

EPIDEMIOLOGIA MATEMÁTICA EM REDES COMPLEXAS

Thomas Nogueira Vilches

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para a obtenção do título de Doutor em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro – 2019

EPIDEMIOLOGIA MATEMÁTICA EM REDES COMPLEXAS

Thomas Nogueira Vilches

Orientadora: **Profa. Dra. Cláudia Pio Ferreira**

Coorientador: **Prof. Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para a obtenção do título de Doutor em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro – 2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: LUCIANA PIZZANI-CRB 8/6772

Vilches, Thomas Nogueira.

Epidemiologia matemática em redes complexas / Thomas Nogueira Vilches. - Botucatu, 2019

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Cláudia Pio Ferreira

Coorientador: Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Capes: 90194000

1. Dengue. 2. Equações diferenciais ordinárias. 3. Infecção hospitalar. 4. Vacinação. 5. Modelagem de dados.

Palavras-chave: Dengue; Equações diferenciais ordinárias; Infecções hospitalares; Modelos baseados em agentes; Vacinação.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE THOMAS NOGUEIRA VILCHES, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA, DO INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 22 dias do mês de fevereiro do ano de 2019, às 14:00 horas, no(a) Laboratório Didático de Informática III, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Profa. Dra. CLAUDIA PIO FERREIRA - Orientador(a) do(a) Departamento de Bioestatística / Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP, Prof. Dr. HYUN MO YANG do(a) Departamento de Matemática / IMECC - UNICAMP (Por meio de videoconferência), Prof. Dr. CARLOS GRAEFF-TEIXEIRA do(a) Depto. de Ciências Microbiológicas / Faculdade de Biociências - PUC (Por meio de videoconferência), Profa. Dra. ANDRIANA SUSANA LOPES DE OLIVEIRA CAMPANHARO do(a) Departamento de Bioestatística / Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP, Prof. Dr. ROBERTO ANDRE KRAENKEL do(a) Instituto de Física Teórica / UNESP, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da TESE DE DOUTORADO de THOMAS NOGUEIRA VILCHES, intitulada **Epidemiologia em Redes Complexas**. Após a exposição, o discente foi arguido oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: *Aprovado*. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. CLAUDIA PIO FERREIRA

Claudia Pio Ferreira

Prof. Dr. HYUN MO YANG

Hyun Mo Yang

Prof. Dr. CARLOS GRAEFF-TEIXEIRA

Carlos Graeff-Teixeira

Profa. Dra. ANDRIANA SUSANA LOPES DE OLIVEIRA CAMPANHARO

Andriana S. O. Campanharo

Prof. Dr. ROBERTO ANDRE KRAENKEL

Roberto Andre Kraenkell

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, irmãos e tios que durante toda minha trajetória acadêmica estiveram ao meu lado me apoiando.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer aos meus pais, Mônica e José, que durante toda minha vida e trajetória dentro da universidade, me deram suporte, forças, e amor; aos meus irmãos, Gabriel e Victoria, que sempre estiveram ao meu lado, são meus melhores amigos, e hoje me orgulham muito; aos meus tios, Jacqueline e José, que nunca mediram esforços para me ajudar, e onde, dentre viagens e congressos, sempre encontrei refúgio e carinho. Agradeço também a todos aqueles que, durante minha vida, tiveram uma participação decisiva em minha formação. Muito obrigado, família!

Agradeço a todos os professores, em especial o Professor Paulo, Professora Luzia, Professora Lourdes, Professora Helenice, e Professor Fortaleza, pelos ensinamentos que recebi e pela confiança em meu trabalho. À Professora Cláudia, que durante anos me orientou, manifesto um agradecimento especial. Obrigado pelos ensinamentos, conselhos, e sinceridade. Levarei comigo tudo que aprendi, e, sempre que possível, passarei a diante.

Agradeço a todos meus amigos e companheiros do Programa de Pós-Graduação em Biometria que sempre estiveram presentes para trocar conhecimento e ajudar uns aos outros. Desejo sucesso a todos! Aqui, aproveito também para agradecer ao corpo técnico da UNESP, Davi, Luiz, Junior e Arthur, que se mostraram bons amigos e sempre estiveram dispostos a resolver os problemas que surgiram.

Agradeço a todos os amigos que fiz em Botucatu durante todo o período em que aqui vivi. Seria injusto tentar citar os nomes de todos, pois com certeza não seria possível. Portanto, agradeço, de maneira direta, apenas à minha noiva, Maisa, que durante os quatro anos de Doutorado foi uma grande companheira, atravessando

continentes para ficar ao meu lado, muito obrigado!

Também deixo meu “muito obrigado” ao Professor Seyed Moghadas por receber-me em seu laboratório e compartilhar seus conhecimentos comigo. Agradeço aos amigos que fiz durante minha estadia no Canadá: Affan, Marek, David, Sara, Andrea, Dasaev, Cristiano, Bruna e Luana. Agradeço muito à família brasileira que por vezes me acolheu: Josina, Fernando e Kevin.

Por fim agradeço às agências de fomento, CAPES e FAPESP (processo número: 2015/05220-4), pelo auxílio financeiro de bolsa de doutorado no país, e à CAPES (PDSE processo número: 88881.132327/2016-01) pelo auxílio financeiro durante minha estadia no Canadá para período sanduíche.

“Construímos muros demais e pontes de menos.”

- **Sir Isaac Newton**

Sumário

	Página
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE TABELAS	xv
RESUMO	xvi
SUMMARY	xviii
1 INTRODUÇÃO E MÉTODOS MATEMÁTICOS	1
1.1 Matriz da Próxima Geração e o \mathcal{R}_0	6
1.2 Aproximação de campo médio	8
1.3 O estimador de máxima verossimilhança	10
1.4 Coeficiente de correlação parcial de dados ranqueados	12
1.5 Anos de vida ajustados pela incapacidade	13
1.6 Redes complexas	15
2 EFEITO DA MOBILIDADE HUMANA NAS EPIDEMIAS DE DENGUE	19
2.1 Modelo Matemático	20
2.2 Aproximação de Campo Médio	23
2.3 Resultados	27
2.4 Considerações Finais	32
3 DISSEMINAÇÃO E CONTROLE DE INFECÇÕES NA REDE HOSPITALAR BRASILEIRA	34

	ix
3.1 Rede Brasileira de Hospitais	35
3.2 Modelo Metapopulacional	37
3.3 Pontos de Equilíbrio e Estabilidade Local	42
3.4 Análise de Sensibilidade	47
3.5 Resultados	47
3.6 Considerações Finais	55
4 INFLUÊNCIA DA MUDANÇA COMPORTAMENTAL DE INDIVÍDUOS VACINADOS NAS EPIDEMIAS DE INFLUENZA	57
4.1 Metodologia	58
4.2 Resultados	63
4.3 Considerações Finais	67
5 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DE UMA POTENCIAL VACINA CONTRA A ZIKA	69
5.1 Modelo Matemático	70
5.2 Análise de viabilidade econômica	74
5.3 Resultados	75
5.4 Custo-Efetividade da Vacinação na América Latina	79
5.5 Considerações Finais	80
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	82

Lista de Figuras

		Página
1	Ilustração da situação apresentada. Em verde temos a representação de uma curva de $f(\Theta_I^*)$ quando $f'(0) < 1$. Em vermelho temos a representação de uma curva de $f(\Theta_I^*)$ quando $f'(0) > 1$. Em azul temos a curva $g(\Theta_I^*)$. A solução de $f(\Theta_I^*) = g(\Theta_I^*)$ só é possível, no intervalo $0 < \Theta_I^* < 1$, quando $f'(0) > 1$	10
2	Cálculo dos DALY para o exemplo dado considerando: (A) $r = 0$ e (B) $r = 0,03$. Extraída de Devleesschauwer et al. (2014).	15
3	Valores de C e L em função da probabilidade de quebra (p) normalizados pelos valores de C e L obtidos para $p = 0$ (Watts & Strogatz, 1998). Fixou-se o tamanho da rede em 1.000 nós com grau médio de conectividade $k = 10$	17
4	Matriz de distribuição de contatos entre os grupos de idade (Skowronski et al., 2018).	18
5	Regiões de estabilidade determinada pelo campo médio (curvas) e pelas simulações (ponto de equilíbrio mais provável de ser atingido). Os pontos pretos representam o ponto de equilíbrio E_0 ; os pontos vermelhos, E_1 ; os pontos verdes, E_2 ; e os pontos azuis E_3 . Os parâmetros da rede são: $N = 3.000$; $k = 10$; (a) $p = 0,1$; (b) $p = 1,0$. Extraídas de Vilches et al. (2019b).	28
6	Análise de espalhamento considerando o número de indivíduos infectados em função do tempo, com a presença de apenas um sorotipo de vírus da dengue. $N = 10.000$, e 1.000 simulações. Em (a) $p = 0,1$; e em (b) $p = 1,0$. Extraídas de Vilches et al. (2019b).	29

7	Evolução temporal do: (a) número de infectados pelo sorotipo I; (b) número de infectados pelo sorotipo II; (c) número de agrupamentos de infectados pelo sorotipo I; e (d) número de agrupamentos de infectados pelo sorotipo II normalizados pelo tamanho da rede. As curvas representam diferentes tamanhos de rede, como mostra a legenda. $k = 10$; $p = 0, 1$; e média de 500 simulações.	31
8	Proporção de infectados no equilíbrio em função de k , considerando apenas um sorotipo espalhando-se em redes com diferentes tamanhos, N . Foram fixados $p = 0, 1$, e $R_0 = 1, 4$	32
9	Geocodificação e classificação dos hospitais brasileiros por níveis de tamanho. Extraído de Vilches et al. (2019a).	36
10	Características da rede e seus hospitais. (a) Histograma do número de camas; (b) proporção do número de hospitais com UTI com base no tamanho; (c) histograma do número de conexões; (d) gráfico de dispersão do número de conexões em função do número de camas; (e) mapa de calor do número de conexões entre hospitais de diferentes níveis; (f) mapa de calor da média da distância entre dois hospitais de diferentes níveis conectados, normalizada pela maior distância. Extraído de Vilches et al. (2019a).	38
11	Número de pacientes colonizados para diferentes conjuntos de parâmetros. A linha contínua representa os pacientes de UTI e a pontilhada aqueles da enfermaria. Em (a) temos $R_{U1} = 2, 576$ e $R_{P1} = 2, 576$ ($R_1 = 2, 576$), em (b) $R_{U1} = 2, 576$ e $R_{P1} = 0, 164$ ($R_1 = 2, 576$), (c) $R_{U1} = 0, 164$ e $R_{P1} = 2, 576$ ($R_1 = 2, 576$), e em (d) $R_{U1} = 0, 164$ e $R_{P1} = 0, 164$ ($R_1 = 0, 164$). Extraído de Vilches et al. (2019a).	48

12	Número de pacientes colonizados para diferentes conjuntos de parâmetros. A linha contínua representa os pacientes de UTI e a pontilhada aqueles da enfermaria. Em (a) temos $R_{U2} = 1,976$, $R_{P2} = 0,083$ ($R_2 = 2,0076$), e em (b) $R_{U2} = 0,164$, $R_{P2} = 0,164$ ($R_2 = 0,711$). Extraído de Vilches et al. (2019a).	49
13	Regiões de estabilidade, no espaço paramétrico $\delta_{UP} \times \delta_{PU}$, mostrando o papel da conexão entre UTI e enfermaria em um hospital. Os círculos representam a persistência (vermelho), e a extinção da doença (azul). Em (a) temos $b_U = 5$ e $b_P = 3$; e em (b) temos $b_U = 2$ e $b_P = 7$. Os outros parâmetros são $\beta_W = 0,2$, $\lambda = 0,1$, $\mu_U = 2,2$, $\mu_P = 2,6$, $\nu = 0,099$, $\alpha = 0,2$, $\mu_W = 3$ e $\beta_U = \beta_P = 0,3$. Extraído de Vilches et al. (2019a).	50
14	Análise de sensibilidade via PRCC. Os resultados são para (a) \bar{U}_S , (b) \bar{P}_S , (c) R_{U2} , (d) R_{P2} , e (e) R_2 . O parâmetro (“dummy”) é utilizado como uma referência para os parâmetros cujo efeito é nulo. Foram considerados $b_U\beta_U$, $b_P\beta_P$, $b_U\beta_W$, $b_P\beta_W$ no intervalo $[0, 26]$, $W^P \in [9, 1215]$, e $W^U \in [5, 169]$	51
15	Análise de sensibilidade de R_3 via PRCC. Em (a) temos $\beta_U = \beta_P = \beta_W = \beta = 0,001$ e $b_U = b_P = b = 14$ dias ⁻¹ ; e em (b) $\beta_U = \beta_P = \beta_W = \beta = 0,1$ e $b_U = b_P = b = 14$ dias ⁻¹ . Extraído de Vilches et al. (2019a).	53
16	Histograma do R_0 individual (R_1 e R_2) de todos os hospitais, e da rede complexa (R_3), considerando todos os conjuntos de parâmetros utilizados na Figura 15a e o ponto de equilíbrio P_3 . Extraído de Vilches et al. (2019a).	54
17	Histograma do R_0 individual (R_1 e R_2) de todos os hospitais, e da rede complexa (R_3), considerando todos os conjuntos de parâmetros utilizados na Figura 15b e o ponto de equilíbrio P_3 . Extraído de Vilches et al. (2019a).	55
18	Distribuição de idade da população segundo Paules et al. (2018).	59
19	Regressão linear segmentada (<i>Piecewise</i>) ajustada sobre o índice de fragilidade para dados da população canadense. Extraído de Vilches et al. (2019c).	61

20	Incidência de infectados sintomáticos para diferentes valores de eficácia da vacina e precaução. (A) $p_s = 0,4$, e (B) $p_v = 0,8$. Extraído de Vilches et al. (2019c).	63
21	Razão entre os tamanhos da epidemia com e sem vacinação para diferentes cenários de eficácia da vacina e precaução. (A) $p_s = 0,4$, e (B) $p_s = 0,8$. Valores maiores que 1 indicam uma epidemia maior que o cenário sem vacinação. Extraído de Vilches et al. (2019c).	64
22	Razão entre a proporção de infectados em cada grupo de idade considerando os cenários de vacinação e sem vacinação para diferentes valores de p_v e V_e . (A) $p_s = 0,4$, e (B) $p_s = 0,8$. Extraído de Vilches et al. (2019c).	65
23	Risco de infecção por contato em função do grupo de idade. Em A e C temos $p_s = 0,4$; e B e D temos $p_v = 0,8$. Em A e B, $V_e = 0,2$; e em C e D, $V_e = 0,8$. Extraído de Vilches et al. (2019c).	67
24	Distribuição etária de mulheres grávidas, segundo <i>Dirección de Epidemiología y Demografía</i> (2013) da Colômbia.	73
25	Diagrama de caixas (boxplot) dos valores de ICER em função do valor por dose de vacina, para $R_0 = 2,2$ e $\gamma = 0,9$. Em (a) tem-se $\alpha = 0,1$ e sem imunidade de rebanho; em (b) tem-se $\alpha = 0,9$ e sem imunidade de rebanho; em (c) tem-se $\alpha = 0,1$ e imunidade de rebanho de 8%; e em (d) tem-se $\alpha = 0,9$ e imunidade de rebanho de 8%. A linha horizontal cinza mostra o valor de um PIB anual per capita da Colômbia. Extraída de Shoukat et al. (2018a).	76

- 26 Probabilidade da estratégia ser custo-efetiva em função da disposição a pagar por DALY evitado (W), e o valor por dose de vacina para $R_0 = 2,2$ e $\gamma = 0,9$. Em (a) tem-se $\alpha = 0,1$ e sem imunidade de rebanho; em (b) tem-se $\alpha = 0,9$ e sem imunidade de rebanho; em (c) tem-se $\alpha = 0,1$ e imunidade de rebanho de 8%; e em (d) tem-se $\alpha = 0,9$ e imunidade de rebanho de 8%. As linhas horizontais, contínua e pontilhada, marcam os valores de W iguais a uma vez o PIB anual per capita da Colômbia e três vezes o PIB anual per capita da Colômbia, respectivamente. A linha vermelha marca uma probabilidade igual a 90%. Extraída de Shoukat et al. (2018a). 77
- 27 Intervalos de preço por dose de vacina para os quais a vacinação é redutora de custos (preto), altamente custo-efetiva (vermelho), e custo-efetiva (verde), para os países estudados. Extraída de Shoukat et al. (2018b). . . 80

Lista de Tabelas

	Página
1	Parâmetros do modelo, seus respectivos significados biológicos e unidades. 22
2	Limiares epidêmicos considerando diferentes valores do parâmetro p , e obtidos através da análise de espalhamento em uma rede com 10.000 nós. Extraída de Vilches et al. (2019b) 29
3	Classes epidemiológicas do modelo e suas respectivas variáveis representativas. Extraído de Vilches et al. (2019a). 40
4	Parâmetros do modelo com suas respectivas descrições e unidades. Extraído de Vilches et al. (2019a). 41
5	Média e desvio-padrão do número de contatos diários para cada grupo de idade (Skowronski et al., 2018). 60
6	Valor máximo para o preço por dose de vacina para que a estratégia de vacinação seja redutora de custos ($ICER < 0$), altamente custo-efetiva, e custo-efetiva, com probabilidade de 90%, no cenário sem imunidade de rebanho. Extraída de Shoukat et al. (2018a). 78
7	Valor máximo para o preço por dose de vacina para que a estratégia de vacinação seja redutora de custos ($ICER < 0$), altamente custo-efetiva, e custo-efetiva, com probabilidade de 90%, no cenário com imunidade de rebanho. Extraída de Shoukat et al. (2018a). 78

EPIDEMIOLOGIA MATEMÁTICA EM REDES COMPLEXAS

Autor: THOMAS NOGUEIRA VILCHES

Orientadora: PROFA. DRA. CLÁUDIA PIO FERREIRA

Coorientador: PROF. DR. CARLOS MAGNO CASTELO BRANCO FORTALEZA

RESUMO

São apresentados quatro modelos distintos no tema da modelagem matemática de doenças infecciosas que geraram cinco manuscritos para publicação. Todos estes, com exceção do último modelo, consideram uma estrutura de contato heterogênea entre indivíduos que permite (ou não) a disseminação das infecções na população. O primeiro estudo apresenta um modelo baseado em indivíduos cujas relações sociais são representadas por uma rede de Watts-Strogatz para estudar a transmissão de dois sorotipos de dengue nesta população. Os limiares epidêmicos e de coexistência dos sorotipos são obtidos através de uma aproximação de campo médio e análise de espalhamento. O segundo trabalho propõe um modelo metapopulacional de equações diferenciais ordinárias para estudar a transmissão de infecções relacionadas à assistência à saúde na rede hospitalar brasileira. Os hospitais são representados por populações distintas que são interligadas pelo sistema de referência e contra-referência de pacientes. Esta rede de conexões entre os hospitais foi construída

utilizando dados sobre o tamanho e a localização de cada hospital. Os limiares epidêmicos do modelo são obtidos, e é feita uma análise da sensibilidade destes limiares para com os parâmetros. O terceiro trabalho é um modelo baseado em agentes que analisa a influência da mudança comportamental de indivíduos vacinados nas epidemias de Influenza. Para isto, são utilizados dados demográficos do Canadá, e é considerado que o número de contatos diários por indivíduo, bem como a distribuição destes contatos entre a população, tem dependência etária. Utilizando simulações de Monte Carlo, estimamos a razão de aumento do tamanho das epidemias devido à vacinação, e calculamos o risco de infecção por contato através do estimador de máxima verossimilhança. O último trabalho apresenta um modelo baseado em agentes para simular a transmissão do vírus da Zika em uma população humana e uma população de mosquitos. O modelo considera que o feto de mulheres grávidas que foram infectadas possuem um risco de desenvolver microcefalia. É feita uma análise da viabilidade econômica de uma potencial vacina contra a Zika, no contexto da prevenção de complicações associadas às infecções por Zika.

MATHEMATICAL EPIDEMIOLOGY IN COMPLEX NETWORKS

Author: THOMAS NOGUEIRA VILCHES

Adviser: PROFA. DRA. CLÁUDIA PIO FERREIRA

Co-Adviser: PROF. DR. CARLOS MAGNO CASTELO BRANCO FORTALEZA

SUMMARY

We present four different models on the subject of the mathematical modeling of infectious diseases that resulted on five manuscripts sent to publication. All these models, except the last one, consider a heterogeneous structure of contacts between individuals that permits (or does not) the spread of infections in the population. The first study presents an individual-based model in which the social relationships are given by a Watts-Strogatz network in order to study the transmission of two serotypes of dengue virus in this population. The epidemic and coexistence thresholds are obtained using a mean-field approach and a spreading analysis. The second work proposes a metapopulation model of ordinary differential equations to study the transmission of healthcare-associated infections in the Brazilian hospital network. The hospitals are represented by different populations that are connected through the patient referral and counter-referral system. This network was built using data about the size and location of the hospitals. The

model's epidemic thresholds are obtained, and a sensitivity analysis of these limits is performed. The third work is an agent-based model that analyzes the influence of behavioural changes of vaccinated individuals on the Influenza epidemics. In order to do that, it is used demographic data from Canada, and it is considered an age-dependent contact distribution. We use Monte-Carlo simulations to estimate the enhancement ratio of the epidemic size due to vaccination, and we calculate the per-contact risk of infection through the maximum likelihood estimator. The last work presents an agent-based model to mimics the transmission of Zika virus in a human population and a mosquito population. The model consideres that the fetuses of women that were infected during pregnancy have a risk of microcephaly development. A cost-effectiveness analysis of a potential Zika vaccine candidate is performed, considering that the main goal of this vaccine is to prevent Zika-associated complications.

1 INTRODUÇÃO E MÉTODOS MATEMÁTICOS

Este texto discute cinco manuscritos que foram preparados para submissão em periódicos científicos, dos quais três já foram aceitos. Em linhas gerais todos estes trabalhos se direcionam a modelagem de doenças infecciosas em populações cujas relações são determinadas por uma distribuição heterogênea de contato entre indivíduos que permite, ou não, o espalhamento e persistência de doenças.

O primeiro manuscrito, Vilches et al. (2019b), apresenta um modelo para descrever a transmissão de dois sorotipos de dengue em uma população humana cujas interações são representadas por uma rede complexa de Watts-Strogatz (Watts & Strogatz, 1998). O principal objetivo deste trabalho é estudar como a mobilidade humana, representada pela aleatoriedade na construção da rede, afeta os limiares epidêmicos (R_0) e de coexistência entre os sorotipos de dengue. Para tanto, foram feitas aproximações de campo médio para obtenção desses limiares (Pastor-Satorras & Vespignani, 2001b; Masuda & Konno, 2006). Uma análise de espalhamento permitiu encontrar estes limiares via simulações e a comparação destes com os resultados de campo médio (Grassberger & De La Torre, 1979; Silva et al., 2007). Conclui-se que a aleatoriedade da rede favorece a coexistência dos sorotipos e a dispersão da doença, portanto casos graves de dengue, devido à infecções secundárias, são mais prováveis em populações com maior mobilidade. Finalmente, é mostrado que no espaço paramétrico onde a coexistência entre os sorotipos é observada, a evolução temporal dos dois vírus tem correlação negativa, o que pode explicar a dominância de um sorotipo sobre o outro em epidemias consecutivas.

Pontos principais:

- A dificuldade no controle da dengue é superestimada pela abordagem de campo médio e por modelos de equações diferenciais ordinárias.
- Casos de dengue hemorrágica são esperados em populações com alta mobilidade.
- A proporção de indivíduos infectados no equilíbrio tem relação direta com o número médio de conexões por indivíduo. No entanto, a diminuição deste número pode não refletir num esforço suficiente para diminuir ou parar a transmissão da dengue.

O segundo trabalho, Vilches et al. (2019a), apresenta um estudo da dispersão de infecções hospitalares, causadas pela bactéria *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenase (KPC), entre os pacientes, tendo como vetor de transmissão os profissionais da saúde através da rede de referência e contra-referência no Brasil (Grundmann et al., 2002; Karkada et al., 2011; Donker et al., 2012). O objetivo principal deste trabalho é entender o papel das transferências de pacientes inter- e intra-hospitalares na disseminação das infecções, e verificar quais parâmetros de controle são mais importantes. Para tanto, as relações de referência e contra-referência de pacientes foram determinadas de maneira teórica utilizando dados da localização e características dos hospitais brasileiros (CNES, 2016). Em seguida, foi proposto um modelo de metapopulação dado por um sistema de equações diferenciais ordinárias que descreve a transmissão intra e inter-hospitalar das infecções. Os limiares epidêmicos foram estimados através do método da matriz da próxima geração (Van den Driessche & Watmough, 2002; Bowong et al., 2013). Por fim, através de uma análise de sensibilidade, a importância de cada um dos parâmetros do modelo para os limiares epidêmicos foi discutida (Marino et al., 2008).

Pontos principais:

- Estudo do papel da transferência intra- e inter-hospitalares de pacientes na prevalência da KPC.

- Criação de uma rede de transferências baseada na localização e tamanho dos hospitais brasileiros.
- A razão entre os números de trabalhadores do hospital e de pacientes é um ponto chave para o controle de infecções.
- A identificação de hospitais que atuam como fonte de infecção pode otimizar o controle.
- A movimentação de pacientes deve ser avaliada baseada na prevalência de infecções hospitalares.

Em Vilches et al. (2019c), é apresentado um modelo baseado em agentes para descrever a transmissão de Influenza em uma população humana sob efeito da vacinação. O modelo considera que as relações de contato entre as pessoas e a efetividade da vacina dependem da idade do indivíduo (Mossong et al., 2008; Andrew et al., 2017). O objetivo é estudar os efeitos da vacinação sobre o tamanho das epidemias e sobre o risco de infecção por contato. Por hipótese, foi suposto que a vacinação pode afetar a percepção de risco dos indivíduos e, portanto, diminuir o comportamento de precaução (Earn et al., 2014; Seale et al., 2010). Nossos resultados mostram que, se a vacina tem baixa eficácia e indivíduos vacinados não praticam medidas de precaução, é possível que as epidemias no cenário com vacinação sejam até duas vezes maiores do que nos cenários sem vacinação.

Pontos principais:

- Considerando um cenário de baixa eficácia da vacina no qual indivíduos vacinados não praticam nenhum tipo de comportamento de precaução, o tamanho das epidemias pode dobrar devido à vacinação.
- A população com mais de 70 anos é a mais afetada, quase triplicando o número de infectados.

- As campanhas de controle devem ser divididas em duas frentes de atuação: a vacinação e a conscientização sobre a importância do comportamento de precaução.

Shoukat et al. (2018a) e Shoukat et al. (2018b) apresentam uma análise econômica, do ponto de vista governamental, para um possível candidato à vacina contra Zika aplicada a diversos países da América Latina. Para isto, foi proposto um modelo baseado em agentes no qual é simulada a dinâmica da transmissão vetorial e sexual do vírus da Zika. O modelo considera que os fetos de mulheres grávidas na população que foram infectadas têm uma probabilidade de desenvolver microcefalia, compatível com o trimestre de gravidez (Alfaro-Murillo et al., 2016). Além disso, consideramos que uma fração dos casos sintomáticos desenvolvem a Síndrome de Guillain-Barré (GBS). Para a análise econômica, foi contabilizado o custo médico direto associado com estas doenças, e os anos de vida que são perdidos pela microcefalia, devido à morte prematura e à incapacidade (Alfaro-Murillo et al., 2016; Li et al., 2017). O modelo foi parametrizado com dados de diversos países da América Latina. Os resultados mostram que a vacina seria redutora de custos, em diferentes países da América Latina, para um grande intervalo de preço por dose aplicada. O país com o cenário mais promissor para redução de custos foi o Panamá. No Brasil, a vacina proporcionaria uma redução de custo por até US\$35 por dose aplicada, e seria custo-efetiva para um preço de até US\$79.

Pontos principais:

- A vacinação mostra-se uma medida efetiva para controle de doenças crônicas associadas com infecções por vírus da Zika.
- O limiar de preço para o qual a vacinação é custo-efetiva varia de acordo com a força de infecção e a proporção da população imune, reportados para cada país.
- O Panamá mostrou-se o país com maior intervalo de preço por dose de vacina para o qual a vacinação é redutora de custos.

Durante o período de Doutorado (2015 a 2019), os trabalhos aqui discutidos foram apresentados em um total de dez reuniões científicas, entre elas cinco internacionais. O projeto teve financiamento da FAPESP (processo número: 2015/05220-4) durante três anos. No período de setembro de 2017 a setembro de 2018, foi feito um estágio (período sanduíche) no laboratório de modelagem baseada em agentes, da *York University* em Toronto (Canadá), sob orientação do Prof. Dr. Seyed M. Moghadas. Este período sanduíche teve financiamento da CAPES (processo número: 88881.132327/2016-01) pelo Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior - PDSE. Os dois últimos capítulos aqui apresentados são resultados obtidos durante este estágio.

Ferramentas Matemáticas

Dentro do amplo campo da Epidemiologia, a matemática aplicada tem sido uma grande aliada no estudo da propagação de infecções. Através de modelos matemáticos é possível entender e avaliar a dinâmica de agentes infecciosos e seus comportamentos (Keeling & Rohani, 2008).

De maneira geral, a Epidemiologia Matemática se dedica ao estudo da frequência e distribuição de doenças em uma população através de ferramentas matemáticas, que podem ser equações diferenciais ordinárias, parciais, determinísticas ou estocásticas; modelos baseados em agentes, ou indivíduos; automatos celulares; redes complexas; entre outros (Agata et al., 2007; Pinho et al., 2010; Silva et al., 2007).

Frequentemente, os trabalhos buscam determinar o limiar para prevalência ou extinção das infecções, o chamado Número Reprodutivo Básico (R_0). Ele representa, por definição, o “número médio de casos secundários surgindo de um caso primário em uma população inteiramente suscetível” (Ross, 1911; Keeling & Rohani, 2008). A expressão para o R_0 depende fortemente das considerações feitas no modelo e carrega informações importantes para o controle das epidemias, pois quando $R_0 < 1$ a doença não consegue permanecer na população (Keeling & Rohani,

2008).

A seguir, introduziremos algumas técnicas matemáticas (ou estatísticas) que são utilizadas no decorrer do texto.

1.1 Matriz da Próxima Geração e o \mathcal{R}_0

Uma das técnicas para obtenção dos limiares epidêmicos (R_0) em modelos matemáticos de equações diferenciais ordinárias é encontrar o raio espectral da matriz de próxima geração do sistema (Diekmann & Heesterbeek, 2000; Van den Driessche & Watmough, 2002). Considere, então, um modelo compartimental de equações diferenciais ordinárias em que existam n estados epidemiológicos. Seja $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n)^T$ o vetor cujas componentes representem o número de indivíduos em cada compartimento ($x_i \geq 0$), e com os m primeiros compartimentos correspondentes aos estados infectados.

Vamos reescrever as equações do modelo na forma

$$\dot{x}_i = f_i(\mathbf{x}) = \mathfrak{F}_i(\mathbf{x}) - \mathfrak{V}_i(\mathbf{x}), \quad i = 1, \dots, n,$$

de maneira que \mathfrak{F}_i represente as taxas de aparecimento de novas infecções no compartimento i , e $\mathfrak{V}_i = \mathfrak{V}_i^- - \mathfrak{V}_i^+$, em que \mathfrak{V}_i^+ é a taxa de entrada de indivíduos de outros compartimentos no compartimento i , e \mathfrak{V}_i^- é a taxa de saída de indivíduos do compartimento i para outros compartimentos. As equações devem satisfazer algumas propriedades:

1. Se $\mathbf{x} \geq \mathbf{0}$, então $\mathfrak{F}_i, \mathfrak{V}_i^-, \mathfrak{V}_i^+ \geq 0$ para $i = 1, \dots, n$. O que significa que dado a não-negatividade de \mathbf{x} , as taxas são não-negativas.
2. Se $x_i = 0$ então $\mathfrak{V}_i^- = 0$. O que significa que se um compartimento tem zero indivíduos, então sua taxa de saída deve ser zero.
3. $\mathfrak{F}_i = 0$ para $i > m$. O que quer dizer que a incidência de infecções em compartimentos que representam os não-infectados é zero.

4. Seja \mathbf{x}^* um ponto de equilíbrio livre da doença (ELD), então $\mathfrak{F}_i(\mathbf{x}^*) = 0$ e $\mathfrak{V}_i^+(\mathbf{x}^*) = 0$ para $i = 1, \dots, m$. Esta suposição assume que o subespaço livre da doença é invariante.
5. Considere uma população perto do ELD, \mathbf{x}^* . O sistema pode ser reescrito de maneira linear como

$$\dot{\mathbf{x}} = Df(\mathbf{x}^*)(\mathbf{x} - \mathbf{x}^*),$$

em que $Df(\mathbf{x}^*)$ é a matriz Jacobiana do sistema calculada no ponto em questão. Isto nos leva a próxima propriedade: se \mathfrak{F} (o vetor composto por \mathfrak{F}_i) é nulo, então todos os autovalores de $Df(\mathbf{x}^*)$ tem partes reais negativas.

Dado que \mathbf{x}^* é um ELD e $f_i(\mathbf{x})$ satisfaz as propriedades de 1 a 5 para todo i , então as derivadas de \mathfrak{F} , $D\mathfrak{F}(\mathbf{x}^*)$, e de \mathfrak{V} , $D\mathfrak{V}(\mathbf{x}^*)$, podem ser escritas da seguinte maneira:

$$D\mathfrak{F}(\mathbf{x}^*) = \begin{pmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad D\mathfrak{V}(\mathbf{x}^*) = \begin{pmatrix} V & 0 \\ J_3 & J_4 \end{pmatrix},$$

em que F e V são matrizes $m \times m$ definidas por

$$F = \left[\frac{\partial \mathfrak{F}_i}{\partial x_j} \right] \quad \text{e} \quad V = \left[\frac{\partial \mathfrak{V}_i}{\partial x_j} \right], \quad \text{para} \quad 1 \leq i, j \leq m.$$

Além disso, F é uma matriz não-negativa, e V é M-matriz não-singular (Plemmons, 1977). Também é necessário que todos os autovalores de J_4 tenham parte real positiva, o que, em geral, é verdade na maioria dos casos que respeitam as propriedades citadas.

O R_0 é definido como o raio espectral da matriz FV^{-1} , $\rho(FV^{-1})$. A entrada (i, j) da matriz F representa a taxa com que indivíduos infectados no compartimento j geram novas infecções no compartimento i ; e a entrada (i, j) da matriz V^{-1} representa o tempo médio que um indivíduo infectado, inicialmente introduzido no compartimento j de uma população no ELD, passará no compartimento i .

No capítulo 3, utilizamos o método da matriz de próxima geração para obter os limiares de extinção e prevalência de infecções hospitalares causadas por uma bactéria.

1.2 Aproximação de campo médio

Vamos considerar uma dinâmica epidemiológica estocástica suscetível-infectado-recuperado (SIR) em uma população fechada cujos contatos são representados por uma rede complexa qualquer (Masuda & Konno, 2006). Considere que nesta rede, cada indivíduo tem probabilidade p_k de ter k conexões, com $\sum_{k=1}^{\infty} p_k = 1$. Estes indivíduos, então, são distinguíveis por seu estado epidemiológico e por seu número de conexões.

A aproximação de campo médio utiliza equações determinísticas que consideram que os indivíduos estão distribuídos homogeneamente no espaço, e que as transições de estado dependem apenas da densidade de indivíduos em cada estado. Portanto, estas equações não consideram a possibilidade de formação de padrões (espaço-)temporais que é característica de modelos baseados em indivíduos, e que levam à formação de agrupamentos de indivíduos num mesmo estado epidemiológico.

Seja $\rho_{i,k}$ a proporção de vértices com grau k que se encontram no estado epidemiológico i , para $i = \{S, I, R\}$, temos $\rho_{S,k} + \rho_{I,k} + \rho_{R,k} = 1$. A taxa de variação da proporção de indivíduos em cada compartimento é dada por:

$$\begin{aligned}\dot{\rho}_{I,k} &= \lambda(1 - \rho_{I,k} - \rho_{R,k})k\Theta_I - (\mu + \gamma)\rho_{I,k}, \\ \dot{\rho}_{R,k} &= \gamma\rho_{I,k} - \mu\rho_{R,k}.\end{aligned}\tag{1}$$

em que λ é a taxa de infecção, γ é a taxa de recuperação, e μ é a taxa de mortalidade/natalidade, todas as taxas com valores positivos. A quantidade Θ_I é a probabilidade que ao final de uma conexão haja um indivíduo infectado, portanto $k\Theta_I$ representa o número esperado de vizinhos infectados que um nó com k conexões tem. Podemos estimar Θ_I através da expressão

$$\Theta_I = \frac{\sum_k k p_k \rho_{I,k}}{\langle k \rangle},$$

em que $\langle k \rangle$ é o primeiro momento do grau de conectividade, *i.e.* o grau de conectividade médio (Pastor-Satorras & Vespignani, 2001a). O numerador da expressão pode ser interpretado como uma média ponderada pela proporção de indivíduos no estado infectado.

Os pontos de equilíbrio do sistema 1 são dados por

$$(\rho_{S,k}^*, \rho_{I,k}^*, \rho_{R,k}^*) = \left(1 - \rho_{I,k}^* - \rho_{R,k}^*, \frac{\lambda k \Theta_I^*}{\lambda \left(1 + \frac{\gamma}{\mu}\right) k \Theta_I^* + \mu + \gamma}, \frac{\gamma}{\mu} \rho_{I,k}^* \right), \quad (2)$$

no qual Θ_I^* é o valor de Θ_I no equilíbrio.

Substituindo o valor de $\rho_{I,k}^*$ na expressão de Θ_I , segue que

$$\Theta_I^* = \frac{1}{\langle k \rangle} \sum_k \frac{\lambda \Theta_I^* k^2 p_k}{\lambda \left(1 + \frac{\gamma}{\mu}\right) k \Theta_I^* + \mu + \gamma}. \quad (3)$$

Vamos chamar o lado direito da equação 3 de $f(\Theta_I^*)$, e o lado esquerdo de $g(\Theta_I^*)$. A solução trivial da equação acima ($\Theta_I^* = 0$) representa o ponto de equilíbrio livre da doença. Dado que para $\Theta_I^* \geq 0$ a função $f(\Theta_I^*)$ é contínua, e para $\Theta_I^* = 1$, $f(1) < g(1)$, a solução correspondente ao equilíbrio endêmico ($0 < \Theta_I^* < 1$) existe quando (Figura 1)

$$\left. \frac{\partial}{\partial \Theta_I^*} \left(\frac{1}{\langle k \rangle} \sum_k \frac{\lambda \Theta_I^* k^2 p_k}{\lambda \left(1 + \frac{\gamma}{\mu}\right) k \Theta_I^* + \mu + \gamma} \right) \right|_{\Theta_I^*=0} > 1.$$

Nota-se que quando $f'(0) < 1$ e $f(1) < g(1)$ (curva verde), não há solução para a equação 3 no intervalo $0 < \Theta_I^* < 1$. Quando $f'(0) > 1$ (curva vermelha), existe uma solução no intervalo $0 < \Theta_I^* < 1$.

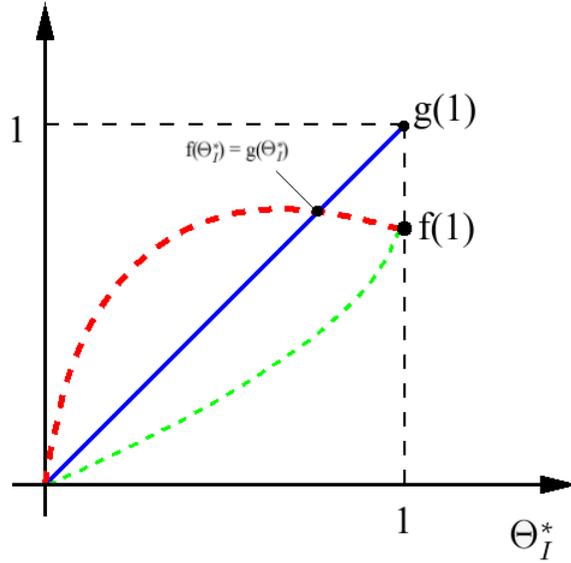


Figura 1: Ilustração da situação apresentada. Em verde temos a representação de uma curva de $f(\Theta_I^*)$ quando $f'(0) < 1$. Em vermelho temos a representação de uma curva de $f(\Theta_I^*)$ quando $f'(0) > 1$. Em azul temos a curva $g(\Theta_I^*)$. A solução de $f(\Theta_I^*) = g(\Theta_I^*)$ só é possível, no intervalo $0 < \Theta_I^* < 1$, quando $f'(0) > 1$.

Como resultado, o R_0 é definido por

$$R_0 = \frac{\langle k^2 \rangle}{\langle k \rangle} \frac{\lambda}{\mu + \gamma},$$

em que $\langle k^2 \rangle$ é o segundo momento do grau de conectividade.

No capítulo 2, aplicamos a aproximação de campo médio em um modelo para a transmissão de dengue para obter os limiares epidêmicos e de coexistência de dois sorotipos de vírus circulando em uma rede de Watts-Strogatz.

1.3 O estimador de máxima verossimilhança

O princípio da verossimilhança afirma que, dada a observação de uma amostra, deve-se escolher os valores dos parâmetros desconhecidos do modelo a

ser ajustado de maneira a maximizar a probabilidade de obtenção da amostra em questão. Este conceito foi introduzido inicialmente em 1912 por Fisher, e após isto, em 1922, a expressão verossimilhança (*likelihood*) começou a ser usada (Fisher, 1935; Morettin & Bussab, 2017).

Seja uma única variável aleatória discreta X cuja função distribuição de probabilidade depende de um único parâmetro r , $p(X = x|r) := p(x|r)$. Vamos definir a função de verossimilhança como $L(r|x) = p(x|r)$. Assim, suponha uma amostra de n valores observados de X , $\mathbf{x} = \{x_1, \dots, x_n\}$, a função de verossimilhança para a amostra observada é dada por

$$L(r|\mathbf{x}) = L(r|x_1) \times L(r|x_1) \times \dots \times L(r|x_n) = \prod_{i=1}^n p(x_i|r).$$

O estimador de máxima verossimilhança para o parâmetro r é dado pelo valor que maximiza a função acima. Segue que queremos encontrar \hat{r} tal que:

$$\left. \frac{\partial L(r|\mathbf{x})}{\partial r} \right|_{r=\hat{r}} = 0 \quad \text{e} \quad \left. \frac{\partial^2 L(r|\mathbf{x})}{\partial r^2} \right|_{r=\hat{r}} < 0.$$

Para algumas distribuições de probabilidade, é mais fácil (algebricamente e computacionalmente) trabalhar com o logaritmo da função de verossimilhança, o que não altera o resultado esperado, pois a função logarítmica é estritamente crescente e, portanto, o valor que maximiza a função $L(r|\mathbf{x})$, maximiza também seu logaritmo. Do ponto de vista computacional aplicação da função logaritmo evita a multiplicação de números pequenos, o que acarretaria problemas numéricos.

Exemplo: Suponha uma variável aleatória X binária, em que $X = 1$ representa um sucesso e $X = 0$ representa uma falha. Considere que $X \sim \text{Bernoulli}(r)$, em que r é a probabilidade de sucesso, $X = 1$. A função distribuição de probabilidade de X é

$$p(x|r) = r^x(1-r)^{(1-x)}, \quad \text{para } x \in \{0, 1\}.$$

E a função de verossimilhança que relaciona o parâmetro r com uma amostra de n ensaios independentes da variável X , $\mathbf{x} = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$, é dada por

$$L(r|\mathbf{x}) = \prod_{i=1}^n p(x_i|r) = r^{\sum_{i=1}^n x_i} (1-r)^{n-\sum_{i=1}^n x_i}.$$

Maximizar a função $L(r|\mathbf{x})$, para este caso, torna-se mais fácil através da análise de seu logaritmo natural. Temos que

$$\ln(L(r|\mathbf{x})) = \left(\sum_{i=1}^n x_i \right) \ln(r) + \left(n - \sum_{i=1}^n x_i \right) \ln(1-r),$$

e, portanto

$$\frac{\partial}{\partial r} \ln(L(r|\mathbf{x})) = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{r} - \frac{n - \sum_{i=1}^n x_i}{1-r}.$$

Como a derivada segunda desse logaritmo é sempre negativa para $0 < r < 1$, o valor de r que maximiza a função de verossimilhança é dado por $\hat{r} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$, que é o total de ensaios que resultaram em sucesso ($X = 1$) sobre o total de lançamentos.

No capítulo 4, utilizamos estimadores de máxima verossimilhança para obter o risco de transmissão de Influenza por contato, que pode ser entendido como um caso análogo ao exemplo acima.

1.4 Coeficiente de correlação parcial de dados ranqueados

Suponha uma variável dependente, Y , e k variáveis independentes X_j , $j = 1, \dots, k$. Sejam \mathbf{x}_j e \mathbf{y} vetores de tamanho n que contém dados amostrados sobre a variável independente X_j e a variável dependente Y , respectivamente. O coeficiente de correlação entre \mathbf{x}_j e \mathbf{y} é dado por

$$r_{\mathbf{x}_j \mathbf{y}} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_{ij} - \bar{x}_j)(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_{ij} - \bar{x}_j)^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}, \quad (4)$$

em que \bar{x}_j e \bar{y} são as médias dos valores de x_{ij} e y_i , $i = 1, \dots, n$, respectivamente. Para dados originais, este coeficiente de correlação é chamado coeficiente de Pearson,

e para dados ranqueados, é chamado de coeficiente de Spearman. O ranqueamento dos dados garante que, dada a monotonicidade destes, a relação entre as variáveis torne-se linear, e pode ser feito através de um simples algoritmo no qual, para cada variável, o menor valor é substituído pelo valor 1, o segundo menor, por 2, e assim sucessivamente.

A correlação parcial caracteriza o quão forte é a relação linear entre uma variável dependente (x_j) e uma independente (y), quando os efeitos lineares das outras variáveis dependentes ($x_i, i \neq j$) são descontados. O coeficiente de correlação parcial entre x_j e y , considerando k variáveis independentes no modelo, é dado pelo coeficiente de correlação entre os resíduos ($x_j - \hat{x}_j$) e ($y - \hat{y}$), em que \hat{x}_j e \hat{y} são valores estimados (para x_j e y) através dos seguintes modelos lineares:

$$\begin{aligned} \hat{x}_j &= c_0 + \sum_{p=1, i \neq j}^k c_p x_p & \text{e} \\ \hat{y} &= b_0 + \sum_{p=1, i \neq j}^k b_p x_p. \end{aligned} \quad (5)$$

Portanto, calcular o PRCC consiste no seguinte algoritmo: (i) ranquear os dados; (ii) calcular os resíduos dos dois modelos lineares apresentados em 5; e (iii) calcular o coeficiente de correlação, equação 4, entre o resíduo da variável independente e o resíduo da variável dependente. Este procedimento deve ser feito para cada parâmetro de interesse. Como resultado, obtém-se o coeficiente de correlação parcial para dados ranqueados (PRCC), o qual indica a ordem de importância de cada variável independente sobre a variável dependente.

No capítulo 3, utilizamos o PRCC para realizar uma análise da sensibilidade dos limiares epidêmicos obtidos para o modelo proposto em função de seus parâmetros.

1.5 Anos de vida ajustados pela incapacidade

Os anos de vida ajustados pela incapacidade (do inglês: *disability-adjusted life years*, DALY) medem quantos anos de vida foram perdidos devido uma

doença ou deficiência (Devleesschauwer et al., 2014). São considerados, em geral, dois tipos de perdas: os anos perdidos devido a incapacidade de executar ações (anos de vida perdidos por incapacidade, *AVPI*) e os anos de vida perdidos devido a mortalidade prematura (anos perdidos por morte, *APM*). Temos que

$$AVPI = \text{anos até cura ou morte} \times w,$$

em que w é o peso da incapacidade na vida do indivíduo, que pode ser entendido como a porcentagem de coisas que o indivíduo deixou de fazer durante o tempo que estava sujeito a doença ou deficiência. E

$$APM = \text{expectativa de vida pessoa saudável} - \text{idade de morte}.$$

O cálculo dos DALY de um indivíduo é dado pela soma destas duas quantidades: $DALY = AVPI + APM$. E, conseqüentemente, em uma população, pode-se calcular o total de anos perdidos através da soma dos DALY de cada indivíduo.

Suponha um indivíduo que aos 40 anos de idade sofreu um acidente, e que as conseqüências deste acidente fizeram com que, durante o resto de sua vida, o indivíduo fosse privado de executar 55% das ações que deveria ou gostaria. Além disso, devido ao acidente, o indivíduo sofreu uma morte prematura, aos 60 anos, sendo que sua expectativa de vida quando saudável era de 85. Neste caso, os anos perdidos são

$$DALY = (60 - 40) \times 0,55 + (85 - 60) = 36.$$

Também é possível fazer algumas considerações sobre a qualidade de vida dos indivíduos. Por exemplo, é possível considerar que as relações sociais são melhor estabelecidas dos 9 aos 49 anos, e aplicar pesos maiores nos DALY que correspondem a esta faixa etária. Outra possibilidade é utilizar uma taxa de desconto anual r , refletindo uma prática econômica, que significa que um ano de vida de uma

pessoa de 80 anos não tem o mesmo valor de um ano de vida de uma pessoa de 20. Neste último caso, o cálculo de $AVPI$ e APM são dados por

$$AVPI = w \times \int_A^M e^{-r(x-a)} dx \quad \text{e} \quad APM = \int_M^E e^{-r(x-a)} dx,$$

em que A é a idade do início da doença ou deficiência, M é a idade da morte, E é expectativa de vida do indivíduo saudável, e a é a idade para a qual o valor dos anos considerados são computados. Em geral, fixa-se $a = A$ e $r = 0,03$. A Figura 2 mostra graficamente o exemplo dado, para (A) $r = 0$ e (B) $r = 0,03$.

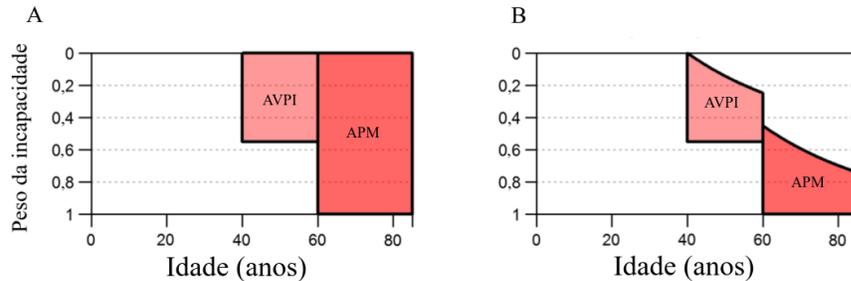


Figura 2: Cálculo dos DALY para o exemplo dado considerando: (A) $r = 0$ e (B) $r = 0,03$. Extraída de Devleeschauwer et al. (2014).

No capítulo 5, os DALY foram usados para realização da análise da viabilidade econômica de um potencial candidato à vacina contra Zika.

1.6 Redes complexas

Em linhas gerais, uma rede complexa é qualquer sistema que admite uma representação matemática por meio de um grafo, em que os nós, ou vértices, representam os elementos do sistema e as conexões representam suas relações (Barrat et al., 2008). Matematicamente, um grafo pode ser representado pela sua matriz de adjacência $X = [x_{i,j}]$, em que:

$$x_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{se o vértice } i \text{ está ligado com o vértice } j, \\ 0 & \text{caso o contrário.} \end{cases}$$

Grafos não direcionados possuem matriz de adjacência simétrica; e se as interações têm pesos diferentes, $x_{i,j} \in [0, 1]$, temos os chamados grafos ponderados (Barrat et al., 2008).

No Capítulo 2, utilizamos uma rede complexa criada a partir do algoritmo apresentado por Watts & Strogatz (1998). Partindo de um anel circular com N nós e k vizinhos, é possível criar diferentes topologias de rede introduzindo uma probabilidade p de quebra de uma ligação entre um nó e seu vizinho, e imediata formação de uma ligação entre este nó e outro qualquer. Assim, quando $p = 0$ a rede é regular, quando $p = 1$ a rede é completamente aleatória, e para $0 < p < 1$ a rede é de mundo pequeno.

O menor caminho entre dois nós, i e j , de uma rede não direcionada e não ponderada é definido como o menor número de arestas sobre as quais deve-se caminhar para partir do nó i e chegar ao nó j , ou vice-versa. Portanto, o tamanho do menor caminho médio de uma rede complexa é a média dos valores dos menores caminhos para todos os pares de vértices (i, j) . Já o coeficiente de agrupamento médio da rede é definido como a média da proporção de vizinhos de um nó que também são vizinhos entre si (Barrat et al., 2008).

Watts & Strogatz (1998) mostraram que a aleatoriedade na topologia da rede tem forte influência no menor caminho médio (L) e no coeficiente de agrupamento (C). Além disso, uma característica interessante, que pode ser verificada na Figura 3, é a possibilidade de, para certos valores de p , manter-se um alto coeficiente de agrupamento (característico das redes regulares) junto com um baixo menor caminho médio, característica de redes aleatórias de mundo pequeno.

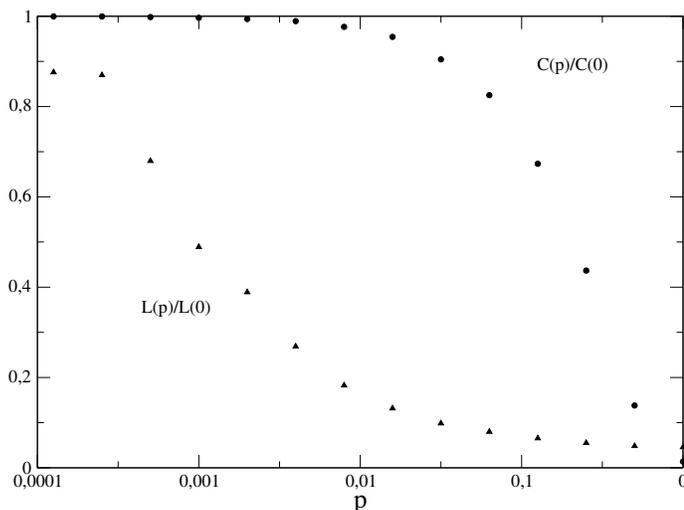


Figura 3: Valores de C e L em função da probabilidade de quebra (p) normalizados pelos valores de C e L obtidos para $p = 0$ (Watts & Strogatz, 1998). Fixou-se o tamanho da rede em 1.000 nós com grau médio de conectividade $k = 10$.

Distribuição de contatos

Se conexões da rede mudam temporalmente, temos as chamadas redes dinâmicas. Saramäki & Kaski (2005) apresentam uma versão dinâmica da rede de Watts-Strogatz, em que, a cada passo de tempo, a rede circular é reconstruída, e reconectada.

Neste contexto, um desafio no campo da modelagem epidemiológica é representar de maneira fidedigna as relações sociais, pois estas variam temporalmente e também de acordo com as mais diversas características individuais (como idade, sexo e, até mesmo, personalidade). Vários estudos se dedicam a estabelecer um padrão de contato considerando, em geral, a dependência deste padrão com a idade dos indivíduos (Choi et al., 2014; Wallinga et al., 2006; Melegaro et al., 2017).

No Capítulo 4, utilizamos uma matriz de dados com informações sobre os contatos diários da população da Europa (Mossong et al., 2008), para simular as relações sociais de um indivíduo. Esta matriz é tal que seu elemento m_{ij} indica

quandos contatos, em média, o grupo de idade j tem com o grupo de idade i por dia, como é possível ver na Figura 4.

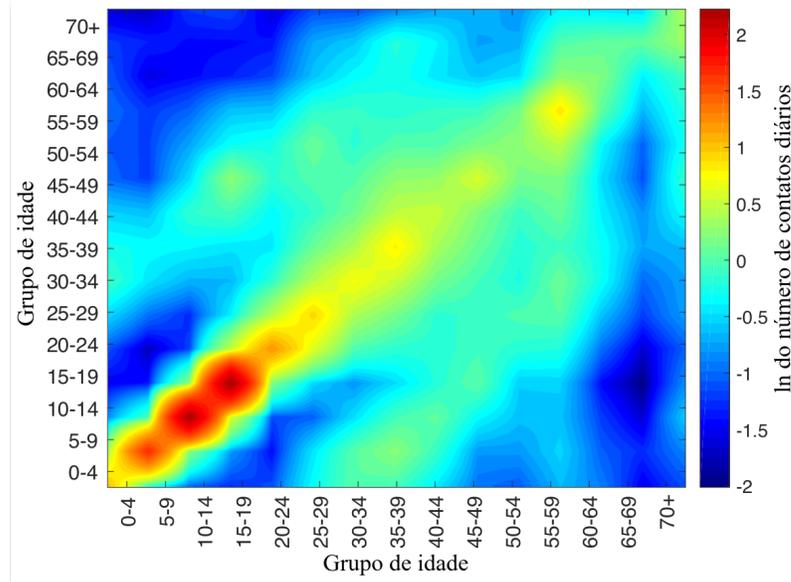


Figura 4: Matriz de distribuição de contatos entre os grupos de idade (Skowronski et al., 2018).

Dada esta distribuição de contatos, suponha que um indivíduo no grupo de j tenha n contatos diários. Para cada contato, a probabilidade desta conexão ser com um indivíduo do grupo de idade i é dada por

$$P_{i,j} = \frac{m_{ij}}{\sum_{i=1}^g m_{ij}},$$

em que g é o número de grupos etários.

2 EFEITO DA MOBILIDADE HUMANA NAS EPIDEMIAS DE DENGUE

A dengue é uma arbovirose¹, endêmica em áreas tropicais, cujos vetores de transmissão são os mosquitos do gênero *Aedes*, que proliferam-se durante estações chuvosas e de temperatura amena, sendo que os mais comuns nas américas são o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus*, e no Brasil, o *A. aegypti*. A transmissão do vírus se dá através da picada da fêmea do mosquito, que necessita de sangue como fonte de proteína para maturação de seus ovos. Durante o repasto sanguíneo o mosquito infectado pode inocular o vírus no homem susceptível, ou o mosquito susceptível pode adquirir o vírus do homem infectado durante o período de viremia (Coura, 2005).

Existem relatos de epidemias de dengue desde o século XVIII, e ainda hoje esta doença é um problema mundial, afetando mais de 100 países, e até 200 milhões de pessoas por ano. Vários fatores contribuem para a persistência da doença, como (i) a dificuldade no controle do vetor, a qual inclui o desenvolvimento de resistência no mosquito aos pesticidas existentes, a resistência dos ovos à dissecação, o caráter endofílico e antropofílico do mosquito; (ii) a inexistência de uma vacina eficaz, a qual deve oferecer proteção aos quatro sorotipos existentes devido a possibilidade de desenvolvimento de quadros graves da doença; e (iii) a introdução de novos sorotipos em populações susceptíveis (Murray et al., 2013).

Além disso, a natureza da resposta imunológica contra a infecção não é bem compreendida. Em geral, por um curto período de tempo, de dois a nove

¹Doenças virais transmitidas por artrópodes

meses, o indivíduo recuperado da primeira infecção adquire imunidade-cruzada, isto é, imunidade contra todos os sorotipos. Após este período, a imunidade-cruzada é perdida e o indivíduo pode se infectar por outros sorotipos (Recker et al., 2009).

A reinfecção por um sorotipo heterólogo pode desencadear um processo chamado *Antibody-Dependent Enhancement* (ADE), reponsável pelos casos mais severos como a dengue hemorrágica, e a síndrome de choque de dengue a qual pode levar o indivíduo à morte (Coura, 2005). A imunidade-cruzada e o ADE parecem ter um papel importante nos padrões de sincronização entre os sorotipos de vírus de dengue, e na periodicidade da doença (Recker et al., 2009).

No manuscrito Vilches et al. (2019b), estudamos a transmissão de dois sorotipos de dengue em uma população humana cujas interações entre indivíduos são representadas por conexões em uma rede complexa. Pelo fato da dengue ser uma doença de transmissão vetorial, estas interações são, de maneira geral, as situações diárias que levam os indivíduos a compartilharem o mesmo espaço físico por um período de tempo. O modelo proposto é inspirado no modelo de Esteva & Vargas (2003). No entanto, para simular a transmissão da dengue na população humana, nós retiramos a dependência explícita do sistema com a população de mosquitos no sistema de equações diferenciais utilizando uma aproximação de estado quase-estacionário. Nosso objetivo principal é entender como a estrutura das conexões da rede influencia a dinâmica temporal da dengue, e a coexistência de sorotipos. Para isso, estudamos os pontos de equilíbrio e obtivemos o limiar epidêmico.

2.1 Modelo Matemático

As regras de atualização da rede foram baseadas no modelo proposto por Esteva & Vargas (2003) no qual foi feita uma aproximação de estado quase-estacionário para a população de mosquitos, justificada pelo fato de que o ciclo de vida do vetor é bem menor que do ser humano, e significa, na prática, que o mosquito já se espalhou e se estabilizou na região (Barbosa et al., 2014). A vantagem desta aproximação é que podemos modelar a transmissão da dengue considerando apenas

a interação entre a população humana.

A rede descrevendo as interações humanas foi construída através do algoritmo proposto por Watts & Strogatz (1998). Um aspecto interessante deste tipo de rede é que elas conseguem apresentar aleatoriedade em suas conexões, mantendo a memória da localização espacial de seus vértices. Além disso, como mostrado no Capítulo 1, para alguns valores de p (a probabilidade de quebra e reconexão das arestas), é possível gerar redes com um baixo menor caminho médio e um alto coeficiente de agrupamento que, segundo Barrat et al. (2008), são uma boa representação para interações sociais.

Assumindo que o número de indivíduos na população é constante e considerando a epidemiologia da dengue, a população é dividida em oito classes epidemiológicas: suscetível (S), infectado pelo sorotipo I do vírus (I_1), infectado pelo sorotipo II (I_2), recuperado da infecção pelo sorotipo I (R_1), recuperado da infecção pelo sorotipo II (R_2), recuperado da infecção pelo sorotipo I e infectado pelo sorotipo II (I_{12}), recuperado da infecção pelo sorotipo II e infectado pelo sorotipo I (I_{21}), e recuperado de ambas as infecções (R). Cada vértice da rede representa um indivíduo, e os parâmetros do modelo são dados na Tabela 1. Assim, as regras de atualização dos estados epidemiológicos são:

1. Indivíduos suscetíveis têm probabilidade $\Lambda_j \Delta t / k$ de se infectar para cada vizinho infectado com o sorotipo j em sua vizinhança, a qual é determinada pela topologia da rede,

$$\Lambda_j = \beta_j \frac{\delta_j}{\delta_1 \rho_1 + \delta_2 \rho_2 + \mu_m}, \quad j = 1, 2, \quad (6)$$

sendo δ_j a taxa de transmissão do sorotipo j dos humanos para os mosquitos, β_j a taxa de transmissão do sorotipo j do mosquito para os humanos, μ_m é a taxa de mortalidade dos mosquitos, e ρ_j é o número de indivíduos infectados com o sorotipo j na vizinhança do indivíduos suscetível dividido por N , que é

o tamanho populacional. O parâmetro Λ_j pode ser interpretado como a taxa com que um indivíduo suscetível contrai a doença de um indivíduo infectado.

2. Indivíduos primo-infectados têm probabilidade $\gamma_1\Delta t$ ou $\gamma_2\Delta t$ de se recuperar, respectivamente, se infectados pelo sorotipo I ou II.
3. Indivíduos recuperados da infecção primária podem se infectar pelo outro sorotipo com probabilidade $\sigma_j\Lambda_j\Delta t/k$ para cada vizinho infectado em sua vizinhança, na qual σ_j representa o efeito da infecção primária na reinfecção.
4. Indivíduos infectados por um segundo sorotipo têm probabilidade $\gamma_1\Delta t$ ou $\gamma_2\Delta t$ de se recuperar, respectivamente, se infectados pelo sorotipo I ou II.
5. Indivíduos recuperados dos dois sorotipos não podem mais se reinfetar.

Todos os indivíduos na rede tem probabilidade $\mu\Delta t$ de morrer, neste caso este indivíduo é substituído por um indivíduo suscetível, independente de seu estado. Um passo de tempo corresponde a atualização sequencial de N indivíduos na rede (i.e. $\Delta t = 1$ dia).

Tabela 1: Parâmetros do modelo, seus respectivos significados biológicos e unidades.

Parâmetros do modelo	Significado biológico	Unidades
β_j	Taxa de transmissão do sorotipo j , humano→mosquito	dias ⁻¹
δ_j	Taxa de transmissão do sorotipo j , mosquito→humano	dias ⁻¹
μ_m	Taxa de reposição do mosquito	dias ⁻¹
γ_j	Taxa de recuperação do sorotipo j	dias ⁻¹
σ_j	Efeito da infecção primária na reinfecção pelo sorotipo j	–
μ	Taxa de mortalidade/nascimento da população humana	dias ⁻¹

Neste trabalho exploramos a situação em que $0 \leq \sigma_j < 1$, a qual representa a imunidade-cruzada parcial ou total ($\sigma_j = 0$) entre os sorotipos. Quando

$\sigma_j > 1$, a infecção primária provoca o aumento da susceptibilidade do indivíduo. Já quando $\sigma_j = 1$, não há influência entre as infecções.

2.2 Aproximação de Campo Médio

Neste trabalho, analisamos o cenário em que um sorotipo invasor encontra uma população completamente suscetível, e o cenário em que o sorotipo invasor encontra uma população na qual outro sorotipo já é endêmico. Nesta abordagem de campo médio, fazemos algumas considerações como: as conexões são feitas de maneira aleatória, e os indivíduos estão distribuídos de maneira homogênea no espaço. Além disso, vamos considerar que $k \simeq \langle k \rangle$, o que, devido às regras de construção da rede, deve ser uma boa aproximação.

Entrada de um sorotipo em uma população suscetível

Neste cenário, é possível reduzir o modelo a um mais simples com três classes epidemiológicas: Suscetível (S), Infectado (I), e Recuperado (R), sendo $S + I + R = N$. As equações construídas com base nas regras de atualização da rede e na metodologia proposta por Masuda & Konno (2006), são dadas por

$$\begin{aligned} \frac{d\rho_{I,k}}{dt} &= \Lambda(1 - \rho_{I,k} - \rho_{R,k})k\Theta_I - (\mu + \gamma)\rho_{I,k}, \\ \frac{d\rho_{R,k}}{dt} &= \gamma\rho_{I,k} - \mu\rho_{R,k}, \end{aligned} \quad (7)$$

nas quais $\rho_{j,k} := \rho_{j,k}(t)$ é a densidade de indivíduos no estado j , com k conexões no tempo t ; μ é a taxa de mortalidade/natalidade da população humana; e γ é a taxa de recuperação das infecções. Temos que $\rho_{S,k} + \rho_{I,k} + \rho_{R,k} = 1$, e

$$\Lambda = \frac{\beta\delta}{\frac{k\delta\Theta_I}{N} + \mu_m},$$

em que β é a taxa de transmissão entre mosquito infectado e humano suscetível; δ é a taxa de transmissão entre humano infectado e mosquito suscetível; μ_m é a taxa de reposição do mosquito; e

$$\Theta_I = \frac{1}{\langle k \rangle} \sum_k k p_k \rho_{I,k}, \quad (8)$$

é a probabilidade que ao final de uma conexão haja um nó infectado.

Os pontos de equilíbrio do sistema 7 são dado por

$$(\rho_{I,k}^*, \rho_{R,k}^*) = \left(\frac{\beta \delta k \Theta_I^*}{\beta \delta k \Theta_I^* (1 + \frac{\gamma}{\mu}) + (\gamma + \mu) \left(\frac{\delta \Theta_I^*}{N} + \mu_m \right)}, \frac{\gamma}{\mu} \rho_{I,k}^* \right),$$

em que Θ_I^* é o valor de Θ_I no equilíbrio. Substituindo $\rho_{I,k}^*$ na equação 8 obtemos

$$\Theta_I^* = \frac{1}{\langle k \rangle} \sum_k k p_k \frac{\beta \delta k \Theta_I^*}{\beta \delta k \Theta_I^* (1 + \frac{\gamma}{\mu}) + (\gamma + \mu) \left(\frac{\delta \Theta_I^*}{N} + \mu_m \right)}.$$

A solução $\Theta_I^* = 0$ representa o equilíbrio livre da doença, e quando $0 < \Theta_I^* < 1$, a doença persiste. Como, para $\Theta_I^* = 1$, o lado direito da equação acima é menor que o lado esquerdo, a condição de existência para o equilíbrio endêmico é

$$\left. \frac{\partial}{\partial \Theta_I^*} \left(\frac{1}{\langle k \rangle} \sum_k k p_k \frac{\beta \delta k \Theta_I^*}{\beta \delta k \Theta_I^* (1 + \frac{\gamma}{\mu}) + (\gamma + \mu) \left(\frac{\delta \Theta_I^*}{N} + \mu_m \right)} \right) \right|_{\Theta_I^*=0} > 1,$$

resultando que

$$R_0 = \frac{\beta \delta}{(\mu + \gamma) \mu_m} \frac{\langle k^2 \rangle}{\langle k \rangle} > 1, \quad (9)$$

na qual $\langle k^2 \rangle = \sum_k k^2 p_k$ e $\langle k \rangle$ é o número médio de conexões por vértice. Se considerarmos que, em uma rede de Watts-Strogatz, $k \simeq \langle k \rangle$, e reescalarmos β por $1/\langle k \rangle$ (lembre-se que nas regras de atualização, consideramos Λ/k como a taxa de infecção), então o R_0 é definido como:

$$R_0 = \frac{\beta \delta}{(\mu + \gamma) \mu_m} > 1. \quad (10)$$

Entrada de um segundo sorotipo

Estudamos as condições em que sorotipo II se espalha na população em que o sorotipo I é endêmico. Esta situação determina as condições necessárias para coexistência ou não dos sorotipos. Para isto, consideramos todas as classes epidemiológicas do problema, e $k \simeq \langle k \rangle$. O sistema de equações diferenciais que descrevem o problema com base nas regras de atualização da rede complexa, e cujos parâmetros estão na Tabela 1, é dado por:

$$\begin{aligned}
\frac{d\rho_S}{dt} &= \mu - \left(\frac{\beta_1 \delta_1 (\rho_{I_1} + \rho_{I_{21}}) + \beta_2 \delta_2 (\rho_{I_2} + \rho_{I_{12}})}{\Omega} \right) \langle k \rangle \rho_S - \mu \rho_S, \\
\frac{d\rho_{I_1}}{dt} &= \left(\frac{\beta_1 \delta_1 (\rho_{I_1} + \rho_{I_{21}})}{\Omega} \right) \langle k \rangle \rho_S - (\mu + \gamma_1) \rho_{I_1}, \\
\frac{d\rho_{I_2}}{dt} &= \frac{\beta_2 \delta_2 (\rho_{I_2} + \rho_{I_{12}})}{\Omega} \langle k \rangle \rho_S - (\mu + \gamma_2) \rho_{I_2}, \\
\frac{d\rho_{R_1}}{dt} &= \gamma_1 \rho_{I_1} - \frac{\sigma_2 \beta_2 \delta_2 (\rho_{I_2} + \rho_{I_{12}})}{\Omega} \langle k \rangle \rho_{R_1} - \mu \rho_{R_1}, \\
\frac{d\rho_{R_2}}{dt} &= \gamma_2 \rho_{I_2} - \frac{\sigma_1 \beta_1 \delta_1 (\rho_{I_1} + \rho_{I_{21}})}{\Omega} \langle k \rangle \rho_{R_2} - \mu \rho_{R_2}, \\
\frac{d\rho_{I_{12}}}{dt} &= \frac{\sigma_2 \beta_2 \delta_2 (\rho_{I_2} + \rho_{I_{12}})}{\Omega} \langle k \rangle \rho_{R_1} - (\mu + \gamma_1) \rho_{I_{12}}, \\
\frac{d\rho_{I_{21}}}{dt} &= \frac{\sigma_1 \beta_1 \delta_1 (\rho_{I_1} + \rho_{I_{21}})}{\Omega} \langle k \rangle \rho_{R_2} - (\mu + \gamma_2) \rho_{I_{21}},
\end{aligned} \tag{11}$$

para $\rho_S + \rho_{I_1} + \rho_{I_2} + \rho_{R_1} + \rho_{R_2} + \rho_{I_{21}} + \rho_{I_{12}} + \rho_R = 1$, na qual ρ_i é a densidade média de indivíduos no estado i , e

$$\Omega = \delta_1 \frac{(\rho_{I_1} + \rho_{I_{21}}) \langle k \rangle}{N} + \delta_2 \frac{(\rho_{I_2} + \rho_{I_{12}}) \langle k \rangle}{N} + \mu_m$$

em que $(\rho_{I_j} + \rho_{I_{ij}}) \langle k \rangle$, com $i \neq j$, é o número médio de conexões com indivíduos infectados pelo sorotipo j . Ω^{-1} representa o período médio de infecção nos mosquitos, os quais não são modelados explicitamente. Portanto, $\beta_j \langle k \rangle \frac{\delta_j (\rho_{I_j} + \rho_{I_{ij}})}{\Omega}$ é a força de infecção do sorotipo j .

Os pontos de equilíbrio do sistema são: (i) equilíbrio livre da doença, E_0 ; (ii) persistência apenas do sorotipo I, E_1 ; (iii) persistência apenas do sorotipo II, E_2 ; e (iv) coexistência dos sorotipos I e II, E_3 .

Vamos considerar agora uma população no estado de equilíbrio E_1 ($R_{01} > 1$).

$$E_1 = (1 - \rho_{I_1}^* - \rho_{R_1}^*, \rho_{I_1}^*, 0, \rho_{R_1}^*, 0, 0, 0),$$

no qual

$$\rho_{I_1}^* = \frac{\delta_1 \beta_1 \langle k \rangle - (\mu + \gamma_1) \mu_m}{\delta_1 (\gamma_1 + \mu) \left(\frac{\beta_1}{\mu} + \frac{1}{N} \right) \langle k \rangle}, \quad \text{e} \quad \rho_{R_1}^* = \frac{\gamma}{\mu} \rho_{I_1}^*.$$

Na situação em que o sorotipo II tenta invadir a população no equilíbrio E_1 em $t = 0$, temos que $\rho_{I_2} + \rho_{I_{12}} \sim 0$, portanto é possível linearizar a soma das equações referentes a $\frac{d\rho_{I_2}}{dt}$ e a $\frac{d\rho_{I_{12}}}{dt}$ através de uma série de Taylor em torno do ponto E_1 . Assim, desconsiderando termos de ordem quadrática,

$$\frac{d}{dt}(\rho_{I_2} + \rho_{I_{12}}) = \left[\frac{\beta_2 \delta_2 \langle k \rangle (\rho_S^* + \sigma_2 \rho_{R_1}^*)}{\delta_1 \rho_{I_1}^* \frac{\langle k \rangle}{N} + \mu_m} - (\mu + \gamma_2) \right] (\rho_{I_2} + \rho_{I_{12}}). \quad (12)$$

A invasão falha se $\frac{d}{dt}(\rho_{I_2} + \rho_{I_{12}}) < 0$, e isto ocorre quando

$$\frac{\beta_2 \delta_2 \langle k \rangle (\rho_S^* + \sigma_2 \rho_{R_1}^*)}{\delta_1 \rho_{I_1}^* \frac{\langle k \rangle}{N} + \mu_m} < (\mu + \gamma_2);$$

rearranjando os termos e reescalando β_2 por $1/\langle k \rangle$, obtemos

$$R_{02} < \psi_1, \quad \text{no qual} \quad \psi_1 = \frac{\langle k \rangle \delta_1 \rho_{I_1}^* + \mu_m N}{\mu_m N (\rho_S^* + \sigma_2 \rho_{R_1}^*)} \quad \text{e} \quad R_{02} = \frac{\beta_2 \delta_2}{(\mu + \gamma_2) \mu_m}. \quad (13)$$

No caso análogo em que o sorotipo I tenta invadir uma população em que o sorotipo II é endêmico. A invasão falha se

$$R_{01} < \psi_2, \quad \text{no qual} \quad \psi_2 = \frac{\langle k \rangle \delta_2 \rho_{I_2}^* + \mu_m N}{\mu_m N (\rho_S^* + \sigma_1 \rho_{R_2}^*)} \quad \text{e} \quad R_{01} = \frac{\beta_1 \delta_1}{(\mu + \gamma_1) \mu_m}. \quad (14)$$

Quando as desigualdades 13 e 14 não são satisfeitas simultaneamente, então a coexistência pode ser alcançada (Esteva & Vargas, 2003).

2.3 Resultados

A Figura 5 mostra as regiões de estabilidade dos pontos de equilíbrio obtidas pela aproximação de campo médio (curvas), e o ponto de equilíbrio com maior probabilidade de ser alcançado, isto é, aquele para o qual o maior número de simulações convergiu (pontos), para $p = 0,1$ (Figura 5a) e $p = 1,0$ (Figura 5b). Para cada par (R_{01}, R_{02}) foram feitas 100 simulações que eram iniciadas com dois infectados pelo sorotipo I e dois infectados pelo sorotipo II em uma população suscetível, com um total de 3.000 indivíduos. A dinâmica foi simulada seguindo as regras de atualização apresentadas, e uma regressão linear era aplicada a cada cem passos de tempo sobre as proporções de indivíduos infectados pelos sorotipos I e II. Se ambos coeficientes angulares destas regressões fossem menores que 5×10^{-4} , então considerava-se que o sistema havia entrado em equilíbrio e a simulação era parada, caso o contrário, a simulação era levada adiante até um máximo de 2×10^4 passos de tempo. Menos de 25% das simulações pararam por atingirem o tempo máximo estipulado. Estas figuras requerem um alto esforço computacional, uma vez que é necessário simular a dinâmica para cada ponto marcado no diagrama; foram necessários 84 cores I5 de 3,2 GHz de processamento trabalhando entre 20 e 30 dias para completar o o trabalho.

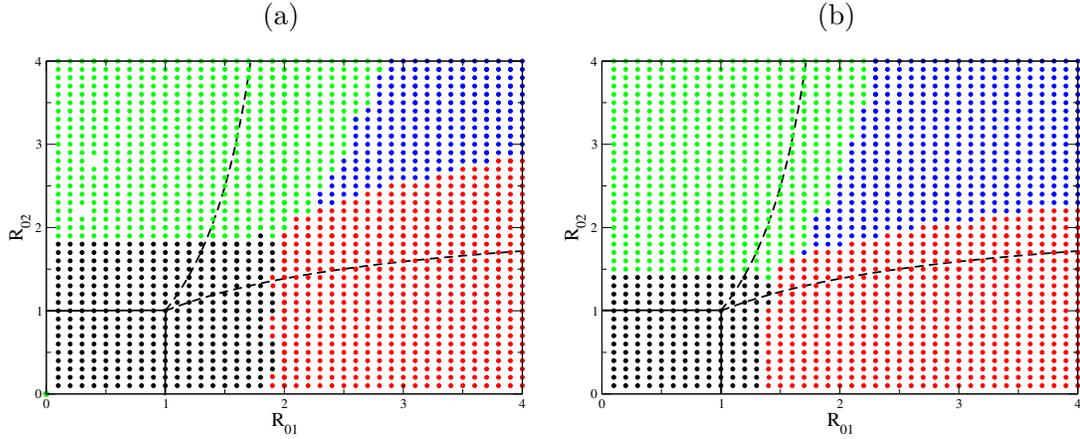


Figura 5: Regiões de estabilidade determinada pelo campo médio (curvas) e pelas simulações (ponto de equilíbrio mais provável de ser atingido). Os pontos pretos representam o ponto de equilíbrio E_0 ; os pontos vermelhos, E_1 ; os pontos verdes, E_2 ; e os pontos azuis E_3 . Os parâmetros da rede são: $N = 3.000$; $k = 10$; (a) $p = 0, 1$; (b) $p = 1, 0$. Extraídas de Vilches et al. (2019b).

Comparando as regiões de estabilidade delimitadas pelo campo médio e pelas simulações, é possível notar que a aproximação de campo médio superestima as regiões de endemia/e de coexistência dos sorotipos. Além disso, comparando os diagramas, verifica-se que quanto mais aleatória é a construção da rede, maior a região de coexistência dos sorotipos, e o limiar de extinção da doença diminui.

Os valores de R_0 que determinam extinção e prevalência da doença na população, conhecidos como limiares epidêmicos, foram obtidos através de uma análise de espalhamento (Grassberger & De La Torre, 1979). Cada simulação é iniciada com uma configuração próxima a extinção (dois indivíduos infectados), e é esperado que quando R_0 aproxima-se do limiar epidêmico, o gráfico log-log do número de indivíduos infectados em função do tempo comporte-se como uma reta, enquanto desvios acima e abaixo determinam as regiões supercríticas e subcríticas. A Figura 6 mostra a análise de espalhamento para $p = 0, 1$ (a) e $p = 1, 0$ (b), considerando apenas um sorotipo entrando na população; e a Tabela 2 mostra estes limiares epidêmicos

para entrada de um sorotipo de dengue em uma população totalmente suscetível, para diferentes valores de p . Os resultados são relativos à média de 1000 simulações em uma rede com 10.000 indivíduos.

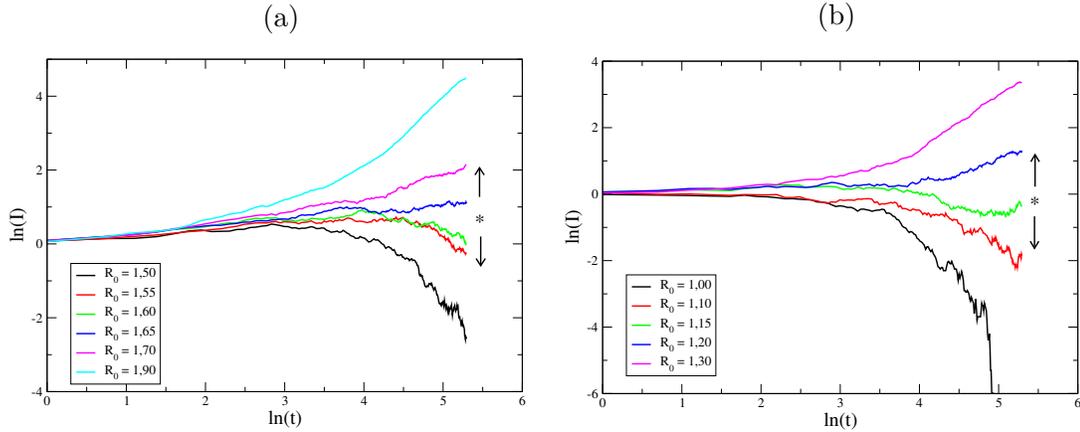


Figura 6: Análise de espalhamento considerando o número de indivíduos infectados em função do tempo, com a presença de apenas um sorotipo de vírus da dengue. $N = 10.000$, e 1.000 simulações. Em (a) $p = 0, 1$; e em (b) $p = 1, 0$. Extraídas de Vilches et al. (2019b).

Tabela 2: Limiares epidêmicos considerando diferentes valores do parâmetro p , e obtidos através da análise de espalhamento em uma rede com 10.000 nós. Extraída de Vilches et al. (2019b)

p	0	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
limiar	4.20	4.00	3.50	2.65	1.65	1.15

Uma das principais preocupações ao lidar com modelos baseados em indivíduos, como autômatos celulares, ou modelos que utilizam redes complexas para representar as interações na população, é garantir que o tamanho da população utilizada, seja tal que efeitos de tamanho finito (no inglês: *finite-size effect*) não sejam

importantes. Para analisar a existência, ou não, destes efeitos nas nossas simulações, comparamos a dinâmica e o ponto de equilíbrio do sistema para diferentes tamanhos de rede; as figuras 7 e 8 apresentam estes resultados (Ganczarek, 2013).

Para um mesmo conjunto de parâmetros, redes maiores resultam em epidemias maiores, e um ponto de equilíbrio com mais indivíduos infectados. No entanto, calculando a proporção de indivíduos infectados, e normalizando o número de agrupamentos pelo tamanho da rede, nota-se que não há uma grande diferença na dinâmica obtida e na prevalência dos sorotipos (Figura 7), em especial para redes acima dos 5.000 indivíduos (Figura 8). Além disso, os valores obtidos para o ponto de equilíbrio e para o limiar de extinção da doença dependem do número médio de conexões por indivíduo (k), porém existe um comportamento de saturação para valores altos de k .

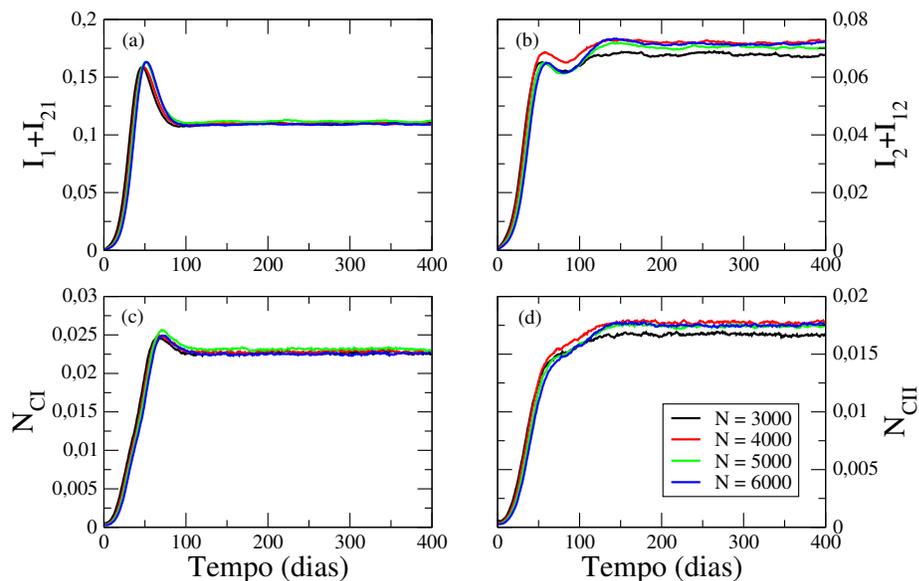


Figura 7: Evolução temporal do: (a) número de infectados pelo sorotipo I; (b) número de infectados pelo sorotipo II; (c) número de agrupamentos de infectados pelo sorotipo I; e (d) número de agrupamentos de infectados pelo sorotipo II normalizados pelo tamanho da rede. As curvas representam diferentes tamanhos de rede, como mostra a legenda. $k = 10$; $p = 0, 1$; e média de 500 simulações.

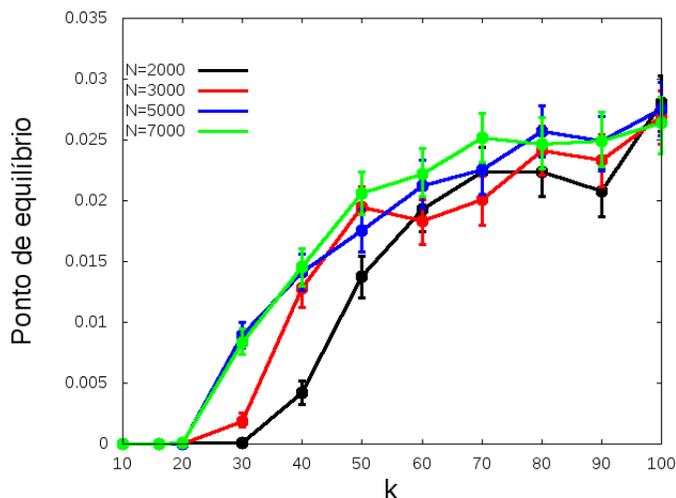


Figura 8: Proporção de infectados no equilíbrio em função de k , considerando apenas um sorotipo espalhando-se em redes com diferentes tamanhos, N . Foram fixados $p = 0, 1$, e $R_0 = 1, 4$.

2.4 Considerações Finais

Apresentamos um modelo de redes complexas para descrever a transmissão da dengue em uma população humana. Mostramos que a aproximação de campo médio proposta superestima as regiões do espaço paramétrico em que o cenário de coexistência é mais provável de acontecer.

O modelo utiliza uma rede complexa do tipo de Watts-Strogatz para representar as conexões entre a população. Neste tipo de rede todos os vértices tem, aproximadamente, o mesmo grau de conectividade. No entanto, a literatura mostra que a existência de nós com muitas conexões pode ser um fator importante no espalhamento e na manutenção de epidemias (Pastor-Satorras & Vespignani, 2001b,a; Masuda & Konno, 2006). Uma possível solução seria construir a rede de contatos a partir do algoritmo proposto por Barabási & Albert (1999) que gera uma distribuição de grau que segue uma lei de potência, resultando em nós altamente conectados. Outro caminho seria a utilização de dados reais (Wallinga et al., 2006; Mossong

et al., 2008), os quais mostram que a distribuição de contatos é, em geral, fortemente dependente da idade dos indivíduos, e da realidade socio-cultural em que eles estão inseridos. É importante enfatizar que os limiares epidêmicos dependem da topologia da rede utilizada.

As técnicas de simulação e análise algébrica que foram usadas neste trabalho podem ser extendidas a outros modelos. Os resultados, apesar de não direcionados a nenhum estudo de caso, reforçam a importância da conscientização da população para ações simples que podem afetar diretamente as epidemias. Por exemplo, mostramos que a aleatoriedade na construção da rede favorece a disseminação das infecções (Masuda & Konno, 2006; Lloyd & May, 2001; Yang & Ferreira, 2008). Em geral, este padrão se dá pelo fato de que em redes cujas conexões são formadas de maneira mais aleatória, o “menor caminho médio” tende a ser menor que nas redes regulares, favorecendo a percolação da doença. A Figura 5 mostra que esta aleatoriedade nas conexões (aumento em p) favorece a coexistência dos sorotipos, aumentando a região do espaço paramétrico em que este é o cenário mais provável de acontecer. Podemos esperar, portanto, o aparecimento de casos mais severos de dengue, gerados por infecções secundárias, em populações com alta mobilidade humana, como nos centros com alto uso de transporte público e deslocamento de pessoas. A identificação destas áreas é de grande importância para o sucesso no controle da doença.

A Figura 8 reforça a possibilidade de controle através de quarentena, do uso de repelentes, e a diminuição dos criadouros. Além disso, o comportamento de saturação da curva indica que mesmo que o número de conexões médio aumente indefinidamente, o efeito sobre a epidemia não segue o mesmo padrão. No entanto, o resultado inverso pode ser inferido, ou seja, a diminuição no número de conexões individuais pode não ter efetividade sobre a quantidade de indivíduos infectados se os valores de k se mantiverem no platô gerado pela saturação.

3 DISSEMINAÇÃO E CONTROLE DE INFECÇÕES NA REDE HOSPITALAR BRASILEIRA

Infecções Hospitalares, ou Infecções relacionadas à Assistência à Saúde (IrAS), são aquelas infecções adquiridas durante a internação em algum serviço de saúde. A maior ocorrência das IrAS está associada, geralmente, com procedimentos médicos emergenciais, invasivos, e com protocolo de higiene inadequado. Os patógenos mais comuns que causam as IrAS são os vírus, bactérias e fungos, podendo causar aumento da mortalidade e morbidade, além de aumentar os custos de tratamentos (Zimlichman et al., 2013). Estima-se que em países desenvolvidos, entre 5% e 10% das internações têm ocorrência de IrAS, enquanto em países em desenvolvimento este número pode chegar a 40% (Bereket et al., 2012; Allegranzi et al., 2011).

Grande parte das infecções hospitalares ocorrem nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI), onde o alto uso de antibióticos e procedimentos invasivos promovem a emergência e espalhamento de resistência. Como consequência, estima-se que de 50% a 60% das IrAS sejam causadas por patógenos resistentes a antibióticos (Khan et al., 2015). Entre as IrAS causadas por bactérias, a *Klebsiella pneumoniae* é uma das mais prevalentes e oportunistas. Esta bactéria foi inicialmente isolada na Carolina do Norte (EUA) em 1990, se espalhou para Israel, Grécia e Colômbia, e hoje é endêmica em vários países, incluindo o Brasil (Nordmann & Poirel, 2014).

Modelos matemáticos têm sido utilizados para (i) estudar a efetividade das estratégias de controle contra IrAS; (ii) ajudar no desenvolvimento de protocolos

mais eficientes para otimização de gastos (Grundmann et al., 2002; López-García & Kypraios, 2018); e (iii) para estudar a importância das redes hospitalares no espalhamento e manutenção das IrAS (Karkada et al., 2011; Donker et al., 2012). No trabalho, publicado na revista *Epidemics* (Vilches et al., 2019a), estudamos os limiares epidêmicos de uma IrAS casada pela KPC na rede hospitalar brasileira, buscando entender a importância das transferências de pacientes inter- e intra-hospitalares, e quais as medidas de controle mais efetivas.

Dentro da rede de saúde do Brasil, os hospitais são conectados através das relações de referência e contra-referência (transferências) de pacientes. No entanto, esta informação sobre transferências de pacientes entre hospitais no Brasil é, em geral, de difícil acesso, pois cada hospital mantém seu próprio registro, e não existe uma fonte centralizada para obtenção destas. Assim, construímos uma rede complexa teórica para representar as relações de referência e contra-referência entre os hospitais do Brasil baseada no tamanho e na geolocalização destes hospitais.

3.1 Rede Brasileira de Hospitais

Os dados foram coletados de fevereiro a abril de 2016 através do “Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde - CNES” (CNES, 2016). Nós excluimos hospitais com menos de dez camas, ou com registro incompleto. Os dados compreendem um total de 6.214 hospitais classificados como hospitais gerais, unidades especializadas, ou unidades mistas. As informações coletadas foram: número de leitos totais, leitos de UTI, leitos de UTI neonatal, leitos de UTI coronariana, leitos de UTI de queimados, leitos de UTI isolamento, leitos de UTI adulta, e endereço dos hospitais. Utilizamos o software chamado ArcGIS para geocodificar e calcular as distâncias entre os hospitais.

Os hospitais foram classificados em quatro níveis: (i) nível 1 - hospitais com menos de 50 camas; (ii) nível 2 - hospitais com 50 a 199 camas; (iii) nível 3 - hospitais com 200 a 499 camas; e (iv) nível 4 - hospitais com 500 camas ou mais (Ramos et al., 2015). A Figura 9, extraída do artigo Vilches et al. (2019a), mostra

a distribuição espacial dos hospitais por nível de tamanho.

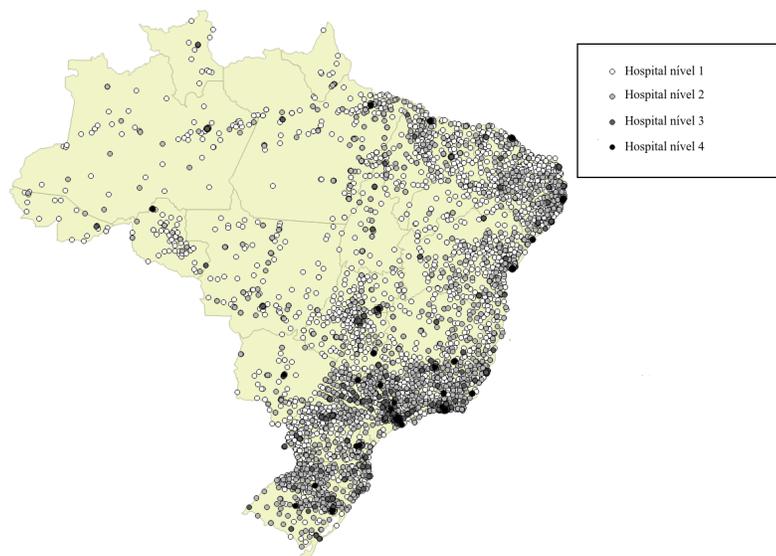


Figura 9: Geocodificação e classificação dos hospitais brasileiros por níveis de tamanho. Extraído de Vilches et al. (2019a).

A rede foi criada selecionando cada um dos hospitais e conectando-o aos oito hospitais de mesmo nível ou maior que estiverem mais próximos, com exceção dos hospitais de nível 1 que se conectavam apenas com hospitais de maior nível. O resultado é uma rede complexa não-ponderada e não-direcionada, ou seja, sua matriz de adjacência é simétrica e binária (0 e 1). A matriz de adjacência foi organizada de maneira que suas $n_1 = 1639$ primeiras linhas e colunas representem os hospitais que possuem UTI e as $n_2 = 4575$ últimas representem os hospitais sem UTI.

Analisamos diferentes características da rede obtida que estão representadas na Figura 10. Podemos ressaltar alguns pontos que são inferidos desta figura: (i) a maioria dos hospitais são de nível 1 e 2; (ii) a proporção de hospitais com UTI cresce a medida que o tamanho dos hospitais aumenta, chegando a 85% para hospitais de nível 3 e 4, porém a maioria dos hospitais na rede não possui UTI; (iii) um grande número de hospitais tem apenas oito conexões, o que não é

surpreendente, pois a maioria dos hospitais é de nível 1; (iv) muitos hospitais de nível 2 e 3 possuem um alto número de conexões, isto provavelmente ocorre devido a distribuição geográfica dos hospitais, fazendo com que alguns poucos hospitais de nível intermediário sejam a única opção de hospitais menores para conexão; (v) as conexões entre dois hospitais de nível 4 são as que, em média, conectam hospitais que são mais distantes geograficamente.

3.2 Modelo Metapopulacional

Foi construído um modelo metapopulacional para simular a transmissão das IrAS causadas pela KPC dentro dos hospitais e entre eles. Cada fragmento populacional representa um hospital, que está ligado a outros devido a transferência de pacientes, a qual é determinada pela rede complexa construída anteriormente. O modelo considera (i) uma população de pacientes suscetíveis e colonizados; (ii) os trabalhadores do serviço de saúde (TSS) como vetores de transmissão, os quais são classificados como suscetíveis e colonizados; (iii) dois ambientes hospitalares, a UTI e a enfermaria; (iv) que os pacientes da UTI devem ir para enfermaria para terem alta; (v) que a mortalidade é significativa apenas na UTI; e (vi) que não há admissão de pacientes colonizados vindos da população, visto que a bactéria *KPC* não é endêmica na população brasileira, apenas dentro dos hospitais.

Dividimos os hospitais em dois tipos: hospitais do tipo “A” são aqueles com serviços de UTI, e os hospitais do tipo “B” são aqueles sem UTI. As equações diferenciais ordinárias com relação ao tempo para o i -ésimo hospital do tipo A são dadas por

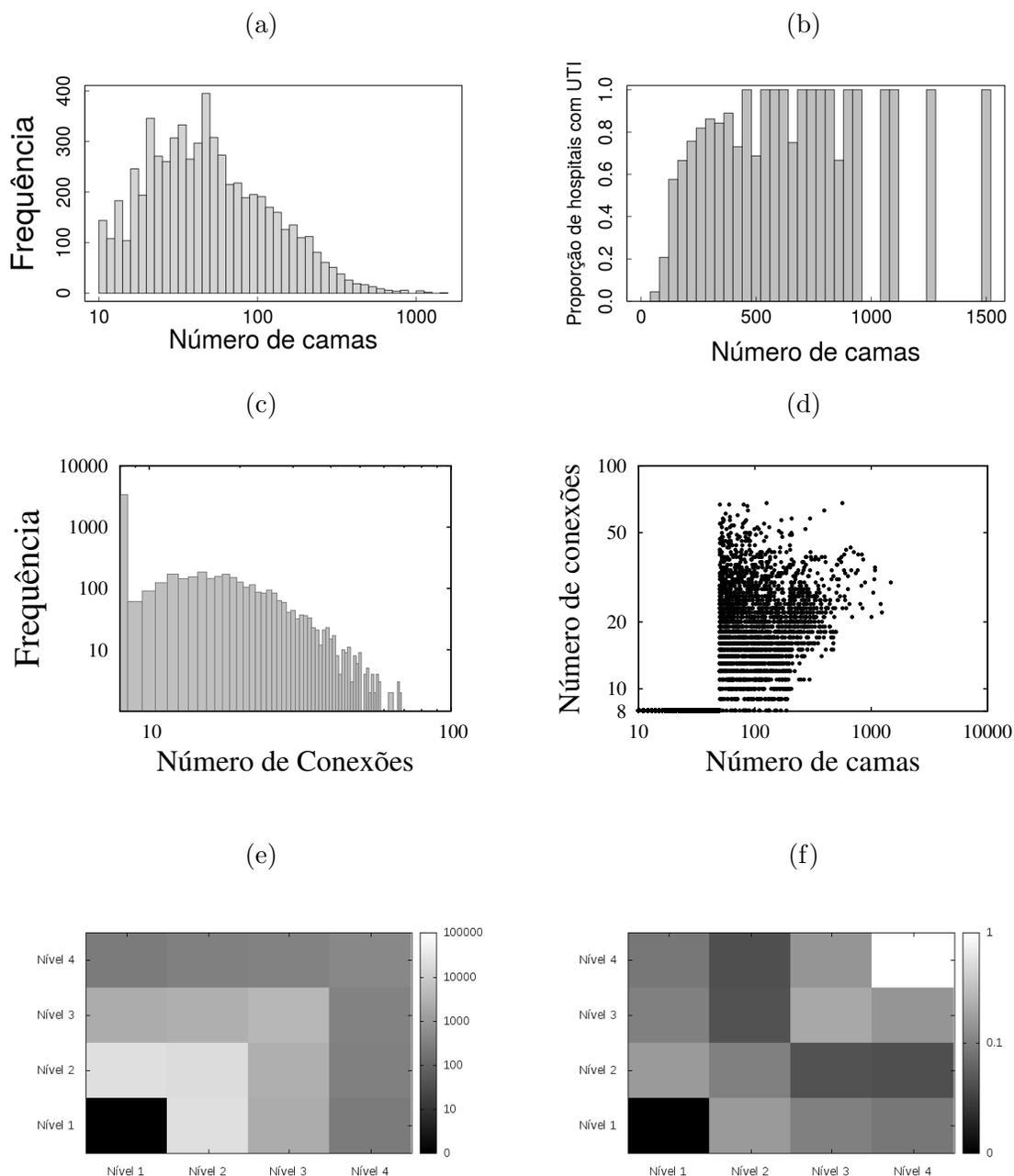


Figura 10: Características da rede e seus hospitais. (a) Histograma do número de camas; (b) proporção do número de hospitais com UTI com base no tamanho; (c) histograma do número de conexões; (d) gráfico de dispersão do número de conexões em função do número de camas; (e) mapa de calor do número de conexões entre hospitais de diferentes níveis; (f) mapa de calor da média da distância entre dois hospitais de diferentes níveis conectados, normalizada pela maior distância. Extraído de Vilches et al. (2019a).

$$\begin{aligned}
\dot{U}_{S_i} &= \mu_{U_i} - b_U \beta_U \frac{W_{C_i}^U}{W_i^U} U_{S_i} - \delta_{UP} U_{S_i} + \delta_{PU} P_{S_i} - \nu U_{S_i} - \sum_{j=1, j \neq i}^{n_1} t_{j,i} U_{S_i} + \sum_{j=1, j \neq i}^{n_1} t_{i,j} U_{S_j}, \\
\dot{U}_{C_i} &= b_U \beta_U \frac{W_{C_i}^U}{W_i^U} U_{S_i} - \delta_{UP} U_{C_i} + \delta_{PU} P_{C_i} - \nu U_{C_i} - \sum_{j=1, j \neq i}^{n_1} t_{j,i} U_{C_i} + \sum_{j=1, j \neq i}^{n_1} t_{i,j} U_{C_j}, \\
\dot{P}_{S_i} &= \mu_{P_i} - b_P \beta_P \frac{W_{C_i}^P}{W_i^P} P_{S_i} + \delta_{UP} U_{S_i} - \delta_{PU} P_{S_i} - \alpha P_{S_i} - \sum_{j=1, j \neq i}^{n_1+n_2} t_{j,i} P_{S_i} + \sum_{j=1, j \neq i}^{n_1} t_{i,j} P_{S_j} + \sum_{j=1}^{n_2} t_{i,j+n_1} E_{S_j}, \\
\dot{P}_{C_i} &= b_P \beta_P \frac{W_{C_i}^P}{W_i^P} P_{S_i} + \delta_{UP} U_{C_i} - \delta_{PU} P_{n_A C_i} - \alpha P_{C_i} - \sum_{j=1, j \neq i}^{n_1+n_2} t_{j,i} P_{C_i} + \sum_{j=1, j \neq i}^{n_1} t_{i,j} P_{C_j} + \sum_{j=1}^{n_2} t_{i,j+n_1} E_{C_j}, \\
\dot{W}_{S_i}^U &= \mu_W W_i^U - b_U \beta_W \frac{W_{S_i}^U}{W_i^U} U_{C_i} + \lambda W_{C_i}^U - \mu_W W_{S_i}^U, \\
\dot{W}_{C_i}^U &= b_U \beta_W \frac{W_{S_i}^U}{W_i^U} U_{C_i} - \lambda W_{C_i}^U - \mu_W W_{C_i}^U, \\
\dot{W}_{S_i}^P &= \mu_W W_i^P - b_P \beta_W \frac{W_{S_i}^P}{W_i^P} P_{C_i} + \lambda W_{C_i}^P - \mu_W W_{S_i}^P, \\
\dot{W}_{C_i}^P &= b_P \beta_W \frac{W_{S_i}^P}{W_i^P} P_{C_i} - \lambda W_{C_i}^P - \mu_W W_{C_i}^P,
\end{aligned} \tag{15}$$

sendo $\{i \in \mathbb{N} \mid 1 \leq i \leq n_1\}$, $W_i^U = W_{S_i}^U + W_{C_i}^U$ e $W_i^P = W_{S_i}^P + W_{C_i}^P$; e para o i -ésimo hospital do tipo B:

$$\begin{aligned}
\dot{E}_{S_i} &= \mu_{E_i} - b_P \beta_P \frac{W_{C_i}^E}{W_i^E} E_{S_i} - \alpha E_{S_i} - \sum_{j=1, j \neq n_1+i}^{n_1+n_2} t_{j,n_1+i} E_{S_i} + \sum_{j=1}^{n_1} t_{n_1+i,j} P_{S_j} + \sum_{j=1, j \neq i}^{n_2} t_{n_1+i,j+n_1} E_{S_j}, \\
\dot{E}_{C_i} &= b_P \beta_P \frac{W_{C_i}^E}{W_i^E} E_{S_i} - \alpha E_{C_i} - \sum_{j=1, j \neq n_1+i}^{n_1+n_2} t_{j,n_1+i} E_{C_i} + \sum_{j=1}^{n_1} t_{n_1+i,j} P_{C_j} + \sum_{j=1, j \neq i}^{n_2} t_{n_1+i,j+n_1} E_{C_j}, \\
\dot{W}_{S_i}^E &= \mu_W W_i^E - b_P \beta_W \frac{W_{S_i}^E}{W_i^E} E_{C_i} + \lambda W_{C_i}^E - \mu_W W_{S_i}^E, \\
\dot{W}_{C_i}^E &= b_P \beta_W \frac{W_{S_i}^E}{W_i^E} E_{C_i} - \lambda W_{C_i}^E - \mu_W W_{C_i}^E.
\end{aligned} \tag{16}$$

sendo $\{i \in \mathbb{N} \mid 1 \leq i \leq n_2\}$ e $W_i^E = W_{S_i}^E + W_{C_i}^E$.

A Tabela 3 descreve os compartimentos presentes no modelo e suas respectivas variáveis, e a Tabela 4 descreve os parâmetros. A taxa de transferência de pacientes entre os hospitais i e j , t_{ij} , é obtida multiplicando uma taxa de transferência τ pelo elemento a_{ij} da matriz de adjacência construída na seção anterior. Ou seja, se os hospitais i e j estão conectados, então $t_{ij} = \tau$, e caso o contrário, $t_{ij} = 0$.

Tabela 3: Classes epidemiológicas do modelo e suas respectivas variáveis representativas. Extraído de Vilches et al. (2019a).

Tipo	Ambiente	Descrição	Variável
A	UTI	número de pacientes suscetíveis	U_S
		número de pacientes colonizados	U_C
		número de TSS suscetíveis	W_S^U
		número de TSS colonizados	W_C^U
		total número de TSS	W^U
A	Enfermaria	número de pacientes suscetíveis	P_S
		número de pacientes colonizados	P_C
		número de TSS suscetíveis	W_S^P
		número de TSS colonizados	W_C^P
		total número de TSS	W^P
B	Enfermaria	número de pacientes suscetíveis	E_S
		número de pacientes colonizados	E_C
		número de TSS suscetíveis	W_S^E
		número de TSS colonizados	W_C^E
		total número de TSS	W^E

Tabela 4: Parâmetros do modelo com suas respectivas descrições e unidades. Extraído de Vilches et al. (2019a).

Ambiente	Parâmetro	Descrição	Unidade	Intervalo	Fonte
UTI	μ_U	taxa de admissão de pacientes	indivíduos por dia	(0.066, 12.27)	estimado
	β_U	probabilidade de transmissão	-	(0, 1)	-
	ν	taxa de mortalidade	dias ⁻¹	(0.005, 0.035)	Ramos et al. (2015), Wunsch et al. (2011)
Enfermaria	δ_{UP}	taxa de transferência para enfermaria	dias ⁻¹	(0.024, 0.056)	estimado
	b_U	número de contatos dos TSS	por paciente por dia	(2, 26)	Jiang et al. (2017)
Enfermaria	μ_P	taxa de admissão de pacientes	indivíduos por dia	(0.66, 89.03)	estimado
	β_P	probabilidade de transmissão	-	(0, 1)	-
	α	taxa de alta	dias ⁻¹	(0.1, 0.2)	Ramos et al. (2015), Ministério da Saúde (2018)
UTI	δ_{PU}	taxa de transferência para UTI	dias ⁻¹	(0.04, 0.12)	estimado
	b_P	número de contatos dos TSS	por paciente por dia	(2, 26)	Jiang et al. (2017)
Ambos	μ_W	taxa de reposição dos TSS	dias ⁻¹	3.0	assumido
	β_W	probabilidade de transmissão	-	(0, 1)	assumido
	λ	taxa de descolonização	dias ⁻¹	(2, 26)	assumido

As taxas de admissão diária foram estimadas proporcionais ao número de leitos que cada ambiente e hospital tem. Utilizando o número de admissões no ano de 2016 no Brasil (Ministério da Saúde, 2018), dividimos este valor por 365 dias e pelo número de leitos totais no Brasil, depois cada hospital, ou ambiente hospitalar, recebeu uma taxa de admissão diária proporcional ao seu número de leitos.

O número de TSS em cada ambiente foi estimado considerando o número de leitos hospitalares e uma resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) que determina que cada serviço deve ter no mínimo um médico regular, um médico plantonista, um fisioterapeuta, e uma enfermeira para cada 10 leitos ou fração; e um técnico em enfermagem para cada duas camas (ANVISA, 2010).

As taxas de transferências intra-hospitalares foram calculadas utilizando dados de 200 pacientes da Faculdade de Medicina de Botucatu. Utilizando a técnica de *bootstrap*, calculamos o intervalo de 95% de confiança para a média do tempo entre as transferências e consideramos que as taxas δ_{PU} e δ_{UP} são dadas pelo inverso destes intervalos.

3.3 Pontos de Equilíbrio e Estabilidade Local

Para estudar os pontos de equilíbrio do modelo proposto e estabilidade local destes, consideramos três cenários distintos. O primeiro cenário (I) supõe um hospital isolado que não transfere pacientes entre UTI e enfermagem, ou seja, $\delta_{PU} = \delta_{UP} = \tau = 0$; o segundo cenário (II) supõe um hospital com ambos ambientes hospitalares, que fazem transferências de pacientes entre eles ($\delta_{PU} \neq 0$ e $\delta_{UP} \neq 0$), mas que o hospital é isolado ($\tau = 0$); o terceiro, e último, cenário (III) considera a transferência de pacientes na rede hospitalar e dentro dos dois ambientes hospitalares. Os limiares epidêmicos foram obtidos através da matriz de próxima geração do sistema (Van den Driessche & Watmough, 2002).

Cenário I

Este cenário representa a situação hipotética em que não há transferências entre ambientes hospitalares ($\delta_{PU} = \delta_{UP} = 0$) e nem entre hospitais ($\tau = 0$). Neste caso o índice i do sistema 15 pode ser omitido. O ponto de equilíbrio livre da doença é dado por

$$P_1 = (\bar{U}_S, \bar{P}_S, \bar{W}_S^U, \bar{W}_S^P) = \left(\frac{\mu_U}{\nu}, \frac{\mu_P}{\alpha}, W^U, W^P \right),$$

e o limiar epidêmico encontrado através da matriz de próxima geração é dado por

$$R_1 = \max\{R_{U1}, R_{P1}\}, \quad (17)$$

no qual

$$R_{U1} = \sqrt{\frac{b_U^2 \beta_U \beta_W}{\nu(\lambda + \mu_W)} \frac{\bar{U}_S}{\bar{W}_S^U}} \quad \text{e} \quad R_{P1} = \sqrt{\frac{b_P^2 \beta_P \beta_W}{\alpha(\lambda + \mu_W)} \frac{\bar{P}_S}{\bar{W}_S^P}}.$$

Para hospitais do tipo B , analogamente, temos que o limiar epidêmico é dado por

$$R_1 = R_{E1} = \sqrt{\frac{b_P^2 \beta_P \beta_W}{\alpha(\lambda + \mu_W)} \frac{\bar{E}_S}{\bar{W}_S^E}}, \quad \text{com} \quad P_1 = (\bar{E}_S, \bar{W}_S^E) = \left(\frac{\mu_E}{\alpha}, W^E \right).$$

Quando $R_1 > 1$ a infecção consegue se espalhar no hospital de diferentes maneiras. Como os ambientes estão separados, se $R_{U1} < 1$ e $R_{P1} > 1$, a infecção se espalha apenas na enfermaria; no caso em que $R_{P1} > 1$ e $R_{U1} < 1$, a infecção se espalha apenas na UTI; quando R_{U1} e R_{P1} são ambos maiores que um, a infecção prevalece no hospital inteiro; e quando $R_1 < 1$, a infecção se extingue.

Cenário II

Nesta situação, consideramos um hospital isolado com dois ambientes transferindo pacientes entre si ($\delta_{UP} \neq 0$, $\delta_{PU} \neq 0$, e $\tau = 0$). Novamente podemos

omitir o índice i das equações do sistema 15. O ponto de equilíbrio livre da doença, e o limiar epidêmico são dados por:

$$P_2 = (\bar{U}_S, \bar{P}_S, \bar{W}_S^U, \bar{W}_S^P) = \left(\frac{\mu_U(\alpha + \delta_{PU}) + \mu_P\delta_{PU}}{\nu(\alpha + \delta_{PU}) + \alpha\delta_{UP}}, \frac{\mu_P + \delta_{UP}\bar{U}_S}{\alpha + \delta_{PU}}, W^U, W^P \right),$$

e

$$R_2 = \frac{(R_{U2} + R_{P2}) + \sqrt{(R_{U2} + R_{P2})^2 - 4R_{U2}R_{P2}\left(1 - \frac{\delta_{UP}\delta_{PU}}{(\nu + \delta_{UP})(\alpha + \delta_{PU})}\right)}}{2} \quad (18)$$

com

$$R_{U2} = \frac{b_U^2\beta_U\beta_W}{(\lambda + \mu_W)(\nu + \delta_{UP}\left(1 - \frac{\delta_{PU}}{\alpha + \delta_{PU}}\right))} \frac{\bar{U}_S}{\bar{W}_S^U},$$

e

$$R_{P2} = \frac{b_P^2\beta_P\beta_W}{(\lambda + \mu_W)(\alpha + \delta_{PU}\left(1 - \frac{\delta_{UP}}{\nu + \delta_{UP}}\right))} \frac{\bar{P}_S}{\bar{W}_S^P}.$$

Neste caso existem duas situações: extinção da doença ($R_2 < 1$), ou prevalência das infecções no hospital inteiro ($R_2 > 1$).

Cenário III

Agora, neste cenário, vamos considerar a rede hospitalar como um todo, com hospitais conectados através da transferência de pacientes. Para executar as análises de estabilidade local, vamos utilizar a forma matricial do sistema 15 e do sistema 16. As variáveis em negrito representam vetores e a notação $diag(\mathbf{X})$ representa matrizes diagonais formadas pelo vetor \mathbf{X} . Assim, temos

$$\begin{aligned}
\dot{\mathbf{U}}_{\mathbf{S}} &= \boldsymbol{\mu}_{\mathbf{U}} - b_U \beta_U \text{diag}(\mathbf{W}^{\mathbf{U}})^{-1} \text{diag}(\mathbf{W}_{\mathbf{C}}^{\mathbf{U}}) \mathbf{U}_{\mathbf{S}} - (\delta_{UP} + \nu) \mathbf{U}_{\mathbf{S}} + \delta_{PU} \mathbf{P}_{\mathbf{S}} + T_U \mathbf{U}_{\mathbf{S}}, \\
\dot{\mathbf{U}}_{\mathbf{C}} &= b_U \beta_U \text{diag}(\mathbf{W}^{\mathbf{U}})^{-1} \text{diag}(\mathbf{W}_{\mathbf{C}}^{\mathbf{U}}) \mathbf{U}_{\mathbf{S}} - (\delta_{UP} + \nu) \mathbf{U}_{\mathbf{C}} + \delta_{PU} \mathbf{P}_{\mathbf{C}} + T_U \mathbf{U}_{\mathbf{C}}, \\
\dot{\mathbf{P}}_{\mathbf{S}} &= \boldsymbol{\mu}_{\mathbf{P}} - b_P \beta_P \text{diag}(\mathbf{W}^{\mathbf{P}})^{-1} \text{diag}(\mathbf{W}_{\mathbf{C}}^{\mathbf{P}}) \mathbf{P}_{\mathbf{S}} + \delta_{UP} \mathbf{U}_{\mathbf{S}} - (\delta_{PU} + \alpha) \mathbf{P}_{\mathbf{S}} + T_P \mathbf{P}_{\mathbf{S}} + T_{EP} \mathbf{E}_{\mathbf{S}}, \\
\dot{\mathbf{P}}_{\mathbf{C}} &= b_P \beta_P \text{diag}(\mathbf{W}^{\mathbf{P}})^{-1} \text{diag}(\mathbf{W}_{\mathbf{C}}^{\mathbf{P}}) \mathbf{P}_{\mathbf{S}} + \delta_{UP} \mathbf{U}_{\mathbf{C}} - (\delta_{PU} + \alpha) \mathbf{P}_{\mathbf{C}} + T_P \mathbf{P}_{\mathbf{C}} + T_{EP} \mathbf{E}_{\mathbf{C}}, \\
\dot{\mathbf{E}}_{\mathbf{S}} &= \boldsymbol{\mu}_{\mathbf{E}} - b_P \beta_P \text{diag}(\mathbf{W}^{\mathbf{E}})^{-1} \text{diag}(\mathbf{W}_{\mathbf{C}}^{\mathbf{E}}) \mathbf{E}_{\mathbf{S}} - \alpha \mathbf{E}_{\mathbf{S}} + T_E \mathbf{E}_{\mathbf{S}} + T_{PE} \mathbf{P}_{\mathbf{S}}, \\
\dot{\mathbf{E}}_{\mathbf{C}} &= b_P \beta_P \text{diag}(\mathbf{W}^{\mathbf{E}})^{-1} \text{diag}(\mathbf{W}_{\mathbf{C}}^{\mathbf{E}}) \mathbf{E}_{\mathbf{S}} - \alpha \mathbf{E}_{\mathbf{C}} + T_E \mathbf{E}_{\mathbf{C}} + T_{PE} \mathbf{P}_{\mathbf{C}}, \\
\dot{\mathbf{W}}_{\mathbf{C}}^{\mathbf{U}} &= b_U \beta_W \text{diag}(\mathbf{W}^{\mathbf{U}})^{-1} \text{diag}(\mathbf{W}_{\mathbf{S}}^{\mathbf{U}}) \mathbf{U}_{\mathbf{C}} - (\lambda + \mu_W) \mathbf{W}_{\mathbf{C}}^{\mathbf{U}}, \\
\dot{\mathbf{W}}_{\mathbf{C}}^{\mathbf{P}} &= b_P \beta_W \text{diag}(\mathbf{W}^{\mathbf{P}})^{-1} \text{diag}(\mathbf{W}_{\mathbf{S}}^{\mathbf{P}}) \mathbf{P}_{\mathbf{C}} - (\lambda + \mu_W) \mathbf{W}_{\mathbf{C}}^{\mathbf{P}}, \\
\dot{\mathbf{W}}_{\mathbf{C}}^{\mathbf{E}} &= b_P \beta_W \text{diag}(\mathbf{W}^{\mathbf{E}})^{-1} \text{diag}(\mathbf{W}_{\mathbf{S}}^{\mathbf{E}}) \mathbf{E}_{\mathbf{C}} - (\lambda + \mu_W) \mathbf{W}_{\mathbf{C}}^{\mathbf{E}}.
\end{aligned}$$

Em que T_U , T_P , T_E , T_{PE} e T_{EP} são computados através da matriz de adjacência que caracteriza a rede, tais que:

(i) T_U é uma matriz de dimensão $n_1 \times n_1$ com $t_{i,j}^u$ dado por

$$t_{i,j}^u = \begin{cases} t_{i,j} & \text{if } i \neq j, \\ - \sum_{k=1, k \neq i}^{n_1} t_{k,i} & \text{if } i = j. \end{cases}$$

(ii) T_P é uma matriz de dimensão $n_1 \times n_1$ tal que $t_{i,j}^p$ é dado por

$$t_{i,j}^p = \begin{cases} t_{i,j} & \text{if } i \neq j, \\ - \sum_{k=1, k \neq i}^{n_1+n_2} t_{k,i} & \text{if } i = j. \end{cases}$$

(iii) T_E é uma matriz de dimensão $n_2 \times n_2$ na qual $t_{i,j}^e$ é dado por

$$t_{i,j}^e = \begin{cases} t_{i+n_1, j+n_1} & \text{if } i \neq j, \\ - \sum_{k=1, k \neq i}^{n_1+n_2} t_{k, i+n_1} & \text{if } i = j. \end{cases}$$

(iv) T_{EP} é uma matriz de dimensão $n_1 \times n_2$ com $t_{i,j}^{ep} = t_{i, j+n_1}$.

(v) T_{PE} é a transposta de T_{EP} .

O ponto de equilíbrio livre da doença é dado por

$$P_3 = (\bar{\mathbf{U}}_S, \bar{\mathbf{P}}_S, \bar{\mathbf{E}}_S, \mathbf{W}_S^U, \mathbf{W}_S^P, \mathbf{W}_S^E),$$

no qual

$$\bar{\mathbf{U}}_S = (\text{diag}(\nu + \delta_{UP}) - T_U)^{-1}(\boldsymbol{\mu}_U + \text{diag}(\delta_{PU})\bar{\mathbf{P}}_S), \quad \bar{\mathbf{E}}_S = (\text{diag}(\alpha_2) - T_E)^{-1}(\boldsymbol{\mu}_E + T_{PE}\bar{\mathbf{P}}_S),$$

e

$$\begin{aligned} \bar{\mathbf{P}}_S = & [(\text{diag}(\alpha_1 + \delta_{PU}) - T_P) - \text{diag}(\delta_{UP})(\text{diag}(\nu + \delta_{UP}) - T_U)^{-1}\text{diag}(\delta_{PU}) - T_{EP}(\text{diag}(\alpha_2) - T_E)^{-1}T_{PE}]^{-1} \\ & [\boldsymbol{\mu}_P + \text{diag}(\delta_{UP})(\text{diag}(\nu + \delta_{UP}) - T_U)^{-1}\boldsymbol{\mu}_U + T_{EP}(\text{diag}(\alpha_2) + T_E)^{-1}]. \end{aligned}$$

Usando a matriz da próxima geração do sistema, temos que o limiar epidêmico é dado pelo raio espectral

$$R_3 = \rho(F_1 B^{-1} F_2 A^{-1}). \quad (19)$$

em que

$$F_1 = \begin{bmatrix} b_U \beta_U \text{diag}(\mathbf{W}^U)^{-1} \text{diag}(\mathbf{U}_S) & 0_{n_1 \times n_1} & 0_{n_1 \times n_2} \\ 0_{n_1 \times n_1} & b_P \beta_P \text{diag}(\mathbf{W}^P)^{-1} \text{diag}(\mathbf{P}_S) & 0_{n_1 \times n_2} \\ 0_{n_2 \times n_1} & 0_{n_2 \times n_1} & b_P \beta_P \text{diag}(\mathbf{W}^E)^{-1} \text{diag}(\mathbf{E}_S) \end{bmatrix},$$

$$F_2 = \begin{bmatrix} \text{diag}(b_U \beta_W) & 0_{n_1 \times n_1} & 0_{n_1 \times n_2} \\ 0_{n_1 \times n_1} & \text{diag}(b_P \beta_W) & 0_{n_1 \times n_2} \\ 0_{n_2 \times n_1} & 0_{n_2 \times n_1} & \text{diag}(b_P \beta_W) \end{bmatrix},$$

$$A = \begin{bmatrix} 0_{n_1 \times n_2} & -\text{diag}(\delta_{PU}) & 0_{n_1 \times n_2} \\ -\text{diag}(\delta_{UP}) & \text{diag}(\alpha_1 + \delta_{PU}) - T_P & -T_{EP} \\ 0_{n_2 \times n_1} & -T_{PE} & \text{diag}(\alpha_2) + T_E \end{bmatrix}$$

e

$$B^{-1} = \begin{bmatrix} \text{diag}(\lambda + \mu_W)^{-1} & 0_{n \times n} \\ 0_{n \times n} & \text{diag}(\lambda + \mu_W)^{-1} \end{bmatrix}.$$

Devido à grande dimensão das matrizes aqui apresentadas, não é possível chegar a um resultado analítico para a equação 19, portanto serão apresentados apenas resultados numéricos para este cenário

3.4 Análise de Sensibilidade

A análise de sensibilidade mede como a variação dos parâmetros de um modelo afetam o resultado observado. Dentro das diversas técnicas existentes, nós utilizamos o chamado “Partial Rank Correlation Coefficient” (PRCC) (Marino et al., 2008; Cariboni et al., 2007). Nós analisamos a influência de diferentes parâmetros nos valores de R_2 e R_3 , e para o cenário II também foram analisados os valores de P_2 . Os resultados são apresentados na seção seguinte.

A amostragem dos parâmetros foi realizada utilizando a técnica de amostragem por hipercubo latino (*Latin Hypercube Sampling*, LHS), uma técnica semelhante à técnica de Monte Carlo que cria uma amostra de tamanho N dentro de um intervalo de interesse dividindo-o em N subintervalos menores e tomando um valor de cada subintervalo. Devido à falta de informação *a priori* sobre a distribuição dos parâmetros, foi suposta a distribuição uniforme nos intervalos apresentados na Tabela 4.

3.5 Resultados

A Figura 11 mostra a evolução temporal do número de indivíduos colonizados supondo o cenário I. Um único indivíduo colonizado foi introduzido em cada ambiente e a evolução temporal do número de indivíduos colonizados foi acompanhada, dado quatro diferentes conjuntos de parâmetros. Em (a) temos que as infecções prevalecem no hospital inteiro; em (b) elas prevalecem apenas na UTI; em (c), apenas na enfermaria; e em (d) temos o ponto de equilíbrio livre da doença.

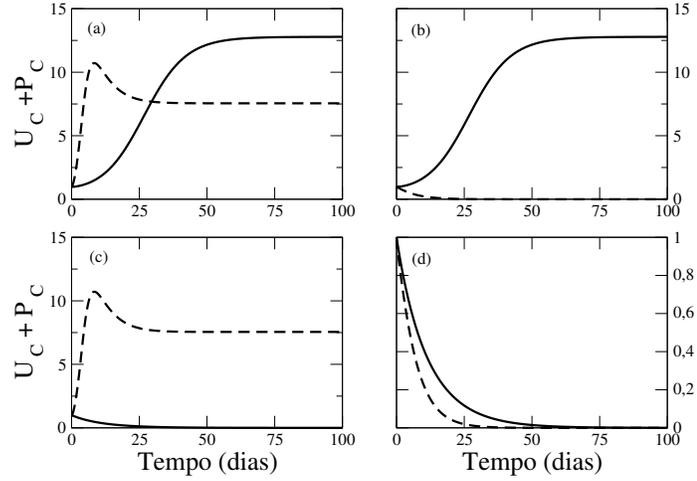


Figura 11: Número de pacientes colonizados para diferentes conjuntos de parâmetros. A linha contínua representa os pacientes de UTI e a pontilhada aqueles da enfermaria. Em (a) temos $R_{U1} = 2,576$ e $R_{P1} = 2,576$ ($R_1 = 2,576$), em (b) $R_{U1} = 2,576$ e $R_{P1} = 0,164$ ($R_1 = 2,576$), (c) $R_{U1} = 0,164$ e $R_{P1} = 2,576$ ($R_1 = 2,576$), e em (d) $R_{U1} = 0,164$ e $R_{P1} = 0,164$ ($R_1 = 0,164$). Extraído de Vilches et al. (2019a).

Analogamente, a Figura 12 mostra, para o cenário II, o caso de persistência da doença (a) e de extinção (b). Com o intuito de estudar o papel das transferências intra-hospitalares no sistema, nós variamos apenas δ_{PU} e δ_{UP} mantendo os demais parâmetros do modelo fixos. A Figura 13 mostra as regiões de estabilidade no plano $\delta_{PU} \times \delta_{UP}$. Escolhemos os valores dos parâmetros de modo que a força de infecção seja maior na UTI para a Figura 13a e na enfermaria para a Figura 13b. O resultado mostra que se aumentarmos a transferência de pacientes na direção da maior força de infecção, a prevalência da doença é favorecida.

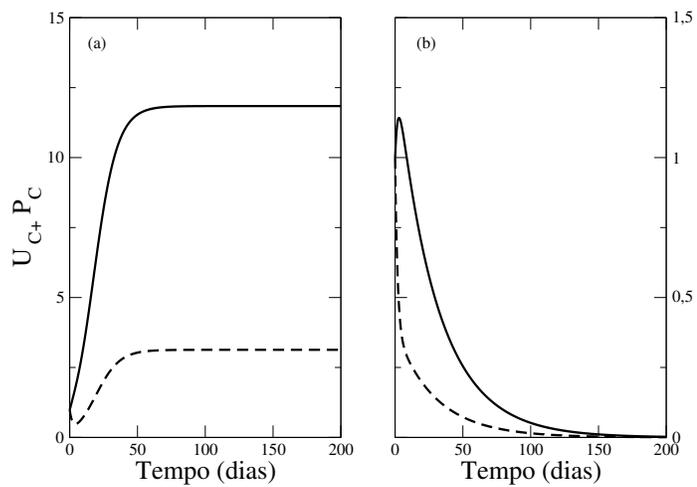


Figura 12: Número de pacientes colonizados para diferentes conjuntos de parâmetros. A linha contínua representa os pacientes de UTI e a pontilhada aqueles da enfermaria. Em (a) temos $R_{U_2} = 1,976$, $R_{P_2} = 0,083$ ($R_2 = 2,0076$), e em (b) $R_{U_2} = 0,164$, $R_{P_2} = 0,164$ ($R_2 = 0,711$). Extraído de Vilches et al. (2019a).

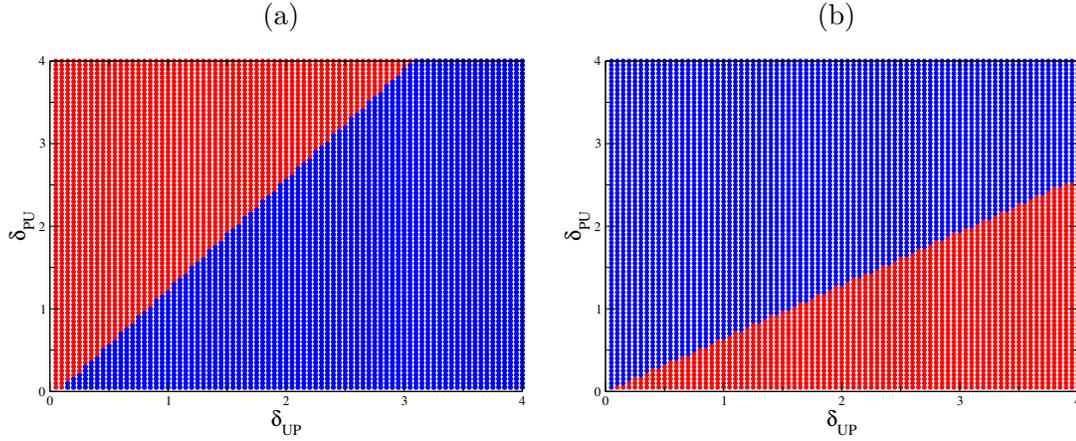


Figura 13: Regiões de estabilidade, no espaço paramétrico $\delta_{UP} \times \delta_{PU}$, mostrando o papel da conexão entre UTI e enfermaria em um hospital. Os círculos representam a persistência (vermelho), e a extinção da doença (azul). Em (a) temos $b_U = 5$ e $b_P = 3$; e em (b) temos $b_U = 2$ e $b_P = 7$. Os outros parâmetros são $\beta_W = 0,2$, $\lambda = 0,1$, $\mu_U = 2,2$, $\mu_P = 2,6$, $\nu = 0,099$, $\alpha = 0,2$, $\mu_W = 3$ e $\beta_U = \beta_P = 0,3$. Extraído de Vilches et al. (2019a).

Na Figura 14 apresentamos a análise de sensibilidade, referente ao cenário II, para o valor do equilíbrio livre da doença (P_{eq} e U_{eq}), as quantidades R_U e R_P e para o número reprodutivo básico, R_2 . Para os valores dos pontos de equilíbrio (figuras 14a e 14b), como esperado, os parâmetros de admissão e de saída (mortalidade e alta) são os mais influentes, com efeitos diferentes: os parâmetros de entrada influenciam positivamente e os de saída negativamente. As figuras 14c, 14d e 14e mostram a importância dos parâmetros de transmissão no número reprodutivo básico da doença, e também sugere que os parâmetros mais importantes para conter o espalhamento das infecções seriam o número de trabalhadores na UTI do hospital e o aumento da taxa de higienização. O modelo parece captar a importância da UTI para prevalência das doenças, já que os parâmetros relacionados a ela são assinalados como os mais influentes no sistema.

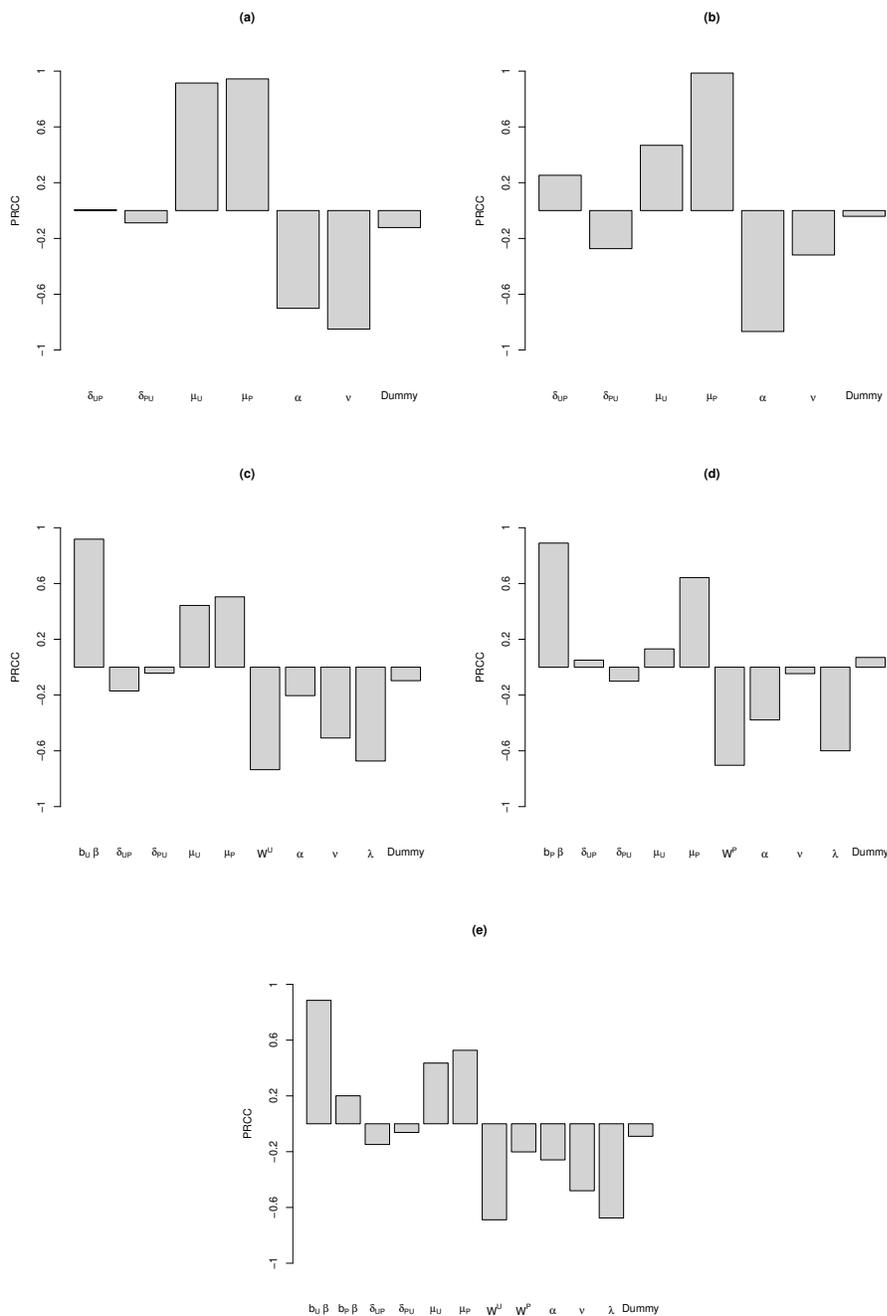


Figura 14: Análise de sensibilidade via PRCC. Os resultados são para (a) \bar{U}_S , (b) \bar{P}_S , (c) R_{U2} , (d) R_{P2} , e (e) R_2 . O parâmetro (“dummy”) é utilizado como uma referência para os parâmetros cujo efeito é nulo. Foram considerados $b_U \beta_U$, $b_P \beta_P$, $b_U \beta_W$, $b_P \beta_W$ no intervalo $[0, 26]$, $W^P \in [9, 1215]$, e $W^U \in [5, 169]$.

Por último, cenário III, estudamos a sensibilidade do sistema metapopulacional considerando duas situações: (i) R_0 individual dos hospitais é muito baixo (< 1), (ii) R_0 individual dos hospitais é alto (> 1). A motivação está na hipótese que a diferença entre estas situações deve alterar, de alguma maneira, a importância dos parâmetros, já que quando a doença vai naturalmente a extinção, alguns parâmetros de controle devem ter importância menor.

A Figura 15 mostra a análise de sensibilidade para o número reprodutivo básico da rede, R_3 para os casos em que $\beta = 0,001$ (a), e em que $\beta = 0,1$ (b). A hipótese é que quando a epidemia vai a extinção ($R_3 < 1$), parâmetros de controle intuitivamente importantes, devem ser assinalados como não-importantes. Para verificar esta hipótese, as figuras 16 e 17 mostram os histogramas dos R_0 individuais dos hospitais (R_1 para hospitais do tipo A e R_2 para hospitais do tipo B) calculados no ponto de equilíbrio livre da doença considerando a rede interligada (P_3) dado os parâmetros utilizados na Figura 15a e na Figura 15b, respectivamente; o que nos permite classificar os hospitais como fontes de infecção ($R_0 > 1$), ou absorvedouros ($R_0 < 1$) (Gravel et al., 2010).

É possível ver que o aparecimento de fontes de infecção (Figura 17 em comparação com a Figura 16) faz com que o parâmetro δ_{UP} torne-se importante (comparação entre as figuras 15a e 15b). A interpretação deste resultado está no fato que os hospitais com UTI têm, em geral, um R_0 maior que aqueles que não tem UTI, e retirar pacientes deste ambiente e levá-los à enfermaria ajuda a combater as infecções. No entanto, o aumento desta taxa não é efetivo para controle quando $R_3 < 1$ e a prevalência das infecções não é alcançada.

O parâmetro de transferência, τ , influencia negativamente no R_0 , ou seja, ele pode ser usado como controle. Isto, provavelmente, se dá pelo fato da maioria dos hospitais brasileiros não possuírem serviço de UTI, que é mais propício à infecção. O resultado reforça a importância da contra-referência no controle de infecções, isto é, assim que possível, o paciente deve voltar a instituição de origem, pois isto ajudaria a conter as infecções hospitalares no sistema de saúde como um

todo.

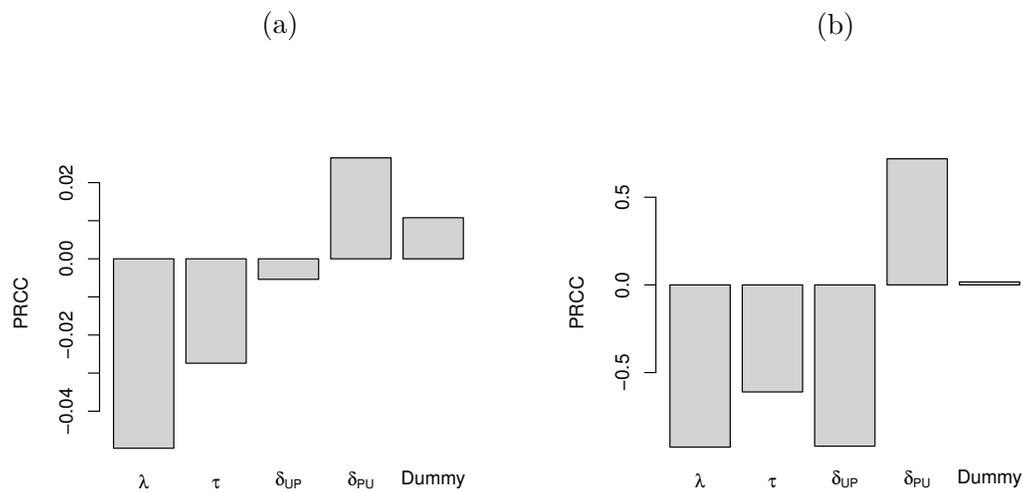


Figura 15: Análise de sensibilidade de R_3 via PRCC. Em (a) temos $\beta_U = \beta_P = \beta_W = \beta = 0,001$ e $b_U = b_P = b = 14$ dias $^{-1}$; e em (b) $\beta_U = \beta_P = \beta_W = \beta = 0,1$ e $b_U = b_P = b = 14$ dias $^{-1}$. Extraído de Vilches et al. (2019a).

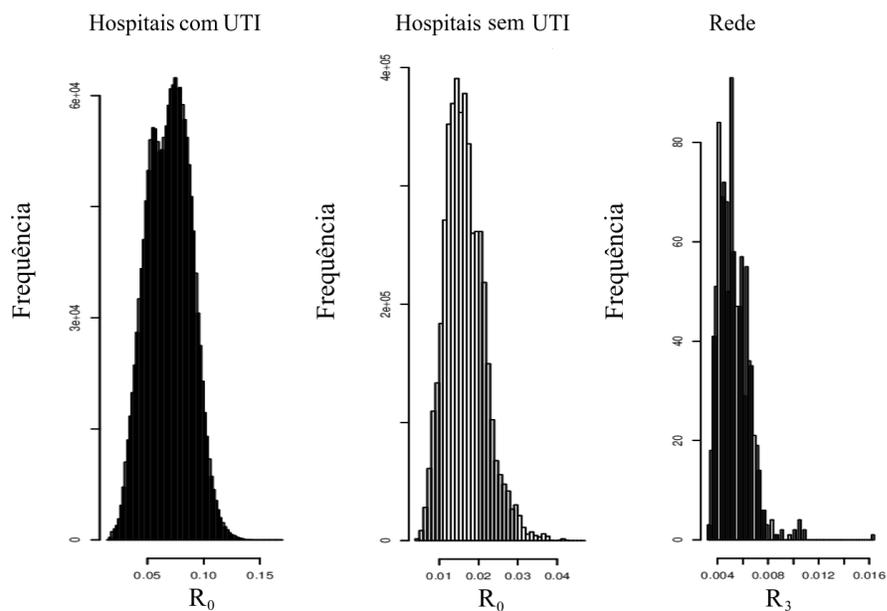


Figura 16: Histograma do R_0 individual (R_1 e R_2) de todos os hospitais, e da rede complexa (R_3), considerando todos os conjuntos de parâmetros utilizados na Figura 15a e o ponto de equilíbrio P_3 . Extraído de Vilches et al. (2019a).

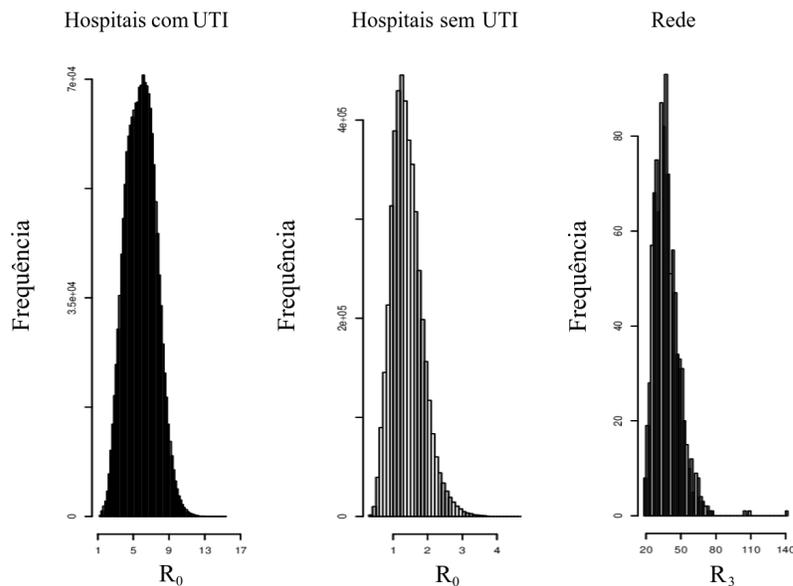


Figura 17: Histograma do R_0 individual (R_1 e R_2) de todos os hospitais, e da rede complexa (R_3), considerando todos os conjuntos de parâmetros utilizados na Figura 15b e o ponto de equilíbrio P_3 . Extraído de Vilches et al. (2019a).

3.6 Considerações Finais

Apresentamos um modelo metapopulacional para simular a transmissão de IrAS na rede hospitalar brasileira. Para isto, propusemos a construção de uma rede teórica para representar as transferências de pacientes entre os hospitais, visto que, ainda hoje, há uma dificuldade no acesso a este tipo de dados no Brasil. Para tanto, consideramos a localização e o tamanho dos hospitais, e criamos uma rede não-direcionada e não-ponderada. As características da rede indicam que esta pode ser uma boa aproximação para a realidade, porém são necessárias outras análises (Newman & Girvan, 2004; Guimerà et al., 2007).

O modelo de equações diferenciais proposto busca representar a rotina hospitalar e a dinâmica de transmissão das infecções tendo como vetor os trabalhadores do serviço de saúde. O modelo foi parametrizado utilizando dados do Ministério da Saúde e do hospital da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. Os resul-

tados sugerem que o aumento no número de trabalhadores no serviço de saúde, em especial na UTI, seria uma das medidas mais efetivas de controle, juntamente com a higienização. Além disso, identificar e agir sobre os hospitais classificados como fonte de infecção pode ajudar a otimizar os esforços para conter o espalhamento de infecções.

A movimentação de pacientes intra-hospitalar pode ajudar no controle, considerando que as enfermarias são ambientes menos propícios à colonização e prevalência das IrAS, a redução no tempo de internação na UTI também é uma boa medida de controle das infecções. Já a transferência inter-hospitalar mostra-se um importante mecanismo de controle quando a taxa de contra-referência tem a mesma intensidade da taxa de referência de pacientes, provavelmente pelo fato da distribuição dos números reprodutivos básicos dos hospitais ser assimétrica à esquerda.

Este resultado tem influência direta na maneira com que o chamado “sistema de referência e contra-referência” é feito. Ao necessitar de atendimento especializado, os pacientes são, em geral, transferidos (referenciados) a hospitais maiores, que provavelmente, possuem um maior R_0 , devido a serviços de UTI ou por realizar procedimentos mais invasivos; o ideal seria que o paciente fosse contra-referenciado, isto é, transferido de volta à origem, quando já não necessitasse mais do atendimento especializado, o que na prática não acontece com frequência.

A rede complexa criada foi baseada nas características geográficas e hospitalares do Brasil. A análise de sensibilidade foi executada considerando intervalos paramétricos compatíveis com a realidade brasileira, e considerando a disseminação da *KPC*, porém a metodologia matemática empregada pode ser adaptada a disseminação de outros patógenos em um ambiente ou rede hospitalar.

Este trabalho possui algumas limitações referentes à falta de dados relacionados a diversos parâmetros hospitalares, como taxas de admissão de pacientes, padrões de referência e contra-referência, taxas de transferências, entre outros.

4 INFLUÊNCIA DA MUDANÇA COMPORTAMENTAL DE INDIVÍDUOS VACINADOS NAS EPIDEMIAS DE INFLUENZA

A Influenza é uma doença de preocupação mundial, pois, apesar de uma pequena fração das infecções resultar em óbitos, o alto número de indivíduos afetados pode ter como consequência um grande número absoluto de mortes (Simonsen et al., 2000). Estima-se que as epidemias de Influenza causem em torno de 25.000 mortes por ano, apenas nos EUA (Simonsen et al., 1997; Thompson et al., 2009; Biggerstaff et al., 2014), sendo que alguns estudos reportam que este número pode chegar a 500.000 a nível mundial, afetando primariamente idosos e crianças (Saenz et al., 2010).

Neste contexto, a vacinação permanece como a mais importante ferramenta de saúde pública contra a Influenza sazonal, evitando hospitalizações e mortes (Fiore et al., 2009; Committee, 2013). No entanto, o nível de proteção individual ou de grupo alcançado depende de diferentes fatores relacionados às características da vacina, e às características dos indivíduos vacinados (Belongia et al., 2016). Das características da vacina, destacam-se a eficácia e a cobertura. A ocorrência de mutações virais durante as epidemias pode levar ao aumento da distância antigênica entre a cepa que originou a vacina e o vírus circulante, levando à diminuição de sua eficácia (Ferdinands et al., 2017; Andrew et al., 2017). Em geral, o aumento da cobertura vacinal busca compensar esta diminuição.

A nível do indivíduo, podemos citar o sistema imunológico que pode não ser eficaz na produção de anticorpos, devido a fatores como idade ou outras

doenças (Andrew et al., 2017); e o comportamento individual, que está relacionado com a percepção de risco (Rajaraman et al., 2013; Bayham et al., 2015; Fenichel et al., 2011). Esta tem um grande impacto na dinâmica da doença, e medidas que visam reduzir o risco de infecção podem levar ao aumento da sensação de segurança, e, portanto, diminuir o comportamento de cautela (Earn et al., 2014; Springborn et al., 2015). Se a medida de controle (como a vacinação) não tem efetividade suficiente para contrapor a diminuição da percepção de risco do indivíduo, seu impacto pode se tornar negativo para o controle, levando a maiores epidemias.

Neste estudo (Vilches et al., 2019c), buscamos avaliar o impacto da mudança comportamental dos indivíduos vacinados no tamanho das epidemias. Para isto, desenvolvemos um modelo baseado em agentes para simular a transmissão de Influenza, considerando que os contatos entre indivíduos têm uma distribuição de probabilidade com dependência etária. Os resultados mostram que o risco de infecção e o tamanho das epidemias dependem da eficácia da vacina e do comportamento individual.

4.1 Metodologia

Propõe-se um modelo baseado em agentes com estrutura etária para simular a dinâmica de transmissão de Influenza. O modelo considera cinco classes epidemiológicas: suscetível (S), latente (L), infeccioso sintomático (I), infeccioso assintomático (A), e recuperado (R). Consideramos que a recuperação da infecção confere imunidade contra reinfecção na mesma estação epidêmica.

As características demográficas da população foram amostradas a partir de dados do censo feito pelo *Statistics Canada* e está representada na Figura 18, considerando 15 grupos etários (Paules et al., 2018). A cada passo de tempo, os contatos de todos os indivíduos da população eram simulados da seguinte maneira: primeiro verificava-se o grupo etário do indivíduo em questão, o qual determinava seu número de contatos diários amostrado de uma distribuição binomial negativa com média e desvio-padrão descritos na Tabela 5; após isto, para cada contato era

selecionado aleatoriamente outro grupo de idade, segundo a distribuição apresentada na Figura 4 (seção 1.6); dentro deste grupo, um outro indivíduo era escolhido de maneira aleatória e uniforme. Devido ao curto período de tempo simulado, correspondente a uma estação epidêmica, não consideramos mortalidade e natalidade no modelo.

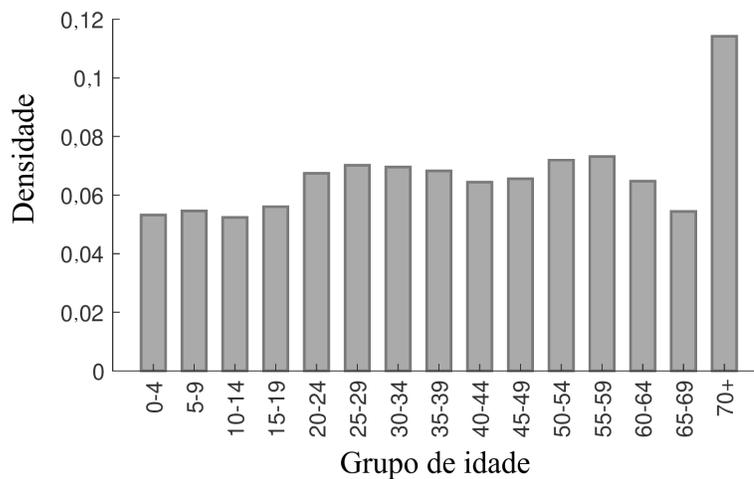


Figura 18: Distribuição de idade da população segundo Paules et al. (2018).

Tabela 5: Média e desvio-padrão do número de contatos diários para cada grupo de idade (Skowronski et al., 2018).

Grupo	Idade	Média (desvio-padrão) do número de contatos diários
1	0-4	10,21 (7,65)
2	5-9	14,81 (10,09)
3	10-14	18,22 (12,27)
4	15-19	17,58 (12,03)
5	20-29	13,57 (10,60)
6	30-39	14,14 (10,15)
7	40-49	13,83 (10,86)
8	50-59	12,30 (10,23)
9	60-69	9,21 (7,96)
10	70+	6,89 (5,83)

A transmissão da doença ocorre através do contato entre indivíduos suscetíveis e infecciosos com probabilidade β por contato. Esta probabilidade basal foi estimada para um R_0 reportado de 1,4. Este R_0 era calculado introduzindo um único indivíduo infectado na população suscetível e tomando a média do número de novos casos sintomáticos que foram gerados a partir deste caso primário. Em nosso modelo, o valor de β compatível com o R_0 reportado foi de 0,079.

Uma vez infectado, o indivíduo permanece no compartimento de latentes durante 1 ou 2 dias (Shaw & Schwartz, 2008; Zanette & Risau-Gusmán, 2008); ao fim deste período, o indivíduo torna-se infeccioso, sintomático ou assintomático, por um período amostrado de uma distribuição log-normal com parâmetro de escala $\mu = 1$, e de forma $\sigma^2 = 0,4356$ (média de 3,38 dias) (Zanette & Risau-Gusmán, 2008; Cori et al., 2012). A probabilidade de tornar-se sintomático foi amostrada de

uma distribuição uniforme no intervalo de 0,3 a 0,7. Após isto, o indivíduo torna-se recuperado.

A vacinação foi implementada aleatoriamente na população seguindo a cobertura reportada para diferentes grupos de idade (Laskowski & Moghadas, 2014). O nível de proteção individual (E) de um indivíduos vacinado (V) é determinado pelo seu “índice de fragilidade” (f), $E = V_e(1 - f)$, em que V_e é a eficácia da vacina. Este índice de fragilidade representa o quão ativo é o sistema imunológico individual, e foi calculado através de uma regressão linear segmentada (*Piecewise*) ajustada para dados da população canadense em 2014 em função da idade (2014 Canadian Community Health Survey, 2018), como mostra a Figura 19.

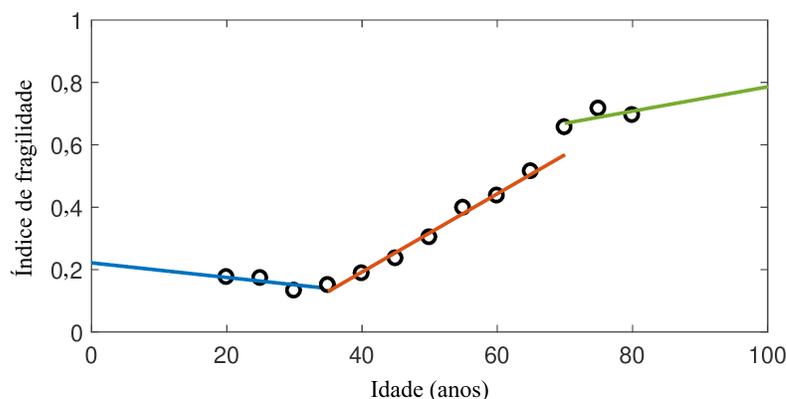


Figura 19: Regressão linear segmentada (*Piecewise*) ajustada sobre o índice de fragilidade para dados da população canadense. Extraído de Vilches et al. (2019c).

A efetividade da vacina, E , tem dois papéis importantes na dinâmica da doença. O primeiro é a diminuição da probabilidade de transmissão, sendo esta dada por

$$P_{transmissão} = \begin{cases} \beta\alpha, & \text{contato: } S \leftrightarrow I \text{ ou } S \leftrightarrow A, \\ \beta\alpha(1 - E), & \text{contato: } V \leftrightarrow I \text{ ou } V \leftrightarrow A, \end{cases}$$

em que α é o nível de infecciosidade com $\alpha = 1$ para sintomáticos e $\alpha < 1$ para assintomáticos. E o segundo é a diminuição da probabilidade de tornar-se sintomático,

sendo esta multiplicada pelo fator $(1 - E)$.

A resposta comportamental foi modelada utilizando os parâmetros p_s e p_v para representar a proporção de contatos com indivíduos sintomáticos que é evitada por indivíduos não-vacinados e vacinados, respectivamente. Assumimos que a proporção de contatos evitados pelos indivíduos vacinados é menor que aquela evitada por indivíduos não-vacinados, isto é $p_v \leq p_s$ (Reiber et al., 2010).

O risco de infecção para indivíduos não-vacinados (vacinados), r_s (r_v), de cada grupo de idade foi calculado através do estimador de máxima verossimilhança dos ensaios de Bernoulli, assumindo cada contato como um evento independente. Temos que

$$\hat{r}_s = \frac{n_s}{n_s + m_s},$$

em que n_s é o número de contatos entre indivíduos infecciosos e não-vacinados que geraram infecções, e m_s é o número de potenciais contatos (que ocorreram ou que foram evitados) entre infecciosos e não-vacinados que não geraram infecções. Analogamente, temos

$$\hat{r}_v = \frac{n_v}{n_v + m_v},$$

em que n_v é o número de contatos entre indivíduos infecciosos e vacinados que geraram infecções, e m_v é o número de potenciais contatos (que ocorreram ou que foram evitados) entre infecciosos e vacinados que não geraram infecções.

O modelo foi implementado em linguagem de programação Julia. Os indivíduos na população foram vacinados previamente ao início das simulações, seguindo a cobertura etária indicada pelo Ministério da Saúde do Canadá. Durante as simulações, o número de contatos diários foi diminuído de acordo com a probabilidade de evitar o contato (p_s e p_v). As simulações eram iniciadas com um indivíduo infectado escolhido aleatoriamente na população suscetível, e eram executadas por tempo suficiente para que a epidemia fosse extinta (dado que o modelo não considera a dinâmica vital e a reinfeção, o ponto de equilíbrio livre da doença é um atrator,

mesmo que haja o pico epidêmico). Os resultados apresentados são referentes à média de 2.000 simulações utilizando uma população de 10 mil indivíduos. As simulações foram feitas utilizando 512 processadores de 2,10 GHz de potência em um cluster disponível na *York University*. Os resultados de cada cenário eram obtidos após, em média, 15 minutos de processamento.

4.2 Resultados

A Figura 20 mostra a incidência de infectados sintomáticos para diferentes valores de p_v e V_e , considerando os cenários em que $p_s = 0,4$ e $p_s = 0,8$. Para valores de baixa eficácia da vacina (V_e), a curva epidêmica cresce mais rápido, sendo que os maiores valores são atingidos quando $p_v = 0$, ou seja, vacinados não praticam nenhum tipo de comportamento de precaução. É possível notar que para algumas situações de vacinação, o pico das curvas é mais alto do que aquele obtido na situação sem vacinação.

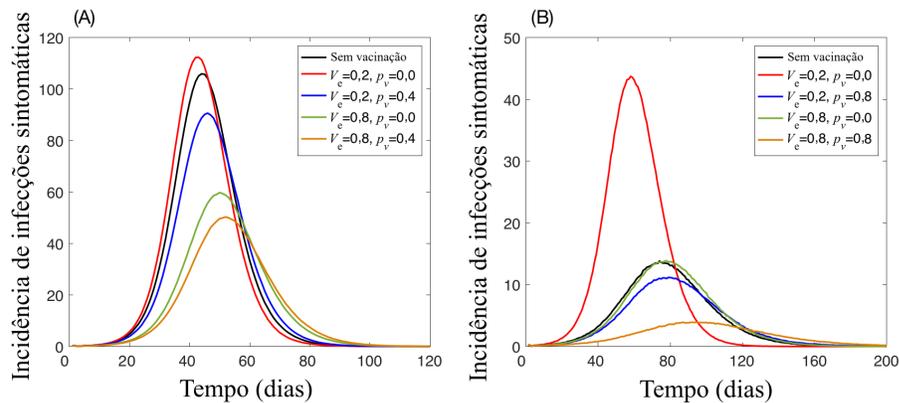


Figura 20: Incidência de infectados sintomáticos para diferentes valores de eficácia da vacina e precaução. (A) $p_s = 0,4$, e (B) $p_v = 0,8$. Extraído de Vilches et al. (2019c).

A Figura 21 mostra o tamanho da epidemia reescalado pelo tamanho epidêmico do cenário sem vacinação, em função de p_v e V_e . A curva em preto divide o espaço paramétrico em duas partes, quando a vacinação causa o aumento do tama-

nho das epidemias e quando esta causa a diminuição. Na Figura 21A podemos ver que para $p_s = 0,4$, uma eficácia da vacina perto de 0,4 já é suficiente para que a epidemia atinja tamanhos menores na população, mesmo quando indivíduos vacinados não praticam nenhum tipo de precaução. Já quando supõe-se que indivíduos não-vacinados mantém altos níveis de precaução ($p_s = 0,8$, na Figura 21B), mesmo uma alta eficácia da vacina, $V_e = 0,8$, requer que os indivíduos vacinados evitem em torno de 30% dos contatos com indivíduos sintomáticos para que o tamanho epidêmico seja igual ao cenário sem vacinação.

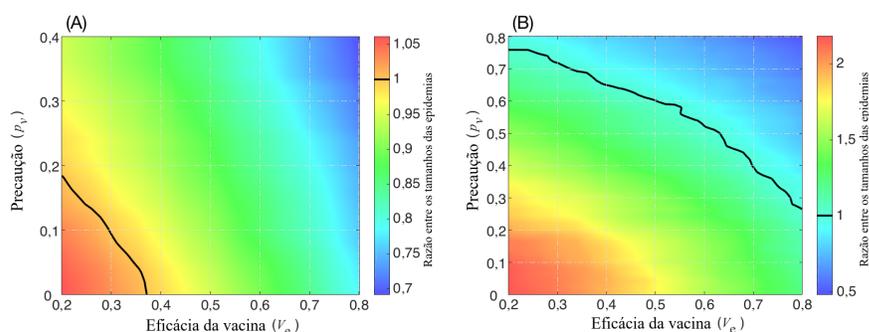


Figura 21: Razão entre os tamanhos da epidemia com e sem vacinação para diferentes cenários de eficácia da vacina e precaução. (A) $p_s = 0,4$, e (B) $p_s = 0,8$. Valores maiores que 1 indicam uma epidemia maior que o cenário sem vacinação. Extraído de Vilches et al. (2019c).

Um dos objetivos da campanha de vacinação é que esta evite mortes e hospitalizações decorrentes das infecções. Neste contexto, diminuir o tamanho da epidemia não é suficiente, se a vacinação provoca o aumento da incidência da doença nos grupos de risco (crianças até 4 anos, e idosos, 65+ anos). Portanto, analisamos a proporção de indivíduos infectados em cada grupo de idade para cenários com vacinação (nos pontos extremos do espaço paramétrico considerado para $p_v \times V_e$), e comparamos com o cenário em que não há vacinação através da razão entre estas proporções. Na Figura 22A, $p_s = 0,4$, a curva vermelha mostra que existe a possibilidade de um aumento na proporção de infectados por grupo de idade, se a eficácia da vacina é baixa e o nível de precaução de vacinados é menor do que o nível de pre-

caução de não-vacinados. Além disso, mesmo para níveis altos de eficácia vacinação e de precaução de não-vacinados (Figura 22B, curva verde), é possível observar esta possibilidade. Os resultados também sugerem que um baixo nível de precaução dos vacinados, afetaria, sobre tudo, as populações 65+ anos (que são as com maior cobertura), tornando a proporção de infecções nestas populações até três vezes maior que no cenário em que ninguém é vacinado (Figura 22B).

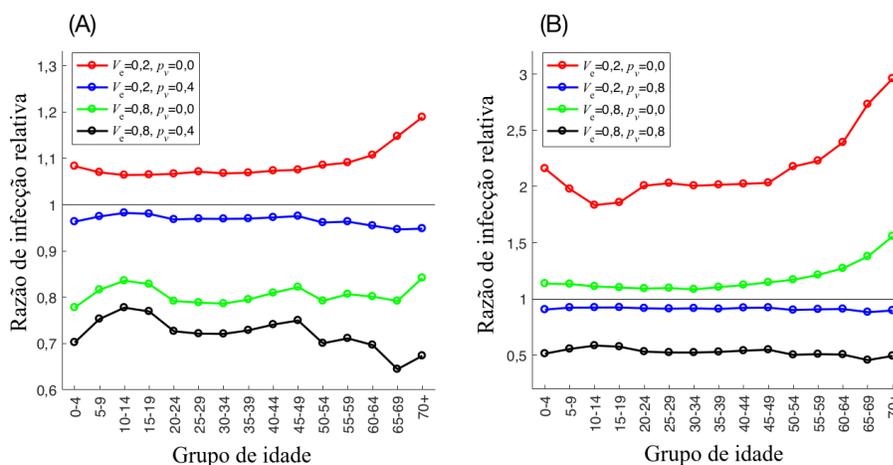


Figura 22: Razão entre a proporção de infectados em cada grupo de idade considerando os cenários de vacinação e sem vacinação para diferentes valores de p_v e V_e . (A) $p_s = 0,4$, e (B) $p_s = 0,8$. Extraído de Vilches et al. (2019c).

Por último, analisamos o risco de infecção por contato em diferentes grupos de idade utilizando o estimador de máxima verossimilhança (\hat{r}_s e \hat{r}_v). Para valores de eficácia baixos e uma precaução mediana por parte dos não-vacinados ($p_s = 0,4$, Figura 23A), o risco de infecção por contato dos vacinados pode se igualar ao risco dos não-vacinados em grupos de idade com 65+ anos quando vacinados não praticam nenhum tipo precaução. Já quando a precaução por parte de não-vacinados é alta ($p_s = 0,8$, Figura 23B), os vacinados de todos os grupos de idade, quando não evitam contatos com infectados, tem risco de infecção maior que os não-vacinados. A Figura 23C mostra que, se o nível de precaução dos indivíduos não-vacinados é mediano ($p_s = 0,4$), então uma alta eficácia da vacina é capaz de diminuir o risco de

infecção por contato em todos os grupos de idade, mesmo quando vacinados não tem comprometimento com medidas de precaução. Por último, a Figura 23D mostra que mesmo uma alta eficácia da vacina ($V_e = 0,8$) pode não ser suficiente para diminuir o risco de infecção no grupo de idade 70+, se indivíduos vacinados não evitam contatos.

Podemos observar que o risco de infecção de indivíduos não-vacinados é dependente apenas do nível de precaução destes indivíduos, por isto o resultado (em preto) se apresenta (quase) como uma reta horizontal, pois todos os grupos de idade tem um mesmo nível de precaução (quando não-vacinados). Já quando os indivíduos são vacinados, o nível de proteção do grupo de idade depende de vários fatores como o índice de fragilidade do grupo, o número de indivíduos vacinados (dado pela cobertura da vacinação), e o nível de precaução. Dado que na Figura 23, os indivíduos foram separados por vacinados e não-vacinados, o resultado é que o risco por contato dos indivíduos vacinados em função do grupo de idade segue, aproximadamente, o padrão esperado do índice de fragilidade (Figura 19).

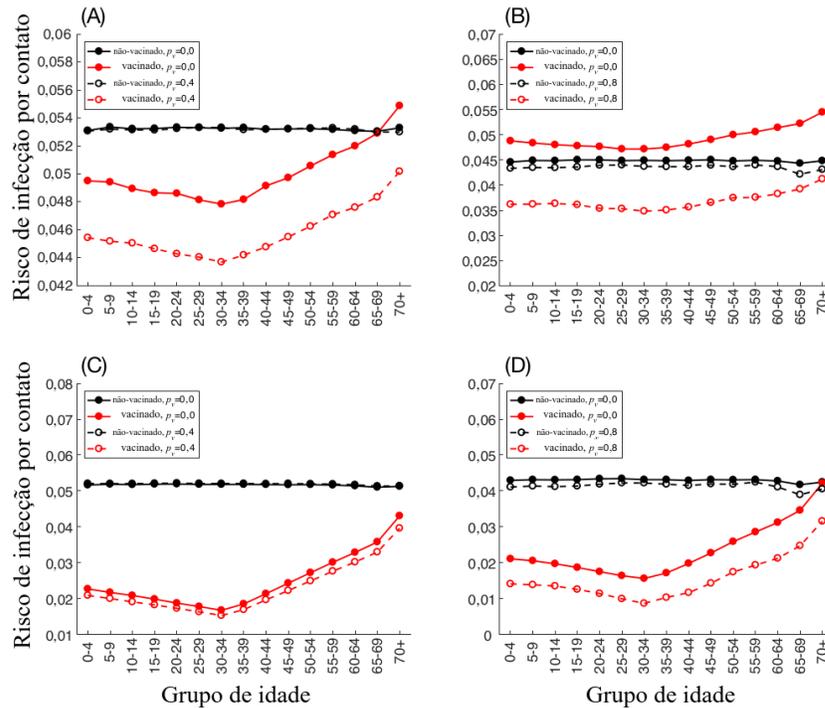


Figura 23: Risco de infecção por contato em função do grupo de idade. Em A e C temos $p_s = 0, 4$; e B e D temos $p_v = 0, 8$. Em A e B, $V_e = 0, 2$; e em C e D, $V_e = 0, 8$. Extraído de Vilches et al. (2019c).

4.3 Considerações Finais

Utilizando um modelo baseado em agentes, nós estudamos os efeitos da mudança comportamental nas epidemias de Influenza, simulada através da diminuição no número de contatos evitados por parte de indivíduos vacinados. Nossos resultados sugerem que quando indivíduos vacinados tem sua percepção de risco diminuída e passam a comprometer-se menos com medidas de precaução, as estratégias de vacinação podem falhar, aumentando o tamanho das epidemias. Isto porque a eficácia da vacina é menor que um. Além disso, este tipo de mudança comportamental pode aumentar o número de indivíduos infectados nos grupos de risco (0 a 4 anos, e 70+).

O estudo mostra que a estratégia de controle da Influenza deve

estabelecer-se em duas frentes: a vacinação, que permanece a forma de controle primária para epidemias; e a conscientização da população para importância da precaução mesmo após vacinação, já que sua eficácia é, com certeza, menor que 100%.

Apesar de utilizar dados reais e parâmetros relativos às epidemias observadas de Influenza, o estudo possui algumas limitações, sendo uma das mais importantes a falta de dados sobre a duração dos contatos entre indivíduos, pois várias doenças infecciosas podem ter a probabilidade de transmissão alterada dependendo da duração dos contatos, sendo a Influenza uma delas (Mossong et al., 2008; Champredon et al., 2018; Najafi et al., 2017). Além disso, devido à falta de evidências, consideramos que as infecções assintomáticas são 50% menos transmissíveis que as sintomáticas, o que possivelmente necessita de maiores investigações (Laskowski et al., 2015).

Apesar destes e alguns outros pontos que merecem atenção, nossos resultados sugerem uma importante relação entre efetividade das campanhas de vacinação e as mudanças comportamentais, sendo necessário estudos quantitativos em campo para estimar com precisão o impacto destas medidas. Outro importante aspecto, que não foi abordado neste estudo, se relaciona com os grupos de idade priorizados para vacinação. A maioria das campanhas não se estendem a crianças e jovens em idade escolar, no entanto, estas mostram ter um importante papel no espalhamento de doenças (Worby et al., 2015; Earn et al., 2012).

5 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DE UMA POTENCIAL VACINA CONTRA A ZIKA

Este capítulo apresenta os resultados de dois trabalhos com diferentes estudos de caso (Shoukat et al., 2018a,b), mas com as mesmas hipóteses e abordagens matemáticas. Utilizamos um modelo baseado em agentes para estudar a transmissão do vírus da Zika em uma população humana, e os resultados das epidemias reportadas em países da América Latina para analisar a viabilidade econômica, do ponto de vista governamental, de um potencial candidato à vacina contra Zika.

A Zika é uma arbovirose cujos surtos entraram em declínio no final de 2016, após afetar 69 países (WHO, 2016). Apesar disso, ainda existem casos esporádicos que preocupam à saúde pública visto que existe a possibilidade de novas epidemias em larga escala, e que as infecções pelo vírus da Zika estão fortemente associadas à microcefalia em recém-nascidos cujas mães foram infectadas na gravidez, e à Síndrome de Guillain-Barré (GBS) em adultos (Panchaud et al., 2016; Krauer et al., 2017; Ladhani et al., 2016).

Apesar dos esforços para controlar o mosquito transmissor, o *Aedes aegypti*, estudos evidenciam que uma grande proporção das infecções apresenta-se de maneira assintomática, e outros evidenciam a possibilidade transmissão sexual do vírus por até 6 meses após a infecção (Duffy et al., 2009; Deckard, 2016; Venturi et al., 2016). Neste contexto, o desenvolvimento de uma vacina capaz de diminuir o espalhamento da doença é de extrema importância, e tem sido estudado por diversos grupos de pesquisa (Durbin & Wilder-Smith, 2017). A existência de vacinas contra

outros *flavivirus*² sugere a possibilidade de sucesso, mas ainda é necessário o estudo do impacto econômico da intervenção (Tripp & Ross, 2016; Barouch et al., 2017), sendo este o objetivo do trabalho.

5.1 Modelo Matemático

O modelo proposto é um modelo baseado em agentes que simula a dinâmica da transmissão do vírus da Zika na população humana inspirado em trabalhos anteriores (Moghadas et al., 2017), no qual foi incluída a vacinação, e a possibilidade de desenvolvimento de microcefalia e da Síndrome de Guillain-Barré associadas às infecções por Zika. O modelo considera estrutura etária, transmissão vetorial e sexual, dependência temporal, e cinco classes epidemiológicas de humanos: suscetível, latente, infeccioso sintomático, infeccioso assintomático, e recuperado; e três para os vetores: suscetível, latente e infeccioso.

A população humana do modelo foi ajustada para dados demográficos da Colômbia, e a probabilidade de transmissão foi calibrada para dois valores de R_0 reportado, $R_0 = 2,2$ e $R_0 = 2,8$ (Chowell et al., 2016). Considerou-se ainda, cenários em que parte da população é imune devido à aquisição do vírus em epidemias anteriores (imunidade de rebanho).

As simulações foram feitas utilizando 512 processadores de 2,10 GHz de potência em um cluster disponível na *York University*. Os resultados de cada cenário eram obtidos após, em média, 3 a 4 minutos de processamento.

População humana

A população humana foi amostrada seguindo uma distribuição etária reportada para Colômbia em 2016 (United Nations Statistics Division-Demographic and Social Statistics., 2016), com razão sexual igual a 1. A frequência semanal de encontros sexuais foi amostrada a partir de dados nacionais para indivíduos heterossexuais (Reece et al., 2010; Herbenick et al., 2010). Assim, os parceiros sexuais

²Vírus da família do vírus da Zika, Dengue, e Chikungunya.

foram assinalados de maneira aleatória, monogâmica e heterossexual entre aqueles com idade superior a 15 anos, e dentro de um intervalo de ± 5 anos da idade do companheiro para o qual era selecionado. Este procedimento era feito no começo das simulações até que não houvesse mais possibilidade de combinação. O total de indivíduos na população foi fixado em 10.000.

População de mosquitos

A população de mosquitos foi escolhida dado o R_0 reportado. Para $R_0 = 2,2$, consideramos uma população de 50 mil mosquitos; e para $R_0 = 2,8$, uma população de 100 mil mosquitos. Para cada mosquito, foi assinalado uma expectativa de vida, em dias, compatível com a época do ano em que o mosquito era gerado. As simulações foram iniciadas no período de verão, e após seis meses, considerou-se o início do período de inverno; mosquitos nascidos no verão tinham vida média de 19,6 dias, com máximo de 60 dias, e os que nasciam no inverno tinham vida média de 11,2 dias, com máximo de 30 dias; amostrados apartir de uma função de risco (Styer et al., 2007).

O número de picadas que cada mosquito daria durante sua vida foi amostrado através de uma função de Poisson considerando uma taxa de uma picada a cada dois dias (Trpis & Hausermann, 1986; Putnam & Scott, 1995). Estes números foram distribuídos aleatoriamente durante os dias de vida dos mosquitos considerando no máximo uma picada por dia.

Dinâmica de transmissão do vírus

A transmissão vetorial foi implementada da seguinte maneira: a cada passo de tempo (correspondente a um dia) selecionava-se aleatoriamente um humano para cada mosquito. Se um mosquito suscetível picava um humano, e este era infeccioso, então havia uma probabilidade β do mosquito se infectar. Analogamente, o humano suscetível podia se infectar pela picada do mosquito infeccioso com mesma probabilidade β .

Foi considerado que a probabilidade de transmissão depende dos seguintes fatores: vacinação (eficácia da vacina); tipo de infecção, considerou-se que indivíduos assintomáticos eram menos infecciosos, sendo sua probabilidade de transmissão $\alpha\beta$, $0 < \alpha < 1$; e a precaução sobre as infecções sintomáticas, com probabilidade de transmissão $\gamma\beta$, $0 < \gamma < 1$.

A transmissão sexual foi implementada através do seguinte algoritmo: após tornar-se infeccioso, para cada encontro sexual do indivíduo nos próximos sete dias, havia uma probabilidade de transmissão do vírus da Zika entre 1% e 5% (Moghadas et al., 2017), sendo que esta probabilidade também era diminuída pelo fato do indivíduo infeccioso ser assintomático, ou do indivíduo suscetível ser vacinado.

O período intrínseco de latência nos humano foi amostrados a partir de uma distribuição log-normal com parâmetro de escala de 0,21 e de forma 1,72 (média de 5,7 dias); nos mosquitos estes parâmetros eram de 0,21 e 2,28 (média de 10 dias). Já o período infeccioso nos humanos era amostrado a partir de uma distribuição log-normal com parâmetro de escala de 0,12 e de forma 1,54 (média de 4,7 dias).

Vacinação

A cobertura da vacinação foi implementada de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (WHO/UNICEF, 2017), priorizando mulheres em idade reprodutiva (de 15 a 49 anos), e mulheres grávidas. Para mulheres em idade reprodutiva, consideramos a cobertura de 60% e para mulheres grávidas, 80%. Também foram incluídos outros indivíduos da população entre 9 e 60 anos com 10% de cobertura. O objetivo principal da vacinação, em nosso trabalho, foi o de prevenir doenças congênitas devido à infecção pré-natal. Na falta de dados sobre a eficácia da vacina, assumimos que esta varia de 60% a 90%, obtida por aplicação de dose única. Assumiu-se que a imunidade induzida pela vacina previne o desenvolvimento de sintomas, se a infecção ocorrer, isto é, indivíduos vacinados desenvolvem infecções assintomáticas, se infectados.

Gravidez, microcefalia e GBS

O número de mulheres grávidas (nMG) na população foi estimado em função do número de mulheres em idade reprodutiva (nMIR) através da função (Venturi et al., 2016):

$$nMG = \frac{nMIR}{1000} (\text{taxa de fertilidade} \times 0,75 + \text{taxa de aborto} \times 0,167),$$

na qual considerou-se uma taxa de fertilidade de 1,9, e de aborto 0,12 (Deckard, 2016). A distribuição deste número pelos grupos de idade, de 15 a 49 anos, foi feita de acordo com a proporção de mulheres grávidas por grupo etário reportado por *Dirección de Epidemiología y Demografía* (2013) da Colômbia (Figura 24). O número de mulheres grávidas por grupo de idade foi considerado constante no tempo.

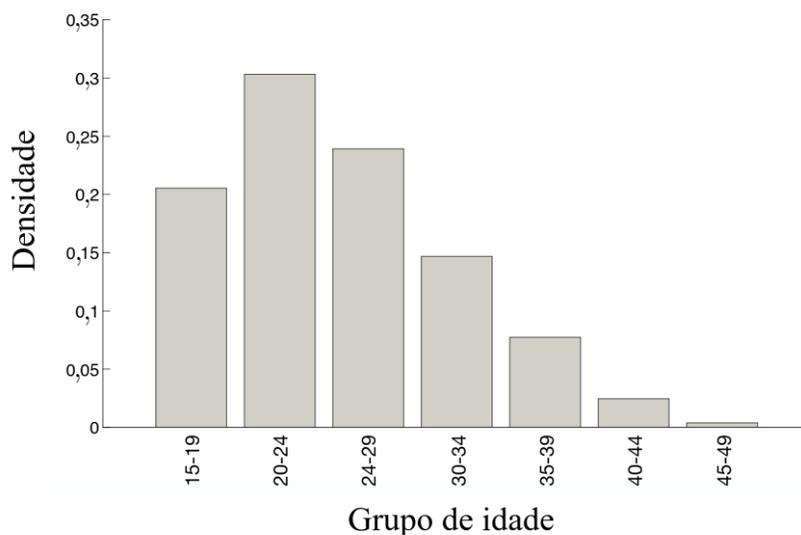


Figura 24: Distribuição etária de mulheres grávidas, segundo *Dirección de Epidemiología y Demografía* (2013) da Colômbia.

Já o desenvolvimento de microcefalia foi implementada de maneira aleatória para os fetos de mulheres grávidas que eram infectadas. O risco de microcefalia foi considerado de 5% a 14% se a infecção acontecia no primeiro trimestre de

gravidez, e de 3% a 5%, se no segundo ou terceiro trimestre (Reynolds et al., 2017; Honein et al., 2017; Johansson et al., 2016). Estes recém-nascidos eram contados para a análise econômica, no entanto não participavam da dinâmica de transmissão da Zika. Consideramos, deterministicamente, que entre 0,025% e 0,06% dos indivíduos sintomáticos desenvolviam GBS.

5.2 Análise de viabilidade econômica

A análise de viabilidade econômica, ou de custo-efetividade, das estratégias de vacinação foi feita do ponto de vista governamental, considerando custos médicos diretos relacionados com a microcefalia e a GBS, e o impacto da microcefalia na qualidade de vida da população. Para isso, utilizou-se os “anos de vida ajustados em função da incapacidade” (DALY) associados com a microcefalia (Murray et al., 1996; Devleeschauwer et al., 2014).

Através do custo e dos DALYs, calculou-se a “razão de custo-efetividade incremental” (do inglês: *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER), que é dada por

$$ICER = \frac{\text{Custo}_1 - \text{Custo}_0}{-(DALY_1 - DALY_0)},$$

em que o índice 0 representa o cenário sem vacinação, e o índice 1 representa o cenário com vacinação. Esta razão descreve, em linhas gerais, quanto é necessário gastar para evitar um ano de vida perdido pela população. Se a ICER é negativa, a estratégia de controle proporciona redução de custos; quando positiva, a classificação da estratégia depende do quanto o governo está disposto a pagar (do inglês: *willingness to pay*), isto é, estabeleceu-se o limite superior de um produto interno bruto (PIB) per capita para que a vacina seja altamente custo-efetiva, e três PIB per capita para que ela seja custo-efetiva (Alfaro-Murillo et al., 2016). Neste trabalho, consideramos o PIB per capita da Colômbia de US\$ 6.610 correspondente à média dos anos de 2013 a 2017, e chamamos de W o valor que o governo está disposto a pagar para prevenir

a perda de um ano de vida pela população.

Considerou-se que recém-nascidos com microcefalia tem uma probabilidade de sobreviver ao primeiro ano de vida de 79,8%, e uma expectativa de vida de 35 anos, enquanto pessoas sem microcefalia tem expectativa de 70 anos (Alfaro-Murillo et al., 2016). Além disso, para o cálculo dos DALYs, foi considerado o peso da microcefalia como 0,16 (Salomon et al., 2015), e uma taxa de desconto anual de 3% (Devleeschauwer et al., 2014).

Foram considerados custos médicos diretos vitalícios devido a microcefalia de US\$ 91.925, apenas para indivíduos que sobreviveram ao primeiro ano de vida; custos médicos diretos vitalícios devido a GBS de US\$ 29.027 (Alfaro-Murillo et al., 2016; United Nations Development Programme, 2017); que todo indivíduo sintomático faz uma visita ao médico que custa US\$65 (Rodriguez et al., 2015); que mulheres grávidas e infectadas sintomáticas são submetidas ao teste de detecção de Zika, com custo de US\$ 150 (United Nations Development Programme, 2017); e assumimos, com base em outras vacinas contra os *flavivírus*, que a aplicação por dose de vacina tem um custo total de US\$2 a US\$ 50.

5.3 Resultados

Os resultados apresentados são referentes à média de 5.000 simulações de Monte Carlo iniciadas com um indivíduo latente infectado pelo vírus da Zika em uma população de 10 mil indivíduos. As variáveis associadas aos custos médicos foram computadas ao final de um ano, para cálculo da ICER.

Para $R_0 = 2,2$ e uma diminuição na transmissão das infecções sintomáticas de 10% devido à precaução, a Figura 25 mostra os valores de ICER para diferentes cenários. Na Figura 25a, em que a transmissão por parte de assintomáticos é reduzida a 10% da probabilidade basal e não há imunidade de rebanho, 100% das simulações resultaram em um ICER negativo para um preço da vacina de até US\$ 6 por dose, indicando que nestes casos a vacina gera redução de custos. Este valor é de US\$12 se as infecções assintomáticas tem 90% da probabilidade de transmissão

basal (Figura 25b). Para os cenários em que uma parcela da população é considerada imune à doença (figura 25c e 25d), estes limiares encontram-se em US\$ 4 e US\$ 6 para uma infecciosidade relativa dos casos assintomáticos de 10% e 90%, respectivamente.

Para valores positivos de ICER, e $\alpha = 0, 1$, a vacina é altamente custo-efetiva em 90% das simulações quando o preço da vacina é de US\$10, como mostrado na Figura 26a. Quando W equivale a três vezes o PIB per capita por $DALY$ evitado, então a vacina se mantém custo-efetiva para preços por dose de até US\$16 (Figura 26a). Para um alto valor da transmissibilidade de infecções assintomáticas ($\alpha = 0, 9$), a vacina é custo-efetiva até US\$16 por dose, se W equivale a uma vez o PIB anual per capita, e até US\$29 se W é de três vezes o PIB per capita por $DALY$ evitado (Figura 26b). A imunidade de rebanho diminui consideravelmente estes limiares (Figura 26c e Figura 26d).

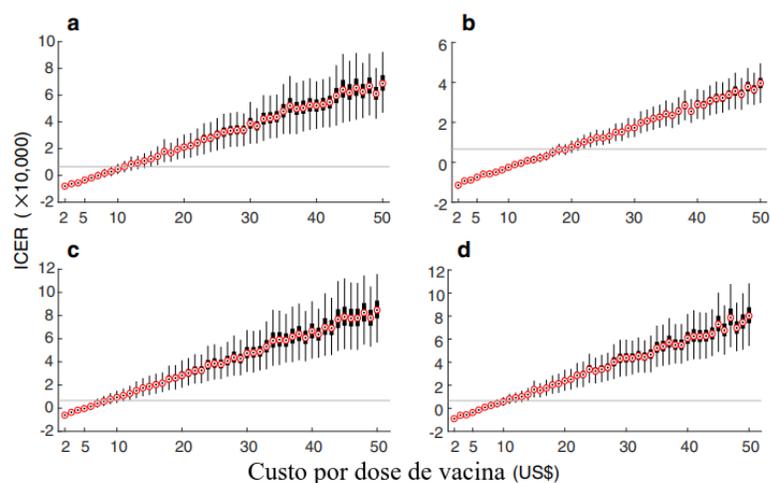


Figura 25: Diagrama de caixas (boxplot) dos valores de ICER em função do valor por dose de vacina, para $R_0 = 2, 2$ e $\gamma = 0, 9$. Em (a) tem-se $\alpha = 0, 1$ e sem imunidade de rebanho; em (b) tem-se $\alpha = 0, 9$ e sem imunidade de rebanho; em (c) tem-se $\alpha = 0, 1$ e imunidade de rebanho de 8%; e em (d) tem-se $\alpha = 0, 9$ e imunidade de rebanho de 8%. A linha horizontal cinza mostra o valor de um PIB anual per capita da Colômbia. Extraída de Shoukat et al. (2018a).

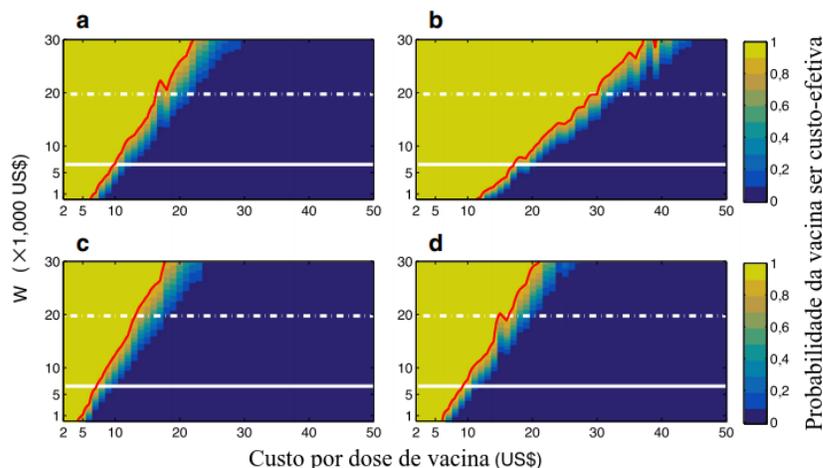


Figura 26: Probabilidade da estratégia ser custo-efetiva em função da disposição a pagar por DALY evitado (W), e o valor por dose de vacina para $R_0 = 2,2$ e $\gamma = 0,9$. Em (a) tem-se $\alpha = 0,1$ e sem imunidade de rebanho; em (b) tem-se $\alpha = 0,9$ e sem imunidade de rebanho; em (c) tem-se $\alpha = 0,1$ e imunidade de rebanho de 8%; e em (d) tem-se $\alpha = 0,9$ e imunidade de rebanho de 8%. As linhas horizontais, contínua e pontilhada, marcam os valores de W iguais a uma vez o PIB anual per capita da Colômbia e três vezes o PIB anual per capita da Colômbia, respectivamente. A linha vermelha marca uma probabilidade igual a 90%. Extraída de Shoukat et al. (2018a).

A Tabela 6 mostra, de maneira resumida, os resultados obtidos para diferentes cenários onde considerou-se transmissão sem imunidade de rebanho, e a Tabela 7, com imunidade de rebanho. Nota-se que a imunidade de rebanho diminui o custo-benefício da vacina, e o aumento da transmissibilidade das infecções, torna a vacina mais custo-efetiva. Considerando W equivalente a três vezes o PIB anual per capita do país para evitar um ano de vida perdido, a vacina se mantém custo-efetiva para um valor de até US\$ 66 por dose, no caso de alta transmissibilidade de assintomáticos ($\alpha = 0,9$), e $R_0 = 2,8$. Neste mesmo cenário, a vacinação proporcionaria uma redução dos gastos, se o custo da dose for de até US\$ 35.

Tabela 6: Valor máximo para o preço por dose de vacina para que a estratégia de vacinação seja redutora de custos ($ICER < 0$), altamente custo-efetiva, e custo-efetiva, com probabilidade de 90%, no cenário sem imunidade de rebanho. Extraída de Shoukat et al. (2018a).

0% imunidade de rebanho						
α	10%			90%		
	W			W		
R_0	ICER < 0	US\$6.610	US\$19.832	ICER < 0	US\$6.610	US\$19.832
2.2	US\$6	US\$10	US\$16	US\$12	US\$16	US\$29
2.8	US\$29	US\$38	US\$53	US\$35	US\$45	US\$66

Tabela 7: Valor máximo para o preço por dose de vacina para que a estratégia de vacinação seja redutora de custos ($ICER < 0$), altamente custo-efetiva, e custo-efetiva, com probabilidade de 90%, no cenário com imunidade de rebanho. Extraída de Shoukat et al. (2018a).

8% imunidade de rebanho						
α	10%			90%		
	W			W		
R_0	ICER < 0	US\$6.610	US\$19.832	ICER < 0	US\$6.610	US\$19.832
2.2	US\$4	US\$7	US\$13	US\$6	US\$8	US\$14
2.8	US\$16	US\$22	US\$35	US\$20	US\$27	US\$45

5.4 Custo-Efetividade da Vacinação na América Latina

O modelo descrito anteriormente foi parametrizado para dados populacionais de 18 países da América Latina. Para isto foram extraídos dados de diversos trabalhos como Durham et al. (2018), de relatórios do Ministério da Saúde da Argentina, do site do governo francês, entre outros.

Neste trabalho (Shoukat et al., 2018b), a probabilidade de transmissão foi calibrada utilizando dados do número de indivíduos infectados nos surtos de 2015-2017 (Zhang et al., 2017; United Nations Development Programme, 2017; Colón-González et al., 2017). Foi suposto que as infecções assintomáticas possuíam a mesma transmissibilidade das infecções sintomáticas ($\alpha = 1$), e que não há redução da probabilidade de transmissão devido à prevenção (para casos sintomáticos, $\gamma = 1$). O PIB anual per capita de cada país foi calculado com base na média dos anos de 2015 e 2016.

Os resultados mostram que o menor valor por dose para o qual a vacina tem 90% de chance de redução de gastos é na Costa Rica, com preço de US\$17; e o maior valor está no Panamá, US\$52. Dado W como um PIB anual per capita do respectivo país por DALY evitado, o menor valor por dose para o qual a vacina é altamente custo-efetiva é dado na Costa Rica, US\$28; e o maior valor, na Guiana Francesa, US\$85.

Aqui, dá-se uma atenção especial para os resultados obtidos para o Brasil. Para uma imunidade de rebanho de 18% (R_0 estimado de 2,8), a vacinação mostra-se redutora de custos se a dose tem valor menor ou igual a US\$35; altamente custo-efetiva, se tem valor menor ou igual a US\$52; e custo-efetiva até US\$79. Este resultado, e de todos os outros países analisados, podem ser verificados na Figura 27.

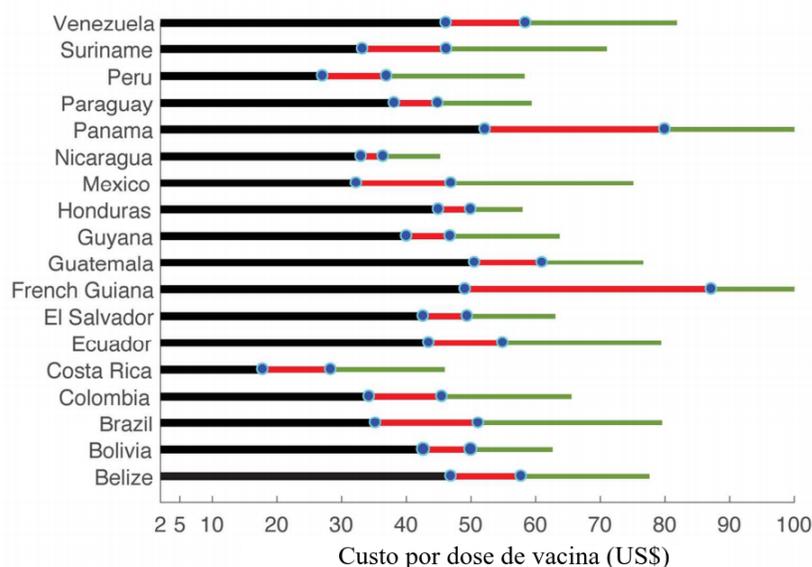


Figura 27: Intervalos de preço por dose de vacina para os quais a vacinação é redutora de custos (preto), altamente custo-efetiva (vermelho), e custo-efetiva (verde), para os países estudados. Extraída de Shoukat et al. (2018b).

5.5 Considerações Finais

Supondo a existência de uma vacina contra o vírus da Zika, a qual pode ser ministrada em mulheres grávidas e sem efeitos adversos na população, o modelo proposto mostra-se uma ferramenta útil para o cálculo da viabilidade econômica da aplicação de uma vacina contra Zika visando prevenir doenças crônicas decorrentes das infecções.

Os resultados mostram que para um $R_0 = 2,8$, a vacina tende a reduzir os custos com despesas médicas, mesmo para preços elevados por dose ministrada. No Brasil, por exemplo, em que existe um Sistema Único de Saúde, responsável por uma saúde “universal e gratuita”, o governo pode economizar gastos com tratamento das doenças crônicas por consequência de epidemias de Zika, se a vacina puder ser ministrada a um custo de no máximo US\$35 por dose. Este valor pode chegar a US\$79 se o governo tiver a intenção de gastar até três vezes o valor do PIB anual

per capita para salvar um ano de vida da população.

Como limitações do modelo citamos (i) a consideração parceiros sexuais formados de maneira monogâmica e heterossexual; e (ii) a suposição que a transmissão sexual acontece por um curto período de tempo (uma semana), sendo que existem relatos de que o vírus pode ser encontrado nos fluidos corporais durante meses (Atkinson et al., 2017).

A análise econômica aqui apresentada é bem conservadora, pois não considera outras desordens que podem ser agravadas pela infecção; os custos indiretos gerados pela microcefalia e GBS, como o transporte necessário para tratamento; os anos de vida perdidos devido a GBS; e nem a perda de produtividade do indivíduo incapaz, ou de indivíduos próximos que tenham que cuidar dele. Estes fatores somados, tornariam a vacinação ainda mais custo-efetiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 2014 CANADIAN COMMUNITY HEALTH SURVEY, 2018. <http://infobase.phac-aspc.gc.ca:9600/PHAC/dimensionMembers.jsp?l=en&rep=i3212B12F133F4CE88AD13DB60CA37237&#>, acessado em 16 de março de 2018.
- AGATA, E. M. C.; MAGAL, P.; OLIVIER, D.; RUAN, S.; WEBB, G. F. Modeling antibiotic resistance in hospitals: The impact of minimizing treatment duration. **Journal of Theoretical Biology**, v.249, p.487–499, 2007.
- ALFARO-MURILLO, J. A.; PARPIA, A. S.; FITZPATRICK, M. C.; TAMAGNAN, J. A.; MEDLOCK, J.; NDEFFO-MBAH, M. L.; FISH, D.; ÁVILA-AGÜERO, M. L.; MARÍN, R.; KO, A. I.; ET AL. A cost-effectiveness tool for informing policies on Zika virus control. **PLoS neglected tropical diseases**, v.10, n.5, p.e0004743, 2016.
- ALLEGIANZI, B.; NEJAD, S. B.; COMBESCURE, C.; GRAAFMANS, W.; ATTAR, H.; DONALDSON, L.; PITTET, D. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v.377, n.9761, p.228–241, 2011.
- ANDREW, M. K.; SHINDE, V.; YE, L.; HATCHETTE, T.; HAGUINET, F.; DOS SANTOS, G.; MCELHANEY, J. E.; AMBROSE, A.; BOIVIN, G.; BOWIE, W.; ET AL. The importance of frailty in the assessment of influenza vaccine effectiveness against influenza-related hospitalization in elderly people. **The Journal of infectious diseases**, v.216, n.4, p.405–414, 2017.
- ANVISA, 2010. <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/legislacao>, acessado em 6 de fevereiro de 2016.

ATKINSON, B.; THORBURN, F.; PETRIDOU, C.; BAILEY, D.; HEWSON, R.; SIMPSON, A. J.; BROOKS, T. J.; AARONS, E. J. Presence and persistence of Zika virus RNA in semen, United Kingdom, 2016. **Emerging infectious diseases**, v.23, n.4, p.611, 2017.

BARABÁSI, A.-L.; ALBERT, R. Emergence of scaling in random networks. **science**, v.286, n.5439, p.509–512, 1999.

BARBOSA, G. L.; DONALÍSIO, M.; STEPHAN, C.; LOURENÇO, R. W.; ANDRADE, V. R.; ARDUINO, M. B.; DE LIMA, V. L. C. Spatial Distribution of the Risk of Dengue and the Entomological Indicators in Sumaré, State of São Paulo, Brazil. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v.8, n.5, 2014.

BAROUCH, D. H.; THOMAS, S. J.; MICHAEL, N. L. Prospects for a Zika virus vaccine. **Immunity**, v.46, n.2, p.176–182, 2017.

BARRAT, A.; BARTHÉLEMY, M.; VESPIGNANI, A. **Dynamical Processes on Complex Networks**. Cambridge: M. Cambridge University Press, 2008. 347p.

BAYHAM, J.; KUMINOFF, N. V.; GUNN, Q.; FENICHEL, E. P. Measured voluntary avoidance behaviour during the 2009 A/H1N1 epidemic. **Proc. R. Soc. B**, v.282, n.1818, p.20150814, 2015.

BELONGIA, E. A.; SIMPSON, M. D.; KING, J. P.; SUNDARAM, M. E.; KELLEY, N. S.; OSTERHOLM, M. T.; MCLEAN, H. Q. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. **The Lancet Infectious Diseases**, v.16, n.8, p.942–951, 2016.

BEREKET, W.; HEMALATHA, K.; GETENET, B.; WONDWOSSEN, T.; SOLOMON, A.; ZEYNUDIN, A.; KANNAN, S. Update on bacterial nosocomial infections. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v.16, n.8, p.1039–44, 2012.

BIGGERSTAFF, M.; CAUCHEMEZ, S.; REED, C.; GAMBHIR, M.; FINELLI, L. Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza:

a systematic review of the literature. **BMC infectious diseases**, v.14, n.1, p.480, 2014.

BOWONG, S.; DUMONT, Y.; TEWA, J. J. A patchy model for chikungunya-like diseases. **Biomath**, v.2, n.1, p.1307237, 2013.

CARIBONI, J.; GATELLI, D.; LISKA, R.; SALTELLI, A. The role of sensitivity analysis in ecological modelling. **Ecological modelling**, v.203, n.1-2, p.167–182, 2007.

CHAMPREDON, D.; NAJAFI, M.; LASKOWSKI, M.; CHIT, A.; MOGHADAS, S. M. Individual movements and contact patterns in a Canadian long-term care facility. **AIMS public health**, v.5, n.2, p.111, 2018.

CHOI, J. H.; KIM, Y.; CHOE, S.; LEE, S. Assessment of the Intensive Countermeasures in the 2009 Pandemic Influenza in Korea. **Osong public health and research perspectives**, v.5, n.2, p.101–107, 2014.

CHOWELL, G.; HINCAPIE-PALACIO, D.; OSPINA, J.; PELL, B.; TARIQ, A.; DAHAL, S.; MOGHADAS, S.; SMIRNOVA, A.; SIMONSEN, L.; VIBOUD, C. Using phenomenological models to characterize transmissibility and forecast patterns and final burden of Zika epidemics. **PLoS currents**, v.8, 2016.

CNES, 2016. <http://cnes.datasus.gov.br/>, acessado em 6 de de fevereiro de 2016.

COLÓN-GONZÁLEZ, F. J.; PERES, C. A.; SÃO BERNARDO, C. S.; HUNTER, P. R.; LAKE, I. R. After the epidemic: Zika virus projections for Latin America and the Caribbean. **PLoS neglected tropical diseases**, v.11, n.11, p.e0006007, 2017.

COMMITTEE, N. V. A. Strategies to achieve the healthy people 2020 annual influenza vaccine coverage goal for health-care personnel: recommendations from the national vaccine advisory committee. **Public Health Reports**, v.128, n.1, p.7–25, 2013.

CORI, A.; VALLERON, A.; CARRAT, F.; TOMBA, G. S.; THOMAS, G.; BOËLLE, P. Estimating influenza latency and infectious period durations using viral excretion data. **Epidemics**, v.4, n.3, p.132–138, 2012.

COURA, J. R. **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

DECKARD, D. T. Male-to-male sexual transmission of Zika virus—Texas, January 2016. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v.65, 2016.

DEVLEESSCHAUWER, B.; HAVELAAR, A. H.; MAERTENS DE NOORDHOUT, C.; HAAGSMA, J. A.; PRAET, N.; DORNY, P.; DUCHATEAU, L.; TORGERSON, P. R.; VAN OYEN, H.; SPEYBROECK, N. Calculating disability-adjusted life years to quantify burden of disease. **Int. J. Public Health**, v.59, n.3, p.565–569, 2014.

DIEKMANN, O.; HEESTERBEEK, J. A. P. **Mathematical epidemiology of infectious diseases: model building, analysis and interpretation**. John Wiley & Sons, 2000. 5v.

DIRECCION DE EPIDEMIOLOGÍA Y DEMOGRAFÍA. Estimación del número de gestantes en Colombia, 2013. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GC/FI/1.2%20Estimaciones%20GestantesNacimientos.pdf>, acessado em 15 de novembro de 2017.

DONKER, T.; WALLINGA, J.; SLACK, R.; GRUNDMANN, H. Hospital networks and the dispersal of hospital-acquired pathogens by patient transfer. **PLoS One**, v.7, n.4, p.e35002, 2012.

VAN DEN DRIESSCHE, P.; WATMOUGH, J. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. **Mathematical biosciences**, v.180, n.1-2, p.29–48, 2002.

DUFFY, M. R.; CHEN, T.-H.; HANCOCK, W. T.; POWERS, A. M.; KOOL, J. L.; LANCIOTTI, R. S.; PRETRICK, M.; MARFEL, M.; HOLZBAUER, S.; DUBRAY, C.; ET AL. Zika virus outbreak on Yap Island, federated states of Micronesia. **New England Journal of Medicine**, v.360, n.24, p.2536–2543, 2009.

DURBIN, A.; WILDER-SMITH, A. An update on Zika vaccine developments. **Expert review of vaccines**, v.16, n.8, p.781–787, 2017.

DURHAM, D. P.; FITZPATRICK, M. C.; NDEFFO-MBAH, M. L.; PARPIA, A. S.; MICHAEL, N. L.; GALVANI, A. P. Evaluating Vaccination Strategies for Zika Virus in the Americas. **Annals of internal medicine**, v.168, n.9, p.621–630, 2018.

EARN, D. J.; ANDREWS, P. W.; BOLKER, B. M. Population-level effects of suppressing fever. **Proc. R. Soc. B**, v.281, n.1778, p.20132570, 2014.

EARN, D. J.; HE, D.; LOEB, M. B.; FONSECA, K.; LEE, B. E.; DUSHOFF, J. Effects of school closure on incidence of pandemic influenza in Alberta, Canada. **Annals of internal medicine**, v.156, n.3, p.173–181, 2012.

ESTEVA, L.; VARGAS, C. Coexistence of different serotypes of dengue virus. **Journal of Mathematical Biology**, v.46, n.1, p.31–47, 2003.

FENICHEL, E. P.; CASTILLO-CHAVEZ, C.; CEDDIA, M. G.; CHOWELL, G.; PARRA, P. A. G.; HICKLING, G. J.; HOLLOWAY, G.; HORAN, R.; MORIN, B.; PERRINGS, C.; ET AL. Adaptive human behavior in epidemiological models. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.108, n.15, p.6306–6311, 2011.

FERDINANDS, J. M.; FRY, A. M.; REYNOLDS, S.; PETRIE, J. G.; FLANNERY, B.; JACKSON, M. L.; BELONGIA, E. A. Intraseason waning of influenza vaccine protection: evidence from the US Influenza Vaccine Effectiveness Network, 2011–2012 through 2014–2015. **Clinical Infectious Diseases**, v.64, n.5, p.544–550, 2017.

FIGLIORE, A. E.; SHAY, D. K.; BRODER, K.; ISKANDER, J. K.; UYEKI, T. M.; MOOTREY, G.; BRESEE, J. S.; COX, N. J. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. **Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports**, v.58, n.8, p.1–52, 2009.

FISHER, R. A. **The design of experiments..** Oliver & Boyd, 1935.

GANCZAREK, W. Finite size effects in epidemic spreading: the problem of overpopulated systems. **Open Physics**, v.11, n.12, p.1662–1673, 2013.

GRASSBERGER, P.; DE LA TORRE, A. Reggeon field theory (Schlöggl's first model) on a lattice: Monte Carlo calculations of critical behaviour. **Annals of Physics**, v.122, n.2, p.373–396, 1979.

GRAVEL, D.; GUICHARD, F.; LOREAU, M.; MOUQUET, N. Source and sink dynamics in meta-ecosystems. **Ecology**, v.91, n.7, p.2172–2184, 2010.

GRUNDMANN, H.; HORI, S.; WINTER, B.; TAMI, A.; AUSTIN, D. J. Risk factors for the transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an adult intensive care unit: fitting a model to the data. **The Journal of infectious diseases**, v.185, n.4, p.481–488, 2002.

GUIMERÀ, R.; SALES-PARDO, M.; AMARAL, L. A. N. Module identification in bipartite and directed networks. **Physical Review E**, v.76, n.3, p.036102, 2007.

HERBENICK, D.; REECE, M.; SCHICK, V.; SANDERS, S. A.; DODGE, B.; FORTENBERRY, J. D. Sexual behaviors, relationships, and perceived health status among adult women in the United States: results from a national probability sample. **The journal of sexual medicine**, v.7, p.277–290, 2010.

HONEIN, M. A.; DAWSON, A. L.; PETERSEN, E. E.; JONES, A. M.; LEE, E. H.; YAZDY, M. M.; AHMAD, N.; MACDONALD, J.; EVERT, N.; BINGHAM, A.;

ET AL. Birth defects among fetuses and infants of US women with evidence of possible Zika virus infection during pregnancy. **Jama**, v.317, n.1, p.59–68, 2017.

JIANG, L.; NG, H.; HO, H.; LEO, Y.; PREM, K.; COOK, A.; CHEN, M. Contacts of healthcare workers, patients and visitors in general wards in Singapore. **Epidemiology & Infection**, v.145, n.14, p.3085–3095, 2017.

JOHANSSON, M. A.; MIER-Y TERAN-ROMERO, L.; REEFHUIS, J.; GILBOA, S. M.; HILLS, S. L. Zika and the risk of microcephaly. **New England Journal of Medicine**, v.375, n.1, p.1–4, 2016.

KARKADA, U. H.; ADAMIC, L. A.; KAHN, J. M.; IWASHYNA, T. J. Limiting the spread of highly resistant hospital-acquired microorganisms via critical care transfers: a simulation study. **Intensive care medicine**, v.37, n.10, p.1633, 2011.

KEELING, M. J.; ROHANI, P. **Modeling infectious diseases in humans and animals**. Princeton: Editora Princeton University Press, 2008.

KHAN, H. A.; AHMAD, A.; MEHBOOB, R. Nosocomial infections and their control strategies. **Asian pacific journal of tropical biomedicine**, v.5, n.7, p.509–514, 2015.

KRAUER, F.; RIESEN, M.; REVEIZ, L.; OLADAPO, O. T.; MARTÍNEZ-VEGA, R.; PORGO, T. V.; HAEFLIGER, A.; BROUTET, N. J.; LOW, N.; GROUP, W. Z. C. W.; ET AL. Zika virus infection as a cause of congenital brain abnormalities and Guillain–Barré syndrome: systematic review. **PLoS medicine**, v.14, n.1, p.e1002203, 2017.

LADHANI, S. N.; O’CONNOR, C.; KIRKBRIDE, H.; BROOKS, T.; MORGAN, D. Outbreak of Zika virus disease in the Americas and the association with microcephaly, congenital malformations and Guillain–Barré syndrome. **Archives of disease in childhood**, v.101, n.7, p.600–602, 2016.

LASKOWSKI, M.; MOGHADAS, S. M. A general framework for agent-based modelling with applications to infectious disease dynamics. In: World Scientific, 2014. **BIOMAT 2013: International Symposium on Mathematical and Computational Biology**; resumos. , 2014. 318–339.

LASKOWSKI, M.; XIAO, Y.; CHARLAND, N.; MOGHADAS, S. Strategies for early vaccination during novel influenza outbreaks. **Scientific reports**, v.5, p.18062, 2015.

LI, R.; SIMMONS, K. B.; BERTOLLI, J.; RIVERA-GARCIA, B.; COX, S.; ROMERO, L.; KOONIN, L. M.; VALENCIA-PRADO, M.; BRACERO, N.; JAMIESON, D. J.; ET AL. Cost-effectiveness of increasing access to contraception during the Zika virus outbreak, Puerto Rico, 2016. **Emerging infectious diseases**, v.23, n.1, p.74, 2017.

LLOYD, A. L.; MAY, R. M. How Viruses Spread Among Computers and People. **Science (80-.)**, v.292, n.5520, p.1316–1317, 2001.

LÓPEZ-GARCÍA, M.; KYPRAIOS, T. A unified stochastic modelling framework for the spread of nosocomial infections. **Journal of The Royal Society Interface**, v.15, n.143, p.20180060, 2018.

MARINO, S.; HOGUE, I. B.; RAY, C. J.; KIRSCHNER, D. E. A methodology for performing global uncertainty and sensitivity analysis in systems biology. **Journal of theoretical biology**, v.254, n.1, p.178–196, 2008.

MASUDA, N.; KONNO, N. Multi-State Epidemic Processes on Complex Networks. **Journal of Theoretical Biology**, v.243, p.64–75, 2006.

MELEGARO, A.; DEL FAVA, E.; POLETTI, P.; MERLER, S.; NYAMUKAPA, C.; WILLIAMS, J.; GREGSON, S.; MANFREDI, P. Social contact structures and time use patterns in the Manicaland Province of Zimbabwe. **PloS one**, v.12, n.1, p.e0170459, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018. <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet/epidemiologicas-e-morbidade>, acessado em 20 de outubro de 2018.

MOGHADAS, S. M.; SHOUKAT, A.; ESPINDOLA, A. L.; PEREIRA, R. S.; ABDIRIZAK, F.; LASKOWSKI, M.; VIBOUD, C.; CHOWELL, G. Asymptomatic transmission and the dynamics of Zika infection. **Scientific Reports**, v.7, n.1, p.5829, 2017.

MORETTIN, P. A.; BUSSAB, W. O. **Estatística básica**. Editora Saraiva, 2017.

MOSSONG, J.; HENS, N.; JIT, M.; BEUTELS, P.; AURANEN, K.; MIKO-LAJCZYK, R.; MASSARI, M.; SALMASO, S.; TOMBA, G. S.; WALLINGA, J.; ET AL. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. **PLoS medicine**, v.5, n.3, p.e74, 2008.

MURRAY, C. J.; LOPEZ, A. D.; ORGANIZATION, W. H.; ET AL. **The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020: summary**. Geneva: World Health Organization, 1996.

MURRAY, N. E. A.; QUAM, M. B.; WILDER-SMITH, A. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. **Clin. Epidemiol.**, v.5, p.299–309, 2013.

NAJAFI, M.; LASKOWSKI, M.; DE BOER, P. T.; WILLIAMS, E.; CHIT, A.; MOGHADAS, S. M. The Effect of Individual Movements and Interventions on the Spread of Influenza in Long-Term Care Facilities. **Medical Decision Making**, v.37, n.8, p.871–881, 2017.

NEWMAN, M. E.; GIRVAN, M. Finding and evaluating community structure in networks. **Physical review E**, v.69, n.2, p.026113, 2004.

NORDMANN, P.; POIREL, L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. **Clinical microbiology and infection**, v.20, n.9, p.821–830, 2014.

PANCHAUD, A.; STOJANOV, M.; AMMERDORFFER, A.; VOUGA, M.; BAUD, D. Emerging role of Zika virus in adverse fetal and neonatal outcomes. **Clinical microbiology reviews**, v.29, n.3, p.659–694, 2016.

PASTOR-SATORRAS, R.; VESPIGNANI, A. Epidemic dynamics and endemic states in complex networks. **Phys. Rev. E**, v.63, p.066117, 2001a.

PASTOR-SATORRAS, R.; VESPIGNANI, A. Epidemic spreading in scale-free networks. **Physical review letters**, v.86, n.14, p.3200, 2001b.

PAULES, C. I.; SULLIVAN, S. G.; SUBBARAO, K.; FAUCI, A. S. Chasing seasonal influenza—The need for a universal influenza vaccine. **New England Journal of Medicine**, v.378, n.1, p.7–9, 2018.

PINHO, S. T. R.; FERREIRA, C. P.; ESTEVA, L.; BARRETO, F. R.; SILVA, V. C. M.; TEIXEIRA, M. G. L. Modelling the dynamics of dengue real epidemics. **Philosophical Transactions - Royal Society. Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v.368, p.1–15, 2010.

PLEMMONS, R. M-matrix characterizations.I—nonsingular M-matrices. **Linear Algebra and its Applications**, v.18, n.2, p.175 – 188, 1977.

PUTNAM, J. L.; SCOTT, T. W. Blood-feeding behavior of dengue-2 virus-infected *Aedes aegypti*. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v.52, n.3, p.225–227, 1995.

RAJARAMAN, R.; SUN, Z.; SUNDARAM, R.; VULLIKANTI, A. K. S. Network effects of risk behavior change following prophylactic interventions. **PloS one**, v.8, n.8, p.e64653, 2013.

RAMOS, M. D. A.; CRUZ, L.; KISHIMA, V.; POLLARA, W.; LIRA, A.; COUTTOLENC, B. Avaliação de desempenho de hospitais que prestam atendimento pelo sistema público de saúde, Brasil. **Rev Saúde Pública**, v.49, n.43, p.1–10, 2015.

RECKER, M.; BLYUSS, K. B.; SIMMONS, C. P.; HIEN, T. T.; WILLS, B.; FARRAR, J. Immunological Serotype Interactions and Their Effect on the Epidemiological Pattern of Dengue. **Proceeding of the Royal Society B**, v.276, p.2541–2548, 2009.

REECE, M.; HERBENICK, D.; SCHICK, V.; SANDERS, S. A.; DODGE, B.; FORTENBERRY, J. D. Sexual behaviors, relationships, and perceived health among adult men in the United States: results from a national probability sample. **The journal of sexual medicine**, v.7, p.291–304, 2010.

REIBER, C.; SHATTUCK, E. C.; FIORE, S.; ALPERIN, P.; DAVIS, V.; MOORE, J. Change in human social behavior in response to a common vaccine. **Annals of epidemiology**, v.20, n.10, p.729–733, 2010.

REYNOLDS, M. R.; JONES, A. M.; PETERSEN, E. E.; LEE, E. H.; RICE, M. E.; BINGHAM, A.; ELLINGTON, S. R.; EVERT, N.; REAGAN-STEINER, S.; ODUYEBO, T.; ET AL. Vital signs: update on Zika virus–associated birth defects and evaluation of all US infants with congenital Zika virus exposure—US Zika Pregnancy Registry, 2016. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v.66, n.13, p.366, 2017.

RODRIGUEZ, R. C.; GALERA-GELVEZ, K.; YESCAS, J. G. L.; RUEDA-GALLARDO, J. A. Costs of dengue to the health system and individuals in Colombia from 2010 to 2012. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v.92, n.4, p.709–714, 2015.

ROSS, R. **The prevention of malaria**. John Murray; London, 1911.

SAENZ, R. A.; QUINLIVAN, M.; ELTON, D.; MACRAE, S.; BLUNDEN, A. S.; MUMFORD, J. A.; DALY, J. M.; DIGARD, P.; CULLINANE, A.; GRENFELL, B. T.; ET AL. Dynamics of influenza virus infection and pathology. **Journal of virology**, v.84, n.8, p.3974–3983, 2010.

SALOMON, J. A.; HAAGSMA, J. A.; DAVIS, A.; DE NOORDHOUT, C. M.; POLINDER, S.; HAVELAAR, A. H.; CASSINI, A.; DEVLEESSCHAUWER, B.; KRETZSCHMAR, M.; SPEYBROECK, N.; ET AL. Disability weights for the Global Burden of Disease 2013 study. **The Lancet Global Health**, v.3, n.11, p.e712–e723, 2015.

SARAMÄKI, J.; KASKI, K. Modelling development of epidemics with dynamic small-world networks. **Journal of Theoretical Biology**, v.234, n.3, p.413 – 421, 2005.

SEALE, H.; HEYWOOD, A. E.; MCLAWS, M.-L.; WARD, K. F.; LOWBRIDGE, C. P.; VAN, D.; MACINTYRE, C. R. Why do I need it? I am not at risk! Public perceptions towards the pandemic (H1N1) 2009 vaccine. **BMC infectious diseases**, v.10, n.1, p.99, 2010.

SHAW, L. B.; SCHWARTZ, I. B. Fluctuating epidemics on adaptive networks. **Physical Review E**, v.77, n.6, p.066101, 2008.

SHOUKAT, A.; VILCHES, T.; MOGHADAS, S. Cost-effectiveness of a potential Zika vaccine candidate: A case study for Colombia. **BMC Med.**, v.16, n.1, p.1–10, 2018a.

SHOUKAT, A.; VILCHES, T. N.; MOGHADAS, S. Cost-effectiveness of a prophylactic Zika vaccine in the Americas, 2018b. Submetido em junho de 2018.

SILVA, S.; FERREIRA, J.; MARTINS, M. Epidemic Spreading in a Scale-Free Network of Regular Lattices. **Physica A**, v.377, p.689–697, 2007.

SIMONSEN, L.; CLARKE, M. J.; WILLIAMSON, G. D.; STROUP, D. F.; ARDEN, N. H.; SCHONBERGER, L. B. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. **American Journal of Public Health**, v.87, n.12, p.1944–1950, 1997, pMID: 9431281.

SIMONSEN, L.; FUKUDA, K.; SCHONBERGER, L. B.; COX, N. J. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. **The Journal of infectious diseases**, v.181, n.3, p.831–837, 2000.

SKOWRONSKI, D. M.; CHAMBERS, C.; DE SERRES, G.; DICKINSON, J. A.; WINTER, A.-L.; HICKMAN, R.; CHAN, T.; JASSEM, A. N.; DREWS, S. J.; CHAREST, H.; ET AL. Early season co-circulation of influenza A (H3N2) and B (Yamagata): interim estimates of 2017/18 vaccine effectiveness, Canada, January 2018. **Eurosurveillance**, v.23, n.5, 2018.

SPRINGBORN, M.; CHOWELL, G.; MACLACHLAN, M.; FENICHEL, E. P. Accounting for behavioral responses during a flu epidemic using home television viewing. **BMC infectious diseases**, v.15, n.1, p.21, 2015.

STYER, L. M.; CAREY, J. R.; WANG, J.-L.; SCOTT, T. W. Mosquitoes do senesce: departure from the paradigm of constant mortality. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v.76, n.1, p.111–117, 2007.

THOMPSON, W. W.; WEINTRAUB, E.; DHANKHAR, P.; CHENG, P.-Y.; BRAMMER, L.; MELTZER, M. I.; BRESEE, J. S.; SHAY, D. K. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. **Influenza and other respiratory viruses**, v.3, n.1, p.37–49, 2009.

TRIPP, R. A.; ROSS, T. M. Development of a Zika vaccine, 2016.

TRPIS, M.; HAUSERMANN, W. Dispersal and other population parameters of *Aedes aegypti* in an African village and their possible significance in epidemiology of vector-borne diseases. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v.35, n.6, p.1263–1279, 1986.

UNITED NATIONS DEVELOPMENT PROGRAMME. A Socio-economic Impact Assessment of the Zika Virus in Latin America and the Caribbean: with a focus on Brazil, Colombia and Suriname, 2017.

<http://www.undp.org/content/undp/en/home/librarypage/hiv-aids/a-socio-economic-impact-assessment-of-the-zika-virus-in-latin-am.html>, acessado em 18 de novembro de 2017.

UNITED NATIONS STATISTICS DIVISION-DEMOGRAPHIC AND SOCIAL STATISTICS., 2016. <http://unstats.un.org/unsd/demographic/products/dyb/dyb2.htm>.

VENTURI, G.; ZAMMARCHI, L.; FORTUNA, C.; REMOLI, M. E.; BENEDETTI, E.; FIORENTINI, C.; TROTTA, M.; RIZZO, C.; MANTELLA, A.; REZZA, G.; ET AL. An autochthonous case of Zika due to possible sexual transmission, Florence, Italy, 2014. **Eurosurveillance**, v.21, n.8, 2016.

VILCHES, T.; BONESSO, M.; GUERRA, H.; FORTALEZA, C.; PARK, A.; FERREIRA, C. The role of intra and inter-hospital patient transfer in the dissemination of healthcare-associated multidrug-resistant pathogens. **Epidemics**, 2019a.

VILCHES, T. N.; ESTEVA, L.; FERREIRA, C. P. Disease persistence and serotype coexistence: an expect feature of human mobility, 2019b. Aceito em fevereiro de 2019 (Applied Mathematics and Computation).

VILCHES, T. N.; JABERI-DOURAKI, M.; MOGHADAS, S. M. Risk of influenza infection with low vaccine effectiveness: the role of avoidance behaviour. **Epidemiology & Infection**, v.147, p.e75, 2019c.

WALLINGA, J.; TEUNIS, P.; KRETZSCHMAR, M. Using data on social contacts to estimate age-specific transmission parameters for respiratory-spread infectious agents. **American journal of epidemiology**, v.164, n.10, p.936–944, 2006.

WATTS, D.; STROGATZ, S. Collective dynamics of ‘small-world’ networks. **Letters to Nature**, v.393, p.440–442, 1998.

WHO. Zika situation report, 2016. <https://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/11-august-2016/en/>, acessado em 5 de dezembro de 2017.

WHO/UNICEF. ZikaVirus (ZIKV) Vaccine Target Product Profile (TPP): Vaccine to protect against congenital Zika syndrome for use during, 2017. http://www.who.int/immunization/research/development/WHO_UNICEF_Zikavac_TPP_Feb2017.pdf, acessado em 5 de dezembro de 2017.

WORBY, C. J.; CHAVES, S. S.; WALLINGA, J.; LIPSITCH, M.; FINELLI, L.; GOLDSTEIN, E. On the relative role of different age groups in influenza epidemics. **Epidemics**, v.13, p.10–16, 2015.

WUNSCH, H.; ANGUS, D. C.; HARRISON, D. A.; LINDE-ZWIRBLE, W. T.; ROWAN, K. M. Comparison of medical admissions to intensive care units in the United States and United Kingdom. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v.183, n.12, p.1666–1673, 2011.

YANG, H. M.; FERREIRA, C. P. Assessing the effects of vector control on dengue transmission. **Applied Mathematics and Computation**, v.198, p.401–413, 2008.

ZANETTE, D. H.; RISAU-GUSMÁN, S. Infection spreading in a population with evolving contacts. **Journal of biological physics**, v.34, n.1-2, p.135–148, 2008.

ZHANG, Q.; SUN, K.; CHINAZZI, M.; Y PIONTTI, A. P.; DEAN, N. E.; ROJAS, D. P.; MERLER, S.; MISTRY, D.; POLETTI, P.; ROSSI, L.; ET AL. Spread of Zika virus in the Americas. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 2017.

ZIMLICHMAN, E.; HENDERSON, D.; TAMIR, O.; FRANZ, C.; SONG, P.; YAMIN, C. K.; KEOHANE, C.; DENHAM, C. R.; BATES, D. W. Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. **JAMA internal medicine**, v.173, n.22, p.2039–2046, 2013.