o comportamento de $p(t)$ (ver Fig. 2.1(a)), e da taxa de variação *per capita* dessa variável (ver Fig. 2.1(b)).

Figura 2.1 – Comportamento de $p(t)$ para os seguintes valores de $\tilde{q}$: 0, 0; 0, 5; 1, 0; 1, 5 e 2, 0. (a) Taxa de crescimento *per capita* $d \ln p(t)/dt$ em função de $p(t)$. (b) Comportamento da função generalizada, $p(t)$ em função de t .

Pelos gráficos da Fig. 2.1(a), observa-se que o comportamento da taxa de variação *per capita* é linear para o modelo de Verhulst ($\tilde{q} = 1$), ou seja, há uma

simetria em relação ao início e ao fim do processo. Para valores de $\tilde{q} < 1$, a taxa de crescimento no início do processo é grande, porém diminui de forma mais acentuada com o aumento da população. Já no caso $\tilde{q} > 1$, essa taxa inicial é menor, mas fica praticamente constante no início do processo de crescimento.

Para um ambiente hipotético com recursos ilimitados ($K \rightarrow \infty$), o modelo de Foerster *et al.* [6] considera a taxa de crescimento *per capita* como uma lei de potência

$$\frac{d \ln N}{dt} = \kappa_0 N^w, \quad (2.5)$$

em que o expoente $w > 0$ produz uma divergência em um tempo finito [6, 11]. Esse modelo tem como solução [24]:

$$N(t) = N_0 e_{-w}(N_0^w \kappa_0 t). \quad (2.6)$$

Para $w \rightarrow 0_+$, esse modelo recupera o modelo de Malthus, de forma que a população cresce exponencialmente. Entretanto, quando os recursos são limitados, a população cresce monotonicamente em direção a K .

2.1.1 Taxa de esforço e modelo de Richards-Schaefer

A taxa de esforço é caracterizada pela retirada ou inserção de indivíduos em uma população. Considerando-se essa taxa dependente do tempo, $\tilde{\epsilon}(t)$, e fazendo-se $G_\kappa(p) = -\kappa \ln_{\tilde{q}}(p)$, tem-se:

$$\frac{d \ln p(t)}{dt} = -\kappa \ln_{\tilde{q}}(p(t)) + \tilde{\epsilon}(t), \quad (2.7)$$

que tem como solução:

$$p(t) = \frac{e_{\tilde{q}}(\tilde{\epsilon}(t)/\kappa)}{e_{\tilde{q}}\left(\ln_{\tilde{q}}(p_0^{-1} e_{\tilde{q}}(-\epsilon(t)/\kappa) A(t)) \exp\left(-\kappa t + \tilde{q} \int_0^t \tilde{\epsilon}(z) dz\right) 1/A(t)\right)}, \quad (2.8)$$

em que:

$$A(t) = \frac{e_{\tilde{q}}(\tilde{\epsilon}(0)/\kappa)}{e_{\tilde{q}}(\tilde{\epsilon}(t)/\kappa)}. \quad (2.9)$$

Definindo-se $y(t)$ como $p(t)/[e_{\tilde{q}}(-\tilde{\epsilon}(t)/\kappa)]$, $y(0) = y_0$ e utilizando-se a propriedade $1/e_{\tilde{q}}(x) = e_{-\tilde{q}}(-x)$, tem-se:

$$y(t) = \frac{1}{e_{\tilde{q}}\left(\ln_{\tilde{q}}(y_0^{-1}) \exp\left(-\kappa t + \tilde{q} \int_0^t \tilde{\epsilon}(z) dz\right) \frac{1}{A(t)}\right)} \quad (2.10a)$$

$$= e_{-\tilde{q}}\left(-\ln_{\tilde{q}}\{y_0^{-1}\} \exp\left(-\kappa t + \tilde{q} \int_0^t \tilde{\epsilon}(z) dz\right) \frac{1}{A(t)}\right). \quad (2.10b)$$

Aplicando-se o $\tilde{q}$ -logaritmo em $y(t)$ e as propriedades: $\ln_{\tilde{q}}(e_{\tilde{q}}(x)) = x$ e $-\ln_{\tilde{q}}(x^{-1}) = \ln_{-\tilde{q}}(x)$, obtém-se:

$$\ln_{-\tilde{q}}(y(t)) = \frac{-\ln_{\tilde{q}}(y_0^{-1}) \exp\left(-\kappa\left(t - \tilde{q} \int_0^t dz \frac{\tilde{\epsilon}(z)}{\kappa}\right)\right)}{A(t)}. \quad (2.11)$$

Dessa forma,

$$\frac{\ln_{\tilde{q}}(y(t)^{-1})/e_{\tilde{q}}(\tilde{\epsilon}(t)/\kappa)}{\ln_{\tilde{q}}(y_0^{-1})/e_{\tilde{q}}(\tilde{\epsilon}(0)/\kappa)} = \exp\left(-\kappa\left(t - \tilde{q} \int_0^t dz \frac{\tilde{\epsilon}(z)}{\kappa}\right)\right), \quad (2.12)$$

ou seja, o comportamento da função não depende nem dos parâmetros nem da condição inicial. Ao fazer a taxa de esforço constante $\tilde{\epsilon}(t) = \tilde{\epsilon}$, recupera-se o modelo de *Richards-Schaefer*:

$$p(t) = \frac{e_{\tilde{q}}(\tilde{\epsilon}/\kappa)}{e_{\tilde{q}}\left(\ln_{\tilde{q}}\left(\frac{1}{p_0} e_{\tilde{q}}(-\tilde{\epsilon}/\kappa)\right) \exp((- \kappa + \tilde{q}\tilde{\epsilon})t)\right)}. \quad (2.13)$$

2.1.2 Modelo microscópico

Tomada como exemplo, a competição entre as células de um organismo leva a interações de replicação e inibição que podem ser modeladas por interações de longo alcance. Isso fornece um mecanismo microscópico interessante que permite obter o modelo de Richards [25, 26]. Considera-se que a interação de longo alcance é dependente da distância r entre duas células de acordo com uma lei de potência $r^{\tilde{\gamma}}$ e que as células crescem em uma estrutura fractal caracterizada pela dimensão fractal D_f . O parâmetro $\tilde{q}$ adquire um significado físico relacionado ao alcance da interação $\tilde{\gamma}$ e à dimensão fractal da estrutura celular D_f . Essa interpretação física de $\tilde{q}$ só é possível devido à subjacente descrição microscópica do modelo de Richards.

Pode-se obter casos particulares a partir do modelo microscópico das Refs. [25, 26]. Se todas as células interagem com a mesma intensidade para um valor fixo de $D_f \neq 0$, então $\tilde{\gamma} = 0$, $\tilde{q} = 1$ e as Eqs. (2.3) e (2.4) conduzem ao modelo de Verhulst. Outra forma de se obter o modelo de Verhulst é fixando o alcance de interação das células $\tilde{\gamma} \neq 0$ e considerando uma alta dimensionalidade fractal ($D_f \rightarrow \infty$). Se o alcance de interação das células for o mesmo que a dimensão fractal da estrutura, então $\tilde{\gamma} = D_f$ e $\tilde{q} = 0$, assim as Eqs. (2.3) e (2.4) conduzem ao modelo de Gompertz. Se $\tilde{\gamma} > D_f$, então $\tilde{q} < 0$ e a Eq. (2.4) fica: $p(t) = 1 + \ln_{\tilde{q}}(p_0)e^{-\kappa t}$,

para $\kappa t \gg 1$, que leva ao comportamento exponencial. Em particular, se $\tilde{\gamma} = 2D_f$, recupera-se o modelo monomolecular de Mitscherlich¹ $dp(t)/dt = \kappa[1 - p(t)]$ cuja solução é: $p(t) = 1 - (1 - p_0)e^{-\kappa t}$.

2.2 Modelos de Richards e de efeito Allee

O modelo de Richards é dado por

$$\frac{d \ln(p)}{d\tau} = -\ln_{\tilde{q}}(p) \quad (2.14)$$

(ver Fig. 2.2), em que $p = N/K$, $\tau = \kappa_0 t$ é o tempo medido em termos de κ_0 e $\ln_{\tilde{q}}(x)$ é a função logaritmo generalizada ($\tilde{q}$ -logaritmo) (ver Apêndice A) da termoestatística não extensiva [7, 8, 9], que é geometricamente interpretada como a área sob a curva $t^{1-\tilde{q}}$ no intervalo $[1, x]$. Enfatiza-se que essa é a generalização da definição da função logaritmo natural, que é um caso particular obtido com $\tilde{q} = 0$.

A solução do modelo de Richards é [10]

$$p(\tau) = \frac{1}{e_{\tilde{q}}(\ln_{\tilde{q}}(1/p_0) e^{-\tau})}, \quad (2.15)$$

em que $p_0 = p(0)$ e $e_{\tilde{q}}(x)$ é a generalização da função exponencial ($\tilde{q}$ -exponencial), a inversa da função $\tilde{q}$ -logaritmo (ver Apêndice A), em que $e_{\tilde{q}}(x)$ se anula se $\tilde{q}x < -1$. Essa propriedade pode representar transições em regimes ecológicos [1]. A função $\tilde{q}$ -exponencial é estritamente não negativa ($e_{\tilde{q}}(x) \geq 0$) e $e_{\tilde{q}}(0) = 1$ para qualquer $\tilde{q}$.

A condição do estado estacionário do modelo de Richards $dp/d\tau = 0$ produz duas soluções ($p^* = p(\infty)$): uma instável, $p_1^* = 0$, e uma estável, $p_2^* = 1$. O parâmetro $\tilde{q}$ tem uma interpretação microscópica no contexto do crescimento celular em meios fractais [25, 26, 5]. Para $\tilde{q} = 0$ e $\tilde{q} = 1$, o modelo de Richards reencontra o modelo de Gompertz e o modelo de Verhulst, respectivamente [5]. Aqui, $\tilde{q}$ é interpretado como uma intensidade competitiva intraespecífica.

A dinâmica de crescimento populacional de uma espécie é permeada pela relação entre as desvantagens da competição intraespecífica pelos recursos ambientais limitados e os benefícios da presença de conspecíficos. Por um lado, como um dos resultados do crescimento populacional, o aumento da competição e a consequente

¹Esse modelo utiliza a a forma $dp(t)/dt$, o que difere fundamentalmente do modelo de Verhulst, que utiliza $d \ln p(t)/dt$.

Figura 2.2 – Taxa de crescimento *per capita* de populações que seguem o modelo de Richards. São apresentadas três diferentes curvas referentes: ao modelo de Gompertz ($\tilde{q} = 0$), ao modelo de Verhulst ($\tilde{q} = 1$) e a $\tilde{q} = 2$. A inclinação negativa das curvas caracteriza a competição intraespecífica.

rarefação de recursos podem levar à diminuição da natalidade e ao aumento das chances de extinção. Por outro lado, para muitas espécies, os benefícios da cooperação conspecífica podem superar as desvantagens da competição intraespecífica, resultando em um ganho líquido de *fitness* em um intervalo de tamanho populacional específico. A importância da cooperação conspecífica para alguma espécie pode ser exemplificada pelo aumento da probabilidade de encontro de parceiros reprodutivos e pela emergência do comportamento de proteção à medida que o tamanho da população aumenta [27]. Em alguns casos, os benefícios podem superar em muito as desvantagens, resultando em uma correlação positiva entre tamanho populacional e *fitness* para tamanhos de população muito pequenos. Essa correlação é conhecida como efeito Allee.

O termo “efeito Allee” se refere a diferentes fenômenos [28] e tem diferen-

tes definições. Há, assim, a necessidade de se fazer a distinção entre o efeito Allee *componente* e o efeito Allee *demográfico* [29]. O *fitness* total de uma população é frequentemente medido como a taxa de crescimento *per capita* (também conhecida como taxa de sobrevivência específica ou taxa de crescimento específica [30]). Esse *fitness* total é uma combinação de diferentes componentes como, por exemplo, a reprodução *per capita* e a probabilidade de sobrevivência [31]. O efeito Allee componente é uma correlação positiva entre um componente do *fitness* total e o tamanho da população [31]. Quando a soma de todos os efeitos Allee componentes não é compensada pela dependência negativa de outros componentes do *fitness*, pode-se ter o surgimento do efeito Allee demográfico [29]. O efeito Allee demográfico é definido como uma correlação positiva entre o *fitness* total e o tamanho da população.

Neste capítulo, somente é abordado o efeito Allee demográfico. Nesse caso, há uma distinção entre o chamado efeito Allee forte e o efeito Allee fraco. O *efeito Allee forte* possui um tamanho de população crítico, o *Allee threshold*. Esse limiar delimita a transição entre a sobrevivência e a extinção da população. Para tamanhos iniciais de população abaixo desse limiar, a população não pode sobreviver [29], isto é, ela diminui até se extinguir. Para tamanhos iniciais de população acima do limiar, a população cresce em direção à capacidade de suporte. A curva taxa de crescimento *per capita* para o efeito Allee forte é caracterizada por um *y*-intercepto negativo (ver Fig. 2.3). No caso do *efeito Allee fraco*, ela é caracterizada por um *y*-intercepto positivo. Populações que exibem efeito Allee fraco tem seu crescimento desacelerado à medida que seu tamanho diminui [27] (ver Fig. 2.3), mas não ao ponto de sua taxa de crescimento *per capita* se tornar negativa.

A *função induzida de saturação* $G(N)$ [9] representa a taxa de crescimento *per capita* $d \ln N / dt = G(N)$. Para $G(N) = \kappa_0 > 0$, em que κ_0 é a taxa intrínseca de crescimento, a população cresce sem limitações (modelo de Malthus). A competição intraespecífica pode ser modelada incluindo-se o termo de Richards em $G(p)$: $d \ln(p) / d\tau = -\ln_{\bar{q}}(p)$, em que $p = N/K$, $\tau = \kappa_0 t$ e $\ln_{\bar{q}}(p)$ é dado pela Eq. (A.2). Para modelar o efeitos Allee forte e fraco, considera-se uma taxa intrínseca de crescimento dependente do tamanho da população $\kappa(p) = \kappa_0[1 - A(Kp/K_A - 1)]$, em

Figura 2.3 – Curvas de taxas de crescimento *per capita*. A linha contínua representa o crescimento logístico (sem efeito Allee), a linha tracejada e a pontilhada-tracejada representam o efeito Allee forte e fraco, respectivamente. Graficamente, o efeito Allee ocorre no intervalo em que a derivada da taxa de crescimento *per capita* com relação ao tamanho da população é positiva. No efeito Allee fraco, a curva da taxa de crescimento *per capita* tem um y -intercepto positivo. Diferentemente, a curva da taxa de crescimento *per capita* do efeito Allee forte apresenta um y -intercepto negativo e o *Allee threshold*, que delimita a transição entre a sobrevivência e a extinção da população. *Inset*: no lado esquerdo da linha vertical tracejada, os benefícios da cooperação superam as desvantagens da competição intraespecífica (efeito Allee). No lado direito da linha tracejada, a competição supera a cooperação. A taxa de crescimento é máxima quando o efeito da cooperação é balanceado pelo efeito da competição.

que $K_A > 0$ e A são constantes:

$$G(p) = - \left[1 - A \left(\frac{Kp}{K_A} - 1 \right) \right] \ln_{\tilde{q}}(p) . \quad (2.16)$$

O efeito Allee é suprimido para $A = 0$ e a Eq. (2.16) reencontra o modelo de Richards (Eq. 2.14). Dessa forma, o parâmetro A está relacionado à intensidade do efeito cooperativo intraespecífico no modelo de Richards. À medida que se varia A , o regime característico do modelo de Richards (predominantemente competitivo) é gradualmente modificado e, em alguns casos, dá lugar a um regime cooperativo na forma do efeito Allee demográfico.

O modelo aqui proposto é testado com dados reais coletados da literatura especializada. A Fig. 2.4 apresenta dados para o boi almiscarado (*Ovibos moschatus*), um mamífero nativo das regiões Árticas do Canadá, Groenlândia e Alasca. Esses dados foram tomados diretamente do gráfico da Ref. [32], a qual usou uma base de dados com 1.198 séries temporais de grandes grupos taxonômicos e biomas. Essas séries temporais foram construídas a partir da *Global Population Dynamics Database* (GPDD: NERC Centre for Population Biology 1999), artigos científicos revisados por pares (*peer-reviewed literature*), referências não controladas por editores científicos (*gray literature*) e fontes *on line*. Ajustando os dados com o modelo generalizado, observa-se que o valor de $G(0)$ é próximo de zero, com $A \simeq -1$, $\tilde{q} \simeq -0,2$, $K_A \simeq 2.362$ e $K \simeq 846$, que representa a capacidade de suporte. A grande dispersão dos dados levou o ajuste com o método de Levenberg-Marquardt a ter $R^2 \simeq 0,11$.

Retornando à análise do modelo apresentado, para $\tilde{q} \leq 0$, $G(p)$ diverge à medida que $p \rightarrow 0$, mas, para $\tilde{q} > 0$,

$$G(0) = \frac{1 + A}{\tilde{q}} , \quad (2.17)$$

que é dependente de K_A e K . Se $G(0) < (>) 0$, recupera-se o efeito Allee forte (fraco). Quanto $G(0) = 0$ ($A = -1$), justamente o caso apresentado na Fig. 2.4, o Allee *threshold* é nulo e há a transição entre o regime forte e o fraco. Nesse caso, a espécie atinge o limiar da extinção. A cooperação é máxima e, apesar do acentuado decréscimo na taxa de crescimento populacional, a espécie não se extingue (ver *inset* da Fig. 2.3).

Figura 2.4 – Dados para o boi almiscarado (*Ovibos moschatus*), nativo das regiões Árticas do Canadá, Groenlândia e Alasca. O gráfico mostra um caso especial entre o efeito Allee demográfico forte e o fraco, caracterizado pelo regime máximo de cooperação para uma população que atinge o limiar da extinção. Os dados referentes aos pontos do gráfico foram tomados diretamente do gráfico da Ref. [32], que usou uma base de dados com 1.198 séries temporais populacionais de grandes grupos taxonômicos e biomas. A linha contínua representa o ajuste feito no programa QtiPlot, versão 0.9.8.8-3, com a Eq. (2.16) e substituindo-se $p(\tau)$ por $N(\tau)$ para tornar explícitos os valores de K e K_A . Os parâmetros de ajuste são $A \simeq -1$, $\tilde{q} \simeq -0,2$, $K_A \simeq 2.362$ e $K \simeq 846$. Utilizando-se o método de Levenberg-Marquardt, foi obtido $R^2 \simeq 0,11$.

As raízes da Eq. (2.16) são $p = 1$ e

$$p = T_A = \frac{K_A(1+A)}{KA}, \quad (2.18)$$

que não dependem de $\tilde{q}$. Considerando $K > 0$ e $T_A > 0$, o menor desses dois valores representa o Allee *threshold* e o maior a capacidade de suporte do ambiente. Apesar de representar a capacidade de suporte no modelo de Richards, K pode representar o Allee *threshold* nesse modelo generalizado. A transição entre os regimes de cooperação e competição é marcada pelo máximo da função $G(p)$, obtido da condição $dG/dp|_{p_c} = 0$: $[A \ln_{\tilde{q}}(p_c)/K_A] - [\kappa(p_c)p_c^{\tilde{q}-1}/\kappa_0 K] = 0$, dado pelas raízes positivas de:

$$p_c^{\tilde{q}} \{ \tilde{q} [A(K_A - Kp_c) + K_A] - KAp_c \} + KAp_c = 0, \quad (2.19)$$

com $P_c = G(p_c) > 0$. Para que P_c seja um ponto de máximo, a seguinte inequação deve ser satisfeita.

$$\frac{d^2}{dp^2} [G(p_c)] = \frac{p_c^{\tilde{q}-1}}{K} \left[\frac{2A}{K_A} + \frac{(1-\tilde{q})\kappa(p_c)}{\kappa_0 p_c K} \right] < 0. \quad (2.20)$$

A Eq. (2.16) tem três soluções de equilíbrio: $p_1^* = 0$, $p_2^* = 1$ e $p_3^* = K_A/K[1 + (1/A)]$. Da análise de estabilidade, relacionam-se essas soluções aos pontos de equilíbrio nos casos em que o crescimento populacional exibe o efeito Allee. A Tab. 2.1 resume os possíveis regimes de acordo com os valores dos parâmetros.

Tabela 2.1 – Valores dos parâmetros da Eq. (2.16) e seus respectivos regimes de efeito Allee.

	K	K_A	A	$\tilde{q}$
Forte	positivo	positivo	< -1	não nulo
Fraco	positivo (negativo)	negativo (positivo)	positivo	positivo

2.2.1 Casos particulares

Na sequência, são considerados dois casos particulares, $\tilde{q} = 1$ (*Verhulst-like*) e $\tilde{q} = 0$ (*Gompertz-like*), em que são apresentadas suas análises completas e frisados importantes aspectos do modelo generalizado.

2.2.2 *Verhulst-like*

Inicialmente, assume-se $\tilde{q} = 1$ no modelo generalizado, o que leva ao que se chama aqui de efeito Allee *Verhulst-like*. A contagem anual de marmotas de “vida livre” da Ilha de Vancouver (*Marmota vancouverensis*), que são endêmicas da Ilha de Vancouver, Colúmbia Britânica, Canadá [33] é representadas na Fig. 2.5.

O efeito Allee forte é aqui observado, visto que a redução do tamanho das colônias levou a um aumento nas distâncias entre elas e abriu espaço para possíveis mecanismos que o geram, incluindo uma maior dificuldade para se encontrar parceiros de reprodução, uma diminuição na capacidade de detectar e evitar predadores e um uma redução no forrageio [33]. De acordo com os autores desse trabalho [33], a redução no tamanho das colônias e o aumento da distância entre elas contribuiu para a queda de sua sobrevivência e reprodução. A curva obtida pelo modelo generalizado tem $\tilde{q} = 1$ e intercepta o eixo de $G(p)$ em $G(0) < 0$, o que mostra um caso típico de efeito Allee forte, com $A \simeq -1.27$. É importante observar que, dado que $K < T_A$ ($K \simeq 186$ e $T_A \simeq 342$, já que $K_A \simeq 1524$), K e T_A representam o Allee *threshold* e a capacidade de suporte ambiental, respectivamente. Utilizando-se o método de Levenberg-Marquardt, foi obtido $R^2 \simeq 0,55$.

O tamanho da população que marca da transição entre a predominância da cooperação e da competição é:

$$p_c(1) = \frac{1}{2} (1 + X) , \quad (2.21)$$

em que

$$X = \frac{T_A}{K} \quad (2.22)$$

é a razão ente as raízes de $G(p)$. Substituindo p por p_c na Eq. (2.16), obtém-se:

$$P_c(1) = \frac{A(K/K_A - 1) - 1}{4} (X - 1) , \quad (2.23)$$

Figura 2.5 – Contagem anual de marmotas de “vida livre” da Ilha de Vancouver (*Marmota vancouverensis*). Os dados referentes aos pontos no gráfico cobrem o período 1970 a 2007 e foram tomados diretamente do gráfico da Ref. [33]. O gráfico mostra um intervalo com correlação positiva entre a taxa de crescimento *per capita* e o tamanho da população - efeito Allee demográfico - e um *y*-intercepto negativo - efeito Allee forte. A linha contínua representa o ajuste feito com a Eq. (2.16) no programa QtiPlot, versão 0.9.8.8-3. Fixando-se $\tilde{q} = 1$, os parâmetros de ajuste são: $A \simeq -1,27$, $K_A \simeq 1.524$ e $K \simeq 186$. Utilizando-se o método de Levenberg-Marquardt, foi obtido $R^2 \simeq 0,55$.

em que $P_c(1) = G(p_c(1))$. Consequentemente, tem-se $d^2G/dp^2|_{p_c} = 2A/(K_A K)$ e o efeito Allee emerge para $A < 0$. Dado que a função definida na Eq. (2.21) é positiva, $A < -1/[1 + (K/K_A)]$. O intercepto é $G(0) = 1 + A$. A condição $-1 < A < 0$ leva a $G(0) > 0$, que caracteriza o efeito Allee fraco. O efeito Allee forte ocorre para $A < -1$, levando a $G(0) < 0$.

2.2.3 Gompertz-like

O modelo de efeito Allee *Gompertz-like*, $\tilde{q} = 0$, leva a um tipo diferente de efeito Allee, em que emerge uma nova transição competição-cooperação. Diferentemente de outros modelos de efeito Allee, há nesse caso, em um intervalo que compreende populações muito pequenas, uma correlação positiva entre o tamanho da população e o *fitness* (predominância da competição) (ver Figs. 2.6(a) e 2.6(b)). Entretanto, à medida que a população cresce, o efeito cooperativo supera a competição e leva ao efeito Allee. Para populações maiores, a competição novamente predomina e o efeito Allee desaparece.

Nesse caso, $K > 0$ sempre representa a capacidade suporte e, se $A < -1$, T_A é o Allee *threshold*. Os pontos extremos são obtidos da condição $(A\{\ln(p_c)Kp_c + K_A[(p_cK/K_A) - 1]\} - K_A)/(K_AKp_c) = 0$, de forma que:

$$p_c(0) = e^{W(eX)-1}, \quad (2.24)$$

em que $W(x)$ é a função W de Lambert, também conhecida como *função ômega* ou *função produto log*, que satisfaz [34]:

$$W(x)e^{W(x)} = x, \quad (2.25)$$

para $x \geq -e^{-1}$. Se x é real, $W(x)$ tem dois ramos para $-e^{-1} \leq x < 0$ (ver Fig. 2.7). O *ramo principal* $W(x)$ satisfaz $W(x) \geq -1$ e o segundo ramo $W_{-1}(x)$ satisfaz $W_{-1}(x) \leq -1$. Dado $W(x) < \ln(x)$, para $x > e$, e $L_1(x) - L_2(x) < W(x)$, em que

$$L_1(x) = \ln(x) \quad (2.26)$$

e

$$L_2(x) = \ln[\ln(x)], \quad (2.27)$$

para $x > 41.19$ [35]. Para $x \gg 1$ [35, 36]:

$$W(x) = L_1(x) - L_2(x) + \sum_{k=0}^{\infty} \sum_{m=1}^{\infty} c_{km} \frac{L_2^m(x)}{L_1^{k+m}(x)}, \quad (2.28)$$

em que

$$c_{km} = \frac{(-1)^k}{m!} S[k+m, k+1], \quad (2.29)$$

Figura 2.6 – Curvas de taxas de crescimento *per capita* para o modelo de efeito Allee *Gompertz-like*. O modelo produz uma correlação positiva entre o tamanho da população e o *fitness* para populações muito pequenas, característica do efeito Allee demográfico, mas $G(p)$ diverge à média que o tamanho da população tende a zero. Os parâmetros são $K = 100$, $K_A = 20$ e: (a) $A = -0,65$, (b) $A = -0,8$, (c) $A = -1,0$ e (d) $A = -1,5$. Em (a) e (b), as curvas são similares ao efeito Allee fraco convencional. Em (c), há uma transição similar àquela entre o efeito Allee forte e o fraco (Sec. 2.2). Em (d), um comportamento similar ao observado no efeito Allee forte, em que há um Allee *threshold*.

sendo $S[k+m, k+1]$ o número do ciclo de Stirling [34]. A série na Eq. (2.28) é absolutamente convergente e pode ser rearranjada da seguinte forma “aproximada” [35]:

$$W(x) = L_1(x) - L_2(x) + \frac{L_2(x)}{L_1(x)} + \dots \quad (2.30)$$

Considerando a Eq. (2.30), é possível obter alguns de seus limites (ver Ref. [36]).

Figura 2.7 – Os dois ramos reais da função W de Lambert $W(x)$, que satisfazem $W(x)e^{W(x)} = x$ (gráfico extraído da Ref. [34]). Para x real, o ramo principal $W(x)$ satisfaz $W(x) \geq -1$ e o segundo ramo $W_{-1}(x)$ satisfaz $W_{-1}(x) \leq -1$.

O domínio de $W(eX)$ é definido por $A \leq -(K + K_A e^2)/K_A e^2$. Se $A =$

$-(K + K_A e^2)/K_A e^2$ ou $A \leq -1$, $G(p)$ tem somente um ponto extremo, relacionado ao máximo P_c (ver Figs. 2.6(c) e 2.6(d)). Dado que a função W de Lambert tem dois ramos, $G(p)$ tem dois pontos extremos se $-1 < A < -(K + K_A e^2)/K_A e^2$ (ver Figs. 2.6(a) e 2.6(b)). Consequentemente, p_c tem dois valores, referentes a cada um dos ramos:

$$p_{cmin} = e^{W_{-1}(eX)-1} \quad (2.31)$$

e

$$p_{cmax} = e^{W(eX)-1} . \quad (2.32)$$

Substituindo p por p_c na Eq. (2.16), obtém-se:

$$P_{cmin}(0, p_{cmin}) = \frac{(1+A)(1-W_{-1}(eX))}{W_{-1}(eX)} \ln \left(\frac{X}{W_{-1}(eX)} \right) \quad (2.33)$$

e

$$P_{cmax}(0, p_{cmax}) = \frac{(1+A)(1-W(eX))}{W(eX)} \ln \left(\frac{X}{W(eX)} \right) , \quad (2.34)$$

em que $P_{cmin}(0, p_{cmin}) = G(p_{cmin})$ e $P_{cmax}(0, p_{cmax}) = G(p_{cmax})$. Dessa forma, da condição $d^2G/dp^2|_{p_{inf}} = [A(K_A + Kp_{inf}) + K_A]/K_A(Kp_{inf})^2 = 0$, obtém-se o ponto de inflexão, no qual a concavidade da curva muda seu sinal de positivo (concavidade para cima) para negativo (concavidade para baixo). Portanto:

$$p_{inf} = -X \quad (2.35)$$

e, consequentemente:

$$P_{inf} = -2(1+A) \ln(-X) . \quad (2.36)$$

A existência de duas transições cooperação-competição neste caso limite revela o aspecto mais geral desse modelo. O estudo analítico deste caso limite permite calcular o intervalo do parâmetro A para o qual há uma ou duas transições e definir os pontos em que as transições ocorrem.

2.3 Conclusão

O modelo generalizado aqui apresentado tem formulação simples e unifica modelos de efeito Allee demográfico forte, fraco e o modelo de crescimento de Richards, que tem os modelo de Verhulst e o de Gompertz como casos particulares. Esse

Figura 2.8 – Curva de $G(p)$ do modelo de efeito Allee *Gompertz-like* com $-1 < A < -(K + K_A e^2)/K_A e^2$. Diferentemente de outros modelos de efeito Allee, há um intervalo com correlação negativa entre o tamanho da população e o *fitness* (um regime predominantemente competitivo) que precede o efeito Allee. À medida que a população aumenta, o efeito cooperativo supera a competição e leva ao efeito Allee. As transições competição-cooperação ocorrem em p_{cmin} e p_{cmax} . Os tamanhos de população p_{cmin} e p_{cmax} delimitam o intervalo em que o efeito Allee ocorre – quando o efeito cooperativo supera a competição – e estão relacionados ao mínimo e ao máximo P_{cmin} e P_{cmax} , respectivamente. O ponto de inflexão p_{cinf} indica a mudança de concavidade da curva no regime de cooperação (efeito Allee).

modelo expande o alcance das possibilidades descritivas de dinâmicas que exibem o efeito Allee, visto que permite um novo ponto de vista baseado em um amplo e bem estabelecido arcabouço teórico envolvendo os modelos de crescimento generalizado.

Dados ecológicos envolvendo espécies que comprovadamente exibem o efeito Allee validam esse modelo e exemplos de suas possibilidades de ajuste de curvas de crescimento são apresentadas. Interpretações ecológicas foram atribuídas aos parâmetros, dos quais $\tilde{q}$ e A representam a intensidade competitiva e cooperativa, respectivamente.

Interpretando o efeito Allee demográfico como um regime no qual o efeito cooperativo supera o efeito competitivo, o modelo “Gompertz-like”, obtido com $\tilde{q} = 0$, apresenta um intervalo de correlação negativa entre o tamanho da população e seu “fitness” que precede o efeito Allee, diferentemente dos modelos de efeito Allee padrão (como, por exemplo, o modelo Verhulst-like, obtido com $\tilde{q} = 1$), que apresentam somente uma transição cooperação-competição. Até onde se sabe, não há dados reais em estudo de uma espécie que mostrem explicitamente este efeito. A análise de tais regimes é difícil em populações de tamanho muito pequeno e algumas nuances na transição cooperação-competição não são facilmente detectáveis.

Modelos epidemiológicos compartimentais

“La pensée est une maladie particulière à quelques individus et qui ne se propagerait pas sans amener promptement la fin de l’espèce.”

Anatole France no livro *Les opinions de M. Jérôme Coignard* - 1923.

Os modelos matemáticos utilizados no estudo de doenças podem gerar conhecimento sobre o surgimento de resistência a drogas utilizadas nos tratamentos, a taxa de disseminação de infecções, os métodos de controle, etc [37]. Uma técnica comumente utilizada no estudo de epidemias é a formulação compartimental dinâmica. A partir de modelos básicos, como os que serão apresentados neste capítulo, é possível apresentar os principais conceitos do processo epidêmico, que são a base para a formulação de modelos mais sofisticados.

A maioria dos modelos matemáticos básicos de transmissão de doenças infecciosas considera o tamanho populacional N como uma constante [12]. Isso é razoável em algumas situações em que a doença estudada não apresenta um número significativo de casos de mortalidade. Citando um exemplo, o sarampo, uma doença não letal em países desenvolvidos como a Inglaterra e País de Gales [38]. Essa abordagem é também interessante para modelar situações nas quais nascimentos e mortes são balanceados e o tamanho da população se mantém constante [39]. Entretanto, quando a situação considerada envolve nascimentos e mortes não balanceados ou quando as

mortes relacionadas à doença são numericamente significantes [40], torna-se necessário considerar um modelo de crescimento associado ao modelo epidemiológico.

Neste capítulo, apresentamos uma revisão crítica da literatura, com ênfase na descrição do processo epidêmico assumido pela modelagem compartimental dinâmica, na diferenciação das possíveis *incidência*s assumidas pelos modelos compartimentais e no esclarecimento de seus significados, que ainda são motivo de discordância [41]. Essa revisão é feita com a apresentação de alguns modelos epidemiológicos básicos com tamanho populacional N variável, para os quais são feitas analogias com os modelos de dinâmica populacional de uma espécie apresentados no Cap. 2.

3.1 Formulação

A formulação compartimental dinâmica classifica a população em categorias, chamadas compartimentos [40]. Os compartimentos são caracterizados pelo número, densidade ou proporção de indivíduos em um determinado estado infeccioso. A notação utilizada para cada um desses compartimentos é a mesma utilizada para designar o estado dos indivíduos que os compõem. Os modelos aqui apresentados classificam a população em até quatro diferentes compartimentos, compostos por indivíduos no estado:

- S (susceptível): que não estão infectados (não são portadores do patógeno), mas que estão sujeitos à infecção;
- E (exposto, ou latente): que estão infectados (são portadores do patógeno), porém não podem transmitir a doença a outros indivíduos;
- I (infeccioso): que apresentam os sintomas da doença e que podem transmiti-la aos indivíduos susceptíveis;
- R (recuperado, ou removido): que se recuperaram da infecção ou, dependendo do modelo, que morreram ou que desenvolveram imunidade à doença.

Em geral, as transições dos indivíduos entre os diferentes compartimentos são regidas por um conjunto de equações diferenciais ordinárias (EDOs). Como exemplos dessa abordagem, podem-se citar alguns modelos epidemiológicos simples, como os modelos SIS , SIR , $SIRS$, $SEIR$, entre outros.

Sejam $N_S(t)$ e $N_I(t)$, respectivamente, o número de indivíduos susceptíveis e infecciosos de uma população de N indivíduos, no instante t . Os modelos epidemiológicos compartimentais assumem que as doenças se espalham devido aos contatos *adequados* entre os indivíduos susceptíveis e os indivíduos infecciosos. Um contato é dito adequado se é “suficiente” para que um indivíduo infecte um susceptível [40]. O uso da palavra contato no restante desta tese deve ser interpretado como referência a um contato adequado. Assume-se também que os indivíduos se movem livremente, de maneira que cada indivíduo infeccioso pode encontrar cada um dos indivíduos susceptíveis da população com a mesma probabilidade.

No processo de contágio considerado pela modelagem epidemiológica usual, assume-se que a disseminação de uma doença ocorre de indivíduo a indivíduo em interações que dependem de uma taxa de contatos representada por $\tau_0\alpha$, às vezes chamada de coeficiente de transmissão¹ [42]. Tais interações ocorrem entre os indivíduos capazes de infectar outros, os infecciosos, e os indivíduos que podem ser infectados por eles, os susceptíveis. Interpreta-se, nesta tese, $\tau_0\alpha$ como sendo o número médio de contatos de um indivíduo qualquer com indivíduos pertencentes aos diferentes compartimentos (S , E , I e R) em uma unidade de tempo.

Em modelos em que o tamanho da população, N , é uma função do tempo, essa taxa de contatos $\tau_0\alpha$ pode depender do tamanho da população. Considerar o tamanho populacional N constante torna irrelevante o fato de $\tau_0\alpha$ ser, ou não, função do tamanho da população. Mas, em casos em que o tamanho da população é considerado variável, nos quais nascimentos e mortes devido a doenças são levados em conta, torna-se necessário decidir se $\tau_0\alpha$ depende de N . A formulação matemática da chamada *incidência*, definida como o número médio de novas infecções causadas por unidade de tempo [40], depende dessa decisão. Ao se considerar o tamanho da população como sendo variável, há basicamente duas possíveis assunções quanto à dependência de $\tau_0\alpha$ com relação a N .

¹Diferentemente da forma como é usualmente representada na literatura, a taxa de contatos, $\tau_0\alpha$, é propositalmente escrita neste trabalho como um produto, visto que é intenção utilizá-la futuramente em modelos em redes, que tem τ_0 como *probabilidade básica de infecção* e α como o valor do peso das ligações entre nós adjacentes. O termo *peso*, ou *custo*, refere-se a um valor que pode ser associado a cada uma das ligações de um grafo, utilizado na representação de redes, tornando-o ponderado.

A primeira assunção parte da *lei da simples ação das massas* (“simple mass action law” [40]) e leva a uma incidência do tipo $\eta N_S N_I$, conhecida como *incidência de ação das massas* (“mass action incidence”) ou *transmissão dependente da densidade* (“density-dependent transmission”), e considera a taxa de contatos como sendo $\tau_0 \alpha = \eta N$, em que η é o coeficiente de ação das massas. Essa relação faz $\tau_0 \alpha$ ser diretamente proporcional ao tamanho da população e é plausível em situações envolvendo pequenas comunidades fechadas como, por exemplo, uma escola, em que a duplicação do número de alunos pode levar a uma duplicação no número de seus contatos [43]. Adicionalmente, há na literatura a distinção entre dois diferentes tipos de ação das massas, o que tem gerado confusão no uso de nomenclaturas. Em 2001, McCallum *et al.* [44] apresentaram e discutiram a grande fonte dessas confusões, apresentada em 1995 por de Jong *et al.* [45] - a cunhagem das expressões *verdadeira ação das massas* e *pseudo ação das massas*, que não recebem endosso unânime [41]. De Jong *et al.* afirmaram que a incidência do tipo $\eta N_S N_I$ somente representa o que convencionaram chamar de *verdadeira ação das massas* quando N_S e N_I representam densidades (número de indivíduos por unidade de área ou volume). Nessa situação, o número de contatos entre um indivíduo susceptível e um infeccioso por unidade de tempo é proporcional à densidade espacial de indivíduos infecciosos. Entretanto, se N_S e N_I representam números de indivíduos e a densidade total permanece constante à medida que N_S e N_I variam, o número total de contatos de um indivíduo susceptível não varia. Nesse caso, a incidência $\eta N_S N_I$ é chamada de *pseudo ação das massas*.

A segunda assunção leva à *incidência padrão* (“standard incidence” [40]), $\eta N_S N_I / N$, e considera $\tau_0 \alpha = \eta$, ou seja, independente de N . Essa assunção faz sentido, por exemplo, para doenças sexualmente transmissíveis, em que o aumento do tamanho populacional não afeta significativamente o número de contatos (sexuais) de um indivíduo [38]. Pode-se também considerar que, independentemente do aumento populacional, os indivíduos tendem a manter inalterado o tamanho de seu círculo de contatos.

Considerando a taxa de contatos como sendo $\tau_0 \alpha(N) = \eta N^w$, há na literatura dados para 5 doenças humanas em comunidades com tamanhos variando entre 1.000 e 400.000 indivíduos que apresentam valores de w entre 0,03 e 0,07 (próximos de

0) [40, 42], o que fornece evidências de que a incidência padrão é mais razoável nesses casos.

Assume-se que os indivíduos estão homogeneamente distribuídos na população e que o número médio de contatos de um indivíduo infeccioso com indivíduos susceptíveis em uma unidade de tempo é $\tau_0\alpha N_S/N = \tau_0\alpha S$, em que $S = N_S/N$ é a proporção de indivíduos susceptíveis. Dado que um indivíduo infeccioso “gera”, em média, $\tau_0\alpha S$ novos indivíduos infecciosos em uma unidade de tempo, N_I indivíduos infecciosos dão origem, também em média e em uma unidade de tempo, a um número total de indivíduos infecciosos igual a:

$$\tau_0\alpha S N_I = \tau_0\alpha \frac{N_S}{N} N_I = \tau_0\alpha N_S I, \quad (3.1)$$

em que

$$\lambda = \tau_0\alpha I = \tau_0\alpha \frac{N_I}{N}, \quad (3.2)$$

é chamada *força da infecção* e é, em média, o número de contatos com indivíduos infecciosos por unidade de tempo [40].

Cada uma das diferentes doenças é caracterizada por um intervalo de tempo médio característico, durante o qual um indivíduo infeccioso é capaz de infectar outros indivíduos, ou seja, toda doença possui um período médio de infecciosidade, ou *pmi*. O *pmi* é o tempo médio de permanência de um indivíduo no compartimento dos infecciosos. Apesar do uso consagrado de unidades de tempo arbitrárias nas EDOs que descrevem os diferentes modelos compartimentais, a utilização do *pmi* é conveniente por permitir maior clareza na interpretação do comportamento descrito pelas equações. O *pmi* é definido pelas taxas de remoção de indivíduos do compartimento dos infecciosos que, dependendo do modelo utilizado, referem-se às taxas de retorno ao estado susceptível ou de transição para o estado recuperado:

$$pmi = \frac{1}{\gamma + \mu}, \quad (3.3)$$

em que γ é a taxa de recuperação (ou de retorno ao estado susceptível) e μ a taxa de mortalidade de indivíduos do compartimento I (ver Fig. 3.1).

Na Eq. (3.1), a taxa de contatos $\tau_0\alpha$ está associada a uma unidade de tempo arbitrária. Entretanto, assumindo-se que esta taxa pode se referir a qualquer outra

Figura 3.1 – Esquema com as taxas de recuperação, γ , e mortalidade, μ , de indivíduos do compartimento dos infecciosos. O valor do $pmi = 1/(\gamma + \mu)$ é igual ao tempo médio de permanência de um indivíduo no compartimento dos infecciosos.

unidade de tempo, é possível e conveniente a adoção do pmi como nova unidade temporal. Multiplicando-se $\tau_0\alpha$ pelo pmi chega-se ao número básico de reprodução,

$$\tilde{R}_0 = \frac{\tau_0\alpha}{\gamma + \mu} = \tau_0\alpha \, pmi, \quad (3.4)$$

que é uma grandeza adimensional frequentemente citada na literatura como taxa básica de reprodução, apesar de não possuir dimensão de inverso de tempo. O número básico de reprodução é fundamental em áreas como epidemiologia, demografia e ecologia (nas quais recebe o nome de taxa líquida de reprodução), e sua representação simbólica parece dever-se a Alfred J. Lotka, um dos fundadores da Biologia Populacional. A grandeza $\tilde{R}_0$ ², introduzida em epidemiologia por Klaus Dietz, Roy Anderson e Bob May na década de 1970 [46], define o limiar de transmissibilidade, no qual a persistência da infecção é possível [47]. Supondo-se uma população formada por indivíduos susceptíveis e apenas um indivíduo infeccioso, responsável pelo que se pode chamar de infecção primária, $\tilde{R}_0$ é o número médio de infecções secundárias causadas por essa infecção primária em um pmi .

Em uma população suficientemente grande, $\tilde{R}_0$ mede a velocidade inicial do crescimento da epidemia, já que cada indivíduo infectado “gera” em média outros $\tilde{R}_0$ indivíduos infectados que, sucessivamente, repetem o processo. Se $\tilde{R}_0 < 1$, um indivíduo infeccioso produz em média menos de um novo indivíduo infeccioso durante um pmi , ou seja, a doença desaparece. Se $\tilde{R}_0 > 1$, um indivíduo infeccioso produz em média mais de um novo indivíduo infeccioso durante um pmi , ou seja, a doença pode se propagar na população. Para os casos em que $\tilde{R}_0 = 1$, o estado estacionário é caracterizado pelo equilíbrio trivial, no qual todos os indivíduos infecciosos da

²A notação original do número básico de reprodução, que é até hoje utilizada na literatura, é R_0 . A notação adotada nesta tese visa evitar uma possível confusão com a representação do compartimento dos indivíduos recuperados, R .

população desapareceram.

As grandezas $\tilde{R}_0$ (Eq. (3.4)) e λ (Eq. (3.2)) são formas complementares de modelar o processo de transmissão. O número básico de reprodução, $\tilde{R}_0$, adota a perspectiva do infeccioso, pois é o número médio de contatos que um indivíduo infeccioso tem durante um *pmi* no início do processo. Por sua vez, λ adota a perspectiva do susceptível, visto que é a probabilidade de que um indivíduo susceptível seja infectado durante uma unidade de tempo arbitrária, ou seja,

$$\lambda = \tilde{R}_0 (\gamma + \mu) I = \frac{\tilde{R}_0 I}{pmi}. \quad (3.5)$$

A definição de $\tilde{R}_0$ pressupõe uma população de tamanho N composta inicialmente por $N - 1$ indivíduos susceptíveis e apenas 1 indivíduo infeccioso. Mas, passado algum tempo, o número de indivíduos não infecciosos terá aumentado e $\tilde{R}_0$ não mais será o número médio de contatos de cada um dos infecciosos com indivíduos susceptíveis em um *pmi*. Para os indivíduos infecciosos, somente uma parte desses $\tilde{R}_0$ contatos se dará com indivíduos susceptíveis. Assumindo-se que os indivíduos da população, susceptíveis e não susceptíveis, estão homogeneamente distribuídos, o número médio de contatos de um desses indivíduos passa a ser $\tilde{R}_0 S = \tilde{R}_0 N_S / N$, que é chamado número líquido de reprodução, ou número de substitutos, e representa o número médio de infecções secundárias em um *pmi* causadas por uma infecção primária em uma população que não é inteiramente susceptível. Em outras palavras, $\tilde{R}_0 S$ é o número médio de novos infecciosos que “substituem” o infeccioso primário.

Para que a doença se propague em uma população que não seja totalmente susceptível, é necessário que $\tilde{R}_0 S > 1$, isto é, cada indivíduo infeccioso tem de “gerar”, em média, mais de um novo indivíduo infeccioso que o “substitua” antes que ele mude de compartimento ao término do *pmi*. É de se esperar, no estado estacionário (no qual o número de infectados é constante), $\tilde{R}_0 S = 1$, ou seja, cada indivíduo infectado deve “gerar”, em média, apenas um outro indivíduo infectado que o substitua ao término do *pmi*.

3.2 Exemplos

Como exemplos da formulação compartimental dinâmica, alguns modelos epidemiológicos simples com tamanho populacional N variável são aqui apresenta-

dos. A partir de algumas simplificações é possível fazer analogias entre alguns casos particulares desses modelos os modelos de dinâmica populacional de uma espécie apresentados no Cap. 2.

3.2.1 *SIS*

O modelo *SIS* classifica a população em compartimentos de indivíduos susceptíveis e infecciosos e considera a situação em que os indivíduos susceptíveis podem tornar-se infecciosos e vice-versa. Tem-se como exemplos desse caso algumas doenças sexualmente transmissíveis, como a sífilis e a gonorreia. O modelo considera uma população de tamanho N , tal que $N = N_S(t) + N_I(t)$. A Fig. 3.2 apresenta um esquema desse modelo.

Figura 3.2 – Esquema do modelo *SIS*, em que $\tau_0\alpha$ é a taxa de infecção de indivíduos susceptíveis, γ é a taxa de retorno de indivíduos infecciosos aos estado susceptível, π é a taxa de natalidade, ψ é a taxa de mortalidade devido à doença e μ é a taxa de mortalidade devido a outros fatores. A grandeza η é chamada coeficiente de ação das massas e w é o parâmetro que define o tipo de incidência do modelo, de forma que $w = 1$ define a incidência de ação das massas e $w = 0$ a incidência padrão.

A dinâmica vital considera uma taxa de natalidade, π , e uma de mortalidade, μ , assumindo o nascimento de indivíduos no compartimento dos susceptíveis e a morte em ambos os compartimentos. As equações que regem as transições entre os compartimentos S e I formam o sistema:

$$\frac{dN_S}{dt} = \pi N - \eta N^w N_S \frac{N_I}{N} - \mu N_S + \gamma N_I, \quad (3.6)$$

$$\frac{dN_I}{dt} = \eta N^w N_S \frac{N_I}{N} - (\gamma + \mu + \psi) N_I, \quad (3.7)$$

$$\frac{dN}{dt} = (\pi - \mu) N - \psi N_I, \quad (3.8)$$

em que ψ é a taxa de mortalidade devido à doença, a taxa de contatos $\tau_0\alpha$ é escrita na forma $\tau_0\alpha = \eta N^w$, com η sendo o coeficiente de ação das massas [40], e w é o

parâmetro que define o tipo de incidência adotado pelo modelo, de forma que $w = 1$ leva à incidência de ação das massas e $w = 0$ à incidência padrão. Na verdade, não há restrições para os possíveis valores de w , o que torna possível, por exemplo, assumir $0 < w < 1$ (uma incidência “intermediária” entre a padrão e a de ação das massas), ou mesmo $w < 0$, mesmo que as taxas de contato implicitamente assumidas por esses valores não sejam usualmente encontradas na literatura ou mesmo não tenham aparente sentido biológico.

Dado o vínculo $N = N_S + N_I$, a Eq. (3.8) pode ser descartada e, dessa forma, os valores de equilíbrio de N_S e N_I para o sistema formado pelas Eqs. (3.6) e (3.7) são obtidos fazendo-se $dN_S/dt = dN_I/dt = 0$:

$$N_S^* = \frac{\mu - \pi + \psi}{\psi} \left[\frac{\psi(\mu + \gamma + \psi)}{\eta(\mu - \pi + \psi)} \right]^{1/w}, \quad (3.9)$$

$$N_I^* = \frac{\pi - \mu}{\psi} \left[\frac{\psi(\mu + \gamma + \psi)}{\eta(\mu - \pi + \psi)} \right]^{1/w}, \quad (3.10)$$

em que o símbolo * indica que os valores se referem ao estado estacionário.

Assumindo-se que o sistema formado pelas Eqs. (3.6) e (3.7) descreve um modelo com incidência de ação das massas ($w = 1$), a taxa de contatos é tomada como sendo linearmente dependente do tamanho da população, $\tau_0\alpha = \eta N$. Nesse caso, há três possibilidades para os valores relativos das taxas de natalidade e mortalidade: $\pi < \mu$, $\pi = \mu$ e $\pi > \mu$. Supondo $\pi < \mu$, o sistema descreve uma população que decresce exponencialmente e, conseqüentemente, se extingue: $N_S^* = N_I^* = N^* = 0$. Caso $\pi = \mu$, tem-se a situação em que a doença desaparece e todos os indivíduos se tornam susceptíveis: $N_S^* = N^*$ e $N_I^* = 0$. A solução não trivial, em que $N_I^* \neq 0$, é obtida quando $\pi > \mu$, o que leva ao *equilíbrio endêmico* (EE), no qual os indivíduos infecciosos não se extinguem e a doença regula o tamanho da população:

$$EE_{SIS}(w = 1) = (N_S^*, N_I^*) = \left(\frac{\gamma + \mu + \psi}{\eta}, \frac{(\pi - \mu)(\gamma + \mu + \psi)}{\eta(\mu - \pi + \psi)} \right), \quad (3.11)$$

que é possível quando $\mu + \psi > \pi > \mu$ [38].

No caso em que o modelo assume a incidência padrão ($w = 0$), a taxa de contatos é constante, $\tau_0\alpha = \eta$. Nesse caso, observando as equações Eqs. (3.9) e (3.10), verifica-se que não é possível o cálculo das soluções do estado estacionário simplesmente fazendo-se $w = 0$. Supõe-se nesse caso, como uma verificação futura,

a possibilidade da aplicação de um processo limite para a obtenção desse caso particular. Assumindo-se as taxas de natalidade e mortalidade como sendo iguais, $\pi = \mu$, torna-se simples o cálculo do estado estacionário: $N_S^* = N^*$ e $N_I^* = 0$.

A partir de algumas simplificações no sistema formado pelas Eqs. (3.6), (3.7) e (3.8), é possível obter casos particulares já bem conhecidos. Por exemplo, assumindo-se que a doença em questão não é letal ($\psi = 0$), as Eqs. (3.6) e (3.7) se desacoplam e, lembrando que $N_I = N - N_S$, essa segunda pode ser escrita da seguinte forma:

$$\frac{dN_I}{dt} = -\eta N^{w-1} N_I^2 + (\eta N^w - \gamma - \mu) N_I, \quad (3.12)$$

que é a *equação de Riccati* [48].

Assumindo-se agora que as taxas de natalidade e mortalidade são iguais, $\pi = \mu$, e que a doença em questão não é letal ($\psi = 0$), o que mantém fixo o tamanho da população, as Eqs. (3.6) e (3.7) tomam a forma:

$$\frac{dS}{dt} = -\eta SI + \gamma I + \mu(1 - S), \quad (3.13)$$

$$\frac{dI}{dt} = \eta SI - (\gamma + \mu)I, \quad (3.14)$$

em que $S = N_S/N$ e $I = N_I/N$ são agora proporções de indivíduos.

Dividindo-se as Eqs. (3.13) e (3.14) por η e lembrando que $S + I = 1$, tem-se:

$$\frac{dS}{d\tilde{t}} = -(1 - I)I + \frac{I}{\tilde{R}_0}, \quad (3.15)$$

$$\frac{dI}{d\tilde{t}} = (1 - I)I - \frac{I}{\tilde{R}_0}, \quad (3.16)$$

em que $\tilde{t} = \eta t$ e $\tilde{R}_0 = \eta/(\gamma + \mu)$. Dividindo-se a Eq. (3.16) por I , chega-se a:

$$\frac{d \ln I}{d\tilde{t}} = 1 - I - \frac{1}{\tilde{R}_0}, \quad (3.17)$$

que descreve o modelo de Schaefer (ver Eq. (2.13)) abordado na Sec. 2.1, com $\tilde{q} = 1$ (que corresponde ao modelo de Verhulst-Schaefer), $p(t) = I$, $\kappa = \eta$ e $\epsilon = \gamma + \mu$. Esse modelo tem como solução $p(t) = [1 - (\epsilon/\kappa)] / (1 + \{[1 - (\epsilon/\kappa)] p_0^{-1} - 1\} e^{-[1 - (\epsilon/\kappa)] \kappa t})$. Portanto, tem-se a solução geral:

$$I(t) = \frac{1 - (1/\tilde{R}_0)}{1 + \left\{ \left[1 - (1/\tilde{R}_0) \right] (1/I_0) - 1 \right\} e^{-[1 - (1/\tilde{R}_0)] \eta t}}, \quad (3.18)$$

em que $\tilde{R}_0 = \eta/(\gamma + \mu)$ e $I_0 = I(0)$, sendo este a proporção inicial de indivíduos infecciosos na população.

A solução estacionária do sistema formado pelas Eqs. (3.13) e (3.14) é obtida fazendo-se $dS/dt = dI/dt = 0$. Descartando-se a solução trivial, em que $I^* = 0$, obtém-se a solução $S^* = (\gamma + \mu)/\eta$, ou $S^* = 1/\tilde{R}_0$, conforme a Eq. (3.4). Considerando-se o caso em que a doença se espalha na população, tem-se $\tilde{R}_0 > 1$. Sendo $S + I = 1$, tem-se $I^* = 1 - (1/\tilde{R}_0)$ e, dessa forma, chega-se ao ponto de equilíbrio endêmico:

$$EE_{SIS}(w = \psi = 0) = (S^*, I^*) = \left(\frac{1}{\tilde{R}_0}, 1 - \frac{1}{\tilde{R}_0} \right). \quad (3.19)$$

O resultado $\tilde{R}_0 S^* = 1$ mostra que a doença se estabiliza em uma população quando o número de substitutos é exatamente igual a 1. O valor $S^* = 1/\tilde{R}_0$ é comum a todos os modelos em que o equilíbrio endêmico é possível.

Fazendo-se $\mu = 0$ na Eq. (3.18), obtém-se, como caso particular, a solução para o modelo SIS sem dinâmica vital, em que $\tilde{R}_0 = \eta/\gamma$. Com $\gamma = 0$ nas Eqs. (3.13) e (3.14), obtém-se o conjunto de equações que descrevem o modelo SI :

$$\frac{dS}{dt} = -\eta SI + \mu(1 - S), \quad (3.20)$$

$$\frac{dI}{dt} = \eta SI - \mu I. \quad (3.21)$$

Tem-se como exemplo desse caso a AIDS, causada pelo vírus HIV, para a qual ainda não há cura. Dividindo-se as Eqs. (3.20) e (3.21) por η e lembrando que $N + S = 1$, tem-se:

$$\frac{dS}{d\tilde{t}} = -(1 - I)I + \frac{I}{\tilde{R}_0}, \quad (3.22)$$

$$\frac{dI}{d\tilde{t}} = (1 - I)I - \frac{I}{\tilde{R}_0}, \quad (3.23)$$

em que $\tilde{t} = \eta t$. Dividindo-se a Eq. (3.23) por I , chega-se a:

$$\frac{d \ln I}{d\tilde{t}} = 1 - I - \frac{1}{\tilde{R}_0}, \quad (3.24)$$

que, da mesma forma que para o modelo SIS , descreve o modelo de Verhulst-Schaefer, em que $\tilde{q} = 1$, $p(t) = I$, $\kappa = \eta$ e $\epsilon = \mu$. Portanto, tem-se a solução

geral:

$$I(t) = \frac{1 - (1/\tilde{R}_0)}{1 + \left\{ \left[1 - (1/\tilde{R}_0) \right] (1/I_0) - 1 \right\} e^{-\tilde{R}_0 [1 - (1/\tilde{R}_0)] \mu t}}, \quad (3.25)$$

em que $\tilde{R}_0 = \tau_0 \alpha / \mu$.

A solução estacionária do sistema formado pelas Eqs. (3.20) e (3.21) é obtida fazendo-se $dS/dt = dI/dt = 0$, ou $t \rightarrow \infty$ na Eq. (3.25). Descartando-se a solução trivial, em que $I^* = 0$, obtém-se a solução $S^* = \mu/\eta$, ou $S^* = 1/\tilde{R}_0$, conforme a Eq. (3.4) com $\gamma = 0$ e $\tilde{R}_0 > 1$. Sendo $S + I = 1$, tem-se $I^* = 1 - (1/\tilde{R}_0)$ e, dessa forma, chega-se ao ponto de equilíbrio endêmico:

$$EE_{SI} = (S^*, I^*) = \left(\frac{1}{\tilde{R}_0}, 1 - \frac{1}{\tilde{R}_0} \right). \quad (3.26)$$

Fazendo-se $\mu = 0$ nas Eqs. (3.20) e (3.21), obtém-se o conjunto de equações que descrevem o modelo SI sem dinâmica vital. Nesse caso, fazendo-se $dS/dt = 0$, tem-se $I^* = 1$, ou seja, toda a população se torna infecciosa. Com a devida substituição na Eq. (3.21) e lembrando que $N + S = 1$, tem-se $(d \ln I/dt) = \tau_0 \alpha (1 - I)$, que é o modelo de Verhulst (ver Eq. (2.3)) abordado na Sec. 2.1, em que $\tilde{q} = 1$, $p(t) = I$ e $\kappa = \eta$, que tem como solução $p(t) = 1 / [1 + (p_0^{-1} - 1) e^{-\kappa t}]$.

Ao se eliminar a dinâmica vital do modelo SI , torna-se não mais possível a definição de um p_{mi} (Eq. (3.3)) e, conseqüentemente, da grandeza $\tilde{R}_0$. Isso é coerente com a dinâmica do modelo que, considerando que indivíduos infectados não mais se recuperam, não comporta a ideia de um tempo médio de permanência no estado infeccioso.

3.2.2 SIRS

O modelo $SIRS$ classifica a população em compartimentos de indivíduos susceptíveis, infecciosos e recuperados e considera a situação em que indivíduos susceptíveis podem tornar-se infecciosos, indivíduos infecciosos podem adquirir imunidade temporária ou parcial, tornando-se recuperados, e indivíduos recuperados podem novamente tornar-se susceptíveis. A gripe é uma doença que pode ser abordada com esse modelo, visto que a imunidade adquirida após o processo infeccioso é parcial, pois é específica para um único tipo de vírus. O modelo considera uma

população de tamanho N , tal que $N = N_S(t) + N_I(t) + N_R(t)$. A Fig. 3.3 apresenta um esquema desse modelo.

Figura 3.3 – Esquema do modelo *SIRS*, em que $\tau_0\alpha$ é a taxa de infecção de indivíduos susceptíveis, γ é a taxa de recuperação de indivíduos infectados, κ é a taxa de retorno de indivíduos recuperados ao estado susceptível, π é a taxa de natalidade, ψ é a taxa de mortalidade devido à doença e μ é a taxa de mortalidade devido a outros fatores. A grandeza η é chamada coeficiente de ação das massas e w é o parâmetro que define o tipo de incidência do modelo, de forma que $w = 1$ define a incidência de ação das massas e $w = 0$ a incidência padrão.

A dinâmica vital considera uma taxa de natalidade, π , e uma de mortalidade, μ , assumindo o nascimento de indivíduos no compartimento dos susceptíveis e a morte em todos os compartimentos. As equações que regem as transições entre os compartimentos S , I e R formam o sistema:

$$\frac{dN_S}{dt} = \pi N - \eta N^w N_S \frac{N_I}{N} + \kappa N_R - \mu N_S, \quad (3.27)$$

$$\frac{dN_I}{dt} = \eta N^w N_S \frac{N_I}{N} - (\gamma + \mu + \psi) N_I, \quad (3.28)$$

$$\frac{dN_R}{dt} = \gamma N_I - (\mu + \kappa) N_R, \quad (3.29)$$

$$\frac{dN}{dt} = (\pi - \mu) N - \psi N_I. \quad (3.30)$$

em que κ é a taxa de retorno de indivíduos recuperados ao estado susceptível e a taxa de contatos $\tau_0\alpha$ é escrita na forma $\tau_0\alpha = \eta N^w$, com η sendo o coeficiente de ação das massas e w o parâmetro que define o tipo de incidência adotado pelo modelo.

Dado o vínculo $N = N_S + N_I + N_R$, a Eq. (3.30) pode ser descartada e, dessa forma, os valores de equilíbrio de N_S , N_I e N_R para o sistema formado pelas

Eqs. (3.27), (3.28) e (3.29) são obtidos fazendo-se $dN_S/dt = dN_I/dt = dN_R/dt = 0$:

$$N_S^* = \frac{1}{\psi(\mu + \kappa)} \left(\left\{ \frac{\psi(\mu + \kappa)(\mu + \gamma + \psi)}{\eta[(\mu - \pi)(\mu + \gamma + \kappa) + \psi(\mu + \kappa)]} \right\}^{1/w} [(\mu - \pi)(\mu + \gamma + \kappa) + \psi(\mu + \kappa)] \right), \quad (3.31)$$

$$N_I^* = \frac{(\pi - \mu)}{\psi} \left\{ \frac{\psi(\mu + \kappa)(\mu + \gamma + \psi)}{\eta[(\mu - \pi)(\mu + \gamma + \kappa) + \psi(\mu + \kappa)]} \right\}^{1/w}, \quad (3.32)$$

$$N_R^* = \frac{\gamma(\pi - \mu)}{\psi(\mu + \kappa)} \left\{ \frac{\psi(\mu + \kappa)(\mu + \gamma + \psi)}{\eta[(\mu - \pi)(\mu + \gamma + \kappa) + \psi(\mu + \kappa)]} \right\}^{1/w}. \quad (3.33)$$

Assumindo-se que o sistema formado pelas Eqs. (3.27), (3.28) e (3.29) descreve um modelo com incidência de ação das massas ($w = 1$), a taxa de contatos é tomada como sendo linearmente dependente do tamanho da população, $\tau_0\alpha = \eta N$. Nesse caso, há três possibilidades para os valores relativos das taxas de natalidade e mortalidade: $\pi < \mu$, $\pi = \mu$ e $\pi > \mu$. Supondo $\pi < \mu$, o sistema descreve uma população que decresce exponencialmente e, conseqüentemente, se extingue: $N_S^* = N_I^* = N_R^* = N^* = 0$. Caso $\pi = \mu$, tem-se a situação em que a doença desaparece e todos os indivíduos se tornam susceptíveis: $N_S^* = N^*$ e $N_I^* = N_R^* = 0$. A solução não trivial, em que $N_I^* \neq 0$, é obtida quando $\pi > \mu$, o que leva ao equilíbrio endêmico:

$$\begin{aligned} EE_{SIRS}(w = 1) &= (N_S^*, N_I^*, N_R^*) \\ &= \left(\frac{\gamma + \mu + \psi}{\eta}, \frac{(\pi - \mu)(\mu + \kappa)(\gamma + \mu + \psi)}{\eta[(\pi - \mu)(\mu + \gamma + \kappa) + \psi(\mu + \kappa)]}, \right. \\ &\quad \left. \frac{(\pi - \mu)(\gamma + \mu + \psi)}{\eta[(\pi - \mu)(\mu + \gamma + \kappa) + \psi(\mu + \kappa)]} \right), \end{aligned} \quad (3.34)$$

que é possível quando $\mu + \psi > \pi > \mu$.

No caso em que o modelo assume a incidência padrão ($w = 0$), a taxa de contatos é constante, $\tau_0\alpha = \eta$. Nesse caso, observando as Eqs. (3.31), (3.32) e (3.33), verifica-se que não é possível o cálculo das soluções do estado estacionário simplesmente se fazendo $w = 0$. Supõe-se nesse caso, como uma verificação futura, a possibilidade da aplicação de um processo limite para a obtenção desse caso particular. Assumindo-se as taxas de natalidade e mortalidade como sendo iguais, $\pi = \mu$, torna-se simples o cálculo do estado estacionário. Assumindo-se que a doença em questão é não letal ($\psi = 0$), o que mantém fixo o tamanho da população,

as Eqs. (3.27), (3.28) e (3.29) tomam a forma:

$$\frac{dS}{dt} = -\eta SI + \kappa R + \mu(1 - S), \quad (3.35)$$

$$\frac{dI}{dt} = \eta SI - (\gamma + \mu)I, \quad (3.36)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - (\kappa + \mu)R, \quad (3.37)$$

em que $S = N_S/N$, $I = N_I/N$ e $R = N_R/N$ são agora proporções de indivíduos. A solução estacionária é obtida fazendo-se $dS/dt = dI/dt = dR/dt = 0$. Da condição $dI/dt = 0$, obtém-se a solução $S^* = 1/\tilde{R}_0$, com $\tilde{R}_0 > 1$. Da condição $dR/dt = 0$, obtém-se $I^* = (\kappa + \mu)R^*/\gamma$ que, com $S^* + I^* + R^* = 1$, leva ao ponto de equilíbrio endêmico:

$$EE_{SIRS_{w=\psi=0}} = (S^*, I^*, R^*) = \left(\frac{1}{\tilde{R}_0}, \frac{(\mu + \kappa) \left(1 - \frac{1}{\tilde{R}_0}\right)}{\mu + \gamma + \kappa}, \frac{\gamma \left(1 - \frac{1}{\tilde{R}_0}\right)}{\mu + \gamma + \kappa} \right). \quad (3.38)$$

O ponto de equilíbrio endêmico do modelo $SIRS$ sem dinâmica vital é obtido fazendo-se $\mu = 0$ na Eq. (3.38).

Fazendo-se $\kappa = 0$ nas Eqs. (3.35), (3.36) e (3.37), obtém-se o conjunto de equações que descrevem modelo SIR com dinâmica vital:

$$\frac{dS}{dt} = -\eta SI + \mu(1 - S), \quad (3.39)$$

$$\frac{dI}{dt} = \eta SI - (\gamma + \mu)I, \quad (3.40)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R, \quad (3.41)$$

que tem como ponto de equilíbrio endêmico:

$$EE_{SIR}(w = \psi = 0) = (S^*, I^*, R^*) = \left(\frac{1}{\tilde{R}_0}, \frac{\mu \left(1 - \frac{1}{\tilde{R}_0}\right)}{\mu + \gamma}, \frac{\gamma \left(1 - \frac{1}{\tilde{R}_0}\right)}{\mu + \gamma} \right). \quad (3.42)$$

Fazendo-se $\mu = 0$ nas Eqs. (3.39), (3.40) e (3.41), obtém-se o conjunto de equações que descrevem modelo SIR sem dinâmica vital:

$$\frac{dS}{dt} = -\eta SI, \quad (3.43)$$

$$\frac{dI}{dt} = -\eta SI - \gamma I, \quad (3.44)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I. \quad (3.45)$$

Esse modelo foi proposto pela primeira vez em 1927 por William Ogilvy Kermack (1898-1970) e Anderson Gray McKendrick (1876-1943) para explicar os rápidos aumento e queda do número de pacientes infectados observados em epidemias como a peste (Londres, de 1665 a 1666, e Bombaim, em 1906) e a cólera (Londres, em 1865) [20]. Doenças infecciosas que ocorrem com maior frequência na infância, como rubéola, varicela, sarampo e caxumba, são exemplos que podem ser modelados por esta dinâmica. Observa-se que, diferentemente do que foi feito nos modelos anteriores, não é possível obter a solução estacionária do sistema formado pelas Eqs. (3.43), (3.44) e (3.45) fazendo-se $dS/dt = dI/dt = dR/dt = 0$.

Dividindo-se a Eq. (3.43) pela Eq. (3.45), na qual se assume $I \neq 0$, e integrando-se o resultado obtém-se:

$$S(t) = S(0)e^{-\tilde{R}_0[R(t)-R(0)]}, \quad (3.46)$$

em que $S(0)$ e $R(0)$ são, respectivamente, a proporção de indivíduos no compartimento S e R no instante $t = t_0 = 0$. No regime estacionário, tem-se a proporção de indivíduos susceptíveis:

$$S^* = S(0)e^{-\tilde{R}_0[R^*-R(0)]}. \quad (3.47)$$

No limite $t \rightarrow +\infty$, $dR/dt = I^* = 0$ e tem-se $R^* = 1 - S^*$, o que leva à equação:

$$R^* = 1 - S(0)e^{-\tilde{R}_0[R^*-R(0)]}. \quad (3.48)$$

É possível observar que os valores assintóticos S^* e R^* dependem das condições iniciais $S(0)$ e $R(0)$ e que as Eqs. (3.47) e (3.48) não possuem soluções analíticas por serem equações transcendentais.

3.2.3 SEIR

O modelo *SEIR* classifica a população em compartimentos de indivíduos susceptíveis, expostos, infecciosos e recuperados e considera a situação em que indivíduos susceptíveis podem tornar-se expostos, indivíduos expostos podem tornar-se infecciosos e indivíduos infecciosos podem tornar-se novamente recuperados. O modelo considera uma população de tamanho N , tal que $N = N_S(t) + N_E(t) + N_I(t) + N_R(t)$. A Fig. 3.4 apresenta um esquema desse modelo.

Figura 3.4 – Esquema do modelo *SEIR*, em que $\tau_0\alpha$ é a taxa de infecção de indivíduos susceptíveis, ϵ é a taxa com que indivíduos expostos se tornam infecciosos, γ é a taxa com que indivíduos infecciosos se recuperam, π é a taxa de natalidade, ψ é a taxa de mortalidade devido à doença e μ é a taxa de mortalidade devido a outros fatores. A grandeza η é chamada coeficiente de ação das massas e w é o parâmetro que define o tipo de incidência do modelo, de forma que $w = 1$ define a incidência de ação das massas e $w = 0$ a incidência padrão.

A dinâmica vital considera uma taxa de natalidade, π , e uma de mortalidade, μ , assumindo o nascimento de indivíduos no compartimento dos susceptíveis e a morte em todos os compartimentos. As equações que regem as transições entre os compartimentos S , E , I e R formam o sistema:

$$\frac{dN_S}{dt} = \pi N - \eta N^w N_S \frac{N_I}{N} - \mu N_S, \quad (3.49)$$

$$\frac{dN_E}{dt} = \eta N^w N_S \frac{N_I}{N} - (\mu + \epsilon) N_E, \quad (3.50)$$

$$\frac{dN_I}{dt} = \epsilon N_E - (\mu + \gamma + \psi) N_I, \quad (3.51)$$

$$\frac{dN_R}{dt} = \gamma N_I - \mu N_R. \quad (3.52)$$

$$\frac{dN}{dt} = (\pi - \mu) N - \psi N_I. \quad (3.53)$$

em que a taxa de contatos $\tau_0\alpha$ é escrita na forma $\tau_0\alpha = \eta N^w$, com η sendo o coeficiente de ação das massas e w o parâmetro que define o tipo de incidência adotado pelo modelo.

Dado o vínculo $N = N_S + N_E + N_I + N_R$, a Eq. (3.53) pode ser descartada e, dessa forma, os valores de equilíbrio de N_S , N_E , N_I e N_R para o sistema formado pelas Eqs. (3.49-3.52) são obtidos fazendo-se $dN_S/dt = dN_E/dt = dN_I/dt = dN_R/dt = 0$:

$$N_S^* = \frac{1}{\mu\epsilon\psi} \left(\left\{ \frac{\mu\psi(\mu + \epsilon)(\mu + \gamma + \psi)}{\eta[(\mu - \pi)(\mu + \epsilon)(\mu + \gamma + \psi) + \pi\epsilon\psi]} \right\}^{1/w} [(\mu - \pi)(\mu + \epsilon)(\mu + \gamma + \psi) + \pi\epsilon\psi] \right), \quad (3.54)$$

$$N_E^* = \frac{(\pi - \mu)(\mu + \gamma + \psi)}{\epsilon\psi} \left\{ \frac{\mu\psi(\mu + \epsilon)(\mu + \gamma + \psi)}{\eta[(\mu - \pi)(\mu + \epsilon)(\mu + \gamma + \psi) + \pi\epsilon\psi]} \right\}^{1/w} \quad (3.55)$$

$$N_I^* = \frac{(\pi - \mu)}{\psi} \left\{ \frac{\mu\psi(\mu + \epsilon)(\mu + \gamma + \psi)}{\eta[(\mu - \pi)(\mu + \epsilon)(\mu + \gamma + \psi) + \pi\epsilon\psi]} \right\}^{1/w}, \quad (3.56)$$

$$N_R^* = \frac{\gamma(\pi - \mu)}{\mu\psi} \left\{ \frac{\mu\psi(\mu + \epsilon)(\mu + \gamma + \psi)}{\eta[(\mu - \pi)(\mu + \epsilon)(\mu + \gamma + \psi) + \pi\epsilon\psi]} \right\}^{1/w}. \quad (3.57)$$

Assumindo-se que o sistema formado pelas Eqs. (3.49-3.52) descreve um modelo com incidência de ação das massas ($w = 1$), a taxa de contatos é tomada como sendo linearmente dependente do tamanho da população, $\tau_0\alpha = \eta N$. Nesse caso, há três possibilidades para os valores relativos das taxas de natalidade e mortalidade: $\pi < \mu$, $\pi = \mu$ e $\pi > \mu$. Supondo $\pi < \mu$, o sistema descreve uma população que decresce exponencialmente e, conseqüentemente, se extingue: $N_S^* = N_E^* = N_I^* = N_R^* = N^* = 0$. Caso $\pi = \mu$, tem-se a situação em que a doença desaparece e todos os indivíduos se tornam susceptíveis: $N_S^* = N^*$ e $N_E^* = N_I^* = N_R^* = 0$. A solução não trivial, em que $N_I^* \neq 0$, é obtida quando $\pi > \mu$, o que leva ao equilíbrio endêmico:

$$\begin{aligned} EE_{SEIR}(w = 1) &= (N_S^*, N_E^*, N_I^*, N_R^*) \\ &= \left(\frac{(\mu + \epsilon)(\gamma + \mu + \psi)}{\eta\epsilon}, \right. \\ &\quad \frac{(\pi - \mu)(\mu + \epsilon)(\mu + \gamma + \psi)^2\mu}{\eta\epsilon[(\mu - \pi)(\mu + \epsilon)(\mu + \gamma + \psi) + \pi\epsilon\psi]}, \\ &\quad \frac{(\pi - \mu)(\mu + \epsilon)(\mu + \gamma + \psi)\mu}{\eta[(\mu - \pi)(\mu + \epsilon)(\mu + \gamma + \psi) + \pi\epsilon\psi]}, \\ &\quad \left. \frac{(\pi - \mu)(\mu + \epsilon)(\mu + \gamma + \psi)\gamma}{\eta[(\mu - \pi)(\mu + \epsilon)(\mu + \gamma + \psi) + \pi\epsilon\psi]} \right). \end{aligned} \quad (3.58)$$

Esse equilíbrio é possível quando $\mu + \psi > \pi > \mu$.

No caso em que o modelo assume a incidência padrão ($w = 0$), a taxa de contatos é constante, $\tau_0\alpha = \eta$. Nesse caso, observando as equações Eqs. (3.54-3.57), verifica-se que não é possível o cálculo das soluções do estado estacionário simplesmente fazendo-se $w = 0$, o que leva à suposição de que seja necessária a aplicação de um processo limite para a obtenção desse caso particular.

Assumindo-se as taxas de natalidade e mortalidade como sendo iguais, $\pi = \mu$, torna-se simples o cálculo do estado estacionário. Se a doença em questão é não letal

($\psi = 0$), o que mantém fixo o tamanho da população, as Eqs. (3.49-3.51) tomam a forma:

$$\frac{dS}{dt} = -\eta SI + \mu(1 - S), \quad (3.59)$$

$$\frac{dE}{dt} = \eta SI - (\mu + \epsilon)E, \quad (3.60)$$

$$\frac{dI}{dt} = \epsilon E - (\mu + \gamma)I, \quad (3.61)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R. \quad (3.62)$$

em que $S = N_S/N$, $E = N_E/N$, $I = N_I/N$ e $R = N_R/N$ são agora proporções de indivíduos.

Nesse caso, em especial, o número básico de reprodução é:

$$\tilde{R}_0 = \frac{\eta\epsilon}{(\mu + \epsilon)(\mu + \gamma)}. \quad (3.63)$$

A solução estacionária é obtida fazendo-se $dS/dt = dE/dt = dI/dt = dR/dt = 0$, o que leva ao ponto de equilíbrio endêmico:

$$\begin{aligned} EE_{SEIR}(w = \psi = 0) &= (S^*, E^*, I^*, R^*) \\ &= \left(\frac{1}{\tilde{R}_0}, \frac{\mu \left[1 - \left(1/\tilde{R}_0 \right) \right]}{\mu + \epsilon}, \frac{\mu\epsilon \left[1 - \left(1/\tilde{R}_0 \right) \right]}{(\mu + \epsilon)(\mu + \gamma)}, \right. \\ &\quad \left. \frac{\gamma\epsilon \left[1 - \left(1/\tilde{R}_0 \right) \right]}{(\mu + \epsilon)(\mu + \gamma)} \right). \end{aligned} \quad (3.64)$$

Observa-se que, ao se desconsiderar a dinâmica vital nas Eqs. (3.59-3.62) fazendo-se $\mu = 0$, não é possível obter a solução estacionária do sistema por elas formado fazendo-se $dS/dt = dE/dt = dI/dt = dR/dt = 0$. No regime estacionário, tem-se $E^* = I^* = 0$ e, da mesma forma que no modelo SIR sem dinâmica vital, as proporções:

$$S^* = S(0)e^{-\tilde{R}_0[R^* - R(0)]}, \quad (3.65)$$

$$R^* = 1 - S(0)e^{-\tilde{R}_0[R^* - R(0)]}, \quad (3.66)$$

que são equações transcendentais e dependem das condições iniciais $S(0)$ e $R(0)$.

O acréscimo de uma “via de transição” com taxa κ do compartimento R para o compartimento S do esquema da Fig. 3.4, analogamente ao observado no esquema do modelo $SIRS$ na Fig. 3.3, resulta em um modelo $SEIRS$, cujo ponto de equilíbrio endêmico é:

$$\begin{aligned}
 EE_{SEIRS} &= (S^*, E^*, I^*, R^*) \\
 &= \left(\frac{1}{\tilde{R}_0}, \frac{\mu \left[1 - \left(1/\tilde{R}_0 \right) \right]}{(\mu + \epsilon) - \frac{\kappa\gamma\epsilon}{(\mu + \kappa)(\mu + \gamma)}}, \frac{\mu\epsilon \left[1 - \left(1/\tilde{R}_0 \right) \right]}{(\mu + \epsilon)(\mu + \gamma) - \frac{\kappa\gamma\epsilon}{(\mu + \kappa)}}, \right. \\
 &\quad \left. \frac{\mu\gamma\epsilon \left[1 - \left(1/\tilde{R}_0 \right) \right]}{(\mu + \kappa)(\mu + \epsilon)(\mu + \gamma) - \kappa\gamma\epsilon} \right). \quad (3.67)
 \end{aligned}$$

3.3 Conclusão

Este capítulo faz uma revisão do processo epidemiológico assumido pela formulação compartimental dinâmica e esclarece dúvidas relacionadas às duas possíveis incidências por ela adotadas. Modelos compartimentais básicos com tamanho populacional variável são apresentados, assim como são calculados os resultados para seus estados endêmicos, e analogias com os modelos de dinâmica populacional de uma espécie apresentados no Cap. 2 são feitas com base em simplificações que levam a casos particulares.

O detalhamento na descrição das assunções da modelagem compartimental e da incidência padrão e de ação das massas ajuda a extinguir algumas das dubiedades ainda persistentes na literatura e torna claras as propostas e intenções do capítulo seguinte.

Modelo compartimental de tuberculose

“The work of epidemiology is related to unanswered questions, but also to unquestioned answers.”

Patricia Buffler no *Congresso Norte-Americano de Epidemiologia* em Montreal - 2011.

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa bacteriana causada pela *Mycobacterium tuberculosis* [13], também conhecida como *bacilo de Koch*, que afeta principalmente os pulmões. Ela é transmitida de pessoa para pessoa por meio das gotículas eliminadas durante a respiração, a fala, o espirro e a tosse de pessoas com a doença ativa. Devido à sua associação aos processos de organização social e à implementação de políticas de controle de doença, a tuberculose é considerada uma doença socialmente determinada [49]. Essa doença já atingiu um terço da população mundial e é responsável por um número de mortes de adultos maior que o causado por todas as outras infecções juntas [13, 14]. A Organização Mundial de Saúde estima que mais de dois bilhões de pessoas estão infectadas com essa doença e 30 milhões de adultos morrerão devido à infecção na próxima década. Portanto, torna-se necessária a implementação de programas efetivos de controle globais [14]. Com o intuito de sugerir políticas de saúde pública, alguns modelos matemáticos, incluindo modelos compartimentais dinâmicos, têm sido elaborados para o estudo da TB [50, 14, 51, 52, 15, 53].

A TB é uma doença de fácil detecção e tratamento nos casos em que a infec-

ção é causada por bactérias do tipo sensível (s) às drogas utilizadas no tratamento. Seu tratamento tem duração de 6 meses em média e se baseia no uso de antibióticos relativamente baratos. Drogas erroneamente prescritas e/ou tratamentos não seguidos corretamente podem causar o surgimento de bactérias do tipo resistente a drogas (r). Bactérias do tipo r são de difícil combate e exigem o uso de drogas caras e de baixa eficácia por períodos de 6 a 24 meses. Dentre as possíveis estratégias de controle da TB, pode-se citar a quimioprevenção, com duração de aproximadamente 6 meses, que é ministrada em pacientes latentes, portadores da *M. tuberculosis* que ainda não apresentam TB ativa [49].

Diferentemente do que acontece com outras doenças, o ciclo epidemiológico da tuberculose (que vai do surgimento ao desaparecimento da epidemia) ocorre em dezenas, ou mesmo centenas, de anos [51]. Essa característica permite afirmar que são necessárias décadas para que a proporção de casos de tuberculose resistente a drogas na população atinja um valor máximo, mas não impede que a emergência da resistência às drogas seja um processo muito rápido. Casos em que o surgimento de bactérias resistentes a drogas ocorre em um curto intervalo de tempo são de grande interesse na elaboração de estratégias de controle, visto que exigem maior rapidez no desenvolvimento de drogas e regimes de tratamento mais eficazes.

Apesar da importância do crescimento populacional, a maioria dos modelos básicos de transmissão de doenças infecciosas considera o tamanho populacional constante ou adota simplificações pouco plausíveis, como o crescimento populacional dado por uma taxa fixa de migração. Além disso, são vários os modelos de doenças humanas que assumem um tipo de incidência que nem sempre encontra endosso na literatura [40].

O que aqui propomos apresenta um crescimento logístico na ausência da doença, o que o torna mais “realista” [54], e adota uma incidência que considera que a taxa de contatos dos indivíduos é fixa, ou seja, independente do tamanho populacional. O estudo desse modelo permite entender a dinâmica da emergência de resistência da *M. tuberculosis* às drogas utilizadas no seu tratamento. Aproveitando-se dos estudos elaborados previamente por Blower *et al.* [50, 14, 51, 52] e, mais especificamente, de sua elaboração de cenários realisticamente plausíveis, utilizamos alguns dos seus valores de parâmetros para a elaboração das situações aqui anali-

sadas. Os resultados desse novo modelo preveem cenários mais pessimistas para o rápido surgimento de bactérias resistentes na população, indicando ser impossível a erradicação da doença em alguns cenários específicos.

Inicialmente, a Sec. 4.1 apresenta um método para o cálculo da taxa efetiva de reprodução, que permite que estimativas de longo prazo possam ser realizadas pelos modelos aqui discutidos. Na Sec. 4.2 um modelo compartimental dinâmico de tuberculose consagrado na literatura é apresentado e algumas de suas deficiências, são discutidas. Como propostas para corrigir as deficiências desse modelo, a Sec. 4.3 apresenta as características do modelo proposto neste capítulo. A procura por valores dos parâmetros desse novo modelo que permitam comparações com o modelo original, bem como os primeiros resultados do estudo da dinâmica da emergência da resistência a drogas, são descritos na Sec. 4.3.1. Na Sec. 4.3.2, apresentamos os resultados dos efeitos de duas estratégias de controle: uma “muito boa”, simulando uma política de saúde adotada em um “país desenvolvido”, e uma “muito ruim”, simulando uma política de saúde adotada em um “país subdesenvolvido”. Os cenários compostos pelas diferentes estratégias recebem pequenas alterações em seus parâmetros, os quais dão origem a outros três que são então comparados com o seu cenário de referência. A Sec. 4.4 apresenta as conclusões do capítulo.

4.1 Taxa efetiva de reprodução

Para a estimativa dos parâmetros utilizados nos modelos aqui discutidos e para suas consequentes análises, é necessário antes definir o chamado “*fitness*” de um patógeno. O “*fitness*” de um patógeno é determinado por uma função que liga sobrevivência e reprodução. Ele pode ser aproximado pela taxa efetiva de reprodução [50], $\tilde{R}$, definida como o número médio de casos de infecção secundária que são produzidos quando um único infeccioso é introduzido em uma população sem a infecção e na qual um programa de controle da doença foi implantado. Se $\tilde{R} > 1$, a epidemia ocorre, apesar do programa de controle vigente. A grandeza $\tilde{R}$ é uma medida epidemiológica da severidade de uma epidemia em meio aos esforços realizados para seu controle [52]. Em uma situação em que não haja tratamento ($\phi = 0$ e $\sigma = 0$, no caso específico do modelo aqui apresentado), a taxa efetiva de reprodução

se torna a taxa básica de reprodução, $\tilde{R}_0$.

As predições a longo prazo (erradicação ou persistência da doença) exigem que se obtenham expressões para os “fitness” dos dois patógenos causadores da tuberculose, sensíveis ($\tilde{R}_s$) e resistentes ($\tilde{R}_r$). O cálculo da taxa de reprodução efetiva é feito de forma análoga ao da taxa básica de reprodução, $\tilde{R}_0$, usando-se o *método da próxima geração* [55], apresentado inicialmente por Diekmann *et al.* em 1990 [56] e descrito por Diekmann e Heesterbeek em 2000 [57].

Inicialmente, define-se a *matriz de próxima geração* (operador) como sendo a matriz quadrada $\mathcal{G}$, em que o ij -ésimo elemento de $\mathcal{G}$, g_{ij} , é o número esperado de infecções secundárias do tipo i causadas por um único indivíduo infeccioso do tipo j . Dessa forma, cada elemento da matriz $\mathcal{G}$ é um número de reprodução. A taxa de reprodução efetiva é dada pelo *raio espectral* de $\mathcal{G}$, ou o seu autovalor dominante.

A matriz $\mathcal{G}$ é composta por duas partes: $\mathcal{F}$ e $\mathcal{V}$, em que:

$$\mathcal{F} = \left[\frac{\partial F_i(x_0)}{\partial x_j} \right], \quad (4.1)$$

e

$$\mathcal{V} = \left[\frac{\partial V_i(x_0)}{\partial x_j} \right], \quad (4.2)$$

em que F_i é a taxa de surgimento de novas infecções no compartimento i , V_i é a taxa de transferência de infecções de um compartimento para outro e x_0 é o estado de equilíbrio sem a doença. Observa-se que, diferentemente do que se faria no cálculo da taxa básica de reprodução, V_i deve levar em conta a transferência de infecções devido às taxas de tratamento com antibióticos e quimioprofilaxia. É importante frisar que F_i deve considerar somente o surgimento de novas infecções, não incluindo termos que descrevam a transferência de indivíduos infecciosos de um compartimento para outro. Assim, $\tilde{R}$ é o autovalor dominante de $\mathcal{G} = \mathcal{F}\mathcal{V}^{-1}$. Os cálculos de $\tilde{R}_s$ e $\tilde{R}_r$ são realizados da mesma forma levando-se em conta, em cada caso, somente as taxas referentes às bactérias sensíveis e resistentes, respectivamente.

A análise numérica desse modelo, à qual se atém este capítulo, permite que ele seja usado como uma ferramenta de um programa de controle da tuberculose. A estimativa de valores para os parâmetros referentes aos tratamento com antibióticos e à quimioprofilaxia e a solução numérica do sistema de equações diferenciais permitem importantes predições. Dessa forma, é possível avaliar a médio e longo

prazo o aumento do número de bactérias resistentes na população, prever o tempo necessário para a emergência de resistência a drogas, estimar os efeitos do aumento, ou da diminuição, da taxa de tratamento com antibióticos, da eficácia relativa de tratamento e da taxa de tratamento quimioprolático, etc. Em suma, é possível elaborar e comparar estratégias de controle de epidemia da doença.

4.2 Modelo de referência

Blower *et al.* [14, 50, 51, 52] desenvolveram um modelo de equações diferenciais ordinárias (EDOs) para a propagação da TB, que associa compartimentos aos diferentes estados dos indivíduos da população. Esse modelo permite a elaboração de cenários em que os indivíduos infectados (latentes e infecciosos) carregam primeiramente bactérias do tipo sensível. Estuda-se o surgimento das bactérias do tipo resistente como resultado de mutações sofridas pelas bactérias s , causadas por tratamentos inefetivos ou descontinuados, e das consequentes infecções de indivíduos susceptíveis. O estudo da evolução de diferentes cenários permite a elaboração, ou mesmo a proposição, de possíveis estratégias de controle da doença. Tais estratégias se baseiam, principalmente, no uso da quimioprevenção de indivíduos latentes e no tratamento de indivíduos infecciosos com antibióticos. O diagrama original desse modelo é apresentado na Fig. 4.1.

Com o intuito de manter uniforme a nomenclatura e a notação adotadas nesta tese, a representação utilizada no modelo de Blower *et al.* para cada um de seus compartimentos, e de seus respectivos estados, foi aqui modificada: susceptível (S); exposto (E_i); recuperado do estado exposto com infecção por bactérias sensíveis a drogas após tratamento quimioprolático eficaz (R_c); infeccioso (I_i); recuperado do estado infeccioso após tratamento eficaz com antibióticos (R_i), com i definindo se o patógeno é sensível, s , ou resistente, r , a antibióticos. A taxa de desenvolvimento de resistência às drogas durante o tratamento passa a ser representada por $\tilde{r}$ para evitar confusão com a letra r , referente às bactérias resistentes a drogas. Visto que esse modelo assume a *lei da simples ação das massas* (em que a taxa de contatos é diretamente proporcional ao tamanho da população) e, consequentemente, a *incidência de ação das massas*, $\eta N_S N_I$, sua taxa de contatos, β , é reescrita como

Figura 4.1 – Esquema original do modelo compartimental de Blower *et al.* [14] para a dinâmica da tuberculose. As letras X , L e T em cada um dos compartimentos se referem, respectivamente, aos estados suscetível, latente e infeccioso. A dinâmica de transmissão do patógeno sensível a antibióticos é representada pelas “linhas delgadas” e a dinâmica de transmissão do patógeno resistente a antibióticos é representada pelas “linhas espessas” e pela “linha pontilhada”. Definem-se $\lambda_S = \beta_S T_S$ e $\lambda_R = \beta_R T_R$, sendo β a taxa de contatos. Os subscritos indicam se o patógeno é sensível, S , ou resistente, R , a antibióticos.

$\tau_0 \alpha = \eta N$. A dinâmica das transições entre os compartimentos desse modelo está representada na Fig. 4.2 que, apesar de não ser prática comum na literatura, não omite os compartimentos R_s , R_c e R_r , o que permite uma melhor visualização bem como uma melhor compreensão do significado das EDOs. A adequação da nomenclatura original à utilizada nesta tese, juntamente com a nova esquematização da Fig. 4.2, que exhibe os compartimentos de indivíduos recuperados, permite que se torne evidente o fato de que esse modelo tem como base um modelo $SEIR$.

As transições dos indivíduos entre os diferentes compartimentos são regidas pelas Eqs. (4.3-4.9), as quais se referem a taxas de variação de números de indivíduos, e os parâmetros utilizados pelo modelo são apresentados na Tab. 4.1.

$$\frac{dN_S}{dt} = \Pi - N_S(\lambda_s + \lambda_r + \mu), \quad (4.3)$$

$$\frac{dN_{E_s}}{dt} = (1 - p)\lambda_s N_S - (v + \mu + \sigma)N_{E_s}, \quad (4.4)$$

$$\frac{dN_{E_r}}{dt} = (1 - p)\lambda_r N_S - (v + \mu)N_{E_r}, \quad (4.5)$$

$$\frac{dN_{I_s}}{dt} = p\lambda_s N_S + vN_{E_s} - (\mu + \mu_T + \phi)N_{I_s}, \quad (4.6)$$

$$\frac{dN_{I_r}}{dt} = p\lambda_r N_S + vN_{E_r} + \phi \tilde{r} N_{I_s} - (\mu + \mu_T + \delta\phi)N_{I_r}, \quad (4.7)$$

Figura 4.2 – Esquema para a dinâmica da tuberculose no modelo compartimental de Blower *et al.* [14] com a nomenclatura e a notação adotadas nesta tese. Tem-se aqui a exibição de compartimentos convencionalmente omitidos nesse tipo de diagrama. As letras S , E , I e R em cada um dos compartimentos se referem, respectivamente, ao estado susceptível, exposto, infeccioso e recuperado. A dinâmica de transmissão do patógeno sensível a antibióticos é representada pelas “linhas delgadas” e a dinâmica de transmissão do patógeno resistente a antibióticos é representada pelas “linhas espessas” e pela “linha pontilhada”. Definem-se $\lambda_s = \eta_s N_{I_s}$ e $\lambda_r = \eta_r N_{I_r}$. Os subscritos indicam se o patógeno é sensível, s , ou resistente, r , a antibióticos.

$$\frac{dN_{R_s}}{dt} = \phi(1 - \tilde{r})N_{I_s} - \mu N_{R_s}, \quad (4.8)$$

$$\frac{dN_{R_r}}{dt} = \delta\phi N_{I_r} - \mu N_{R_r}, \quad (4.9)$$

$$\frac{dN_{R_c}}{dt} = \sigma N_{E_s} - \mu N_{R_c}. \quad (4.10)$$

O modelo assume que o tratamento com antibióticos de indivíduos infecciosos portadores de bactérias s (I_s) ocorre a uma taxa *per capita* ϕ e que as infecções primárias por bactérias resistentes surgem (com probabilidade $\tilde{r}$) durante esse tratamento. Os indivíduos I_s sob tratamento podem ser: *a*) curados (a uma taxa $\phi(1 - \tilde{r})$), tornando-se R_s ; *b*) adquirir resistência a drogas (a uma taxa $\phi\tilde{r}$), tornando-se I_r ; *c*) manter seu estado. Assume-se que os indivíduos infectados por bactérias resistentes (I_r) podem ser tratados, mas com uma eficácia reduzida pelo parâmetro δ se comparada à do tratamento de indivíduos I_s . Os indivíduos I_r sob tratamento podem ser curados (a uma taxa $\delta\phi$), tornando-se R_r , ou manter seu estado.

É importante observar que esse modelo assume que as mutações genéticas da *M. tuberculosis* que lhe conferem resistência a drogas acabam gerando um mecanismo de “compensação” chamado “*fitness cost*” [50]. Esse mecanismo se caracteriza por

Tabela 4.1 – Parâmetros do modelo de transmissão da tuberculose das Refs. [50, 14, 51, 52].

Π	taxa de chegada de novos indivíduos susceptíveis
η_s	coeficiente de ação das massas para bactérias sensíveis a antibióticos
ν	transmissibilidade relativa ($0 < \nu < 1$, $\eta_r = \nu\eta_s$)
μ	taxa de mortalidade natural (não devido à tuberculose)
μ_T	taxa de mortalidade devido à tuberculose
p	probabilidade de desenvolvimento de tuberculose ativa a partir do estado S
v	taxa de progressão da tuberculose em indivíduos latentes
σ	taxa de eficiência da quimioprofilaxia
ϕ	taxa de tratamento bem sucedido para indivíduos infecciosos com bactéria do tipo s
$\tilde{r}$	probabilidade de desenvolvimento de resistência às drogas durante o tratamento
δ	eficácia relativa do tratamento

uma redução na transmissibilidade (ou seja, na infecciosidade) das bactérias do tipo r em comparação às do tipo s . Dessa forma, $\eta_r = \nu\eta_s$, com $\nu < 1$ especificando a transmissibilidade relativa determinando quanto as bactérias sensíveis a drogas são mais transmissíveis que as bactérias resistentes. Esse “fitness cost” foi observado em experimentos *in vivo*, nos quais macacos foram infectados com cepas de *M. tuberculosis* dos tipo sensível e resistente [58].

Esse modelo assume uma taxa constante de migração Π , independente do tamanho da população e referente à chegada de um número fixo de novos indivíduos susceptíveis por unidade de tempo. Tal assunção é um subterfúgio comumente utilizado nesse tipo de modelagem com a intenção de evitar problemas oriundos da consideração de uma taxa de natalidade (dependente de N), como a dificuldade nos cálculos de estabilidade. Nesse caso, na ausência da doença, a população tende

a atingir uma capacidade de suporte igual a Π/μ . Tendo a doença se instalado, a população tende a se extinguir se $\Pi = 0$, devido às mortes devido à tuberculose e a outras causas.

Esse modelo pode ser usado para prever o resultado epidemiológico de uma determinada estratégia de controle de tuberculose, definida pela escolha dos valores dos parâmetros ϕ , $\tilde{r}$ e δ . Diferentes estratégias alteram de diferentes maneiras a dinâmica competitiva entre patógenos s e r . O resultado dessa dinâmica no equilíbrio depende dos “fitness” desses patógenos, dados pela taxa efetiva de reprodução:

$$\tilde{R}_s = \left(\frac{\eta_s \Pi}{\mu} \right) \left(\frac{1}{\phi + \mu + \mu_T} \right) \left[p + \frac{(1-p)v}{\sigma + v + \mu} \right] \quad (4.11)$$

e

$$\tilde{R}_r = \left(\frac{\eta_r \Pi}{\mu} \right) \left(\frac{1}{\delta \phi + \mu + \mu_T} \right) \left[p + \frac{(1-p)v}{v + \mu} \right]. \quad (4.12)$$

em que $\tilde{R}_s$ e $\tilde{R}_r$ são as taxas efetivas de reprodução para patógenos sensíveis e resistentes, respectivamente. Observa-se que ϕ e δ definem a estratégia de controle alterando os valores de $\tilde{R}_s$ e $\tilde{R}_r$ e que $\tilde{r}$ não aparece em nenhuma das equações. Esses valores de $\tilde{R}$ são determinados pelo produto de três componentes (na ordem em que aparecem nas equações):

- i) a taxa de contato efetivo, definida pelo número médio de indivíduos susceptíveis que um indivíduo infeccioso infecta por unidade de tempo;
- ii) a duração média da infecciosidade;
- iii) a probabilidade de que um indivíduo infectado (não doente) se torne infeccioso (definida como p para progressão primária e como uma fração para tuberculose por reativação) [52].

A análise matemática do modelo revela que, em uma população que tenha um programa de tratamento implantado, se a emergência da resistência às drogas é considerada (isto é, se $\tilde{r} > 0$), três resultados epidemiológicos são possíveis. Esses resultados, assim como suas respectivas condições de “fitness”, são mostrados na Tab. 4.2 e ilustrados na Fig. 4.3.

Observando a Tab. 4.2, vê-se que não é possível erradicar somente as bactérias resistentes da população. A erradicação da doença (eliminação de ambas as

Tabela 4.2 – Condições de “fitness” e respectivos resultados epidemiológicos do modelo de Blower *et al.* [14], em que $\tilde{R}_s$ e $\tilde{R}_r$ são, respectivamente, as taxas efetivas de reprodução para patógenos de tuberculose sensíveis (s) e resistentes (r) a drogas.

Condições de “fitness”	Resultados epidemiológicos
$\tilde{R}_s < 1$ e $\tilde{R}_r < 1$	Erradicação da doença (erradicação de ambas as bactérias, sensíveis e resistentes)
$\tilde{R}_r > 1$ e $\tilde{R}_r > \tilde{R}_s$	Persistência somente de bactérias resistentes (erradicação das bactérias sensíveis)
$\tilde{R}_s > 1$ e $\tilde{R}_s > \tilde{R}_r$	Persistência de ambas as bactérias, sensíveis e resistentes

bactérias, sensíveis e resistentes, da população) é possível desde que o programa de controle da tuberculose, composto de tratamento com antibióticos e quimioprofilaxia, garanta valores de taxas efetivas de reprodução inferiores a 1 ($\tilde{R}_s < 1$ e $\tilde{R}_r < 1$). Dado que a probabilidade de emergência de resistência durante o tratamento ($\tilde{r}$) não está incluída nas expressões das taxas efetivas de reprodução das Eqs. (4.11) e (4.12), conclui-se que, independentemente de quão alta seja a probabilidade de emergência de resistência às drogas durante o tratamento com antibióticos, a erradicação não será impedida, desde que os parâmetros ϕ (taxa de tratamento efetivo) e δ (eficácia relativa do tratamento) sejam suficientemente grandes para garantir $\tilde{R}_s < 1$ e $\tilde{R}_r < 1$. Algumas estratégias de controle podem levar à eliminação somente das bactérias sensíveis ($\tilde{R}_r > 1$ e $\tilde{R}_r < \tilde{R}_s$), o que ocorre em casos em que o efeito da taxa de tratamento, da taxa de quimioprofilaxia e da eficácia relativa do tratamento garantem às bactérias resistentes uma vantagem competitiva. A coexistência dos dois tipos de bactérias ($\tilde{R}_s > 1$ e $\tilde{R}_s < \tilde{R}_r$) pode ocorrer mesmo que $\tilde{R}_r < 1$.

O modelo aqui apresentado adota uma incidência que assume que a taxa de contatos é linearmente dependente do tamanho populacional. Essa incidência parece não ser plausível nesse caso específico e não encontra endosso em parte da literatura especializada [40]. Além disso, o aumento populacional é consequência exclusivamente de uma taxa anual fixa de recrutamento de indivíduos susceptíveis.

Figura 4.3 – Resultados epidemiológicos do modelo de Blower *et al.* [14] para a dinâmica da tuberculose em uma população que tenha implantado um programa de tratamento que permita o surgimento de resistência às drogas ($\tilde{r} > 0$). Os possíveis resultados a longo prazo são determinados pelas taxas efetivas de reprodução para patógenos sensíveis e resistentes a drogas.

Apesar de ser uma simplificação usual na modelagem de doenças infecciosas, essa taxa, a rigor, dá conta somente da inclusão do processo migratório no modelo. Na próxima seção, procura-se “sanar” tais deficiências inicialmente substituindo-se a incidência de ação das massas do modelo original pela incidência padrão, em que a taxa de contatos é fixa. A taxa fixa de chegada de novos indivíduos susceptíveis é substituída por uma taxa de natalidade e o modelo passa a ter crescimento logístico na ausência da doença.

4.3 Novo modelo

Com base nos argumentos apresentados na Sec. 3.1, propõe-se inicialmente para o modelo de Blower *et. al.* a substituição da incidência de ação das massas pela incidência padrão, que assume que a taxa de contatos tem a forma $\tau_0\alpha = \eta$, ou seja, independe do tamanho N da população. Assumindo-se que o contágio ocorre com uma força de infecção¹ $\Lambda = \eta N_I/N$, exercida pela infecção sobre os indivíduos susceptíveis visando torná-los infecciosos, deve-se dividir λ_s e λ_r nas Eqs. (4.3-4.10) por N . A incidência $\Lambda_i N_S$ (com i definindo se o patógeno é sensível, s , ou resistente, r , a antibióticos) é definida como o número médio de infecções causadas por todos os indivíduos infecciosos I_s em uma unidade de tempo (se, por exemplo, η é definido tendo unidade de dia^{-1} , a incidência será igual ao número médio de infecções diárias). Dessa forma, tem-se o seguinte modelo:

$$\frac{dN_S}{dt} = \Pi - N_S (\Lambda_s + \Lambda_r + \mu), \quad (4.13)$$

$$\frac{dN_{E_s}}{dt} = (1 - p)\Lambda_s N_S - (v + \mu + \sigma)N_{E_s}, \quad (4.14)$$

$$\frac{dN_{E_r}}{dt} = (1 - p)\Lambda_r N_S - (v + \mu)N_{E_r}, \quad (4.15)$$

$$\frac{dN_{I_s}}{dt} = p\Lambda_s N_S + vN_{E_s} - (\mu + \mu_T + \phi)N_{I_s}, \quad (4.16)$$

$$\frac{dN_{I_r}}{dt} = p\Lambda_r N_S + vN_{E_r} + \phi\tilde{r}N_{I_s} - (\mu + \mu_T + \delta\phi)N_{I_r}, \quad (4.17)$$

$$\frac{dN_{R_s}}{dt} = \phi(1 - \tilde{r})N_{I_s} - \mu N_{R_s}, \quad (4.18)$$

$$\frac{dN_{R_r}}{dt} = \delta\phi N_{I_r} - \mu N_{R_r}, \quad (4.19)$$

$$\frac{dN_{R_c}}{dt} = \sigma N_{E_s} - \mu N_{R_c}, \quad (4.20)$$

em que número de indivíduos no compartimento S , e consequentemente na população como um todo, aumenta com o surgimento de novos indivíduos a uma taxa fixa Π (indivíduos por unidade de tempo).

Essa taxa, por não depender do tamanho da população, é responsável por simular exclusivamente o processo de migração. A inclusão de uma taxa de natalidade constante, π , de indivíduos susceptíveis no modelo visa uma representação

¹O termo *força de infecção* se refere ao número médio de contatos adequados por indivíduo, por unidade de tempo [40]. Um contato é dito adequado se é “suficiente” para que haja a transmissão da infecção de um indivíduo infeccioso a um susceptível.

mais “realista” da dinâmica de nascimentos e mortes. Ao criar um modelo em que efeitos demográficos são considerados [54], pode-se assumir que essas são dependentes do tamanho da população [39, 59]. Excepcionalmente para casos em que nascimentos e mortes são balanceados, podem ocorrer dois problemas: a extinção ou o crescimento exponencial da população. Ambos os casos são improváveis em populações reais, tanto a extinção por decaimento exponencial quanto o crescimento exponencial, que é limitado pelos recursos naturais disponíveis [39]. Dessa forma, para evitar tais problemas, pode-se introduzir no modelo algum tipo de regulação no tamanho da população. O crescimento logístico pode ser incorporado aos modelos epidemiológicos para garantir um crescimento populacional limitado [54, 59].

Para efeito de simplificação, assume-se aqui que a tuberculose não afeta a fertilidade, ou seja, que as taxas de natalidade são as mesmas para todas as mães, independentemente de seu estado epidemiológico, e desconsidera-se a transmissão vertical da doença das mães infectadas à sua prole, considerando susceptíveis todos os indivíduos que nascem. Assim, o sistema formado pelas Eqs. (4.13-4.20) pode ser reescrito e acrescido de uma equação referente à taxa de variação de N , assumida inicialmente como sendo logística:

$$\frac{dN_S}{dt} = \left(\pi - a\kappa_0 \frac{N}{K} \right) N - (\Lambda_s + \Lambda_r)N_S - \left[\mu + (1-a)\kappa_0 \frac{N}{K} \right] N_S, \quad (4.21)$$

$$\frac{dN_{E_s}}{dt} = (1-p)\Lambda_s N_S - \left[v + \mu + \sigma + (1-a)\kappa_0 \frac{N}{K} \right] N_{E_s}, \quad (4.22)$$

$$\frac{dN_{E_r}}{dt} = (1-p)\Lambda_r N_S - \left[v + \mu + (1-a)\kappa_0 \frac{N}{K} \right] N_{E_r}, \quad (4.23)$$

$$\frac{dN_{I_s}}{dt} = p\Lambda_s N_S + vN_{E_s} - \left[\mu + \mu_T + \phi + (1-a)\kappa_0 \frac{N}{K} \right] N_{I_s}, \quad (4.24)$$

$$\frac{dN_{I_r}}{dt} = p\Lambda_r N_S + vN_{E_r} + \phi\tilde{r}N_{I_s} - \left[\mu + \mu_T + \delta\phi + (1-a)\kappa_0 \frac{N}{K} \right] N_{I_r}, \quad (4.25)$$

$$\frac{dN_{R_s}}{dt} = \phi(1-\tilde{r})N_{I_s} - \left[\mu + (1-a)\kappa_0 \frac{N}{K} \right] N_{R_s}, \quad (4.26)$$

$$\frac{dN_{R_r}}{dt} = \delta\phi N_{I_r} - \left[\mu + (1-a)\kappa_0 \frac{N}{K} \right] N_{R_r}, \quad (4.27)$$

$$\frac{dN_{R_c}}{dt} = \sigma N_{E_s} - \left[\mu + (1-a)\kappa_0 \frac{N}{K} \right] N_{R_c}, \quad (4.28)$$

$$\frac{dN}{dt} = \kappa_0 \left(1 - \frac{N}{K} \right) N - \mu_T(N_{I_s} + N_{I_r}), \quad (4.29)$$

em que $\kappa_0 = \pi - \mu$ é a taxa intrínseca de crescimento, K é a capacidade de suporte da população e a é chamada *constante de combinação convexa* [39], que pertence ao intervalo $[0, 1]$ e que regula a dependência da taxa de natalidade e de mortalidade com N . Para $0 < a < 1$, a taxa de natalidade decresce e a de mortalidade aumenta à medida que N aumenta – o que parece ser consistente, considerando-se que os recursos ambientais são limitados. Para $a = 0$, a taxa de natalidade não depende de N . Para $a = 1$, a taxa de mortalidade não depende de N . Na ausência da doença, a Eq. (4.29) é simplesmente a equação de crescimento logístico abordada no Cap. 2 desta tese. Nesse caso, se $\kappa_0 > 0$, a equação logística descreve um crescimento limitado pela capacidade de suporte K . Se $\kappa_0 = 0$, o tamanho da população se mantém constante. E, se $\kappa_0 < 0$, a população tende à extinção. Deve-se observar que, devido ao vínculo $N = N_S + N_{E_s} + N_{E_r} + N_{I_s} + N_{I_r} + N_{R_s} + N_{R_r} + N_{R_c}$, esse sistema pode ser escrito com somente oito de suas nove equações. A dinâmica das transições entre os compartimentos desse modelo está representada na Fig. 4.4.

Figura 4.4 – Esquema para a dinâmica da tuberculose no modelo compartimental proposto. A incidência aqui adotada é a chamada padrão, $\Lambda_i N_S$, que assume a taxa de contatos ($\tau_0 \alpha = \eta$) independente do tamanho N da população. A inclusão de uma taxa de natalidade constante, π , de indivíduos susceptíveis no modelo visa uma representação mais “realista” da dinâmica de nascimentos e mortes. A grandeza $\kappa_0 = \pi - \mu$ é a taxa intrínseca de crescimento, K é a capacidade de suporte da população e $0 \leq a \leq 1$ é a *constante de combinação convexa* [39], que regula a dependência da taxa de natalidade e de mortalidade com N . Na ausência da doença, o modelo apresenta crescimento logístico. Define-se $\Delta = \mu + (1 - a) \kappa_0 (N/K)$. Os subscritos indicam se o patógeno é sensível, s , ou resistente, r , a antibióticos.

Para esse novo modelo, deve-se também obter as expressões para os “fitness” dos patógenos causadores da tuberculose, sensíveis e resistentes, ou sua taxa de

reprodução efetiva. O cálculo dessa taxa é feito conforme o método apresentado na Sec. 4.1, com o qual se obtém:

$$\tilde{R}_s = \eta_s \left(\frac{1}{\phi + \mu + \mu_T + (1-a)\kappa_0} \right) \left[p + \frac{(1-p)v}{\sigma + v + \mu + (1-a)\kappa_0} \right], \quad (4.30)$$

observando-se que, ao se fazer $\phi = \sigma = 0$ nessa expressão, obtém-se $\tilde{R}_0$. De forma análoga ao que foi feito para o patógeno sensível a drogas, calcula-se a taxa de reprodução efetiva para o patógeno resistente, $\tilde{R}_r$:

$$\tilde{R}_r = \eta_r \left(\frac{1}{\delta\phi + \mu + \mu_T + (1-a)\kappa_0} \right) \left[p + \frac{(1-p)v}{v + \mu + (1-a)\kappa_0} \right]. \quad (4.31)$$

A análise numérica desse modelo, à qual que se atém este capítulo, permite que ele seja usado como uma ferramenta de um programa de controle da tuberculose. A estimativa de valores para os parâmetros referentes aos tratamento com antibióticos e à quimioprofilaxia e a solução numérica do sistema de equações diferenciais permitem importantes predições. Dessa forma, é possível avaliar a médio e longo prazo o aumento do número de bactérias resistentes na população, prever o tempo necessário para a emergência de resistência a drogas, estimar os efeitos do aumento, ou da diminuição, da taxa de tratamento com antibióticos, da eficácia relativa de tratamento e da taxa de tratamento quimioprofilático, etc. Em suma, é possível elaborar e comparar estratégias de controle de epidemia da doença.

4.3.1 Emergência de resistência a drogas

Inicialmente, para que houvesse a possibilidade de futuramente comparar os resultados obtidos pelo modelo aqui proposto com os apresentados pelo modelo utilizado por Blower *et al.* na Ref. [50], havia a necessidade de se obter valores para alguns parâmetros não presentes nos dois modelos. O modelo utilizado por Blower *et al.* apresenta uma taxa de migração Π independente do tamanho da população e que se refere à chegada, ou migração, de um número fixo de novos indivíduos susceptíveis por unidade de tempo. Na ausência da doença, a população desse modelo cresce regida pela equação:

$$N(t) = \frac{\Pi}{\mu} + \left(N_0 - \frac{\Pi}{\mu} \right) e^{-\mu t}, \quad (4.32)$$

em que N_0 é o número inicial de indivíduos na população. Dessa forma, a população atinge no equilíbrio um tamanho igual a Π/μ que, tomando-se $\Pi = 10.000$

indivíduos/ano e $1/\mu = 70$ anos, é igual a 700.000 indivíduos. O modelo proposto apresenta um crescimento logístico em que, na ausência da doença, a população cresce seguindo a equação:

$$N(t) = \frac{K}{1 + \left(\frac{K - N_0}{N_0} \right) e^{-\kappa_0 t}}, \quad (4.33)$$

em que K é o *carrying capacity* da população e $\kappa_0 = \pi - \mu$ é a taxa de crescimento intrínseco. O tamanho máximo atingido pela população do modelo original na ausência da doença, $\Pi/\mu = 700.000$, foi adotado como o valor para K do modelo proposto. Para estimar um valor da taxa de natalidade π que resultasse em um crescimento populacional “compatível” com o apresentado pelo modelo original, a curva de crescimento do modelo proposto foi sobreposta e ajustada à do modelo original no intervalo $0 < t < 400$ anos, em que a população cresce até atingir o equilíbrio (ver Fig. 4.5). O valor de μ do modelo original foi mantido e tomou-se $N_0 = 50.000$, o que resultou em uma taxa de crescimento intrínseco $\kappa_0 = 4,2 \times 10^{-2}/\text{ano}$ ($\kappa_0 = \pi - \mu$), ou seja, em uma taxa de natalidade $\pi = 5,6 \times 10^{-2}/\text{ano}$.

A *constante de combinação convexa* [39], a , do modelo proposto regula a influência do tamanho populacional N na taxa de natalidade e de mortalidade. Para valores de a dentro do intervalo $[0, 1]$, à medida que N aumenta, a taxa de natalidade diminui enquanto a de mortalidade aumenta, o que intuitivamente parece ser coerente. O modelo de crescimento mais simples adotado pelo modelo de tuberculose original não possui um parâmetro análogo à constante de combinação convexa e, por isso, a adoção de um valor intermediário $a = 0,5$ parece representar de início uma assunção razoável.

A taxa de contatos para bactérias sensíveis a drogas do modelo original era uma função do tamanho da população, $\eta_s N$, com $\eta_s = 5,714 \times 10^{-6}/\text{ano}$ – incidência de ação das massas. A assunção da incidência padrão nesse novo modelo leva à necessidade de se obter um valor para uma nova taxa de contatos constante. Ainda apoiando-se no trabalho de elaboração de cenários do modelo de Blower *et al.*, decidiu-se por obter uma taxa de contatos com valor condizente com o adotado pelo modelo original. Substituindo-se os valores adotados pelo modelo original na Eq. (4.11) (com $\phi = \sigma = 0$) chega-se a uma taxa básica de reprodução $\tilde{R}_0 = 5$. Assumindo-se esse valor na Eq. (4.30) (também com $\phi = \sigma = 0$) e adotando-se os

Figura 4.5 – Estimativa do valor de π para o modelo de tuberculose proposto, tendo como referência os valores dos parâmetros do modelo utilizado por Blower *et al.* na Ref. [50]. Inicialmente, o valor de μ do modelo original foi mantido, tomou-se $N_0 = 50.000$ e o valor 700.000 foi adotado como o valor para K do modelo proposto. Para estimar um valor da taxa de natalidade π que resultasse em um crescimento populacional “compatível” com o apresentado pelo modelo original, a curva de crescimento do modelo proposto foi sobreposta e ajustada à do modelo original, o que resultou em um valor $\pi = 5,6 \times 10^{-2}$.

mesmos valores para os parâmetros restantes ($p = 5 \times 10^{-2}$, $v = 2,56 \times 10^{-3}/\text{ano}$, $1/\mu = 70$ e $\mu_T = 1,39 \times 10^{-2}/\text{ano}$), chega-se a uma taxa de contatos $\eta_s = 7,627/\text{ano}$. Os valores de referência utilizados em todas as cenários aqui elaborados são apresentados na Tab. 4.3.

Para gerar o primeiro cenário, partiu-se de uma epidemia de tuberculose com $\tilde{R}_0 = 5$ em uma população sem nenhum programa de tratamento. Permitiu-se que o sistema atingisse o equilíbrio, o que significou 81% da população infectada pela *M. tuberculosis* e uma prevalência de 2,0%. A partir daí, é iniciado no ano zero, e continuado por 100 anos, o tratamento de 70% dos casos de tuberculose ativa

Tabela 4.3 – Valores de referência para os parâmetros do modelo compartimental para estudo da tuberculose.

Parâmetro	Valor de referência
π	$5,6 \times 10^{-2}/\text{ano}$
η_s	$7,627/\text{ano}$
ν	0,8
$1/\mu$	70 anos
μ_T	$1,39 \times 10^{-2}/\text{ano}$
p	5×10^{-2}
v	$2,56 \times 10^{-3}/\text{ano}$

na população ($\phi = 0,70$) com uma probabilidade de emergência às drogas durante o tratamento de 0,10 ($\tilde{r} = 0,10$) (ver Fig. 4.6), mantendo-se todos os parâmetros constantes durante esse intervalo tempo.

O tratamento dos indivíduos com tuberculose sensível a drogas pode curá-los ou converter em resistentes as bactérias que os infectam. É possível observar na Fig. 4.6 (a) que, logo após a implementação da estratégia de tratamento, o número de casos de infecção por bactérias sensíveis decresce abruptamente nos primeiros anos e, depois, passa a exibir uma queda mais suave. Pode-se atribuir a primeira fase do comportamento dessa curva à alta taxa do tratamento, que rapidamente converte indivíduos infecciosos em recuperados. O início da atenuação na taxa de variação da curva coincide com o aumento do número de casos de infecções por bactérias resistentes às drogas. Esses indivíduos começam a “preencher” significativamente parte das vagas reservadas ao tratamento, diminuindo, assim, o número de indivíduos com tuberculose sensível sob tratamento e, conseqüentemente, o número de recuperados com esse tipo de infecção.

A súbita e desejada diminuição no número de casos de infecções por bactérias sensíveis a drogas – as únicas existentes no ano zero – como resultado da implementação de um tratamento com alta taxa de sucesso, tem como primeiro “efeito colateral” um também abrupto aumento no número de casos de infecções por bactérias resistentes.

Figura 4.6 – Cenário gerado com os parâmetros de referência da Tab. 4.3. Assumiu-se que 10% dos indivíduos latentes receberam quimioprofilaxia. Os valores das “variáveis de tratamento” são: $\tilde{r} = 0,1$, $\phi = 0,70$ e $\delta = 0,7$. (a) Dinâmica temporal da taxa de prevalência anual da doença, causada por bactérias sensíveis I_s e resistentes I_r a drogas. O programa de controle é implementado no ano zero e o *inset* mostra com maiores detalhes a dinâmica de surgimento de bactérias resistentes na população. (b) Contribuição relativa do número de infecciosos com bactérias resistentes para o número total de casos de tuberculose. O eixo das ordenadas indica o número de casos de infecção com bactérias resistentes multiplicado por 100 e dividido pelo número total de casos de infecção com bactérias resistentes e sensíveis (o número de indivíduos infecciosos com bactérias resistentes incluem aqueles cujas bactérias sensíveis adquiriram resistência e aqueles que foram diretamente infectados por bactérias resistentes).

tes, decorrentes de falhas no tratamento. É possível observar na Fig. 4.6 (a) o rápido surgimento de casos de tuberculose resistente na população já nos primeiros anos da simulação. Considerando-se que tais casos estão sujeitos ao mesmo tratamento oferecido aos indivíduos com tuberculose sensível e que esse tratamento tem nesse caso uma eficácia inferior, surge, então, um segundo e importante efeito colateral: a suplantação do número de casos de tuberculose sensível pelos de tuberculose resistente (ver cruzamento das curvas referentes às infecções por bactérias sensíveis I_s e resistentes I_r por volta do ano 38 no *inset* da Fig. 4.6 (a)).

Mais que uma inversão a “longo prazo” na predominância do tipo de infecção presente na população, a estratégia de tratamento implementada nesse cenário, segundo o modelo, leva a uma eliminação dos casos de tuberculose sensível (ver Fig. 4.6 (b)). Deve-se lembrar que esse modelo não prevê alterações dos valores dos parâmetros durante os anos simulados e, conseqüentemente, assume uma estratégia de tratamento imutável e que acaba por se tornar ineficaz após esse longo período.

4.3.2 Estratégia de controle e suas consequências

As estratégias de controle da epidemia de tuberculose são aqui definidas pela taxa de tratamento (ϕ), pela probabilidade de emergência às drogas durante o tratamento ($\tilde{r}$), pela eficácia relativa do tratamento em indivíduos com tuberculose resistente (δ) e pela taxa de tratamento quimioprolático (σ). A avaliação das diferentes estratégias de controle se baseia na análise de seus efeitos de geração de resistência às drogas e de controle da tuberculose na população. A análise desses efeitos pode ser feita observando seus resultados a curto ou longo prazo. Os resultados a curto prazo podem ser obtidos por análise numérica, a exemplo do que foi feito na Sec. 4.3.1. Os resultados a longo prazo (no equilíbrio) podem ser obtidos pelo cálculo de $\tilde{R}_s$ e $\tilde{R}_r$ (dados respectivamente pelas Eqs. (4.30) e (4.31)) e por sua análise com base no que foi apresentado na Tab. 4.2 .

São apresentados nesta tese os resultados dos efeitos de duas estratégias de controle: uma “muito boa” (alta taxa de tratamento, baixa probabilidade de emergência de resistência, etc.), simulando uma política de saúde adotada em um “país desenvolvido”, e uma “muito ruim” (baixa taxa de tratamento, alta probabilidade de emergência de resistência, etc.), aqui tomada como uma política de saúde ado-

tada em um “país subdesenvolvido”. Cada uma das estratégia compõe um cenário diferente (de referência, ou “*baseline*”), do qual se obtêm outros três a partir de pequenas alterações nos valores de ϕ , r , δ e σ . Cada um desses três novos cenários é comparado com o seu cenário de referência.

A primeira estratégia é representada pelas curvas do cenário de referência da Fig. 4.7. Esse cenário corresponde a uma estratégia de controle “muito boa”, definida por uma alta taxa de tratamento, $\phi = 0,95$, uma baixa probabilidade de emergência de resistência a drogas, $\tilde{r} = 0,05$, uma alta eficácia relativa de tratamento de indivíduos com tuberculose resistente, $\delta = 0,70$, e proporção de 10% de indivíduos com tuberculose latente recebendo quimioprofilaxia ($\sigma = 0,10$). Essa “boa” estratégia é comparada com outras três, que compõem três novos cenários:

- *cenário 1*: taxa de tratamento mais baixa, $\phi = 0,70$;
- *cenário 2*: probabilidade de emergência de resistência a drogas mais alta, $\tilde{r} = 0,50$;
- *cenário 3*: taxa de tratamento mais baixa, $\phi = 0,70$ e probabilidade de emergência de resistência a drogas mais alta, $\tilde{r} = 0,50$.

A sobreposição das curvas de prevalência anual de tuberculose sensível referentes ao cenário de referência e ao cenário 2 na Fig. 4.7 (a) mostra que, nesse caso, o aumento da probabilidade de emergência de resistência, apesar de significativo, não altera consideravelmente a “velocidade” com que o número de casos de tuberculose sensível desaparece na população. O formato da curva de prevalência de infecções sensíveis a drogas é evidentemente modificado pela alteração no valor da taxa de tratamento, que, quando reduzida para 0,70, passa a representar um tratamento mais “lento” e acaba por praticamente sobrepor as curvas referentes ao cenários 1 e 3.

Se, por um lado, o aumento da probabilidade de emergência de resistência não altera significativamente o formato das curvas de prevalência anual dos casos de tuberculose sensível, o mesmo não ocorre com as curvas de prevalência de infecções resistentes. Para o cenário de referência e o cenário 1, cujas curvas de infecções sensíveis se sobrepõem, suas curvas de prevalência de infecções resistentes apresentam

Figura 4.7 – Comparação de uma estratégia de controle “muito boa” com outras três. A simulação de referência (“*baseline*”) corresponde a uma estratégia de controle na qual 95% dos casos de infecção por bactérias sensíveis são tratados ($\phi = 0,95$), assume-se uma probabilidade de emergência de resistência a drogas durante o tratamento igual a 0,05 ($\tilde{r} = 0,05$) e uma eficácia relativa de tratamento de infecções por bactérias resistentes e 0,70 ($\delta = 0,70$) e 10% dos indivíduos latentes recebem quimioprofilaxia ($\sigma = 0,10$). Os parâmetros utilizados são apresentados na Tab. 4.3. *Cenário 1*: uma taxa de tratamento efetivo mais baixa ($\phi = 0,70$). *Cenário 2*: uma probabilidade de emergência de resistência a drogas durante o tratamento mais alta ($\tilde{r} = 0,50$). *Cenário 3*: uma combinação dos cenários 1 e 2. (a) Prevalência anual de tuberculose causada por bactérias sensíveis a drogas. (b) Prevalência anual de tuberculose causada por bactérias resistentes a drogas.

valores de pico com uma razão aproximadamente igual a 10 (ver Fig. 4.7 (b)). O mesmo acontece para as curvas referentes aos cenários 2 e 3. Apesar de não alterar o formato das curvas de tuberculose sensível, o aumento na probabilidade de emergência de resistência aumenta consideravelmente o número de casos de tuberculose resistente na população. Da mesma forma que no cenário da Sec. 4.3.1 essa estratégia leva, a “longo prazo”, a uma eliminação dos casos de tuberculose sensível, que ocorre conforme apresentado na Fig. 4.8.

Figura 4.8 – Porcentagem do número total de infecciosos referente aos casos de infecções causadas por bactérias resistentes a drogas para a estratégia “muito boa” descrita na Fig. 4.7.

Os resultados de longo prazo (no equilíbrio) para cada uma dessas quatro “boas” estratégias são apresentados na Tab. 4.4. O resultado epidemiológico de cada uma é obtido pela comparação de suas respectivas taxas efetivas de reprodução (condições de “fitness”), tendo como referência a Tab. 4.2. Observando-se a Tab. 4.4, vê-se que, com a implementação do que aqui se chamou de “boa estratégia”, a erradicação da tuberculose é possível, desde que 95% dos casos de tuberculose sejam tratados. Nesses dois casos, tem-se na população a persistência somente de bactérias resistentes a drogas.

Diferenças entre resultados aqui obtidos e os encontrados por Blower *et al.* em seu modelo não são algo inesperado, dado que os dois modelos diferem em suposições básicas e, principalmente, nos modelos de crescimento a eles incorporados. Nesse caso específico, o modelo de Blower *et al.*, tomando os mesmos valores para os

Tabela 4.4 – Resultados epidemiológicos de longo prazo das estratégias de controle de tuberculose de “países desenvolvidos” (ver Figs. 4.7 e 4.8). As taxas efetivas de reprodução das bactérias que causam tuberculose sensível a drogas e tuberculose resistente a drogas são representadas, respectivamente, por $\tilde{R}_s$ e $\tilde{R}_r$. O cenário de referência (ou “baseline”) corresponde a uma estratégia de controle de tuberculose “muito boa”, em que 95% dos casos de tuberculose sensível a drogas são tratados ($\phi = 0,95$), a probabilidade de emergência de resistência a drogas durante o tratamento é de 0,05 ($\tilde{r} = 0,05$), a eficácia relativa do tratamento de infecções por bactérias resistentes é de 0,70 ($\delta = 0,70$) e 10% dos indivíduos com tuberculose latente recebem quimioprofilaxia ($\sigma = 0,10$). *Cenário 1*: uma taxa de tratamento efetivo mais baixa ($\phi = 0,70$). *Cenário 2*: uma probabilidade de emergência de resistência a drogas durante o tratamento mais alta ($\tilde{r} = 0,50$). *Cenário 3*: uma combinação dos cenários 1 e 2.

Cenário	$\tilde{R}_s$	$\tilde{R}_r$	Resultado epidemiológico (ver Tab. 4.2 para condições de “fitness”)
Referência	0,46	0,83	Erradicação da doença
1	0,59	1,05	Persistência somente de tuberculose resistente a drogas
2	0,46	0,83	Erradicação da doença
3	0,59	1,05	Persistência somente de tuberculose resistente a drogas

parâmetros em comum, apresenta a longo prazo um resultado idêntico, em que a erradicação da doença é possível no cenário de referência e no cenário 2.

Relembrando a existência de parâmetros no modelo proposto que não encontram análogos no modelo original, uma possível melhor estimativa para a constante de combinação convexa, a , pode levar a um quadro mais otimista e não menos plausível. A constante de combinação convexa regula a dependência da taxa de mortalidade e de natalidade com o tamanho populacional e foi aqui assumida como sendo igual a 0,5. Se, por exemplo, essa constante for alterada para 0,4, o que significa que o aumento populacional passa a ter uma maior influência na taxa de

mortalidade (e, conseqüentemente, uma menor interferência na taxa de natalidade), a erradicação da doença passa a ser possível nos quatro cenários até agora descritos. Essa possibilidade, dependente de uma maior exploração do significado e da influência da contante a em cada caso específico, mostra uma das vantagens do modelo proposto e sua maior capacidade de incorporar características envolvidas em um processo de crescimento populacional que se possa considerar mais realista.

A segunda estratégia é representada pelas curvas do cenário de referência da Fig. 4.9. De forma a contrastar com o cenário previamente apresentado, esse cenário corresponde a uma estratégia de controle “muito boa”. Essa nova estratégia é definida por uma baixa taxa de tratamento, $\phi = 0,10$, uma alta probabilidade de emergência de resistência a drogas, $\tilde{r} = 0,90$, uma eficácia relativa de tratamento de indivíduos com tuberculose resistente nula, $\delta = 0,0$, e pela ausência de tratamento de indivíduos latentes ($\sigma = 0,0$). Essa estratégia “ruim” é comparada com outras três estratégias “ruins”, que compõem três novos cenários:

- *cenário 1*: taxa de tratamento mais alta, $\phi = 0,50$;
- *cenário 2*: probabilidade de emergência de resistência a drogas mais baixa, $\tilde{r} = 0,25$;
- *cenário 3*: taxa de tratamento mais alta, $\phi = 0,50$ e probabilidade de emergência de resistência a drogas mais baixa, $\tilde{r} = 0,25$.

Para todos os cenários simulados, principalmente para os cenários de referência e 2, o decaimento das curvas de prevalência anual é muito mais lento que o apresentado pelo cenários da estratégia “muito boa”. Apesar da probabilidade de emergência de resistência a drogas mais baixa do cenário 2 ($\tilde{r} = 0,50$), esse comportamento é um resultado mais fortemente ligado à baixíssima taxa de tratamento de 10% da população, que resulta em um tratamento incrivelmente lento.

A sobreposição das curvas de prevalência anual de tuberculose sensível referentes ao cenário 1 e ao cenário 3 na Fig. 4.9 (a) mostra que, nesse caso, a diminuição da probabilidade de emergência de resistência não altera consideravelmente a “velocidade” com que o número de casos de tuberculose sensível desaparece na população. O formato da curva de prevalência de infecções sensíveis é modificado principalmente

Figura 4.9 – Comparação de uma estratégia de controle “muito ruim” com outras três. A simulação de referência (“*baseline*”) corresponde a uma estratégia de controle na qual somente 10% dos casos de infecção por bactérias sensíveis são tratados ($\phi = 0,10$), assume-se uma probabilidade de emergência de resistência a drogas durante o tratamento igual a 0,90 ($\tilde{r} = 0,90$), uma eficácia relativa de tratamento de infecções por bactérias resistentes de 0,0 ($\delta = 0,0$) (ou seja, indivíduos infectados por bactérias resistentes não são tratados) e nenhum indivíduo latente recebe quimioprevenção ($\sigma = 0,0$). Os parâmetros utilizados são mostrados na Tab. 4.3. *Cenário 1*: uma taxa de tratamento efetivo mais alta ($\phi = 0,50$). *Cenário 2*: uma probabilidade de emergência de resistência a drogas durante o tratamento mais baixa ($\tilde{r} = 0,25$). *Cenário 3*: uma combinação dos cenários 1 e 2. (a) Prevalência anual de tuberculose causada por bactérias sensíveis a drogas. (b) Prevalência anual de tuberculose causada por bactérias resistentes a drogas.

pela alteração no valor da taxa de tratamento, que, quando é igual a 0,10, representa um tratamento mais “lento”, que se reflete no decaimento menos abrupto das curvas referentes ao cenários de referência e 2. As curvas de prevalência desses dois cenários praticamente se sobrepõem nos primeiros anos simulados e, a partir de um certo ponto (aproximadamente o oitavo ano), afastam-se, tendo a curva do cenário de referência um decaimento mais acentuado. Lembrando que o cenário de referência e o cenário 2 apresentam a mesma taxa de tratamento, o que não explica o decaimento mais rápido do número de infecções sensíveis nesse segundo cenário. É preciso analisar a Fig. 4.9 (b) e constatar que esse decaimento acentuado é resultado da conversão anual de um maior número de infecções sensíveis em resistentes, em comparação com o cenário de referência, como resultado de seu maior valor de $\tilde{r}$.

Diferentemente do que ocorre no caso da implementação da estratégia “muito boa”, as curvas de prevalência de infecções resistentes não apresentam picos, mas crescimentos monótonos. As curvas de prevalência anual de tuberculose causada por bactérias resistentes a drogas da Fig. 4.9 (b) apresentam o mesmo padrão das curvas de porcentagem do número total de casos de tuberculose referente às infecções resistentes da Fig. 4.10.

Figura 4.10 – Porcentagem do número total de infecciosos referente aos casos de infecções causadas por bactérias resistentes a drogas para a estratégia “muito ruim” descrita na Fig. 4.9.

Da mesma forma que no cenário da Sec. 4.3.1, essa estratégia leva, a “longo prazo”, a uma eliminação dos casos de tuberculose sensível. Isso conforme apresen-

tado na Fig. 4.10, excetuando-se a curva referente ao cenário 3 que, sendo a melhor das quatro estratégias, apresenta um comportamento cujo padrão remete aos das estratégias “muito boas”, ilustradas na Fig. 4.8.

Os resultados de longo prazo (no equilíbrio) para cada uma dessas quatro estratégias “ruins” são apresentados na Tab. 4.5. Da mesma forma que anteriormente, o resultado epidemiológico de cada uma é obtido pela comparação de suas respectivas taxas efetivas de reprodução (condições de “fitness”), tendo como referência a Tab. 4.2.

Tabela 4.5 – Resultados epidemiológicos de longo prazo das estratégias de controle de tuberculose de “países subdesenvolvidos” (ver Figs. 4.9 e 4.10). As taxas efetivas de reprodução das bactérias que causam tuberculose sensível a drogas e tuberculose resistente a drogas são representadas, respectivamente, por $\tilde{R}_s$ e $\tilde{R}_r$. O cenário de referência (ou “baseline”) corresponde a uma estratégia de controle de tuberculose “muito ruim”, em que apenas 10% dos casos de tuberculose sensível a drogas são tratados ($\phi = 0,10$), a probabilidade de emergência de resistência a drogas durante o tratamento é de 0,90 ($\tilde{r} = 0,90$), a eficácia relativa do tratamento de infecções por bactérias resistentes é de 0,0 ($\delta = 0,0$) (ou seja, indivíduos com tuberculose resistente a drogas não são tratados) e nenhum indivíduo latente recebe quimioprofilaxia ($\sigma = 0,0$). *Cenário 1*: uma taxa de tratamento efetivo mais alta ($\phi = 0,50$). *Cenário 2*: uma probabilidade de emergência de resistência a drogas durante o tratamento mais baixa ($\tilde{r} = 0,25$). *Cenário 3*: uma combinação dos cenários 1 e 2.

Cenário	$\tilde{R}_s$	$\tilde{R}_r$	Resultado epidemiológico (ver Tab. 4.2 para condições de “fitness”)
Referência	3,18	4,0	Persistência somente de tuberculose resistente a drogas
1	1,29	4,0	Persistência somente de tuberculose resistente a drogas
2	3,18	4,0	Persistência somente de tuberculose resistente a drogas
3	1,29	4,0	Persistência somente de tuberculose resistente a drogas

Observando-se a Tab. 4.5, vê-se que, com a implementação da aqui chamada estratégia “ruim”, não é possível a erradicação da tuberculose nem a persistência de bactérias sensíveis na população. Em comparação com os resultados do modelo original, que também prevê a impossibilidade de erradicação da doença em qualquer um de seus quatro cenários análogos, o quadro aqui apresentado é ainda um pouco mais pessimista. O modelo original prevê no equilíbrio a persistência de ambas infecções, sensíveis e resistentes, na população nos cenários 1 e 2, ao passo que, segundo a Tab. 4.5, o modelo aqui proposto prevê que as infecções sensíveis desaparecem, tornando ainda menos eficaz o tratamento implantado.

4.3.3 Crescimento populacional generalizado

É possível aumentar o número de modelos de crescimento a serem descritos pela Eq. (4.29) por meio de uma simples generalização. As Eqs. (4.21-4.29) podem ser reescritas assumindo a seguinte forma:

$$\begin{aligned} \frac{dN_S}{dt} = & -\pi \ln_{\bar{q}} \left(\frac{N}{K} \left(\frac{a\kappa_0}{\pi} \right)^{1/\bar{q}} \right) N - (\Lambda_s + \Lambda_r) N_S \\ & + \mu \ln_{\bar{q}} \left(\frac{N}{K} \left[\frac{(1-a)\kappa_0}{\mu} \right]^{1/\bar{q}} \right) N_S, \end{aligned} \quad (4.34)$$

$$\frac{dN_{E_s}}{dt} = (1-p)\Lambda_s N_S - \left(v + \sigma - \mu \ln_{\bar{q}} \left(\frac{N}{K} \left[\frac{(1-a)\kappa_0}{\mu} \right]^{1/\bar{q}} \right) \right) N_{E_s}, \quad (4.35)$$

$$\frac{dN_{E_r}}{dt} = (1-p)\Lambda_r N_S - \left(v - \mu \ln_{\bar{q}} \left(\frac{N}{K} \left[\frac{(1-a)\kappa_0}{\mu} \right]^{1/\bar{q}} \right) \right) N_{E_r}, \quad (4.36)$$

$$\frac{dN_{I_s}}{dt} = p\Lambda_s N_S + vN_{E_s} - \left(\mu_T + \phi - \mu \ln_{\bar{q}} \left(\frac{N}{K} \left[\frac{(1-a)\kappa_0}{\mu} \right]^{1/\bar{q}} \right) \right) N_{I_s} \quad (4.37)$$

$$\begin{aligned} \frac{dN_{I_r}}{dt} = & p\Lambda_r N_S + vN_{E_r} + \phi\tilde{r}N_{I_s} \\ & - \left(\mu_T + \delta\phi - \mu \ln_{\bar{q}} \left(\frac{N}{K} \left[\frac{(1-a)\kappa_0}{\mu} \right]^{1/\bar{q}} \right) \right) N_{I_r}, \end{aligned} \quad (4.38)$$

$$\frac{dN_{R_s}}{dt} = \phi(1-\tilde{r})N_{I_s} + \mu \ln_{\bar{q}} \left(\frac{N}{K} \left[\frac{(1-a)\kappa_0}{\mu} \right]^{1/\bar{q}} \right) R_s, \quad (4.39)$$

$$\frac{dN_{R_r}}{dt} = \delta\phi N_{I_r} + \mu \ln_{\bar{q}} \left(\frac{N}{K} \left[\frac{(1-a)\kappa_0}{\mu} \right]^{1/\bar{q}} \right) R_r, \quad (4.40)$$

$$\frac{dN_{R_c}}{dt} = \sigma N_{E_s} + \mu \ln_{\tilde{q}} \left(\frac{N}{K} \left[\frac{(1-a)\kappa_0}{\mu} \right]^{1/\tilde{q}} \right) R_c, \quad (4.41)$$

$$\frac{dN}{dt} = -\kappa_0 \ln_{\tilde{q}} \left(\frac{N}{K} \right) N - \mu_T (N_{I_s} + N_{I_r}), \quad (4.42)$$

em que $\ln_{\tilde{q}}$ é a função logaritmo generalizada ($\tilde{q}$ -logaritmo) (ver Apêndice A) da termostatística nãoextensiva [7, 8, 9], abordada no Cap. 2. Na ausência da doença ($\mu_T = 0$), a Eq. (4.42) descreve o modelo de Richards. Nesse caso especial, dada a estrutura das equações que compõem esse modelo, zero é o único valor do parâmetro de generalização $\tilde{q}$ não comportado pelo modelo de Richards, o que descreveria o modelo de Gompertz. Para $\tilde{q} = 1$, o sistema formado pelas Eqs. (4.34-4.42) reencontra o sistema formado pelas Eqs. (4.21-4.29) e a Eq. (4.42), na ausência da doença, descreve o modelo de Verhulst.

A inclusão de um modelo de crescimento generalizado no modelo epidemiológico aqui proposto amplia ainda suas possibilidades descritivas e permite que ele disponha de um aparato teórico já consolidado abrangendo funções [6, 7, 8, 9] e modelos generalizados [1, 5, 10, 6, 11].

4.4 Conclusão

O modelo epidemiológico compartimental proposto neste capítulo pode ser usado como uma ferramenta na elaboração de estratégias de controle de uma epidemia de tuberculose. A definição de diferentes estratégias é feita especificando-se valores para quatro parâmetros: a taxa de tratamento de indivíduos infecciosos com bactérias sensíveis a drogas (ϕ), a probabilidade de emergência de resistência durante o tratamento com antibióticos ($\tilde{r}$), a eficácia relativa do tratamento em indivíduos infecciosos com bactérias resistentes a drogas (δ) e a taxa de tratamento quimioprolático de indivíduos latentes (σ). A análise dos cenários definidos pelos valores atribuídos a esses parâmetros permite prever as consequências das diferentes estratégias (ver Figs. 4.7-4.10) e, consequentemente, pode auxiliar na elaboração de programas de saúde pública viáveis e mais eficientes.

Com base nos cenários definidos, é possível prever a emergência de casos de tuberculose resistente a drogas e, dessa forma, avaliar resultados de “curto” e “longo” prazo. O controle do surgimento de bactérias resistentes em um intervalo

de tempo de, por exemplo, 10 anos, pode ser considerado um resultado de curto prazo, ao passo que a erradicação da doença seria um resultado de longo prazo. Os resultados de curto prazo podem ser avaliados pela solução numérica do modelo aqui apresentado. Os resultados de longo prazo podem ser obtidos calculando-se as taxas efetivas de reprodução para bactérias sensíveis e resistentes e comparando-as conforme as condições de fitness apresentadas na Tab. 4.2.

Diferentemente de outros mais usuais, este modelo assume uma incidência mais indicada em modelagem de doenças humanas e tem incorporado um modelo de crescimento populacional mais “realista”. Essa segunda característica permite uma melhor descrição das especificidades do crescimento populacional, que podem influenciar tanto os objetivos de curto prazo quanto os de longo prazo – vide resultados epidemiológicos apresentados na Tab. 4.5, que são modificados permitindo a erradicação da tuberculose em dois dos cenários após alteração na constante de combinação convexa.

É possível observar no primeiro cenário elaborado neste capítulo (ver Fig. 4.6 (a)) o rápido efeito de diminuição na prevalência de casos de infecções por bactérias sensíveis, causado pela alta taxa de tratamento assumida. Em contrapartida, prevê-se que em um intervalo inferior a 40 anos o número de casos de tuberculose resistente a drogas supere o de tuberculose sensível, que, de acordo com a Fig. 4.6 (b) tende a ser completamente erradicada da população em um intervalo de aproximadamente 100 anos.

O próximo passo neste trabalho seria, primeiramente, a comparação dos resultados aqui obtidos com outros observados no mundo real. A obtenção e análise de dados abrangendo os períodos de algumas décadas permitiria validar alguns dos resultados de curto e longo prazo do modelo. Posteriormente, a exploração do modelo com crescimento generalizado apresentado na Sec. 4.3.3 permitiria um maior poder de descrição do crescimento apresentado por diferentes populações.

Faz-se necessário enfatizar que modelos compartimentais dinâmicos assumem interações de campo médio, ou seja, nas quais um indivíduo da população pode encontrar qualquer outro com a mesma probabilidade. Assim, não são consideradas estruturas topológicas e, conseqüentemente, descartam-se importantes peculiaridades da organização e da interação dos indivíduos na população. Como tentativa de

captar tais características, modelos baseados em agentes em diferentes estruturas de rede são também propostos no estudo epidemiológico como possíveis ferramentas na elaboração de políticas de controle. O próximo capítulo apresenta algumas dessas tentativas, lançando mão de dois modelos em dois tipos de redes, aleatória e extraída de uma rede real, para o estudo da dinâmica da tuberculose e da emergência de sua resistência a drogas.

Modelos de agentes para tuberculose

“Now we are close to knowing just about everything there is to know about the pieces. But we are as far as we have ever been from understanding nature as a whole. Indeed, the reassembly turned out to be much harder than scientists anticipated.”

Albert-László Barabási no livro *Linked: The New Science of Networks* - 2002.

A modelagem compartimental dinâmica, abordada nos Caps. 3 e 4, assume exclusivamente interações de campo médio. Assim, ela considera que todos os indivíduos podem encontrar quaisquer outros da população com a mesma probabilidade, sem nenhuma limitação espacial. Dessa forma, não são consideradas estruturas topológicas e descartam-se completamente importantes peculiaridades e nuances observadas nas relações sociais do mundo real. Características importantes como a heterogeneidade espacial e a dinâmica da criação e destruição de contatos sociais são negligenciadas por essa técnica. Apesar de sua grande e incontestável importância no estudo de doenças infecciosas, ela ainda pode ser complementada por outras abordagens. Na tentativa de captar algumas das especificidades observadas na dinâmica social do mundo real, modelos baseados em agentes (MBA ou, ainda, modelos de agentes) em diferentes estruturas topológicas são propostos como possíveis ferramentas na elaboração de políticas de controle de epidemias. Tais modelos são elaborados tendo como estrutura topológica os mais diferentes tipos de redes.

De forma geral, redes são ferramentas que permitem o estudo de sistemas a partir da representação de seus componentes e das relações mantidas entre pares por eles formados (ver Apêndice C). Essas redes podem ter como componentes uma infinidade de “objetos” relacionados das mais diferentes formas. Como exemplo, redes sociais são compostas por indivíduos que mantêm entre si algum tipo de relação social. O estudo de redes tem atraído a atenção da comunidade científica nas últimas décadas devido à possibilidade de representar e analisar sistemas sociais, biológicos e tecnológicos por meio de grafos. Usualmente utilizado na literatura matemática como sinônimo para a palavra *rede*, o *grafo* [60] permite uma representação conveniente dos objetos e das relações estabelecidas entre eles. O grafo permite caracterizar e modelar a estrutura topológica de uma rede e compreender sua influência no comportamento dos fenômenos estudados.

Neste capítulo, apresentamos dois modelos em dois tipos de redes para o estudo da dinâmica da tuberculose e da emergência de sua resistência a drogas. Na Sec. 5.1, apresentamos um modelo de agentes tuberculose em uma rede aleatória com um processo dinâmico de criação e destruição de ligações e os resultados de sua implementação são comentados e comparados com os de um modelo de estrutura subjacente mais simples presente na literatura. Da mesma forma, propomos na Sec. 5.2 um modelo em sub-redes extraídas de uma rede real. As conclusões deste capítulo são apresentadas na Sec. 5.3.

5.1 Indivíduos em rede aleatória

Tendo como referência o modelo proposto no Cap. 4, propõe-se aqui um modelo baseado em agentes para o estudo da dinâmica da TB e do desenvolvimento de resistência às drogas utilizadas em seu tratamento. Sendo X_i um indivíduo pertencente a uma rede contatos, esse pode assumir um de oito estados possíveis da TB: $X_i \in \{S, E_s, E_r, I_s, I_r, R_s, R_r, R_c\}$. Indivíduos no estado S são chamados susceptíveis, ou seja, eles não foram expostos ao patógeno causador da tuberculose. Os indivíduos nos estados E_s e E_r são chamados latentes e, apesar de carregarem o patógeno causador da tuberculose, não apresentam os sintomas da doença nem contaminam outros indivíduos. Os indivíduos nos estados I_s e I_r são chamados in-

fecciosos, isto é, apresentam tuberculose ativa e podem infectar outros indivíduos. Os indivíduos nos estados R_s , R_r e R_c são chamados recuperados e, após terem sido infectados, não mais carregam a *M. tuberculosis* devido ao tratamento com antibióticos, no caso dos indivíduos R_s , R_r , ou ao tratamento quimioprolático, no caso dos indivíduos R_c . Nesse caso específico, os subscritos s e r se referem respectivamente às bactérias sensíveis e resistentes aos antibióticos utilizados no tratamento e o subscrito c aos casos de indivíduos que, antes da quimioprolaxia, eram latentes portadores de bactérias do tipo s . Este modelo assume que o tratamento quimioprolático somente tem efeitos sobre bactérias do tipo s .

Os parâmetros referentes às transições probabilísticas dos indivíduos entre os diferentes estados possíveis são apresentados na Tab. 5.1. Considera-se o coeficiente de transmissão para bactérias sensíveis a antibióticos como sendo o produto da probabilidade básica de infecção para bactérias sensíveis a antibióticos, τ_{0_s} , pelo peso da ligação entre os indivíduos, α .

A seguir, serão apresentadas as características de cada um dos possíveis estados assumidos pelos indivíduos da rede, bem como as regras que regem suas transições probabilísticas entre esses estados.

5.1.1 Susceptíveis

Indivíduos susceptíveis podem ser infectados por indivíduos infecciosos (estados I_s e I_r) que não estejam sob tratamento e com os quais tenham ligações. A probabilidade de que um desses indivíduos seja infectado com bactérias do tipo s é dada por [61]:

$$\mathbb{P}_s = 1 - \prod_{i=1}^{N_{I_s}} (1 - \tau_{0_s} \alpha_i), \quad (5.1)$$

em que N_{I_s} é o número de contatos no estado I_s , sem tratamento, conectados ao indivíduo susceptível. Detalhando o significado da Eq. (5.1), $\tau_{0_s} \alpha_i$ é a probabilidade do indivíduo susceptível ser infectado por um dos infecciosos no estado I_s com quem ele está conectado. Sendo $1 - \tau_{0_s} \alpha_i$ a probabilidade dele não ser infectado, $\prod_{i=1}^{N_{I_s}} (1 - \tau_{0_s} \alpha_i)$ é probabilidade de que ele não seja infectado por nenhum de seus contatos no

Tabela 5.1 – Parâmetros e valores de referência do modelo de agentes em rede aleatória para estudo da tuberculose. Os valores de referência foram obtidos com base na Ref. [14].

Grandeza	Valor	Definição
τ_{0_s}	$4,0 \times 10^{-2}/\text{dia}$	probabilidade básica de infecção para bactérias do tipo s
α		peso da ligação entre os indivíduos
ν	0,8	transmissividade relativa ($0 < \nu < 1$, $\tau_{0_r}\alpha = \nu\tau_{0_s}\alpha$)
μ	$3,9 \times 10^{-5}/\text{dia}$	probabilidade de morte natural (não devida à tuberculose)
μ_T	$3,84 \times 10^{-4}/\text{dia}$	probabilidade de morte devido à tuberculose
p	5×10^{-2}	probabilidade de desenvolvimento de tuberculose ativa a partir do estado S
v	$7,0 \times 10^{-6}/\text{dia}$	probabilidade de progressão da tuberculose em indivíduos latentes
σ		probabilidade de eficiência da quimioprofilaxia
ϕ		probabilidade de tratamento bem sucedido para indivíduos infecciosos com bactéria do tipo s
$\tilde{r}$		probabilidade de desenvolvimento de resistência às drogas durante o tratamento
ϵ'	1,3	ajuste para a probabilidade de re-infecção de indivíduos I_s ($\epsilon' > 1$)
δ		eficácia relativa do tratamento
n_E		proporção de indivíduos latentes que recebem quimioprofilaxia
n_I		proporção de indivíduos infecciosos que recebem tratamento

estado I_s . Dessa forma, $1 - \prod_{i=1}^{N_{I_s}} (1 - \tau_{0_s} \alpha_i)$ é a probabilidade de que esse indivíduo seja infectado por pelo menos um de seus contatos I_s . Similarmente à Eq. (5.1), a probabilidade de que um indivíduo susceptível seja infectado com bactérias do tipo r é dada por:

$$\mathbb{P}_r = 1 - \prod_{j=1}^{N_{I_r}} (1 - \nu \tau_{0_s} \alpha_j) , \quad (5.2)$$

em que N_{I_r} é o número de contatos no estado I_r , sem tratamento, do indivíduo susceptível. Nos casos em que ocorre a infecção pelos dois tipos de bactérias, s e r , esse modelo assume o indivíduo como infectado somente pela bactéria do tipo r . A cada realização de simulação, os indivíduos susceptíveis, S , podem:

- (i) morrer de causas naturais, com probabilidade μ ;
- (ii) desenvolver tuberculose ativa, tornando-se indivíduos infecciosos nos estados I_s ou I_r , com probabilidade p , caso tenham sido infectados;
- (iii) tornar-se indivíduos latentes (estados E_s e E_r), com probabilidade $1 - p$, caso tenham sido infectados.

5.1.2 Latentes

Indivíduos latentes são portadores da bactéria causadora da tuberculose, mas não apresentam os sintomas da doença nem infectam outros indivíduos. Se o patógeno é detectado no indivíduo latente, há a possibilidade de submetê-lo a um tratamento quimioprolático, que tem efeito somente sobre as bactérias do tipo s . A cada realização de simulação, os indivíduos latentes podem:

- (i) morrer de causas naturais, com probabilidade μ ;
- (ii) ser curados, tornando-se indivíduos recuperados, R_c , com probabilidade σ , caso estejam infectados somente por bactérias do tipo s (E_s);
- (iii) tornar-se infecciosos (I_s ou I_r), com probabilidade v ;
- (iv) permanecer latentes, com probabilidade $1 - v$.

Visando simular o número de vagas disponíveis para o tratamento quimioprolático em um serviço de saúde, é fixado um número máximo de pacientes a serem tratados, correspondente a uma proporção da população total, n_E . Nos casos em que o indivíduo latente que carrega bactérias s também adquire bactérias r , esse modelo o assume como portador exclusivamente da bactéria r . Cada indivíduo latente a ser submetido à quimioprofilaxia é aleatoriamente escolhido e ocupa uma das vagas para tratamento durante todo o tempo previsto para sua recuperação. Essa vaga não é colocada à disposição de outro latente mesmo que o indivíduo não faça o correto uso dos medicamentos, cure-se antes do tempo de tratamento ou desista dele.

5.1.3 Infecciosos

Indivíduos infecciosos apresentam tuberculose ativa e podem transmiti-la a outros indivíduos. A cada realização de simulação, os indivíduos no estado I_s podem:

- (i) morrer de causas naturais, com probabilidade μ ;
- (ii) morrer devido à tuberculose, com probabilidade μ_T ;
- (iii) curar-se, tornando-se indivíduos no estado R_s , com probabilidade $(1 - \tilde{r})\phi$;
- (iv) desenvolver resistência às drogas, tornando-se indivíduos no estado I_r , com probabilidade $\tilde{r}\phi$;
- (v) continuar no estado I_s , com probabilidade $1 - \phi$.

Nos casos em que o indivíduo infeccioso com bactérias s também se infecta com bactérias r , o que ocorre com uma probabilidade $\epsilon'\mathbb{P}_r$ ($\epsilon' > 1$), esse modelo o assume como infectado somente pela bactéria do tipo r . Indivíduos no estado I_r , sob tratamento, estão sujeitos às mesmas regras aplicadas aos indivíduos no estado I_s , exceto pelo fato de que, devido à diferente ação dos antibióticos sobre as bactérias do tipo r , a eficácia de seu tratamento é ajustada por um parâmetro δ , com $\delta < 1$. Nesse caso, probabilidade de eficiência do tratamento dos indivíduos no estado I_r é dada pelo produto $\delta\phi$.

Visando simular o número de vagas disponíveis para o tratamento com antibióticos em um serviço de saúde, é fixado um número máximo de pacientes a serem tratados, que corresponde a uma proporção da população total, n_I .

5.1.4 Recuperados

Indivíduos recuperados deixaram de portar a *M. tuberculosis* após tratamento com antibióticos e, conseqüentemente, não mais a transmitem (R_s e R_r) ou foram submetidos a um tratamento quimioprolático eficaz (R_c). A cada realização de simulação, os indivíduos recuperados podem morrer de causas naturais, com uma probabilidade μ .

Assim como o modelo de Blower *et al.*, esse modelo de agentes assume que os indivíduos recuperados adquirem imunidade à TB, independentemente do tipo de patógeno pelo qual já foram infectados.

5.1.5 Implementação

A utilização de uma rede de contatos que represente as características e nuances observadas nas relações sociais do mundo real é uma necessidade para um estudo que se proponha mais “realista”. Em 2001, Espíndola *et al.* [15] propuseram um modelo de agentes em uma rede regular quadrada para estudo da propagação da tuberculose. Nessa rede, a probabilidade de infecção do indivíduo possui uma componente local, associada ao contato com primeiros vizinhos infecciosos, e uma componente global, associada a um possível contato com qualquer outro infeccioso presente na rede.

Uma das características que distanciam o modelo de Espíndola *et al.* de modelos conhecidos é a inexistência de compartimentos de indivíduos recuperados. Como já foi discutido na Sec. 4.2 do Cap. 4 desta tese, a representação dos compartimentos dos indivíduos recuperados, seguindo as regras e a notação deste trabalho, nem sempre ocorre na modelagem compartimental dinâmica usual. O modelo de Blower *et al.*, conforme mostrado na Fig. 4.1, é um exemplo desses modelos que ocultam tais compartimentos. Apesar dessa “omissão” na figura, a identificação desses compartimentos é clara ao se observar o conjunto de equações que regem as mudanças de estado do modelo (Eqs. (4.3-4.10)). Essas equações levam ao seu

esquema completo de compartimentos na Fig. 4.2.

A inexistência de compartimentos de indivíduos recuperados leva o modelo de Espíndola *et al.* a considerar como sendo susceptíveis todos os indivíduos que se curam da infecção por bactérias sensíveis ou resistentes e todos aqueles que também se curam após o tratamento profilático. Dessa forma, eliminam-se da população todos os indivíduos com imunidade adquirida à doença, o que resulta em uma maior prevalência da doença devido à presença de um grande número de indivíduos susceptíveis à doença na população. Levando-se em consideração as características da tuberculose e a dinâmica de um modelo já consagrado [14, 50, 51, 52], a presença desses indivíduos imunes na rede se mostra necessária.

Como proposta de estrutura topológica para o modelo de agentes aqui apresentado, utiliza-se uma rede aleatória de contatos com processo dinâmico de criação e destruição de ligações. Essa rede foi estudada sob a supervisão do Prof. Chris Bauch durante um estágio de seis meses no *Department of Mathematics and Statistics* da *University of Guelph*, Canadá. As transições entre os diferentes estados considerados em um modelo compartimental levam em conta os contatos entre os indivíduos da população. Estes contatos podem ser modelados com o uso de uma rede que, nesse caso, apresenta um arranjo aleatório de conexões entre os indivíduos, o que gera heterogeneidade espacial relacionada à transmissão da doença. A rede aleatória dinâmica, em comparação à rede regular quadrada, confere aspectos significativas aos MBAs.

Sendo v_i , com $i \in \{1, 2, \dots, N\}$, um dos N vértices de um grafo e α_{ij} , com $i, j \in \{1, 2, \dots, N\}$, o peso da ligação entre esse vértice v_i e o vértice v_j . O processo de criação e atualização da estrutura do grafo compreende uma série de realizações de simulação computacional com intervalos de tempo tomados como sendo equivalentes a um dia. A cada dia simulado, cada um dos vértices v_i da população é sequencialmente selecionado e submetido aos seguintes procedimentos:

1. esse vértice v_i possui alguma ligação com outro vértice?
 - SIM: uma dessas ligações é aleatoriamente escolhida e destruída com probabilidade η' ;
 - NÃO: nada acontece;

2. um outro vértice v_j é aleatoriamente escolhido utilizando uma distribuição de probabilidade uniforme. Há uma ligação entre v_i e v_j ?

- SIM: nada acontece;
- NÃO: uma ligação, com o peso α_{ij} aleatoriamente atribuído com o uso de uma distribuição de probabilidade uniforme, com $0 < \alpha_{ij} \leq 1$, é criada entre eles com probabilidade ρ .

O processo de criação do grafo se estende até o regime em que o número total de ligações não mais varia significativamente a cada intervalo de tempo. Tomando-se esse grafo como a representação de uma rede aleatória de contatos, pode-se considerar cada um dos vértices v_i como sendo indivíduos pertencentes a uma população de tamanho N , o quais podem assumir estados que dependem do modelo estudado.

A atualização da rede é feita ao final de cada intervalo de tempo simulado e segue os mesmos procedimentos de sua criação. A Fig. 5.1 apresenta a distribuição de grau na rede ao final de sua criação e após 400 anos de sucessivas atualizações (400×365 intervalos de tempo). Utilizou-se como valores dos parâmetros: $N = 10.000$, $\rho = 0,3$ e $\eta' = 0,3$. Essa rede foi utilizada em todas as simulações do modelo aqui proposto.

Foi considerada uma população de 10.000 indivíduos ($N = 10.000$) e os procedimentos de criação e atualização da rede, descritos na Sec. 5.1.5, foram realizados a cada realização de simulação, tomadas como equivalentes a um dia. As transições probabilísticas diárias dos indivíduos entre os possíveis estados do modelo ocorriam sincronamente ao final de cada dia simulado.

A estimativa dos valores de referência dos parâmetros da Tab. 5.1, utilizados em todas as simulações, foi feita com base nos valores utilizados no modelo compartimental dinâmico proposto no Cap. 4 desta tese. No caso especial da probabilidade básica de infecção para bactérias do tipo s (τ_{0s}), a escolha de seu valor partiu daquele adotado para a taxa de contatos do modelo compartimental, $\eta_s = 7,627/\text{ano}$. A probabilidade de infecção para bactérias do tipo s nesse modelo de agentes é dada pelo produto da probabilidade básica de infecção pelo peso da ligação entre os indivíduos, $\tau_{0s}\alpha$. Sendo α um valor no intervalo $[0, 1]$ atribuído aleatoriamente por uma distribuição uniforme de probabilidade, com média $1/2$, adotou-se

Figura 5.1 – Distribuição de grau na rede de contatos aleatória ao final de sua criação. Parâmetros: $N = 10.000$, $\rho = 0,3$ e $\eta' = 0,3$.

$$\tau_{0s} = 2 \times \eta_s = 4,0 \times 10^{-2}/\text{dia}.$$

Assumindo-se, inicialmente, a ausência de um serviço de saúde que pudesse prover quimioprevenção ($n_E = 0$) ou tratamento com antibióticos ($n_I = 0$), foram realizadas seis simulações para diferentes porcentagens de indivíduos infecciosos portadores de bactérias do tipo s (I_s) em $t = 0$: 1%, 5%, 10%, 20%, 50% e 100%. Os indivíduos foram distribuídos aleatoriamente e 400 anos, tendo cada ano 365 dias, foram simulados usando-se $\phi = 0,0/\text{dia}$. A Fig. 5.2 apresenta a evolução do número de indivíduos infecciosos para as seis diferentes porcentagem iniciais de indivíduos no estado I_s . A grande quantidade de ruído é atribuída ao fato de que apenas uma simulação computacional foi feita para cada um dos pontos no gráfico. É possível observar que as seis diferentes curvas tendem a um mesmo valor no estado endêmico, o qual se mostra independente da proporção inicial de indivíduos infecciosos.

É importante frisar que, quando o sistema atinge o equilíbrio, obtém-se uma prevalência anual de aproximadamente 2% de casos da doença causada por bacté-

Figura 5.2 – Evolução temporal do número de indivíduos infecciosos na rede aleatória de contatos durante uma simulação de 400 anos para seis diferentes porcentagens iniciais de indivíduos no estado I_s (1%, 5%, 10%, 20%, 50% e 100%), sem a utilização de quimiprofilaxia ou tratamento com antibióticos. Utilizou-se no modelo os valores de parâmetros apresentados na Tab. 5.1. Os “parâmetros de tratamento” utilizados foram: $n_I = 0,0$, $n_E = 0,0$ e $\phi = 0,0/\text{dia}$. É possível observar no *inset* que, independentemente da porcentagem inicial de indivíduos I_s , as seis curvas tendem a um mesmo valor no estado endêmico.

rias sensíveis a drogas. Esse é o valor mesmo obtido pelo modelo compartimental proposto no Cap. 4 desta tese, o que mostra que, apesar de suas diferenças fundamentais, esses dois modelos apresentam características que presume-se permitir futuras comparações entre seus resultados. As demais simulações desse modelo de agentes utilizaram essa mesma rede com esse mesmo valor de prevalência no equilíbrio.

A exemplo do que foi feito no Cap. 4, os possíveis cenários em que a epidemia de tuberculose pode ocorrer, o cenário “muito bom” e o “muito ruim”, foram aqui elaborados a partir de diferentes valores dos “parâmetros de tratamento” (ϕ , $\tilde{r}$, σ , δ , n_I e n_E). Nos dois casos, assume-se uma população inicialmente composta por

10% de indivíduos infecciosos portadores de bactérias sensíveis a drogas. Durante um período de 200 anos, a população não recebe tratamento com antibióticos ($n_I = 0$) nem quimioprolático ($n_E = 0$), o que a leva tuberculose a atingir seu estado endêmico. No ano 200, é implementada uma das duas estratégias de controle da doença, caracterizada pelo uso de antibióticos e quimioprofilaxia. Dessa forma, são simulados 300 anos em que todos os parâmetros da estratégia adotada são mantidos constantes.

Inicialmente, adotou-se uma estratégia “muito ruim” de controle da tuberculose, definida por valores de parâmetros de tratamento análogos ao utilizados por Blower *et al.* e associados a políticas de saúde de países subdesenvolvidos. Essa estratégia é caracterizada por uma baixa probabilidade de tratamento ($\phi = 2,7 \times 10^{-4}/\text{dia}$), uma alta probabilidade de desenvolvimento de resistência a drogas ($\tilde{r} = 0,9$) e pela completa ineficácia dos antibióticos no combate de bactérias resistentes ($\delta = 0,0$). Assumiu-se ainda que o serviço de saúde tinha disponível um número de vagas para tratamento com antibióticos equivalente a 1% do tamanho da população ($n_I = 0,01$) e que não era oferecido tratamento quimioprolático ($n_E = 0,0$). A Fig. 5.3 apresenta os resultados da evolução da prevalência da doença nesse cenário.

Da mesma forma que no modelo compartimental do Cap. 4, a súbita e desejada diminuição no número de casos de infecções por bactérias sensíveis a drogas – as únicas existentes no ano zero – como resultado da implementação da estratégia de controle, tem como “efeito colateral” um também abrupto aumento no número de casos de infecções por bactérias resistentes. É possível observar na Fig. 5.3 o rápido surgimento de casos de tuberculose resistente na população logo após o ano 200. As previsões desse modelo, em comparação com o modelo de agentes de Espíndola *et al.* são muito mais pessimistas. O pico da curva de prevalência das bactérias resistentes é atingido muito mais rapidamente e suplanta em mais de 2 vezes a prevalência das bactérias sensíveis antes do início tratamento. No modelo de Espíndola *et al.*, essa razão é de apenas $1,5 \times 10^{-2}$.

Um dos principais resultados da simulação nesse cenário “ruim” é a extinção das bactérias sensíveis logo nos primeiros anos seguintes ao início do tratamento, acompanhada da alta prevalência das bactérias resistentes no estado endêmico. Fri-

Figura 5.3 – Prevalência anual da tuberculose causada por bactérias sensíveis (I_s) e resistentes (I_r) no modelo de rede aleatória com a implementação de uma estratégia de controle “muito ruim” no ano 200. Esse cenário foi gerado com os parâmetros de referência da Tab. 5.1. Os valores das “variáveis de tratamento” são: $\phi = 2,7 \times 10^{-4}$ /dia, $\tilde{r} = 0,9$, $\delta = 0,0$, $n_I = 0,01$ e $n_E = 0,0$. O *inset* mostra detalhes do intervalo caracterizado pela súbita queda na prevalência de bactérias sensíveis acompanhada de um também rápido aumento no número de bactérias resistentes.

sando que as drogas não têm efeitos sobre bactérias do tipo resistente, o que torna o programa de tratamento completamente ineficaz.

Em contraste com essa estratégia “muito ruim”, adotou-se uma estratégia “muito boa” de controle da tuberculose, também definida por valores de parâmetros de tratamento análogos ao utilizados por Blower *et al.* e associados a políticas de saúde de países desenvolvidos. Essa estratégia é caracterizada por uma alta probabilidade de tratamento ($\phi = 2,6 \times 10^{-3}$ /dia), uma baixa probabilidade de desenvolvimento de resistência a drogas ($\tilde{r} = 0,1$), uma alta probabilidade de eficácia do tratamento quimioprolático ($\sigma = 0,7$) e por uma eficácia relativa no tratamento

de tuberculose resistente de 70% ($\delta = 0,7$). Assumiu-se ainda que o serviço de saúde tinha disponível um número de vagas para tratamento quimioprolático equivalente a 1% do tamanho da população ($n_I = 0,01$) e de vagas para tratamento com antibióticos equivalente a 2% ($n_E = 0,02$). A Fig. 5.4 os resultados da evolução da prevalência da doença nesse cenário.

Figura 5.4 – Prevalência anual da tuberculose causada por bactérias sensíveis (I_s) e resistentes (I_r) no modelo de rede aleatória com a implementação de uma estratégia de controle “muito boa” no ano 200. Esse cenário foi gerado com os parâmetros de referência da Tab. 5.1. Os valores das “variáveis de tratamento” são: $\phi = 2,6 \times 10^{-3}/\text{dia}$, $\tilde{r} = 0,1$, $\sigma = 0,7$, $\delta = 0,7$, $n_I = 0,01$ e $n_E = 0,02$. O *inset* mostra detalhes do intervalo caracterizado pela súbita queda na prevalência de bactérias sensíveis acompanhada de um também rápido aumento, e seguida diminuição, no número de bactérias resistentes.

O número de vagas disponíveis para o tratamento de indivíduos infecciosos após o início do tratamento contempla aproximadamente 50% do indivíduos infecciosos logo no início da implementação do tratamento. Novamente, é observada a súbita diminuição no número de casos de infecções por bactérias sensíveis a drogas

após a implementação da estratégia de controle e o abrupto aumento no número de casos de infecções por bactérias resistentes. Diferentemente do caso em que se adotou a estratégia “ruim”, vê-se que aqui é possível a completa erradicação da doença.

Apesar de ser uma previsão de longo prazo tanto do modelo de Blower *et al.* quanto do modelo compartimental proposto nesta tese, a erradicação da doença nesse modelo de agentes é prevista dentro de um período de aproximadamente, e somente, 9 anos.

5.2 Indivíduos em rede “real”

Como primeira proposta de aprimoramento da estrutura topológica apresentada na Sec. 5.1.5 deste capítulo, utiliza-se aqui um conjunto de três redes (*Redes 1, 2 e 3*) compostas por 10.000 nós cada. Essas redes fazem parte de um conjunto de 10 redes geradas por Wells *et al.* [62] a partir da amostragem de sub-redes de uma grande rede elaborada a partir de padrões de contatos empíricos na cidade Portland, Oregon, EUA [63, 64, 65]. Seu uso no modelo de tuberculose aqui apresentado foi também sugerido pelo Prof. Chis Bauch, da *University of Guelph*, orientador de Wells durante seu doutorado. Os autores responsáveis por essa extração se certificaram de que as distribuições de grau (ver Figs. C.6-C.8 da Sec. C.1.2) e os coeficientes de agregação das redes resultantes (ver Tab. 5.2) eram compatíveis com os valores da rede empírica “completa”. Para isso, foi lançado mão de um método de “redução”, que consistia em inicialmente escolher aleatoriamente um indivíduo da rede completa e registrar todos os seus contatos. A partir daí, os contatos desses contatos registrados eram também registrados e esse processo se repetia até que o tamanho desejado para a sub-rede fosse atingido. Com a rede tendo atingido seu tamanho final, seus indivíduos eram então religados até que a distribuição de grau da rede-amostra se assemelhasse à da rede original.

Baseando-se no modelo de agentes de tuberculose apresentado na Sec. 5.1, propõe-se aqui um outro MBA de TB nessas sub-redes da cidade de Portland. Sendo X_i um indivíduo pertencente à uma rede contatos, esse pode assumir um de oito estados possíveis da TB: $X_i \in \{S, E_s, E_r, I_s, I_r, R_s, R_r, R_c\}$. As características de cada um desses estados e as regras para suas transições probabilísticas são as mesmas

Tabela 5.2 – Estatísticas das 3 redes extraídas da rede real da cidade de Portland, Oregon, EUA. Os dados foram obtidos com o programa “Guephi” versão 0.8.2.

Rede	Arestas	Grau médio	Grau pond. médio	Diâmetro da rede	Densidade do grafo	Mod.	Coef. de clust. médio	Comp. de cam. médio
1	193.225	38,645	77,290	7	0,004	0,782	0,764	4,189
2	192.458	38,492	76,983	7	0,004	0,779	0,767	3,895
3	196.054	39,211	78,422	7	0,004	0,803	0,771	4,026
4	199.168	39,834	79,667	7	0,004	0,783	0,765	3,868
5	188.864	37,765	75,530	7	0,004	0,784	0,771	4,088
6	184.634	39,927	73,854	7	0,004	0,797	0,778	4,109
7	197.612	39,522	79,045	7	0,004	0,783	0,770	3,905
8	190.299	38,060	76,120	7	0,004	0,776	0,758	4,040
9	197.215	39,443	78,886	8	0,004	0,805	0,767	4,195
10	202.793	40,559	81,117	7	0,004	0,784	0,756	3,884

descritas nas Secs. 5.1.1-5.1.4 do modelo na rede aleatória, exceto pelo fato de que, agora, a probabilidade de infecção para bactérias do tipo s , $\tau_{0s}\alpha$, terá um valor fixo.

Os parâmetros desse modelo são os mesmos apresentados na Tab. 5.1, com exceção da probabilidade básica de infecção para bactérias sensíveis a drogas (τ_{0s}) e do peso da ligação entre indivíduos (α), cujo produto, a probabilidade de infecção para bactérias do tipo s , é considerado constante, ($\tau_{0s}\alpha = 2,0 \times 10^{-2}/\text{dia}$).

A exemplo do que foi feito na Sec. 5.1.5, os possíveis cenários em que a epidemia de tuberculose pode ocorrer são aqui elaborados a partir de diferentes valores dos “parâmetros de tratamento” (ϕ , $\tilde{r}$, n_I e n_E). Nos dois casos, assume-se uma população inicialmente composta por 10% de indivíduos infecciosos portadores de bactérias sensíveis a drogas. Durante um período de 200 anos, a população não recebe tratamento com antibióticos nem quimioprofilático e a doença atinge seu estado endêmico. Dessa vez, a prevalência anual da tuberculose sensível a drogas é de aproximadamente 1,7%, assim como no modelo de Blower *et al.*, o que mais uma vez valida os esforços para se obter valores análogos aos do modelo compartimental para os parâmetros de referência desse modelo de agentes. No ano 200, é implementada uma das duas estratégias de controle da doença, caracterizada pelo uso de antibióticos e quimioprofilaxia. Dessa forma, são simulados 300 anos em que todos os parâmetros da estratégia adotada são mantidos constantes.

Inicialmente, adotou-se uma estratégia “muito ruim”, definida por valores de parâmetros de tratamento associados a políticas de saúde de países subdesenvolvidos. Essa estratégia é caracterizada por uma baixa probabilidade de tratamento ($\phi = 2,7 \times 10^{-4}/\text{dia}$), uma alta probabilidade de desenvolvimento de resistência a drogas ($\tilde{r} = 0,9$) e pela completa ineficácia dos antibióticos no combate de bactérias resistentes ($\delta = 0,0$). Assumiu-se ainda um número de vagas disponível para tratamento com antibióticos equivalente a 1% do tamanho da população ($n_I = 0,01$) e nenhum tratamento quimioprofilático ($n_E = 0,0$). A Fig. 5.5 apresenta os resultados da evolução da prevalência da doença nesse cenário, em que se utilizou inicialmente a Rede 1.

O resultados dessa primeira estratégia são muito parecidos com os da rede aleatória dinâmica apresentados na Fig. 5.3. Tem-se a súbita diminuição no número de casos de infecções por bactérias sensíveis a drogas e o abrupto aumento no

Figura 5.5 – Prevalência anual da tuberculose causada por bactérias sensíveis (I_s) e resistentes (I_r) no modelo de rede “real” (*Rede 1*) com a implementação de uma estratégia de controle “muito ruim” no ano 200. Esse cenário foi gerado com os parâmetros de referência da Tab. 5.1, com exceção da taxa de contatos: $\tau_{0s}\alpha = 2,0 \times 10^{-2}/\text{dia}$. Os valores das “variáveis de tratamento” são: $\phi = 2,7 \times 10^{-4}/\text{dia}$, $\tilde{r} = 0,9$, $\sigma = 0,0$, $\delta = 0,0$, $n_I = 0,001$ e $n_E = 0,0$. O *inset* mostra detalhes do intervalo caracterizado pela súbita queda na prevalência de bactérias sensíveis acompanhada de um também rápido aumento no número de bactérias resistentes.

número de casos de infecções por bactérias resistentes após o início do tratamento. As diferenças residem no fato de que o pico atingido pela curva da prevalência das bactérias resistentes um pouco mais baixo, assim como a prevalência de bactérias resistentes no estado endêmico. Como no modelo de rede aleatória, os esforço para contenção da doença nesse cenário se tornam completamente ineficazes após a extinção das bactérias sensíveis. Para confirmar a invariância desse resultado, essa mesma simulação foi repetida para as *Redes 2 e 3*. Os resultados, qualitativamente equivalentes, podem ser vistos na Fig. 5.6.

Simulando agora a estratégia “muito boa” de controle da tuberculose, os parâ-

(a)

(b)

Figura 5.6 – Prevalência anual da tuberculose causada por bactérias sensíveis (I_s) e resistentes (I_r) no modelo de rede “real” (*Redes 2 e 3*) com a implementação de uma estratégia de controle “muito ruim” no ano 200. Foram usados os mesmos valores de parâmetros da Fig. 5.5.

metros de tratamento associados a políticas de saúde de países desenvolvidos foram $\phi = 2,6 \times 10^{-3}/\text{dia}$, $\tilde{r} = 0,1$, $\sigma = 0,7$ e $\delta = 0,7$. Assumiu-se ainda que o serviço de saúde tinha disponível um número de vagas para tratamento quimioprolático equivalente a 1% do tamanho da população ($n_I = 0,01$) e de vagas para tratamento com antibióticos equivalente a 2% ($n_E = 0,02$). A Fig. 5.7 os resultados da evolução da prevalência da doença nesse cenário.

Figura 5.7 – Prevalência anual da tuberculose causada por bactérias sensíveis (I_s) e resistentes (I_r) no modelo de rede “real” (*Rede 1*) com a implementação de uma estratégia de controle “muito boa” no ano 200. Esse cenário foi gerado com os parâmetros de referência da Tab. 5.1, com exceção da taxa de contatos: $\tau_{0s}\alpha = 2,0 \times 10^{-2}/\text{dia}$. Os valores das “variáveis de tratamento” são: $\phi = 2,6 \times 10^{-3}/\text{dia}$, $\tilde{r} = 0,1$, $\sigma = 0,7$, $\delta = 0,7$, $n_I = 0,01$ e $n_E = 0,02$. O *inset* mostra detalhes do intervalo caracterizado pela súbita queda na prevalência de bactérias sensíveis acompanhada de um também rápido aumento, e seguida diminuição, no número de bactérias resistentes.

O resultados dessa segunda estratégia são muito parecidos com os da rede aleatória dinâmica apresentados na Fig. 5.4. A brusca diminuição no número de casos de infecções por bactérias sensíveis a drogas e aumento no número de casos de

infecções por bactérias resistentes após a implementação da estratégia de controle é novamente observado. Analogamente, a erradicação da doença é atingida em menos de 10 anos – mais especificamente, 8 anos. Esse resultado é também confirmado pela implementação dessa mesma estratégia nas *Redes 2 e 3*. Os resultados podem ser vistos na Fig. 5.8.

Figura 5.8 – Prevalência anual da tuberculose causada por bactérias sensíveis (I_s) e resistentes (I_r) no modelo de rede “real” (*Redes 2 e 3*) com a implementação de uma estratégia de controle “muito boa” no ano 200. Foram usados os mesmos valores de parâmetros da Fig. 5.7.

5.3 Conclusão

Abordamos neste capítulo a elaboração e a utilização de dois modelos baseados em agentes de tuberculose, um em rede aleatória dinâmica e outro em redes “reais”, como ferramenta de estudo da emergência de resistência às drogas utilizadas em seu tratamento e de avaliação de estratégias de controle de epidemias a curto e longo prazo. A busca por valores de parâmetros de referência que permitissem a comparação dos resultados desses modelos de agentes com outros consagrados presentes na literatura levou a um valor de prevalência muito próximo ao observado por Blower *et al.* [14] em seu modelo compartimental. Isso permitiu a adoção dos mesmos conjuntos de parâmetros que definem suas duas estratégias distintas de controle da tuberculose – uma estratégia assumida como adotada por um país desenvolvido e outra de um país subdesenvolvido. Dessa forma, pudemos comparar nossos resultados com os de Blower *et al.* e de Espíndola *et al.*.

Como resultado das implementações dos dois modelos de agentes nos dois cenários adotados, temos a súbita emergência de tuberculose resistente a drogas, que é consequência da ineficácia do tratamento. As predições desses modelos são mais pessimistas que as feitas por Espíndola *et al.*, visto que obtivemos valores muito mais altos para a prevalência das bactérias resistentes na população após o início do tratamento. Porém, como resultado novo e promissor, surge nos dois diferentes modelos a possibilidade de erradicação da doença em menos de uma década após o início da implementação do programa de tratamento na população. Esse novo resultado é possível desde que sejam adotadas estratégias de controle realmente efetivas.

Conclusões e perspectivas

“Epidemiology is in large part a collection of methods for finding things out on the basis of scant evidence, and this by its nature is difficult.”

Alex Broadbent na revista *The Epi Monitor* - 2011.

“Never, never, never give in!”

Winston Churchill em uma visita à *Harrow School* no Reino Unido - 1941.

Nosso modelo generalizado tem formulação simples e unifica os modelos de efeito Allee demográfico forte, fraco e o modelo de Richards. Esse modelo expande o alcance das possibilidades descritivas de dinâmicas que exibem o efeito Allee, visto que permite um novo ponto de vista baseado em um amplo e bem estabelecido arcabouço teórico envolvendo os modelos de crescimento generalizado. O modelo foi testado com dados ecológicos de espécies que comprovadamente exibem o efeito Allee demográfico e, interpretando esse efeito como um regime em que a cooperação supera a competição, um de seus casos particulares, o modelo “Gompertz-like”, apresentou uma dupla transição cooperação-competição.

A partir da apresentação de alguns modelos compartimentais básicos com tamanho populacional variável, foram possíveis analogias com os modelos de dinâmica populacional de uma espécie. O detalhamento na descrição das assunções da modelagem compartimental e das incidências padrão e de ação das massas extinguiu

algumas das dubiedades ainda persistentes na literatura. A importância do estudo dos modelos de crescimento de uma espécie, associado à melhor compreensão das diferentes incidências, permitiu detectar deficiências e possíveis melhorias em um modelo de tuberculose da literatura.

O nosso modelo epidemiológico compartimental de tuberculose é mais realista por contar com uma incidência mais indicada em modelagem de doenças humanas e um modelo de crescimento logístico. Os esforços para se obter valores de parâmetros análogos aos do modelo de Blower *et al.* levou a um valor inicial de prevalência de bactérias sensíveis muito próximo daquele desse modelo de referência. Ele permitiu prever as consequências de duas diferentes estratégias de controle de eficácias bem distintas – uma “muito boa” e uma “muito ruim” – sobre a emergência de casos de tuberculose resistente a drogas e sobre a erradicação da doença a longo prazo. Suas previsões são mais pessimistas quando comparadas às do modelo de Blower *et al.* em cenários análogos. Diferentemente do que se prevê nesse modelo de referência, a erradicação da doença a longo prazo no nosso modelo não é possível em nenhum dos cenários considerados “muito ruins”. Além disso, os valores relativos das taxas de reprodução efetivas das bactérias sensíveis e resistentes indicam que, com a adoção de estratégias de controle de países desenvolvidos, as bactérias sensíveis tendem a desaparecer, dando lugar exclusivamente a bactérias resistentes.

Nossos modelos de agentes de tuberculose em redes aleatórias e “reais” apresentam algumas diferenças consideráveis quando comparados com o modelo de Espíndola *et al.* Mais que diferenças de estrutura topológica, esses modelos captam com maior fidelidade as características dos modelos compartimentais dinâmicos já bem estabelecidos que lhes servem de base. A inclusão de indivíduos com imunidade adquirida após recuperação dos estados infecciosos e do estado latente é um exemplo de característica não incluída pelo modelo citado. Nosso modelo vai além e também considera a possibilidade de que indivíduos latentes e infecciosos com bactérias sensíveis se infectem com bactérias resistentes e, apesar de não considerar a coinfeção, abre espaço para a representação da situação em que esses indivíduos tem um tratamento menos efetivo devido às bactérias resistentes. Mais uma vez, os esforços para se obter nos modelos de agentes valores de parâmetros análogos aos do modelo de Blower *et al.* que permitissem comparações levaram esses modelos a valores

iniciais de prevalência muito próximos dos valores exibidos pelo modelo compartimental. A súbita emergência de tuberculose resistente a drogas, como consequência de tratamentos ineficazes, é um resultado das implementações desses modelos nos dois cenários considerados, o “muito bom” e o “muito ruim”. Porém, como resultado novo e promissor, surge em nossos dois modelos a possibilidade de erradicação da doença em menos de uma década após o início da implementação de um programa de tratamento. Esse resultado somente é possível desde que sejam adotadas estratégias eficientes de controle, aqui consideradas como sendo de “primeiro mundo”.

O resultados do modelo de Efeito Allee generalizado já foram submetidos ao periódico *Physica A* e estão sob análise para publicação. A redação dos trabalhos referentes ao modelo compartimental e aos dois modelos de agentes são agora prioridade e já estão em andamento.

Como primeira possibilidade de melhoria do modelo de efeito Allee, já iniciamos o estudo de um modelo microscópico que permitirá uma melhor compreensão do significado de seus parâmetros. Também tem sido grande a busca por dados ecológicos reais que exibam a dupla transição competição-cooperação prevista por esse modelo quando considerado seu caso especial.

Nosso modelo compartimental de tuberculose apresenta espaço para uma série de melhorias e aplicações. As possibilidades descritivas do modelo de crescimento logístico a ele associado podem facilmente ser expandidas com o uso do modelo de crescimento generalizado de Richards. O sistema formado pelas Eqs. (4.34-4.42) representa a primeira tentativa dessa fusão, exceto pelo fato de que, dada a definição da função logaritmo generalizada, ainda não é possível incluir um modelo de crescimento de Gompertz ($\tilde{q} = 0$) no modelo de tuberculose. Um maior detalhamento da dependência das taxas de natalidade e mortalidade com o tamanho populacional é algo a ser conseguido explorando-se a constante de combinação convexa a , que é um dos próximos passos desse estudo. Pretendemos estudar características de outras doenças e apara avaliar a possibilidade de modificar esse modelo, permitindo-lhe outras aplicações além do estudo da tuberculose.

Os dois modelos baseados em agentes que propomos podem ser melhor explorados com alterações como a consideração da coinfeção por bactérias sensíveis e resistentes. O espaço entre os dois cenários que propomos representando estratégias

de controle opostas, “boa” e “ruim”, pode ser preenchido com uma ampla varredura de parâmetros, a exemplo do que foi feito por Espíndola *et al.* com seu modelo. O caráter dinâmico da rede aleatória, diferentemente da rede quadrada, permite que seja verificada a influência das taxas de criação e construção e de destruição de ligações na maneira como a doença se propaga. Essa possibilidade pode também ser estendida ao modelo de rede real pela implementação do processo dinâmico em suas ligações. A implementação de políticas de tratamento voltadas a determinados “clusters” da rede, seja na aleatória ou na real, é uma possibilidade a ser explorada e se mostra como vantagem dos modelos de agentes sobre os modelos compartimentais.

Referências¹

- [1] B. C. T. Cabella, A. S. Martinez e F. Ribeiro, “Data collapse, scaling functions, and analytical solutions of generalized growth models”, *Physical Review E*, vol. 83, p. 061902, Jun 2011. [1](#), [2](#), [5](#), [6](#), [11](#), [76](#)
- [2] W. C. Allee, A. E. Emerson, T. Park e K. P. Schmidt, *Principle of animal ecology*. Saunders Co., Philadelphia, 1949. [1](#), [6](#)
- [3] D. S. Boukal e L. Berec, “Single-species models of the Allee effect: Extinction boundaries, sex ratios and mate encounters”, *Journal of Theoretical Biology*, vol. 218, no. 3, pp. 375–394, 2002. [1](#), [6](#)
- [4] F. Courchamp, T. Clutton-Brock e B. Grenfell, “Inverse density dependence and the Allee effect”, *Trends in Ecology & Evolution*, vol. 14, no. 10, pp. 405–410, 1999. [1](#), [6](#)
- [5] A. S. Martinez, R. S. González e C. A. S. Terçariol, “Continuous growth models in terms of generalized logarithm and exponential functions”, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 387, pp. 5679–5687, 2008. [2](#), [6](#), [7](#), [11](#), [76](#)
- [6] H. von Foerster, P. M. Mora e L. W. Amiot, “Doomsday: Friday, 13 November, A.D. 2026”, *Science*, vol. 132, pp. 1291–1295, November 1960. [2](#), [6](#), [9](#), [76](#)
- [7] C. Tsallis, “Possible generalization of Boltzmann-Gibbs statistics”, *Journal of Statistical Physics*, vol. 52, pp. 479–487, 1988. [2](#), [6](#), [8](#), [11](#), [76](#), [115](#)

¹De acordo com o estilo LMSC (baseado no estilo IEEE Transactions - Electrical and Electronics Engineers).

-
- [8] C. Tsallis, “What are the numbers that experiments provide?”, *Química Nova*, vol. 17, no. 6, pp. 468–471, 1994. [2](#), [6](#), [8](#), [11](#), [76](#), [115](#)
- [9] T. J. Arruda, R. S. González, C. A. S. Terçariol e A. S. Martinez, “Arithmetical and geometrical means of generalized logarithmic and exponential functions: generalized sum and product operators”, *Physics Letters A*, vol. 372, pp. 2578–2582, 2008. [2](#), [6](#), [8](#), [11](#), [13](#), [76](#), [115](#)
- [10] B. C. T. Cabella, F. Ribeiro e A. S. Martinez, “Effective carrying capacity and analytical solution of a particular case of the Richards-like two-species population dynamics model”, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 391, no. 4, pp. 1281–1286, 2012. [2](#), [6](#), [11](#), [76](#)
- [11] D. Strzałka e F. Grabowski, “Towards possible q -generalizations of the Malthus and Verhulst growth models”, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 387, pp. 2511–2518, April 2008. [2](#), [6](#), [9](#), [76](#)
- [12] N. T. J. Bailey, *The mathematical theory of infectious diseases and its applications*. Griffin, London, 1975. [2](#), [27](#)
- [13] B. R. Bloom e C. J. L. Murray, “Tuberculosis: commentary on a reemergent killer”, *Science*, vol. 257, no. 5073, pp. 1055–1064, 1992. [2](#), [47](#)
- [14] S. M. Blower e J. L. Gerberding, “Understanding, predicting and controlling the emergence of drug-resistant tuberculosis: a theoretical framework”, *Journal of Molecular Medicine*, vol. 76, pp. 624–636, 1998. [xix](#), [xxix](#), [xxxi](#), [2](#), [3](#), [47](#), [48](#), [51](#), [52](#), [53](#), [54](#), [56](#), [57](#), [82](#), [86](#), [100](#)
- [15] A. L. Espíndola, C. T. Bauch, B. C. T. Cabella e A. S. Martinez, “An agent-based computational model of the spread of tuberculosis”, *J. Stat. Mech*, vol. 2011, no. 5, p. P05003, 2011. [3](#), [47](#), [85](#)
- [16] A. K. Laird, S. A. Tyler e A. D. Barton, “Dynamics of normal growth”, *Growth, Development and Aging*, vol. 29, pp. 233–248, 1965. [5](#)
- [17] Z. Bajzer, S. Vuk-Pavlovic e M. Huzac, *Survey of Models for Tumor-Immune System Dynamics*. Birkhäuser, Boston, 1st ed., December 1996. [5](#)

-
- [18] M. H. Zwietering, I. Jongenburger, F. M. Rombouts e K. v. Riet, “Modeling of the bacterial growth curve”, *Applied and Environmental Microbiology*, vol. 56, pp. 1875–1881, April 1990. [5](#)
- [19] W. E. Boyce e R. C. DiPrima, *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems*. John Wiley & Sons, Inc., seventh ed., 2001. [5](#)
- [20] J. D. Murray, *Mathematical Biology I: An Introduction*. Springer, New York, 1993. [5](#), [42](#)
- [21] L. Edelstein-Keshet, *Mathematical Models In Biology*. SIAM, Philadelphia, 1 ed., February 2005. [5](#)
- [22] M. A. Pereira e A. S. Martinez, “Pavlovian prisoner’s dilemma - analytical results, the *quasi*-regular phase and spatio-temporal patterns”, *Journal of Theoretical Biology*, vol. 264, no. 3, pp. 346–358, 2010. [6](#)
- [23] J. M. Blanco, “Relationship between the logistic equation and the Lotka-Volterra models”, *Ecological Modelling*, vol. 66, no. 3-4, pp. 301–303, 1993. [7](#)
- [24] D. Strzalka, “Connections between von Foerster coalition growth model and tsallis q -exponential”, *Acta Physica Polonica B*, vol. 40, p. 41, 2009. [9](#)
- [25] J. C. M. Mombach, N. Lemke, B. E. J. Bodmann e M. A. P. Idiart, “A mean-field theory of cellular growth”, *Europhysics Letters*, vol. 59, no. 6, pp. 923–928, 2002. [10](#), [11](#)
- [26] J. C. M. Mombach, N. Lemke, B. E. J. Bodmann e M. A. P. Idiart, “Erratum: A mean-field theory of cellular growth”, *Europhysics Letters*, vol. 60, no. 3, p. 489, 2002. [10](#), [11](#)
- [27] A. Deredec e F. Courchamp, “Importance of the Allee effect for reintroductions”, *Ecoscience*, vol. 14, no. 4, pp. 440–451, 2007. [12](#), [13](#)
- [28] C. E. Brassil, “Mean time to extinction of a metapopulation with an Allee effect”, *Ecological Modelling*, vol. 143, no. 1-2, pp. 9–16, 2001. [12](#)

- [29] P. A. Stephens, W. J. Sutherland e R. P. Freckleton, “What is the Allee effect?”, *Oikos*, vol. 87, no. 1, pp. 185–190, 1999. [13](#)
- [30] H. T. Odum e W. C. Allee, “A note on the stable point of populations showing both intraspecific cooperation and disoperation”, *Ecology*, vol. 35, pp. 95–97, January 1954. [13](#)
- [31] A. M. Kramer, B. Dennis, A. M. Liebhold e J. M. Drake, “The evidence for Allee effects”, *Population Ecology*, vol. 51, pp. 341–354, 2009. [13](#)
- [32] S. D. Gregory, C. J. A. Bradshaw, B. W. Brook e F. C. Courchamp, “Limited evidence for the demographic Allee effect from numerous species across taxa”, *Ecology*, vol. 91, pp. 2151–2161, December 2009. [xvi](#), [15](#), [16](#)
- [33] J. S. Brashares, J. R. Werner e A. R. E. Sinclair, “Social ‘meltdown’ in the demise of an island endemic: Allee effects and the Vancouver island marmot”, *Journal of Animal Ecology*, vol. 79, no. 5, pp. 965–973, 2010. [xvi](#), [18](#), [19](#)
- [34] R. M. Corless, G. H. Gonnet, D. E. G. Hare, D. J. Jeffrey e D. E. Knuth, “On the Lambert w function”, in *Advances in Computational Mathematics*, vol. 5, pp. 329–359, 1996. [xvii](#), [20](#), [22](#)
- [35] M. Hassani, “Approximation of the Lambert W function”, *RGMIA Research Report Collection*, vol. 8, no. 4, pp. 1–2, 2005. Article 12. [20](#), [22](#)
- [36] A. Hoorfar e M. Hassani, “Inequalities on the Lambert W function and hyperpower function”, *Journal of Inequalities in Pure and Applied Mathematics*, vol. 9, no. 2, pp. 1–5, 2008. Article 51. [20](#), [22](#)
- [37] D. Alves e H. F. Gagliardi, *Técnicas de Modelagem de Processos Epidêmicos e Evolucionários*. SBMAC, 2006. [27](#)
- [38] D. Greenhalgh, “Some threshold and stability results for epidemic models with a density-dependent death rate”, *Theoretical Population Biology*, vol. 42, pp. 130–151, 1992. [27](#), [30](#), [35](#)

- [39] L. Q. Gao e H. W. Hethcote, “Disease transmission models with density-dependent demographics”, *Journal of Mathematical Biology*, vol. 30, pp. 717–731, 1992. [xx](#), [27](#), [59](#), [60](#), [62](#)
- [40] H. W. Hethcote, “The mathematics of infectious diseases”, *SIAM Review*, vol. 42, no. 4, pp. 599–653, 2000. [28](#), [29](#), [30](#), [31](#), [34](#), [48](#), [56](#), [58](#), [119](#), [120](#)
- [41] M. Begon, M. Bennett, R. G. Bowers, N. P. French, S. M. Hazel e J. Turner, “A clarification of transmission terms in host-microparasite models: numbers, densities and areas”, *Epidemiology and Infection*, vol. 129, pp. 147–153, 2002. [28](#), [30](#)
- [42] R. M. Anderson e R. M. May, *Infectious Diseases of Humans Dynamics and Control*. Oxford University Press, 1991. [29](#), [31](#), [119](#)
- [43] D. Greenhalgh e R. Das, “Modeling epidemics with variable contact rates”, *Theoretical Population Biology*, vol. 47, pp. 129–179, 1995. [30](#)
- [44] H. McCallum, N. Barlow e J. Hone, “How should pathogen transmission be modelled?”, *Trends in Ecology & Evolution*, vol. 16, no. 6, pp. 295–300, 2001. [30](#)
- [45] M. C. M. de Jong, O. Dieckmann e J. A. P. Heesterbeek, “How does transmission of infection depend on population size?”, in *Epidemic models: their structure and relation to data models* (D. Mollison, ed.), pp. 84–94, Cambridge University Press, 1995. [30](#)
- [46] J. A. P. Heesterbeek, “A brief history of R_0 and a recipe for its calculation”, *Acta Biotheoretica*, vol. 50, pp. 189–204, 2002. [32](#)
- [47] D. Mollison, *Epidemic Models: Their Structure and Relation to Data*. Press Syndicate of the University of Cambridge, 1995. [32](#)
- [48] Wikipedia, “Riccati equation — Wikipedia, the free encyclopedia”, 2013. [Online; acessada em 01-abril-2013]. [36](#)
- [49] Wikipedia, “Tuberculose — Wikipedia, a enciclopédia livre”, 2013. [Online; acessada em 03-março-2013]. [47](#), [48](#)

- [50] S. M. Blower, T. C. Porco e T. Lietman, *Tuberculosis: the evolution of antibiotic resistance and the design of epidemic control strategies*. In *Mathematical Models in Medical and Health Sciences*. Vanderbilt University Press, Nashville, TN, 1998. [xx](#), [xxix](#), [47](#), [48](#), [49](#), [51](#), [53](#), [54](#), [61](#), [63](#), [86](#)
- [51] S. M. Blower, A. R. McLean, T. C. Porco, P. M. Small, P. C. Hopewell, M. A. Sanchez e A. R. Moss, “The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics”, *Nature Medicine*, vol. 1(8), pp. 815–821, 1995. [xxix](#), [47](#), [48](#), [51](#), [54](#), [86](#)
- [52] S. M. Blower, P. M. Small e P. C. Hopewell, “Control strategies for tuberculosis epidemics: new models for old problems”, *Science*, vol. 273, pp. 497–500, 1996. [xxix](#), [47](#), [48](#), [49](#), [51](#), [54](#), [55](#), [86](#)
- [53] A. L. Espíndola, D. Girardi, T. J. P. Penna, C. T. Bauch, A. S. Martinez e B. C. T. Cabella, “Exploration of the parameter space in an agent-based model of tuberculosis spread: emergence of drug resistance in developing vs developed countries”, *Int. J. Mod. Phys. C*, vol. 23, no. 6, p. 1250046, 2012. [47](#)
- [54] R. Naresh, D. Sharma e A. Tripathi, “Modelling the effect of tuberculosis on the spread of HIV infection in a population with density-dependent birth and death rate”, *Mathematical and Computer Modelling*, vol. 50, no. 7-8, pp. 1154–1166, 2009. [48](#), [59](#)
- [55] J. M. Heffernan, R. J. Smith e L. M. Wahl, “Perspectives on the basic reproductive ratio”, *J. R. Soc. Interface*, vol. 2, no. 4, pp. 281–293, 2005. [50](#)
- [56] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek e J. A. J. Metz, “On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations”, *J. Math. Biol.*, vol. 28, no. 4, pp. 365–382, 1990. [50](#)
- [57] O. Diekmann e J. A. P. Heesterbeek, *Mathematical epidemiology of infectious diseases: model building, analysis and interpretation*. Wiley & Sons, New York, 2000. [50](#)

-
- [58] L. H. Schmidt, A. A. Grover, R. Hoffmann, J. Rehm e R. Sullivan, “The emergence of isoniazid-sensitive bacilli in monkeys inoculated with isoniazid-resistant strains”, *Trans. 17th Conference on Chemotherapy of Tuberculosis - VA-Armed Forces*, p. 264, 1958. [54](#)
- [59] M. Ghosh, P. Chandra, P. Sinha e J. Shukla, “Modelling the spread of bacterial infectious disease with environmental effect in a logistically growing human population”, *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, vol. 7, no. 3, pp. 341–363, 2006. [59](#)
- [60] M. E. J. Newman, “The structure and function of complex networks”, *SIAM REVIEW*, vol. 45, no. 2, pp. 167–256, 2003. [80](#), [149](#)
- [61] H. F. Gagliardi e D. Alves, “Small-world effect in epidemics using cellular automata”, *Mathematical Population Studies*, vol. 17, no. 2, pp. 79–90, 2010. [81](#)
- [62] C. R. Wells, E. Y. Klein e C. T. Bauch, “Policy resistance undermines super-spreader vaccination strategies for influenza”, *PLoS Comput Biol*, vol. 9, no. 3, p. e1002945, 2013. [93](#), [146](#)
- [63] Network Dynamics and Simulation Science Laboratory, “Synthetic data products for societal infrastructures and proto-populations: Data set 1.0”, 2008. Virginia Polytechnic Institute and State University. [93](#), [147](#)
- [64] Network Dynamics and Simulation Science Laboratory, “Synthetic data products for societal infrastructures and proto-populations: Data set 2.0”, 2008. Virginia Polytechnic Institute and State University. [93](#), [147](#)
- [65] Network Dynamics and Simulation Science Laboratory, “Synthetic data products for societal infrastructures and proto-populations: Data set 3.0. NDSSL-TR-07-010”, 2008. Blacksburg: Virginia Polytechnic Institute and State University. Available: <http://ndssl.vbi.vt.edu/Publications/ndssl-tr-07-010.pdf>. [93](#), [147](#)
- [66] J. Joo e J. L. Lebowitz, “Pair approximation of the stochastic susceptible-infected-recovered-susceptible epidemic model on the hypercubic lattice”, *Physical Review E*, vol. 70, no. 3, p. 036114, 2004. [119](#), [120](#), [121](#), [125](#), [130](#), [131](#)

- [67] M. J. Keeling, “The effects of local spatial structure on epidemiological invasions”, *Proceedings of Royal Society London B*, vol. 266, no. 1421, pp. 859–867, 1999. [120](#), [121](#), [126](#), [127](#)
- [68] M. J. Keeling e K. T. D. Eames, “Networks and epidemic models”, *Journal of the Royal Society Interface*, vol. 2, no. 4, pp. 295–307, 2005. [120](#), [126](#)
- [69] M. E. J. Newman, “Spread of epidemic disease on networks”, *Physical Review E*, vol. 66, no. 1, p. 016128, 2002. [120](#)
- [70] R. Pastor-Satorras e A. Vespignani, “Epidemic spreading in scale-free networks”, *Physical Review Letters*, vol. 86, no. 14, pp. 3200–3203, 2001. [120](#)
- [71] T. Petermann e P. D. L. Rios, “Cluster approximations for epidemic processes: a systematic description of correlations beyond the pair level”, *Journal of Theoretical Biology*, vol. 229, no. 1, pp. 1–11, 2004. [120](#), [131](#)
- [72] G. Rozhnova e A. Nunes, “Cluster approximations for infection dynamics on random networks”, *Physical Review E*, vol. 80, no. 12, p. 051915, 2009. [120](#), [131](#), [135](#)
- [73] K. Satō e Y. Iwasa, *The Geometry of Ecological Interactions: Simplifying Spatial Complexity*, ch. Pair approximations for lattice-based ecological models, pp. 341–358. Cambridge University Press, 2000. [120](#)
- [74] M. van Baalen, *The Geometry of Ecological Interactions: Simplifying Spatial Complexity*, ch. Pair approximations for different spatial geometries, pp. 359–387. Cambridge University Press, 2000. [120](#), [127](#)
- [75] M. J. Keeling, D. A. Rand e A. J. Morris, “Correlation models for childhood epidemics”, *Proceedings of Royal Society London B*, vol. 264, pp. 1149–1156, 1997. [120](#)
- [76] J. L. Payne e M. J. Eppstein, “Using pair approximations to predict takeover dynamics in spatially structured populations”, in *Proceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference, GECCO-2007*, GECCO ’07, (New York, NY, USA), pp. 2557–2564, ACM, 2007. [121](#), [126](#)

-
- [77] T. E. Harris, “Contact interactions on lattice”, *The Annals of Probability*, vol. 2, no. 6, pp. 969–988, 1974. [122](#)
- [78] T. M. Liggett, *Interacting Particle Systems*. Springer-Verlag, New York, 1985. [122](#)
- [79] A. G. Dickman, R. Dickman e F. A. Barbosa, “Transições de fase sem termodinâmica”, *Revista Brasileira de Ensino de Física*, vol. 28, no. 1, pp. 23–33, 2006. [xxv](#), [xxxi](#), [123](#), [124](#), [125](#)
- [80] G. Rozhnova e A. Nunes, “Population dynamics on random networks: simulations and analytical models”, *The European Physical Journal B - Condensed Matter and Complex Systems*, vol. 74, no. 2, pp. 235–242, 2010. [126](#)
- [81] J. F. F. Mendes, “Física de redes complexas”, *Gazeta de física*, vol. 28, no. 1, pp. 10–16, 2005. [152](#)

Funções logaritmo e exponencial generalizadas

A generalização da função logaritmo e exponencial, similar à utilizada na termoestatística não-extensiva [7, 8, 9], pode ser obtida com o uso de simples argumentos geométricos. A generalização com um parâmetro da função logarítmica e exponencial é bastante útil no estudo de funções do tipo lei de potência, permitindo uma notação mais concisa.

Considera-se função

$$f_{\tilde{q}}(t) = \frac{1}{t^{1-\tilde{q}}}, \quad (\text{A.1})$$

no domínio $t > 0$. Para $t = 1$, $f_{\tilde{q}}(1) = 1$, independentemente do valor do parâmetro $\tilde{q}$. O comportamento hiperbólico e lei de potência da Eq. (A.1) são apresentados na Fig. A.1.

A função $\tilde{q}$ -logaritmo $\ln_{\tilde{q}}(x)$ é definida como o valor da área debaixo de $f_{\tilde{q}}(t) = 1/t^{1-\tilde{q}}$ no intervalo $t \in [1, x]$:

$$\ln_{\tilde{q}}(x) = \int_1^x \frac{dt}{t^{1-\tilde{q}}} = \lim_{\tilde{q}' \rightarrow \tilde{q}} \frac{x^{\tilde{q}'} - 1}{\tilde{q}'} = \begin{cases} \frac{x^{\tilde{q}} - 1}{\tilde{q}}, & \text{para } \tilde{q} \neq 0 \\ \ln(x), & \text{para } \tilde{q} = 0 \end{cases}. \quad (\text{A.2})$$

Para qualquer valor de $\tilde{q}$, a área é negativa para $0 < x < 1$, nula para $x = 1$ ($\ln_{\tilde{q}}(1) = 0$) e positiva para $x > 1$. Essa função não é a função logaritmo na base $\tilde{q}$ ($\log_{\tilde{q}}(x)$), mas sim, a generalização da definição do logaritmo natural com um parâmetro. O ponto $x = 1$ é especial, já que $\ln_{\tilde{q}}(1) = 0$. Esses regimes estão exibidos na Fig. A.2.

Figura A.1 – Comportamentos hiperbólicos e lei de potência da Eq. (A.1) em função de $\tilde{q}$.

A função $\tilde{q}$ -exponencial $e_{\tilde{q}}(x)$ é definida como o valor t , de tal forma que a área debaixo da função $f_{\tilde{q}}(t) = 1/t^{1-\tilde{q}}$, no intervalo $t \in [1, e_{\tilde{q}}(x)]$, é x . Essa é a inversa da função $\tilde{q}$ -logaritmo $e_{\tilde{q}}[\ln_{\tilde{q}}(x)] = x = \ln_{\tilde{q}}[e_{\tilde{q}}(x)]$ e é dada por:

$$e_{\tilde{q}}(x) = \begin{cases} \lim_{\tilde{q}' \rightarrow \tilde{q}} (1 + \tilde{q}'x)^{1/\tilde{q}'} , & \text{se } \tilde{q}x \geq -1 \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases}, \quad (\text{A.3})$$

em que $e_{\tilde{q}}(x)$ não é real se $\tilde{q}x < -1$. Essa é uma função não-negativa $e_{\tilde{q}}(x) \geq 0$ e $x = 0$ é um ponto especial pois $e_{\tilde{q}}(0) = 1$, independentemente do valor de $\tilde{q}$. Esses regimes são mostrados na Fig. A.3.

Figura A.2 – Comportamentos da Eq. (A.2) em função de $\tilde{q}$.

Figura A.3 – Comportamentos da Eq. (A.3) em função de $\tilde{q}$.

Aproximações para o modelo *SEIR* estocástico

MUITOS modelos matemáticos têm sido aplicados no estudo da propagação de diversas doenças infecciosas. O interesse nessa abordagem tem aumentado consideravelmente [40, 42] devido ao fato de que esses modelos, ou similares, podem ser usados para descrever outros fenômenos, como a dispersão de plantas e animais e a dinâmica sucessional em ecologia [66]. Entre os diferentes modelos utilizados atualmente, os modelos determinísticos recorrem a um sistema de equações diferenciais para descrever a evolução temporal do número de indivíduos de uma população em diferentes compartimentos (caracterizados pelo estado infeccioso dos indivíduos que o compõem).

Diferentemente dos modelos determinísticos, os chamados modelos estocásticos descrevem a evolução temporal das variáveis estocásticas de cada nó (ou sítio), que representam o estado infeccioso de cada indivíduo. Por exemplo, no processo epidêmico do modelo *SEIR* estocástico (um modelo básico para tuberculose e outras doenças importantes), um sítio x pode ser ocupado por um indivíduo cujo estado pode ser susceptível (S), exposto (E), infeccioso (I) ou recuperado (R). A infecção se propaga pelo contato entre indivíduos infecciosos e susceptíveis e seus estados podem ser alterado de acordo com as seguintes taxas de transição: $S \xrightarrow{\lambda n(x)} E$, $E \xrightarrow{\epsilon} I$ e $I \xrightarrow{\gamma} R$, em que λ é o parâmetro de infecção, $n(x)$ é o número de vizinhos infecciosos mais próximos de x , ϵ é a taxa com que indivíduos expostos se tornam infecciosos e γ é a taxa de recuperação. Para conectar os modelos determinísticos e os estocásticos, pode-se usar o chamado limite de dimensionamento hidrodinâmico [66],

que separa as escalas de espaço e de tempo para obter as equações macroscópicas determinísticas a partir da dinâmica microscópica dos sistemas estocásticos [66].

Modelos espaciais estocásticos podem ser usados para estudar a dinâmica de propagação de doenças infecciosas representando-se indivíduos e suas conexões com o uso de redes. Essas redes desempenham um importante papel na maneira como as doenças se propagam [67, 68, 69, 70] e têm gerado importantes “insights” em epidemiologia. A maioria desses “insights” tem sido obtida no nível do campo médio, em que correlações dinâmicas não são levadas em consideração [71]. Em sistemas em que as flutuações de conectividade na rede subjacente são grandes, ou o grau médio é alto, essas correlações são fracas e a aproximação de campo médio leva a previsões razoáveis. Por outro lado, em sistemas em que tais características não estão presentes, é necessário considerar aspectos relevantes da estrutura topológica específica da população considerada.

A formulação determinística básica de doenças infecciosas, como a modelagem compartimental dinâmica, assume que a infecção ocorre devido ao contato entre indivíduos em interações de campo médio, em que cada indivíduo tem a mesma probabilidade de encontrar qualquer outro indivíduo da população [40]. Na modelagem da propagação de doenças em populações estruturadas, tem-se como exemplo a técnica da aproximação de pares [67, 68], que modela a dinâmica dos estados dos pares na vizinhança dos sítios. Na aproximação de pares, as probabilidades de trincas $P(\alpha, \beta, \chi)$ são fatorizadas na forma $P(\alpha, \beta, \chi) = P(\alpha, \beta)P(\chi|\beta)$, em que α , β e χ denotam os estados dos sítios na rede e $P(\chi|\beta)$ é a probabilidade condicional de ter o estado χ na vizinhança de um sítio β [72]. Esse método permite capturar importantes características da estrutura da rede e tem produzido resultados melhores que os obtidos com simulações envolvendo aproximações de campo médio aplicadas a redes de contato específicas [68, 73, 74].

Focando-se em epidemias infantis, Keeling *et al.* [75] utilizaram a técnica de aproximação de pares estudando as conexões e correlações entre os indivíduos para desenvolver três modelos SEIR que capturassem as características da estrutura heterogênea da rede subjacente. Eles demonstraram o poder dos modelos de correlação na consideração das características espaciais de um sistema epidêmico por meio do estudo dos pares de indivíduos conectados.

O próximo, e mais complicado, passo seria modelar a dinâmica dos estados das trincas na vizinhança dos sítios. Nesse caso, a obtenção de resultados mais precisos, comparados aos obtidos nas aproximações de campo médio e de pares, tem como obstáculo a inclusão de erros oriundos das propriedades topológicas que essa técnica não considera, ou com as quais não lida satisfatoriamente, como estruturas do tipo grade ou a presença de “loops”.

Neste apêndice, são apresentados os procedimentos para a elaboração de um conjunto fechado de equações acopladas para a evolução temporal das probabilidades na aproximação de pares e de trincas do modelo epidemiológico estocástico *SEIR* simples. Assume-se inicialmente uma topologia de interação em que os sítios têm um número de vizinhos bem definido e, depois, foca-se na rede hipercúbica com uma estrutura topológica especial. Os métodos e esquemas de aproximações usados neste apêndice foram inspirados pelos usados por Joo e Lebowitz [66] para a aproximação de pares em um modelo *SIRS* (susceptível-infeccioso-recuperado-susceptível) e fazem parte de um estudo ainda em andamento.

B.1 “Clusteres”

Uma das suposições mais simples na modelagem de doenças infecciosas é que a estrutura de contatos forma uma rede de “links” (de pesos iguais) entre os indivíduos, representados por nós, ou sítios [67]. Essa rede tem um grau médio bem definido, k [76]. Aproximações de “clusteres”, ou aproximação de agregados/aglomerados, são métodos analíticos que pode ser usados no estudo da epidemiologia espacialmente estruturada. Esses métodos são formulados em termos de probabilidade conjuntas de q -sítios, que, para qualquer valor inteiro q , são usadas para escrever equações de evolução temporal. Essas equações usualmente não formam um conjunto fechado, o que requer expressar as probabilidades de $(q + 1)$ -sítios em termos de probabilidades de mais baixa ordem, de acordo com alguma suposição de fechamento expressa por uma função das probabilidades de clusteres menores na vizinhança do sítio considerado.

A mais baixa ordem de aproximação de clusteres é a aproximação de campo médio ($q = 1$), em que equações diferenciais de primeira ordem regem a evolução

temporal das probabilidades de sítios individuais. Na aproximação de pares ($q = 2$), são levadas em consideração as correlações entre pares de sítios modelando-se a dinâmica dos estados dos pares na vizinhança dos sítios individuais, capturando importantes aspectos da estrutura da rede. É possível envolver momentos de correlação espacial ainda mais altos nas equações de evolução temporal das probabilidades ($q > 2$), como na aproximação de trincas.

B.2 Campo médio e processo de contato

Em sua formulação original, aplicada a sistemas da mecânica estatística que não precisem necessariamente envolver apenas interações entre vizinhos próximos, a técnica de aproximação de campo médio consiste na substituição das interações entre um determinado sítio com todos os outros pela interação desse sítio com um campo de fundo, o campo médio, que não sofre flutuações estatísticas. Tem-se como exemplo de aplicação a substituição das interações eletromagnéticas entre as cargas localizadas em um determinado sítio da rede cristalina de um sólido com as demais cargas da rede pela interação com um campo médio, que representa o efeito coletivo médio dos campos eletromagnéticos gerados por todas as outras cargas sobre esse sítio. A aproximação de campo médio trata como independentes eventos associados com sítios afastados a uma certa distância. Na aproximação de sítios, cada sítio é tratado como se fosse independente dos outros.

O processo de contato (PC), introduzido por Harris [77, 78], envolve um sistema de partículas interagentes e pode ser interpretado como um modelo para descrever o espalhamento de uma infecção. No PC aqui considerado, cada sítio x de uma rede hipercúbica d -dimensional pode ser ocupado por um indivíduo, cercado por $2d$ vizinhos, cujo estado pode ser susceptível (S) ou infeccioso (I). A infecção se espalha pelo contato entre indivíduos infecciosos e susceptíveis e seus estados podem ser alterados de acordo com as seguintes taxas de transição: $S \xrightarrow{\lambda n(x)/2d} I$ e $I \xrightarrow{1} S$, em que λ representa o parâmetro de infecção e $n(x)$ o número de vizinhos infecciosos de x , ou seja o PC é um modelo SIS .

A persistência da epidemia depende do parâmetro de infecção λ , para o qual existe um valor crítico λ_c que marca uma transição de fase contínua entre dois

estados estacionários que o sistema pode atingir em tempos longos. Para $\lambda > \lambda_c$, tem-se o estado “ativo”, caracterizado pela persistência de indivíduos infecciosos no sistema. Para $\lambda < \lambda_c$, tem-se o estado absorvente, no qual os indivíduos infecciosos desapareceram, o que leva a uma configuração da qual o sistema não pode “escapar”, dado que o surgimento de indivíduos infecciosos depende da existência de pelo menos um indivíduo infeccioso no sistema.

A Fig B.1 [79] mostra as possíveis mudanças de configuração em uma rede unidimensional ($d = 1$) com condições periódicas de contorno, ou seja, com o último sítio da direita tendo como vizinho o primeiro sítio da esquerda e vice-versa. No diagrama, os círculos cheios ($\bullet$) representam os indivíduos infecciosos e os círculos vazios ($\circ$) representam os indivíduos susceptíveis. As transições das configurações ocorrem com a alteração do estado um dos elementos que as compõem. A configuração composta por três círculos vazios ($\circ \circ \circ$) representa o estado absorvente.

Figura B.1 – Espaço de configurações para o PC em um anel de três sítios [79]. Os círculos cheios ($\bullet$) representam os indivíduos infecciosos e os círculos vazios ($\circ$) representam os indivíduos susceptíveis. As linhas designam as possíveis transições, com taxas indicadas (a taxa associada a uma linha sólida é igual a 1), sendo λ o parâmetro de infecção. As transições das configurações ocorrem com a alteração do estado um dos elementos que as compõem. A configuração composta por três círculos vazios ($\circ \circ \circ$) representa o estado absorvente.

A Fig B.2 [79] apresenta o comportamento do parâmetro de ordem ρ , a densidade estacionária de indivíduos infecciosos, em função de λ . Para o PC, ρ se anula no estado absorvente e cresce continuamente à medida que o parâmetro de

infecção aumenta a partir de λ_c . λ_c é o valor crítico do parâmetro de controle, que separa as duas fases do sistema

Figura B.2 – Comportamento do parâmetro de ordem ρ para o processo de contato em função de λ [79]. ρ se anula no estado absorvente e cresce continuamente à medida que o parâmetro de infecção aumenta a partir de λ_c , que separa as duas fases do sistema.

Perto do ponto crítico, o parâmetro de ordem vai para zero segundo uma lei de potência dada por:

$$\rho \sim (\lambda - \lambda_c)^\theta, \quad (\text{B.1})$$

em que θ é o expoente crítico associado ao parâmetro de ordem.

Considerando-se o PC descrito aqui descrito, a probabilidade de que o sítio x esteja infectado no tempo t é representada por $P_t(I_x) \equiv \rho$, ou seja, $1 - \rho$ representa a probabilidade de que o sítio x não esteja infectado. A Tab. B.1 apresenta as taxas de mudança para cada evento do PC unidimensional, que tratam cada sítio independentemente e assumem homogeneidade espacial.

Cada contribuição para a equação da evolução é dada pelo produto da taxa de mudança e da variação no número de indivíduos infecciosos, ΔN . Dessa forma, considerando o quatro eventos possíveis mostrado na Tab. B.1, a equação de evolução para ρ é dada por:

$$\frac{d\rho}{dt} = \rho(\lambda - 1) - \lambda\rho^2. \quad (\text{B.2})$$

Tabela B.1 – Taxas de mudança para o PC unidimensional na aproximação de sítios [79]. Os círculos cheios ($\bullet$) representam os indivíduos infecciosos e os círculos vazios ($\circ$) representam os indivíduos susceptíveis.

Processo	Taxa	ΔN
$\bullet \circ \bullet \rightarrow \bullet \bullet \bullet$	$\lambda \rho^2 [1 - \rho]$	1
$\bullet \circ \circ \rightarrow \bullet \bullet \circ$	$\frac{\lambda}{2} \rho [1 - \rho]^2$	1
$\circ \circ \bullet \rightarrow \circ \bullet \bullet$	$\frac{\lambda}{2} \rho [1 - \rho]^2$	1
$\bullet \rightarrow \circ$	ρ	-1

A Eq. (B.2) é a equação de Malthus-Verhulst, que descreve a evolução temporal do tamanho ρ de uma população que se reproduz apresentando um crescimento limitado por fatores ambientais e que tem como solução:

$$\rho(t) = \frac{\mu \rho_0}{\lambda \rho_0 + (\mu - \lambda \rho_0) e^{\mu t}}, \quad (\text{B.3})$$

em que $\mu = \lambda - 1$ e $\rho \geq 0$ é o tamanho inicial da população.

Adotando a abordagem e a notação da Ref. [66], a evolução temporal das probabilidades de sítios individuais no processo epidêmico do modelo *SEIR* estocástico é:

$$\frac{dP_t(S_x)}{dt} = -\lambda \sum_{y \in \mathcal{N}(x)} P_t(S_x, I_y), \quad (\text{B.4})$$

$$\frac{dP_t(E_x)}{dt} = \lambda \sum_{y \in \mathcal{N}(x)} P_t(S_x, I_y) - \epsilon P_t(E_x), \quad (\text{B.5})$$

$$\frac{dP_t(I_x)}{dt} = \epsilon P_t(E_x) - P_t(I_x), \quad (\text{B.6})$$

$$\frac{dP_t(R_x)}{dt} = P_t(I_x), \quad (\text{B.7})$$

em que $\mathcal{N}(x)$ é o conjunto de sítios vizinhos mais próximos de x , $P_t(\alpha_x)$ é a probabilidade de se ter o estado α no sítio x no tempo t e $P_t(\alpha_x, \beta_y)$ é a probabilidade conjunto de se ter uma configuração em que há um estado α no sítio x e um estado β no sítio y no tempo t . Aqui, consideram-se unidade de tempo nas quais $\gamma = 1$. O limite $\epsilon \rightarrow \infty$ corresponde ao caso em que um indivíduo muda instantaneamente seu estado para I quando esse se torna exposto, o que recupera o modelo *SIR*.

O sistema de formado pelas Eqs. (B.4-B.7), como é usual para equações de momento, não é um *sistema não fechado*. Dessa forma, torna-se necessária a inclusão de equações para a evolução temporal de $P_t(S_x, I_y)$, que por sua vez também envolvem momentos ainda mais altos de correlação espacial em uma hierarquia infinita. A solução para quebrar essa hierarquia é truncar as equação em um certo ponto (método do *fechamento de momento* - “moment closure method”). Na aproximação de sítios, a aproximação de campo médio, as Eqs. (B.4-B.7) são fechadas assumindo-se que $P_t(S_x, I_y) = P_t(S_x)P_t(I_y)$, ou seja, negligenciando-se as correlações entre os pares de sítios individuais, o que leva ao conjunto fechado de equações na aproximação de campo médio para o modelo SEIR:

$$\frac{dP_t(S_x)}{dt} = -\lambda \sum_{y \in \mathcal{N}(x)} P_t(S_x)P_t(I_y), \quad (\text{B.8})$$

$$\frac{dP_t(E_x)}{dt} = \lambda \sum_{y \in \mathcal{N}(x)} P_t(S_x)P_t(I_y) - \epsilon P_t(E_x), \quad (\text{B.9})$$

$$\frac{dP_t(I_x)}{dt} = \epsilon P_t(E_x) - P_t(I_x), \quad (\text{B.10})$$

$$\frac{dP_t(R_x)}{dt} = P_t(I_x). \quad (\text{B.11})$$

A aproximação de campo médio reproduz razoavelmente a dinâmica de propagação de doenças infecciosas para topologias em que o número de conexões por sítio é alto, mas em geral é imprecisa para populações estruturadas em redes [80].

B.3 Pares

A aproximação de pares (AP) é a aproximação de clusteres não trivial de mais baixa ordem ($q = 2$). Nesse método, modela-se a dinâmica dos estados de pares vizinhos, levando-se em consideração as transições entre todos as suas possíveis configurações [67, 68]. Comparada à modelagem da dinâmica de estados individuais, a AP implica em levar em consideração as correlações entre pares de sítios e, consequentemente, modelar importantes aspectos da estrutura topológica da rede [76].

Convencionando-se a notação, considera-se um população de tamanho N estruturada em uma topologia em que todo sítio tem k vizinhos, em média. Seguindo a Ref. [67], $[\alpha]$ denota o número de sítios no estado α , $[\alpha\beta]$ denota o número de pares

de sítios no estado $\alpha\beta$ e $[\alpha\beta\chi]$ denota o número de trincas no estado $\alpha\beta\chi$. Os pares $[\alpha\beta]$ são sempre contados duas vezes em cada direção, de forma que $[\alpha\beta] = [\beta\alpha]$ e $[\alpha\alpha]$ são contados duas vezes. Desse forma, o número de sítios individuais no estado α pode ser calculado a partir do número de pares usando-se $[\alpha] = (1/k) \sum_{\beta} [\alpha\beta]$.

No modelo *SEIR*, a taxa de mudança do número de sítios no estado S é dada por $d[S]/dt = -2\lambda n[SI]$, em que as transições dos pares $[SI]$ e $[IS]$ são consideradas. Na maioria dos sistemas epidemiológicos, toda mudança no estado de um indivíduo é dependente do estados de seus vizinhos. Aqui, as taxas de mudança no número de sítios dependem do número de pares. Como exemplo, ao se tomar o número de pares $[EE]$, sua taxa de mudança é $d[EE]/dt = -2\epsilon[EE] + 2\lambda n[ISE]$, em que todas as transições a partir dessa configuração, e para ela, são consideradas: $[EE] \xrightarrow{\epsilon} [EI]$ (ou $[EE] \xrightarrow{\epsilon} [IE]$) e $[EE] \xleftarrow{\lambda n} [SE]$ (da transição $[ISE] \xrightarrow{\lambda n} [IEE]$), em que $[ISE] \xrightarrow{\lambda n} [IEE]$ indica que a taxa de mudança em $[EE]$ depende do número de trincas na forma $[IEE]$, criadas a partir de trincas na forma $[ISE]$. De maneira similar, as taxas de mudança no número de pares depende do número de configurações de mais altos momentos de correlação, formando uma hierarquia infinita.

Para se obter um conjunto de equações que modele a dinâmica em termos dos pares, deve-se usar um *esquema de aproximação*. Esse esquema expressa os momentos de alta ordem em termos de outros de mais baixa ordem adotando uma assunção que permita escrever as equações diferenciais em termos dos números de sítios individuais e pares de sítios [74]. A abordagem mais simples é aproximar as trincas usando pares, isto é, deve-se “fechar” este conjunto de equações. Nesse caso, “fechar” significa assumir que trincas são compostas por dois pares independente que compartilham um sítio central [67]: $[\alpha\beta\chi] \approx [(k-1)/k] ([\alpha\beta][\beta\chi]/[\beta])$.

Comparada à aproximação de campo médio, que não leva em consideração a estrutura topológica, a AP é o método mais simples que inclui a representação de correlações espaciais. Na AP, a probabilidade conjunta $P_t(\alpha_x, \beta_y, \chi_w)$ é expressa em termos de $P_t(\alpha_x)$ e $P_t(\alpha_x, \beta_y)$ por uma aproximação apropriada. Para realizar a AP, e escrever as equações para o segundo momento de correlação espacial ($P_t(\alpha_x, \beta_y)$), deve levar em consideração dezesseis probabilidades conjuntas $P_t(S_x, S_y)$, $P_t(S_x, E_y)$, $P_t(E_x, S_y)$, $P_t(S_x, I_y)$, $P_t(I_x, S_y)$, $P_t(S_x, R_y)$, $P_t(R_x, S_y)$, $P_t(E_x, E_y)$, $P_t(E_x, I_y)$,

$P_t(I_x, E_y)$, $P_t(E_x, R_y)$, $P_t(R_x, E_y)$, $P_t(I_x, I_y)$, $P_t(I_x, R_y)$, $P_t(R_x, I_y)$ e $P_t(R_x, R_y)$. Têm-se aqui dois vínculos: a soma dessas dezesseis equações deve ser igual a 1 e a relação $P_t(\alpha_x) = P_t(\alpha_x, \alpha_y) + P_t(\alpha_x, \beta_y) + P_t(\alpha_x, \chi_y) + P_t(\alpha_x, \delta_y)$ implica em $P_t(S_x) + P_t(E_x) + P_t(I_x) + P_t(R_x) = 1$. A assunção de probabilidades rotacionais (em que $P_t(\alpha_x, \beta_y) = P_t(\beta_x, \alpha_y)$) implica na necessidade de somente dez pares de probabilidades: $P_t(S_x, S_y)$, $P_t(S_x, E_y)$, $P_t(S_x, I_y)$, $P_t(S_x, R_y)$, $P_t(E_x, E_y)$, $P_t(E_x, I_y)$, $P_t(R_x, E_y)$, $P_t(I_x, I_y)$, $P_t(R_x, I_y)$ e $P_t(R_x, R_y)$.

A partir da probabilidade $P_t(\alpha_x, \beta_y)$, baseando-se nas transições apresentadas no início deste apêndice, pode-se obter as equações de segundo momento para sítios vizinhos mais próximos x e y . Deve-se considerar todas as transições a partir dessa configuração de pares, e para ela, cujas probabilidades podem ser deduzidas:

$$\begin{aligned}
 (S_x, I_y) & \left\{ \begin{array}{l} \xrightarrow{\lambda} (E_x, I_y) \\ \xrightarrow{\lambda} (E_x, I_y) \quad \left[(I_w, S_x, I_y) \xrightarrow{\lambda} (I_w, E_x, I_y) \right] \\ \xrightarrow{1} (S_x, R_y) \\ \xleftarrow{\epsilon} (S_x, E_y) \end{array} \right. \\
 (S_x, E_y) & \left\{ \begin{array}{l} \xrightarrow{\lambda} (E_x, E_y) \quad \left[(I_w, S_x, E_y) \xrightarrow{\lambda} (I_w, E_x, E_y) \right] \\ \xrightarrow{\epsilon} (S_x, I_y) \\ \xleftarrow{\lambda} (S_x, S_y) \quad \left[(S_x, S_y, I_w) \xrightarrow{\lambda} (S_x, E_y, I_w) \right] \end{array} \right. \\
 (S_x, R_y) & \left\{ \begin{array}{l} \xrightarrow{\lambda} (E_x, R_y) \quad \left[(I_w, S_x, R_y) \xrightarrow{\lambda} (I_w, E_x, R_y) \right] \\ \xleftarrow{1} (S_x, I_y) \end{array} \right. \\
 (R_x, I_y) & \left\{ \begin{array}{l} \xrightarrow{1} (R_x, R_y) \\ \xleftarrow{\epsilon} (R_x, E_y) \\ \xleftarrow{1} (I_x, I_y) \end{array} \right.
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
(R_x, E_y) & \left\{ \begin{array}{l} \xleftarrow{\lambda} (R_x, S_y) \quad \left[(R_x, S_y, I_w) \xrightarrow{\lambda} (R_x, E_y, I_w) \right] \\ \xrightarrow{\epsilon} (R_x, I_y) \\ \xleftarrow{1} (I_x, E_y) \end{array} \right. \\
(E_x, I_y) & \left\{ \begin{array}{l} \xrightarrow{\epsilon} (I_x, I_y) \\ \xrightarrow{1} (E_x, R_y) \\ \xleftarrow{\lambda} (S_x, I_y) \\ \xleftarrow{\lambda} (S_x, I_y) \quad \left[(I_w, S_x, I_y) \xrightarrow{\lambda} (I_w, E_x, I_y) \right] \\ \xleftarrow{\epsilon} (E_x, E_y) \end{array} \right.
\end{aligned}$$

Desas forma, tem-se:

$$\begin{aligned}
\frac{dP_t(S_x, I_y)}{dt} &= \epsilon P_t(S_x, E_y) - (\lambda + 1)P_t(S_x, I_y) \\
&\quad - \sum_{w \in \mathcal{N}^{(y)}(x)} \lambda P_t(I_w, S_x, I_y), \tag{B.12}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dP_t(S_x, E_y)}{dt} &= -\epsilon P_t(S_x, E_y) + \sum_{w \in \mathcal{N}^{(x)}(y)} \lambda P_t(S_x, S_y, I_w) \\
&\quad - \sum_{w \in \mathcal{N}^{(y)}(x)} \lambda P_t(I_w, S_x, E_y), \tag{B.13}
\end{aligned}$$

$$\frac{dP_t(S_x, R_y)}{dt} = P_t(S_x, I_y) - \sum_{w \in \mathcal{N}^{(y)}(x)} \lambda P_t(I_w, S_x, R_y), \tag{B.14}$$

$$\frac{dP_t(R_x, I_y)}{dt} = -P_t(R_x, I_y) + P_t(I_x, I_y) + \epsilon P_t(R_x, E_y), \tag{B.15}$$

$$\frac{dP_t(R_x, E_y)}{dt} = P_t(I_x, E_y) - \epsilon P_t(R_x, E_y) + \sum_{w \in \mathcal{N}^{(x)}(y)} \lambda P_t(R_x, S_y, I_w), \tag{B.16}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dP_t(E_x, I_y)}{dt} &= \epsilon P_t(E_x, E_y) - (1 + \epsilon)P_t(E_x, I_y) + \lambda P_t(S_x, I_y) \\
&\quad + \sum_{w \in \mathcal{N}^{(y)}(x)} \lambda P_t(I_w, S_x, I_y), \tag{B.17}
\end{aligned}$$

em que $\mathcal{N}^{(x)}(y)$ é o conjunto dos sítios vizinhos mais próximos de y excluindo-se o sítio x e $P_t(\alpha_x, \beta_y, \chi_w)$ é a probabilidade conjunta de se ter uma configuração em que há um estado α no sítio x , um estado β no sítio y e um estado χ no sítio w no

tempo t .

Para fechar o sistema formado pelas Eqs. (B.4-B.17) e deduzir um conjunto de equações autônomas para $P_t(\alpha_x)$ e $P_t(\alpha_x, \beta_y)$, deve-se levar em consideração a representação das correlações espaciais na rede. Considerando-se a rede hipercúbica como um caso especial, deve-se escolher uma aproximação apropriada. A probabilidade conjunta para os vizinhos mais próximos de x , y e w , $P_t(\alpha_x, \beta_y, \chi_w)$, é aproximada pelo produto de duas probabilidades de pares, $P_t(\alpha_x, \beta_y)$ e $P_t(\beta_y, \chi_w)$, dividido pela probabilidade $P_t(\beta_y)$ [66]: $P_t(\alpha_x, \beta_y, \chi_w) = P_t(\alpha_x, \beta_y)P_t(\beta_y, \chi_w)/P_t(\beta_y)$. Essa aproximação é válida nesse caso porque, considerando-se a rede hipercúbica, três sítios adjacentes - x, y, w - não podem formar um triângulo, mas somente cadeias lineares [66]. Sendo assim, ao se usar diferentes tipos de redes, outras configurações e aproximações devem ser consideradas.

Assumindo-se que o sistema é espacialmente uniforme, e adotando-se o sítio x nas Eqs. (B.4-B.7) e (B.12-B.17) como a origem, define-se: $P_t(S, I) = (1/z) \sum_{y \in \mathcal{N}(x)} P_t(S_x, I_y)$ e $P_t(\alpha, \beta, \chi) = [1/(z-1)] \sum_{w \in \mathcal{N}^{(x)}(y)} P_t(\alpha_x, \beta_y, \chi_w)$, em que $z = 2d$ é o número de vizinhos mais próximos de um sítio na rede cúbica d -dimensional.

As equações truncadas para a AP do modelo SEIR podem agora ser escritas usando-se as Eqs. exatas (B.4-B.7) e (B.12-B.17) como um conjunto fechado de cinco equações acopladas:

$$\frac{dP_t(E)}{dt} = z\lambda P_t(S, I) - \epsilon P_t(E), \quad (\text{B.18})$$

$$\frac{dP_t(I)}{dt} = \epsilon P_t(E) - P_t(I), \quad (\text{B.19})$$

$$\frac{dP_t(R)}{dt} = P_t(I), \quad (\text{B.20})$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_t(S, E)}{dt} = & -\epsilon P_t(S, E) + \frac{(z-1)\lambda P_t(S, I)}{1 - P_t(R) - P_t(I) - P_t(E)} \\ & \times [1 - P_t(R) - P_t(I) - P_t(E) - P_t(S, I) - P_t(S, R) \\ & - 2P_t(S, E)], \end{aligned} \quad (\text{B.21})$$

$$\frac{dP_t(S, R)}{dt} = P_t(S, I) - \frac{(z-1)\lambda P_t(S, I)P_t(S, R)}{1 - P_t(R) - P_t(I) - P_t(E)}, \quad (\text{B.22})$$

$$\frac{dP_t(R, E)}{dt} = P_t(E, I) - \epsilon P_t(R, E) + \frac{(z-1)\lambda P_t(S, I)P_t(S, R)}{1 - P_t(R) - P_t(I) - P_t(E)}, \quad (\text{B.23})$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_t(E, I)}{dt} = & \epsilon [P_t(E) - P_t(S, E) - P_t(R, E)] - (1 + 2\epsilon)P_t(E, I) \\ & + \lambda P_t(S, I) + \frac{(z-1)\lambda P_t^2(S, I)}{1 - P_t(R) - P_t(I) - P_t(E)}, \end{aligned} \quad (\text{B.24})$$

$$\frac{dP_t(R, I)}{dt} = P_t(I) - P_t(S, I) - P_t(E, I) + \epsilon P_t(R, E) - 2P_t(R, I), \quad (\text{B.25})$$

$$\frac{dP_t(S, I)}{dt} = \epsilon P_t(S, E) - (\lambda + 1)P_t(S, I) - \frac{(z-1)\lambda P_t^2(S, I)}{1 - P_t(R) - P_t(I) - P_t(E)} \quad (\text{B.26})$$

A partir da relação $P_t(\alpha) = P_t(\alpha, S) + P_t(\alpha, E) + P_t(\alpha, I) + P_t(\alpha, R)$, pode-se determinar $P_t(S, S)$, $P_t(E, E)$, $P_t(I, I)$ e $P_t(R, R)$. A Fig. B.3 mostra a comparação entre a AP e a aproximação de campo médio para o modelo *SEIR* usando-se o conjunto de equações aqui formulado. Tomando-se $d = 2$, uma rede 2-dimensional regular (rede quadrada) com 100 sítios foi preenchida com $N = 100$ indivíduos. A AP assume que todo indivíduo tem interações com seus 4 primeiros sítios vizinhos. Os parâmetros utilizados em ambos os métodos foram: $z = 4$, $\lambda = 1$ e $\epsilon = 0.2$ e, no tempo $t = 0$, somente um indivíduo infeccioso se encontrava na rede ($[S(t = 0)] = 1$).

Nas Eqs. (B.18-B.26), no limite $\epsilon \rightarrow \infty$, $P_t(E)$, $P_t(E, \alpha)$, assim como suas derivadas temporais vão para zero. Isso resulta em $\epsilon P_t(E) = z\lambda P_t(S, I)$, $\epsilon P_t(R, E) = (z-1)\lambda P_t(S, I)P_t(S, R)/[1 - P_t(I) - P_t(R)]$ e $\epsilon P_t(S, E) = (z-1)\lambda P_t(S, I)[1 - P_t(I) - P_t(R) - P_t(S, I) - P_t(S, R)]/[1 - P_t(I) - P_t(R)]$, que reduz o sistema acima às equações da AP do modelo *SIR*, o que coincide com o resultado obtida na Ref. [66].

A AP é usada como a mais simples descrição analítica que inclui explicitamente a representação de uma rede espacial. Essa aproximação é exata na rede de Bethe e na árvore de Cayley [72], visto que, nesse segundo caso, dois vizinhos não compartilham seus vizinhos mais próximos. Esse método funciona qualitativamente bem para modelos estocásticos em grandes grafos aleatórios regulares (RRGs), que são redes aleatórias de conectividade fixa por sítio [72], porque o número de seus “loops curtos” tende a zero no limite de grandes grafos, permitindo considerá-lo como sendo uma rede de Bethe de mesmo grau [72]. Em redes finitas, em particular em redes d -dimensionais regulares com interações de primeiros vizinhos, caracterizadas pela presença de muitos loops de comprimento curto [71], a PA é quantitativamente imprecisa [72].

Figura B.3 – Comparação entre aproximação de pares (AP) e a aproximação de campo médio para o modelo epidemiológico estocástico *SEIR*. A população tem $N = 100$ indivíduos arranjados nos sítios de uma rede quadrada, preenchendo toda a rede. Na AP, todo sítio é ligado aos seus 4 primeiros sítios vizinhos. Os parâmetros usados em ambos os métodos foram: $z = 4$, $\lambda = 1$ e $\epsilon = 0.2$ e, no tempo $t = 0$, somente um indivíduo infeccioso se encontrava na rede.

B.4 Trincas

A aproximação de trincas (AT), de forma análoga à AP, é formulada em termos de probabilidades conjuntas de q -sítios, para $q = 3$, mantendo as probabilidades de sítios individuais, pares de sítios e trincas de sítios como variáveis independentes e utilizando-as para escrever as probabilidades conjuntas de $(q+1)$ -sítios. Baseando-se nas mesmas assunções da AP, pode-se deduzir um conjunto de equações acopladas para a evolução temporal das probabilidades na aproximação de trincas do modelo *SEIR*. Nesse caso, levam-se em consideração as correlações entre as trincas de sítios e, similarmente à AP, a probabilidade conjunta $P_t(\alpha_x, \beta_y, \chi_w, \delta_p)$ é expressa em termos de $P_t(\alpha_x)$, $P_t(\alpha_x, \beta_y)$ e $P_t(\alpha_x, \beta_y, \chi_w)$ com o uso de uma aproximação apro-

priada. De forma parecida com a da Sec. B.3, há sessenta e quatro probabilidades conjunto do tipo $P_t(\alpha_x, \beta_y, \chi_w)$. A assunção de probabilidade rotacionais (em que $P_t(\alpha_x, \beta_y, \chi_w) = P_t(\alpha_x, \chi_y, \beta_w) = P_t(\beta_x, \alpha_y, \chi_w) = P_t(\beta_x, \chi_y, \alpha_w) = P_t(\chi_x, \alpha_y, \beta_w) = P_t(\chi_x, \beta_y, \alpha_w)$) implica na necessidade de somente vinte probabilidades de pares: $P_t(S_x, S_y, S_w)$, $P_t(S_x, S_y, E_w)$, $P_t(S_x, S_y, I_w)$, $P_t(S_x, S_y, R_w)$, $P_t(S_x, E_y, E_w)$, $P_t(S_x, E_y, I_w)$, $P_t(S_x, E_y, R_w)$, $P_t(S_x, I_y, I_w)$, $P_t(S_x, I_y, R_w)$, $P_t(S_x, R_y, R_w)$, $P_t(E_x, E_y, E_w)$, $P_t(E_x, E_y, I_w)$, $P_t(E_x, E_y, R_w)$, $P_t(E_x, I_y, R_w)$, $P_t(E_x, I_y, I_w)$, $P_t(E_x, R_y, R_w)$, $P_t(I_x, I_y, I_w)$, $P_t(R_x, I_y, I_w)$, $P_t(R_x, R_y, I_w)$ e $P_t(R_x, R_y, R_w)$. As probabilidades conjuntas do tipo $P_t(\alpha_x, \alpha_y, \alpha_w)$ podem ser obtidas pela relação $P_t(\alpha_x, \alpha_y) = P_t(\alpha_x, \alpha_y, \alpha_w) + P_t(\alpha_x, \alpha_y, \beta_w) + P_t(\alpha_x, \alpha_y, \chi_w) + P_t(\alpha_x, \alpha_y, \delta_w)$. Dessa forma, obtêm-se as Eqs. (B.12-B.17), de segundo momento para sítios vizinhos mais próximos x e y , e as seguintes equações de terceiro momento para sítios vizinhos mais próximos x , y e w :

$$\frac{dP_t(S_x, S_y, E_w)}{dt} = -\epsilon P_t(S_x, S_y, E_w) + \sum_{p \in \mathcal{N}^{(y)}(w)} \lambda P_t(S_x, S_y, S_w, I_p), \quad (\text{B.27})$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_t(S_x, S_y, I_w)}{dt} &= \epsilon P_t(S_x, S_y, E_w) - (\lambda + 1) P_t(S_x, S_y, I_w) \\ &\quad - \sum_{p \in \mathcal{N}^{(y)}(x)} \lambda P_t(I_p, S_x, S_y, I_w), \end{aligned} \quad (\text{B.28})$$

$$\frac{dP_t(S_x, S_y, R_w)}{dt} = P_t(S_x, S_y, I_w) - \sum_{p \in \mathcal{N}^{(y)}(x)} \lambda P_t(I_p, S_x, S_y, R_w), \quad (\text{B.29})$$

$$\frac{dP_t(S_x, E_y, E_w)}{dt} = -\epsilon P_t(S_x, E_y, E_w) + \sum_{p \in \mathcal{N}^{(x)}(y)} \lambda P_t(S_x, I_p, S_y, E_w), \quad (\text{B.30})$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_t(S_x, E_y, I_w)}{dt} &= \lambda P_t(S_x, S_y, I_w) - (1 + \lambda + \epsilon) P_t(S_x, E_y, I_w) \\ &\quad + \sum_{p \in \mathcal{N}^{(x)}(y)} \lambda P_t(S_x, I_p, S_y, I_w) \\ &\quad - \sum_{p \in \mathcal{N}^{(y)}(x)} \lambda P_t(I_p, S_x, E_y, I_w), \end{aligned} \quad (\text{B.31})$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_t(S_x, E_y, R_w)}{dt} &= P_t(S_x, E_y, I_w) - \epsilon P_t(S_x, E_y, R_w) \\ &\quad + \sum_{p \in \mathcal{N}^{(x)}(y)} \lambda P_t(S_x, I_p, S_y, R_w) \\ &\quad - \sum_{p \in \mathcal{N}^{(y)}(x)} \lambda P_t(I_p, S_x, E_y, R_w), \end{aligned} \quad (\text{B.32})$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_t(S_x, I_y, I_w)}{dt} &= -(\lambda + 1) P_t(S_x, I_y, I_w) + \epsilon P_t(S_x, E_y, I_w) \\ &\quad - \sum_{p \in \mathcal{N}^{(y)}(x)} \lambda P_t(I_p, S_x, I_y, I_w), \end{aligned} \quad (\text{B.33})$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_t(S_x, I_y, R_w)}{dt} &= P_t(S_x, I_y, I_w) + \epsilon P_t(S_x, E_y, R_w) - (\lambda + 1) P_t(S_x, I_y, R_w) \\ &\quad - \sum_{p \in \mathcal{N}^{(y)}(x)} \lambda P_t(I_p, S_x, I_y, R_w), \end{aligned} \quad (\text{B.34})$$

$$\frac{dP_t(S_x, R_y, R_w)}{dt} = P_t(S_x, I_y, R_w) - \sum_{p \in \mathcal{N}^{(y)}(x)} \lambda P_t(I_p, S_x, R_y, R_w), \quad (\text{B.35})$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_t(E_x, E_y, I_w)}{dt} &= \lambda P_t(S_x, E_y, I_w) + \epsilon P_t(E_x, E_y, E_w) - (1 + \epsilon) P_t(E_x, E_y, I_w) \\ &\quad + \sum_{p \in \mathcal{N}^{(y)}(x)} \lambda P_t(I_p, S_x, E_y, I_w), \end{aligned} \quad (\text{B.36})$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_t(E_x, E_y, R_w)}{dt} &= P_t(E_x, E_y, I_w) - \epsilon P_t(E_x, E_y, R_w) \\ &\quad + \sum_{p \in \mathcal{N}^{(y)}(x)} \lambda P_t(I_p, S_x, E_y, R_w), \end{aligned} \quad (\text{B.37})$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_t(E_x, I_y, R_w)}{dt} &= \lambda P_t(S_x, I_y, R_w) - (1 + \epsilon) P_t(E_x, I_y, R_w) \\ &\quad + \sum_{p \in \mathcal{N}^{(y)}(x)} \lambda P_t(I_p, S_x, I_y, R_w), \end{aligned} \quad (\text{B.38})$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_t(E_x, I_y, I_w)}{dt} &= \lambda P_t(S_x, I_y, I_w) + \epsilon P_t(E_x, E_y, I_w) - (1 + \epsilon) P_t(E_x, I_y, I_w) \\ &\quad + \sum_{p \in \mathcal{N}^{(y)}(x)} \lambda P_t(I_p, S_x, I_y, I_w), \end{aligned} \quad (\text{B.39})$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_t(E_x, R_y, R_w)}{dt} &= P_t(E_x, I_y, R_w) - \epsilon P_t(E_x, R_y, R_w) \\ &\quad + \sum_{p \in \mathcal{N}^{(y)}(x)} \lambda P_t(I_p, S_x, R_y, R_w), \end{aligned} \quad (\text{B.40})$$

$$\frac{dP_t(R_x, I_y, I_w)}{dt} = P_t(I_x, I_y, I_w) - P_t(R_x, I_y, I_w) + \epsilon P_t(R_x, E_y, I_w), \quad (\text{B.41})$$

$$\frac{dP_t(R_x, R_y, I_w)}{dt} = P_t(R_x, I_y, I_w) - P_t(R_x, R_y, I_w) + \epsilon P_t(R_x, R_y, E_w), \quad (\text{B.42})$$

em que $\mathcal{N}^{(y)}(w)$ é o conjunto de sítios vizinhos mais próximos de w excluindo-se o sítio y e $P_t(\alpha_x, \beta_y, \chi_w, \delta_p)$ é a probabilidade conjunta de se ter uma configuração em que há um estado α no sítio x , um estado β no sítio y , um estado χ no sítios w e um estado δ no sítio p no tempo t . Assim como foi feito na Sec. B.3, deve-se considerar

todas as transições a partir dessa configuração de trincas, e para ela.

Diferentemente da Sec. B.3, os sítios adjacentes considerados pelo método de fechamento são quatro - x, y, w, p . Sendo assim, considerando a rede hipercúbica, esses quatro sítios pode formar um quadrado (ver Fig. B.4 (a)), uma cadeia não linear, o que torna uma considerável fonte de erro. Apesar de assumir que essa característica requer o uso de uma aproximação que também considere tais configurações, esse estudo usa preliminarmente uma aproximação análoga à usada na Sec. B.3. A partir desse subterfúgio, fecha-se o sistema formado pelas Eqs. (B.4-B.7), (B.12-B.17) e (B.27-B.42) e deduz-se um conjunto de equações autônomas para $P_t(\alpha_x)$, $P_t(\alpha_x, \beta_y)$ e $P_t(\alpha_x, \beta_y, \chi_w)$. A probabilidade conjunta para os sítios vizinhos mais próximos de w (x, y e p), $P_t(\alpha_x, \beta_y, \chi_w, \delta_p)$, é aproximada pelo produto das probabilidades $P_t(\alpha_x, \beta_y, \chi_w)$ e $P_t(\beta_y, \chi_w, \delta_p)$ dividido pela probabilidade $P_t(\beta_y, \chi_w)$, ou seja, $P_t(\alpha_x, \beta_y, \chi_w, \delta_p) = P_t(\alpha_x, \beta_y, \chi_w)P_t(\beta_y, \chi_w, \delta_p)/P_t(\beta_y, \chi_w)$. Essa aproximação é a mesma usada por Rozhnova *et al.* [72] para a probabilidade conjunta das quadras lineares e “T-like” (ver Fig. B.4 (b) e (c)) em um modelo epidemiológico estocástico *SIRS* em um grafo aleatório regular.

Figura B.4 – (a) Quadra com “loop” quadrado. (b) Quadra linear. (b) Quadra “T-like”.

Assumindo-se que o sistema é espacialmente uniforme, e adotando-se o sítio x nas Eqs. (B.8-B.11) e (B.12-B.17) como a origem, define-se: $P_t(S, I) = (1/z) \sum_{y \in \mathcal{N}(x)} P_t(S_x, I_y)$, $P_t(\alpha, \beta, \chi) = [1/(z-1)] \sum_{w \in \mathcal{N}^{(x)}(y)} P_t(\alpha_x, \beta_y, \chi_w)$, e $P_t(\alpha, \beta, \chi, \delta) = [1/(z-1)] \sum_{p \in \mathcal{N}^{(y)}(w)} P_t(\alpha_x, \beta_y, \chi_w, \delta_p)$, em que $z = 2d$ é o número de vizinhos mais próximos de um sítio na rede cúbica d -dimensional.

As equações truncadas para a AT do modelo *SEIR* podem agora ser escritas

usando-se as Eqs. exatas (B.4-B.17) e (B.27-B.42) como um conjunto fechado de vinte equações acopladas:

$$\frac{dP_t(E)}{dt} = z\lambda P_t(S, I) - \epsilon P_t(E), \quad (\text{B.43})$$

$$\frac{dP_t(I)}{dt} = \epsilon P_t(E) - P_t(I), \quad (\text{B.44})$$

$$\frac{dP_t(R)}{dt} = P_t(I), \quad (\text{B.45})$$

$$\frac{dP_t(S, E)}{dt} = -\epsilon P_t(S, E) + (z-1)\lambda [P_t(S, S, I) - P_t(S, E, I)], \quad (\text{B.46})$$

$$\frac{dP_t(S, R)}{dt} = P_t(S, I) - (z-1)\lambda P_t(S, I, R), \quad (\text{B.47})$$

$$\frac{dP_t(R, E)}{dt} = P_t(E, I) - \epsilon P_t(R, E) + (z-1)\lambda P_t(S, I, R), \quad (\text{B.48})$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_t(E, I)}{dt} = & \epsilon [P_t(E) - P_t(S, E) - P_t(R, E)] - (1+2\epsilon)P_t(E, I) \\ & + \lambda P_t(S, I) + (z-1)\lambda P_t(S, I, I), \end{aligned} \quad (\text{B.49})$$

$$\frac{dP_t(R, I)}{dt} = P_t(I) - P_t(S, I) - P_t(E, I) + \epsilon P_t(R, E) - 2P_t(R, I), \quad (\text{B.50})$$

$$\frac{dP_t(S, I)}{dt} = \epsilon P_t(S, E) - (\lambda+1)P_t(S, I) - (z-1)\lambda P_t(S, I, I), \quad (\text{B.51})$$

$$\frac{dP_t(S, S, E)}{dt} = -\epsilon P_t(S, S, E) + \frac{(z-1)\lambda P_t^2(S, S, I)}{P_t(S, I)}, \quad (\text{B.52})$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_t(S, S, I)}{dt} = & -(1+\lambda)P_t(S, S, I) + \epsilon P_t(S, S, E) \\ & - \frac{(z-1)\lambda P_t(S, S, I)P_t(S, I, I)}{P_t(S, I)}, \end{aligned} \quad (\text{B.53})$$

$$\frac{dP_t(S, S, R)}{dt} = P_t(S, S, I) - \frac{(z-1)\lambda P_t(S, S, I)P_t(S, I, R)}{P_t(S, I)}, \quad (\text{B.54})$$

$$\frac{dP_t(S, E, E)}{dt} = -\epsilon P_t(S, E, E) + \frac{(z-1)\lambda P_t(S, S, I)P_t(S, E, I)}{P_t(S, I)}, \quad (\text{B.55})$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_t(S, E, I)}{dt} = & \lambda P_t(S, S, I) - (1+\lambda+\epsilon)P_t(S, E, I) \\ & + \frac{(z-1)\lambda P_t(S, I, I)[P_t(S, S, I) - P_t(S, E, I)]}{P_t(S, I)}, \end{aligned} \quad (\text{B.56})$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_t(S, E, R)}{dt} = & P_t(S, E, I) - \epsilon P_t(S, E, R) \\ & + \frac{(z-1)\lambda P_t(S, I, R)[P_t(S, S, I) - P_t(S, E, I)]}{P_t(S, I)}, \end{aligned} \quad (\text{B.57})$$

$$\frac{dP_t(S, I, I)}{dt} = -(1+\lambda)P_t(S, I, I) + \epsilon P_t(S, E, I) - \frac{(z-1)\lambda P_t^2(S, I, I)}{P_t(S, I)} \quad (\text{B.58})$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_t(S, I, R)}{dt} = & -(1 + \lambda) P_t(S, I, R) + P_t(S, I, I) + \epsilon P_t(S, E, R) \\ & - \frac{(z - 1) \lambda P_t(S, I, R) P_t(S, I, I)}{P_t(S, I)}, \end{aligned} \quad (\text{B.59})$$

$$\frac{dP_t(S, R, R)}{dt} = P_t(S, I, R) - \frac{(z - 1) \lambda P_t^2(S, I, R)}{P_t(S, I)}, \quad (\text{B.60})$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_t(E, E, I)}{dt} = & \lambda P_t(S, E, I) - (1 + 2\epsilon) P_t(E, E, I) \\ & + \epsilon [P_t(E) - P_t(S, E) - P_t(E, I) - P_t(E, R) \\ & - P_t(S, E, E) - P_t(E, E, R)] \\ & + \frac{(z - 1) \lambda P_t(S, E, I) P_t(S, I, I)}{P_t(S, I)}, \end{aligned} \quad (\text{B.61})$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_t(E, E, R)}{dt} = & P_t(E, E, I) - \epsilon P_t(E, E, R) \\ & + \frac{(z - 1) \lambda P_t(S, E, I) P_t(S, I, R)}{P_t(S, I)}, \end{aligned} \quad (\text{B.62})$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_t(E, I, R)}{dt} = & \lambda P_t(S, I, R) - (1 + \epsilon) P_t(E, I, R) \\ & + \frac{(z - 1) \lambda P_t(S, I, I) P_t(S, I, R)}{P_t(S, I)}, \end{aligned} \quad (\text{B.63})$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_t(E, I, I)}{dt} = & \lambda P_t(S, I, I) - (1 + \epsilon) P_t(E, I, I) + \epsilon P_t(E, E, I) \\ & + \frac{(z - 1) \lambda P_t^2(S, I, I)}{P_t(S, I)}, \end{aligned} \quad (\text{B.64})$$

$$\frac{dP_t(E, R, R)}{dt} = P_t(E, I, R) - \epsilon P_t(E, R, R) + \frac{(z - 1) \lambda P_t^2(S, I, R)}{P_t(S, I)}, \quad (\text{B.65})$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_t(R, I, I)}{dt} = & P_t(I) - P_t(S, I) - P_t(E, I) - P_t(R, I) - P_t(S, I, I) \\ & - P_t(E, I, I) - 2P_t(R, I, I) + \epsilon P_t(R, E, I), \end{aligned} \quad (\text{B.66})$$

$$\frac{dP_t(R, R, I)}{dt} = P_t(R, I, I) - P_t(R, R, I) + \epsilon P_t(E, R, R). \quad (\text{B.67})$$

Nas Eqs. (B.43-B.67), no limite $\epsilon \rightarrow \infty$, $P_t(E)$, $P_t(E, \alpha)$, $P_t(E, \alpha, \beta)$, assim como suas derivadas temporais, vão para zero. Isso resulta em $\epsilon P_t(E) = z \lambda P_t(S, I)$, $\epsilon P_t(R, E) = (z - 1) \lambda P_t(S, I, R)$, $\epsilon P_t(S, E) = (z - 1) \lambda P_t(S, S, I)$, $\epsilon P_t(S, S, E) = (z - 1) \lambda P_t^2(S, S, I) / P_t(S, I)$, $\epsilon P_t(S, E, I) = \lambda P_t(S, S, I) + (z - 1) \lambda P_t(S, S, I) P_t(S, I, I) / P_t(S, I)$, $\epsilon P_t(S, E, R) = (z - 1) \lambda P_t(S, S, I) P_t(S, I, R) / P_t(S, I)$, $\epsilon P_t(E, R, R) = (z - 1) \lambda P_t^2(S, I, R) / P_t(S, I)$ e $\epsilon P_t(E, I, R) = \lambda P_t(S, I, R) + (z - 1) \lambda P_t(S, I, I) P_t(S, I, R) / P_t(S, I)$, que reduz o sis-

tema acima às equações da AT do modelo *SIR*.

Redes

As ideias e a notação envolvidas no conceito de grafo são indispensáveis para o estudo das propriedades das redes. Especificamente no caso desta tese, torna-se importante a apresentação de alguns conceitos e propriedades, que são importantes para a compreensão das relações sociais representadas pelas redes nela utilizadas. Neste apêndice, são apresentados alguns conceitos da teoria de grafos, importantes para a representação e o estudo das chamadas redes complexas e as principais características de alguns dos modelos teóricos de redes mais conhecidos são discutidas.

Um grafo G consiste em um conjunto finito e não vazio $V(G)$ de elementos chamados vértices, ou nós, e num conjunto finito $A(G)$ de pares de elementos de $V(G)$, chamados arestas, ou ligações. Sejam v_i e v_j dois vértices distintos de G e a , com $a = (v_i, v_j)$, a aresta por eles formada. Os vértices v_i e v_j são chamados extremos (ou extremidades) da aresta a e são adjacentes se a pertence a $A(G)$. Um vértice pode possuir uma aresta que o conecte a si mesmo, chamada *laço*, que, considerando-se suas possíveis interpretações, não será tratada nesta tese. Um grafo com um único vértice e sem arestas é chamado grafo trivial.

Os grafos possuem uma representação diagramática característica, na qual os vértices são representados por pontos ou círculos e as arestas por linhas unindo os vértices adjacentes. Um valor, chamado de *custo* ou *peso*, pode ser associado a cada uma das arestas do grafo, tornando-o um grafo ponderado. Se um par de vértices não possui uma ordem, ou seja, se o par (v_i, v_j) é equivalente ao par (v_j, v_i) , o grafo é chamado não orientado (ou simplesmente grafo) e as arestas são representadas por linhas (ver Fig. C.1 (a)). Se existe uma ordem em tais pares de vértices, ou seja,

se o par (v_i, v_j) não é equivalente ao par (v_j, v_i) , o grafo é chamado orientado, ou dígrafo, e as arestas são representadas por setas (ver Fig. C.1 (b)).

Figura C.1 – Representação diagramática de grafos. (a) Grafo não orientado. (b) Grafo orientado.

A matriz de adjacência é uma outra forma de representar um grafo. Um grafo de N vértices pode ser representado por uma matriz $N \times N$ que tem a_{ij} como um elemento arbitrário. Esse elemento a_{ij} guarda a informação sobre como os vértices v_i e v_j estão relacionados e tem um significado que depende das propriedades do grafo que se está utilizando. Um grafo não direcionado e não ponderado pode ser representado por uma matriz de adjacência cujos elementos a_{ij} sejam iguais a 1, nos casos em que v_i e v_j sejam adjacentes, ou 0, caso contrário (ver Fig. C.4). Um grafo não direcionado e ponderado pode, por exemplo, ser representado por uma matriz simétrica ao longo da diagonal principal que tenha valores de a_{ij} iguais aos pesos associados às arestas formadas pelo vértices v_i e v_j ou iguais 0, caso estes vértices não sejam adjacentes (ver Fig. C.2 (a)). Em grafos direcionados ponderados, a_{ij} é igual ao valor do peso da aresta formada pelos vértices v_i e v_j em que a seta “sai” do vértice v_i e incide no vértice v_j . No caso em que a seta “sai” do vértice v_j e incide no vértice v_i , ou quando esses vértices não são adjacentes, a_{ij} é igual a 0.

Grafos regulares são aqueles em que todos os vértices têm o mesmo número de arestas, o que lhes permite representar a topologia de redes regulares euclidianas. A Fig. C.3 (a) apresenta um grafo regular-4 não orientado, em que o número 4 indica que cada um dos seus vértices possui grau 4.

Representam-se por K_N os grafos chamados completos, com N vértices, que são grafos que possuem cada um de seus vértices ligados a todos os outros vértices. Todos grafo completo K_N é um grafo regular- $(N - 1)$ (ver Fig. C.3 (b)).

$$\begin{pmatrix}
 0 & 2 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 2 & 0 & 4 & 0 & 3 & 1 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 4 & 0 & 5 & 0 & 2 & 0 & 0 & 0 \\
 1 & 0 & 5 & 0 & 0 & 0 & 2 & 0 & 0 \\
 0 & 3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 4 & 0 \\
 0 & 1 & 2 & 0 & 0 & 0 & 3 & 7 & 5 \\
 0 & 0 & 0 & 2 & 0 & 3 & 0 & 0 & 1 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 4 & 7 & 0 & 0 & 2 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 5 & 1 & 2 & 0
 \end{pmatrix}
 \quad
 \begin{pmatrix}
 0 & 2 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 4 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 5 & 0 & 2 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 2 & 0 & 0 \\
 0 & 3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 7 & 5 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 3 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 4 & 0 & 0 & 0 & 2 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0
 \end{pmatrix}$$

(a)
(b)

Figura C.2 – Representação dos grafos da Fig. C.1 com matrizes de adjacência. (a) Matriz de adjacência do grafo não orientado da Fig. C.1 (a). Nesse tipo de grafo, cada um dos elementos $a_{i,j}$ corresponde ao peso associado à aresta formada pelo vértices v_i e v_j ou é igual a 0, caso contrário. (b) Matriz de adjacência do grafo orientado da Fig. C.1 (b). Em grafos como esse, cada um dos elementos $a_{i,j}$ corresponde ao peso associado à aresta formada pelos vértices v_i e v_j em que a seta “sai” do vértice v_i e incide no vértice v_j ou é igual a 0, no caso em que a seta “sai” do vértice v_j e incide no vértice v_i ou quando esses vértices não são adjacentes.

Figura C.3 – (a) Representação diagramática de um grafo regular-4 não orientado, em que todos os 16 vértices têm grau igual a 4. (b) Representação diagramática de um grafo completo K_{16} , em que todos os vértices possuem grau 15, ou seja, estão ligados a todos os outros vértices do grafo.

$$\begin{pmatrix}
 0 & 1 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\
 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\
 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\
 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\
 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\
 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 \\
 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 \\
 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 \\
 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0
 \end{pmatrix}$$

(a)

$$\begin{pmatrix}
 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\
 1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\
 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\
 1 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\
 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\
 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\
 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\
 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\
 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\
 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\
 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\
 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 \\
 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 1 \\
 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 \\
 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 1 \\
 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0
 \end{pmatrix}$$

(b)

Figura C.4 – Representação dos grafos da Fig. C.3 com matrizes de adjacência. (a) Matriz de adjacência do grafo regular-4 não orientado da Fig. C.3, em que os elementos $a_{i,j}$ são iguais a 1, quando há uma aresta formada pelo vértices v_i e v_j , ou 0, nos casos em que estes vértices não são adjacentes. (b) Matriz de adjacência do grafo completo K_{16} da Fig. C.3 (b), em que os elementos $a_{i,j}$ são iguais a 1 quando $i \neq j$, ou seja, quando há uma aresta formada pelo vértices v_i e v_j , ou 0, nos casos em que estes vértices não são adjacentes.

Um grafo regular pode representar indivíduos dispostos em redes quadradas, com ligações com seus primeiros vizinhos ou com seus primeiros e segundos vizinhos (ver Fig. C.5 (a)), que podem considerar condições abertas (ver Figs. C.5 (c) e C.5 (d)) ou periódicas de contorno (ver Figs. C.5 (b)).

C.1 Redes complexas

A *Teoria de Sistemas Complexos* surgiu no final do século XX para tratar sistemas cujas propriedades não podiam ser interpretadas como simples consequência da contribuições isoladas de seus elementos constituintes. As chamadas *propriedades emergentes* de um sistema complexo decorrem em grande parte das interações não-lineares entre os elementos, ou agentes, que o compõem, além das interações desses com o meio em que se inserem. Tais sistemas apresentam características especiais, como a *invariância por escala*, caracterizada por padrões de autossimilaridade e distribuições de frequência e/ou energia obedecendo leis de potência.

É muito difícil encontrar na literatura uma definição formal, ou universal, de rede complexa. De forma superficial, em alguns casos, uma rede complexa é aquela pode ser definida como aquela que não tem um padrão regular ou, em outros contextos, como grafos cujos vértices estão conectados a diferentes números de outros vértices. Independentemente da definição adotada, a distinção entre redes *simples* e *complexas* é feita com base na presença de algumas propriedades especiais, que conferem ao grafo características úteis para o estudo dos sistemas complexos. Os chamados *grafos complexos* são hoje a principal ferramenta da *Teoria de Redes Complexas*, aplicada tanto à caracterização quanto à modelagem matemática desses sistemas especiais. As redes complexas apresentam algumas propriedades úteis na análise de diferentes aspectos dos sistemas estudados com os mais variados propósitos. Algumas dessas propriedades, além de seu valor já comprovado na literatura, têm especial importância nesta tese e serão nova e futuramente abordadas.

C.1.1 Grau

O número de ligações de um vértice é chamado grau, ou conectividade, que, nos grafos orientados, pode ser de entrada (k_{in} - se a ligação incide no vértice) ou

Figura C.5 – (a) Exemplo da estrutura topológica de uma rede quadrada em que se observam os primeiros vizinhos e os segundos vizinhos (PV e SV, respectivamente) de um indivíduo V. (b) Exemplo da estrutura topológica de uma rede quadrada com condições periódicas de contorno. Quando são considerados, por exemplo, o primeiros vizinhos, com condições abertas de contorno, o número de ligações de cada indivíduo pode ser igual a 2 (para os indivíduos dos cantos), 3 (para os indivíduos das laterais) ou 4 (para os indivíduos próximos ao centro da rede). Se forem considerados os primeiros vizinhos, com condições periódicas de contorno, o número de ligações de cada indivíduos é igual a 4. (c) Exemplo de rede quadrada com 16 indivíduos, que tem o grafo da Fig. C.5 (d) como sua representação quando são considerados somente os primeiros vizinhos, com condições abertas de contorno, o grafo da Fig. C.3 (a) quando são considerados somente os primeiros vizinhos, com condições periódicas de contorno, e o grafo da figura Fig. C.3 (b) quando cada um de seus indivíduos está ligado a todos os demais indivíduos da rede.

de saída (k_{out} - se a ligação sai do vértice e incide em outro). Os graus dos vértices de um grafo não orientado podem ser obtidos da matriz de adjacência utilizando:

$$k(v_i) = \sum_{j=1}^N \frac{a_{ij}^*}{a_{ij}^*}, \quad (\text{C.1})$$

em que o símbolo $*$ indica que somente são considerados os elementos não nulos da matriz de adjacência. De forma análoga, os grau de saída e o de entrada dos vértices de um grafo orientado também podem ser obtidos da matriz de adjacência utilizando:

$$k_{out}(v_i) = \sum_{j=1}^N \frac{a_{ij}^*}{a_{ij}^*}, \quad (\text{C.2})$$

$$k_{in}(v_i) = \sum_{j=1}^N \frac{a_{ji}^*}{a_{ji}^*}. \quad (\text{C.3})$$

A Tabela C.1 apresenta os graus de entrada e de saída dos nove vértices do grafo orientado da Fig. C.1 (b).

Tabela C.1 – Graus de entrada (k_{in}) e de saída (k_{out}) dos nove vértices do grafo orientado da Fig. C.1 (b).

Vértice	k_{in}	k_{out}
v_1	0	2
v_2	2	2
v_3	1	2
v_4	2	1
v_5	1	1
v_6	3	2
v_7	2	1
v_8	1	2
v_9	2	1

Observa-se que a soma dos graus de todos os vértice é igual ao dobro do

número de arestas n_a da rede. Dessa forma:

$$\sum_{i=1}^N k(v_i) = 2n_a. \quad (\text{C.4})$$

O *grau médio* de um grafo é a média aritmética dos graus dos vértices que o compõem:

$$\langle k \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N k(v_i) = \frac{2n_a}{N}. \quad (\text{C.5})$$

A partir do número de vértices e arestas de uma rede, é possível definir sua *densidade*, ρ , que representa a fração de arestas que essa possui. Sendo $N - 1$ o maior grau possível para um vértice em uma rede de tamanho N , o número máximo de arestas em um grafo completo é igual a $N(N - 1)/2$. Dessa forma, pode-se calcular ρ :

$$\rho = \frac{n_a}{N(N - 1)/2} = \frac{\langle k \rangle}{N - 1}. \quad (\text{C.6})$$

C.1.2 Distribuição de grau

A distribuição de grau de um grafo apresenta a probabilidade de um determinado vértice ter k ligações, ou seja, a fração média dos vértices com grau k :

$$p(k) = \frac{\langle N(k) \rangle}{N}, \quad (\text{C.7})$$

em que $N(k)$ é o número de vértices de grau k , sendo possível especificar distribuições de conectividade de entrada, $P(k_{in})$, e de saída, $P(k_{out})$, no caso dos grafos direcionados.

Em muitas redes reais, a distribuição de grau segue uma lei de potência:

$$p(k) \sim k^{-\xi}, \quad (\text{C.8})$$

para uma constante $\xi > 0$ qualquer, que representa a invariância de escala nas redes complexas.

Como exemplos, seguem abaixo três gráficos (Figs. C.6-C.8) com as distribuições de grau de 3 diferentes sub-redes compostas por 10.000 nós cada. Essas redes fazem parte de um conjunto de 10 redes geradas por Wells *et al.* [62] a partir da amostragem de sub-redes de uma grande rede elaborada a partir de padrões de

contatos empíricos na cidade Portland, Oregon, EUA [63, 64, 65] e são utilizadas no modelo de agentes proposto apresentado no Cap. 5. Os gráficos foram obtidos com o programa “Guephi” versão 0.8.2.

Figura C.6 – Distribuição de grau da sub-rede de número 1 extraída da rede real da cidade de Portland.

C.1.3 Caminhos e distância

Um caminho entre dois vértices v_i e v_j de um grafo G é definido como uma sequência de m vértices $vertex_1, \dots, vertex_m$, tal que

- $vertex_1 = v_i$ e $vertex_m = v_j$;
- haja uma aresta entre o vértice $vertex_n$ e o vértice $vertex_{n+1}$, com $1 \leq n \leq m$;
- não haja repetição de vértices nessa sequência nem de arestas entre esses vértices.

O comprimento de um caminho entre os vértices v_i e v_j equivale ao número de arestas que conectam todos os vértices a ele pertencentes, ou seja, $m - 1$. A distância entre esses dois vértices v_i e v_j é o comprimento do menor caminho entre esses vértices. A

Figura C.7 – Distribuição de grau da sub-rede de número 2 extraída da rede real da cidade de Portland.

Figura C.8 – Distribuição de grau da sub-rede de número 3 extraída da rede real da cidade de Portland.

distância média entre esses dois vértices é dada pela média aritmética das distâncias entre todos os pares de vértices da rede. Sendo $l(v_i, v_j)$ a distância entre os vértices $v_i, v_j \in V$, a distância média $\bar{l}$ é definida por:

$$\bar{l} = \frac{\sum_{v_i, v_j \in V} l(v_i, v_j)}{\binom{N}{2}}, \quad (\text{C.9})$$

considerada para todos os pares não-ordenados, que totalizam $\binom{N}{2}$. O diâmetro da rede é definido como sendo a maior distância entre qualquer par de vértices da rede, o que leva a

$$L = \max_{v_i, v_j \in V} l(v_i, v_j). \quad (\text{C.10})$$

Tanto o cálculo da distância média quanto o cálculo do diâmetro assumem redes conexas, ou seja, redes nas quais a distância entre quaisquer dois vértices está definida. No caso de redes desconexas, esses cálculos são possíveis desde que sejam desconsiderados os pares que não possuam um caminho entre si ou que sejam considerados somente os pares que pertençam à maior componente conexa, ou seja, ao maior “pedaço” conectado.

C.1.4 Coeficiente de agregação

Uma das importantes grandezas que caracterizam um grafo não orientado e sem peso é o coeficiente de agregação, ou clusterização (ou, ainda, coeficiente de agrupamento ou transitividade [60]). Observa-se, em muitas redes, que a presença de um vértice A ligado a um vértice B , sendo este vértice B ligado a um vértice C , aumenta a probabilidade desse vértice A estar também ligado ao vértice C . Em uma analogia com uma rede social, se A é amigo de B e B é amigo de C , existe uma grande chance de que A e C também sejam amigos. Pode-se dar o nome de *trio fechado* a essa “configuração” em que três vértices são conectados por três arestas e, do ponto de vista topológico, dizer que a agregação indica um número elevado deles na rede. O coeficiente de agregação é definido como a razão entre o número de arestas entre os primeiros vizinhos de um dado vértice v_i e o número máximo de arestas que seria possível entre esses vizinhos. Dado que o grau do vértice v_i é $k(v_i)$, o maior número de arestas entre seus vizinhos é dado por $\binom{k(v_i)}{2} = k(v_i)[k(v_i) - 1]/2$, o que equivale à soma do número de arestas no caso em que todos os pares de

vizinho de v_i possuem arestas entre si. Sendo $n(v_i)$ o número efetivo de arestas entre os vizinhos do vértice v_i , define-se o coeficiente de agregação do vértice v_i , $C(v_i)$, como:

$$C(v_i) = \frac{2n(v_i)}{k(v_i)[k(v_i) - 1]}, \quad (\text{C.11})$$

conhecido como coeficiente de agregação local e que não está definido apenas para vértices com grau maior do que um. Esse coeficiente fornece uma indicação da inserção dos nós individuais ou, em outras palavras, o valor de $C(v_i)$ é a probabilidade de dois vértices conectados ao vértice v_i estarem também conectados entre si. Uma outra versão dessa métrica é conhecida coeficiente de agregação global que, diferentemente do coeficiente de agregação local, é usado para fornecer uma visão geral do agrupamento na rede. Esse coeficiente é baseado no número de triângulos de vértices, compostos por três trios fechados, e de trios abertos (conjunto de três vértices ligados por duas arestas) formados por arestas não direcionadas e é definido da seguinte maneira:

$$C = \frac{3 \times \text{número de triângulos}}{\text{número de trios de vértices conectados}}, \quad (\text{C.12})$$

que equivale à razão entre o número total de trios fechados na rede e a soma de todos os trios fechados e abertos.

O coeficiente de agregação médio, ou coeficiente de agregação da rede, é definido como a média aritmética dos coeficientes de agregação local de cada vértice:

$$\bar{C} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N C(v_i). \quad (\text{C.13})$$

O cálculo do coeficiente de agregação médio é possível mesmo que haja vértices com grau igual a zero ou um. Nesse caso, a média deve ser calculada considerando-se apenas os vértices para os quais $C(v_i)$ esteja definido.

C.2 Exemplos de redes

Os diferentes tipos de redes são classificados com base na observações de suas propriedades estatísticas, como, por exemplo, sua distribuição de grau e o coeficiente de agregação. Dentre os vários tipo de redes encontradas na literatura, pode-se citar como exemplos as *redes regulares*, as *redes aleatórias*, as *redes sem escala* e as *redes de mundo pequeno*.

C.2.1 Aleatórias

Paul Erdős e Alfred Rnyi foram os matemticos responsveis pela criao do modelo de *grafos aleatrios*, tambm conhecido como modelo binomial ou modelo de rede aleatria, que pretendia explicar a formao de estruturas sociais. O modelo proposto considerava como sendo aleatria a formao de ligaes no direcionadas entre um nmero fixo N de vrtices. Esse modelo levou Erds e Rnyi a concluir que todos teriam aproximadamente o mesmo nmero de arestas e a mesma chance de receber novas ligaes, constituindo-se, assim, como redes igualitrias. Os grafos propostos por Erds e Rnyi se enquadram na categoria de *grafos aleatrios clssicos*, que so redes mximas aleatrias, para as quais a entropia mxima, sob a restrio de que a conectividade mdia de seus vrtices, $\langle k \rangle$, e o nmero de vrtices so fixos.

O modelo de redes aleatrias possui apenas dois parmetros: N e p . O parmetro N determina o nmero de vrtices da rede, inicialmente desconectados, e parmetro p a probabilidade de uma aresta ser adicionada rede, independentemente da adio de outras. A distribuio de conectividade desta rede obedece uma distribuio binomial $P(k) = \binom{N}{k} p^k (1-p)^{N-k}$, que se aproxima de uma distribuio de Poisson $P(k) \sim \langle k \rangle^k / k!$ no limite de $N \rightarrow \infty$ e $p \rightarrow 0$ com $\langle k \rangle = Np$ fixo, que a conectividade mdia. Essas redes tm como particularidade o fato de que todos os seus momentos estatsticos convergem, o que normalmente no ocorre nas redes encontradas na natureza. Esta uma distribuio que decai rapidamente com uma escala natural $k \sim \langle k \rangle$. O grau esperado de um vrtice qualquer definido por:

$$\langle k \rangle = p(N-1). \quad (\text{C.14})$$

O coeficiente de agregao mdio de uma rede aleatria igual a p , ou seja, independente de N .

Uma alternativa para o processo de construo de uma rede aleatria proposto por Erds e Rnyi a conexo dos pares de vrtices com probabilidade $0 < p < 1$, o que gera grafos com diferentes nmeros de arestas. Vrtices com k arestas surgem no grafo com probabilidade $p^k (1-p)^{N(N-1)/2-k}$.

C.2.2 Sem escala

Apesar de ser o modelo mais estudado na representação da estrutura de redes, o modelo de redes aleatórias não capta importantes aspectos da estrutura de muitas redes reais como, por exemplo, sua variedade de graus. No final da década de 1990, os pesquisadores Albert-László Barabási e Réka Albert perceberam que a rede Web apresentava uma distribuição de grau muito particular e que podia ser representada por uma lei de potência [81], na qual poucos vértices possuem altos graus e a maioria dos vértices apresenta grau baixo. Essa observação levou os dois pesquisadores a propor um modelo matemático para a construção da Web. Basicamente, o mecanismo proposto considerava que novas páginas adicionada à Web tendiam a criar “hyperlinks” para as páginas mais populares da rede, definidas como as páginas com maior grau de entrada. O mecanismo parece ser coerente, dada a constatação de que é mais fácil encontrar uma página mais popular que uma desconhecida sobre o mesmo assunto. Para simplificar o modelo, assumiu-se que a chance de uma página receber um novo hyperlink era proporcional ao seu grau de entrada. Esse mecanismo foi batizado de *anexação preferencial* (“preferential attachment”).

De acordo com o modelo de Barabási-Albert, considera-se tempo discreto $t = 0, 1, \dots$ e tem-se no tempo $t = 0$ a rede Web inicial. A cada instante $t > 0$ uma nova página (vértice) é adicionada à rede já possuindo n_a hyperlinks (arestas) que o conectam a outras páginas já presentes na rede e escolhidas aleatoriamente. Sendo u um vértice presente na rede no instante t e $d_u(t)$ seu grau nesse instante, a probabilidade de u ser conectado ao novo vértice adicionado à rede é dada por $p_u(t) = d_u(t) / \sum_{v \in V(t)} d_v(t)$, em que $V(t)$ é o conjunto dos vértices que esta na rede no instante t . Esses procedimentos geram uma rede com grau dado aproximadamente por:

$$P[d_u(t) = k] \approx \frac{2a^2}{k^3}, \quad (\text{C.15})$$

que é uma lei de potência com expoente 3, ou seja, com média e variância finitas. Desde que t seja suficientemente grande, essa distribuição não depende do instante t . Dessa forma, qualquer processo de formação baseado nesse mecanismo dará origem a redes com lei de potência na distribuição de seus graus.

Apesar de oferecer uma possível explicação par a lei de potência observada empiricamente na Web, o modelo de Barabási-Albert não capta importantes aspectos de sua estrutura, como a constante remoção e adição de páginas na rede, a rápida criação e destruição de hyperlinks, a influência do conteúdo das páginas na criação de hyperlinks, etc.

C.2.3 De mundo pequeno

Dentre as características observadas em muitas redes reais e não captadas pelo modelo de redes aleatórias, pode-se citar, como exemplo, o alto coeficiente de agregação, principalmente em redes sociais, que é relativamente baixo no modelo de Barabási-Albert. Também no final da década de 1990, Duncan Watts e Steven Strogatz observaram que diferentes redes reais possuíam algumas características em comum, como um alto coeficiente de agregação, uma baixa distância e baixa densidade (esparsas). O nome *rede de mundo pequeno* (“small world network”) foi dado a esse tipo de rede e um modelo matemático simples que captava essas três características foi proposto. Esse modelo era baseado em uma rede regular esparsa e com alto coeficiente de agregação que, após repetidas mudanças aleatórias, tinha suas distâncias reduzidas.

Partindo-se de um rede regular inicial com N vértices, todos com grau igual a 2, considera-se u como sendo um vértice dessa rede e $N_u(k)$ o conjunto de vértices que estão a distância menor ou igual a k do vértice u :

$$N_u(k) = \{v | l(u, v) \leq k\}, \quad (\text{C.16})$$

em que $l(u, v)$ é a distância entre os vértice u e v . Adicionando-se arestas entre cada um dos vértices u e todos os vértices $v \in N_u(k)$, obtém-se uma rede regular em que todos os vértices têm grau igual a $2k$. A Fig. C.9 (a) apresenta uma rede regular inicial com $N = 16$ e $k = 2$ (grau igual a 4). Cada uma das arestas dessa rede deve ser aleatória e uniformemente reposicionada com probabilidade p entre um dos $\binom{N}{2}$ possíveis pares da rede.

O parâmetro p , que é a probabilidade de reposicionamento das arestas, controla o tipo de rede que será obtida nesse processo. Para $p = 0$, a rede regular inicial se mantém inalterada. Para $p = 1$, todas as arestas são reposicionadas ale-

atoriamente, levando a uma rede aleatória do tipo Barabási-Albert. Assumindo N suficientemente grande, de forma que $k \ll N$, se p é muito pequeno, tem-se uma alta agregação e uma alta distância, dada a “proximidade” estrutural com a rede regular inicial. A Fig. C.9 ilustra o processo de criação de quatro diferentes redes, com quatro valores de p ($p = 0$, $p = 0,1$, $p = 0,3$ e $p = 0,9$) para o modelo de Watts-Strogatz. Se p é muito grande, tem-se uma baixa agregação, devido ao efeito do reposicionamento de arestas na rede inicial, e uma baixa distância.

É possível observar que há valores de p , relativamente baixos, para os quais a rede gerada apresenta alta agregação e baixas distâncias, gerando, assim, as chamadas redes de mundo pequeno.

Em linhas gerais, baixos valores de p se traduzem em um pequeno número de arestas aleatória e uniformemente reposicionadas. Essas arestas reposicionadas, apesar de serem poucas, formam atalhos na rede regular inicial que reduzem muito a distância entre vários pares de vértices. Justamente por haver poucos reposicionamentos, a estrutura da rede regular inicial é mantida e, conseqüentemente, seu alto coeficiente de agregação.

Assim como o modelo de Erdős-Rényi e o de Barabási-Albert, o modelo Watts-Strogatz deixa de captar algumas importantes características observadas em muitas redes reais como, por exemplo, a distribuição de grau obedecendo uma lei de potência. Dessa forma, muitas outras variações desse modelo foram propostas desde seu surgimento.

Figura C.9 – Diferentes redes geradas pelo modelo de Watts-Strogatz utilizando quatro diferentes valores de p . As quatro redes possuem $N = 16$ vértices e uma configuração inicial regular, em que todos os vértices possuem grau igual a 4. A cada uma, foi atribuído um valor para o parâmetro p , que é a probabilidade de reposicionamento das arestas do grafo. (a) $p = 0$: mantém-se a rede regular inicial, dado que nenhuma aresta é reposicionada. (b) e (c) $p = 0,1$ e $p = 0,3$, respectivamente: é possível observar que, à medida que p aumenta, as redes que se formam apresentam características que cada vez mais as “distanciam” da rede regular inicial e as “aproximam” de uma rede aleatória. (d) $p = 0,9$: obtém-se uma rede de características próximas à rede aleatória do modelo de Barabási-Albert, que seria efetivamente obtida com $p = 1$.