



Aplicações das Cadeias de Markov à Modelação Matemática de Epidemias

Nicole Helena Duarte Fidalga

Relatório Final do Trabalho de Projeto apresentado à
Escola Superior de Tecnologia e Gestão
Instituto Politécnico de Bragança
para obtenção do Grau de Mestre em
Tecnologia Biomédica

Orientador: Prof. Dr. Carlos Balsa
Co-orientador Prof. Dr. João Paulo Almeida

Janeiro de 2017

Aos meus pais por acreditarem e investirem em mim.

Mãe, seu amor e cuidado deram-me esperança para seguir sempre.

Pai, sua presença significou segurança e certeza de que não estou sozinha.

Agradecimentos

Agradeço,

Primeiramente a Deus pela dádiva da vida e pelas bênçãos que sinto a cada dia na minha vida.

Aos meus pais, José Fidalga e Helena Fidalga, que foram, são e sempre serão os meus melhores amigos. Pelo apoio incondicional, pelas palavras sábias ditas na hora certa tanto para me acarinhar e incentivar como também para me disciplinar e pelos valores que me transmitiram ao longo da vida que fizeram de mim quem sou hoje.

Aos meus irmãos, António Fidalga, Júlia Fidalga, Silvestra Fidalga, Carla Fidalga, Hamilton Fidalga e Mérita Fidalga, pelo carinho e apoio mesmo estando longe.

Ao meu namorado Anildo Pereira Fernandes pelo carinho, paciência e apoio incondicional demonstrado sempre, e sem o qual não conseguiria concretizar este objetivo.

A minha amiga Nélia Vales pelo apoio e amizade.

Por último, mas não menos importante, aos professores Doutores Carlos Balsa e João Paulo Almeida pelo incentivo, paciência, dedicação e partilha de conhecimentos que foram essenciais para a execução deste trabalho.

Resumo

As doenças infecciosas podem propagar-se no seio das população e provocar epidemias com grandes consequências para a saúde pública e para a economia. A epidemiologia é a ciência que estuda os padrões da ocorrência de doenças infecciosas em populações humanas assim como os fatores que determinam esses padrões. Nesse sentido, a epidemiologia matemática (ou computacional) transcreve as características dos fenómenos biológicos para a linguagem matemática na forma de modelos que permitem reproduzir computacionalmente esses fenómenos. Com esses modelos é possível simular a evolução do contágio por uma doença infecciosa no interior de uma população, prever o impacto total e testar o efeito de eventuais medidas preventivas ou corretivas.

Um modelo epidemiológico pode ser implementado de forma determinística ou estocástica. Os modelos estocásticos são em geral mais realistas. No entanto, como são computacionalmente mais exigentes, eles são normalmente utilizados apenas em pequenas populações. A adaptação dos modelos estocásticos a populações de grandes dimensões é pois um tema de grande pertinência.

Neste projeto procura-se estudar a modelação estocástica com recurso a cadeias de Markov. Implementam-se modelos estocásticos em dois contex-

tos diferentes correspondentes a problemas práticos propostos na literatura. Num primeiro problema considera-se o contágio por uma doença infecciosa numa população não misturada que corresponde a uma enfermaria hospitalar. Aplicam-se as técnicas de simulação aleatória designadas por método de Monte Carlo e avaliam-se os efeitos de diferentes fatores, como a taxa de mobilidade, de vacinação e de contágio. Avalia-se também a possibilidade de aplicar as cadeias de Markov no contexto deste problema. Observa-se que esta abordagem traz vantagens computacionais que resultam da utilização da matriz de transição.

O segundo contexto, que pressupõe uma população homogénea e uniformemente misturada, consiste na implementação dos modelos epidemiológicos SIS e SIR, bem definidos do ponto de vista determinístico. Faz-se a sua implementação com recurso a cadeias de Markov e comparam-se os resultados com as soluções determinísticas. Os resultados mostram que é possível obter com os modelos estocásticos soluções compatíveis com as soluções determinísticas. Verifica-se também que a utilização das cadeias de Markov é desafiante do ponto de vista da investigação. Efetivamente, a construção da matriz de transição torna-se cada vez mais complexa à medida que o número de variáveis aleatórias aumenta.

Palavras-chave: Epidemias, Modelos Estocásticos, Cadeias de Markov, Matriz de Transição.

Abstract

Infectious diseases can spread within the population and cause epidemics with major consequences for public health and for the economy. Epidemiology is the science that studies the patterns of occurrence of infectious diseases in human populations as well as the factors that determine these patterns. In this sense, mathematical (or computational) epidemiology transcribes the characteristics of biological phenomena to the mathematical language in the form of templates that let you play computationally these phenomena. With these models we can simulate the evolution of infectious disease within a population, predict the full impact and test the effect of any preventive or corrective measures.

An epidemiological model can be implemented deterministically or stochastically. Stochastic models are generally more realistic. However, they are computationally more demanding, they are typically only used in small populations. The adjustments to the stochastic models to large populations is therefore a topic of great relevance.

This project was looking to study stochastic modeling with resources to Markov chains. We implement stochastic models in two different contexts corresponding to practical problems proposed in the literature. In a first

problem considered by the spread of an infectious disease in a non-mixed population that corresponds to a hospital ward. We apply the random simulation techniques, called Monte Carlo method, and evaluate the effects of different factors such as the degree of mobility, vaccination and infection. We also address the possibility of applying the Markov chains in the context of this problem. It is observed that this approach presents some computational advantages resulting from the use of the transition matrix.

The second context, that presupposes a homogeneous and mixed population, is the implementation of epidemiological models SIS and SIR, well-defined from the deterministic point of view. We implement the models with the use of Markov chains and compare the results with the deterministic solutions. The results show that it is possible to obtain with the stochastic models solutions compatible with the deterministic solutions. It is also verified that the use of Markov chains is challenging the research point of view. Indeed, the construction of the transition matrix becomes increasingly complex as the number of random variables increases.

Keywords: Epidemics, Stochastic Models, Markov Chains, Transition Matrix.

Conteúdo

Lista de Figuras	xiii
Abreviaturas e Símbolos	xvii
1 Introdução	1
1.1 Objetivos e metodologia	4
1.2 Organização do Relatório	5
2 Modelação matemática de epidemias	7
2.1 Conceitos básicos de epidemiologia	7
2.2 Modelos compartimentais	9
2.3 Ponto de vista determinístico e estocástico	11
2.3.1 Diferenças entre modelos determinísticos e estocásticos	12
2.3.2 Modelo SIR determinístico	13
2.3.3 Modelo SIR estocástico	15
2.4 Método de Monte Carlo	17
2.5 Cadeias de Markov	19
2.5.1 Matriz de transição	22
2.5.2 Obtenção das probabilidades de transição	23

2.5.3	Classificação dos estados das cadeias de Markov	24
3	Modelação do contágio infeccioso numa enfermaria hospitalar	28
3.1	Descrição do modelo de Monte Carlo	29
3.1.1	Propagação da infeção sem mobilidade e vacinação . .	30
3.1.2	Propagação da infeção com mobilidade e sem vacinação	32
3.1.3	Propagação da infeção com mobilidade e vacinação . .	34
3.2	Modelação através de cadeias de Markov	38
3.2.1	Matriz de transição	39
3.2.2	Propriedades da formulação matricial	43
3.2.3	Determinação do número total de infetados	50
4	Modelos Epidemiológicos Baseados em Cadeias de Markov	55
4.1	Modelo epidemiológico SIS	55
4.1.1	Modelo SIS determinístico	56
4.1.2	Formulação estocástica do modelo SIS	58
4.1.3	Resultados numéricos com o modelo DTMC SIS	64
4.2	Modelo epidemiológico SIR	69
4.2.1	Modelo SIR determinístico	70
4.2.2	Formulação estocástica do modelo SIR	72
4.2.3	Resultados numéricos com o modelo DTMC SIR	75
5	Conclusões	79
	Bibliografia	84

Lista de Figuras

2.1	Diagrama do modelo SIR.	13
3.1	Efeito da taxa de contágio no número total de infetados. No eixo das ordenadas estão as percentagens da população infetada, no eixo das abcissas encontra-se o número de simulações. De cima para baixo e da esquerda para a direita apresentam-se respetivamente os gráficos correspondentes às taxas de contágio de $\tau = 0,05$; $\tau = 0,1$; $\tau = 0,15$ e $\tau = 0,2$	31
3.2	Efeito da taxa de mobilidade no número total de infetados. No eixo das ordenadas estão as percentagens da população infetada, no eixo das abcissas encontra-se o número de simulações. De cima para baixo e da esquerda para a direita apresentam-se respetivamente os gráficos correspondentes às taxas de contágio de $\tau = 0,05$; $\tau = 0,1$; $\tau = 0,15$ e $\tau = 0,2$. A taxa de mobilidade é $\delta=0,01$	33

- 3.3 Efeito da taxa de mobilidade no número total de infetados. No eixo das ordenadas estão as percentagens da população infetada, no eixo das abcissas encontra-se o número de simulações. De cima para baixo e da esquerda para a direita apresentam-se respetivamente os gráficos correspondentes às taxas de contágio de $\tau = 0,05$; $\tau = 0,1$; $\tau = 0,15$ e $\tau = 0,2$. A taxa de mobilidade é $\delta=0,05$ 34
- 3.4 Efeito da taxa de vacinação no número total de infetados. No eixo das ordenadas estão as percentagens da população infetada, no eixo das abcissas encontra-se o número de simulações. De cima para baixo e da esquerda para a direita apresentam-se respetivamente os gráficos correspondentes às taxas de contágio de $\tau = 0,05$; $\tau = 0,1$; $\tau = 0,15$ e $\tau = 0,2$. A taxa de mobilidade é $\delta=0,01$ e a taxa de vacinação é $\mu =0,1$ 35
- 3.5 Efeito da taxa de vacinação no número total de infetados. No eixo das ordenadas estão as percentagens da população infetada, no eixo das abcissas encontra-se o número de simulações. De cima para baixo e da esquerda para a direita apresentam-se respetivamente os gráficos correspondentes às taxas de contágio de $\tau = 0,05$; $\tau = 0,1$; $\tau = 0,15$ e $\tau = 0,2$. A taxa de mobilidade é $\delta=0,01$ e a taxa de vacinação é $\mu =0,2$ 36

3.6	Efeito da taxa de vacinação no número total de infetados. No eixo das ordenadas estão as percentagens da população infetada, no eixo das abcissas encontra-se o número de simulações. De cima para baixo e da esquerda para a direita apresentam-se respetivamente os gráficos correspondentes às taxas de contágio de $\tau = 0,05$; $\tau = 0,1$; $\tau = 0,15$ e $\tau = 0,2$. A taxa de mobilidade é $\delta=0,01$ e a taxa de vacinação é $\mu =0,3$	37
3.7	Diagrama de transição de estados [14].	38
3.8	Círculos de Gershgorin associados às linhas da matriz P	48
3.9	Círculos de Gershgorin associados às colunas da matriz P	48
4.1	Dinâmica do modelo compartimental SIS [17].	56
4.2	Diagrama de transições do modelo SIS [18].	63
4.3	Três soluções estocásticas e a solução determinística (curva a tracejado). Os valores dos parâmetros são $\Delta t = 0,01$; $N = 100$; $\tau = 1$; $\gamma = 0,25$; $b = 0,25$ e $I(0) = 2$	65
4.4	Número médio de infetados obtido com o modelo DTMC SIS comparado o valor determinístico (a tracejado). Os valores dos parâmetros são $\Delta t = 0,01$; $N = 100$; $\tau = 1$; $\gamma = 0,25$; $b = 0,25$ e $I(0) = 2$	66
4.5	Distribuição das probabilidades do modelo epidémico SIS. Os valores dos parâmetros são $\Delta t = 0,01$; $N = 100$; $\tau = 1$; $\gamma = 0,25$; $b = 0,25$ e $I(0) = 2$	67
4.6	Histograma das probabilidades de transição. Os valores dos parâmetros são $\Delta t = 0,01$; $N = 100$; $\tau = 1$; $\gamma = 0,25$; $b = 0,25$ e $I(0) = 2$	68

4.7	Diagrama do modelo SIR [17].	70
4.8	Três soluções estocásticas do modelo SIR e a solução determinística (curva a tracejado). Os valores dos parâmetros são $\Delta t = 0,01$; $N = 100$; $\tau = 1$; $\gamma = 0,5$; $b = 0$; $S(0) = 98$ e $I(0) = 2$	76
4.9	Três soluções estocásticas do modelo SIR e a solução determinística (curva a tracejado). Os valores dos parâmetros são $\Delta t = 0,01$; $N = 100$; $\tau = 1$; $\gamma = 0,25$; $b = 0,15$; $S(0) = 98$ e $I(0) = 2$	78

Abreviaturas e Símbolos

DTMC Cadeias de Markov discretas no tempo

MMC Método de Monte Carlo

SIQR Modelo do tipo Suscetíveis - Infetados - Quarentena - Recuperados

SIQS Modelo do tipo Suscetíveis - Infetados - Quarentena - Suscetíveis

SIS Modelo do tipo Suscetíveis - Infetados - Suscetíveis

SIR Modelo do tipo Suscetíveis - Infetados - Recuperados

SIRS Modelo do tipo Suscetíveis - Infetados - Recuperados - Suscetíveis

N População total

R_0 Número de reprodução básico

γ Taxa de recuperação

μ Taxa de vacinação

δ Taxa de mobilidade

τ Taxa de transmissão ou de contágio

Capítulo 1

Introdução

Uma epidemia é provocada por uma doença infecciosa transmissível que ocorre numa comunidade ou região e pode se espalhar rapidamente entre as pessoas das outras regiões, originando um crescimento rápido (surto) do número total de infetados [1].

As epidemias geralmente ocorrem quando a população hospedeira entra em contacto pela primeira vez com o agente patogénico. Neste caso o sistema imunológico da população hospedeira não está preparado para combater a doença que se espalha rapidamente entre os indivíduos da população. Outra forma da epidemia acontecer é quando ocorre a mutação do agente patogénico (vírus, bactéria, bacilo). Estes agentes podem sofrer mudanças biológicas e os indivíduos hospedeiros necessitam de novos anticorpos diferentes para combater a doença [1, 4]. As doenças infecciosas muitas vezes não só contribuem para uma diminuição da qualidade de vida das populações como também provocam um aumento da mortalidade nas populações afetadas. Desde sempre, na história da humanidade, as epidemias aparecem como uma das principais

causas do desaparecimento de grandes populações ou da limitação do seu crescimento demográfico. Um exemplo particularmente dramático foi o caso da peste negra na Europa.

O carácter distintivo de uma epidemia está na sua manifestação coletiva e singular: coletiva enquanto fenómeno que atinge grupos de indivíduos provocando alterações no seu modo de estar na sociedade e singular enquanto ocorrência única na unidade de tempo espaço em que ocorre [1, 2].

A epidemiologia é a ciência que estuda os padrões da ocorrência de doenças em populações humanas e os fatores determinantes destes padrões, abordando o processo saúde-doença em “grupo de pessoas” que pode variar de pequenos grupos a populações inteiras [3]. Tendo em conta o crescente número de epidemias no mundo, os estudos no campo da epidemiologia têm tentado acompanhar este aumento progressivo, sendo que vários estudos têm sido desenvolvidos no que diz respeito à criação de modelos matemáticos que possam contribuir para a compreensão, prevenção, controlo, e quem sabe, completa erradicação dessas doenças infecciosas.

A epidemiologia matemática é uma sub-área da epidemiologia que se baseia nas características de fenómenos biológicos transcrevendo-os em modelos matemáticos que serão resolvidos por processos analíticos e de simulação [4].

Na modelação matemática de epidemias, consideram-se basicamente dois tipos de modelos:

- Modelos determinísticos: dadas as condições iniciais, o processo epidémico é geralmente descrito através de equações diferenciais que modelam o processo infeccioso dentro de um sistema dinâmico. Nos modelos determinísticos é possível controlar os fatores que intervêm na dinâmica do processo, e

por isso, é possível prever resultados concretos de acordo com esses fatores. Não há assim ambiguidade nos resultados [4, 7].

- Modelos estocásticos: são de natureza probabilística, sendo a variável de estado uma propriedade inerente a cada indivíduo da população. Esta abordagem pode envolver maior quantidade de detalhes sobre as propriedades do sistema, podendo ser elaborada com base nas propriedades e ações de cada indivíduo da população e na sua estrutura de contactos. Nos modelos estocásticos é impossível controlar os fatores que intervêm na dinâmica do fenómeno e conseqüentemente não é possível obter resultados únicos. Cada resultado possível tem uma probabilidade associada [4, 7].

Os modelos estocásticos dependem das variações aleatórias como o risco de exposição da doença e o período de contágio. Estes modelos são utilizados sobretudo quando essas variações são consideradas importantes, como é o caso em pequenas populações.

Ambos os modelos, estocásticos e determinísticos, são utilizados como modelos epidemiológicos. É portanto importante compreender a relação existente entre estes dois tipos de modelos e entre os resultados que ambos preveem. Ambos os modelos são necessários e apresentam vantagens e desvantagens respetivamente. É importante perceber que cada modelo determinístico representa uma aproximação de um correspondente modelo estocástico [5].

Este trabalho incidir-se-á no estudo de modelos epidémicos estocásticos através da aplicação de cadeias de Markov.

1.1 Objetivos e metodologia

Este trabalho tem como objetivo a modelação estocástica de fenómenos de contágio, utilizando técnicas que permitem descrever os mecanismos de propagação duma infeção dentro de uma população. Para o efeito, utiliza-se uma técnica de simulação aleatória geralmente designada por método de Monte Carlo, exploram-se formas de modelação baseadas nas cadeias de Markov propostas na literatura da área da epidemiologia matemática.

Procura-se conhecer quais são as principais propriedades das cadeias de Markov como ferramenta de modelação. Neste contexto, pretende-se tirar partido das características dos processos de Markov, nomeadamente a “perda de memória”, da maior parte dos fenómenos de contágio.

Faz-se a simulação da propagação de uma doença infecciosa em casos práticos, propostos na literatura da área, procurando a possibilidade de inserir as cadeias de Markov no contexto da modelação.

Analisa-se também a possibilidade de utilização das cadeias de Markov em modelos epidemiológicos bem conhecidos como é o caso dos modelos SIS e SIR.

Analisa-se as vantagens e desvantagens da utilização de cadeias de Markov do ponto de vista computacional. Os algoritmos são implementados computacionalmente com recurso ao software *Matlab*[®], explorando técnicas que favoreçam a eficiência do processo de cálculo.

As implementações computacionais são testadas em problemas práticos de maneira a obter resultados numéricos que são comparados com as soluções obtidas com os modelos determinísticos. Para a obtenção das soluções dos modelos determinísticos implementam-se métodos numéricos, como por

exemplo o método de Runge-Kutta de quarta ordem, que permitem a resolução dos sistemas de equações diferenciais ordinárias que modelam a dinâmica do processo de contágio.

1.2 Organização do Relatório

No segundo capítulo deste projeto faz-se uma breve introdução à epidemiologia matemática. Introduce-se alguns dos modelos matemáticos mais utilizados no estudo de epidemias. Começa-se por descrever alguns conceitos básicos de epidemiologia. Depois são descritos os principais modelos compartimentais existentes. Descrevem-se as abordagens determinísticas e estocásticas, dando ênfase às diferenças existentes entre elas e apresentando o exemplo do modelo compartimental SIR. Ainda no capítulo 2 são apresentados os métodos de Monte Carlo e das cadeias de Markov.

O capítulo 3 incide sobre a simulação da propagação de uma infecção numa enfermaria hospitalar. Numa primeira fase faz-se a modelação estocástica através de técnicas de simulação aleatória, genericamente designadas por método de Monte Carlo. Testam-se os efeitos dos diferentes parâmetros da modelação, como por exemplo a taxa de contágio, a taxa de mobilidade e a vacinação. Numa segunda abordagem, estuda-se a possibilidade de modelar este problema com recurso ao método das cadeias de Markov. Em ambas as abordagens apresentam-se os resultados numéricos das simulações obtidas.

No capítulo 4 explora-se a possibilidade de incluir as cadeias de Markov em modelos epidemiológicos, nomeadamente nos modelos compartimentais SIS (Suscetível - Infecioso - Suscetível) e SIR (Suscetível - Infecioso - Re-

cuperado). Apresentam-se as formulações determinísticas destes modelos e descrevem-se os principais passos das correspondentes implementações estocásticas com recurso às cadeias de Markov. São igualmente apresentados os resultados numéricos obtidos com estes modelos. A validação é feita através da confrontação com resultados obtidos com os modelos determinísticos.

As principais conclusões observadas ao longo do projeto são apresentadas no capítulo 5, juntamente com algumas observações e considerações finais sobre o trabalho realizado.

Capítulo 2

Modelação matemática de epidemias

Neste capítulo faz-se uma pequena introdução à epidemiologia matemática, apresentam-se as principais técnicas utilizadas para modelar o contágio pessoa a pessoa e descrevem-se alguns modelos epidémicos juntamente com os principais parâmetros que condicionam a evolução de um surto epidémico.

2.1 Conceitos básicos de epidemiologia

A transmissão de uma doença, nada é mais do que a transferência de um agente etiológico ou patogénico de uma fonte de infeção para um novo hospedeiro suscetível. Essa transmissão, também denominada de contágio, pode ocorrer de forma direta ou indireta [4].

Para entender os modelos epidemiológicos é necessário conhecer o significado de alguns parâmetros envolvidos no estudo das epidemias.

- **Suscetível**, indivíduo que pode contrair uma doença infecciosa se tiver um contacto adequado com um indivíduo infeccioso. É representado pela letra **S** [4,5].
- **Infetado**, indivíduo que foi contagiado. Neste trabalho considera-se também que o infetado torna-se, imediatamente após o contágio, capaz de infetar outro indivíduo, isto é, infeccioso. É representado pela letra **I**.
- **Recuperado**, indivíduo que foi anteriormente infetado mas que recuperou desse estado e conseqüentemente não pode infetar mais ninguém. É representado pela letra **R** [4,5].
- **Quarentena**, indivíduos que se encontram separados dos outros de modo a evitar a disseminação da infeção. É representado pela letra **Q** [5].
- **O numero de reprodução básico**, R_0 , é o principal parâmetro utilizado em epidemiologia. Representa o número médio de infeções causadas por um individuo infetado, quando este é introduzido numa população composta exclusivamente por indivíduos suscetíveis (não possuem qualquer imunidade à doença). Este número procura mostrar a capacidade da doença se reproduzir ao longo do tempo e é fundamental para o estudo da dinâmica do hospedeiro e do patógeno. Serve como um parâmetro limite que prevê se a infeção se espalhará ou não [7,8].

Em geral, se $R_0 > 1$ significa que o número de infetados aumentará produzindo uma epidemia, se $R_0 \leq 1$ a transmissão será pouco eficiente e não

haverá epidemia, e por último se $R_0 = 0$ cada indivíduo infetado não contagiará a mais ninguém e logo não haverá epidemia.

- **Tamanho da epidemia**, é o número total de indivíduos infetados durante uma epidemia. É uma medida quantitativa muito importante, relacionando-se de forma direta com os custos provocados por uma epidemia [7].
- **Intervalo de série**, é o tempo decorrido entre o aparecimento de um caso de infeção e o seguinte [7].
- **Incidência**, é o número de casos novos de uma infeção durante um período específico de tempo [7].
- **Infeciosidade**, é a capacidade de um agente infeccioso provocar uma infeção noutra indivíduo [7]. A infeciosidade exprime-se em percentagem através de:

$$\text{Infeciosidade} = \frac{N^{\circ} \text{ de infetados}}{N^{\circ} \text{ de suscetíveis}} \times 100\%.$$

2.2 Modelos compartimentais

O nome compartimental vem do facto de que os indivíduos da população em estudo se encontram divididos em classes (ou compartimentos) estanques que representam os vários estados possíveis da doença, como por exemplo: suscetível, infetado e recuperado. Parte do pressuposto que um indivíduo só se pode encontrar num dos compartimentos. A classificação dos indivíduos nas várias classes depende das características que esses apresentam e que sejam relevantes, relativamente à infeção sob estudo. Deve-se pois ter em conta

que, em cada unidade de tempo, a soma de todos os indivíduos existentes nos vários compartimentos corresponde à dimensão da população, normalmente representada pela letra N . Quanto mais detalhado for o estudo maior será o numero de estados considerados [5, 8].

Existe uma grande diversidade de modelos epidemiológicos. Esta diversidade deve-se ao facto dos modelos se tentarem moldar às características da doença contagiosa [5, 11].

Um dos modelos compartimentais mais simples como já foi referido é o modelo SIR (Suscetível - Infetado - Recuperado) foi proposto por Kermack e McKendrick, em 1927. Este modelo baseia-se no facto dos indivíduos de uma população poderem passar sucessivamente por estágios de suscetibilidade, infeção e recuperação no qual a imunidade é permanente, ou seja, para o resto da vida. Isto é uma boa aproximação quando a mortalidade pela doença é baixa e/ou o tempo da epidemia é curto em termos demográficos. O modelo SIR é bastante aplicado na modelação de doenças infecciosas mais frequentes na infância, tais como, rubéola, varicela, sarampo [5, 8, 11]. Neste tipo de modelo a população em estudo é dividida em: suscetíveis, S , são os que podem contrair a doença, os infetados, I , que são os que se encontram doentes e podem propagar a infeção e os recuperados, R , que representam as pessoas que já contraíram a infeção e por isso adquiriram a imunidade.

Uma variante ao modelo SIR consiste no SIRS (Suscetíveis - Infetados - Recuperados - Suscetíveis) em que o indivíduo perde a imunidade passado algum tempo.

Um dos modelos compartimentais mais conhecido consiste no modelo SIS (Suscetíveis - Infetados - Suscetíveis). Este tipo de modelo é apropriado

para várias doenças causados por agentes bacterianos. Neste modelo são considerados dois compartimentos, os suscetíveis e os infetados. No grupo dos suscetíveis encontram-se todos os indivíduos que podem contrair a infeção, e no grupo dos infetados encontram-se os indivíduos que estão contaminados e podem transmitir a infeção. Neste tipo de modelo os indivíduos depois de recuperarem não se tornam imunes podendo assim voltar a contrair a infeção.

Nos modelos SIQS (Suscetíveis - Infetados - Quarentena - Suscetíveis) e SIQR (Suscetíveis - Infetados - Quarentena - Suscetíveis - Recuperados) introduz-se o compartimento de quarentena (Q). São modelos indicados para simular o efeito de medidas de controlo de epidemias como é o caso do isolamento de indivíduos infecciosos.

Em [5] e [11] são descritos os principais modelos compartimentais de forma sucinta e as suas aplicações mais frequentes.

2.3 Ponto de vista determinístico e estocástico

Os modelos compartimentais podem ser implementados tendo em conta metodologias determinísticas ou estocásticas. Ambas as metodologias são importantes na modelação epidemiológica. Assim, é preciso compreender a relação existente entre esses dois tipos de modelos e consequentemente entre os resultados obtidos utilizando cada um deles. Cada um apresenta as suas vantagens e desvantagens. Com os modelos determinísticos obtêm-se resultados precisos enquanto que com os modelos estocásticos obtêm-se resultados válidos estatisticamente.

A principal diferença entre estes dois tipos de modelos reside no facto de

num modelo determinístico ser possível controlar os fatores que intervêm no estudo do processo e por isso, é possível prever com exatidão os resultados, já no modelo estocástico isso não acontece porque não é possível controlar estes mesmos fatores e conseqüentemente não é possível prever um único resultado, ou seja, cada um dos resultados possíveis é gerado a partir de uma função de probabilidade [7]. Num modelo matemático determinístico num contexto epidemiológico um único indivíduo pode causar uma epidemia, enquanto que num modelo estocástico existe a possibilidade do surto contagioso se extinguir sem provocar uma epidemia [7]. A solução apresentada por um modelo determinístico representa uma das várias soluções possíveis apresentadas pelo modelo correspondente estocástico.

2.3.1 Diferenças entre modelos determinísticos e estocásticos

- Os modelos determinísticos utilizam um sistema de equações diferenciais.
- Os modelos estocásticos são formulados com base em variáveis aleatórias.
- A solução obtida através de um modelo determinístico é geralmente uma função de tempo ou espaço e é dependente dos dados iniciais.
- A solução de um modelo estocástico é uma distribuição de probabilidade para cada uma das variáveis aleatórias.

- Os modelos estocásticos capturam a variabilidade inerente às populações pelo que são mais realistas.
- Os modelos determinísticos são fáceis de implementar computacionalmente qualquer que seja a dimensão da população estudada.
- Os modelos estocásticos são muito exigentes do ponto de vista computacional pelo que são sobretudo utilizados quando se estuda pequenas populações.

2.3.2 Modelo SIR determinístico

O modelo SIR foi proposto em 1927 por Kermack e McKendrick. Neste modelo assume-se que os indivíduos podem ser suscetíveis, infetados ou recuperados [5, 9], e considera-se que a população em estudo se mistura de forma homogénea. Assim, no modelo epidémico SIR existe um sentido único com os indivíduos inicialmente suscetíveis a poderem ser infetados e, consequentemente, desenvolvem imunidade entrando posteriormente para a classe dos recuperados, tal como se pode observar no diagrama da Figura 2.1.

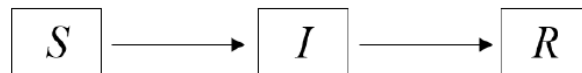


Figura 2.1: Diagrama do modelo SIR.

A dinâmica de evolução do número de indivíduos em cada classe é dada pelo seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = -\frac{\tau}{N}SI \\ \frac{dI}{dt} = \frac{\tau}{N}SI - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I \end{array} \right. \quad (2.1)$$

A primeira equação do sistema (2.1) descreve a evolução ao longo do tempo da quantidade de suscetíveis na população, enquanto que a segunda descreve a evolução do número de infetados e a terceira a evolução do número de recuperados. Neste sistema τ representa a taxa de transmissão ou de contágio da doença, que determina o número médio de contactos entre os suscetíveis e os infetados por unidade de tempo, e γ representa a taxa de recuperação, ou seja, o número de indivíduos que recuperam por unidade de tempo. Neste modelo a população tem dimensão constante N em cada unidade de tempo, sendo o número total de indivíduos dado por $N = S(t) + I(t) + R(t)$. Este modelo não contempla a dinâmica populacional, ou seja, não são considerados nem os nascimentos nem as mortes [5, 7, 10].

Dados τ e γ , existe um número crítico de suscetíveis para a ocorrência de uma epidemia. Se $S(0) = S_0$ for o número inicial de suscetíveis a condição para ocorrer epidemia é $s_0 > \gamma N / \tau$. Este resultado fundamenta-se em dois pontos :

1. Um individuo infetado, em média, permanecerá infeccioso por um período de tempo $1/\gamma$.
2. O número de suscetíveis que serão infetados por um infeccioso, por unidade de tempo, é τS .

Consequentemente, o número total de infetados produzido por um infetado

será $\tau S / (N\gamma)$. Quando existe apenas um indivíduo infetado na população, esta grandeza é também conhecida como número de reprodução básica, e é representado por R_0 . Assim para que esse infetado consiga provocar uma epidemia numa população de suscetíveis tem de se verificar que

$$\tau S_0 / (N\gamma) > 1 \tag{2.2}$$

Como $R_0 = \frac{\tau}{\gamma}$ para $S_0 \approx N$ a condição necessária para a existência de epidemia é expressa por $R_0 > 1$.

2.3.3 Modelo SIR estocástico

Numa população homogénea onde os indivíduos se misturam uniformemente uns com os outros, a dimensão do surto epidémico prevista pelos métodos determinísticos é definida pelo número básico de reprodução R_0 e pelo período de infeção $1/\gamma$, não havendo incerteza ou aleatoriedade no número final de infetados. Contudo, em alguns casos, isto contradiz a realidade. Por exemplo, a introdução numa comunidade de um pequeno número de infetados pode não ter necessariamente por consequência um grande surto (mesmo que $R_0 > 1$). Tal situação pode ocorrer, por exemplo, se os infeciosos se isolarem do resto da comunidade ou, por sorte, se os seus contactos ocorrerem apenas com indivíduos imunes. Este exemplo ilustra a necessidade de formulação de modelos de natureza estocástica.

Muitos processos biológicos possuem elementos de incerteza. Um exemplo muito interessante é o período de contágio da gripe. Sabemos que ocorre de um até cinco dias após o início dos sintomas, contudo, não se pode prever o

tempo exato em que um indivíduo infetado pode contagiar os demais suscetíveis numa população. Sendo assim é necessário incorporar esta aleatoriedade ou estocasticidade no cálculo matemático [10].

Na versão estocástica do modelo SIR, as variáveis contínuas presentes no modelo determinístico são substituídas por variáveis aleatórias discretas, e as taxas τ e γ são substituídas por probabilidades. Apesar da versão SIR estocástica ser diferente da versão determinística, é possível estabelecer uma comparação entre ambas. Informações úteis sobre o modelo estocástico podem ser obtidas a partir do modelo determinístico correspondente [7, 10].

O modelo estocástico e o determinístico diferem-se principalmente no processo de extinção. Por exemplo, no modelo SIR determinístico, uma epidemia nunca se extingue completamente em um período de tempo limitado. O número de infetados diminui exponencialmente e chega a zero somente no infinito. Contrariamente, no modelo estocástico uma epidemia pode extinguir-se, ou seja, o número de infetados pode tornar-se zero num espaço finito de tempo [10].

No modelo SIR estocástico um indivíduo infetado tem contato com outro indivíduo de forma aleatória e nesse contacto a doença pode ser transmitida com uma probabilidade τ . Contrariamente aos métodos determinísticos que têm em conta um número fixo de contactos por cada infetado, os métodos estocásticos levam em conta todos os contactos possíveis de suceder. Devido a existência das variáveis de incerteza nos processos estocásticos, mesmo mantendo todos os parâmetros iguais, a cada avaliação (ou simulação da evolução do contágio na população) obtêm-se resultados diferentes [5, 7].

No modelo SIR estocástico a variação no número de suscetíveis (S), in-

fetados (I) e recuperados (R) ao longo do tempo é assim obtida através de simulações aleatórias que têm em conta as probabilidades de ocorrência dos eventos que afetam os seus números.

2.4 Método de Monte Carlo

O método de Monte Carlo é uma ferramenta matemática geralmente utilizada em diversos ramos da ciência e da engenharia para simular problemas que podem ser representados por processos estocásticos. É um exemplo de uma simulação estocástica que envolve avaliar inúmeras vezes o mesmo modelo, gerando de cada vez um número aleatório para cada parâmetro descrito de acordo com uma determinada distribuição de probabilidades. As sucessivas repetições deste procedimento permitem analisar em termos probabilísticos as várias ocorrências possíveis [5, 12].

Pelo fato de as simulações por esse método estarem baseadas em eventos que ocorrem aleatoriamente e, ainda, por terem uma similaridade com jogos de azar, durante o Projeto Manhattan na Segunda Guerra Mundial, Ulam e Von Neumann denominaram esta metodologia por “Monte Carlo”, fazendo referência à famosa cidade do Mônaco conhecida mundialmente como a capital dos jogos de azar [12].

O Método de Monte Carlo (MMC) pode ser descrito como um método estatístico, no qual se utiliza uma sequência de números aleatórios para a realização de uma simulação. Simulações estatísticas contrastam com métodos convencionais de discretização, que são tipicamente aplicados em sistemas de equações diferenciais parciais ou ordinárias que descrevem o processo físico.

Em muitas aplicações práticas do MMC, o processo físico é simulado diretamente, sem necessidade de se descreverem as equações matemáticas que representam o comportamento do sistema, sendo que o único requisito necessário é que o processo físico possa ser descrito por funções densidades de probabilidade (PDF, do inglês probability density functions), que delinham o processo físico do fenómeno observado [12, 13].

Para implementar o modelo SIR estocástico através do método de Monte Carlo consideramos uma comunidade fechada, homogénea e uniformemente misturada com N indivíduos. Aqui, $S(t)$, $I(t)$ e $R(t)$ representam o número de indivíduos suscetíveis, infetados e recuperados, respetivamente, no tempo t . Se no tempo $t = 0$ houver um número m de infetados, então $S(0) = N - m$, $I(0) = m$, e $R(0) = 0$. Os indivíduos infetados têm contactos (adequados à transmissão da doença) com outros indivíduos aleatoriamente no tempo, de acordo com um processo de Poisson com taxa de contágio τ . Cada contacto é feito com um indivíduo da comunidade selecionado aleatoriamente. Qualquer suscetível que tenha esse contacto torna-se imediatamente infetado e começa a propagar a doença de acordo com as mesmas regras. Os períodos de contágio são independentes e seguem uma distribuição exponencial com média $1/\tau$.

Num cenário mais realístico, os indivíduos tendem a ter diferentes tipos de contactos com os outros indivíduos. Assim, o aperfeiçoamento deste modelo consiste em considerar uma população que não está uniformemente misturada, em que um indivíduo pode ter diferentes taxas médias de contacto conforme o grupo a que o indivíduo contactado pertence. Pois a maior parte dos indivíduos tende a contactar com maior intensidade apenas um grupo

restrito de outros indivíduos.

O modelo SIR estocástico implementado através do método de Monte Carlo permite obter as probabilidades de ocorrer um pequeno ou grande surto epidêmico. No caso de um grande surto permite prever o número total de indivíduos infectados, a duração do surto e o momento em que a epidemia atinge o número máximo de infectados. Para tal é necessário repetir um elevado número de vezes a simulação da propagação da infecção, de acordo com a dinâmica acima descrita, e fazer a distribuição de probabilidades de cada uma destas variáveis. É necessário fazer um grande número de simulações para que o histograma ou diagrama de frequências estabilize e assim corresponda a distribuição de probabilidades. Desta forma a aplicação do método de Monte Carlo pode necessitar de muito tempo de execução assim como elevados recursos computacionais, tanto maiores quanto maior for a dimensão da comunidade. Assim sendo a implementação deste método exige uma grande eficiência computacional, sendo necessário minimizar o número de cálculos assim como os recursos de memória do computador.

2.5 Cadeias de Markov

Um processo de Markov é um processo estocástico, onde a probabilidade de migração de um estado para outro, não depende dos estados passados mas simplesmente do estado presente. Este tipo de processo estocástico também é denominado de “*memoryless process*” ou “processo sem memória”. Se o espaço de estados é discreto ou numerável, então o modelo de Markov é denominado de cadeia de Markov [6, 16]. Como muitos dos processos de

contágio possuem estas características, as cadeias de Markov são utilizadas na modelação estocástica de epidemias. De seguida apresentam-se algumas das principais propriedades das cadeias de Markov.

Considera-se um processo estocástico discreto $\{X_t : t = 0, 1, 2, \dots\}$ que assume um número finito ou infinito numerável de estados, em que X_t representa uma variável aleatória do estado do sistema no instante de tempo t .

O processo diz-se Markoviano ou de Markov se:

$$P\{X_{t+1} | X_0, X_1, \dots, X_t\} = P\{X_{t+1} | X_t\} \quad (2.3)$$

Admite-se que existe uma probabilidade fixa $P_{i,j}$ do processo transitar para o estado i a partir do estado j , ou seja:

$$P_{i,j} = P[X_{t+1} = i | X_t = j], t \geq 0 \quad (2.4)$$

O processo estocástico é denominado por cadeia de Markov se:

$$\begin{aligned} P\{X_{t+1} = i | X_t = j, X_{t-1} = j_{t-1}, X_{t-2} = j_{t-2} = j_{t-2}, \dots, X_0 = j_0\} \\ = P\{X_{t+1} = i | X_t = j\} \end{aligned} \quad (2.5)$$

A propriedade Markoviana é interpretada como, a probabilidade condicional de qualquer estado futuro, conhecidos os estados do presente e do passado, é independente dos estados do passado, ou seja, para conhecermos os estados do futuro só precisamos conhecer os estados do presente.

As probabilidades condicionais $P_{i,j}$, com $i, j \geq 0$, são chamados de probabilidade de transição (a um passo) [6]. Como consequência destas probabilidades representarem todas as probabilidades de transição a partir do estado

j , tem-se que

$$\sum_i P_{ij} = 1. \quad (2.6)$$

Uma cadeia de Markov pode ser discreta ou contínua no tempo. Para cada situação, num dado instante t , a variável aleatória $X(t)$ possui uma função de probabilidade ou uma função densidade de probabilidade conforme o caso seja discreto ou contínuo [18], respetivamente:

- Caso discreto - $P\{X(t) = i\} = p_i(t), i \in \{0, 1, 2, \dots\}$.
- Caso contínuo - $P\{X(t) \in [a, b]\} = \int_a^b p(x, t) dx$.

Numa cadeia de Markov discreta no tempo considera-se que o tempo é discreto

$$t \in \{0, \Delta t, 2\Delta t, \dots\}$$

e que a variável aleatória é discreta

$$X(t) \in \{0, 1, 2, \dots, q\}.$$

Numa cadeia de Markov contínua no tempo, considera-se que o tempo é contínuo

$$t \in [0, \infty]$$

e que a variável aleatória é discreta

$$X(t) \in \{0, 1, 2, \dots, q\}$$

Para uma exposição sobre modelos estocásticos em tempo contínuo, ver

[21].

Se as probabilidades de transição não dependem do instante t a cadeia é dita homogénea, ou seja, as probabilidades de transição não mudam ao longo do tempo [17]. Neste trabalho serão apenas consideradas cadeias de Markov homogéneas e discretas no tempo.

2.5.1 Matriz de transição

As cadeias de Markov podem ser representadas graficamente, através do diagrama de transição de estados, ou através da matriz de transição P , que contém todas as probabilidades de transição entre estados num determinado período de tempo. No diagrama de transição cada estado é representado por um ponto e cada linha que liga dois pontos representa uma transição possível, de acordo com uma certa probabilidade, entre dois estados num determinado período. Na matriz P , cada coluna j representa um possível estado atual e cada linha i representa um possível estado futuro. Na matriz P , a ordenação dos estados atuais por coluna deve ser igual à ordenação dos estados futuros por linha [6].

Num processo Markoviano com q estados possíveis a matriz de transição P tem dimensão $q \times q$ e é dada por

$$P = \begin{bmatrix} p_{1,1} & p_{1,2} & \cdots & p_{1,q} \\ p_{2,1} & p_{2,2} & \cdots & p_{2,q} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{q,1} & p_{q,2} & \cdots & p_{q,q} \end{bmatrix}$$

onde as entradas da matriz P satisfazem as seguintes condições:

- $p_{ij} \geq 0$.
- $\sum_i p_{ij} = 1$, para todo o $j = 0, 1, 2, \dots, q$.

Dado o vetor

$$x_0 = [P\{X_{t_0} = 1\}, P\{X_{t_0} = 2\}, \dots, P\{X_{t_0} = q\}]^T$$

que representa o estado inicial do processo, isto é, contém as probabilidades da variável aleatória se encontrar em cada um dos q estados no tempo t_0 , as probabilidades do processo se encontrar em cada um dos estado no tempo seguinte, $t_1 = \Delta t$, são dadas pelo vetor

$$x_1 = Px_0. \tag{2.7}$$

Da mesma forma, o vetor das probabilidades associadas a cada um dos estados no tempo $t_2 = 2\Delta t$ é dado por

$$x_2 = Px_1 = P(Px_0) = P^2x_0. \tag{2.8}$$

Assim, facilmente se verifica que o estado do processo no tempo $t_k = k\Delta t$ é dado pelo vetor

$$x_k = Px_{k-1} = P^kx_0. \tag{2.9}$$

2.5.2 Obtenção das probabilidades de transição

A obtenção das probabilidades de transição entre os estados é muito importante nas cadeias de Markov [6]. A probabilidade de transição de um estado

j para o outro i , em n passos define-se como:

$$p_{ij}^n = P \{X(t+n) = i \mid X(t) = i\} = P \{X(n) = i \mid X(0) = j\}, \quad (2.10)$$

$$\forall t = 0, 1, 2, \dots \forall i, j \in X.$$

Para obter o valor de p_{ij}^n podemos optar por dois métodos:

1. Calcular a probabilidade de cada um dos caminhos que, partindo do estado inicial j , conduz ao estado pretendido i em exatamente n passos e somar as probabilidades obtidas para todos estes caminhos. Esta metodologia é pouco eficaz quando se trata de cadeias com muitos estados ou quando n é elevado [6].
2. Calcular o elemento ij da n -ésima potência da matriz de transição, P^n definida na equação (2.9). Este método é bastante eficiente, contudo é muito exigente do ponto de vista computacional quando P é de grandes dimensões, pois exige n multiplicações matriz-matriz [6].

2.5.3 Classificação dos estados das cadeias de Markov

Nesta subsecção descrevem-se os estados possíveis de uma cadeia de Markov e suas propriedades, com base nas exposições apresentadas em [15, 16].

Estados acessíveis

Um estado i diz-se acessível ou alcançável do estado j se:

- existe $n \geq 0$ tal que $p_{ij}^n > 0$, ou seja, se for possível chegar ao estado i a partir do estado j num número finito de etapas (ou passos de tempo) n .

Estados comunicantes

Um estado i diz-se comunicante com o estado j se o estado i é alcançável a partir do estado j e o estado j é alcançável a partir do estado i . A relação de comunicação entre os estados é uma relação de equivalência satisfazendo as seguintes condições:

- Reflexiva: Todo o estado i se comunica com ele mesmo, $(i \leftrightarrow i)$, pois $P_{ii}^0 = 1$.
- Simétrica: Se o estado i se comunica com o estado j , logo o estado j também se comunica com o estado i , $(i \rightarrow j) \Rightarrow (j \rightarrow i)$.
- Transitória: Se o estado i comunica-se com o estado j e o estado j por sua vez comunica-se com o estado k , então o estado i também comunica-se com o estado k , $(i \rightarrow j) (j \rightarrow k) \Rightarrow (i \rightarrow k)$.

Se dois estados comunicam-se entre si, diz-se que pertencem a mesma classe, logo, se todos os estados são comunicantes entre si, todos os estados pertencem a uma única classe, sendo neste caso a cadeia de Markov irredutível.

Estados transitórios

Um estado é dito temporário ou transitório, se entrando nesse estado, o processo pode nunca retornar novamente para este estado. Portanto, o estado

j é transitório se e só se existe um estado i , tal que ($i \neq j$) que é alcançável a partir do estado j , mas não o contrário, isto é, o estado j não é alcançável a partir do estado i .

Estados recorrentes

Um estado é recorrente se entrando neste estado o processo inevitavelmente irá retornar para esse estado. Portanto, um estado só é recorrente se não for transitório.

Considere-se f como sendo a probabilidade de que começando no estado i a cadeia de Markov retorne a esse mesmo estado:

$$f = P(\exists n > 0 \mid X_n = i \mid X_0 = i).$$

Se $f = 1$ o estado é recorrente, mas se $f < 1$ o estado é transiente. Assim, o estado i é recorrente se $\sum_{n=1}^{\infty} P_{ii}^n = \infty$ e é transitório se $\sum_{n=1}^{\infty} P_{ii}^n < \infty$.

Estados absorventes

Um estado é dito absorvente se entrando nesse estado, o processo nunca irá deixar esse estado. Um estado i é absorvente se e só se $P_{ii} = 1$. Logo pode-se dizer que um estado absorvente é um caso especial de um estado recorrente.

Assim, podemos afirmar que:

1. Todo o estado absorvente é recorrente.
2. Todo o estado absorvente pertence a uma classe única. $C = \{i\} \Rightarrow i$ é absorvente.

3. Numa cadeia de Markov um conjunto de estados forma uma classe C , se quaisquer que forem estes estados eles sejam comunicantes. Portanto, se existirem duas classes para uma cadeia de Markov, então elas são disjuntas ($C_1 \cap C_2 = \emptyset$) ou idênticas ($C_1 \equiv C_2$).

Capítulo 3

Modelação do contágio infeccioso numa enfermaria hospitalar

Neste capítulo será estudado um caso específico proposto em [14] que consiste numa enfermaria hospitalar com $n \times m$ pacientes. Cada paciente encontra-se numa cama, estando as camas dispostas na forma matricial retangular com n linhas e m colunas. Supondo que o paciente que se encontra na cama na posição: $m/2, n/2$, da enfermaria é portador de uma doença infecciosa que pode ser transmitida apenas aos pacientes das camas vizinhas com uma probabilidade dada por τ . Considera-se também a possibilidade dos pacientes ocuparem camas diferentes de um dia para o outro e de alguns deles estarem vacinados.

Sendo assim podemos dividir os nossos pacientes em três grupos distintos. Em cada dia t , $I(t)$ representa os pacientes infetados, $S(t)$ os pacientes que não foram nunca infetados, como $0 \leq I(t) \leq 1$ e $0 \leq S(t) \leq 1$ para $t \geq 0$ e $R(t)$ representa os pacientes que foram infetados mas já se encontram

recuperados, esta última grandeza pode ser dada pela expressão $R(t) = 1 - I(t) - S(t)$.

Dados os valores da taxa de transmissão τ , da taxa de mobilidade δ e taxa de vacinação μ , podemos obter, através de simulações, a variação da percentagem de infetados ao longo do tempo, ou seja, como será a propagação da infeção nos pacientes na enfermaria. Para o efeito faz-se a simulação através dos métodos apresentados no capítulo anterior, nomeadamente os métodos de Monte Carlo e das cadeias de Markov.

Estuda-se a propagação da doença em diferentes situações correspondentes a diferentes valores dos parâmetros utilizados na modelação, isto é, a taxa de contágio τ , a taxa de mobilidade δ e a taxa de vacinação μ . A enfermaria é constituída por 10×10 camas e o contágio apenas pode ser feito entre pacientes situados em camas vizinhas. Todos os resultados neste capítulo foram obtidos através do software *Matlab*[®].

3.1 Descrição do modelo de Monte Carlo

O método de Monte Carlo foi aplicado para estudar a propagação da infeção levando em conta as diferentes situações descritas nas secções 3.1.1, 3.1.2 e 3.1.3. Em cada caso fazem-se mil simulações e ordenam-se os resultados através de um histograma de maneira a analisar os resultados do ponto de vista probabilístico. Para a implementação do modelo no *Matlab*[®], foi considerada a enfermaria com 100 pacientes. A propagação da infeção na enfermaria foi modelada assumindo que um paciente uma vez infetado não poderá contrair a infeção novamente. Foram criadas variáveis que represen-

tam os pacientes eventualmente infetados, os pacientes infetados no dia t , os pacientes que se recuperaram da infecção no dia t e ficaram imunes, os pacientes suscetíveis no dia t , e os pacientes que foram vacinados no dia t . Sabendo que a infecção se inicia com um único indivíduo infetado, foi possível calcular o estado de cada um dos pacientes em cada instante seguinte, e obtendo-se o número total de infetados, suscetíveis, recuperados, vacinados. Fazendo as mil simulações, obtém-se assim a percentagem de infetados. Quanto mais frequente for um resultado, ou seja, um maior número de simulações corresponder a uma percentagem de infetados, maior será a probabilidade deste fenómeno ocorrer na população.

3.1.1 Propagação da infecção sem mobilidade e vacinação

Começa-se por analisar a evolução do surto contagioso dentro da enfermaria para o caso em que não há mobilidade (δ); em cada dia t os pacientes estão sempre na mesma cama. Considera-se também que nenhum deles está vacinado ($\mu = 0$). A enfermaria é constituída por 10×10 camas e o contágio apenas pode ser feito entre pacientes situados em camas vizinhas. Na Figura 3.1 encontram-se os resultados obtidos com as taxas de transmissão (contágio) de $\tau = 0,05$; $\tau = 0,1$; $\tau = 0,15$ e $\tau = 0,2$.

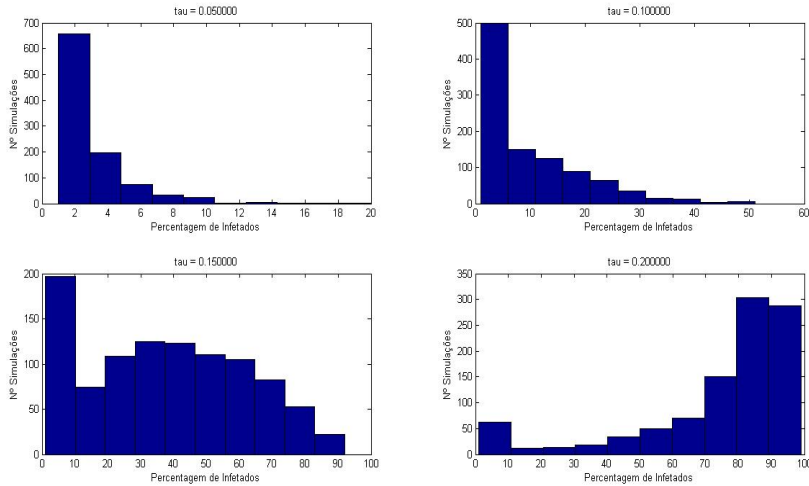


Figura 3.1: Efeito da taxa de contágio no número total de infetados. No eixo das ordenadas estão as percentagens da população infetada, no eixo das abscissas encontra-se o número de simulações. De cima para baixo e da esquerda para a direita apresentam-se respetivamente os gráficos correspondentes às taxas de contágio de $\tau = 0,05$; $\tau = 0,1$; $\tau = 0,15$ e $\tau = 0,2$.

Como seria de se esperar, a medida que se aumenta o valor da taxa de contágio de 0,05 para 0,2 há também um aumento na percentagem de infetados. Para $\tau=0,05$ em mais de 600 simulações obteve-se apenas 2% de infetados, enquanto que para $\tau=0,2$ em cerca de 300 simulações obteve-se uma percentagem de infetados de quase 90% da população. O facto da taxa de transmissão influenciar diretamente a percentagem de infeção da população valida também o modelo e a sua implementação computacional.

3.1.2 Propagação da infeção com mobilidade e sem vacinação

Na situação descrita no ponto 3.1 consideramos que os pacientes se encontram imóveis, contudo na maioria das situações as pessoas podem-se mover arbitrariamente. Geralmente nas enfermarias hospitalares os pacientes são movidos para outras camas por vários motivos. Sendo assim adicionamos uma outra variável, a mobilidade, obtendo os resultados mostrados nas Figuras 3.2 e 3.3.

Nas Figuras 3.2 e 3.3 podemos ver o histograma do número total de infectados para as mesma taxas de contágio consideradas na secção anterior, mas com a particularidade de existir mobilidade dos pacientes (taxa de mobilidade $\delta=0,01$ na Figura 3.2, e $\delta=0,05$ na Figura 3.3).

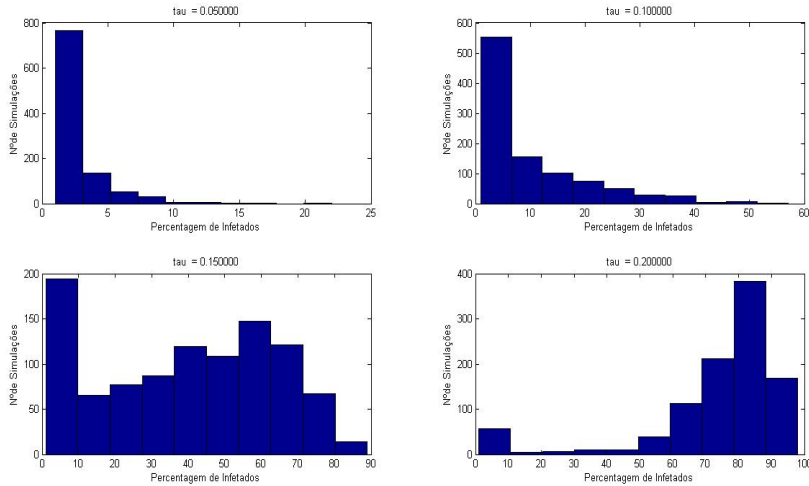


Figura 3.2: Efeito da taxa de mobilidade no número total de infetados. No eixo das ordenadas estão as percentagens da população infetada, no eixo das abcissas encontra-se o número de simulações. De cima para baixo e da esquerda para a direita apresentam-se respetivamente os gráficos correspondentes às taxas de contágio de $\tau = 0,05$; $\tau = 0,1$; $\tau = 0,15$ e $\tau = 0,2$. A taxa de mobilidade é $\delta=0,01$.

Na Figura 3.2 verifica-se a mesma tendência que na Figura 3.1, já que a percentagem de infetados aumenta com a taxa de contágio τ . A existência de mobilidade faz com que esse aumento seja ainda mais acentuado. Através da análise das Figuras 3.2 e 3.3 é possível observar que na Figura 3.2 para $\tau = 0,2$ em quase 400 simulações feitas obteve-se cerca de 90% de infetados, enquanto que na Figura 3.3 para o mesmo valor de taxa de contágio ($\tau = 0,2$) houve um aumento do número de simulações, quase 500, em que se obteve a mesma percentagem de infetados na população (cerca de 90%).

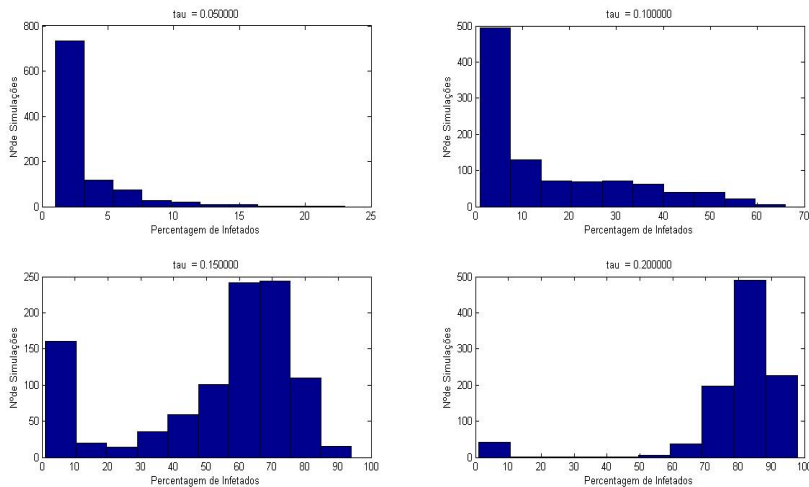


Figura 3.3: Efeito da taxa de mobilidade no número total de infetados. No eixo das ordenadas estão as percentagens da população infetada, no eixo das abcissas encontra-se o número de simulações. De cima para baixo e da esquerda para a direita apresentam-se respetivamente os gráficos correspondentes às taxas de contágio de $\tau = 0,05$; $\tau = 0,1$; $\tau = 0,15$ e $\tau = 0,2$. A taxa de mobilidade é $\delta=0,05$.

Sendo assim, podemos dizer que, quanto maior for a mobilidade dos pacientes maior será a probabilidade de mais pessoas serem contaminadas com a infeção.

3.1.3 Propagação da infeção com mobilidade e vacinação

Existe basicamente duas formas de conter uma epidemia ou pelos menos fazer com que se espalhe mais lentamente. Uma consiste na quarentena das pessoas infetadas, que consiste no isolamento desses mesmos pacientes. A

outra consiste na vacinação, que protege os indivíduos suscetíveis de serem infectados.

Neste trabalho simula-se o efeito da vacinação, considerando taxas de vacinação de $\mu=0,1$; $\mu=0,2$ e $\mu=0,3$ em simultâneo com a taxa de mobilidade de $\delta = 0,01$.

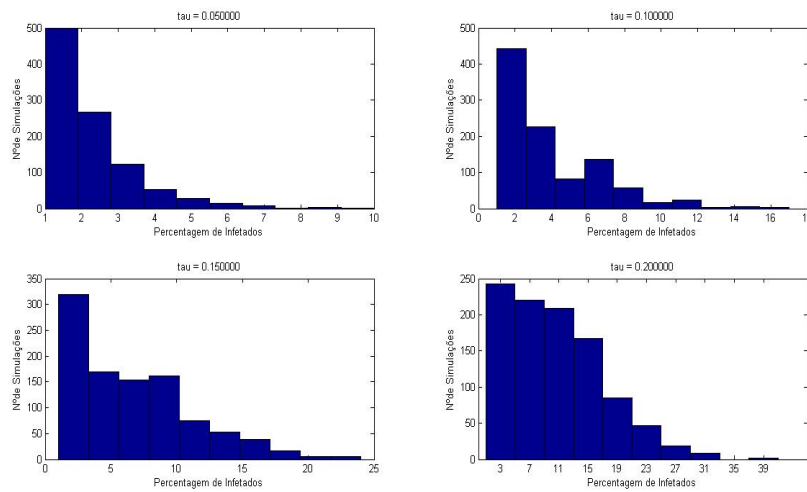


Figura 3.4: Efeito da taxa de vacinação no número total de infectados. No eixo das ordenadas estão as percentagens da população infectada, no eixo das abcissas encontra-se o número de simulações. De cima para baixo e da esquerda para a direita apresentam-se respetivamente os gráficos correspondentes às taxas de contágio de $\tau = 0,05$; $\tau = 0,1$; $\tau = 0,15$ e $\tau = 0,2$. A taxa de mobilidade é $\delta=0,01$ e a taxa de vacinação é $\mu = 0,1$.

Com uma taxa de vacinação $\mu = 0,1$ conseguimos observar uma diminuição na percentagem de infectados. Comparando a Figura 3.2 e a Figura 3.4 em que $\delta=0,01$ podemos ver que adicionando a vacinação diminuímos

drasticamente o número de infetados, sendo que para os mesmos valores de taxa de transmissão de 0,2 houve um decréscimo significativo na percentagem de infetados. A probabilidade de ocorrer infeção num grande número da população diminuiu consideravelmente para os valores mais baixos de taxa de transmissão.

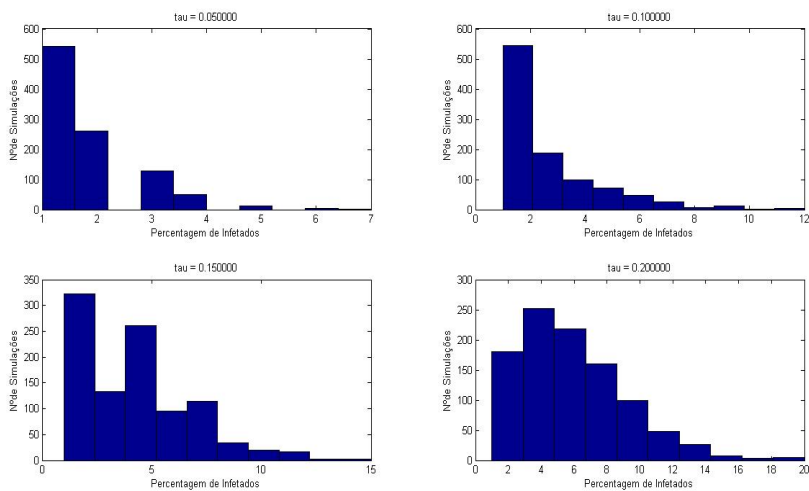


Figura 3.5: Efeito da taxa de vacinação no número total de infetados. No eixo das ordenadas estão as percentagens da população infetada, no eixo das abcissas encontra-se o número de simulações. De cima para baixo e da esquerda para a direita apresentam-se respetivamente os gráficos correspondentes às taxas de contágio de $\tau = 0,05$; $\tau = 0,1$; $\tau = 0,15$ e $\tau = 0,2$. A taxa de mobilidade é $\delta=0,01$ e a taxa de vacinação é $\mu=0,2$.

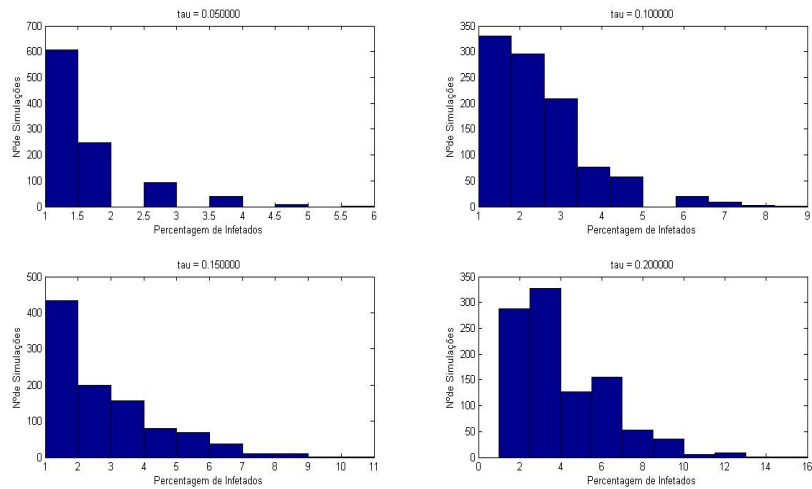


Figura 3.6: Efeito da taxa de vacinação no número total de infetados. No eixo das ordenadas estão as percentagens da população infetada, no eixo das abcissas encontra-se o número de simulações. De cima para baixo e da esquerda para a direita apresentam-se respetivamente os gráficos correspondentes às taxas de contágio de $\tau = 0,05$; $\tau = 0,1$; $\tau = 0,15$ e $\tau = 0,2$. A taxa de mobilidade é $\delta=0,01$ e a taxa de vacinação é $\mu=0,3$.

Nas Figuras 3.4, 3.5 e 3.6 podemos ver que aumentando o valor da taxa de vacinação há menos chance de ocorrer infeção numa percentagem elevada dos pacientes.

Com isso podemos concluir que a vacinação representa um fator de grande importância na prevenção de infeções e aumentando cada vez mais a taxa de vacinação é possível diminuir consideravelmente a propagação entre os pacientes.

3.2 Modelação através de cadeias de Markov

Uma vez que o processo de contágio é Markoviano, isto é, o estado seguinte depende apenas do atual, é possível modelá-lo através de cadeias de Markov. Considera-se a modelação da evolução de um surto infeccioso numa enfermaria com três pacientes, colocados em camas adjacentes. O modelo implementado baseia-se no SIR. Considera-se que o surto inicia-se com a infeção do paciente do “meio”, estando os dois outros pacientes suscetíveis de serem infetados com a taxa de contágio τ que se mantém constante ao longo do surto. Considera-se que dois pacientes não adjacentes não se podem contagiar mutuamente. Após contágio, cada paciente torna-se infeccioso durante dois dias. Terminado esse período o paciente passa ao estado recuperado, não podendo voltar a contrair a infeção.

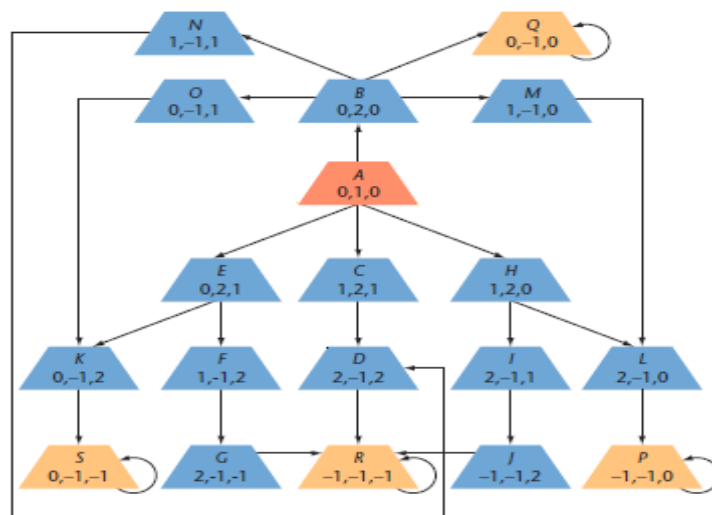


Figura 3.7: Diagrama de transição de estados [14].

Os estados em que cada paciente se pode encontrar são descritos através dos números -1, 0, 1 e 2, que correspondem respetivamente a recuperado, suscetível, infetado no primeiro dia e infetado no segundo dia. A Figura 3.7 representa o diagrama de transição de estados dos três pacientes. O estado inicial, representado pela letra A contém a tripla (0,1,0) que indica que o paciente da esquerda é suscetível, o do meio está infecioso no primeiro dia e o da direita está igualmente suscetível. O diagrama de transição mostra que existem 19 estados possíveis, representados pelas letras compreendidas entre A e S. As probabilidades de transição entre os diferentes estados serão analisadas na secção seguinte.

3.2.1 Matriz de transição

Tal como foi referido na secção 2.5, as probabilidades de transição entre os diferentes estados do sistema podem ser representado através da matriz de transição P . A transição entre estados é feita de um dia para o outro pelo que a cadeia de Markov aqui modelada é discreta. Em cada dia k o sistema é representado por um vetor x_k que contém as probabilidades do sistema se encontrar em cada um dos 19 estados: A, B, C, \dots, S . O vetor inicial x_0 contém 1 na primeira posição e zeros nas restantes (é o vetor e_1 correspondente à primeira coluna da matriz identidade). No dia seguinte, $k+1$, o vetor de estado é dado por $x_{k+1} = Px_k$. A matriz P é assim uma matriz quadrada de dimensão 19×19 , em que cada elemento p_{ij} , com $i = 1, \dots, 19$ e $j = 1, \dots, 19$, representa a probabilidade de transição do estado j para o estado i . Por exemplo, a probabilidade de transição do estado representado pela letra C para o estado representado pela letra D , no diagrama da Figura

3.7, é representada na matriz de transição por p_{43} .

Cada coluna representa as probabilidades de transição de um estado para os restantes estados existentes no diagrama da Figura 3.7. Em consequência, a matriz P é estocástica, a soma dos seus valores por coluna é 1. Para a determinação das probabilidades de transição entre estados deve-se ter em conta que a taxa de contágio é $\tau = 0,2$. Logo o contágio está associado a probabilidade de transição de τ e o não contágio a uma probabilidade de transição de $1 - \tau$. Essas probabilidades de transição foram calculadas dessa forma, devido ao facto, de se considerar o contágio de cada um dos pacientes como um acontecimento independente, ou seja, o contágio de um suscetível não depende do contágio do outro suscetível.

As probabilidades de transição do estado inicial A para os estados com ligação a este no diagrama 3.7 são:

$$A \rightarrow B = (1 - \tau)(1 - \tau) = (1 - 0,2)^2 = 0,64 \text{ (Posição } P_{21})$$

$$A \rightarrow C = \tau^2 = 0,2 = 0,04 \text{ (Posição } P_{31})$$

$$A \rightarrow E = (1 - \tau)\tau = (1 - 0,2)0,2 = 0,16 \text{ (Posição } P_{51})$$

$$A \rightarrow H = \tau(1 - \tau) = 0,2(1 - 0,2) = 0,16 \text{ (Posição } P_{81})$$

De A para B nenhum dos indivíduos das camas ao lado foi contagiado. Já na transição para C ambos foram contagiados. Na transição para E e H só um dos dois vizinhos foi contagiado. Sendo assim, podemos ver que, com uma taxa de contágio $\tau = 0,2$ a probabilidade de nenhum dos indivíduos suscetíveis serem contagiados é maior do que qualquer um dos outros casos possíveis. A probabilidade de ambos os suscetíveis serem contaminados é muito baixa.

A partir do estado B o sistema pode transitar para M, N, O e Q :

$$B \rightarrow M = \tau(1 - \tau) = 0,2(1 - 0,2) = 0,16 \text{ (Posição } P_{13,2})$$

$$B \rightarrow N = \tau^2 = 0,04 \text{ (Posição } P_{14,2})$$

$$B \rightarrow O = (1 - \tau)\tau = 0,16 \text{ (Posição } P_{15,2})$$

$$B \rightarrow Q = (1 - \tau)(1 - \tau) = (1 - \tau)^2 = 0,64 \text{ (Posição } P_{17,2})$$

Nas transições a partir do estado B aconteceu praticamente o mesmo que a partir de A . Sendo que a maior probabilidade encontrada foi de B para Q , onde nenhum dos suscetíveis foi contaminado, e a menor probabilidade foi de ambos os suscetíveis serem infetados.

A partir do estado E e do estado H existem dois cenários possíveis de acontecer, visto que, no estado E e no estado H um dos indivíduos antes suscetível se encontra agora no estado infetado, logo:

$E \rightarrow F = \tau = 0,2$ (Posição P_{65}), porque o indivíduo em E suscetível, em F passou para o estado infetado, sendo que ambos ficaram infetados.

$E \rightarrow K = (1 - \tau) = 0,8$ (Posição $P_{11,5}$), porque o indivíduo suscetível em E continuou suscetível em K .

$H \rightarrow I = \tau = 0,2$ (Posição P_{98}) porque o indivíduo em H suscetível, em I passou para o estado infetado, sendo que ambos ficaram infetados.

$H \rightarrow L = (1 - \tau) = 0,8$ (Posição $P_{12,8}$), porque o indivíduo suscetível em H continuou suscetível em L .

Nas transições de $C \rightarrow D$, $F \rightarrow G$, $K \rightarrow S$, $D \rightarrow R$, $I \rightarrow J$, $L \rightarrow P$, $M \rightarrow L$, $N \rightarrow D$ e $O \rightarrow K$ as probabilidades são todas iguais a 1, pois nestes casos a transição é certa. Por exemplo de $C \rightarrow D$, podemos ver que em C o indivíduo do meio, responsável pela transmissão da infecção, já se encontra no segundo dia da infecção e os outros ao lado, antes suscetíveis,

agora se encontram infetados e no primeiro dia de infeção. Logo o único fenómeno possível de ocorrer é D , onde agora o individuo do meio se encontra recuperado, e os outros dois se encontram no segundo dia de infeção.

As probabilidades de transição para as transições $P \rightarrow P$, $Q \rightarrow Q$, $R \rightarrow R$ e $S \rightarrow S$ são iguais a 1 porque representam os estados absorventes do sistema. A partir desses estados nenhum outro estado pode ser alcançado. Podemos observar que essas probabilidades correspondem aos quatro últimos valores da diagonal da matriz de transição P .

Os restantes valores foram colocados a zero devido ao facto, de não ocorrerem transições diretas entre esses mesmos estados. Em consequência, a matriz de transição é dada por

$$P = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0,64 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0,04 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0,16 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0,2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0,16 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0,2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0,8 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0,8 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0,16 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0,04 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0,16 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0,64 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

3.2.2 Propriedades da formulação matricial

Supondo que o sistema, constituído pelos possíveis estados de infeção dos três pacientes, é representado no primeiro dia pelo vetor de probabilidades x_0 , o estado do sistema no dia seguinte será dado por $x_1 = Px_0$. Como

$x_0 = [1 \ 0 \ \dots \ 0]^T$, pois no dia 1 inicia-se no estado A ($j = 1$), então

$$Px_0 = \begin{bmatrix} p_{1,1} \times 1 + & p_{1,2} \times 0 + & \dots + & p_{1,19} \times 0 \\ p_{2,1} \times 1 + & p_{2,2} \times 0 + & \dots + & p_{2,19} \times 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ p_{19,1} \times 1 + & p_{19,2} \times 0 + & \dots + & p_{19,19} \times 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} p_{1,1} \\ p_{2,1} \\ \vdots \\ p_{19,1} \end{bmatrix} = x_1 \quad (3.1)$$

O vetor x_1 representa as probabilidades da enfermaria estar em cada um dos estados descritos no diagrama no dia 2. Repetindo o processo obtém-se:

→ probabilidade de estar em cada um dos estados no dia 3

$$x_2 = Px_1 = P(Px_0) = P^2x_0. \quad (3.2)$$

→ probabilidade de estar em cada um dos estados no dia 4

$$x_3 = Px_2 = P(P^2x_0) = P^3x_0. \quad (3.3)$$

Em termos genéricos a probabilidade de estar em cada um dos estados no dia $k + 1$.

$$x_{k+1} = Px_k = P(P^{k-1}x_0) = P^kx_0 \quad (3.4)$$

A atualização do estado do sistema pode ser obtida de duas formas diferentes: $x_{k+1} = Px_k$ ou $x_{k+1} = P^kx_0$. Embora estas duas fórmulas sejam equivalentes do ponto de vista matemático, elas são bastante diferentes em termos de custos computacionais. Veja-se por exemplo o cálculo das probabilidades de estar em cada um dos estados no dia 3. Utilizando a forma

$Px_1 = P(Px_0)$ é necessário fazer duas multiplicações matriz - vetor, isto é, $2 \times 19 \times 19 = 2 \times 19^2$ multiplicações. Enquanto a segunda fórmula, P^2x_0 , implica fazer uma multiplicação matriz - matriz e uma multiplicação matriz - vetor, isto é, $19^2 \times 19 \times 19 + 19^2 = 19^4 + 19^2 = 19^2(19^2 + 1)$ multiplicações. É possível ver assim que se deve optar pela fórmula de recorrência $x_{k+1} = Px_k$ porque implica muito menos cálculos, uma vez que a multiplicação matriz - vetor é muito mais rápida do que a multiplicação entre matrizes.

Como foi possível observar na secção anterior, as entradas da matriz P são todas não negativas (e menores ou iguais a 1) uma vez que estas representam probabilidades. Por outro lado, a soma de cada uma das colunas de P é igual a 1. Em consequência destas duas propriedades, a matriz P é classificada como uma matriz estocástica (ou matriz de Markov).

Outra propriedade importante da matriz de transição P prende-se com o limite da sequência de vetores gerados pela recorrência $x_{k+1} = Px_k$. Como $x_{k+1} = Px_k = P^k x_0$, é de grande importância saber o que sucede à medida que $k \rightarrow \infty$, isto é, se esta sequência tende ou não para um vetor estacionário, que contém as probabilidades finais da enfermaria se encontrar em cada um dos 19 estados de infeção possíveis descritos no diagrama 3.7. Se representarmos o vetor do estado estacionário por z , este tem de verificar a igualdade $Pz = z$. Isto significa que o vetor estacionário z , no caso de existir é o vetor próprio da matriz P correspondente ao valor próprio 1. Para provar este resultado vamos mostrar em primeiro lugar que a sequência de vetores $x_{k+1} = P^k x_0$, para $k \rightarrow \infty$, converge para o vetor próprio associado ao valor próprio dominante e, em segundo lugar, que o valor próprio próprio dominante é 1.

Seja $\{\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \dots, \lambda_n\}$ o conjunto dos valores próprio da matriz P tal que $|\lambda_1| \geq |\lambda_2| \geq |\lambda_3| \dots \geq |\lambda_n|$ e $\{v_1, v_2, v_3, \dots, v_n\}$ o conjunto dos correspondentes vetores próprios. Escrevendo o vetor x_0 como combinação linear dos vetores próprios

$$x_0 = \alpha_1 v_1 + \alpha_2 v_2 + \alpha_3 v_3 + \dots + \alpha_n v_n \quad (3.5)$$

com $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \dots, \alpha_n$ os coeficientes não nulos dessa combinação linear. Verifica-se que

$$P^k x_0 = P^k (\alpha_1 v_1 + \alpha_2 v_2 + \alpha_3 v_3 + \dots + \alpha_n v_n) \quad (3.6)$$

como $P^k v_i = \lambda_i^k v_i$, para $i = 1, \dots, n$, tem-se

$$\begin{aligned} P^k x_0 &= \alpha_1 \lambda_1^k v_1 + \alpha_2 \lambda_2^k v_2 + \alpha_3 \lambda_3^k v_3 + \dots + \alpha_n \lambda_n^k v_n \\ P^k x_0 &= \lambda_1^k \left(\alpha_1 v_1 + \alpha_2 \frac{\lambda_2^k}{\lambda_1^k} v_2 + \alpha_3 \frac{\lambda_3^k}{\lambda_1^k} v_3 + \dots + \alpha_n \frac{\lambda_n^k}{\lambda_1^k} v_n \right) \\ P^k x_0 &= \lambda_1^k \left(\alpha_1 v_1 + \alpha_2 \left(\frac{\lambda_2}{\lambda_1} \right)^k v_2 + \alpha_3 \left(\frac{\lambda_3}{\lambda_1} \right)^k v_3 + \dots + \alpha_n \left(\frac{\lambda_n}{\lambda_1} \right)^k v_n \right). \end{aligned} \quad (3.7)$$

Como λ_1 é o maior dos valores próprios em módulo, à medida que $k \rightarrow \infty$, verifica-se que $\left(\frac{\lambda_j}{\lambda_1} \right)^k \rightarrow 0$, para $j = 2, 3, 4, \dots, n$, e consequentemente

$$\lim_{k \rightarrow \infty} P^k x_0 = \alpha_1 \lambda_1^k v_1. \quad (3.8)$$

Prova-se assim que o limite da sequência é um múltiplo do vetor próprio dominante. Se o valor próprio dominante não for simples, facilmente se pode verificar que a sequência irá convergir para um combinação linear dos vetores

próprios correspondentes a esse valor próprio. Para confirmar a existência do vetor estacionário resta-nos mostrar que o valor próprio dominante é $\lambda_1 = 1$, desta forma o limite da sequência será o vetor constante $z = \alpha_1 v_1$.

Começa-se por mostrar que todos os valores próprios da matriz P têm valor absoluto inferior a 1. Este resultado pode ser provado através do teorema de Gershgorin [19]. Este teorema diz que os valores próprios de uma matriz P pertencem à união dos círculos associados às suas linhas ou à união dos círculos associados às suas colunas. Se $C_i^{(l)}$ e $C_j^{(c)}$ representarem os círculos de Gershgorin associados com a linha i e a coluna j estes são definidos, respetivamente, por:

$$C_i^{(l)} = \left\{ z \in C : |z - a_{ii}| \leq \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ij}| \right\}, \quad (3.9)$$

$$C_j^{(c)} = \left\{ z \in C : |z - a_{jj}| \leq \sum_{i=1, i \neq j}^n |a_{ij}| \right\}. \quad (3.10)$$

No caso da matriz P os círculos de Gershgorin associados às suas linhas e às suas colunas estão representados, respetivamente, na Figura 3.8 e na Figura 3.9.

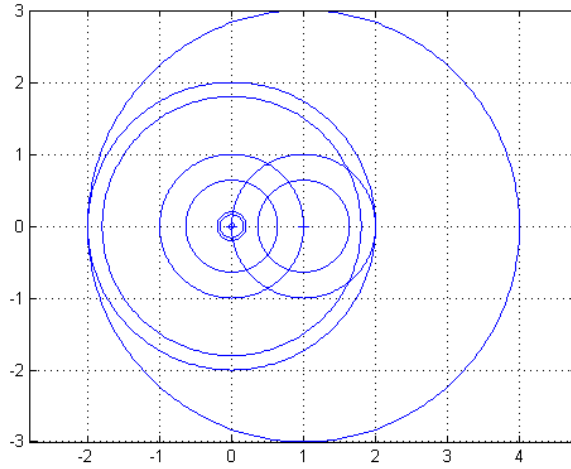


Figura 3.8: Círculos de Gershgorin associados às linhas da matriz P .

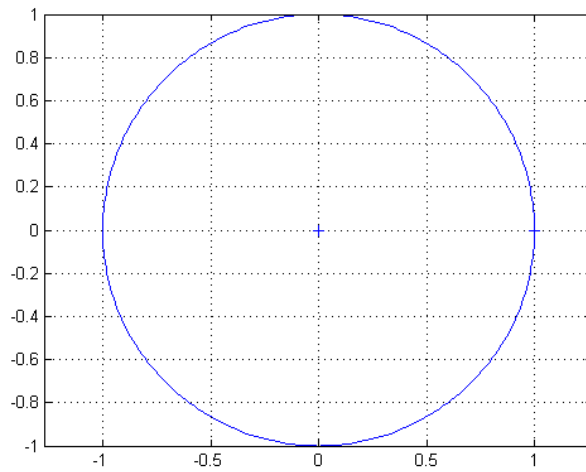


Figura 3.9: Círculos de Gershgorin associados às colunas da matriz P .

Os círculos associados às colunas de P (Figura 3.9) são todos coincidentes com o círculo centrado na origem do plano complexo e que tem por raio 1. Pelo teorema de Gershgorin os valores próprios de P estão no interior deste círculo. Assim os valores próprios da matriz de transição têm todos valores absolutos inferiores a 1.

Este resultado poderia também ser obtido tendo em conta a norma da matriz P . Uma vez que a soma por coluna desta matriz é igual a um, a sua norma-1 definida como:

$$\|P\|_1 = \max_j \sum_{i=1}^{19} |a_{ij}| \quad (3.11)$$

é também igual a um, isto é $\|P\|_1 = 1$. Por outro lado, se λ é um valor próprio de P , então

$$|\lambda| \leq \|P\|$$

¹ para qualquer norma matricial induzida de uma norma vetorial [19]; assim tem-se que $|\lambda| \leq 1$.

Para mostrar que 1 é valor próprio de P , considere-se o vetor $e_1 = [1 \ 1 \ \dots \ 1]^T$. Devido ao facto das somas por coluna da matriz P serem iguais a 1 para todas as colunas, a multiplicação da transposta de P por e_1 origina a igualdade

$$P^T e_1 = e_1 \quad (3.12)$$

que mostra que e_1 é o vetor próprio de P^T associado ao valor próprio 1. Como o determinante de P é igual ao determinante de P^T também o determinante

¹Nota: Na verdade, verifica-se que $\|P\| \geq \rho(P)$, onde ρ representa o raio espectral de P .

de $P - \lambda I$ é igual ao determinante de $P^T - \lambda I$ pelo que as matrizes P^T e P têm os mesmos valores próprios e $\lambda_1 = 1$ é assim o maior valor próprio da matriz P .

Mostrou-se assim que a sequência $x_{k+1} = Px_k$ converge para o vetor constante z que é o vetor próprio associado ao valor próprio 1 da matriz de transição P . O sistema tende assim para um estado estacionário cujas probabilidades são dadas pelo vetor resultante a longo termo da sequência $x_{k+1} = Px_k$.

3.2.3 Determinação do número total de infetados

Nesta secção apresentam-se os resultados relativos ao número total de infetados durante o surto infeccioso na enfermaria. Juntamente com os resultados apresentados com o método das matrizes de Markov, anteriormente descrito, apresentamos também os resultados obtidos com o método de Monte Carlo e com a resolução analítica.

Nesta fase do problema, analisando o diagrama representado na Figura 3.7, através do método de Monte Carlo, cadeias de Markov e analiticamente, podemos obter as probabilidades do surto epidémico terminar nos seguintes estados :

1. Estado Q do diagrama da Figura 3.7, correspondente a 33% da população infetada. Neste cenário apenas o indivíduo inicialmente infetado não contagiou os outros dois.
2. Estados P e S do diagrama da Figura 3.7, onde a infeção atingiu 67% da população. Neste cenário o indivíduo inicialmente infetado contagiou

um dos outros dois pacientes suscetíveis.

3. Estado R do diagrama da Figura 3.7, correspondente a 100% da população infetada. Cenário em que os três pacientes são infetados.

Através do diagrama de transição da Figura 3.7 é possível calcular analiticamente as probabilidades de transição do estado inicial A para os possíveis estados finais P , Q , R e S . A transição do estado A para o Q implica a passagem por B , isto é

$$A \rightarrow B \rightarrow Q$$

Assim a probabilidade de atingir o estado Q é

$$P_Q = (1 - \tau)^2 \times (1 - \tau)^2 = (1 - 0,2)^2 (1 - 0,2)^2$$

$$P_Q = 0,41.$$

Para atingir o estado P a partir de A existe dois caminhos possíveis:

$$A \rightarrow B \rightarrow M \rightarrow L \rightarrow P$$

$$A \rightarrow H \rightarrow L \rightarrow P$$

logo a probabilidade de atingir o estado P a partir de A é dada pela soma das probabilidades correspondentes a estes dois caminhos.

$$P_P = \tau(1 - \tau) \times (1 - \tau) \times 1 + (1 - \tau)^2 \times \tau(1 - \tau) \times 1 \times 1$$

$$P_P = 0,2 \times 0,8 \times 0,8 + 0,64 \times 0,2 \times 0,8$$

$$P_P = 0,23.$$

Para atingir o estado R a partir de A existem quatro possíveis caminhos:

$$A \rightarrow C \rightarrow D \rightarrow R$$

$$A \rightarrow E \rightarrow F \rightarrow G \rightarrow R$$

$$A \rightarrow H \rightarrow I \rightarrow J \rightarrow R$$

$$A \rightarrow B \rightarrow N \rightarrow D \rightarrow R$$

logo a probabilidade de atingir R é obtida através da soma das respectivas probabilidades.

$$P_R = \tau^2 + \tau^2(1 - \tau) + \tau^2(1 - \tau) + (1 - \tau)^2 \tau^2$$

$$P_R = 0,2 + 0,2 \times 0,8 + 0,2 \times 0,8 + 0,8 \times 0,2$$

$$P_R = 0,13.$$

Para atingir o estado S a partir de A existe dois possíveis caminhos:

$$A \rightarrow E \rightarrow K \rightarrow S$$

$$A \rightarrow B \rightarrow O \rightarrow K \rightarrow S$$

logo a probabilidade de atingir S a partir de A é:

$$P_S = (1 - \tau) \times \tau \times (1 - \tau) \times 1 + (1 - \tau)^2 \times (1 - \tau) \times \tau \times 1 \times 1$$

$$P_S = 0,8 \times 0,2 \times 0,8 + 0,8 \times 0,8 \times 0,2$$

$$P_S = 0,23.$$

Também se procedeu ao cálculo das probabilidades de atingir estes mesmos estados finais através do método de Monte Carlo. Para tal fez-se um elevado número de simulações no *Matlab*[®] que originou uma distribuição de frequências de cada um dos estados finais.

Para o método das cadeias de Markov as probabilidades provêm do vetor resultante a longo termo da sequência $x_{k+1} = Px_k$, para $k = 0, 1, \dots$ até se verificar duas casas decimais corretas, condição imposta ao efetuar os códigos em *Matlab*[®], em cada uma das probabilidades.

As Tabelas 3.1 e 3.2 mostram os resultados obtidos com cada uma das abordagens acima descritas. Na Tabela 3.1 considerou-se uma taxa de contágio de $\tau = 0,2$ e na Tabela 3.2 considerou-se uma taxa de contágio de $\tau = 0,6$.

Tabela 3.1: Resultados obtidos por três métodos diferentes com $\tau=0,2$.

	Cadeias de Markov	Método de Monte Carlo	Analítico
Prob. de 1 infetado	0,41	0,41	0,41
Prob. de 2 infetado	0,46	0,46	0,46
Prob. de 3 infetado	0,13	0,13	0,13

Analisando a Tabela 3.1, que corresponde à taxa de contágio de $\tau = 0,2$, podemos observar que os resultados obtidos pelos três métodos são praticamente iguais em todos os casos. Neste caso foram feitas 3600 simulações para

o método de Monte Carlo. A probabilidade de ocorrer 100% de contágio (estado R) é a mais reduzida de todas (13%). O resultado mais provável (46%) é o contágio de dois pacientes.

Tabela 3.2: Resultados obtidos por três métodos diferentes com $\tau=0,6$

	Cadeias de Markov	Método de Monte Carlo	Analítico
Prob. de 1 infetado	0,03	0,03	0,03
Prob. de 2 infetado	0,27	0,27	0,27
Prob. de 3 infetado	0,71	0,71	0,71

Analisando a Tabela 3.2, que corresponde à taxa de contágio de $\tau = 0,6$, podemos observar que os resultados obtidos pelos três métodos são praticamente iguais em todos os casos. Em comparação com o caso da taxa de contágio $\tau = 0,2$ verificam-se agora resultados completamente diferentes. A probabilidade menor é agora a de que haja apenas um infetado e de cerca de 3%. Existe também uma grande probabilidade (71%) de que a totalidade dos três pacientes sejam infetados.

Conclui-se, tal como seria de esperar, que o valor da taxa de contágio influencia diretamente na probabilidade de haver mais ou menos indivíduos infetados ao longo do surto. Quanto maior for esse valor maiores serão as probabilidades de existir mais pessoas infetadas.

Capítulo 4

Modelos Epidemiológicos

Baseados em Cadeias de Markov

Neste capítulo explora-se a modelação epidemiológica baseada em cadeias de Markov. Apresentam-se os modelos epidemiológicos SIS e SIR nas suas formulações determinísticas e analisam-se as correspondentes formulações estocásticas baseadas em cadeias de Markov discretas no tempo. Os modelos são implementados e testados sobre problemas práticos de maneira a obter resultados numéricos que validem as formulações.

4.1 Modelo epidemiológico SIS

O modelo epidemiológico SIS (Susceptível - Infecioso - Susceptível) consiste em classificar cada indivíduo da população de acordo com o seu estatuto que poderá ser ou suscetível ou infeccioso. Neste modelo são considerados dois compartimentos, os suscetíveis e os infetados (infecciosos). Um indivi-

duo inicialmente suscetível ao entrar em contacto com um infetado, contrai a infeção, entrando assim para a classe dos infetados I , tornando-se capaz de transmitir a infeção. Terminado o período infecioso o indivíduo não desenvolve imunidade, tornando-se assim outra vez suscetível. Este modelo tem sido aplicado a doenças sexualmente transmitidas com é o caso do HIV.

Na subsecção 4.1.1 faz-se um resumo das principais propriedades do modelo determinístico, seguindo-se a sua formulação estocástica com recurso às cadeias de Markov discretas na subsecção 4.1.2. O estudo deste método termina na subsecção 4.1.3 com a apresentação de alguns resultados numéricos obtidos com este método na simulação da propagação de uma doença infecciosa numa população com 100 indivíduos.

4.1.1 Modelo SIS determinístico

Nesta secção faz-se um resumo das principais propriedades do modelo epidemiológico SIS determinístico com base nas exposições feitas em [5, 17].

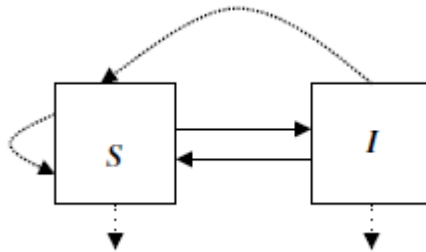


Figura 4.1: Dinâmica do modelo compartimental SIS [17].

O modelo SIS apresentado resulta de algumas simplificações. Considera-se que não há transmissão vertical da doença, i.e., todos os indivíduos nascem

suscetíveis, e que não há mortes relacionadas com a doença [17]. Na Figura 4.1 apresenta-se um diagrama compartimental da dinâmica deste modelo. As setas a traço contínuo indicam infeção e recuperação enquanto as setas a tracejado indicam nascimentos e mortes.

Considerando os pressupostos acima mencionados, o modelo SIS é descrito pelas seguintes equações diferenciais:

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\tau}{N}SI + (b + \gamma)I \quad (4.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\tau}{N}SI - (b + \gamma)I \quad (4.2)$$

em que $\tau > 0$ representa a taxa de contágio, $\gamma > 0$ a taxa de recuperação, $b \geq 0$ a taxa de nascimentos, e $N = S(t) + I(t)$ a dimensão da população, que é constante. As condições iniciais satisfazem $S(0) > 0$, $I(0) > 0$ e $S(0) + I(0) = N$. Assume-se que a taxa de nascimentos é igual à taxa de mortalidade, logo o tamanho da população N mantém-se constante, ou seja [17]:

$$\frac{dN}{dt} = 0 \quad (4.3)$$

Como já foi referido para outros modelos, as possíveis dinâmicas do modelo SIS também são determinadas pelo número básico de reprodução R_0 definido por

$$R_0 = \frac{\tau}{(b + \gamma)} \quad (4.4)$$

O quociente $1/(b + \gamma)$ representa a duração do período infeccioso [5,17]. De

acordo com este modelo, em termos assintóticos existem dois estados finais possíveis da população:

- 1) se $R_0 \leq 1 \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0$,
- 2) se $R_0 > 1, \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = N \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \neq 0$.

O primeiro caso corresponde ao equilíbrio do sistema sem doença. O segundo corresponde ao equilíbrio endêmico do sistema em que o número de infeccioso estabiliza em torno de número diferente de zero e que é função de R_0 .

4.1.2 Formulação estocástica do modelo SIS

Considere-se as variáveis discretas e aleatórias $I(t)$ e $S(t)$ que correspondem, respetivamente, ao número de indivíduos infetados e suscetíveis no momento t . No modelo epidemiológico SIS existe uma única variável aleatória independente que é a variável $I(t)$, pois $S(t) = N - I(t)$, sendo N a dimensão total da população em estudo. Num modelo epidémico baseado numa cadeia de Markov discreta no tempo (DTMC - Discrete Time Markov Chain) verifica-se que $t \in \{0, \Delta t, 2\Delta t, \dots\}$ e que a variável aleatória discreta $I(t) \in \{0, 1, 2, \dots, N\}$. Nesta secção faz-se a dedução da formulação estocástica do modelo SIS com recurso às cadeias de Markov discretas no tempo. Em consequência, este modelo é também conhecido como DTMC SIS. A abordagem seguida baseia-se na formulação proposta em [17].

O processo estocástico $\{I(t)\}_{t=0}^{\infty}$ possui uma função de probabilidade associada:

$$p_j(t) = P\{I(t) = j\} \tag{4.5}$$

para $i = 0, 1, 2, \dots, N$ e $t = 0, \Delta t, 2\Delta t, \dots$, em que

$$\sum_{j=0}^N p_j(t) = 1 \quad (4.6)$$

Seja,

$$p(t) = [p_0(t), p_1(t), \dots, p_N(t)]^T$$

Para que as cadeias de Markov sejam aplicadas ao modelo epidemiológico SIS é necessário conhecer a relação existente entre os estados $I(t)$ e $I(t + \Delta t)$. Tal como já foi visto na capítulo anterior, essa relação pode ser definida através da matriz de transição que contém as probabilidades do sistema passar de um estado para outro.

A probabilidade de transição do estado $I(t) = j$ para o estado $I(t + \Delta t) = i$, $j \rightarrow i$, no instante Δt pode ser descrita como:

$$p_{ij}(t + \Delta t, t) = P\{I(t + \Delta t) = i \mid I(t) = j\} \quad (4.7)$$

Para reduzir o número de transições possíveis entre estados durante os intervalos de tempo, Δt é escolhido suficientemente pequeno de maneira a que o número de infetados varie no máximo uma unidade. O número de infetados j poderá apenas aumentar de um, diminuir de um ou ficar igual, ou seja,

$$j \rightarrow j + 1, j \rightarrow j - 1, \text{ ou } j \rightarrow j.$$

Tendo em conta o pressuposto de haver apenas três transições possíveis, as probabilidades de transição são definidas utilizando as taxas (multiplicadas

por Δt) acima definidas para o modelo SIS determinístico. Estas probabilidades são dadas por:

$$p_{ij} = \begin{cases} \frac{\tau j(N-j)}{N} \Delta t, & i = j + 1 \\ (b + \gamma) j \Delta t, & i = j - 1 \\ 1 - \left[\frac{\tau j(N-j)}{N} + (b + \gamma) j \right] \Delta t, & i = j \\ 0, & i \neq j + 1, j, j - 1. \end{cases} \quad (4.8)$$

A probabilidade de uma nova infeção, $j \rightarrow j + 1$, é

$$\frac{\tau j(N-j)}{N} \Delta t \quad (4.9)$$

a probabilidade de morte ou recuperação, $j \rightarrow j - 1$, é

$$(b + \gamma) j \Delta t \quad (4.10)$$

e a probabilidade de não ocorrer mudança de estado, $j \rightarrow j$, é

$$1 - \left[\frac{\tau j(N-j)}{N} + (b + \gamma) j \right] \Delta t \quad (4.11)$$

Para simplificar as expressões acima representadas no modelo epidémico SIS, pode-se representar as probabilidades de transição à semelhança do processo de nascimentos b (*birth*) e mortes d (*death*) [17]. A probabilidade de transição para uma nova infeção será designada por $b(j)\Delta t$ e para uma morte

ou recuperação por $d(j)\Delta t$. As probabilidades de transição serão representadas por:

$$p_{ij} = \begin{cases} b(j) \Delta t, & i = j + 1 \\ d(j) \Delta t, & i = j - 1 \\ 1 - [b(j) + d(j)] \Delta t, & i = j \\ 0 & i \neq j + 1, j, j - 1. \end{cases} \quad (4.12)$$

A soma das três probabilidades de transição, $j \rightarrow j + 1, j \rightarrow j - 1$ e $j \rightarrow j$, é igual a 1 porque são os únicos casos possíveis de ocorrer no estado j durante o intervalo de tempo Δt .

Para assegurar que as probabilidades de transição permaneçam no intervalo $[0, 1]$, Δt deve ser escolhido suficientemente pequeno, de tal forma que

$$\max_{j \in \{1, \dots, N\}} \{[b(j) + d(j)] \Delta t\} \leq 1. \quad (4.13)$$

Aplicando a propriedade Markoviana e as probabilidades de transição anteriormente definidas, a probabilidade $p_j(t + \Delta t)$ pode ser representada em termos das probabilidades no tempo t . Assim no tempo $t + \Delta t$,

$$\begin{aligned} p_j(t + \Delta t) &= p_{j-1}(t) b(j-1) \Delta t + p_{j+1}(t) d(j+1) \Delta t \\ &\quad + p_j(t) (1 - [b(j) + d(j)] \Delta t) \end{aligned} \quad (4.14)$$

$$j = 1, 2, \dots, N, \text{ e } b(j) = \tau^{j(N-j)}/Ned(j) = (b + \gamma) j.$$

Como já tinha sido explicado na secção 3.2, a matriz de transição P é obtida ordenando os estados possíveis do sistema de 0 a N . O elemento

(1, 1) da matriz representa a probabilidade de transição do estado zero para o estado zero e é igual a um, $p_{00} = 1$, pois não havendo infeciosos ninguém pode ser contagiado. O elemento $(N + 1, N + 1)$ representa a probabilidade de transição do estado N para o estado N ,

$$p_{NN} = 1 - [b + \gamma] N \Delta t = 1 - d(N) \Delta t. \quad (4.15)$$

A matriz de transição é assim dada por

$$P = \begin{bmatrix} 1 & d(1) \Delta t & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 1 - [b(1) + d(1)] \Delta t & d(2) \Delta t & \dots & 0 \\ 0 & b(1) \Delta t & 1 - [b(2) + d(2) \Delta t] & \dots & 0 \\ 0 & 0 & b(2) \Delta t & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & d(N) \Delta t \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 1 - d(N) \Delta t \end{bmatrix} \quad (4.16)$$

A matriz P é estocástica (Markoviana). Como facilmente se pode verificar as somas por coluna desta matriz são todas iguais a 1 e, conseqüentemente, todas as propriedades verificadas para a matriz de transição do problema estudado no capítulo anterior são igualmente válidas aqui. O vetor das probabilidades

$$x_{k+1} = [p_0(t), p_1(t), \dots, p_N(t)]^T$$

que representa o estado do sistema no tempo $t = (k + 1)\Delta t$, este é dado por

$$x_{k+1} = P x_k = P^k x_0$$

em que x_0 é o vetor que representa o estado inicial do sistema. Sabemos que qualquer que seja o estado inicial do sistema x_0 esta sequência irá convergir para o vetor próprio associado ao valor próprio 1. Considerando o vetor

$$z = [1, 0, 0, \dots, 0]^T$$

correspondente a uma população com 0 infetados, facilmente se verifica que Pz é igual à primeira coluna de P , isto é $Pz = z$. O vetor z é assim o vetor próprio de P correspondente ao valor próprio 1. Como este vetor representa o estado estacionário final do sistema, constata-se que o processo Markoviano converge para o estado correspondente a 0 infetados.

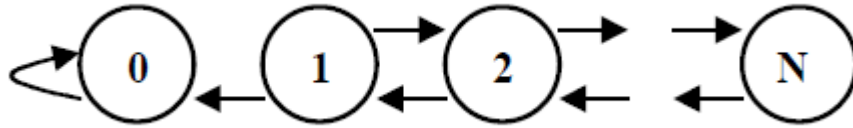


Figura 4.2: Diagrama de transições do modelo SIS [18].

Os estados são classificados de acordo com a sua conectividade no diagrama de transições do sistema correspondente à população. Na Figura 4.2 pode-se ver o grafo direcionado à cadeia de Markov do modelo SIS, onde $j = 0, 1, \dots, N$ são os estados possíveis da infecção (número de infetados). Esses estados podem ser divididos em dois grupos: estados recorrentes, $\{0\}$, e estados transientes, $\{1, \dots, N\}$. O estado zero ($j = 0$) é um estado absorvente. Podemos ver através do diagrama, que começando através desse

estado nenhum outro estado pode ser alcançado, sendo assim, é considerado um estado fechado. Qualquer um dos outros estados $\{1, \dots, N\}$, pode ser alcançado a partir de outro estado qualquer desse conjunto [17, 18].

Mostra-se assim que de acordo com o modelo epidémico DTMC SIS é possível que a infecção seja totalmente extinta. A população vai aproximar-se do ponto de equilíbrio sem doença, independentemente do número básico de reprodução R_0 .

4.1.3 Resultados numéricos com o modelo DTMC SIS

Nesta secção apresentam-se os resultados obtidos com o modelo DTMC SIS numa população com $N = 100$ indivíduos, intervalos de tempo entre estados $\Delta t = 0,01$, taxa de contágio $\tau = 1$, taxa de recuperação $\gamma = 0,25$ e taxa de nascimento $b = 0,25$. Considera-se que o surto infeccioso inicia-se com dois indivíduos infetados, $I(0) = 2$. A implementação computacional foi feita com recurso ao software *Matlab*[®].

Nas condições acima descritas o número básico de reprodução é dado por:

$$R_0 = \frac{\tau}{b+\gamma} = \frac{1}{0,25+0,25} = 2.$$

Nestas condições o modelo determinístico (ver secção 4.1.1) irá convergir para o equilíbrio endémico

$$I(t) = N \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) = 100 \left(1 - \frac{1}{2}\right) = 50.$$

Na figura 4.3 comparam-se três soluções estocásticas, correspondentes ao número de infetados $I(t)$, com a solução determinística ao longo de 2000 intervalos de tempo, todos de valor $\Delta t = 0,01$. Cada solução estocástica é *um*

caminho aleatório do processo estocástico $\{I(t)\}_{t=0}^{\infty}$ para $t = 0, \Delta t, 2\Delta t, \dots$, consiste numa atribuição de um possível valor a $I(t)$ com base no vetor de probabilidade $p(t)$. Uma das soluções estocásticas (curva a azul) tende rapidamente para zero, antes de 100 passos de tempo, ilustrando a possibilidade do surto epidémico não ocorrer. As outras duas curvas a cheio correspondem a duas outras possíveis evoluções aleatórias do número de infetados. Estas duas curvas seguem uma tendência com algumas semelhanças com a solução analítica representada a tracejado. A solução analítica, obtida a partir da resolução das equações (4.1) e (4.2), tende para o estado de equilíbrio endémico $I(t) = 50$.

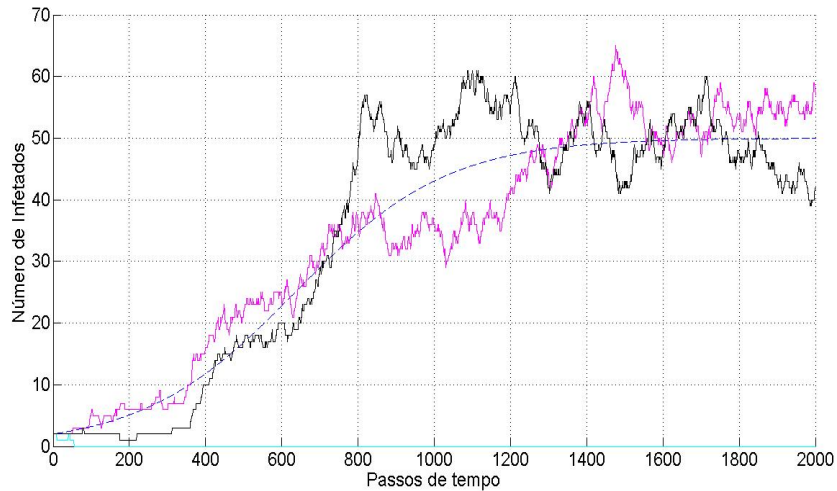


Figura 4.3: Três soluções estocásticas e a solução determinística (curva a tracejado). Os valores dos parâmetros são $\Delta t = 0,01$; $N = 100$; $\tau = 1$; $\gamma = 0,25$; $b = 0,25$ e $I(0) = 2$.

Quando $R_0 > 1$ o modelo epidêmico SIS determinístico prediz um equilíbrio endêmico, o que não acontece para o modelo SIS estocástico.

As soluções estocásticas variam ao longo das simulações feitas. Na simulação representada na Figura 4.3 numa das soluções estocásticas o número de infetados é igual a zero ao fim de 55 passos de tempo, a população representada por essa curva torna-se livre da doença, enquanto que nas outras duas soluções estocásticas ao fim de 2000 passos de tempo o número de infetados é de 40 e 60 indivíduos. A solução determinística aproxima-se de um equilíbrio endêmico com $I = 50$.

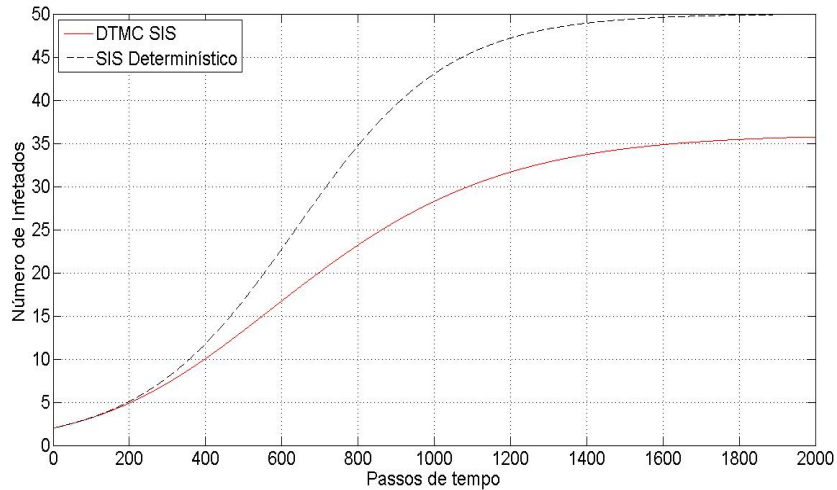


Figura 4.4: Número médio de infetados obtido com o modelo DTMC SIS comparado o valor determinístico (a tracejado). Os valores dos parâmetros são $\Delta t = 0,01$; $N = 100$; $\tau = 1$; $\gamma = 0,25$; $b = 0,25$ e $I(0) = 2$.

Na Figura 4.4 pode observar-se o número médio de infetados $\bar{I}(t)$ obtido com o modelo DTMC SIS. Este valor foi calculado em cada passo de tempo

a partir da distribuição de probabilidade que caracteriza o sistema no tempo t , isto é,

$$\bar{I}(t) = \sum_{j=1}^N p_j(t) \quad (4.17)$$

com $t \in \{0, \Delta t, 2\Delta t, \dots\}$. É possível observar que $\bar{I}(t)$ tende para um valor acima de 35 que é inferior ao valor que caracteriza o equilíbrio endêmico fornecido pela solução analítica ($I(t) = 50$). Esta diferença será devida ao facto da distribuição de probabilidades fornecida pelo modelo DTMC SIS ter em conta a possibilidade do surto não ocorrer.

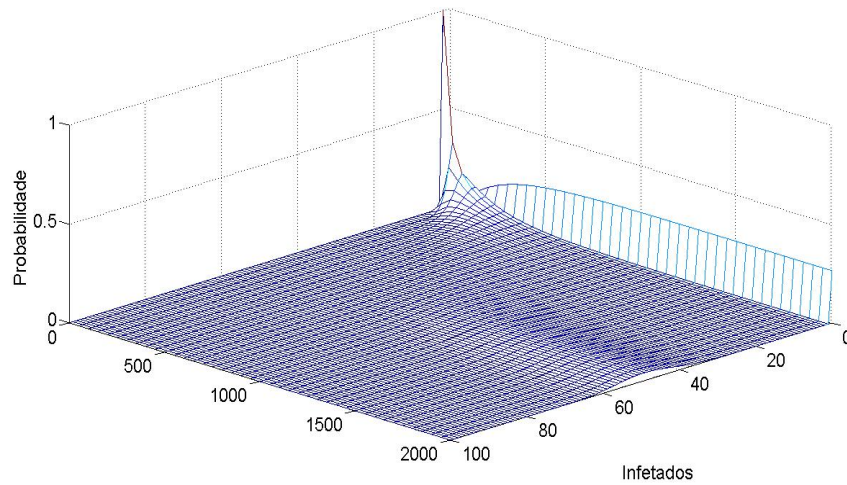


Figura 4.5: Distribuição das probabilidades do modelo epidémico SIS. Os valores dos parâmetros são $\Delta t = 0,01$; $N = 100$; $\tau = 1$; $\gamma = 0,25$; $b = 0,25$ e $I(0) = 2$.

A Figura 4.5 mostra a distribuição de probabilidades

$$x_k = [p_0(t), p_1(t), \dots, p_N(t)]^T$$

para $t \in \{0, \Delta t, 2\Delta t, \dots, k\Delta t, \dots, 2000\Delta t\}$ obtida com o modelo DTMC SIS. Observa-se que a distribuição ao fim de 2000 passos de tempo é bimodal, com parte da distribuição concentrada em zero e a restante a seguir uma tendência semelhante ao método determinístico, concentrando-se em torno de $I(t) = 50$. Contudo é possível que aumentando o número de passos a distribuição tende a concentrar-se em torno de zero.

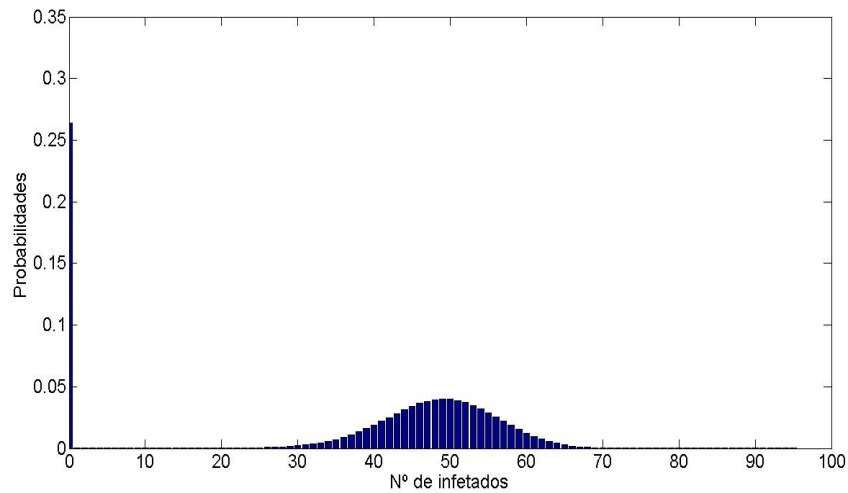


Figura 4.6: Histograma das probabilidades de transição. Os valores dos parâmetros são $\Delta t = 0,01$; $N = 100$; $\tau = 1$; $\gamma = 0,25$; $b = 0,25$ e $I(0) = 2$.

A distribuição de probabilidade obtida ao fim de 2000 passos de tempo encontra-se representada na Figura 4.6. É uma distribuição bimodal que

mostra que o modelo DTMC SIS também é capaz de detetar o equilíbrio endémico do sistema. Efetivamente a parte da distribuição que não se aproxima de zero reflete a possibilidade de o número de infecciosos se estabilizar em torno de 50 indivíduos. Esta parte da distribuição não é estacionária pois, como se viu anteriormente, o zero é um estado absorvente e a distribuição tenderá para esse valor à medida que o tempo passa. Contudo, é classificada como distribuição de probabilidades quasistacionária [20]. Esta distribuição é obtida impondo a condição de não extinção, i.e., a condição da população não atingir o ponto de equilíbrio sem doença [18].

4.2 Modelo epidemiológico SIR

Na secção 2.2 foi apresentado o modelo SIR padrão, ou seja, na ausência de dinâmica populacional. Nesta secção aborda-se o modelo SIR levando em conta a existência de nascimentos e de mortes. Este modelo é muito utilizado na modelação de doenças infantis como, por exemplo, a varicela, o sarampo e a papeira. Na subsecção 4.2.1 reintroduz-se o modelo SIR determinístico com dinâmica vital, na subsecção 4.2.2 introduz-se a sua versão estocástica, com recurso às cadeias de Markov discretas no tempo, e na subsecção 4.2.3 apresentam-se alguns resultados numéricos obtidos com este modelo na simulação da propagação de uma doenças infecciosa numa população com 100 indivíduos.

4.2.1 Modelo SIR determinístico

Como já foi referido, no modelo epidémico SIR os indivíduos são infetados, mas depois desenvolvem imunidade entrando para a classe dos recuperados R . É um modelo compartimental cujo diagrama, apresentado na Figura 4.7 ilustra as relações entre as classes dos suscetíveis (S), infecciosos (I) e recuperados (R).

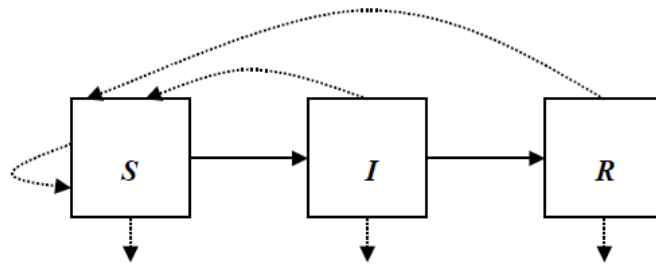


Figura 4.7: Diagrama do modelo SIR [17].

O modelo SIR com dinâmica populacional é descrito pelas seguintes equações diferenciais [5, 17]:

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\tau}{N}SI + b(I + R) \quad (4.18)$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\tau}{N}SI - (b + \gamma)I \quad (4.19)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - bR \quad (4.20)$$

Onde $\tau > 0$ é a taxa de contágio, $\gamma > 0$ é a taxa de recuperação e $b \geq 0$ é a taxa de nascimentos [17]. A dimensão da população é $N = S(t) + I(t) + R(t)$. Assumindo que a taxa de nascimentos é igual a taxa de mortes, a população total será sempre constante logo

$$\frac{dN}{dt} = 0. \quad (4.21)$$

Tal como modelo SIS, também aqui o número básico de reprodução

$$R_0 = \frac{\tau}{\gamma + b} \quad (4.22)$$

juntamente com a taxa de nascimento b determinam a dinâmica do modelo que, de acordo com [17], será

1) Se $R_0 \leq 1$, $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0$ (estado de equilíbrio da população sem doença);

2) Se $R_0 > 1$, $\lim_{t \rightarrow \infty} (S(t), I(t), R(t)) = \left(\frac{N}{R_0}, \frac{bN}{b+\gamma} \left(1 - \frac{1}{R_0} \right), \frac{\gamma N}{b+\gamma} \left(1 - \frac{1}{R_0} \right) \right)$ (equilíbrio endêmico).

3) Assumindo que $b = 0$, se $R_0 \frac{S_0}{N} > 1$, então existe um aumento inicial do número de infetados $I(t)$ (surto epidêmico), mas se $R_0 \frac{S_0}{N} \leq 1$, então há um decréscimo no número infetados que decresce monotonamente para zero (equilíbrio sem doença).

A quantidade $R_0 \frac{S_0}{N} \leq 1$ é conhecida como o número de substituição inicial e corresponde ao número médio de infetados por um indivíduos infecioso durante o período inicial da epidemia. Como em geral esta fração muda ao longo da epidemia, este numero é normalmente substituído por $R_0 S(t)/N$ [17].

4.2.2 Formulação estocástica do modelo SIR

Seja $S(t)$, $I(t)$ e $R(t)$ variáveis discretas aleatórias que representam o número de indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados no instante t , respectivamente. O modelo DTMC SIR é um processo bivariável porque apresenta duas variáveis aleatórias independentes $S(t)$ e $I(t)$. A outra variável aleatória é $R(t) = N - S(t) - I(t)$. O processo estocástico bivariável

$$\{(S(t), I(t))\}_{t=0}^{\infty}$$

possui a função de probabilidade conjunta

$$p_{(s,i)}(t) = P\{S(t) = s, I(t) = i\}.$$

Este processo possui a propriedade de Markov ou perda de memória, e é um processo homogêneo pois não depende do tempo. Para definir as probabilidades de transição pode-se ter em conta os pressupostos do modelo SIR determinístico. Assume-se que o passo de tempo Δt é escolhido suficientemente pequeno para que possa existir apenas uma mudança de estado neste intervalo de tempo, quer para os suscetíveis quer para os infectados. Existindo assim a possibilidade de ocorrer uma nova infecção, um nascimento, uma morte ou uma recuperação [17].

As probabilidades de transição são obtidas a partir da seguinte equação:

$$p_{(s+k,i+j),(s,i)}(\Delta t) = P\{(\Delta S, \Delta I) = (k, j) \mid (S(t), I(t)) = (s, i)\}, \quad (4.23)$$

onde $\Delta S = S(t + \Delta t) - S(t)$. Logo para cada um dos casos é:

$$p_{(s+k,i+j),(s,i)}(\Delta t) = \begin{cases} \frac{\tau is}{N} \Delta t, & (k, j) = (-1, 1) \\ \gamma i \Delta t, & (k, j) = (0, -1) \\ bi \Delta t, & (k, j) = (1, -1) \\ b(N - s - i) \Delta t, & (k, j) = (1, 0) \\ 1 - \frac{\tau is}{N} \Delta t - [\gamma i + b(N - s)] \Delta t, & (k, j) = (0, 0) \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (4.24)$$

O intervalo de tempo Δt deve ser escolhido suficientemente pequeno, de maneira a que as probabilidade de transição permaneçam no intervalo $[0, 1]$. Para este modelo é muito mais difícil construir a matriz de transição do que para o modelo SIS.

Aplicando as propriedades Markovianas obtemos a probabilidade de ocorrer o estado (s, i) no tempo seguinte $(t + \Delta t)$ através da soma das probabilidades de transição que conduzem a este estado:

$$\begin{aligned} p_{(s,i)}(t + \Delta t) = & p_{(s+1,i-1)}(t) \frac{\tau(i-1)(s+1)}{N} \Delta t + p_{(s,i+1)}(t) \frac{\gamma(i+1)}{N} \Delta t \\ & + p_{(s-1,i+1)}(t) b(i+1) \Delta t + p_{(s-1,i)}(t) b(N-s+1-i) \Delta t \\ & + p_{(s,i)}(t) \left(1 - \left[\frac{\tau is}{N} + \gamma i + b(N-s) \right] \Delta t \right). \end{aligned} \quad (4.25)$$

No modelo DTMC SIR os estados do sistema são pares ordenados (s, i) . A forma da matriz de transição vai depender também da forma como esses

estados estiveram organizados. A dimensão da matriz de transição seria também superior à do modelo SIS. Enquanto que para o modelo DTMC SIS a matriz de transição tem dimensão $(N + 1)(N + 1)$, no modelo DTMC SIR tem dimensão $(N + 1)^2 \times (N + 1)^2$. Assim no caso de uma população com 100 indivíduos a matriz de transição teria dimensão 10201×10201 e no caso se uma população com apenas $N = 2$ a dimensão seria 9×9 . Contudo, a dimensão da matriz de transição pode ser reduzida tendo em conta a restrição $N = S(t) + I(t) + R(t)$. No caso de uma população com dois indivíduos teria de se remover os estados $(s, i) = (1, 2), (2, 1)$ e $(2, 2)$. Assim a matriz de transição teria dimensão 6×6 e seria dada por:

$$P(\Delta t) = \begin{pmatrix} 1 - 2b\Delta t & \gamma\Delta t & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 - \gamma\Delta t - 2b\Delta t & 2\gamma\Delta t & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 - 2\gamma\Delta t - 2b\Delta t & 0 & \frac{\beta\Delta t}{2} & 0 \\ 2b\Delta t & b\Delta t & 0 & 1 - b\Delta t & \gamma\Delta t & 0 \\ 0 & b\Delta t & 0 & 0 & 1 - \frac{\beta\Delta t}{2} - \gamma\Delta t - b\Delta t & 0 \\ 0 & 0 & 2b\Delta t & b\Delta t & b\Delta t & 1 \end{pmatrix} \quad (4.26)$$

Com base nas probabilidades de transição apresentadas em (4.24) ou na matriz de transição (4.26), facilmente se pode verificar que a probabilidade de transição do estado $(N, 0)$ para o estado $(N, 0)$ é 1 ($p_{(N,0),(N,0)}(\Delta t) = 1$), significando que o estado $(N, 0)$, correspondente a N suscetíveis e nenhum infetado, é absorvente. Em consequência é de esperar que a população tende assintoticamente para o equilíbrio sem doença.

4.2.3 Resultados numéricos com o modelo DTMC SIR

Nesta secção apresentam-se os resultados obtidos com o modelo DTMC SIR numa população com $N = 100$ indivíduos. Num primeiro caso considera-se que os intervalos de tempo entre estados são $\Delta t = 0,01$, a taxa de contágio é $\tau = 1$, taxa de recuperação é $\gamma = 0,5$ e taxa de nascimento é $b = 0$. Considera-se que o surto infeccioso inicia-se também com dois indivíduos infetados, $I(0) = 2$ e, conseqüentemente, que existem inicialmente $S(0) = 98$ suscetíveis. A implementação computacional do modelo DTMC SIR foi feita com recurso ao software *Matlab*[®].

Nas condições acima descritas verifica-se que o número básico de reprodução

$$R_0 = \frac{\tau}{b+\gamma} = \frac{1}{0+0,5} = 2$$

e o número inicial de reprodução

$$\frac{R_0 S(0)}{N} = \frac{2 \times 98}{100} = 1,96$$

são ambos positivos. De acordo com o referido na secção 4.2.1, vai haver um crescimento inicial do número de infetados (uma epidemia). Esse comportamento é bem visível na Figura 4.8 onde se apresentam três simulações obtidas com o modelo DTMC SIR juntamente com a solução determinística. A epidemia é bem evidente na solução determinística onde se observa um crescimento inicial do número de infetados que atinge um máximo acima de 15 e depois decresce para estabilizar próximo do valor de 1 que corresponderá por ventura ao nível endémico da população. Duas das três curvas aleatórias

(Simul.1 e Simul.3) obtidas com o modelo DTMC SIR também evidencia um comportamento epidêmico. A outra curva aleatória (Simul. 2) corresponde a uma situação em que não ocorre epidemia, o número de infetados decresce rapidamente para zero. Corresponderá a uma situação em que por obra do acaso os infetados não infetaram ninguém. Esta situação pode naturalmente suceder na realidade.

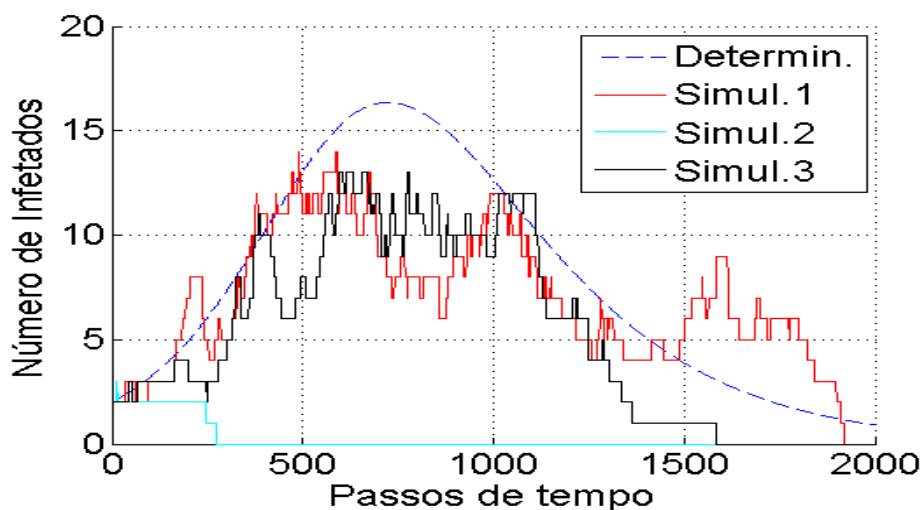


Figura 4.8: Três soluções estocásticas do modelo SIR e a solução determinística (curva a tracejado). Os valores dos parâmetros são $\Delta t = 0,01$; $N = 100$; $\tau = 1$; $\gamma = 0,5$; $b = 0$; $S(0) = 98$ e $I(0) = 2$.

Num segundo caso simulado considera-se que os intervalos de tempo entre estados são $\Delta t = 0,01$, a taxa de contágio é $\tau = 1$, taxa de recuperação é $\gamma = 0,25$ e taxa de nascimento é $b = 0,15$. Considera-se que o surto infeccioso inicia-se também com dois indivíduos infetados, $I(0) = 2$ e, consequentemente, que existem inicialmente $S(0) = 98$ suscetíveis.

Nas condições acima descritas verifica-se que o número básico de reprodução é

$$R_0 = \frac{\tau}{b+\gamma} = \frac{1}{0,15+0,25} = 2,5.$$

De acordo com o referido na secção 4.2.1, vai haver uma epidemia que irá tender para o ponto de equilíbrio endémico igual a

$$\frac{bN}{b+\gamma} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) = \frac{0,15 \times 100}{0,15 + 0,25} \left(1 - \frac{1}{2}\right) = 22,5.$$

Este comportamento pode se observado através da solução determinística apresentada na Figura 4.9. Esta solução mostra que há um aumento inicial do número de infetados até um nível próximo dos 35, seguindo-se um decréscimo progressivo até ao nível endémico que se situa nos 22,5. Na Figura 4.9 também são apresentadas três soluções aleatórias obtidas com o modelo DTMC SIR. Duas das três soluções estocásticas (Simul.1 e Simul.2) também evidenciam o equilíbrio endémico. A outra solução estocástica (Simul. 3) reflete a existência de um pequeno surto contagioso que se extingue rapidamente.

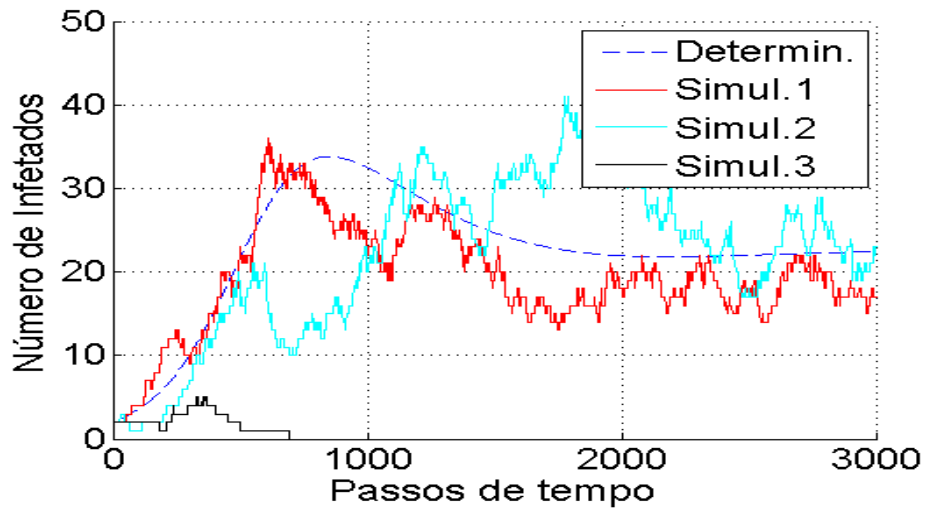


Figura 4.9: Três soluções estocásticas do modelo SIR e a solução determinística (curva a tracejado). Os valores dos parâmetros são $\Delta t = 0,01$; $N = 100$; $\tau = 1$; $\gamma = 0,25$; $b = 0,15$; $S(0) = 98$ e $I(0) = 2$.

Capítulo 5

Conclusões

Existem vários modelos matemáticos que permitem descrever a evolução do contágio por uma doença infecciosa no interior de uma população. Estes modelos são adaptados às características da doença e da população. O modelo SIR é utilizado quando o contágio pela doença infecciosa implica que o contagiado fique, passado algum tempo, imune a essa doença, tal como acontece com a gripe, por exemplo. O modelo SIS é utilizado para doenças em que não existe imunização, como é o caso de certas doenças sexualmente transmissíveis.

Do ponto de vista das características da população, os modelos epidémicos são utilizados para descrever surtos rápidos que ocorrem em pouco tempo, enquanto os modelos endémicos são utilizados para estudar doenças ao longo de grandes períodos, durante os quais a população suscetível é regenerada através de nascimentos ou da perda de imunidade temporária. Neste trabalho viu-se que o mesmo modelo compartimental pode estar na origem de um modelo epidémico e de um endémico. Tal sucede com o modelo SIR que na

sua formulação de base é um modelo epidêmico mas que se lhe for adicionada a dinâmica vital torna-se um modelo endêmico.

Os modelos epidêmicos são utilizados para prever o alcance de uma epidemia e desta forma preparar a resposta por parte de unidades de saúde, como é o caso dos hospitais. Mas também são utilizados para antecipar os efeitos dos fatores que condicionam a evolução do surto contagioso. No caso de uma população constituída por uma enfermaria hospitalar, foi possível verificar neste trabalho que a mobilidade e a vacinação são fatores determinantes para a ocorrência ou não de epidemia. A mobilidade contribui para o aumento do número de contagiados. Pelo que no caso de haver um foco infeccioso numa enfermaria, e não sendo possível isolar esse foco, é preferível manter cada paciente no mesmo lugar. O aumento da taxa de vacinação também contribui para a redução do número de infetados. Verificou-se também que não é necessário uma taxa de vacinação muito alta para reduzir o alcance do surto infeccioso para um nível muito baixo. Com 20% da população vacinada verifica-se que o contágio atinge no máximo 20 pessoas, mesmo que a taxa de contágio atinja os 20%.

Existem duas classes principais de modelos epidemiológicos matemáticos: determinísticos e estocásticos. Tradicionalmente os modelos determinísticos são mais indicados para simular epidemias em populações de grande dimensão. Nestes modelos, como a dinâmica do processo de contágio é definida por um sistema de equações diferenciais, o tipo de evolução é determinada logo à partida pelos valores dos vários parâmetros. Nestes modelos não há lugar para nenhum tipo de arbitrariedade. Adicionalmente, consideram que a população é homogénea e está misturada de maneira uniforme. Do ponto

de vista computacional são muito eficientes, pois basta resolver o sistema de equações diferenciais através de um método numérico como, por exemplo, o método de Runge-Kutta de quarta ordem utilizado neste trabalho. O tempo de resolução é independente da dimensão da população.

Os modelos estocásticos, por sua vez, são mais realistas. Efetivamente, estes têm em conta todas as ocorrências possíveis. Numa situação real de contágio, iniciado com um pequeno número de indivíduos, o acaso tem muitas vezes influencia na forma como a doença se dissipa pela restante comunidade. Por sorte, pode suceder que os indivíduos inicialmente contagiados se isolem e não contagiem ninguém, apesar de estarem em número suficiente para provocar uma epidemia. Esta situação foi verificada neste trabalho, na subsecção 4.2.3, com o modelo estocástico SIR, em que uma das simulações previa o rápido desaparecimento do foco infeccioso.

Normalmente os modelos estocásticos são utilizados em pequenas populações porque são muito exigentes do ponto de vista computacional. A implementação destes métodos baseia-se nos métodos de Monte Carlo que consistem, essencialmente, em repetir um grande número de vezes a simulação do comportamento aleatório da população. Quando a população é pequena este processo é bastante rápido e permite obter resultados bastante corretos, contudo para populações de grandes dimensões o número de simulações é muito mais elevado, para além de cada uma delas ser mais demorada.

Sendo o processo de contágio essencialmente Markoviano, isto é, o estado futuro do sistema depende apenas do estado atual, é possível modelá-lo com recurso à teoria das Cadeias de Markov. Em particular, tem grande interesse computacional a utilização de matrizes de transição para a previsão do estado

seguinte do sistema. Em tal caso, o estado seguinte do sistema é obtido multiplicando a matriz de transição pelo vetor que representa o estado atual, deixando de ser necessário simular o comportamento aleatório de toda a população.

Para grandes populações a matriz de transição também é de grandes dimensões. Contudo, como é uma matriz esparsa, é possível reduzir drasticamente os recursos de memória do computador se, em vez de guardar toda a matriz em memória, forem armazenados apenas os seus termos não nulos. Na secção 3.2.1, obteve-se uma matriz de transição de dimensão 19×19 o que perfaz um total de 361 entradas, contudo, se se utilizar uma estrutura de armazenamento de dados esparsa, será apenas necessário armazenar 27 entradas, correspondentes às probabilidades de transição não nulas. Desta forma faz uma redução de cerca de 93% dos recursos de memória.

A matriz de transição tem também propriedades muito interessantes do ponto de vista computacional e conceptual. O facto de ser uma matriz estocástica permite estimar diretamente o estado para onde tende assintoticamente o sistema, também conhecido por ponto de equilíbrio do sistema. Efetivamente, a distribuição de probabilidades estacionária associada aos diferentes estados do sistema corresponde ao vetor próprio dominante, isto é, ao vetor próprio associado ao maior valor próprio que é 1.

A distribuição estacionária é muito condicionada pela existência de estados absorventes. Quando existem estados absorventes o sistema vai tender assintoticamente para eles, apesar de poderem haver outros pontos de equilíbrio que a distribuição assintótica não irá mostrar. Por exemplo, o modelo DTMC SIS tende assintoticamente para o ponto de equilíbrio que corresponde

a nenhum infetado na população enquanto que o modelo determinístico tende para o equilíbrio endémico (ver secção 4.1.3).

É contudo possível com as cadeias de Markov observar uma distribuição que representa os dois pontos de equilíbrio. Para tal não se deve procurar o limite assintótico, correspondente ao vetor próprio dominante, mas sim a distribuição quasiestacionária das probabilidades que é obtida ao fim de um número elevado de passos de tempo. No caso do modelo DTMC SIS, a distribuição quasiestacionária é atingida após aproximadamente 2000 passos de tempo. É uma distribuição bimodal que reflete os dois pontos de equilíbrio (ver secção 4.1.3).

A grande dificuldade encontrada com a utilização das matrizes de Markov prende-se com a construção da matriz de transição no caso de distribuições multivariáveis. Nessa situação, é necessário ordenar os estados possíveis do sistema e construir a matriz de transição indexando os estados pela mesma ordem. Esta tarefa é tanto mais difícil quanto maior é a dimensão da população. No caso do modelo DTMC SIR para duas variáveis aleatórias construiu-se a matriz de transição no caso de uma população com apenas dois indivíduos (ver secção 4.2). Seria interessante no seguimento deste trabalho estudar as possíveis técnicas de construção automática das matrizes de transição para populações com maiores dimensões.

Bibliografia

- [1] REZENDE, J. M. As grandes epidemias da história. In: À sombra do plátano: crônicas de história da medicina. São Paulo: Unifesp, 2009. pp. 73-82.
- [2] BARATA, C. B. Epidemias. Caderno de saúde pública, v. 3, n. 1, pp. 9-15, 1987.
- [3] MENEZES, A. M. B. Noções básicas de epidemiologia. In: Epidemiologia das doenças respiratórias. Rio de Janeiro: Revinter, 2001. pp. 1-25.
- [4] RIBEIRO, D. R. V. Simulação de modelos epidemiológicos de múltiplos sorótipos. Cascavel, 2012. Monografia (Bacharelato em Ciência da computação). Universidade Estadual do Oeste do Paraná.
- [5] ARAÚJO, A. C. C. Modelação matemática de epidemias. Bragança, 2015. Projeto (Mestrado em Tecnologia biomédica). Instituto Politécnico de Bragança.
- [6] ALVES, R., DELGADO, C. Processos estocásticos. Porto, 1997. (Publicação didática). Universidade do Porto. Disponível em:

<https://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/71434>. Acedido em 3 de Fevereiro 2016.

- [7] MALDONADO, L. G. Modelos epidemiológicos em r: el libro epiestim. Granada, 2012. Tese (Mestrado em Estatística aplicada). Universidade de Granada.
- [8] LONDONO, S. L. M. Estimação do número de reprodução basal em modelos compartimentais. Campinas, 2014. Dissertação (Mestrado em Estatística). Universidade Estadual de Campinas.
- [9] BRITTON, T. Stochastic epidemic models: a survey. *Mathematical Biosciences*, v. 225, n. 1, pp. 24-34, 2010.
- [10] CARVALHO, A. M. Dinâmica de doenças infecciosas em redes complexas. Porto Alegre, 2012. Dissertação (Doutoramento em Ciências). Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- [11] ROCHA, D. I. C. Modelos matemáticos aplicados à epidemiologia. Porto, 2012. Dissertação (Mestrado em Métodos quantitativos em economia e gestão). Universidade do Porto.
- [12] YORIAYAZ, Hélio. Método de Monte Carlo: princípios e aplicações em Física Médica. *Revista brasileira de física médica*, v. 3, n. 1, pp. 14-19, 2009.
- [13] AMAKU, M. Estudo de parâmetros epidemiológicos através de modelamento matemático: aspectos estacionários, espaciais e temporais. São Paulo, 2001. Tese (Doutoramento em Ciências). Universidade de São Paulo.

- [14] O'LEARY, D. P. Models of infection - person to person. In: Scientific computing with case studies. Philadelphia: Siam, 2009. pp. 213-219.
- [15] CRUZ, M. B. F. Valores e vetores próprios de cadeias de Markov: métodos de projeção. Porto, 2003. Dissertação (Mestrado em Estatística aplicada e modelação). Universidade do Porto.
- [16] SILVA, T., VARGAS, V. Cadeias de Markov: Conceitos e aplicações em modelos de difusão de informação. Universidade Federal de Goiás.
- [17] ALLEN, L. J. S. An introduction to stochastic epidemic models. In: BRAUER, F., VAN DEN DRIESSCH, P. and WU, J. (eds). Mathematical epidemiology. Springer Berlin Heidelberg, 2008, pp. 81-130.
- [18] ALLEN, L. J. S. Stochastic models of invasions and epidemics. Texas Tech University, 2009. Disponível em : <http://www.mast.queensu.ca/~summerschool/LindaAllen.pdf>. Acessado em 10 de Fevereiro de 2016.
- [19] HEAT, M. T. Scientific computing: an introduction survey. 2. ed. New York: McGrawHill, 2002.
- [20] DARROCH, J.N., SENETA, E. On quasi-stationary distribution in absorbing continuous-time finite Markov chains. Journal of applied probability, v. 4, n. 1, 1967, pp. 192-196.
- [21] D. J. DALEY, D. J., GANI, J. Epidemic Modelling: an introduction, Cambridge: University press, 1999.