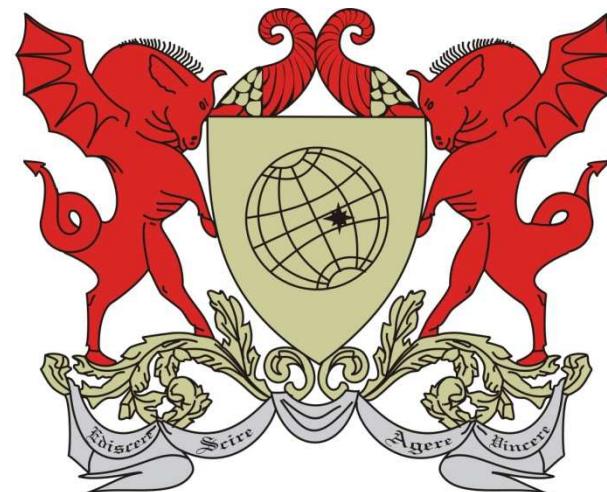


# Pandemias *in silico*: modelos de múltiplas escalas para a disseminação de epidemias

Marcelo Lobato Martins

Departamento de Física

Universidade Federal de Viçosa



# Sumário

## 1- Pandemias na história

## 2- Modelos epidêmicos

- 2.1- As múltiplas escalas de uma epidemia
- 2.2- Modelos matemáticos clássicos

## 3- Epidemias em redes complexas

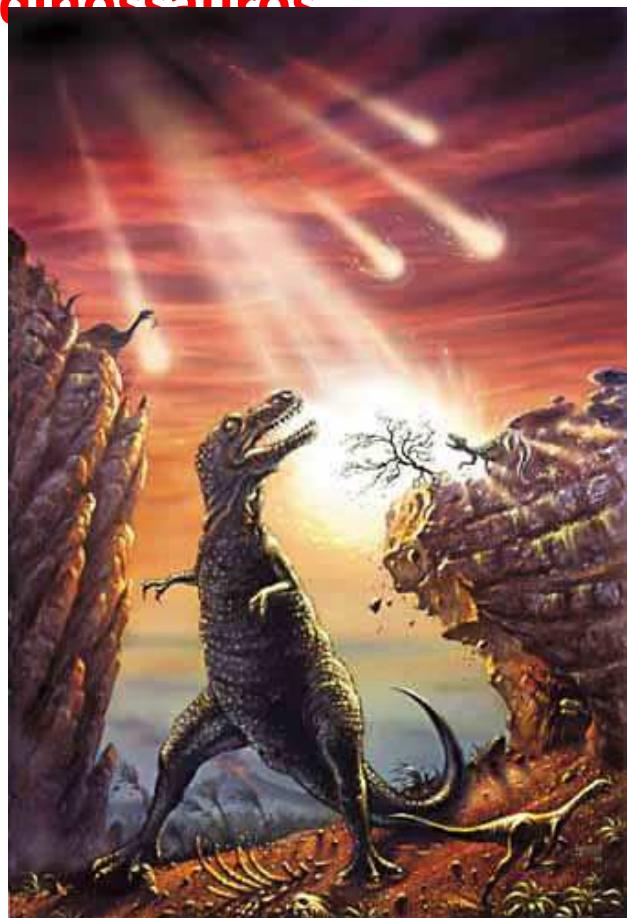
- 3.1- AIDS e SARS: protótipos das pandemias modernas
- 3.2- Redes sociais e de transporte
- 3.3- Modelos para redes complexas

## 4- A pandemia de Dengue

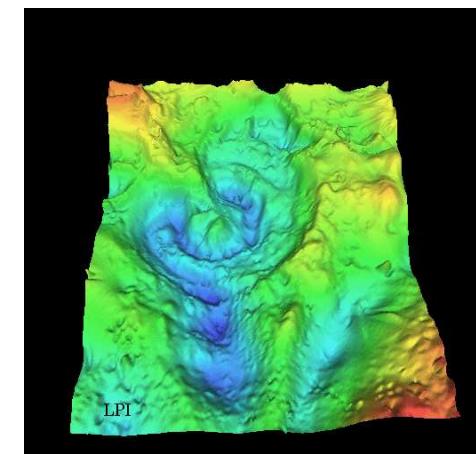
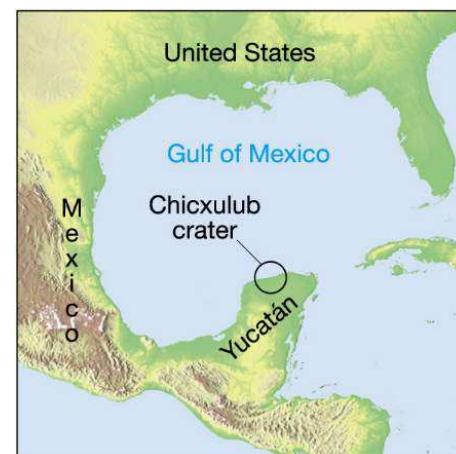
- 4.1- Epidemiologia
- 4.2- Um modelo de metapopulações para a dengue
- 4.3- Os primeiros resultados

# 1- Pandemias na história

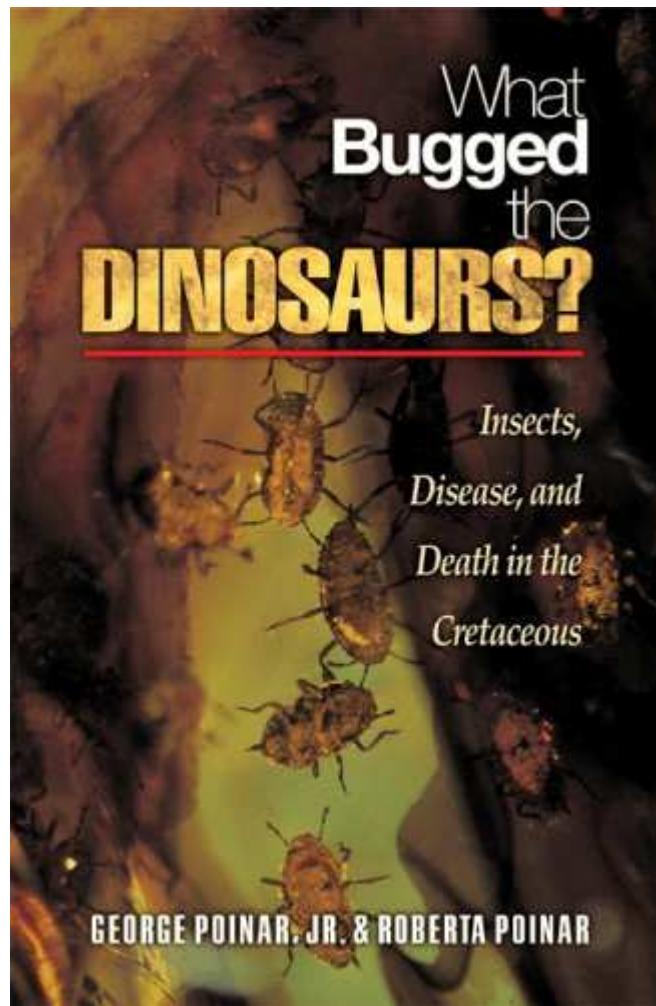
## ➤ A extinção dos dinossauros



A teoria do impacto



## A teoria do vulcanismo



A teoria das epidemias

## ►A peste negra

- ✓ Peste bulbônica pulmonar e septicêmica? Anthrax pulmonar ou um vírus do tipo Ebola?
- ✓ Peste → patógeno: *Yersinia pestis*; vetor: pulgas de animais como o rato negro.

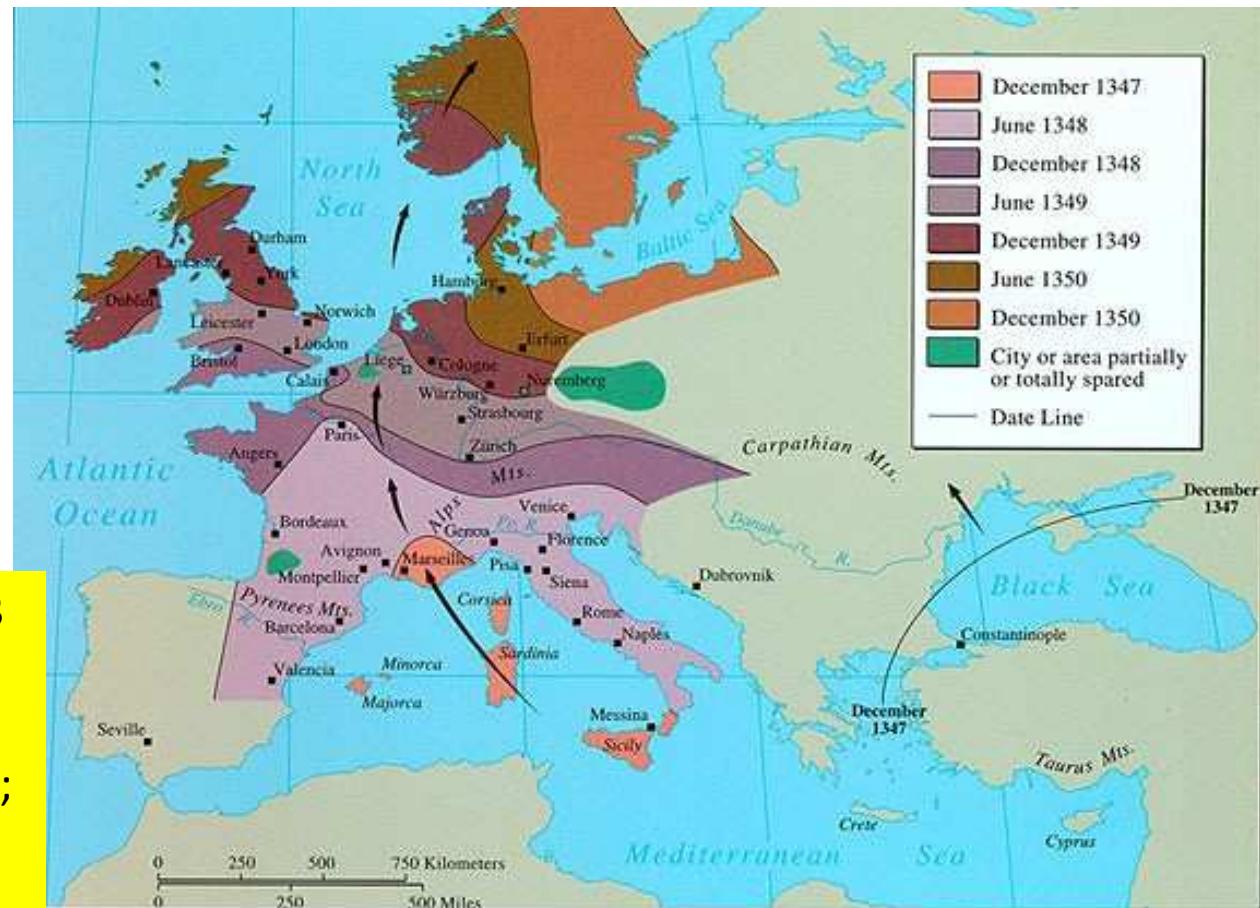


O triunfo da morte

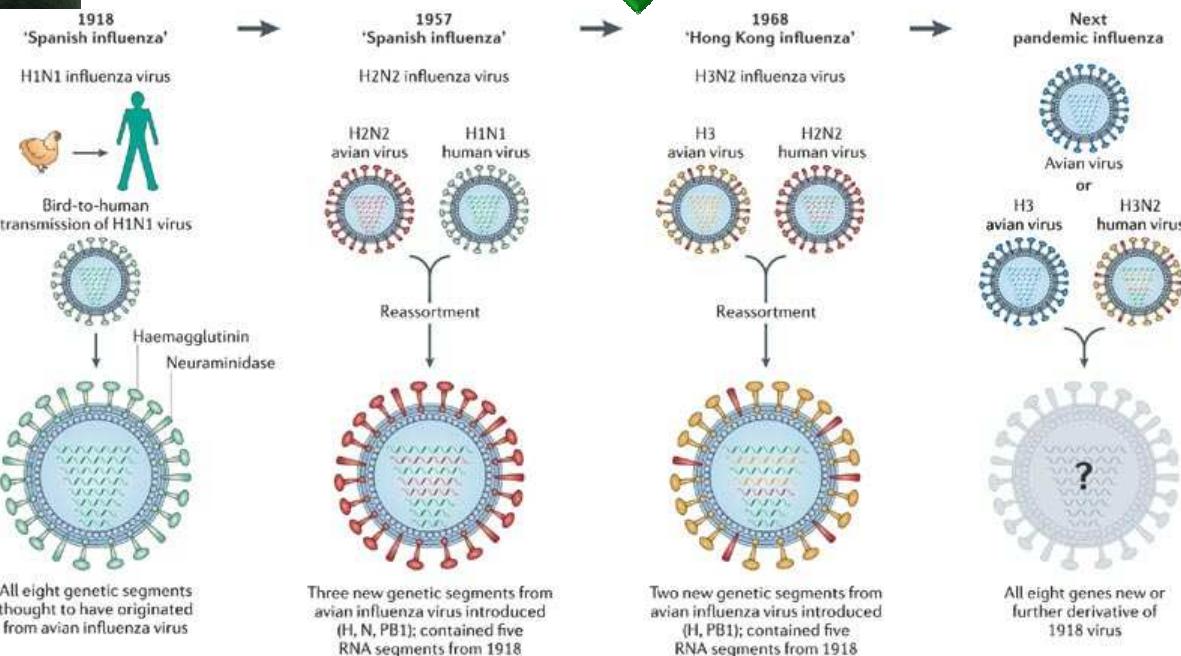
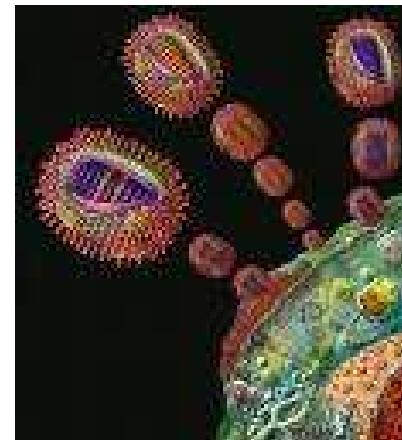


- ✓ 20 milhões de europeus (1/3 a 1/2 da população) morrem em seis anos;
- ✓ Províncias são despopuladas;
- ✓ Até 50% dos habitantes de áreas urbanas perecem.

O avanço da morte negra



## ► A gripe espanhola



- ✓ A onda mais letal de gripe da história;
- ✓ 40 milhões de mortes.
- ✓ 1/3 da população mundial teria sido infectada.
- ✓ Morte (muitas em menos de 48 h) por afogamento em sangue ou fluidos gerados por pneumonia viral severa.
- ✓ Taxas de mortalidade: 2,5-5%

## ➤As sete pragas do apocalipse

Quando abriu o quarto selo, ouvi a voz do quarto ser vivente dizer: Vem! E olhei, e eis um cavalo amarelo e o que estava montado nele chamava-se Morte; e o hades seguia com ele; e foi-lhe dada autoridade sobre a quarta parte da terra, para matar com a espada, e com a fome, e com a peste, e com as feras da terra.

Apocalipse 6: 7-8.



## ►Grandes chagas da humanidade: quadro comparativo

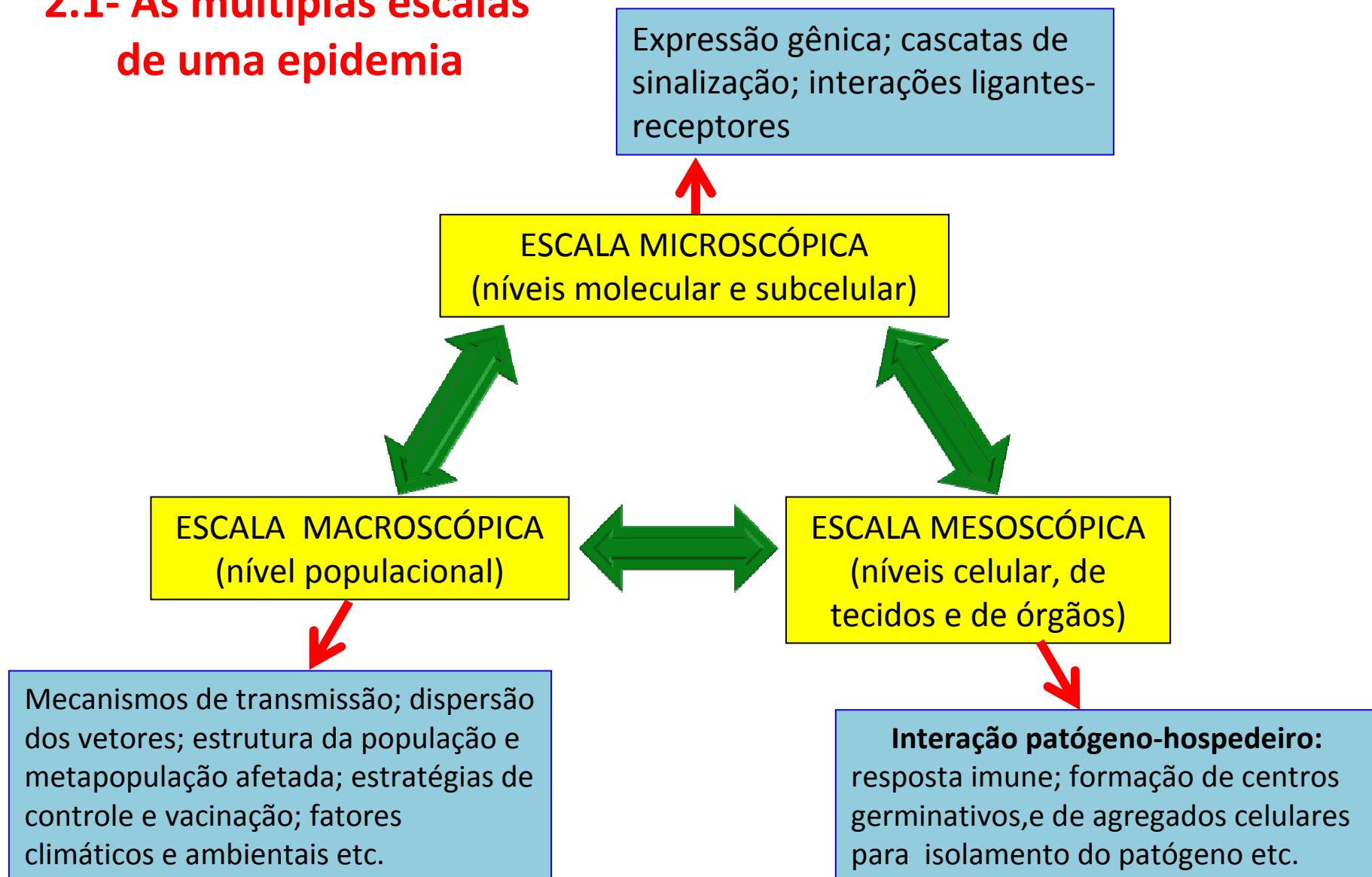
Guerras	Mortes
1ª Grande Guerra (1914-1918)	8 milhões
2ª Grande Guerra (1939-1945)	13 milhões
Vietnam (1960-1975)	3,5 milhões

Epidemias	Mortes
Peste negra (1347-1350)	200 milhões
Gripe espanhola (set. 1918-jun. 1919)	21-40 milhões
Sarampo (1901- 2000)	300 milhões
Tuberculose (1901- 2000)	200-300 milhões
Aids (1981-2000)	23 milhões
Malária	1,5 milhões de crianças por ano (75% das mortes); 400-500 milhões de infectados por ano.

Genocídios	Mortes
Alemanha	6 milhões
Cambodia	2 milhões
Ruanda/Burundi	1,2 milhões
Bósnia	200 mil

## 2- Modelos Epidêmicos

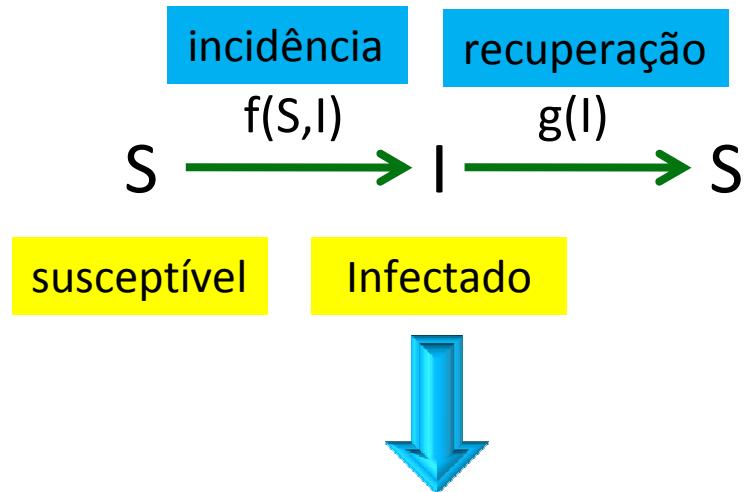
### 2.1- As múltiplas escalas de uma epidemia



## 2.2- Modelos matemáticos clássicos

➤O modelo SIS:

Esquema da doença



$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -f(S, I) + g(I) \\ \frac{dI}{dt} = f(S, I) - g(I) \\ S + I = N \end{cases}$$

(população fechada e homogeneamente misturada)

$f(S,I)=\beta IS,$   
 $\beta=\text{taxa de contágio}$   
 $g(I)$   
 $\gamma=\text{taxa de recuperação}$

**Resultado básico:**  $R_0 < 1$  a epidemia extingue-se;  $R_0 > 1$  a doença permanece endêmica (prevalência=1- $R_0^{-1}$ ).

$\uparrow$

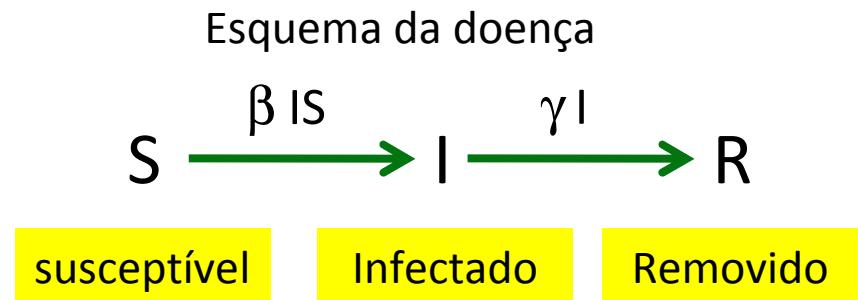
$$R_0 = \frac{\beta N}{\gamma}$$

razão reprodutiva básica

$$\begin{cases} \frac{du}{dt'} = -(R_0 u - 1)v \\ \frac{dv}{dt'} = (R_0 u - 1)v \end{cases}$$

$u \equiv \frac{S}{N}, \quad v \equiv \frac{I}{N} \quad e \quad t' = \gamma t$

➤ O modelo SIR:



$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta IS \\ \frac{dI}{dt} = \beta IS - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I \end{cases}$$

$$\begin{cases} \frac{du}{dt'} = -R_0 uv \\ \frac{dv}{dt'} = (R_0 u - 1)v \\ \frac{dw}{dt} = v \end{cases}$$

**Resultado básico:** estado estacionário livre da doença  $(u,v)=(1,0)$  é estável se  $R_0 < 1$  e a epidemia extingue-se;  $R_0 > 1$  uma epidemia persiste (prevalência  $w^*$  raiz de  $1-w=\exp(-R_0 w)$  ).

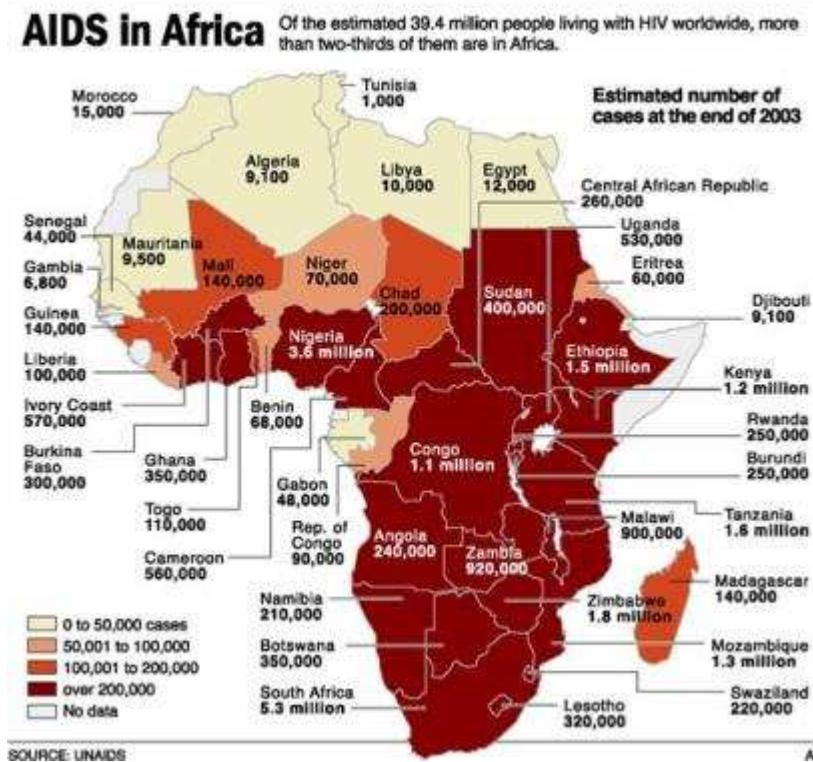
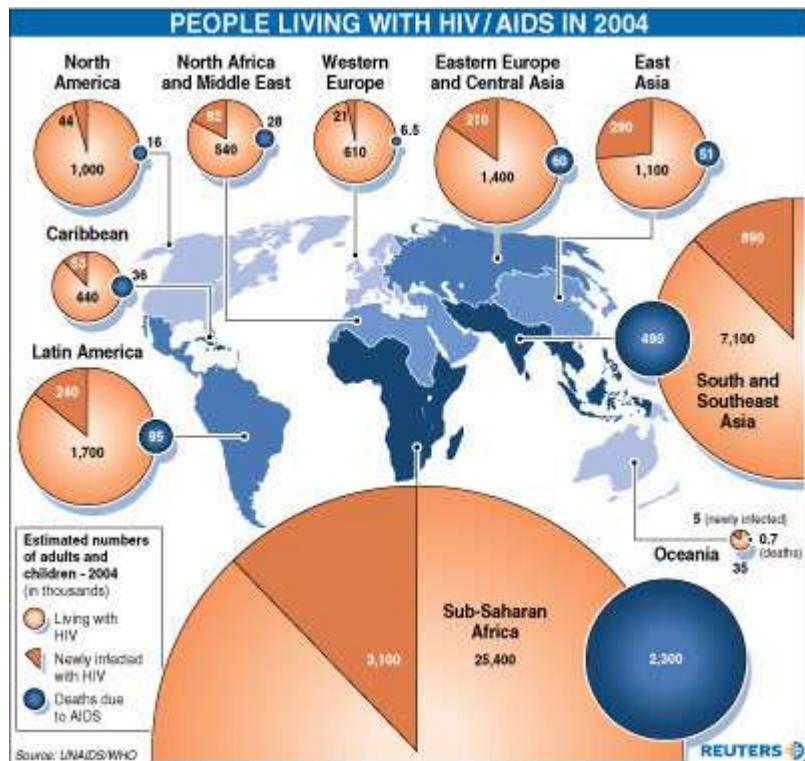
$$u \equiv \frac{S}{N}, \quad v \equiv \frac{I}{N}, \quad w \equiv \frac{R}{N} \quad \text{e} \quad t' = \gamma t$$

### 3- Epidemias em redes complexas

#### 3.1- AIDS e SARS: protótipos das pandemias modernas

##### ➤AIDS

- ✓ 77% das mulheres na África sub-saariana são portadoras de AIDS.
- ✓ 8 mil pessoas morrem de AIDS por dia.



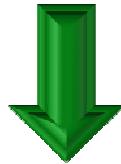
## ➤SARS



- ✓ Matou 774 pessoas das 8098 infectadas na epidemia de 2002-03;
- ✓ Espalhou-se por 25 países ao redor do mundo em poucos meses.



Mecanismos de transmissão	
AIDS	Contato sexual, compartilhamento de seringas (uso de drogas) e transfusão de sangue.
SARS	Gotículas da respiração lançadas com a tosse ou espirro; Tocar em objetos contaminados e depois levar a mão à boca, aos olhos ou ao nariz.

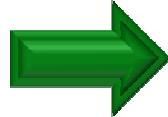


Contatos sexuais?

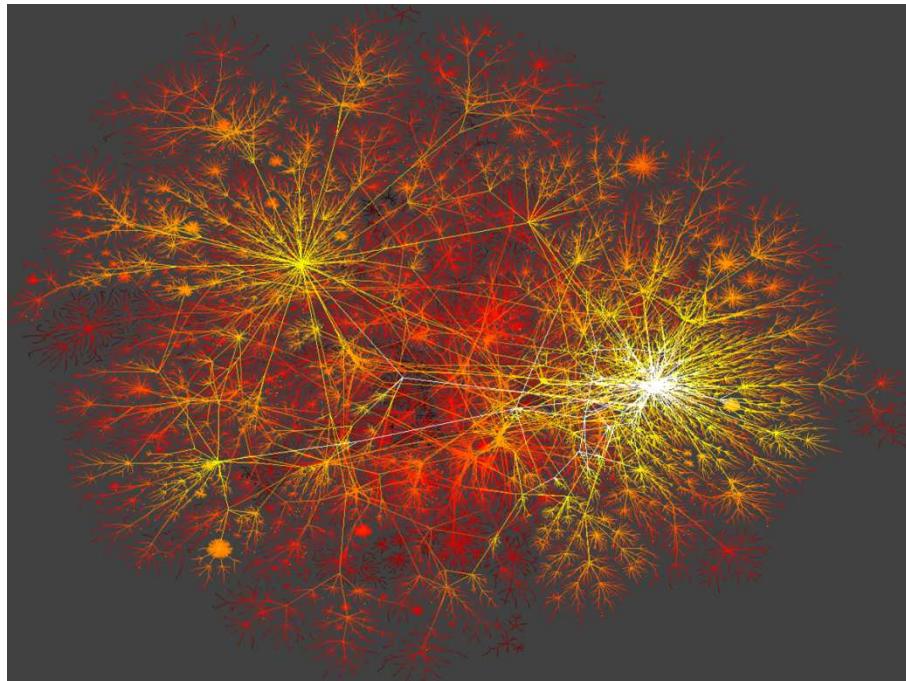


Trânsito de pessoas?

**Sistema social**  
(modelo físico)



- i) População de **agentes** sociais distribuída em um ambiente espacial;
- ii) os diversos agentes são **autônomos** e **heterogêneos**;
- iii) os **agentes interagem entre si** estabelecendo **redes sociais**.

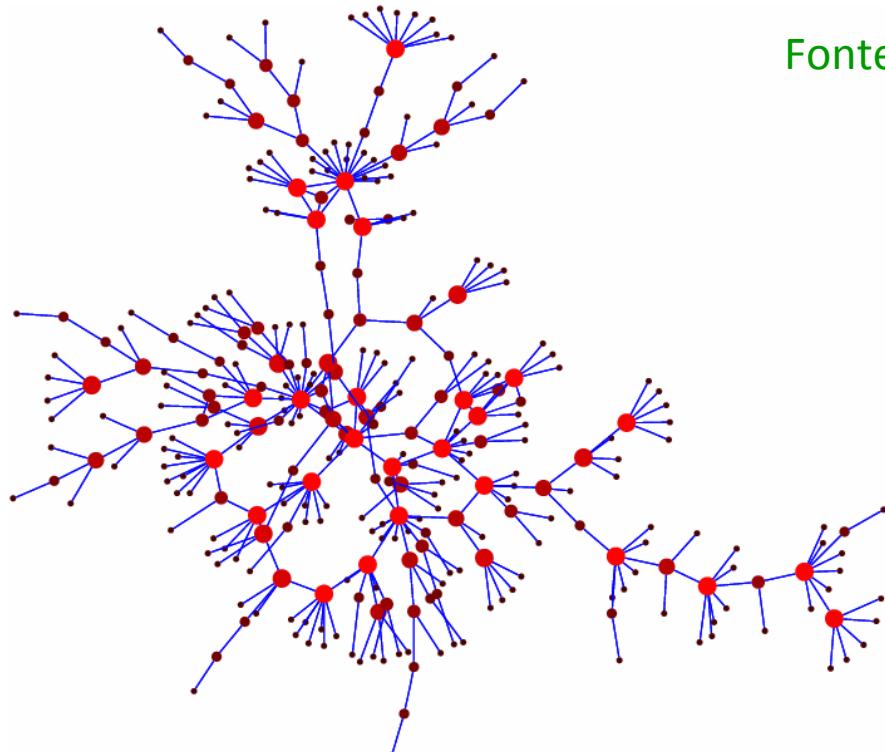


As estruturas das **redes sociais**, de **transportes**, de distribuição de energia, internet e de outros sistemas complexos, podem ser modeladas por **grafos** de **nós** conectados por **ligações**:

Instantâneo macroscópico da internet com os backbones ISPs (provedores) mostrados em cores diferentes.

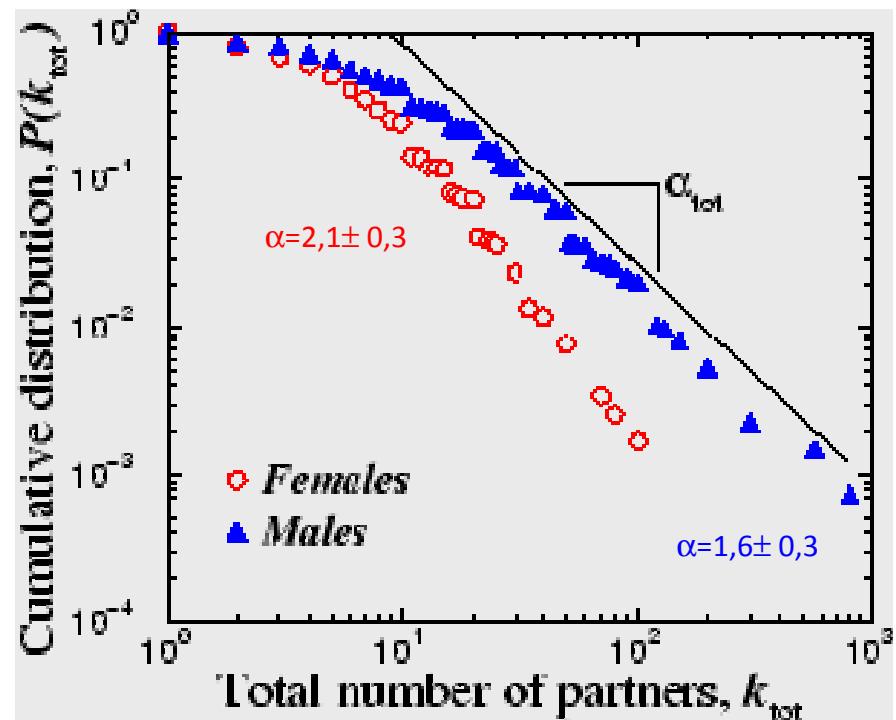
A Rede de Contatos Sexuais →

**Nós:** pessoas (homens e mulheres)  
**Ligações:** relações sexuais



Fonte: 4781 suecos com idades entre 18 e 74 anos;  
Taxa de resposta: 59%.

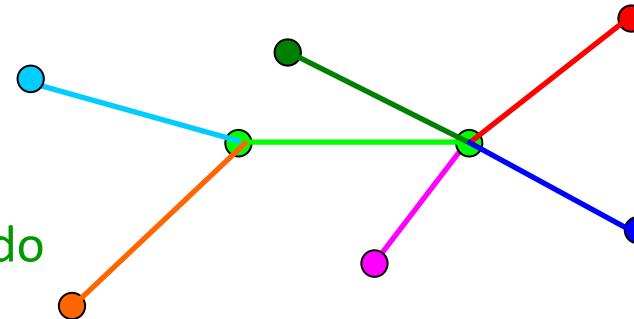
F. Liljeros et al., "The web of human sexual contacts", *Nature* **411** (2001)



## O modelo de Barabási-Albert para a rede sem escalas

1- **Crescimento**: A rede se expande pela adição contínua de novos nós.

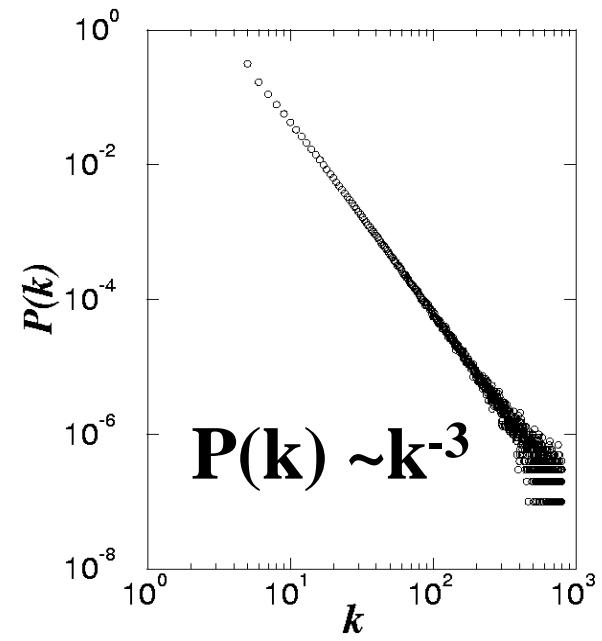
Como? Adicione um novo **nó** por vez **fazendo  $m$  ligações**. Ex.:  $m=1$



2- **Adesão preferencial**: Novos nós preferem se ligar aos nós altamente conectados.

Como? A **probabilidade** de um nó se **conectar** a outro nó com  $k$  conexões é **proporcional a  $k$** :

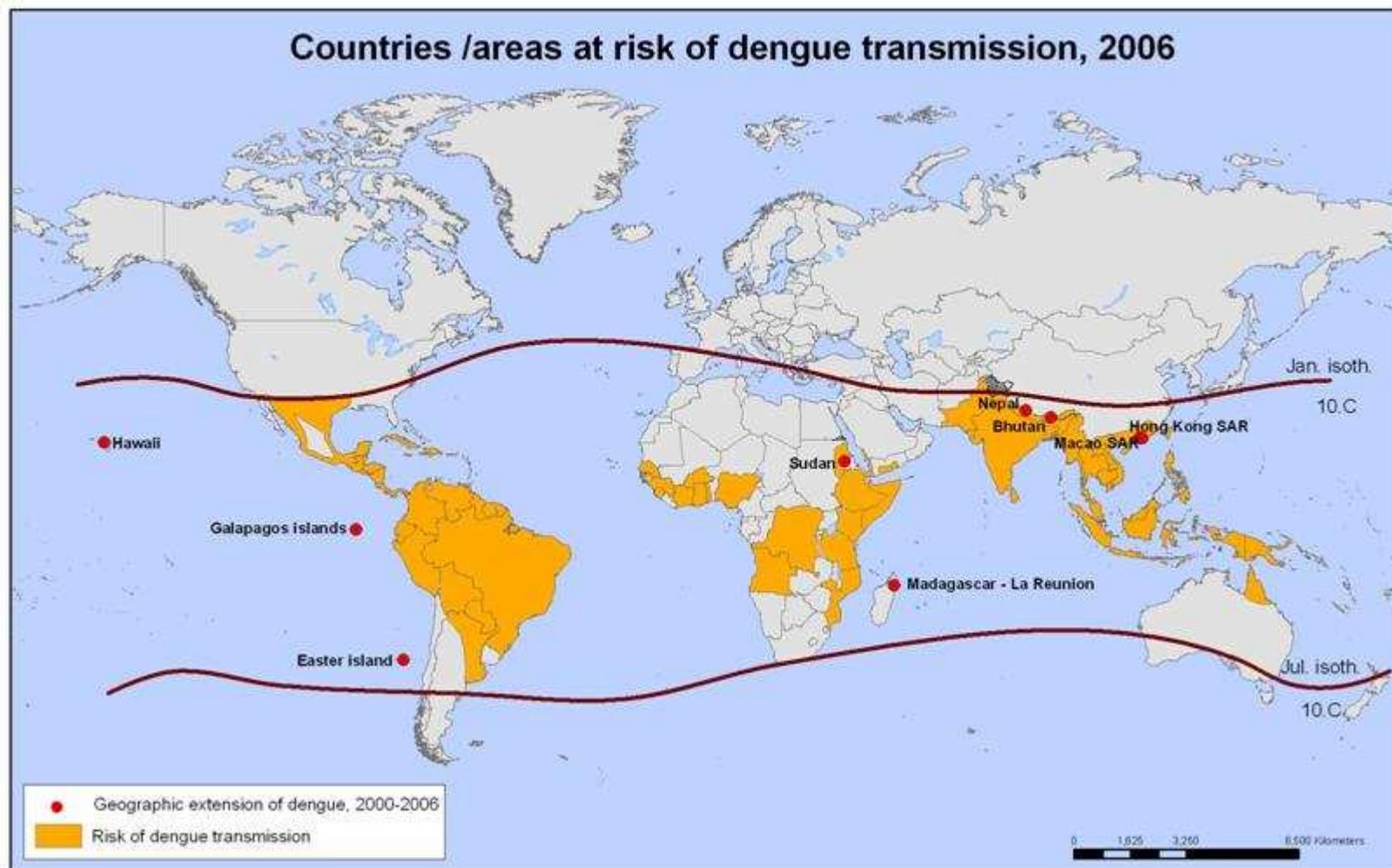
$$\Pi(k_i) = \frac{k_i}{\sum_j k_j}$$



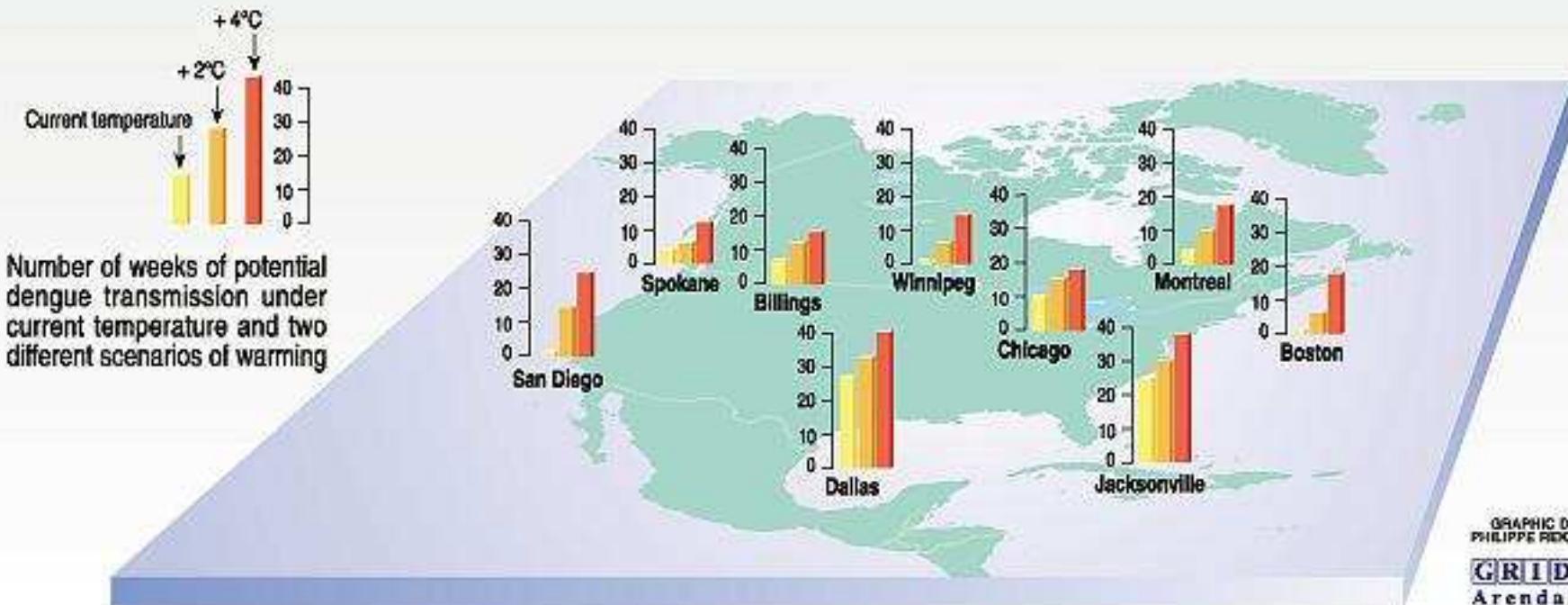
## 4- A pandemia de dengue

### 4.1- Epidemiologia

- ✓ 2,5 bilhões de pessoas nas áreas endêmicas;
- ✓ 50-100 milhões de casos por ano;
- ✓ 25 mil mortes anuais e 500 mil internações



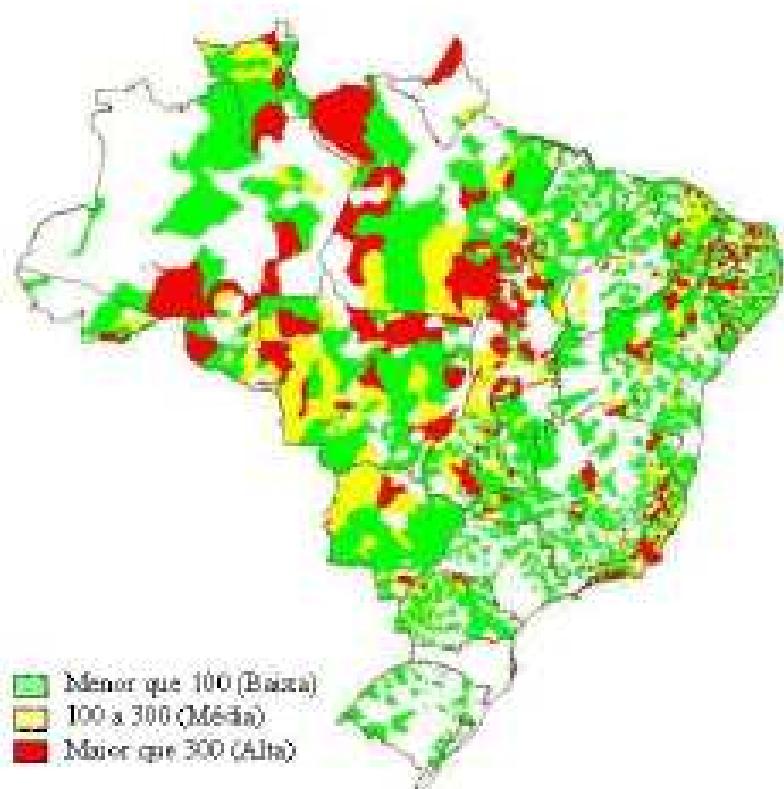
## Potential dengue transmission in case of temperature rise



Source: Focks et al. 1995, Jekken and Fockx, 1997; "The Regional Impacts of Climate Change", IPCC, 1998.

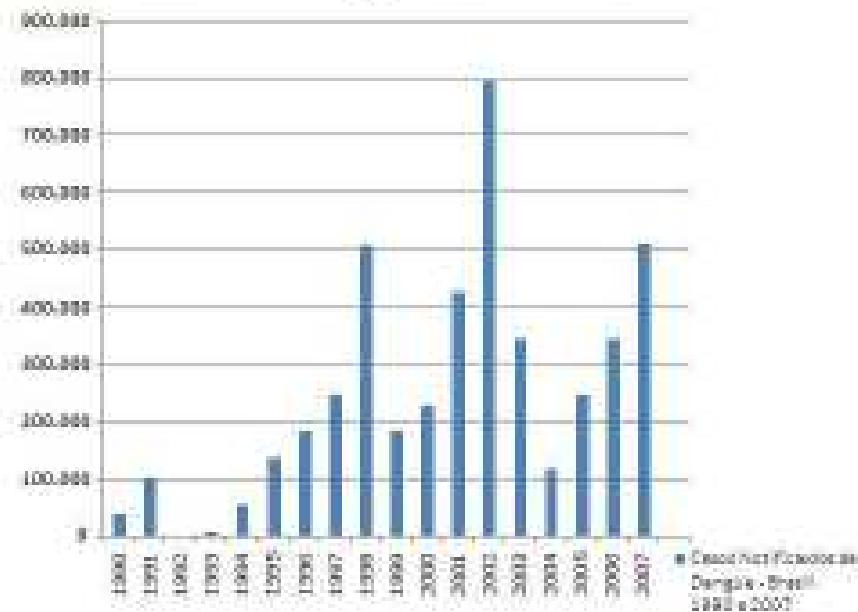
Note: Presence of dengue virus mosquito vector and exposed human populations are required for disease transmission.

## ➤ A dengue no Brasil



incidência

Casos Notificados de Dengue - Brasil, 1990 a 2007

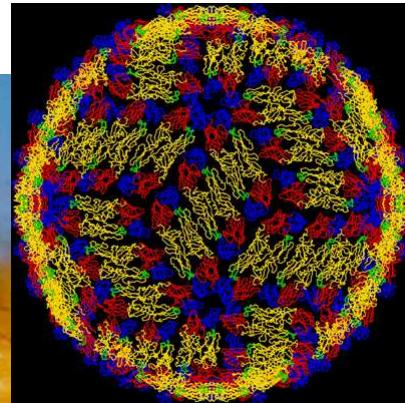


Evolução temporal

## ➤ Biologia da dengue



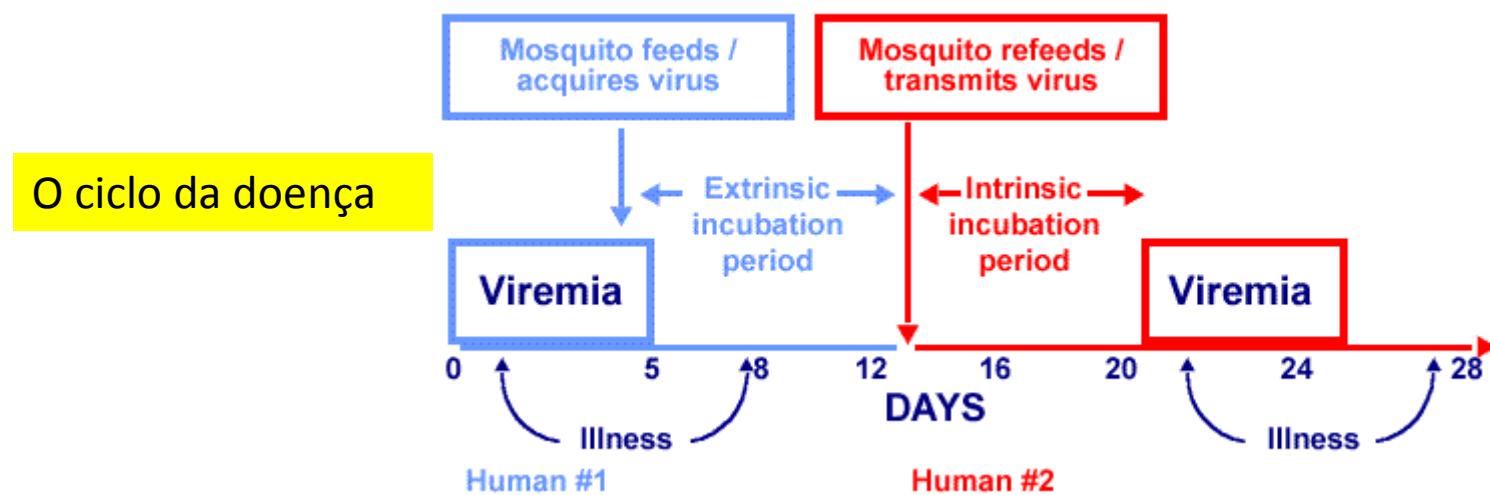
O vetor principal: *aedes aegypt*



Vírus DEN 1-4



Quadro hemorrágico

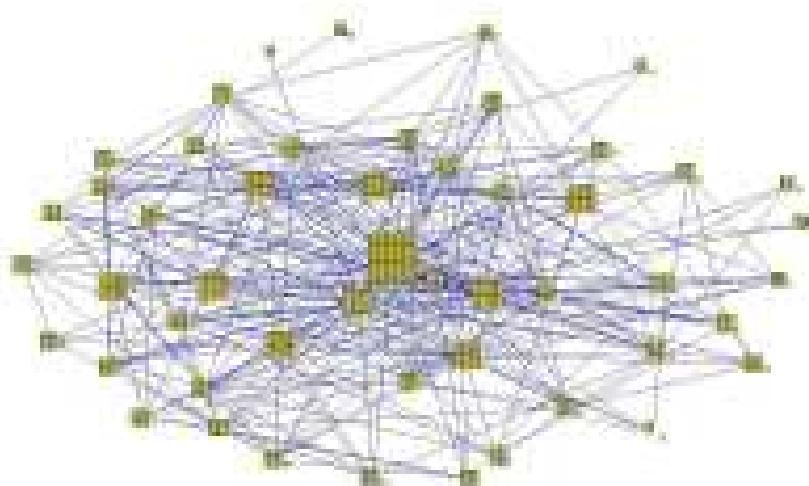


## 4.2- Um modelo de metapopulações para a dengue

### ➤ A estrutura da população suscetível

As cidades:

- ✓ rede quadradas  $L_i \times L_i$  (condições de contorno fechadas);
- ✓  $L_i$  escolhido aleatoriamente segundo uma distribuição  $P(L) \sim L^{-\alpha}$ ;  $\alpha=2,36$ .
- ✓ Cada sítio  $(i,j)$  da rede é uma residência ocupada por um indivíduo;



Cidades (redes quadradas com  $L \in [100,1000]$ ) conectadas entre si pela malha de transporte (livre de escala).

A metapopulação:

- ✓ as cidades estão conectadas entre si por uma rede de transporte;
- ✓ essa rede de transporte é **livre de escalas** e construída segundo o modelo de Barabási-Albert ( $\gamma=3$ );

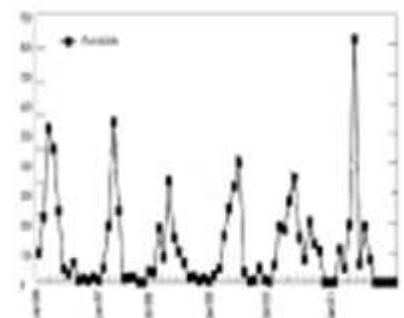
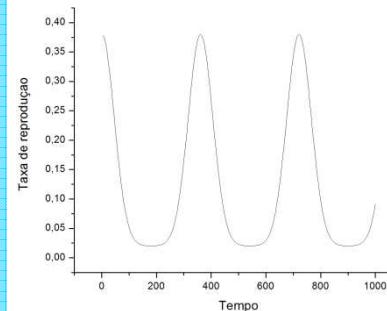
## ➤ A dinâmica da doença

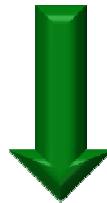
Na população humana:

- ✓  $S$  torna-se infectado  $I$ , com probabilidade  $p_{pic}$ , se picado por um vetor infectante;
- ✓  $I$  torna-se imune  $R$  ao sorotipo que o infectou, mas é suscetível  $S$  a novos sorotipos;
- ✓ a população humana é renovada a uma taxa  $\beta$  (natalidade);
- ✓ indivíduos assintomáticos viagem entre cidades conectadas a uma taxa  $\delta$ .

Nos vetores:

- ✓ Vetor torna-se infectante ao se alimentar do sangue de indivíduos  $I$ , permanecendo assim até a sua morte;
- ✓ Mosquito executa passeio aleatório ;
- ✓ Vetor morre com probabilidade  $q$  e, quando adulto, se reproduz com probabilidade  $p_{div}$ .
- ✓  $P_{div}$  varia com as estações do ano.

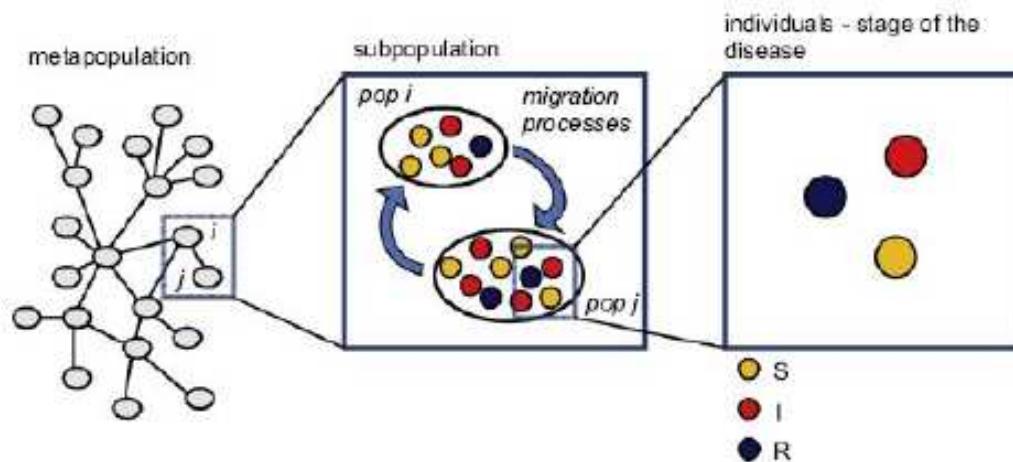




A epidemia combina dispersão local (difusão limitada dos vetores dentro das cidades) e de alcance longo (viagem de indivíduos infectados entre as cidades).

### ➤ A condição inicial da epidemia

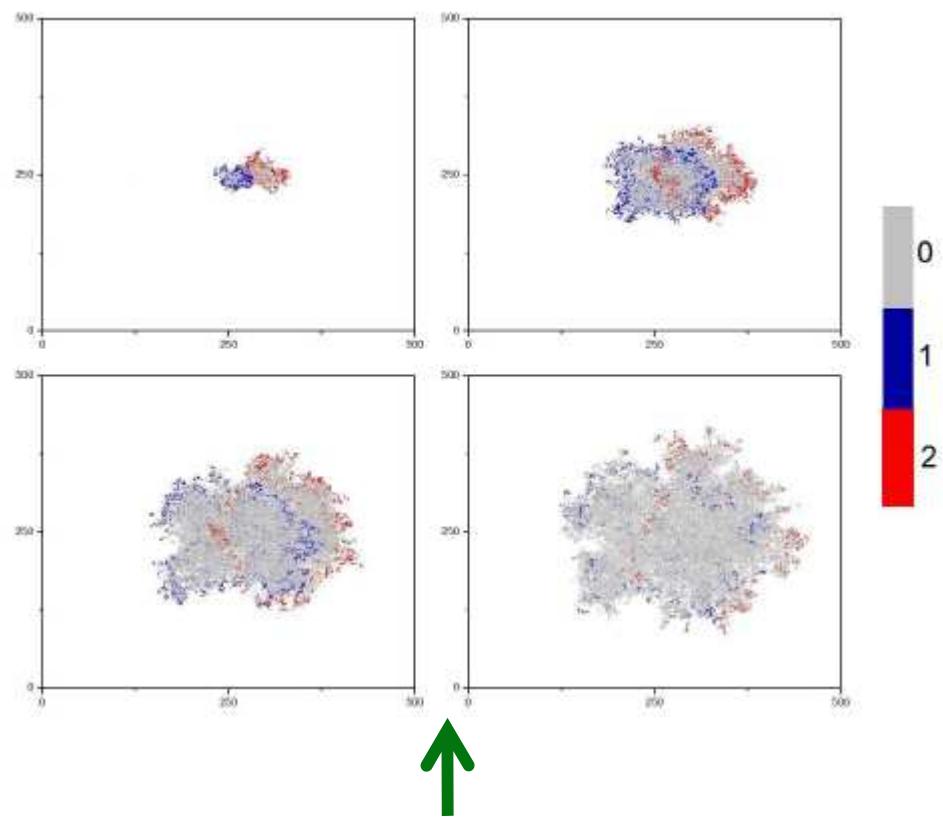
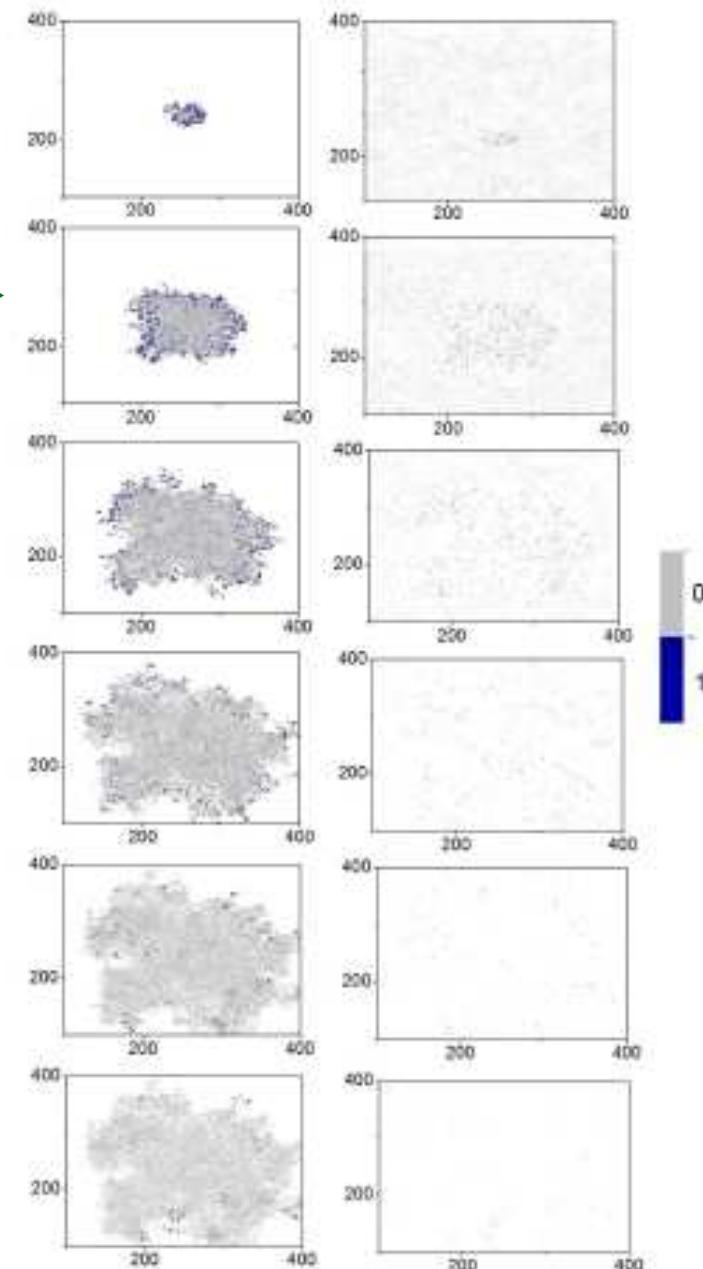
- ✓ Uma fração das cidades, escolhidas ao acaso, constitui a região endêmica inicial;
- ✓ Em cada cidade endêmica, uma fração  $n_{0i}$  dos habitantes está infectada;

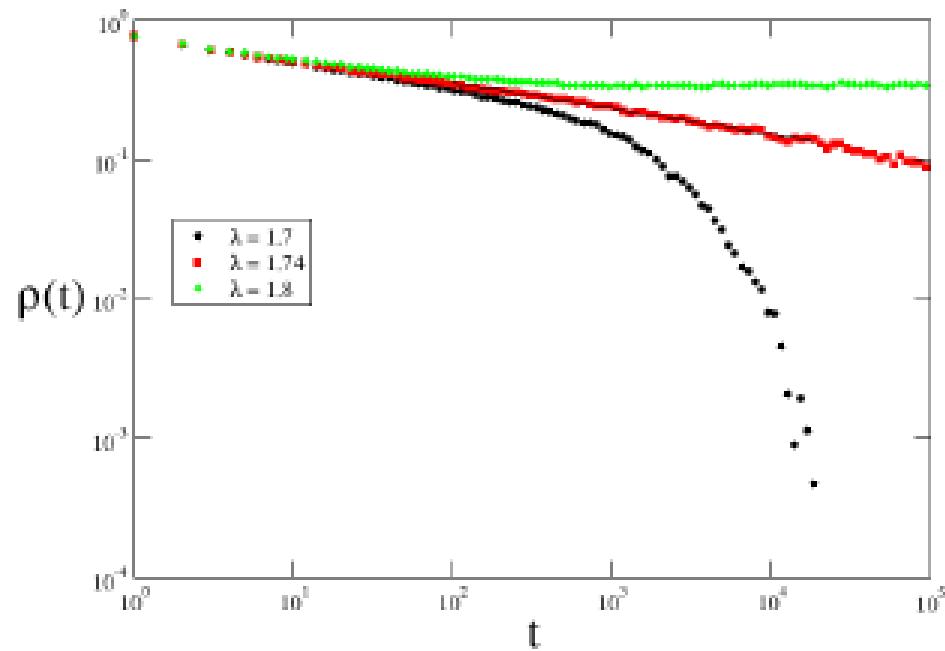


## 4.3- Os primeiros resultados

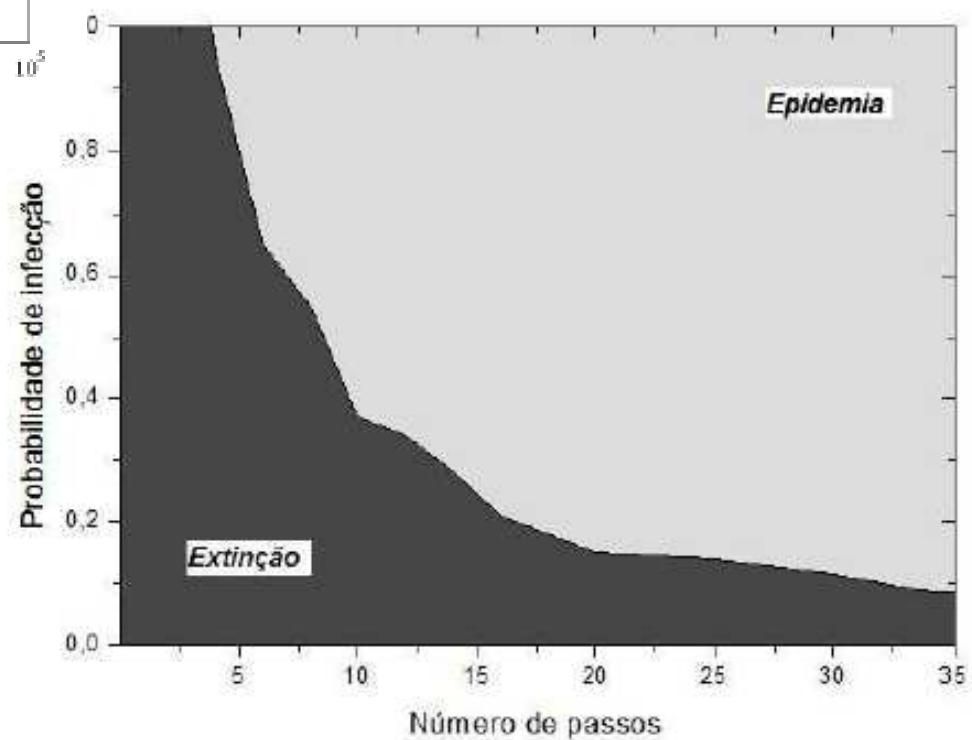
➤ A dinâmica da doença em um nó (cidade)

✓ A expansão da epidemia

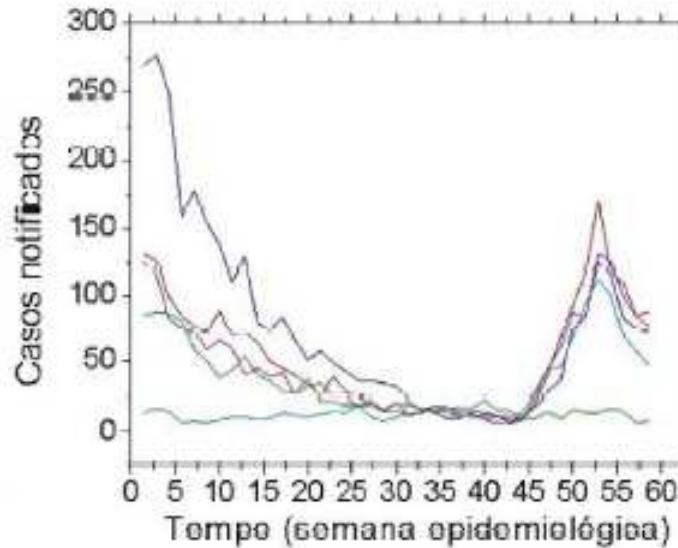
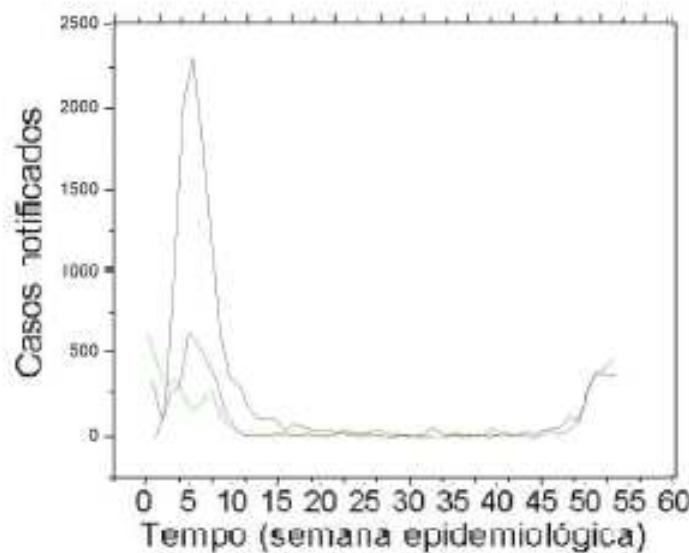




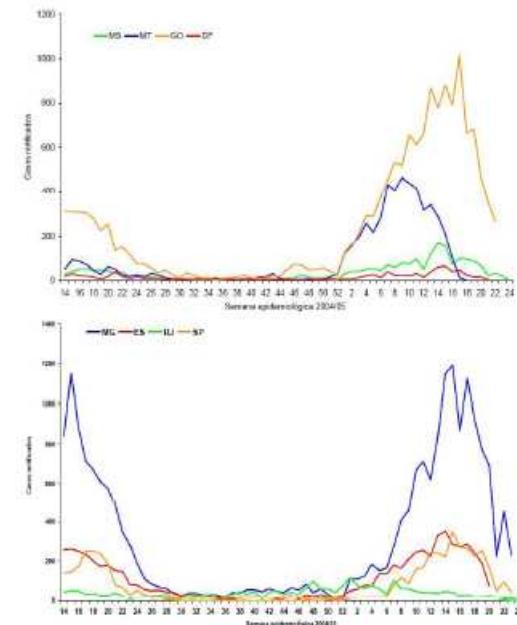
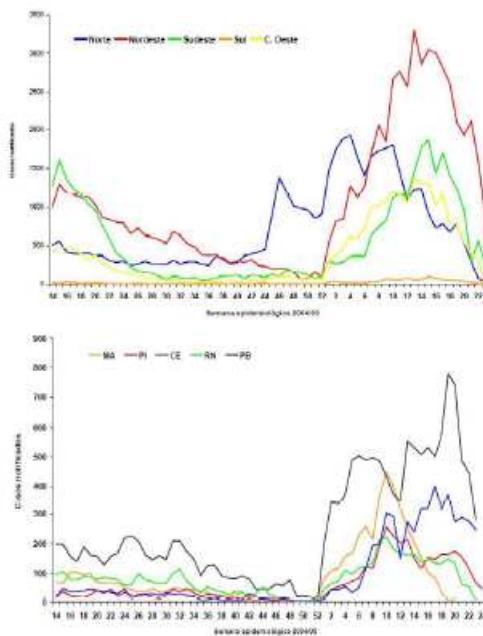
✓ Extinção x persistência

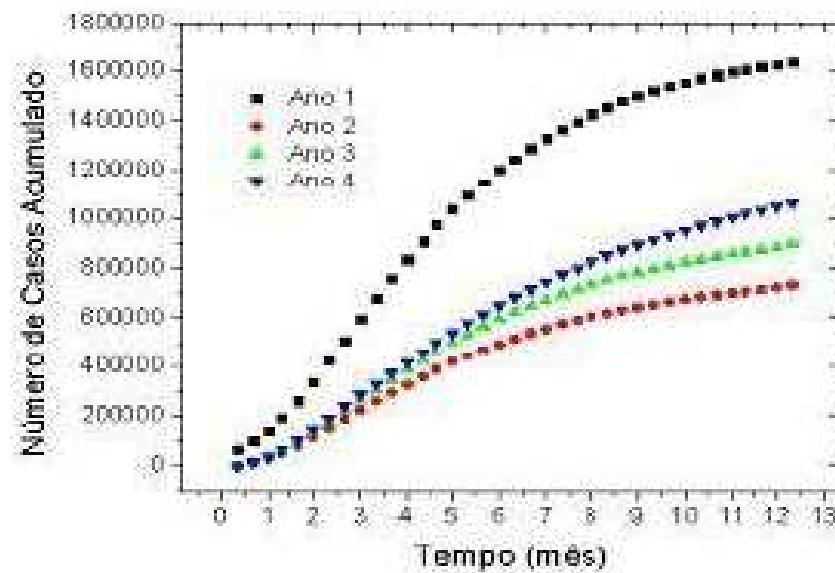


➤ A dinâmica da doença na rede (metapopulação)



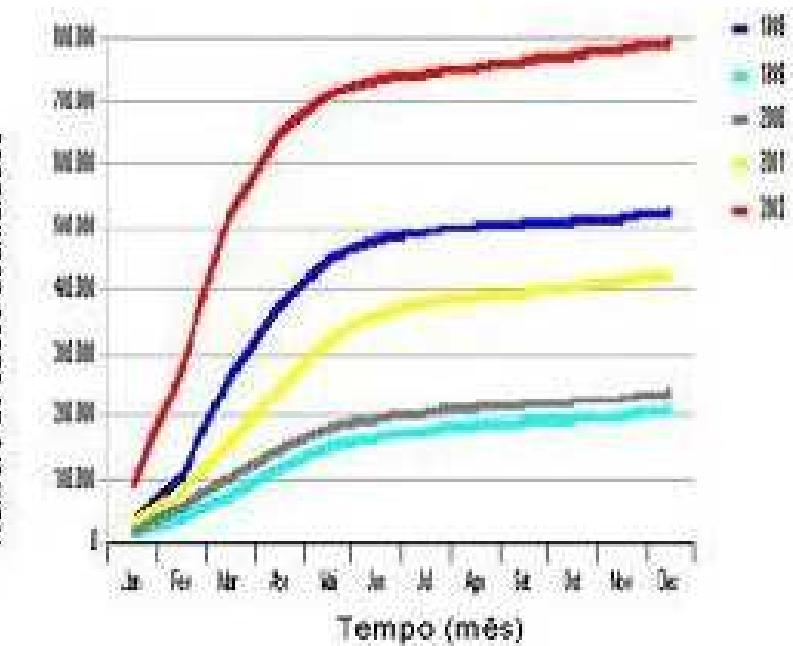
Casos notificados  
por região no Brasil





na rede

Evolução do total de casos por um ano

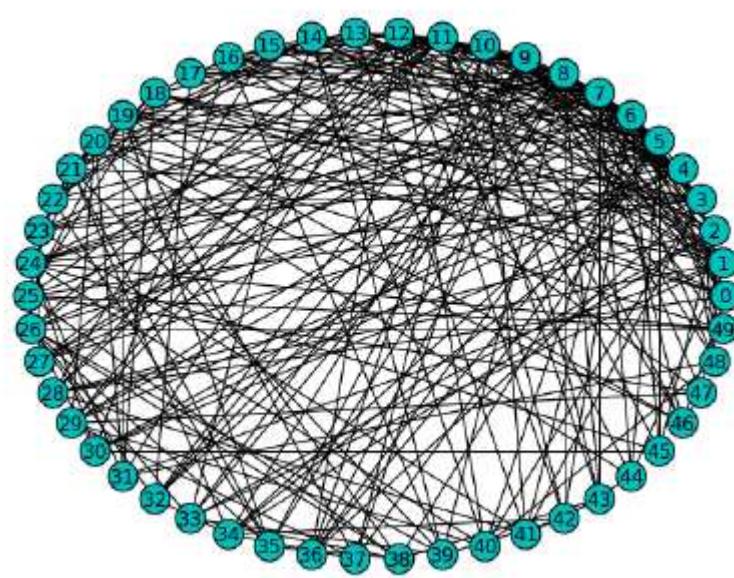


no Brasil

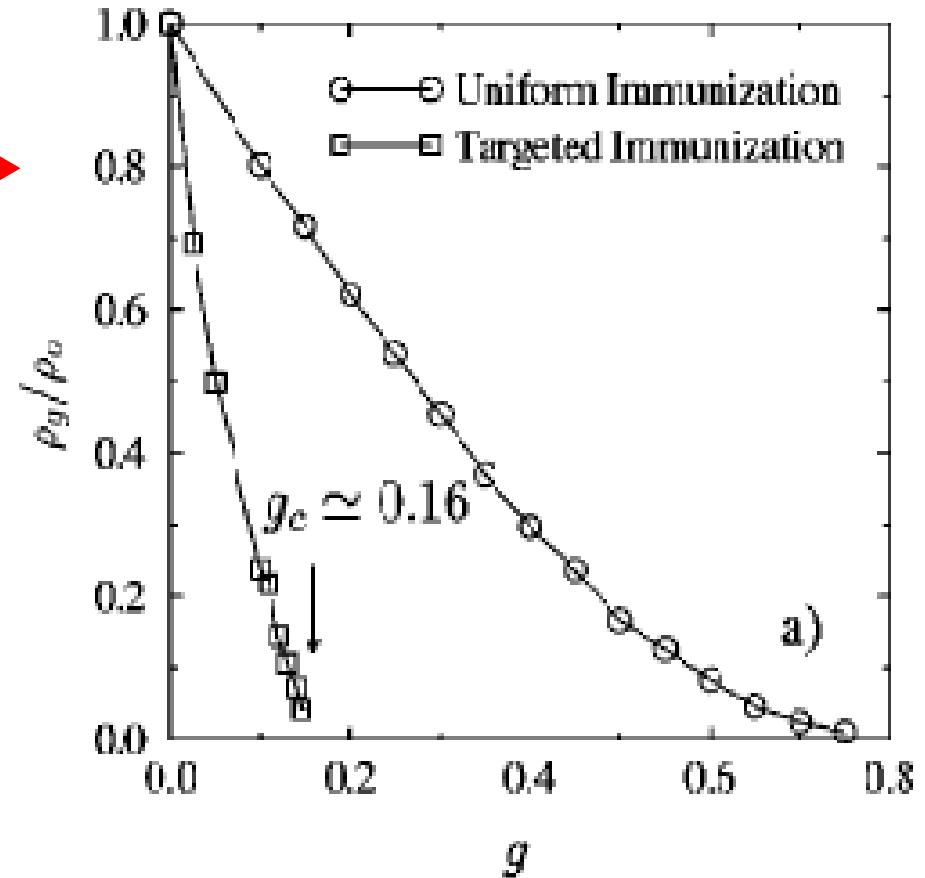
## ➤ Estratégias de vacinação

Vacinação na rede  
livre de escala de  
Albert-Barabási

→ SIS →



$N=50$  e  $\langle k \rangle=12$

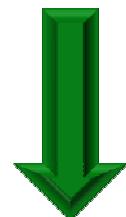
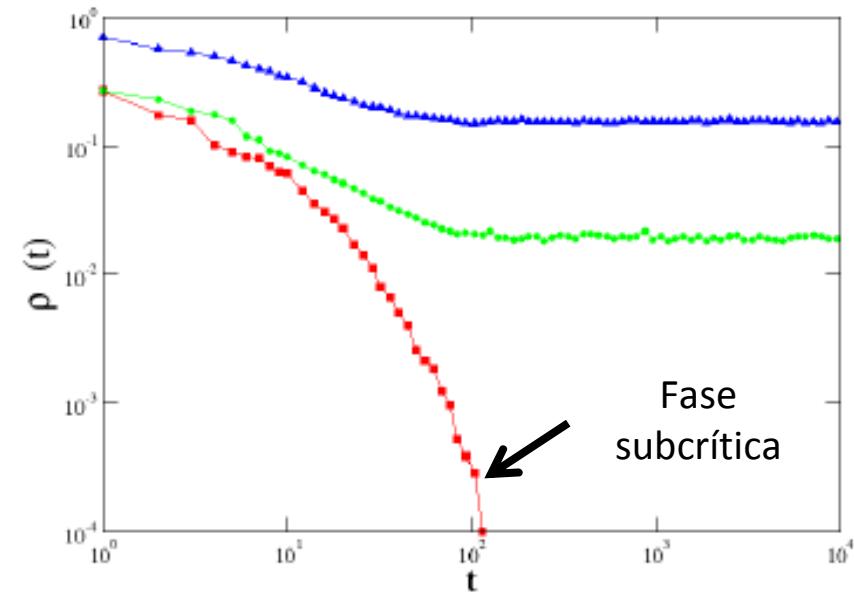
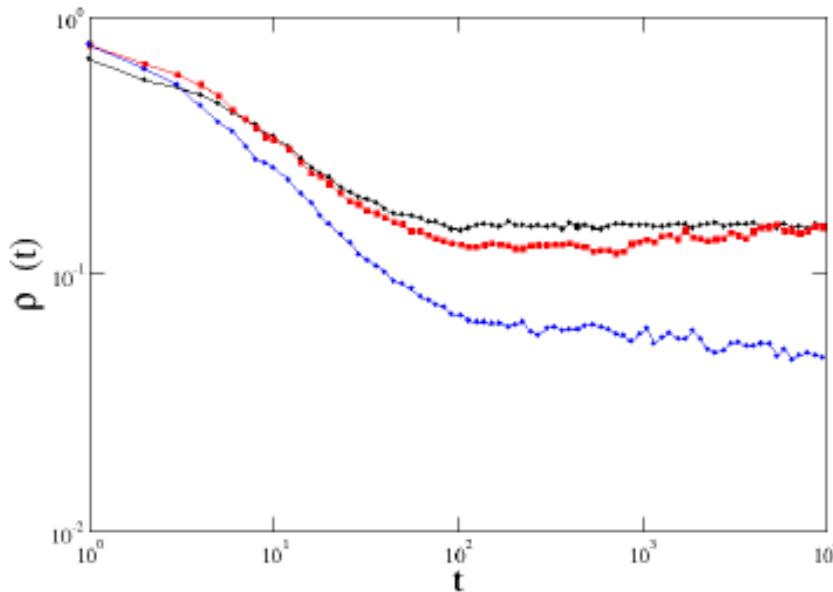


$$\lambda=0.25$$

$$\lambda_c=0$$

$g$ =fração dos nós mais conectados imunizados

$\lambda=0.95$ ;  $\alpha=0.5$  ( $\lambda_c=0.76$ );  $10^3$  cidades com  $10^4$  habitantes; 15% das cidades com vacinação



A imunização direcionada aos hubs é mais eficiente.

➤Onde está a Física?

Epidemias



Sistemas com estados absorventes



Transições de fase fora do equilíbrio

## ➤ Observações finais e perspectivas

- ✓ Simular extensivamente o modelo para obter resultados quantitativos mais precisos;

### Perspectivas:

- ✓ Alterar as redes de contato social e de transporte interurbano para aproxima-las das topologias das redes reais;
- ✓ Simular estratégias de controle. O que aconteceria se ...?

- ✓ O desenvolvimento de modelos de metapopulações e múltiplas escalas é básico para a descrição das epidemias em populações estruturadas em redes sociais.

### Conclusões:

- ✓ Simulações epidemiológicas permitem testar, virtualmente, possíveis mecanismos de contágio e a eficácia de medidas de controle antes que surtos reais aconteçam.

- ✓ Modelos matemáticos para a dispersão de doenças são ferramentas importantes para otimizar as políticas públicas de saúde.

## O grupo de Física Biológica na UFV:

### Pesquisadores:

- ✓ **Marcelo Lobato Martins**
- ✓ **Silvio da Costa Ferreira Junior**
- ✓ **Márcio Rocha Santos**
- ✓ **Hallan Souza e Silva (Bolsista Prodoc)**

### Estudantes de Pós-Graduação:

- ✓ **Letícia Ribeiro Paiva (Doutorado)**
- ✓ **Herman Fialho Fumiã (Mestrado)**

### Colaboradores:

- ✓ **Marcelo José Vilela (UFV/Patologia)**
- ✓ **Og de Souza (UFV/Entomologia)**
- ✓ **Flávia Maria do Carmo (UFV/Fitosociologia)**
- ✓ **Rita Zorzenon e Sérgio Coutinho (UFPE)**
- ✓ **Oscar Nassif Mesquita (UFMG)**
- ✓ **Constantino Tsallis (CBPF) – INCT para Sistemas Complexos**

### Áreas de atuação:

- Fenômenos de crescimento e formação de padrões;
- Biologia de sistemas / [Fisioma](#)
- Dinâmica de populações;
- Epidemias em redes complexas;

Pronex/Facepe

# O campus da UFV





Universidade Federal de Viçosa

# Pós-Graduação em Física

## Mestrado em Física Aplicada/UFV

## Doutorado Associado UFV/UFJF

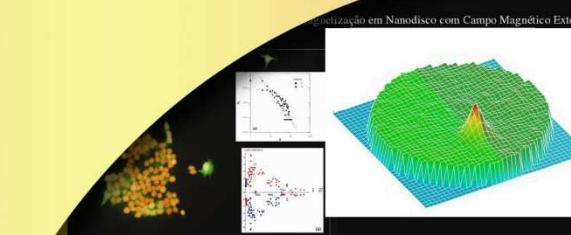
Recomendado pela CAPES

### ÁREAS DE CONCENTRAÇÃO:

#### Física Teórica

##### Linhas de Pesquisa:

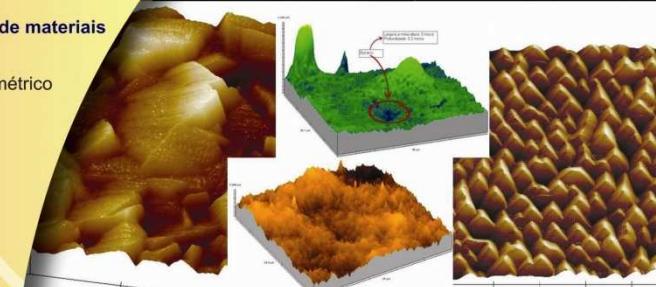
- Dinâmica orbital
- Fenômenos de crescimento e fratura
- Física biológica
- Sistemas complexos
- Termodinâmica e dinâmica de sistemas magnéticos



#### Preparação e caracterização de materiais

##### Linhas de Pesquisa:

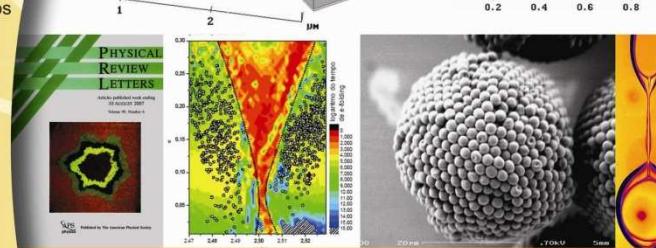
- Crescimento de cristais (volumétrico e epitaxial)
- Espectroscopia fototérmica
- Filmes finos e materiais nano-estruturados
- Microfluídica



#### Sensores e Dispositivos

##### Linhas de Pesquisa:

- Microfabricação de dispositivos e transporte elétrico



#### Inscrições:

para o primeiro semestre:  
até 15 de setembro;

para o segundo semestre:  
até 15 de maio.

**Bolsas:** CAPES e FAPEMIG

#### Informações:

Secretaria de Pós-Graduação  
Departamento de Física  
Universidade Federal de Viçosa  
Av. P. H. Rolfs, Campus Universitário  
36570-000, Viçosa, MG

Fone: (031) 3899-3400  
Fax: (031) 3899-2483  
E-mail: [dpfpg@ufv.br](mailto:dpfpg@ufv.br)

[www.ufv.br/dpf](http://www.ufv.br/dpf)

