

**MODELOS BASEADOS EM INDIVÍDUOS COM REDES
COMPLEXAS PARA DOENÇAS INFECCIOSAS**

EDUARDO RIBEIRO PINTO

Tese apresentada à Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para ob-
tenção do título de Doutor em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Março – 2022

**MODELOS BASEADOS EM INDIVÍDUOS COM REDES
COMPLEXAS PARA DOENÇAS INFECCIOSAS**

EDUARDO RIBEIRO PINTO

Orientadora: Prof^a. Dr^a. **Andriana Susana Lopes de Oliveira Campanharo**

Coorientador: Prof. Dr. **Erivelton Geraldo Nepomuceno**

Tese apresentada à Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para ob-
tenção do título de Doutor em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Março – 2022

Ficha Catalográfica

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Pinto, Eduardo Ribeiro.

Modelo baseado em indivíduos com redes complexas para
doenças infecciosas / Eduardo Ribeiro Pinto. - Botucatu,
2022

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

Orientador: Andriana Susana Lopes de Oliveira
Campanharo

Coorientador: Erivelton Geraldo Nepomuceno

Capes: 90194000

1. Doenças transmissíveis. 2. Processos estocásticos.
3. Modelos matemáticos. 4. Biometria.

Palavras-chave: Doenças infecciosas; MBI; Modelos
compartimentais; Redes complexas.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE EDUARDO RIBEIRO PINTO, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA, DO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 25 dias do mês de fevereiro do ano de 2022, às 14:00 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de EDUARDO RIBEIRO PINTO, intitulada **Modelo Baseado em Indivíduos com redes complexas para doenças infecciosas**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. ANDRIANA SUSANA LOPES DE OLIVEIRA CAMPANHARO (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Departamento de Bioestatística Biologia Vegetal Parasitologia e Zoologia / Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP, Prof. Dr. FERNANDO LUIZ PIO DOS SANTOS (Participação Virtual) do(a) Departamento de Bioestatística Biologia Vegetal Parasitologia e Zoologia / Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP, Prof. Dr. MÁRCIO JÚNIOR LACERDA (Participação Virtual) do(a) Departamento de Engenharia Elétrica / Universidade Federal de São João Del-Rei, Prof. Dr. FERNANDO MANUEL RAMOS (Participação Virtual) do(a) Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais / INPE, Prof. Dr. MARCOS XAVIER SILVA (Participação Virtual) do(a) Departamento de Medicina Veterinária Preventiva / Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Após a exposição pelo doutorando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: aprovado. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. ANDRIANA SUSANA LOPES DE OLIVEIRA CAMPANHARO

A Matemática é como um moinho
de café que mói admiravelmente o
que se lhe dá para moer, mas não
devolve outra coisa senão o que se
lhe deu.

Faraday

Dedico este trabalho a Deus e a toda minha família que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

Agradecimentos

Agradeço a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a conclusão deste trabalho, especialmente:

Aos meus pais, Paulo e Luzia, ao meu irmão Leonardo, minha cunhada Lilian e a todos da minha família por toda força, carinho e incentivo.

A minha orientadora Dra. Andriana Susana Lopes de Oliveira Campanharo e meu coorientador Dr. Erivelton Geraldo Nepomuceno, pela oportunidade de pesquisa, orientação, paciência, incentivo, apoio e compreensão durante esses anos.

À banca examinadora deste trabalho, Dr. Márcio Júnior Lacerda, Dr. Fernando Manuel Ramos, Dr. Marcos Xavier Silva e Dr. Fernando Luiz Pio dos Santos pelas valiosas sugestões e comentários visando o aprimoramento deste trabalho.

À Fundação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Processo (88882.433353/2019-01) pelo apoio financeiro, que foi essencial para o desenvolvimento de toda a pesquisa realizada durante o doutorado.

Aos meus amigos Cledeir Barduco Junior, Arthur Bestana Bentivenha e Luiz Nishida que sempre me ajudaram na UNESP e me ensinaram muitas coisas sobre a Universidade.

Especial agradecimento a minha melhor amiga Jacqueline Domingues, pela paciência, atenção, força, amizade, enfim, por tornar meus dias sempre melhores.

Aos amigos especiais Felipe Teles, Marta Helena, Gabriela Colovati, Leandro Mar-

cucci, Juliana Gualberto, Lucas Ragiotto, Bethina Camargo, Felipe Camargo, Rodrigo Duron, Rafael Castanha, Luiz Fernando Bomtempo... e me desculpo pelos que possa ter esquecido.

Sumário

Página

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Estrutura do texto	3
2	FERRAMENTAS MATEMÁTICAS	3
2.1	Redes Complexas	3
2.1.1	Introdução histórica	3
2.1.2	Propriedades de redes complexas	6
2.1.2.1	Grau de conectividade	6
2.1.2.2	Densidade de conexões	7
2.1.2.3	Coefficiente de Agrupamento	7
2.1.2.4	Comprimento do menor caminho	8
2.1.2.5	Comprimento do Salto médio	9
2.1.2.6	Modularidade	9
2.1.3	Modelos de Redes Complexas	10
2.1.3.1	Modelo Aleatório	10
2.1.3.2	Modelo Mundo Pequeno	11

2.1.3.3	Modelo Livre de Escala	14
2.1.3.4	Modelo Modular	16
2.1.3.5	Modelo Hierárquico	18
2.2	Modelo Baseado em Indivíduos	20
2.2.1	Formulação Matemática	21
2.2.2	Algoritmo do MBI	23
3	IMPACTO TOPOLÓGICO DAS REDES NA PROPAGAÇÃO DE DOENÇAS INFECCIOSAS	26
3.1	Modelos Compartimentais	26
3.1.1	SIR	26
3.1.2	SIRV	27
3.2	Resultados	28
3.3	Conclusão	33
4	INFLUÊNCIA DA TOPOLOGIA DAS REDES DE CONTATOS NA DISSEMINAÇÃO DA TUBERCULOSE	33
4.1	Modelo Compartimental - SEI	34
4.2	Resultados	34
4.3	Conclusão	39
5	EPIGUI: INTERFACE GRÁFICA PARA SIMULAR EPIDEMIAS EM REDES COMPLEXAS	39
5.1	Modelos Compartimentais	40
5.1.1	SI	40
5.1.2	SIS	40
5.1.3	SIR	41
5.1.4	SIRS	41
5.1.5	SEIR	42
5.1.6	SEIRS	42

5.2	Reformulação do MBI	43
5.3	Principais elementos da interface	46
5.4	Exemplo	49
5.4.1	Modelo SEIR com assintomáticos e hospitalizados	49
5.4.2	Modelo SEIRD	53
5.5	Conclusão	56
6	CONTROLE ÓTIMO NA PROPAGAÇÃO DA BRUCELOSE BO-	
	VINA COM O USO DE REDES COMPLEXAS	57
6.1	Modelo Compartmental	59
6.2	Comparação entre o modelo original e com patches	63
6.3	Controle ótimo	64
6.3.1	Princípio máximo de Pontryagin	65
6.3.2	Solução Numérica	68
6.4	Resultados	69
6.5	Conclusão	73
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	74
8	TRABALHOS FUTUROS	75
	REFERÊNCIAS	76

Lista de Figuras

	Página
1 O problema das sete pontes de Königsberg. Representação de Euler por meio de um grafo para o problema. Fonte: (Rodrigues, 2007).	4
2 Representação de uma rede não direcionada e sua respectiva matriz de adjacência A (binária e simétrica) e lista L	5
3 Exemplificação para os valores de coeficiente de agrupamento calculados para o vértice em vermelho	7
4 (a) Exemplo de uma rede aleatória de Erdős e Rényi com 20 vértices e $p = 0,1$ e (b) a distribuição do grau de conectividade $P(k)$ para uma rede de Erdős e Rényi com 1.000 vértices e $p = 0,1$. Cada ponto no gráfico em (b) é a média aritmética dos valores de $P(k)$ sobre 10 redes.	12
5 (a) Exemplo de uma rede mundo pequeno de Watts e Strogatz com 15 vértices, $k = 2$ e $p = 0,1$ e (b) a distribuição do grau de conectividade $P(k)$ para uma rede de Watts e Strogatz com 1.000 vértices, $k = 50$ e $p = 0,1$. Cada ponto no gráfico em (b) é a média aritmética dos valores de $P(k)$ sobre 10 redes.	14
6 (a) Exemplo de rede livre de escala de Barabási e Albert com 20 vértices e $N_0 = 1$. (b) Distribuição do grau de conectividade $P(k)$ para uma rede de Barabási e Albert com 1.000 vértices e $N_0 = 10$ (b). Cada ponto no gráfico em (b) é a média aritmética dos valores de $P(k)$ sobre 10 redes.	16

7	(a) Exemplo de uma rede modular com 10 vértices e dois módulos. (b) Distribuição do grau de conectividade $P(k)$ para uma rede modular com $N = 1.000$, $M = 10$, $p = 0,1$ e $r = 0,95$. Cada ponto no gráfico em (b) é a média aritmética dos valores de $P(k)$ sobre 10 redes.	17
8	(a) Exemplo de uma rede hierárquica com $N = 20$, $b = 2$, $m = 3$, $\zeta = 3$ e $\lambda = 3$. (b) Distribuição do grau de conectividade $P(k)$ para uma rede hierárquica com $N = 1.000$, $b = 2$, $m = 49001$, $\zeta = 3$ e $\lambda = 3$. Cada ponto no gráfico em (b) é a média aritmética dos valores de $P(k)$ sobre 10 redes.	20
9	Fluxograma do MBI. Os estados 0, 1 e 2 correspondem aos indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados, respectivamente	24
10	Número de indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados em função do tempo para o modelo SIR (linhas pretas) e o número de indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados para 10 diferentes simulações do MBI com $t_f = 400$ em (a) uma epidemia ($\mathcal{R}_0 \approx 11,9$) e (b) não epidêmico ($\mathcal{R}_0 \approx 0,9$), respectivamente.	25
11	Número de indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados para o modelo SIR (linhas pretas) e o número de indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados para 10 diferentes simulações do MBI com $t_f = 400$ em (a) uma epidemia e (b) livre da doença, respectivamente.	28
12	Número de indivíduos suscetíveis, infectados, recuperados e vacinados para o modelo SIRV (linhas pretas) e o número de indivíduos suscetíveis, infectados, recuperados e vacinados para 10 diferentes simulações do MBI com $t_f = 400$ em (a) uma epidemia e (b) livre da doença, respectivamente.	29
13	Soluções do MBI (número médio de indivíduos infectados) com redes complexas para o modelo SIR (com vacinação) com $0 \leq p_v \leq 0,45$, $\Delta p_v = 0,01$ e $t_f = 6.000$, sobre 1.000 diferentes realizações.	31

14	Soluções do MBI (número médio de indivíduos infectados) com redes complexas para os modelos SIR (a) e SIRV (b) com $\gamma_{mbi} = 36$, $\beta_{mbi} = 0,05$, $\mu_{mbi} = 70$, $\Delta t = 0,1$, $t_f = 6.000$ e $p_v = 0,10$, sobre 1.000 diferentes realizações.	32
15	Número de indivíduos suscetíveis, expostos e infectados para o modelo SEI (linhas pretas) e o número médio de indivíduos suscetíveis, expostos e infectados para o MBI com $t_f = 500$ em (a) uma epidemia e (b) livre da doença, respectivamente.	35
16	Número de indivíduos infectados para o MBI com redes complexas no tempo $t_f = 20.000$ em função de $0,05 \leq \beta_{mbi} \leq 0,25$, com $\Delta\beta_{mbi} = 0,0008$, sobre 200 diferentes realizações.	38
17	Comparação das soluções das EDOs (linhas contínuas) e as soluções dos MBIs correspondentes (linhas tracejadas). As soluções dos MBIs são médias aritmética de 100 diferentes simulações dos modelos (a) SI, (b) SIS, (c) SIR, (d) SIRS, (e) SEIR e (f) SEIRS, com $t_f = 100$ ((a), (b), (c) e (d)) e $t_f = 10$ ((e) e (f)).	45
18	A interface EPIGUI. Nela, o usuário pode configurar o número de compartimentos, parâmetros e escrever o conjunto de equações correspondente.	46
19	(a) Número de indivíduos suscetíveis e infectados em função do tempo e (b) Disposição final da doença, onde cada vértice representa um indivíduo de acordo com seu estado epidemiológico.	48
20	A interface EPIGUI permite ao usuário calcular algumas medidas básicas da rede, cujos cálculos são baseados na referência apresentada.	48
21	Modelo SEIR com assintomáticos e hospitalizados - A população é dividida em 6 classes: suscetível (S), exposto(E), infectado (I), assintomático (A), hospitalizado(J) e recuperado (R).	49
22	Modelo SEIR com assintomáticos e hospitalizados - A população é dividida em 6 classes: suscetível (S), exposto(E), assintomático (A), infectado (I), hospitalizado(J) e recuperado (R).	50

23	Configuração do modelo SEAIJR em conjunto com a rede aleatória na interface EPIGUI.	52
24	(a) Número de indivíduos suscetíveis, expostos, assintomáticos, infectados, hospitalizados e recuperados em função do tempo e (b) Disposição final da doença, onde cada vértice representa um indivíduo de acordo com seu estado epidemiológico.	52
25	A interface EPIGUI permite ao usuário calcular algumas medidas básicas da rede, cujos cálculos são baseados na referência apresentada.	53
26	Modelo SEIR com assintomáticos e hospitalizados - A população é dividida em 6 classes: suscetível (S), exposto(E), infectado (I), assintomático (A), hospitalizado(J) e recuperado (R).	54
27	Configuração do modelo SEIRD em conjunto com a rede mundo pequeno na interface EPIGUI.	55
28	(a) Número de indivíduos suscetíveis, expostos, infectados, recuperados e mortos em função do tempo e (b) Disposição final da doença, onde cada vértice representa um indivíduo de acordo com seu estado epidemiológico.	55
29	A interface EPIGUI permite ao usuário calcular algumas medidas básicas da rede, cujos cálculos são baseados na referência apresentada.	56
30	Fluxograma do modelo compartimental desenvolvido por (Souza et al., 2016) composto por fêmeas bovinas suscetíveis (S), latentes primíparas (L_1), infectadas primíparas (I_1), latentes múltiparas (L_2), infectadas múltiparas (I_2), vacinadas com B19 (V_1) e vacinadas com RB51 (V_2).	60
31	O diagrama esquemático da migração de gados. Cada linha representa a imigração e emigração de gados entre os patches.	62
32	Comparação entre o modelo original (linhas pretas) e os modelos com 2 patches e 619 patches (linhas vermelhas e verdes, respectivamente).	64
33	Rede de movimentação de gado no estado de São Paulo em 2017.	70

34	Taxas de vacinação p e r em função do tempo para o estado de São Paulo inteiro, ou seja, média aritmética das taxas de vacinação (linhas pretas) e cada uma dos 619 municípios do estado de São Paulo (linhas marrons).	71
35	Evolução da propagação da brucelose utilizando o controle ótimo para cada uma das cidades (linhas pretas) e a média dos controles ótimos (linhas vermelhas).	72
36	Evolução da função de desempenho J ao longo das interações.	73

Lista de Tabelas

	Página
1	Parâmetros e propriedades topológicas das redes aleatória, mundo pequeno, livre de escala, modular e hierárquica. 30
2	Parâmetros e propriedades topológicas das redes aleatória, mundo pequeno, livre de escala, modular e hierárquica. 37

MODELOS BASEADOS EM INDIVÍDUOS COM REDES COMPLEXAS PARA DOENÇAS INFECCIOSAS

Autor: EDUARDO RIBEIRO PINTO

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. ANDRIANA SUSANA LOPES DE OLIVEIRA CAMPANHARO

Coorientador: Prof. Dr. ERIVELTON GERALDO NEPOMUCENO

RESUMO

São apresentados, por meio de quatro manuscritos, diversos modelos de doenças infecciosas em populações utilizando um modelo estocástico denominado Modelo Baseado em Indivíduo (MBI) em combinação com a teoria de redes complexas que sintetiza as relações entre os indivíduos. O primeiro, refere-se à importância da topologia de rede na disseminação de uma doença. O segundo apresenta um estudo sobre a disseminação da tuberculose em diferentes topologias de rede. No terceiro, é proposto uma interface computacional que permite simular diferentes modelos epidemiológicos com diferentes topologias de redes complexas. Por fim, no último é apresentado um modelo compartimental para a disseminação da brucelose para o estado de São Paulo.

Palavras-chave: MBI, Redes Complexas, Propagação de Doenças, Modelos Compartimentais.

INDIVIDUAL-BASED MODEL WITH COMPLEX NETWORK FOR INFECTIOUS DISEASES

Author: EDUARDO RIBEIRO PINTO

Adviser: Prof^a. Dr^a. ANDRIANA SUSANA LOPES DE OLIVEIRA CAMPANHARO

Co-advisor: Prof. Dr. ERIVELTON GERALDO NEPOMUCENO

ABSTRACT

Through four manuscripts, several models of infectious diseases in populations are presented using a stochastic model called Individual-Based Model (IBM) in combination with the theory of complex networks that synthesizes the relationships between individuals. The first one refers to the importance of the network topology in the spread of disease. The second one, presents a study on the tuberculosis spread over different network topologies. In the third one, is proposed a computational interface which allows simulating different epidemiological models in different topologies of complex networks. Finally, in the the last one is presents a compartmental model for the spread of brucellosis to São Paulo state.

Keyword: IBM, Complex Networks, Disease Spread, Compartmental Models.

1 INTRODUÇÃO

Uma doença infecciosa, ou doença transmissível, é entendida como sendo causada por um agente biológico (por exemplo, um vírus ou bactéria). Um exemplo do efeito desastroso das doenças infecciosas pode ser visto no início de 2020 com o surgimento da COVID-19, que tem sido uma ameaça à saúde pública e à economia mundial, colocando a sociedade diante de um enorme desafio (Toit, 2020; Wu et al., 2020). De acordo com Anderson & May (1991) o número de mortes causadas por grandes epidemias é incomparavelmente maior do que o número de mortes causadas por todas as guerras juntas.

Um outro exemplo é a brucelose bovina que é a doença zoonótica mais comum em todo o mundo, ela dificulta gravemente a produtividade da pecuária e, conseqüentemente, causa grandes perdas econômicas aos produtores (Corbel, 1997; Pappas et al., 2006; Ariza et al., 2007; Franc et al., 2018). Pelo potencial de perda econômica, a brucelose é motivo de grande preocupação em locais com importantes atividades agrícolas, como em países da América Central e do Sul. Devido a esse cenário, diversos países já adotaram programas oficiais de controle, com o objetivo de reduzir os impactos causados tanto na saúde humana quanto na animal (Souza et al., 2016). No Brasil, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) instituiu em 2001 o Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose (PNCEBT) com o objetivo de permitir que o país avance de forma mais racional e segura no combate a essas duas doenças (Souza et al., 2016).

Diante desse cenário, métodos que possam auxiliar na prevenção de doenças infecciosas, a fim de diminuir sua incidência e diminuir custos, tornam-se cada vez mais necessários. Em particular, a Matemática Aplicada tem sido uma

ótima abordagem no estudo da propagação de doenças infecciosas, pois é capaz de inferir informações sobre o impacto epidemiológico de uma vacina, identificar quais e quantos indivíduos devem ser vacinados, verificar se a doença em estudo é epidêmica ou endêmica e fazer projeções do número de infectados (Keeling & Rohani, 2011).

Diversas estratégias de modelagem de doenças infecciosas têm sido propostas na literatura por meio do uso de modelos compartimentais como Equações Diferenciais Determinísticas e Estocásticas, Modelos Baseados em Indivíduos (MBI), Autômatos Celulares, Redes Complexas e muitos outros (D’Agata et al., 2007; Pinho et al., 2010; Silva et al., 2007; Vilches, 2019). Em particular, para a brucelose bovina, várias contribuições recentes importantes foram publicadas através de uma abordagem compartimental utilizando equações diferenciais ordinárias (Souza et al., 2016; Abatih et al., 2015; Tumwiine & Robert, 2017; Nyerere et al., 2019; Li et al., 2019), Modelo Baseado em Indivíduo/Agente (Havas et al., 2014; Nepomuceno et al., 2018; Lambert et al., 2020) e teoria de redes complexas (Roy et al., 2011; Cipullo et al., 2016; Savini et al., 2017; Darbon et al., 2018).

Neste trabalho, são apresentados quatro manuscritos, dois deles já aceitos e publicados. Em linhas gerais, todos esses trabalhos estão relacionados à modelagem de doenças infecciosas em populações cujas relações são determinadas por uma distribuição heterogênea do contato entre os indivíduos que permite, ou não, a disseminação e persistência das doenças.

Em todos os manuscritos, interessa destacar que a topologia de uma rede tem forte influência na evolução de uma determinada doença. A partir disso, medidas de controle como vacinação direcionada, isolamento e distanciamento pessoal podem ser criadas, a fim de reduzir sua incidência ou erradicá-la. Além disso, o MBI foi projetado para questões em que a variabilidade individual, as interações locais e o comportamento adaptativo são essenciais para respostas mais realistas. Portanto, a combinação dessas duas técnicas pode ser uma ferramenta simples e eficaz na modelagem de doenças infecciosas.

1.1 Estrutura do texto

O texto está organizado da seguinte forma:

- Capítulo 2: Apresenta-se um estudo detalhado sobre redes complexas, incluindo seus aspectos históricos, suas propriedades topológicas e os principais modelos presentes na literatura. Além disso, apresenta-se também um estudo detalhado de um MBI, incluindo sua formulação matemática e seu algoritmo.
- Capítulos 3, 4, 5 e 6: Descreve-se cada um dos manuscritos. Mais precisamente, são apresentados os modelos compartimentais utilizados em cada um dos trabalhos e seus principais resultados.
- Capítulo 7: Apresentam-se algumas conclusões e perspectivas de trabalhos futuros.

2 FERRAMENTAS MATEMÁTICAS

2.1 Redes Complexas

2.1.1 Introdução histórica

A teoria dos grafos foi descrita pela primeira vez por volta do ano 1736 quando o matemático Leonard Euler solucionou o problema das sete pontes de Königsberg, que consistia em determinar se alguma pessoa poderia visitar quatro regiões de terra interligadas por sete pontes, de modo que, cada ponte fosse cruzada apenas uma única vez. Euler modelou o problema como um grafo, no qual as regiões de terra eram os vértices e as pontes eram as arestas (Fig. 1), demonstrando em seguida, que o problema não tinha solução (Rodrigues, 2007).

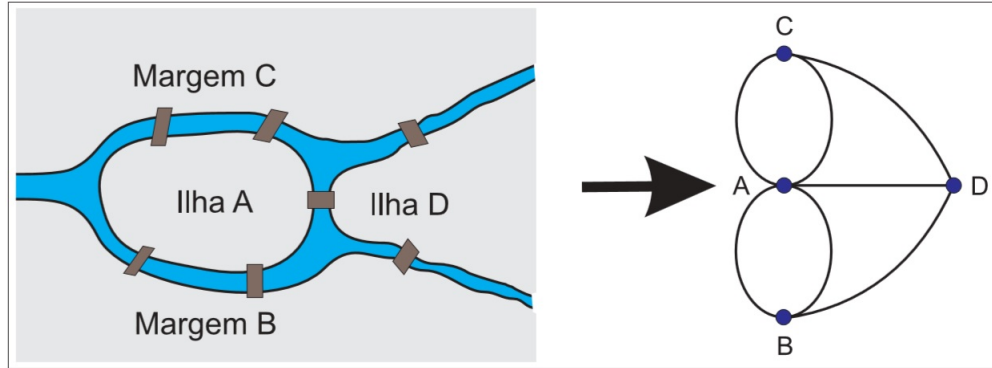


Figura 1 - O problema das sete pontes de Königsberg. Representação de Euler por meio de um grafo para o problema. Fonte: (Rodrigues, 2007).

Sua descoberta significou um grande avanço no estudo de grafos, solucionando questões práticas como, por exemplo, distribuir tarefas entre pessoas com a máxima eficiência; colorir regiões de um mapa usando um número mínimo de cores ou ainda preencher n empregos por n pessoas com utilidade máxima.

Segundo Newman (2010), embora a pesquisa de redes complexas tenha origem na teoria dos grafos, existem algumas diferenças entre as mesmas, ou seja, redes complexas estão relacionadas com modelagem de processos dinâmicos reais, evoluindo com o tempo e modificando suas estruturas, elas não são consideradas apenas objetos topológicos, mas constituem estruturas onde processos dinâmicos podendo ser simulados.

As redes complexas podem ser descritas por meio de um conjunto $R = (\mathcal{V}, \mathcal{E})$, em que $\mathcal{V} = \{v_1, v_2, \dots, v_N\}$ representa um conjunto de N vértices, ou nós, da rede, e $\mathcal{E} = \{e_1, e_2, \dots, e_M\}$ define o conjunto de M conexões ou arestas que conectam pares de vértices. Em diversas redes reais, as arestas são associadas com pesos para representar distâncias, capacidade, tráfego ou alguma outra medida de ligação entre dois vértices, neste caso, a rede é representada por $R = (\mathcal{V}, \mathcal{E}, \mathcal{W})$, em que $\mathcal{W} = \{w_1, w_2, \dots, w_M\}$ constitui um conjunto de pesos das M arestas. Além de pesos, as arestas podem ser orientadas quando o sentido da ligação é considerado, e não orientadas quando o sentido da ligação não é considerado (Newman, 2010).

Uma rede complexa pode ser armazenada em dois tipos diferentes de estrutura de dados: matriz de adjacência ou lista. Na representação por meio de listas, são armazenados apenas os pares de vértices (v_i, v_j) conectados. Para conexões com pesos, uma terceira coluna é utilizada para guardar as informações da aresta (v_i, v_j, w_{ij}) . Além disso, em redes com conexões orientadas, a ordem dos vértices da lista deve ser considerada (Costa et al., 2007).

Na representação por meio de matrizes de adjacência, cada elemento $a_{ij} \neq 0$ da uma matriz $A_{n \times n}$ representará a conexão entre os vértices (v_i, v_j) . Assim como as listas, as matrizes podem ser utilizadas para representar conexões com pesos e orientações entre os pares de vértices (Costa et al., 2007). Na Figura 2 pode-se observar os dois tipos de representação.

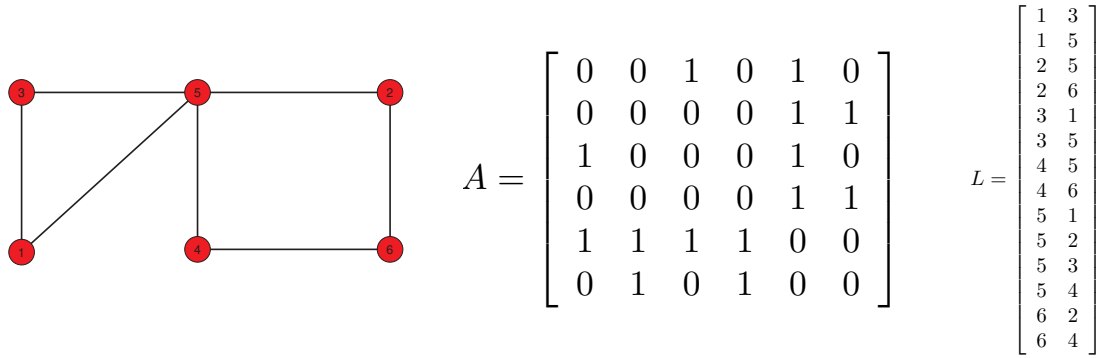


Figura 2 - Representação de uma rede não direcionada e sua respectiva matriz de adjacência A (binária e simétrica) e lista L.

Cada uma das estruturas de armazenamento possuem vantagens e desvantagens. A utilização de listas permite uma maior economia de memória, principalmente em redes esparsas (com muito vértices e poucas conexões). Entretanto, o acesso às ligações é mais complexo devido a necessidade de buscas. As matrizes de adjacência possuem menor complexidade de programação, são mais simples de implementar, porém, este tipo de estrutura de dado é somente bem aproveitado em redes densas (ou seja, redes que possuem a maior parte de seus vértices conectados

entre si) (Rodrigues, 2007).

2.1.2 Propriedades de redes complexas

Nesta seção serão apresentadas algumas das principais propriedades topológicas das redes complexas como, grau de conectividade médio, coeficiente de agrupamento médio, comprimento médio do menor caminho, comprimento do salto médio e a modularidade. Tais medidas são de suma importância, pois conhecendo sua estrutura é possível determinar quais aspectos topológicos podem ser utilizados para classificar estas redes a partir de medidas estruturais que forneçam valores estatisticamente semelhantes (Rodrigues, 2007). Por definição, todas as medidas topológicas serão para redes sem orientação e sem peso.

2.1.2.1 Grau de conectividade O grau de conectividade k_i de um vértice v_i é obtido pelo número de arestas incidentes desse vértice a outros vértices. Em matrizes de adjacências, o mesmo é definido como,

$$k_i = \sum_{j=1}^N a_{ij} = \sum_{j=1}^N a_{ji}, \quad (1)$$

em que ($i = 1, 2, \dots, N$ e $j = 1, 2, \dots, N$) são elementos da matriz de adjacência A associada.

Devido o grau de conectividade de um vértice ser uma medida local, é definida uma medida global denominada grau de conectividade médio $\langle k \rangle$, para caracterizar a estrutura de redes, a mesma é calculada através da média aritmética dos graus de conectividade sobre todos os vértices, ou seja,

$$\langle k \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N k_i \quad (2)$$

A soma dos graus de conectividade dos vértices k_i é o dobro do número de arestas M da rede, ou seja, $\sum_{i=1}^N k_i = 2M$ (Pinto, 2018). Assim, o grau de conectividade médio também pode ser determinado por

$$\langle k \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N k_i = \frac{2M}{N} \quad (3)$$

2.1.2.2 Densidade de conexões A densidade D de uma rede é definida como o quociente entre o número de arestas M , e o número de arestas possíveis em uma rede, isto é, $N(N - 1)/2$. Dessa forma:

$$D = \frac{2M}{N(N - 1)} = \frac{\langle k \rangle}{(N - 1)} \quad (4)$$

2.1.2.3 Coeficiente de Agrupamento Dada uma rede R , suponha que um vértice v_i tenha k_i vizinhos. Logo podem existir $k_i(k_i - 1)/2$ arestas entre tais vizinhos e isto ocorre quando todos os vizinhos de v_i estão conectados entre si (Pinto, 2018). A razão entre o número E_i de arestas existentes entre os vizinhos de v_i pelo número total de arestas possíveis fornece o valor do coeficiente de agrupamento (clustering coefficient), o qual denominamos por CC_i , ou seja,

$$CC_i = \frac{E_i}{(k_i(k_i - 1))/2} = \frac{2E_i}{k_i(k_i - 1)} \quad (5)$$

O coeficiente de agrupamento está definido somente para vértices com grau de conectividade maior que um. Esta relação pode apresentar valores entre 0 e 1, ou seja, caso não existam conexões entre os vizinhos do vértice v_i , o valor de CC_i será igual 0, por outro lado, caso todos os vizinhos do vértice v_i se conectem, o valor de CC_i será igual a 1, como mostra a Figura 3

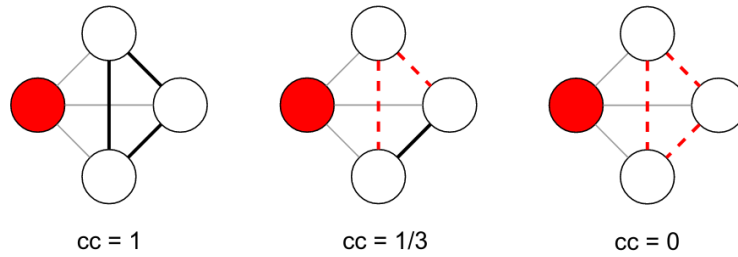


Figura 3 - Exemplificação para os valores de coeficiente de agrupamento calculados para o vértice em vermelho

Uma outra medida global para quantificar a ocorrência de triângulos na rede é dada pela média aritmética dos CC_i , para todos os vértices v_i ($i = 1, 2, \dots, N$),

o qual denominamos por $\langle CC \rangle$, ou seja,

$$\langle CC \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N CC_i \quad (6)$$

2.1.2.4 Comprimento do menor caminho Um aspecto importante de uma rede é o caminho que conecta dois vértices v_i e v_j cujo comprimento é mínimo (Costa et al., 2007). Esses caminhos são formados por uma sequência de vértices intercalados por arestas. Em uma rede sem peso, o comprimento do menor caminho é medido pelo menor número de arestas existentes entre o par de vértices v_i e v_j (Rodrigues, 2007). Por definição, os menores caminhos entre todos os pares de vértices da rede formam um conjunto representado na matriz de distância D , contendo nos seus elementos d_{ij} o valor do menor caminho entre os vértices v_i e v_j .

O maior valor encontrado na matriz de distância D é denominado de diâmetro da rede, o mesmo é representado por $d_{\max} = \max_{i,j} \{d_{ij}\}$ com $(i = 1, 2, \dots, N$ e $j = 1, 2, \dots, N)$ (Newman, 2010). A média entre todos os valores da matriz D é definido como o comprimento médio do menor caminho ℓ , calculado por

$$\ell = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i,j}^N d_{ij}, \quad i \neq j \quad (7)$$

Para o cálculo da distância, são considerados apenas componentes conectados, caso contrário $d_{ij} \rightarrow \infty$. Como esse valor diverge com a existência de componentes desconectados, limita-se o cálculo apenas a pares de vértices pertencentes ao maior componente conectado da rede (Chikushi, 2014).

Existem diversos métodos numéricos que calculam o menor caminho entre quaisquer pares de vértices v_i e v_j de uma rede complexa, tais como, os algoritmos de Dijkstra, Floyd-Warshall, Bellman-Ford, dentre outros. Neste trabalho, o valor de ℓ foi obtido com base no algoritmo de Floyd-Warshall (Floyd & Warshall, 1962) por se tratar de um algoritmo que utiliza matrizes de adjacência como estrutura de dados, de fácil implementação e complexidade de ordem cúbica, ou seja, N^3 .

2.1.2.5 Comprimento do Salto médio A partir da matriz de adjacência A , é possível obter a matriz de transição de Markov P , de tal forma que $\sum_j p_{ij} = 1$. Desta forma, cada elemento $p_{ij} = a_{ij} / \sum_{j=1}^N a_{ij}$ representa a probabilidade de transição do vértice v_i para o vértice v_j . Assim, é possível realizar um *caminho aleatório* sobre a rede R e calcular o comprimento do salto médio Δ (Campanharo, 2011), definido como:

$$\Delta = \frac{1}{N} \text{tr}(GP^T), \quad (8)$$

em que P^T é a transposta da matriz de Markov P , G é a matriz $N \times N$ que armazena os comprimentos dos saltos, ou seja, seus elementos são da forma $g_{i,j} = |i - j|$ e tr é o traço da matriz resultante.

2.1.2.6 Modularidade Um conceito importante em redes complexas que tem sido enfatizado em diversos trabalhos é a estrutura da comunidade, que são subredes que possuem maior densidade de arestas distribuídas entre vértices pertencentes a um mesmo grupo do que a grupos distintos (Newman, 2003). Um exemplo típico de uma rede modular consiste em uma rede de contato entre os amigos da faculdade e os colegas de trabalho, ou seja, existe uma maior interação entre os integrantes de cada grupo, e uma menor interação entre os integrantes de grupos distintos (Choque & Moshé, 2015).

A modularidade ($\mathcal{M}$) é uma medida que permite entender a estrutura de uma rede. Ela quantifica a possibilidade de se dividir uma rede em módulos (Guimerà et al., 2004). Diversas medidas adicionais auxiliam o processo de detecção das comunidades como, coeficiente de aglomeração, distância geodésica, autovetores, betweenness, entre outros (Choque & Moshé, 2015).

Baseado nisso, existem diversos métodos numéricos que calculam a modularidade, tais como, o algoritmo de Kernighan-Lin, partição espectral ou agrupamento hierárquico, dentre outros (Kernighan & Lin, 1970; Fiedler, 1973; Pothén et al., 1990; Scott, 1988). Nesse trabalho, o valor de $\mathcal{M}$ foi obtido com base no algoritmo de Aaron Clauset (Clauset et al., 2004) por se tratar de um algoritmo que

maximiza a pontuação de modularidade e é executado quase em tempo linear em redes esparsas.

Por definição, quando a rede é composta por um único módulo, então $\mathcal{M} = 0$. Como toda rede pode ser particionada dessa forma, conclui-se que $\mathcal{M} \geq 0$. A modularidade de uma rede é mais elevada quando a mesma é composta por módulos desconexos ou conectados por um número pequeno de arestas (Pinto, 2018).

2.1.3 Modelos de Redes Complexas

Além dos caracterizadores topológicos, a teoria de redes complexas tem contribuído de forma significativa para o estudo das características estruturais de diversas redes reais através de modelos teóricos que sintetizam as mesmas. Embora exista uma variedade de modelos encontrados na literatura, serão apresentados nesta seção os modelos de rede aleatório, mundo pequeno, livre de escala, modular, e hierárquico que constituem importantes categorias estruturais.

2.1.3.1 Modelo Aleatório Os pioneiros no estudo sobre redes complexas foram dois matemáticos húngaros, Paul Erdős e Alfred Rényi que em 1959 consideraram os grafos como objetos estocásticos, criando assim o primeiro modelo de redes complexas, que ficou conhecido como grafos aleatórios de Erdős e Rényi (Erdős & Rényi, 1959).

Para a construção da rede, é considerado um conjunto de N vértices totalmente desconectados e a cada iteração, os pares de vértices (v_i, v_j) são considerados uma única vez e conectados com uma probabilidade p entre $[0,1]$. Observe que, para $p = 0$, todos os vértices da rede estão todos desconectados. Entretanto, para $p = 1$, todos os vértices estarão conectados entre si, obtendo assim um grafo completo. Assim sendo, as redes complexas geradas por este modelo tem uma estrutura altamente homogênea, pois todas as conexões possuem a mesma probabilidade de ocorrerem.

Para uma rede com N vértices, construída com probabilidade p , é

esperado que o grau de conectividade médio seja dado por:

$$\langle \widehat{k} \rangle = p(N - 1), \quad (9)$$

para $N \gg 1$. A densidade de conexões é dado por:

$$D = \frac{\langle \widehat{k} \rangle}{(N - 1)} = \frac{p(N - 1)}{(N - 1)} = p. \quad (10)$$

Por fim, o coeficiente de agrupamento médio é dado por:

$$\langle \widehat{CC} \rangle \approx p. \quad (11)$$

A distribuição do grau de conectividade $P(k)$ possui um valor característico dado pelo grau de conectividade médio $\langle \widehat{k} \rangle$. Considerando um número alto de vértices N e um valor $0 \leq p \leq 1$, tem-se que esta distribuição se aproxima a uma distribuição de Poisson¹, devido à lei dos eventos raros para um processo de Bernoulli (Ross, 2019), isto é,

$$P(\kappa) = \lim_{N \rightarrow +\infty, p \rightarrow 0} \binom{N-1}{\kappa} p^\kappa (1-p)^{N-1-\kappa} \approx \frac{\langle \widehat{k} \rangle^\kappa e^{-\langle \widehat{k} \rangle}}{\kappa!} \quad (12)$$

A Figura 4 apresenta um exemplo de uma rede aleatória com 20 vértices e o gráfico da distribuição do grau de conectividade para uma rede aleatória com 1.000 vértices, respectivamente. Em ambos os casos, as redes foram geradas pelo modelo de Erdős e Rényi com $p = 0,1$.

Observa-se que o valor do grau de conectividade médio esperado para a rede da Figura 4(b) (Eq. (9)), dado por $\langle \widehat{k} \rangle = 99,9$, se aproxima do valor obtido numericamente (Eq. (2)), dado por $\langle k \rangle = 99,8$. De maneira análoga, o valor estimado do coeficiente de agrupamento médio (Eq. (11)), dado por $\langle \widehat{CC} \rangle = 0,1$, que se aproxima do valor obtido numericamente (Eq. (6)), dado por $\langle CC \rangle = 0,099$.

2.1.3.2 Modelo Mundo Pequeno Em 1998, dois pesquisadores das Universidade de Columbia e Cornell, Duncan Watts e Steven Strogatz analisaram dados

¹A distribuição de Poisson é um tipo de distribuição discreta de probabilidade, cuja forma analítica é dada por $P(k) = \frac{\lambda^k e^{-\lambda}}{k!}$ onde λ é o parâmetro da distribuição.

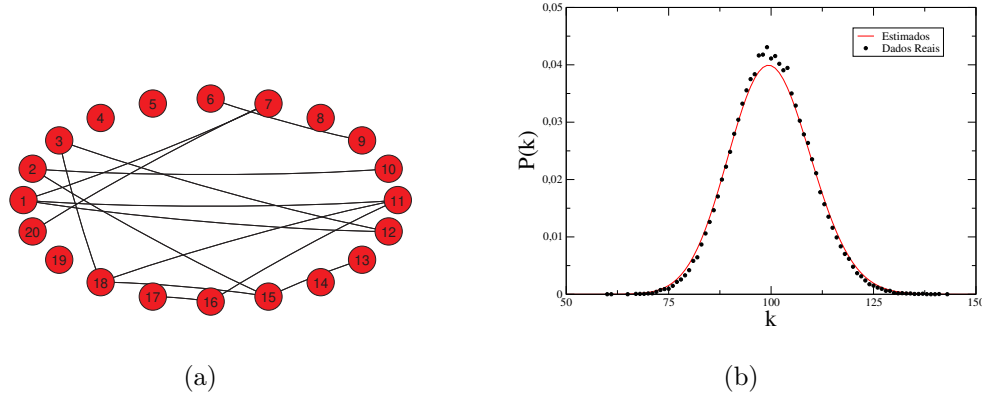


Figura 4 - (a) Exemplo de uma rede aleatória de Erdős e Rényi com 20 vértices e $p = 0,1$ e (b) a distribuição do grau de conectividade $P(k)$ para uma rede de Erdős e Rényi com 1.000 vértices e $p = 0,1$. Cada ponto no gráfico em (b) é a média aritmética dos valores de $P(k)$ sobre 10 redes.

empíricos de algumas redes reais, tais como a rede de neurônios do *Caenorhabditis elegans* e a rede de distribuição de energia dos Estados Unidos, e observaram que as conexões não eram completamente regulares ou completamente aleatórias, todavia se situava entre esses dois extremos (Watts & Strogatz, 1998). O conceito de redes mundo pequeno (em inglês, “small-world”) foi devido a um experimento construído por Stanley Milgram em 1967, que sugeriu de modo experimental que é possível entrar em contato com qualquer pessoa ao redor do mundo através de cinco pessoas, ou seja, em seis passos (Milgram, 1967; Newman, 2010).

O processo de construção deste modelo é através da interpolação entre uma rede regular e uma rede aleatória, ou seja,

1. Inicia-se com uma rede regular formada por N vértices ligados aos seus k vizinhos mais próximos em cada direção, totalizando $2k$ de conexões iniciais, sendo $N \gg k \gg \log(N) \gg 1$;
2. Após, é analisada a conexão do vértice com seu vizinho mais próximo no sentido horário. Com uma probabilidade p reconecta-se essa aresta a um outro vértice escolhido aleatoriamente ao longo da rede, com proibição de duplicações ou

auto-conexões;

3. Repete-se este processo sobre todos os vértices da rede até que uma volta seja completada;
4. Consideram-se em seguida as arestas que conectam vértices a seus segundos vizinhos mais próximos e repete-se o processo 2 e 3, circulando sobre a rede e indo em direção aos vizinhos mais distantes após cada volta, até que cada ligação na rede original tenha sido considerada uma vez.

Analisando-se o algoritmo descrito anteriormente, é possível concluir que quando $p = 0$ as conexões da rede em questão não mudam de lugar, ou seja, a rede permanece regular. Por outro lado, para $p = 1$ a rede resultante é aleatória. Portanto, para $0 \leq p \leq 1$ tal modelo produz redes que se situam entre a completa regularidade e aleatoriedade. O grau de conectividade de uma rede mundo pequeno, com N vértices e k vizinhos à direita, é dado por:

$$\langle \hat{k} \rangle = 2k, \quad (13)$$

para $k > 0$. A densidade de conexões é dado por:

$$D = \frac{2k}{(N-1)}. \quad (14)$$

Por fim, o coeficiente de agrupamento médio é dado por:

$$\langle \widehat{CC} \rangle \approx \frac{3(k-1)}{2(2k-1)}(1-p)^3. \quad (15)$$

A Figura 5 apresenta um exemplo de uma rede mundo pequeno com 15 vértices e o gráfico da distribuição do grau de conectividade para uma rede mundo pequeno com 1.000 vértices, respectivamente. Em ambos os casos, as redes foram geradas pelo modelo de Watts e Strogatz com $p = 0,1$.

Observa-se que o valor do grau de conectividade médio esperado para a rede da Figura 5(b) (Eq. (13)), dado por $\langle \hat{k} \rangle = 100$, é igual ao valor obtido numericamente (Eq. (2)), dado por $\langle k \rangle = 100$. De maneira análoga, o valor estimado do coeficiente de agrupamento médio (Eq. (15)), dado por $\langle \widehat{CC} \rangle = 0,541$, que se aproxima do valor obtido numericamente (Eq. (6)), dado por $\langle CC \rangle = 0,552$.

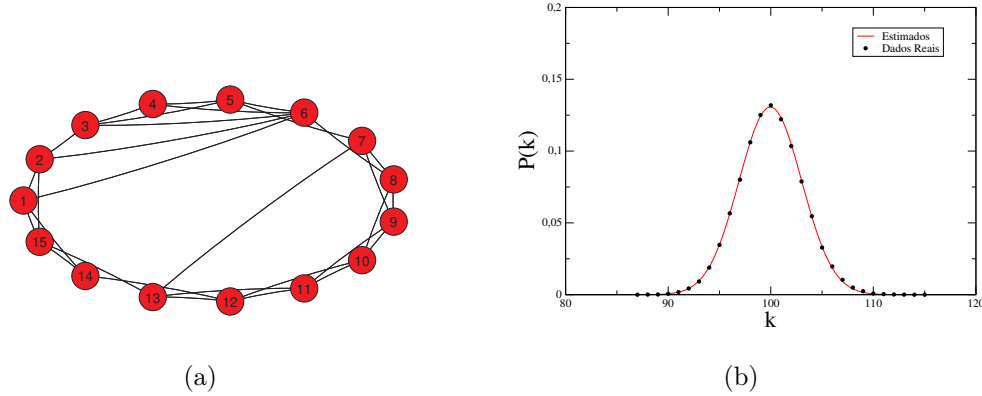


Figura 5 - (a) Exemplo de uma rede mundo pequeno de Watts e Strogatz com 15 vértices, $k = 2$ e $p = 0,1$ e (b) a distribuição do grau de conectividade $P(k)$ para uma rede de Watts e Strogatz com 1.000 vértices, $k = 50$ e $p = 0,1$. Cada ponto no gráfico em (b) é a média aritmética dos valores de $P(k)$ sobre 10 redes.

2.1.3.3 Modelo Livre de Escala Em 1999, Albert-László Barabási e Réka Albert, decidiram mapear a topologia das conexões entre as páginas da Teia Mundial (World Wide Web) usando um *web crawler* (Barabási & Albert, 1999). Eles descobriram que além das conexões apresentarem o fenômeno mundo pequeno, sua distribuição não era aleatória, mas do tipo livre de escala (scale-free), que é da forma $P(k) \approx k^{-\gamma}$ (Barabási, 2013).

Essa descoberta causou um certo espanto, pois esperava-se que a Teia Mundial fosse organizada de forma aleatória, pois ela não possui um comando central para definir suas conexões. Então foram analisadas diversas redes de amizades, atores, colaboração científica, e observou-se que as mesmas também não possuíam ligações aleatórias, mas preferenciais, enfatizando a existência de leis que regem suas estruturas (Barabási, 2009, 2013).

A distribuição livre de escala é um tipo de distribuição de probabilidade que reflete a invariância de escala. Este tipo de distribuição possui uma lei de potência associada, que é uma curva continuamente decrescente sem um pico característico sendo descrita por um único expoente. As quantidades geradas ale-

atoriamente possuem uma escala típica, sendo descritas por curvas características definidas por uma média e um desvio padrão. Diferentemente da uniformidade, as leis de potência sugerem que muitos eventos pequenos podem coexistir com poucos eventos grandes (Campanharo, 2011). Desta forma, uma rede livre de escala é caracterizada pela presença de poucos vértices com elevado grau de conectividade (denominados “hubs”) e grande parte dos vértices com baixo grau de conectividade.

Barabási e Albert propuseram um modelo capaz de gerar redes livres de escala, baseado nos seguintes passos:

- *Crescimento*: Inicia-se uma rede com um número reduzido de vértices desconexos N_0 . A cada passo é adicionado um novo vértice com N_0 arestas que se conectam com os vértices já presentes na rede;
- *Ligação preferencial*: O novo vértice a ser adicionado na rede tende a se conectar com os vértices com maior grau de conectividade, ou seja, a probabilidade p de um novo vértice ser conectado ao vértice i depende do grau k_i desse vértice, tal que $p(k_i) = k_i / \sum_j k_j$.

A Figura 6 apresenta um exemplo de uma rede livre de escala com 20 vértices com $N_0 = 1$, e o gráfico da distribuição do grau de conectividade para uma rede livre de escala com 1.000 vértices com $N_0 = 10$, respectivamente.

Na distribuição livre de escala, o grau de conectividade médio $\langle k \rangle$ não é o grau de conectividade frequentemente encontrado nas distribuições de Erdős & Rényi e Watts & Strogatz (Pinto, 2018). Para uma rede livre de escala, o grau de conectividade médio $\langle \hat{k} \rangle$ pode ser estimado por:

$$\langle \hat{k} \rangle = \frac{2N_0(N - N_0)}{N}, \quad (16)$$

Observa-se que o valor do grau de conectividade médio esperado para a rede da Figura 6(b) (Eq. (16)), dado por $\langle \hat{k} \rangle = 98,592$, é igual ao valor obtido numericamente (Eq. (2)), dado por $\langle k \rangle = 98,592$.

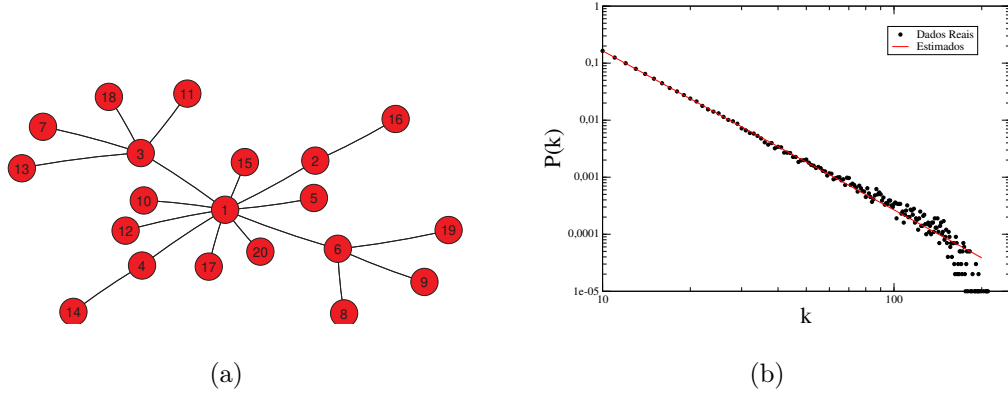


Figura 6 - (a) Exemplo de rede livre de escala de Barabási e Albert com 20 vértices e $N_0 = 1$. (b) Distribuição do grau de conectividade $P(k)$ para uma rede de Barabási e Albert com 1.000 vértices e $N_0 = 10$ (b). Cada ponto no gráfico em (b) é a média aritmética dos valores de $P(k)$ sobre 10 redes.

2.1.3.4 Modelo Modular Um modelo de rede modular é aquele capaz de produzir redes com uma estrutura modular, ou seja, com arestas densamente distribuídas entre vértices pertencentes a um mesmo grupo (módulo) e esparsamente distribuídas entre vértices pertencentes a grupos distintos. Nesse trabalho, utiliza-se o algoritmo proposto por Pratha Sah (Sah et al., 2014) conhecido como *modelo modular aleatório*². Mais especificamente, dados N vértices e M módulos, pares de vértices são conectados com probabilidade $0 \leq p \leq 1$ dentro de cada módulo e com probabilidade $0 \leq r \leq 1$ em módulos distintos. A distribuição de arestas dentro de cada módulo obedece o modelo de Erdős-Rényi (Subseção 2.1.3.1). Uma vez executado tal algoritmo, o mesmo produz uma matriz de adjacências da rede associada.

Considerando $N = 10$, $M = 2$, $p = 0,5$ e $r = 0,9$, a matriz de adjacência produzida pelo algoritmo descrito anteriormente, é dada por:

²A implementação computacional desse algoritmo pode ser encontrada http://strategic.mit.edu/downloads.php?page=matlab_networks.

$$A = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 \end{bmatrix} \quad (17)$$

Os vértices 1, 2, 3, 4 e 5 pertencem ao módulo 1 e os vértices 6, 7, 8, 9 e 10 pertencem ao módulo 2. A Figura 7(a) apresenta a rede modular associada a matriz de adjacência em questão.

A Figura 7(b) apresenta a distribuição do grau de conectividade de uma rede modular com $N = 1.000$, $M = 10$, $p = 0,1$ e $r = 0,95$.

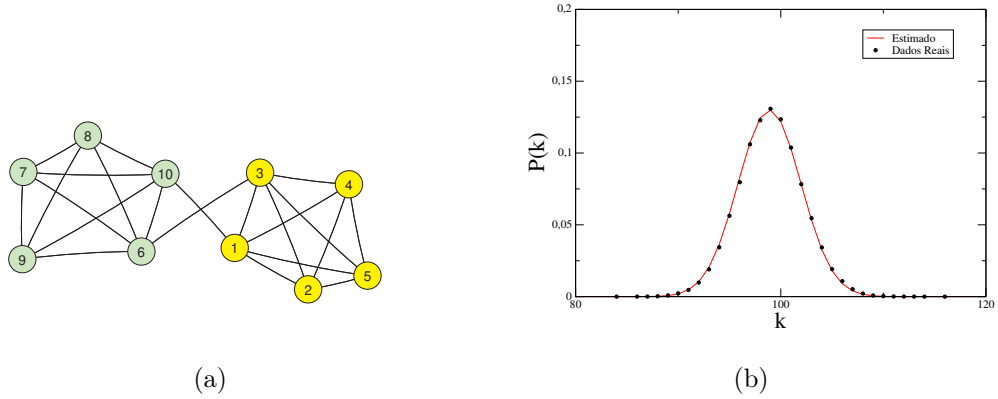


Figura 7 - (a) Exemplo de uma rede modular com 10 vértices e dois módulos. (b) Distribuição do grau de conectividade $P(k)$ para uma rede modular com $N = 1.000$, $M = 10$, $p = 0,1$ e $r = 0,95$. Cada ponto no gráfico em (b) é a média aritmética dos valores de $P(k)$ sobre 10 redes.

Para uma rede modular, o grau de conectividade médio $\langle \hat{k} \rangle$ pode ser estimado por:

$$\langle \hat{k} \rangle \approx \begin{cases} p(N-1) & \text{se, } p \leq \frac{1}{Mr} \\ (N-1) \left[p(1-r) + \frac{1}{M} \right] & \text{se, } p > \frac{1}{Mr} \end{cases} \quad (18)$$

para $k > 0$. A densidade de conexões é dada por:

$$D \approx \frac{\langle \hat{k} \rangle}{(N - 1)}. \quad (19)$$

Observa-se que o valor do grau de conectividade médio esperado para a rede da Figura 7(b) (Eq. (18)), dado por $\langle \hat{k} \rangle = 99,9$, se aproxima do valor obtido numericamente (Eq. (2)), dado por $\langle k \rangle = 98,9965$.

2.1.3.5 Modelo Hierárquico O modelo hierárquico cria redes que possuem características semelhantes às redes livre de escala e mundo pequeno ao mesmo tempo, ou seja, possui hubs e alta heterogeneidade de conexões como as redes livre de escala e um elevado coeficiente de agrupamento como as redes mundo pequeno - um comportamento encontrado em muitas redes sociais e biológicas (Costa et al., 2007). Uma rede produzida por este modelo possui uma estrutura em forma de árvore, ou seja, é organizada hierarquicamente de nós com grau superior a nós com grau inferior (Ravasz & Barabási, 2003).

Nesse trabalho, utiliza-se o algoritmo proposto por Peter Dodds, Duncan Watts e Charles Sabel (Dodds et al., 2003) conhecido como *modelo hierárquico aleatório*³. Com base nesse modelo, é considerado como ponto de partida, a versão mais simples de uma rede hierárquica, ou seja, inicia-se com um vértice na primeira camada com b arestas (ramos) e repete-se este procedimento em todos os $N - 1$ vértices das camadas inferiores, até que não haja mais camadas. Posteriormente, o algoritmo adiciona m arestas estocasticamente escolhidas com o auxílio das taxas λ e ζ (Fig. 8(a)). Esses valores variam de $(0, \infty)$ e determinam a topologia da rede (Dodds et al., 2003).

- *Aleatório*: Para $(\lambda, \zeta) \rightarrow (\infty, \infty)$. As arestas são adicionadas uniformemente de forma aleatória, resultando em redes aleatórias.

³A implementação computacional desse algoritmo pode ser encontrada http://strategic.mit.edu/downloads.php?page=matlab_networks.

- *Equipe local*: Para $(\lambda, \zeta) \rightarrow (\infty, 0)$. As arestas são adicionadas exclusivamente entre pares de nós que compartilham o mesmo superior imediato, resultando em redes com vários módulos altamente agrupados.
- *Interdivisional aleatório*: Para $(\lambda, \zeta) \rightarrow (0, \infty)$. As arestas são adicionadas exclusivamente entre pares de nós que compartilham o ancestral comum mais próximo do topo da hierarquia, resultando em redes com diversos módulos com arestas aleatórias.
- *Núcleo-periferia*: Para $(\lambda, \zeta) \rightarrow (0, 0)$. As arestas são adicionadas exclusivamente entre pares de nós que pertencem ao topo da hierarquia, resultando em um núcleo central totalmente conectado, a partir do qual se estendem hierarquias puras ramificadas.
- *Multiescala*: Para $(\lambda, \zeta) \rightarrow$ valores intermediários. As arestas são adicionadas em várias escalas, ao contrário das outras quatro classes, onde tinham apenas uma única escala (local ou aleatória). A densidade de conexões das redes produzidas por multiescala diminui monotonicamente com a distância do topo da hierarquia.

A Figura 8(b) apresenta a distribuição do grau de conectividade de uma rede hierárquica com $N = 1.000$, $b = 2$, $m = 49001$, $\zeta = 3$ e $\lambda = 3$.

Para uma rede hierárquica, o grau de conectividade médio $\langle \hat{k} \rangle$ pode ser estimado por:

$$\langle \hat{k} \rangle = \frac{2(N + m - 1)}{N} \quad (20)$$

para $k > 0$. A densidade de conexões é dado por:

$$D = \frac{\langle \hat{k} \rangle}{(N - 1)}. \quad (21)$$

Observa-se que o valor do grau de conectividade médio esperado para a rede da Figura 8(b) (Eq. (20)), dado por $\langle \hat{k} \rangle = 100$, é igual ao valor obtido numericamente (Eq. (2)), dado por $\langle k \rangle = 100$.

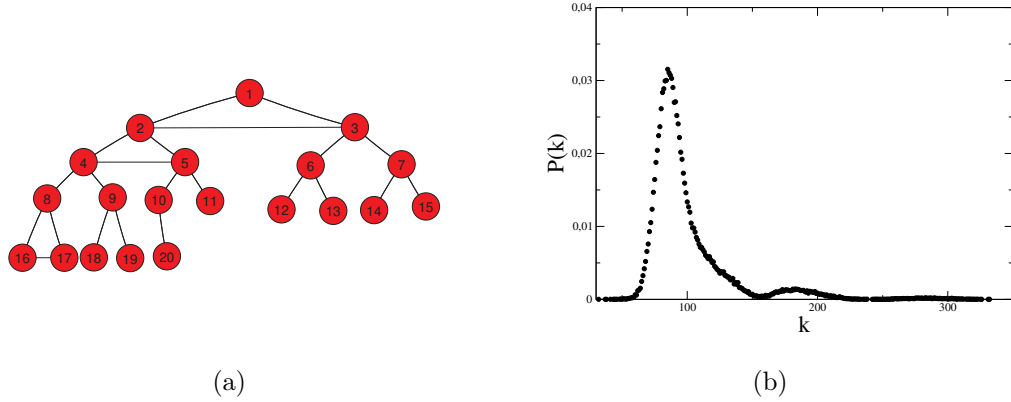


Figura 8 - (a) Exemplo de uma rede hierárquica com $N = 20$, $b = 2$, $m = 3$, $\zeta = 3$ e $\lambda = 3$. (b) Distribuição do grau de conectividade $P(k)$ para uma rede hierárquica com $N = 1.000$, $b = 2$, $m = 49001$, $\zeta = 3$ e $\lambda = 3$. Cada ponto no gráfico em (b) é a média aritmética dos valores de $P(k)$ sobre 10 redes.

2.2 Modelo Baseado em Indivíduos

Os Modelos Baseados em Indivíduos (MBIs) abordam uma modelagem populacional e comunitária que permite um alto grau de complexidade dos indivíduos e das interações entre eles (Grimm et al., 2006). Esses modelos são desenvolvidos para questões onde a variabilidade individual, as interações locais e o comportamento adaptativo são essenciais para obter respostas mais realísticas. No MBI cada um dos indivíduos da população possui um conjunto de características como, estado ou comportamento. Segundo Grimm (1999), “cada indivíduo é tratado como uma entidade única e discreta que possui idade e ao menos mais uma propriedade que muda ao longo do ciclo da vida, tal como peso, posição social, entre outras”.

Diferentemente dos modelos tradicionais de equações diferenciais, que utilizam parâmetros populacionais impostos de cima para baixo (como taxas de natalidade e mortalidade), os MBI são modelos de baixo para cima nos quais comportamentos em nível de população emergem das interações entre indivíduos autônomos uns com os outros e seu ambiente abiótico. Recentemente, MBI foram utilizados

para informar intervenções de saúde pública (não farmacêuticas) contra a disseminação de SARS-CoV-2 (Adam, 2020).

Uma vantagem dos modelos baseados em indivíduos em relação aos modelos tradicionais é que eles podem incorporar qualquer número de mecanismos de nível individual. Eles são, portanto, utilizados sempre que um ou mais dos seguintes aspectos, que são difíceis ou impossíveis de representar em equações diferenciais de nível populacional, são considerados essenciais para responder a uma pergunta de pesquisa ou resolver um problema aplicado: variação entre indivíduos e de indivíduos durante sua vida ciclo; e interações locais entre indivíduos.

2.2.1 Formulação Matemática

O MBI pode ser expresso por uma matriz $P_{m \times n}$, onde cada uma de suas linhas representa um indivíduo e cada uma de suas colunas representa uma característica. Para cada etapa de tempo t , sua matriz (população) pode ser representada por:

$$P^t = \begin{bmatrix} C_{1,1}^t & C_{1,2}^t & C_{1,3}^t & \cdots & C_{1,n}^t \\ C_{2,1}^t & C_{2,2}^t & C_{2,3}^t & \cdots & C_{2,n}^t \\ C_{3,1}^t & C_{3,2}^t & C_{3,3}^t & \cdots & C_{3,n}^t \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ C_{m,1}^t & C_{m,2}^t & C_{m,3}^t & \cdots & C_{m,n}^t \end{bmatrix} \quad (22)$$

Essa formulação é bastante genérica, permitindo incorporar várias características dos indivíduos como, sexo, idade, estado em relação a epidemia entre outros. Nesse trabalho, para cada modelo compartimental utilizou-se o MBI diferente. Para exemplificar, será utilizado o MBI proposto por (Nepomuceno, 2005) para o modelo SIR (Kermack & McKendrick, 1927), o mesmo foi desenvolvido a partir das seguintes premissas epidemiológicas:

1. *População Constante*: Como deseja-se comparar o modelo SIR com o MBI utilizado neste trabalho, adotou-se a população constante de tamanho N ;

2. *Categorias de indivíduos*: Cada indivíduo pode assumir somente um estado em relação à epidemia, mais especificamente, 0 (suscetível), 1 (infectado) ou 2 (recuperado);
3. *Característica do indivíduo*: Cada indivíduo possui um conjunto de 5 características, mais especificamente:

- C_1 é o estado de um indivíduo em relação à epidemia (suscetível, infectado ou recuperado).
- C_2 é a idade de um indivíduo em anos, sendo que a cada iteração é adicionado Δt na sua idade. Em $t = 0$, a idade é zero, ou seja, $C_2 = 0$.
- C_3 é a idade máxima em que um indivíduo poderá viver. No momento do seu nascimento, essa idade é obtida por:

$$C_3 = -\mu_{mbi} \log(a_u), \quad (23)$$

em que μ_{mbi} é a expectativa de vida da população e a_u é uma variável aleatória uniformemente distribuída entre 0 e 1.

- C_4 é o tempo em anos em que um indivíduo se encontra infectado. Em $t = 0$, esse tempo é zero, ou seja, $C_4 = 0$.
- C_5 é o tempo máximo em que um indivíduo permanece infectado. No momento da infecção, esse tempo é obtido por:

$$C_5 = -\gamma_{mbi} \log(a_u), \quad (24)$$

em que γ_{mbi} é o período infectante.

C_4 e C_5 são desnecessárias para indivíduos suscetíveis e recuperados. Para estes casos são consideradas iguais a zero $\forall t$. Em cada instante de tempo, avalia-se o estado de cada indivíduo.

4. *Regras de mudança de estado*: em cada instante de tempo cada indivíduo pode alterar de estado, conforme as seguintes regras:

- $S, I, R \rightarrow S$: ocorre a renovação dos indivíduos, ou seja, os mesmos morrem e, para que a população permaneça com tamanho constante, um novo indivíduo suscetível nasce;
- $S \rightarrow I$: ocorre quando dá-se o contato entre um indivíduo suscetível e um infectado, podendo o mesmo adquirir a doença e passar para o estado I ;
- $I \rightarrow R$: ocorre quando um indivíduo infectado recupera-se, tornando-se imune a uma nova infecção.

5. *Processo de infecção*: Adotou-se que cada contato entre um indivíduo suscetível e um infectado pode provocar um novo indivíduo infectado seguindo uma distribuição uniforme. Isso significa dizer que $\beta_{mbi}\%$ dos contatos tornarão os indivíduos suscetíveis em infectados. A adoção desta premissa baseia-se no princípio de homogeneidade da população (Hethcote, 1989). O processo de transição dos indivíduos, de suscetível para infectado, é estocástico ao invés de determinístico, o que se acredita ser mais adequado para o estudo da propagação de doenças infecciosas.

2.2.2 Algoritmo do MBI

A Figura 9 mostra o fluxograma do MBI para o modelo SIR. A população inicial é determinada de modo aleatório. Em cada instante de tempo, cada indivíduo é considerado e verifica-se por meio de distribuições probabilísticas, qual transição ocorrerá. Um indivíduo infectado poderá infectar qualquer outro indivíduo da população. Após os N indivíduos serem avaliados, o tempo de simulação é incrementado em Δt unidades. O algoritmo termina quando o tempo de simulação atinge o valor final t_f .

A simulação do MBI é baseada na realização estocástica de alguns parâmetros. Ao se levar em conta que o MBI é discreto e com base nos parâmetros

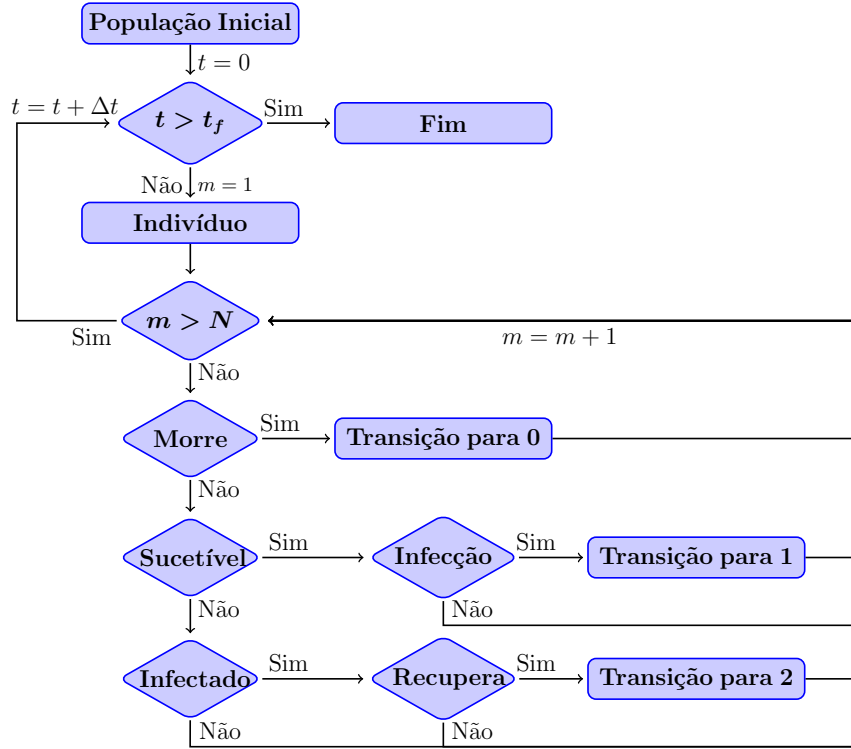


Figura 9 - Fluxograma do MBI. Os estados 0, 1 e 2 correspondem aos indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados, respectivamente

do modelo SIR, pode-se atribuir as seguintes relações (Nepomuceno, 2005):

$$\begin{cases} \beta_{mbi} = \beta_{sir} \Delta t, \\ \mu_{mbi} = 1/\mu_{sir}, \\ \gamma_{mbi} = 1/\gamma_{sir}. \end{cases} \quad (25)$$

Essas relações são evidenciadas numericamente, simulando simultaneamente o modelo SIR e o MBI. A Figura 10 ilustra a equivalência entre as soluções dos modelos SIR e MBI. Mais especificamente, a Figura 10(a) apresenta a solução do modelo SIR (linhas em preto) para o estado epidêmico (número reprodutivo básico $\mathcal{R}_0 > 1$), $\mu_{sir} = \frac{1}{70}$, $\gamma_{sir} = \frac{1}{36}$ e $\beta_{sir} = 0,5$. São ainda apresentadas as soluções do MBI para $\mu_{mbi} = 70$, $\gamma_{mbi} = 36$, $\beta_{mbi} = 0,05$ e $\Delta t = 0,1$, obtidas sobre 10 diferentes realizações. Em ambos os modelos foram considerados $N = 1.000$, $S(0) = 700$, $I(0) = 300$ e $R(0) = 0$. Pode-se observar ainda que, para todas as realizações efetu-

adas, as soluções do MBI se aproximam da solução do modelo SIR. A proximidade entre as soluções de tais modelos ocorre independentemente do conjunto de parâmetros utilizado, conforme mostra a Figura 10(b). Nesse caso, foram considerados para o modelo SIR os valores $\mu_{sir} = \frac{1}{70}$, $\gamma_{sir} = \frac{1}{24}$ e $\beta_{sir} = 0,05$ ($\mathcal{R}_0 < 1$) e, para o MBI, os valores $\mu_{mbi} = 70$, $\gamma_{mbi} = 24$ e $\beta_{mbi} = 0,005$.

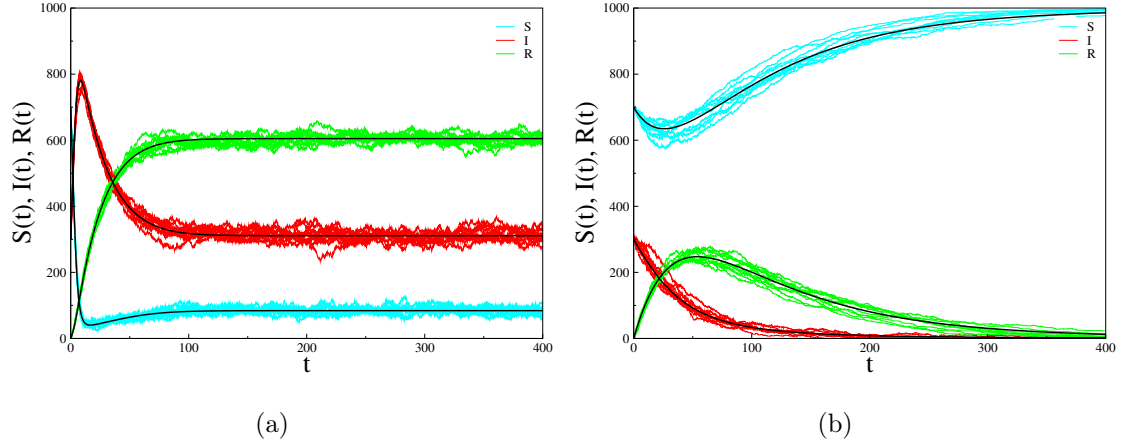


Figura 10 - Número de indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados em função do tempo para o modelo SIR (linhas pretas) e o número de indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados para 10 diferentes simulações do MBI com $t_f = 400$ em (a) uma epidemia ($\mathcal{R}_0 \approx 11,9$) e (b) não epidêmico ($\mathcal{R}_0 \approx 0,9$), respectivamente.

Conhecidas as principais ferramentas matemáticas utilizadas neste trabalho, agora serão apresentados os modelos compartimentais e os principais resultados de cada um dos quatro manuscritos desenvolvidos durante o doutorado.

3 IMPACTO TOPOLÓGICO DAS REDES NA PROPAGAÇÃO DE DOENÇAS INFECCIOSAS

No manuscrito Pinto et al. (2020), foi feito um estudo sobre a propagação de uma doença infecciosa utilizando a teoria de redes complexas em combinação com o MBI. Mais especificamente, foram utilizadas redes complexas com topologias amplamente conhecidas na literatura, como redes aleatórias, mundo pequeno, livre escala, modulares e hierárquicas (Erdős & Rényi, 1959; Watts & Strogatz, 1998; Barabási & Albert, 1999; Sah et al., 2014; Dodds et al., 2003). Em cada modelo, foram calculadas as principais propriedades topológicas de redes complexas, como grau de conectividade médio, comprimento médio do menor caminho, coeficiente de agrupamento médio e comprimento do salto médio. Posteriormente, foi verificado que redes complexas com propriedades distintas resultam em curvas de indivíduos infectados com comportamentos distintos e, portanto, o crescimento de uma determinada doença é altamente sensível ao modelo de rede utilizado. Além disso, foi observado que estratégias de controle com enfoque na topologia da rede em estudo podem ser utilizadas com êxito como forma de redução ou até mesmo de erradicação de uma doença infecciosa.

3.1 Modelos Compartimentais

3.1.1 SIR

O modelo SIR foi proposto em 1927 por Kermack e McKendrick (Kermack & McKendrick, 1927). Tal modelo divide a população em três classes disjuntas relacionando o número de indivíduos suscetíveis (S), o número de indivíduos infectados (I) e o número de indivíduos recuperados (R). O modelo SIR clássico é definido por um sistema contínuo de três equações diferenciais ordinárias. Este modelo (Eq.

(26)), descreve a evolução temporal de cada classe epidemiológica, ou seja,

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \mu N - \frac{\beta SI}{N} - \mu S, & S(0) = S_0 \geq 0, \\ \frac{dI}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \gamma I - \mu I, & I(0) = I_0 \geq 0, \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R, & R(0) = R_0 \geq 0, \end{cases} \quad (26)$$

em que N é o tamanho da população, ou seja, $N = S(t) + I(t) + R(t)$ e ela é constante para todo $t \geq 0$; β é a taxa de contato - também chamado de coeficiente de transmissão, é o número médio de contatos de um indivíduo por unidade de tempo, causando a transmissão da doença; γ é a taxa de recuperação - representa a taxa de indivíduos infectados por unidade de tempo que se move para a classe dos recuperados; μ é a taxa de renovação - é o número de indivíduos que morrem por unidade de tempo e, no mesmo número, nascem outros indivíduos suscetíveis.

3.1.2 SIRV

O modelo SIRV segue as mesmas premissas do modelo SIR, porém foi introduzido um novo compartimento denominado Vacinados (V) a fim de reduzir as incidências epidêmicas. Nesse compartimento uma taxa p_v de indivíduos recém-nascidos são vacinados e adquirem imunidade vitalícia (Pinto et al., 2020). O modelo SIRV é definido por um sistema contínuo de quatro equações diferenciais ordinárias. Este modelo (Eq. (27)), descreve a evolução temporal de cada classe epidemiológica, ou seja,

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \mu(1 - p_v)N - \frac{\beta SI}{N} - \mu S, & S(0) = S_0 \geq 0, \\ \frac{dI}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \gamma I - \mu I, & I(0) = I_0 \geq 0, \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R, & R(0) = R_0 \geq 0, \\ \frac{dV}{dt} = \mu p_v N - \mu V, & V(0) = V_0 \geq 0, \end{cases} \quad (27)$$

3.2 Resultados

Como foi visto na Seção 2.2 existe uma equivalência entre o modelos de equações diferenciais ordinárias (EDOs) e o MBI, e conseqüentemente, as soluções dos mesmos podem apresentar comportamentos similares (Pinto, 2018). Portanto, foi realizado uma comparação dos modelos SIR e SIRV com seus respectivos MBIs. Em ambas as comparações, foram analisados dois possíveis cenários (epidêmico ($\mathcal{R}_0 > 1$) e livre da doença ($\mathcal{R}_0 < 1$)). Mais especificamente, na Figura 11 apresenta o número de indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados para o modelo SIR (linhas pretas) e um conjunto de 10 soluções do MBI (linhas coloridas) para um estado epidêmico (Fig. 11(a)) com $\mu_{edo} = 1/70$, $\mu_{mbi} = 70$, $\gamma_{edo} = 1/36$, $\gamma_{mbi} = 36$, $\beta_{edo} = 0,5$ e $\beta_{mbi} = 0,05$, e não epidêmico (Fig. 11(b)) com $\mu_{edo} = 1/70$, $\mu_{mbi} = 70$, $\gamma_{edo} = 1/24$, $\gamma_{mbi} = 24$, $\beta_{edo} = 0,05$ e $\beta_{mbi} = 0,005$. Analogamente, na Figura 12 apresenta o

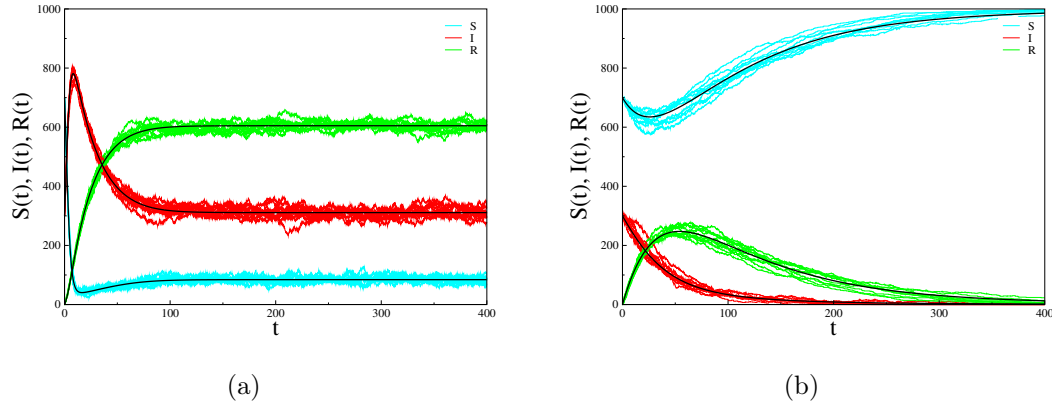


Figura 11 - Número de indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados para o modelo SIR (linhas pretas) e o número de indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados para 10 diferentes simulações do MBI com $t_f = 400$ em (a) uma epidemia e (b) livre da doença, respectivamente.

número de indivíduos suscetíveis, infectados, recuperados e vacinados para o modelo SIRV (linhas pretas) e um conjunto de 10 soluções do MBI (linhas coloridas) para um estado epidêmico (Fig. 12(a)) e não epidêmico (Fig. 12(b)), com a utilização dos mesmos parâmetros da Figura 11. Em todos os casos foram considerados $N = 1.000$,

$S(0) = 700$, $I(0) = 300$, $R(0) = 0$, $V(0) = 0$, $t_f = 400$ e $\Delta t = 0,1$. Observe que para todas as realizações, as soluções dos modelos SIR e SIRV são similares ao MBI, independentemente do conjunto de parâmetros utilizado e se a doença é epidêmica ou não.

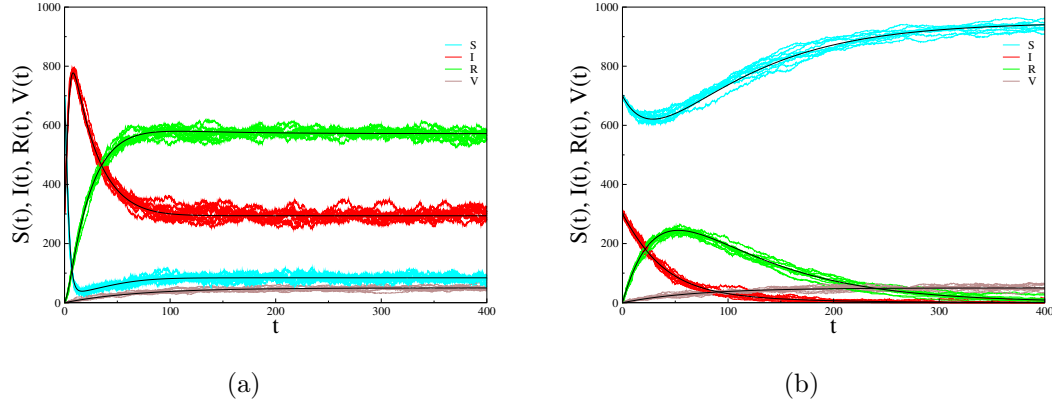


Figura 12 - Número de indivíduos suscetíveis, infectados, recuperados e vacinados para o modelo SIRV (linhas pretas) e o número de indivíduos suscetíveis, infectados, recuperados e vacinados para 10 diferentes simulações do MBI com $t_f = 400$ em (a) uma epidemia e (b) livre da doença, respectivamente.

Nos modelos SIR, SIRV e na formulação original do MBI, as relações entre os indivíduos são representadas por um grafo completo, ou seja, todos os indivíduos estão conectados entre si. No entanto, em redes de contato reais este comportamento não é observado. Assim, neste trabalho os MBIs para SIR e SIRV foram modificados de forma a incorporar modelos mais realísticos de redes de contato e entender o efeito topológico de rede nas soluções MBI.

De acordo com Fournet & Barrat (2016) a densidade de conexões encontrada em muitas redes sociais reais é dada por $d \approx 0,1$. Com o conhecimento da densidade de cada um dos cinco modelos de redes complexas utilizados neste trabalho, todos os parâmetros empregues foram escolhidos de forma a gerar redes com este valor de densidade. A Tabela 1 apresenta os parâmetros utilizados em todos os modelos de rede e suas respectivas medidas topológicas.

Tabela 1: Parâmetros e propriedades topológicas das redes aleatória, mundo pequeno, livre de escala, modular e hierárquica.

	p	k	N_0	M	r	b	m	λ	ζ	$\langle k \rangle$	$\langle L \rangle$	$\langle C \rangle$	Δ
RAN	0,10	-	-	-	-	-	-	-	-	199,8867	1,9000	0,1000	667,0765
SW	0,01	100	-	-	-	-	-	-	-	200,0000	2,4128	0,7249	103,9718
SF	-	-	105	-	-	-	-	-	-	198,9750	1,9005	0,1781	691,7416
MOD	0,10	-	-	10	0,95	-	-	-	-	200,0114	2,0025	0,8628	100,2245
HIE	-	-	-	-	-	2	197901	0,9	0,9	199,9000	1,9001	0,4474	764,8840

p : probabilidade de conexão (RAN e MOD), e probabilidade de reconexão (SW)

k : número de vizinhos à direita de um dado vértice

N_0 : número inicial de vértices da rede

M : número de módulos

r : razão de conexões dentro e fora do módulo

b : fator hierárquico

m : número de ligações adicionais na rede

λ e ζ : taxas que determinam a topologia da rede hierárquica

$\langle k \rangle$: grau de conectividade médio

ℓ : comprimento médio do menor caminho

$\langle CC \rangle$: coeficiente de agrupamento médio

Δ : comprimento do salto médio

A Figura 13 apresenta as soluções MBI (número médio de indivíduos infectados) com redes complexas para o modelo SIRV, com $0 \leq p_v \leq 0,45$ e $\Delta p_v = 0,01$, cada ponto representa o número de indivíduos infectados no tempo final $t_f = 6.000$. Os mesmos foram obtidos através da média aritmética de 1.000 diferentes realizações. Para efeito de comparação, utilizou-se o mesmo conjunto de parâmetros em todos os casos, mais especificamente, $N = 2.000$, $S_0 = 1.990$, $I_0 = 10$, $R_0 = 0$, $V_0 = 0$, $\gamma_{mbi} = 36$, $\mu_{mbi} = 70$, $\beta_{mbi} = 0,05$ e $\Delta t = 0,1$. Observe que o número de

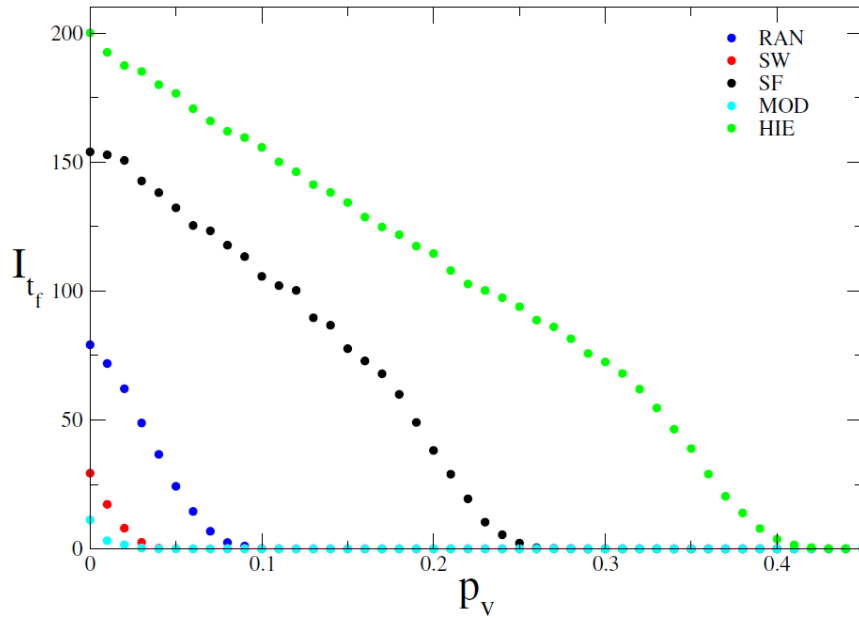


Figura 13 - Soluções do MBI (número médio de indivíduos infectados) com redes complexas para o modelo SIR (com vacinação) com $0 \leq p_v \leq 0,45$, $\Delta p_v = 0,01$ e $t_f = 6.000$, sobre 1.000 diferentes realizações.

indivíduos infectados no tempo final é maior nos modelos hierárquico e livre de escala, independentemente do valor de p_v . Isso se justifica pela presença de hubs em ambos os modelos, que quando infectados são capazes de infectar rapidamente muitos outros vértices, aumentando a velocidade de propagação de uma doença. As conexões de longo alcance presentes no modelo aleatório permitem que um determinado nó infecte não apenas seus vizinhos imediatos, mas também seus vizinhos distantes. Embora,

neste caso, a velocidade de propagação seja menor do que nos modelos hierárquico e livre de escala, é maior do que nos modelos modulares e mundo pequeno, pois nestes últimos modelos a doença se espalha preferencialmente entre vizinhos mais próximos ou entre nós pertencentes ao mesmo módulo, respectivamente. A erradicação da doença é observada quando a estratégia de vacinação de 10%, 5%, 27%, 3% e 44% da população é usada em combinação com os modelos de rede aleatória, mundo pequeno, livre de escala, modular e hierárquica, respectivamente.

A Figura 14 apresenta as soluções MBI com redes complexas para os modelos SIR (Figura 14(a)) e SIRV (Figura 14(b)). Em ambos os casos, as soluções foram obtidas com os mesmos valores de N , S_0 , I_0 , R_0 , μ_{mbi} , γ_{mbi} , β_{mbi} , Δt , t_f utilizados na Figura 13 e $p_v = 0,10$, sobre 1.000 diferentes realizações. Redes complexas com diferentes topologias resultam em curvas de indivíduos infectados com comportamentos distintos e, portanto, a propagação de uma determinada doença é altamente sensível à topologia de rede utilizada. Em particular, quanto maior o comprimento do salto médio (Tabela 1), mais rápida é a propagação da doença e, conseqüentemente, maior é o número de indivíduos infectados.

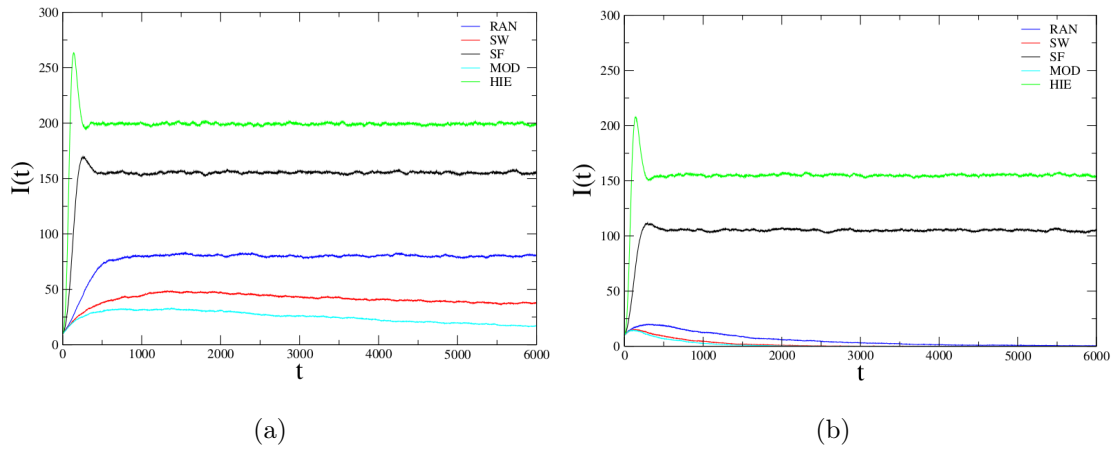


Figura 14 - Soluções do MBI (número médio de indivíduos infectados) com redes complexas para os modelos SIR (a) e SIRV (b) com $\gamma_{mbi} = 36$, $\beta_{mbi} = 0,05$, $\mu_{mbi} = 70$, $\Delta t = 0,1$, $t_f = 6.000$ e $p_v = 0,10$, sobre 1.000 diferentes realizações.

3.3 Conclusão

Neste trabalho, o MBI em combinação com vários modelos de rede complexas foi proposto para modelar a propagação de uma doença infecciosa. Em geral, redes complexas com propriedades distintas resultam em curvas de indivíduos infectados com comportamentos distintos e, portanto, a evolução de uma determinada doença é altamente sensível ao modelo de rede utilizado. A erradicação da doença é observada quando a estratégia de vacinação de 10% da população é utilizada em combinação com os modelos aleatório, mundo pequeno e modular, o que abre um espaço importante para ações de controle que visam alterar a topologia das redes complexas como forma de redução. ou mesmo eliminação das doenças infecciosas. Portanto, essa abordagem pode ser uma ferramenta simples e eficaz na modelagem mais realista de uma doença infecciosa.

4 INFLUÊNCIA DA TOPOLOGIA DAS REDES DE CONTATOS NA DISSEMINAÇÃO DA TUBERCULOSE

No manuscrito Pinto et al. (2019) apresenta a influência da topologia de redes complexas na disseminação da Tuberculose com o uso do MBI. Cinco modelos de rede complexos foram utilizados com o MBI, a saber, modelos aleatório, mundo pequeno, livre de escala, modular e hierárquico. Para cada modelo, aplicou-se as propriedades topológicas usuais disponíveis na literatura para a caracterização de redes complexas. Posteriormente, verificou-se o efeito topológico das redes de contato na evolução da tuberculose e observou-se que diferentes redes de contato resultam em diferentes limiares de epidemia (β^*) para a disseminação da tubercu-

lose. Mais especificamente, nota-se que redes que apresentam maior heterogeneidade de conexões precisam de um β^* menor, porém quando o valor da taxa de infecção (β) é grande, o número de indivíduos infectados é semelhante. Acredita-se que essa constatação possa contribuir com ações de redução e erradicação da doença.

4.1 Modelo Compartmental - SEI

O modelo compartmental desenvolvido por Moreno et al. foi empregado para simular a dinâmica da tuberculose (Moreno et al., 2017). Para atingir as principais características do sistema epidemiológico, a população foi dividida em três compartimentos: suscetível (S), exposta (E) e infectada (I). Este modelo pode ser expresso pelo seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias não lineares:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \mu N - \frac{\beta IS}{N} - \mu S, & S(0) = S_0 \geq 0, \\ \frac{dE}{dt} = q \frac{\beta IS}{N} + \rho I - \left(\gamma + \frac{\delta I}{N} + \mu \right) E, & E(0) = E_0 \geq 0, \\ \frac{dI}{dt} = (1 - q) \frac{\beta IS}{N} + \left(\gamma + \frac{\delta I}{N} \right) E - (\rho + \mu) I & I(0) = I_0 \geq 0, \end{cases} \quad (28)$$

em que q é a proporção de indivíduos suscetíveis que contraem o agente bacilar, mas não desenvolvem tuberculose e μ , β , γ , δ e ρ são as taxas de natalidade/mortalidade, transmissão, latência, infecção exógena e recaída, respectivamente (Moreno et al., 2017).

4.2 Resultados

Como foi visto na Seção 2.2 existe uma equivalência entre os modelos de equações diferenciais ordinárias (EDOs) e o MBI, e consequentemente, as soluções dos mesmos podem apresentar comportamentos similares (Pinto, 2018). Portanto, foi realizada uma comparação dos modelos SEI e o MBI. Foram considerados dois cenários (epidêmico ($\mathcal{R}_0 > 1$) e livre da doença ($\mathcal{R}_0 < 1$)). Mais especificamente, na Figura 15 apresenta o número de indivíduos suscetíveis, expostos e infectados para o modelo SEI (linhas pretas) e um conjunto de 10 soluções do MBI (linhas coloridas)

para o estado epidêmico (Fig. 15(a)) com $\mu_{edo} = 1/70$, $\mu_{mbi} = 70$, $\beta_{edo} = 0,13$, $\beta_{mbi} = 0,013$, $\rho_{edo} = 0,0083$, $\rho_{mbi} = 1/0,0083$, $\gamma_{edo} = 0,0027$, $\gamma_{mbi} = 1/0,0027$, $\delta_{edo} = 0,0026$, $\delta_{mbi} = 0,00026$, e $q = 0,9$, e não epidêmico (Fig. 15(b)) com $\mu_{edo} = 1/70$, $\mu_{mbi} = 70$, $\beta_{edo} = 0,07$, $\beta_{mbi} = 0,007$, $\rho_{edo} = 0,0083$, $\rho_{mbi} = 1/0,0083$, $\gamma_{edo} = 0,0027$, $\gamma_{mbi} = 1/0,0027$, $\delta_{edo} = 0,0026$, $\delta_{mbi} = 0,00026$, e $q = 0,9$. Em ambas comparações, foram considerados $N = 10.000$, $S(0) = 9200$, $E(0) = 200$, $I(0) = 600$, $t_f = 500$ e $\Delta t = 0,1$. Observe que para todas as realizações, as soluções do modelo SEI são similares ao MBI, independentemente do conjunto de parâmetros utilizado e se a doença é epidêmica ou não.

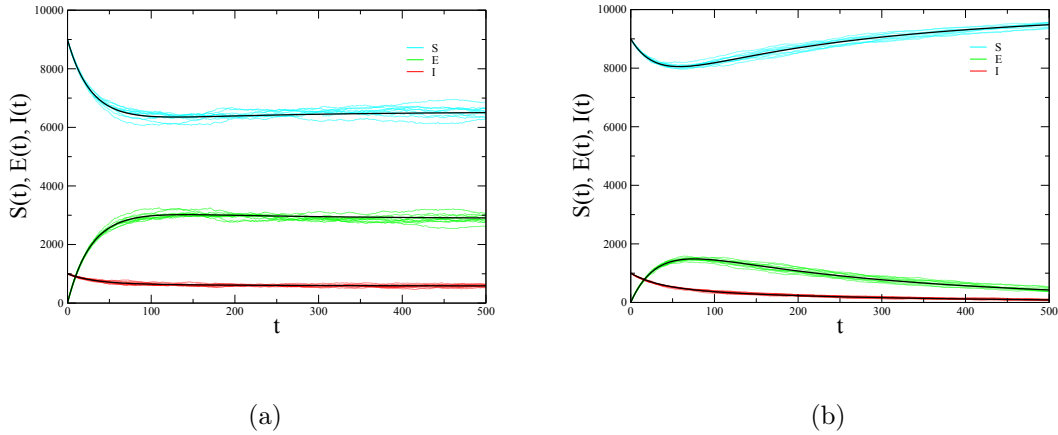


Figura 15 - Número de indivíduos suscetíveis, expostos e infectados para o modelo SEI (linhas pretas) e o número médio de indivíduos suscetíveis, expostos e infectados para o MBI com $t_f = 500$ em (a) uma epidemia e (b) livre da doença, respectivamente.

No modelo SEI e na formulação original do MBI, as relações entre os indivíduos são representadas por um grafo completo, ou seja, todos os indivíduos estão conectados entre si. No entanto, em redes de contato reais este comportamento não é observado. Assim, neste trabalho o MBI para SEI foi modificado de forma a incorporar modelos mais realísticos de redes de contato e entender o efeito topológico de rede nas soluções MBI.

De acordo com Pinto et al. (2019) a densidade de conexões encontrada em muitas redes sociais reais é dada por $d \approx 0,07$. Com o conhecimento da densidade de cada um dos cinco modelos de redes complexas utilizados neste trabalho, todos os parâmetros empregues foram escolhidos de forma a gerar redes com este valor de densidade. A Tabela 2 apresenta os parâmetros utilizados em todos os modelos de rede e suas respectivas medidas topológicas.

Tabela 2: Parâmetros e propriedades topológicas das redes aleatória, mundo pequeno, livre de escala, modular e hierárquica.

	p	k	N_0	M	r	b	m	λ	ζ	$\langle k \rangle$	$\langle L \rangle$	$\langle C \rangle$	S_k^2
RAN	0,07	-	-	-	-	-	-	-	-	139,9955	1,9300	0,0700	11,3968
SW	0,10	70	-	-	-	-	-	-	-	140,0000	2,0455	0,5504	3,6452
SF	-	-	73	-	-	-	-	-	-	140,6710	1,9313	0,1328	90,8891
MOD	0,07	-	-	14	0,95	-	-	-	-	140,7227	2,2584	0,8524	3,9310
HIE	-	-	-	-	-	2	138001	0,9	0,9	140,0000	1,9410	0,3950	151,6998

p : probabilidade de conexão (RAN e MOD), e probabilidade de reconexão (SW)

k : número de vizinhos à direita de um dado vértice

N_0 : número inicial de vértices da rede

M : número de módulos

r : razão de conexões dentro e fora do módulo

b : fator hierárquico

m : número de ligações adicionais na rede

λ e ζ : taxas que determinam a topologia da rede hierárquica

$\langle k \rangle$: grau de conectividade médio

ℓ : comprimento médio do menor caminho

$\langle CC \rangle$: coeficiente de agrupamento médio

S_k^2 : variância do grau de conectividade.

A Figura 16 apresenta a solução do MBI com redes complexas, ou seja, o número médio de indivíduos infectados no tempo $t_f = 20.000$ em função de β_{mbi} para os cinco modelos de redes em estudo, mais de 200 realizações. Os parâmetros utilizados foram $N = 2.000$, $S(0) = 1.500$, $E(0) = 0$, $I(0) = 500$, $\gamma_{mbi} = 1/0,0027$, $\mu_{mbi} = 70$, $\rho_{mbi} = 1/0,0083$ e $\delta_{mbi} = 0,0026$ com $0,05 \leq \beta^* \leq 0,25$ e $\Delta\beta_{mbi} = 0,0008$. Em geral, redes complexas com diferentes topologias resultam em diferentes limiares de epidemia (β^*). Mais especificamente, quanto maior a heterogeneidade das conexões, menor é o limiar da epidemia. Além disso, para determinados valores de β_{mbi} e para alguns modelos de rede, a doença é epidêmica (por exemplo, $\beta_{mbi} = 0,125$ nas redes hierárquicas e livre de escala). Por fim, observa-se que em $\beta_{mbi} \approx 0,25$ o número de infectados em todas as redes é semelhante.

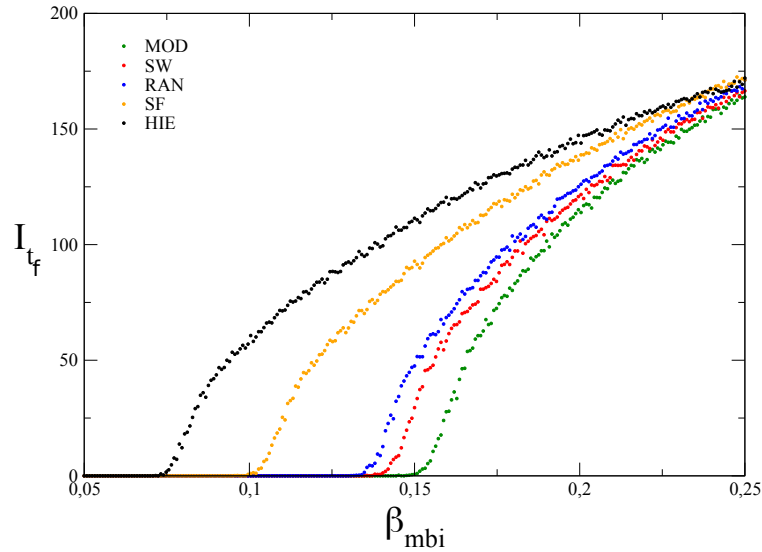


Figura 16 - Número de indivíduos infectados para o MBI com redes complexas no tempo $t_f = 20.000$ em função de $0,05 \leq \beta_{mbi} \leq 0,25$, com $\Delta\beta_{mbi} = 0,0008$, sobre 200 diferentes realizações.

4.3 Conclusão

Neste estudo, utiliza-se o MBI com diversos modelos de redes complexas para a modelagem de disseminação da tuberculose. Foram realizadas análises sobre o efeito de tais topologias de redes. Conclui-se que a propagação de uma determinada doença é altamente sensível à topologia da rede. Mais especificamente, as redes hierárquicas e livre de escala, devido à sua grande heterogeneidade de conexões, possuem um limiar epidêmico menor. Em $\beta_{mbi} = 0,25$ o número de indivíduos infectados em $t_f = 20.000$ são os mesmos, independentemente da topologia da rede. Portanto, com o conhecimento do valor da taxa de infecção (β_{mbi}) e da estrutura da rede, pode ser possível prever se a tuberculose é epidêmica ou não e elaborar intervenções para reduzir ou erradicar essa doença, como estratégias de imunização ou distanciamento pessoal.

5 EPIGUI: INTERFACE GRÁFICA PARA SIMULAR EPIDEMIAS EM REDES COMPLEXAS

Este manuscrito apresenta uma interface gráfica denominada EPIGUI, que permite o estudo da dinâmica de propagação de uma doença infecciosa utilizando modelos compartimentais em combinação com redes complexas. Essa interface visa considerar fatores estocásticos que governam a evolução de uma infecção em uma rede. Ela fornece ferramentas simples para criar redes de indivíduos e definir parâmetros epidemiológicos de surtos. Existem seis modelos comuns de doenças infecciosas (SI, SIS, SIR, SIRS, SEIR e SEIRS) ou um usuário pode fornecer outro modelo, combinando compartimentos. Além disso, nas simulações o usuário pode incluir uma rede sintética gerada de acordo com um modelo de rede (aleatória, mundo pequeno,

livre escala, modular ou hierárquica) ou uma rede real. Essa abordagem pode ajudar a entender os caminhos seguidos pelos surtos em uma determinada comunidade e projetar novas estratégias para preveni-los e controlá-los.

5.1 Modelos Compartimentais

5.1.1 SI

O modelo SI divide a população em duas classes disjuntas, ou seja, o número de indivíduos suscetíveis (S) e o número de indivíduos infectados (I) (Hethcote, 1989). é definido por um sistema contínuo de duas equações diferenciais ordinárias. Este modelo (Eq. (29)) descreve a evolução temporal de cada classe epidemiológica, ou seja:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \mu N - \frac{\beta I S}{N} - \mu S, & S(0) = S_0 \geq 0, \\ \frac{dI}{dt} = \frac{\beta I S}{N} - \mu I, & I(0) = I_0 \geq 0, \end{cases} \quad (29)$$

em que, μ e β são taxas de natalidade/mortalidade e contato, respectivamente (Hethcote, 1989).

5.1.2 SIS

O modelo SIS admite que os indivíduos infectados podem se recuperar e retornar ao estado suscetível ao contrário do modelo SI, que assume que os agentes permanecem infectados por toda a vida (Hethcote, 1989). O modelo SIS é definido por um sistema contínuo de duas equações diferenciais ordinárias. Este modelo (Eq. (30)) descreve a evolução temporal de cada classe epidemiológica, ou seja:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \mu N - \frac{\beta I S}{N} + \gamma I - \mu S, & S(0) = S_0 \geq 0, \\ \frac{dI}{dt} = \frac{\beta I S}{N} - \gamma I - \mu I, & I(0) = I_0 \geq 0, \end{cases} \quad (30)$$

em que, μ e β são os mesmos descritos na Subseção 5.1.1 e γ é a taxa de recuperação.

5.1.3 SIR

O modelo SIR admite que os agentes infectados podem se recuperar da infecção e adquirir imunidade vitalícia, passando para o estado recuperado (R) (Kermack & McKendrick, 1927). O modelo SIR é definido por um sistema contínuo de três equações diferenciais ordinárias. Este modelo (Eq. (31)) descreve a evolução temporal de cada classe epidemiológica, ou seja:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \mu N - \frac{\beta I S}{N} - \mu S, & S(0) = S_0 \geq 0, \\ \frac{dI}{dt} = \frac{\beta I S}{N} - \gamma I - \mu I, & I(0) = I_0 \geq 0, \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R, & R(0) = R_0 \geq 0, \end{cases} \quad (31)$$

em que, μ , β e γ são as taxas de natalidade/mortalidade, contato e recuperação, respectivamente.

5.1.4 SIRS

O modelo SIRS admite que os indivíduos recuperados podem retornar ao estado suscetível após perder a imunidade ao longo do tempo (Hethcote, 1976; Hethcote et al., 1981). O modelo SIRS é definido por um sistema contínuo de três equações diferenciais ordinárias. Este modelo (Eq. (32)) descreve a evolução temporal de cada classe epidemiológica, ou seja:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \mu N - \frac{\beta I S}{N} + \rho R - \mu S, & S(0) = S_0 \geq 0, \\ \frac{dI}{dt} = \frac{\beta I S}{N} - \gamma I - \mu I, & I(0) = I_0 \geq 0, \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I - \rho R - \mu R, & R(0) = R_0 \geq 0, \end{cases} \quad (32)$$

em que, μ , β e γ são os mesmos descritos na Subseção 5.1.3 e ρ é a proporção de agentes que perdem imunidade.

5.1.5 SEIR

Diversas doenças apresentam um estado intermediário entre o estado suscetível (S) e o estado infectado (I), denominado estado latente ou exposto (E), que também pode ser representado por um compartimento. Este novo compartimento foi adicionado ao modelo SIR devido ao fato de que um agente pode estar infectado, mas ainda não desenvolveu a doença e infectou outros indivíduos (Longini, 1986). O modelo SEIR é definido por um sistema contínuo de quatro equações diferenciais ordinárias. Este modelo (Eq. (33)) descreve a evolução temporal de cada classe epidemiológica, ou seja:

$$\left\{ \begin{array}{ll} \frac{dS}{dt} = \mu N - \frac{\beta I S}{N} - \mu S, & S(0) = S_0 \geq 0, \\ \frac{dE}{dt} = \frac{\beta I S}{N} - \gamma E - \mu E, & E(0) = E_0 \geq 0, \\ \frac{dI}{dt} = \gamma E - \rho I - \mu I, & I(0) = I_0 \geq 0, \\ \frac{dR}{dt} = \rho I - \mu R, & R(0) = R_0 \geq 0, \end{array} \right. \quad (33)$$

em que, μ , β , γ e ρ são as taxas de natalidade/mortalidade, contato, latência e recuperação, respectivamente.

5.1.6 SEIRS

Ao contrário do modelo SEIR, o modelo SEIRS admite que os agentes recuperados podem retornar ao estado suscetível após perderem a imunidade ao longo do tempo. O modelo SEIRS é definido por um sistema contínuo de quatro equações diferenciais ordinárias (Longini, 1986). Este modelo (Eq. (34)) descreve a evolução

temporal de cada classe epidemiológica, ou seja:

$$\left\{ \begin{array}{ll} \frac{dS}{dt} = \mu N - \frac{\beta I S}{N} + \epsilon R - \mu S, & S(0) = S_0 \geq 0, \\ \frac{dE}{dt} = \frac{\beta I S}{N} - \gamma E - \mu E, & E(0) = E_0 \geq 0, \\ \frac{dI}{dt} = \gamma E - \rho I - \mu I, & I(0) = I_0 \geq 0, \\ \frac{dR}{dt} = \rho I - \epsilon R - \mu R, & R(0) = R_0 \geq 0, \end{array} \right. \quad (34)$$

em que, μ , β , γ e ρ são os mesmos descritos na Subseção 5.1.5 e ϵ é a proporção de agentes que perdem imunidade.

5.2 Reformulação do MBI

Como foi visto na Seção 2.2 existe uma equivalência entre os modelos de equações diferenciais ordinárias (EDOs) e os MBIs, e consequentemente, as soluções dos mesmos podem apresentar comportamentos similares (Pinto, 2018). Portanto, foi realizada uma comparação dos modelos descritos na subseção 5.1 com seus respectivos MBIs. Deste modo, o conjunto de Equações foi definido para garantir a natureza discreta do MBI e seguir os parâmetros dos modelos de EDOs.

$$\left\{ \begin{array}{l} \beta_{mbi} = \beta_{edo} \Delta t, \\ \gamma_{mbi} = 1/\gamma_{edo}, \\ \mu_{mbi} = 1/\mu_{edo}, \\ \rho_{mbi} = 1/\rho_{edo}, \\ \epsilon_{mbi} = 1/\epsilon_{edo}. \end{array} \right. \quad (35)$$

As Figuras 17(a) a 17(f) apresentam a comparação dos resultados obtidos pelo MBI (linhas tracejadas) com seu respectivo modelo compartimental (linhas contínuas). As soluções produzidas pelos MBIs são médias aritmética de 100 diferentes simulações. Os parâmetros utilizados foram definidos para ilustrar um estado epidêmico, mais especificamente, na Fig. 17(a): $\mu_{edo} = 0,0143$, $\beta_{edo} = 0,125$,

$N = 1.000$, $S(0) = 800$, $I(0) = 200$, $\Delta t = 0,1$ e $t_f = 100$; Fig. 17(b): $\mu_{edo} = 0,0143$, $\beta_{edo} = 0,125$, $\gamma_{edo} = 0,1$, $N = 1.000$, $S(0) = 800$, $I(0) = 200$, $\Delta t = 0,1$ e $t_f = 100$; Fig. 17(c): $\mu_{edo} = 0,0143$, $\beta_{edo} = 1,5$, $\gamma_{edo} = 0,0278$, $N = 1.000$, $S(0) = 800$, $I(0) = 200$, $R(0) = 0$, $\Delta t = 0,1$ e $t_f = 100$; Fig. 17(d): $\mu_{edo} = 0,0143$, $\beta_{edo} = 1,5$, $\gamma_{edo} = 0,0278$, $\rho_{edo} = 0,1$, $N = 1.000$, $S(0) = 800$, $I(0) = 200$, $R(0) = 0$, $\Delta t = 0,1$ e $t_f = 100$; Fig. 17(e): $\mu_{edo} = 0,2$, $\beta_{edo} = 45$, $\gamma_{edo} = 3$, $\rho_{edo} = 4$, $N = 1.000$, $S(0) = 800$, $E(0) = 0$, $I(0) = 200$, $R(0) = 0$, $\Delta t = 0,01$ e $t_f = 10$; Fig. 17(f): $\mu_{edo} = 0,2$, $\beta_{edo} = 45$, $\gamma_{edo} = 3$, $\rho_{edo} = 4$, $\epsilon_{edo} = 3$, $N = 1.000$, $S(0) = 800$, $E(0) = 0$, $I(0) = 200$, $R(0) = 0$, $\Delta t = 0,01$ e $t_f = 10$.

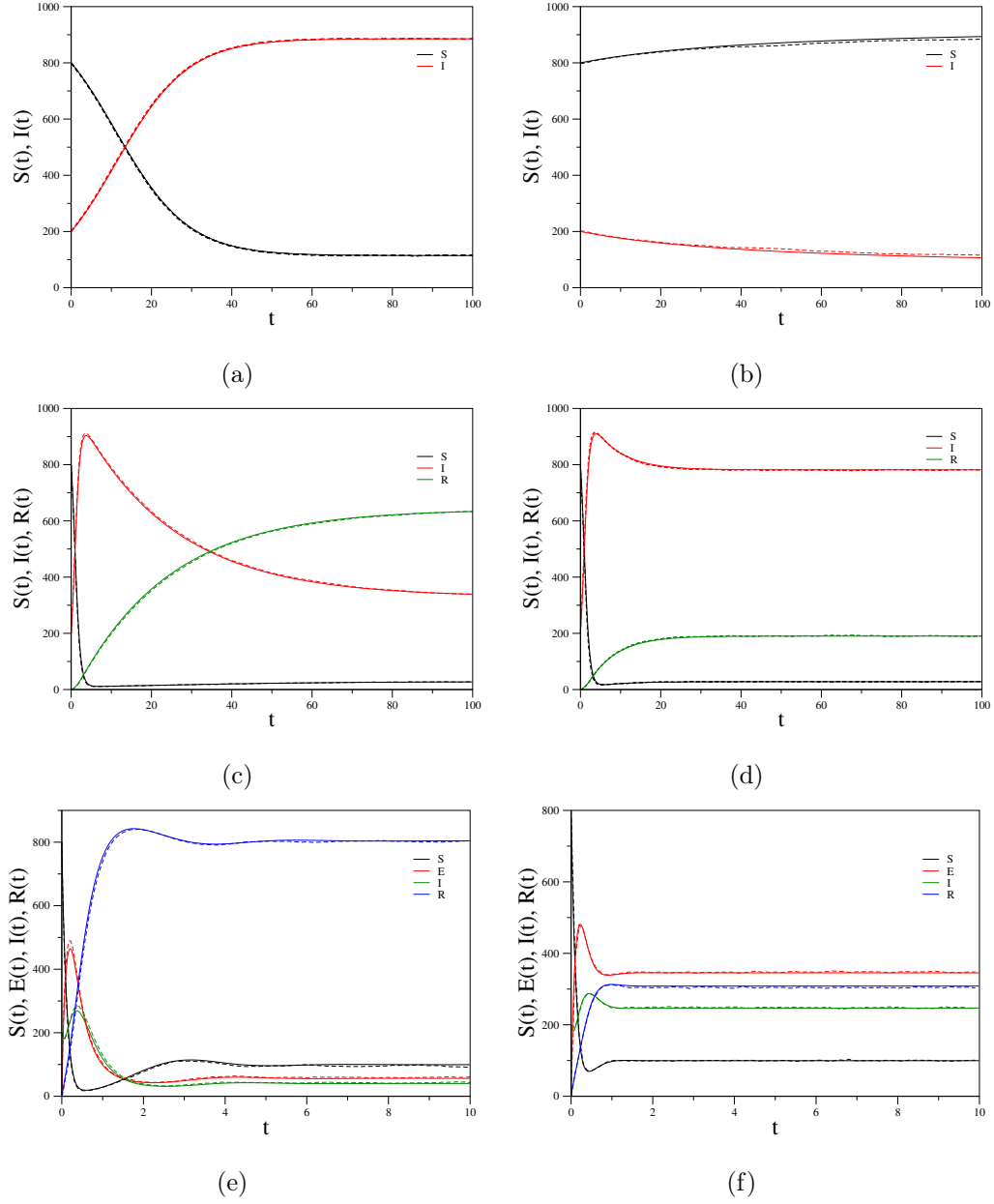


Figura 17 - Comparação das soluções das EDOs (linhas contínuas) e as soluções dos MBIs correspondentes (linhas tracejadas). As soluções dos MBIs são médias aritmética de 100 diferentes simulações dos modelos (a) SI, (b) SIS, (c) SIR, (d) SIRS, (e) SEIR e (f) SEIRS, com $t_f = 100$ ((a), (b), (c) e (d)) e $t_f = 10$ ((e) e (f)).

5.3 Principais elementos da interface

Os principais elementos e recursos da interface EPIGUI são apresentados a seguir. Primeiro, há uma caixa de diálogo que oferece ao usuário a escolha entre escrever um sistema ou usar um modelo pré-definido. Caso o usuário opte por escrever o modelo, deve ser informado o número n de estados epidemiológicos do mesmo. Após, aparecerão n caixas a serem nomeadas. De maneira análoga, o usuário deve informar o número de parâmetros m e nomeá-los. Abaixo das descrições dos parâmetros, há um botão “Writer System” no qual o usuário deve clicar para escrever o modelo de equações, as condições iniciais e os valores dos parâmetros, conforme mostrado na Figura 18. Observe que cada variável, parâmetro e operador aritmético escrito na caixa de diálogo devem ser separados por espaços simples.

The screenshot displays the EPIGUI software interface. It features several input fields and buttons for configuring a simulation. On the left, there are dropdown menus for 'Defined models' (set to 'no'), 'Number of compartments' (set to '2'), and 'Number of parameters' (set to '2'). Below these, there are text boxes for 'Compartments names' (containing 'S' and 'I') and 'Parameters names' (containing 'beta' and 'gamma'). A 'Writer system' button is located below the parameter names. In the center, there are text boxes for the 'ODE system' (containing 'S: - beta S I + gamma I' and 'I: beta S I - gamma I') and 'Initial Condition' (containing 'S(0): 190' and 'I(0): 10'). On the right, there are input fields for 'Values Parameters' (beta: 0.95, gamma: 0.0439), 'Vital Dynamic' (set to 'without'), 'Number of simulation' (10), 'Time spacing' (0.1), 'Final time' (100), 'Network' (set to 'Random'), and 'p' (0.1). There are also dropdown menus for 'Layout Graph' (set to 'fruchterman reingold') and buttons for 'Show Graph' and 'Show Measures'. At the bottom, there is a 'Run simulation' button and an 'Information' section displaying a citation: 'NETWORK : ERDOS, P.; RENYI A. On random graphs I. Publicationes Mathematicae (Debrecen), v. 6, p. 290-297, 1959.'

Figura 18: A interface EPIGUI. Nela, o usuário pode configurar o número de compartimentos, parâmetros e escrever o conjunto de equações correspondente.

Caso o modelo possua dinâmica vital, o usuário deverá selecionar a opção “within” na caixa de diálogo “Vital Dynamic”. Nesse caso, uma taxa de mortalidade μ é adicionada a todos os compartimentos e, após atingir a idade máxima, os indivíduos retornam ao primeiro compartimento. Após, deve-se informar o número

de simulações (Number of simulation), o espaçamento de tempo (Time spacing) e o tempo final (Final time). A interface permite ao usuário alterar todos os parâmetros, executá-lo e ver os resultados em gráficos. No entanto, a interface não verifica se os valores dos parâmetros são razoáveis para a simulação.

O último conjunto de parâmetros a ser definido corresponde ao modelo de redes complexas. Para ilustração, foi escolhido o modelo de rede aleatória com $p = 0,1$. Outras opções incluem os modelos de redes mundo pequeno, livre de escala, modular e hierárquico. Conforme descrito anteriormente na Seção 2.1.3, cada modelo possui pelo menos uma caixa a ser preenchida com o valor do parâmetro correspondente. Cada parâmetro possui uma caixa com informações com sua respectiva descrição, que é ativada ao posicionar o ponteiro do mouse sobre ele. Na parte inferior da Figura 18 há uma caixa com referências dos artigos sobre o modelo compartimental e de rede utilizados.

Finalmente, o usuário pode clicar na caixa verde chamada “Run simulation” e um gráfico será exibido (Fig. 19(a)). No exemplo, o gráfico corresponde ao número médio de indivíduos (suscetíveis e infectados) em função do tempo. Mais especificamente, a solução do MBI baseada no modelo SIS para um estado epidêmico (número reprodutivo básico $\mathcal{R}_0 > 1$) com $\beta = 0,95$, $\gamma = 0,0439$, $N = 200$, $S(0) = 190$, $I(0) = 10$, $\Delta t = 0,1$, $t_f = 100$ e $p = 0,1$, sobre 10 diferentes simulações. Após fechar o gráfico, um botão chamado “Show Graph” será habilitado, permitindo ao usuário visualizar o layout da rede correspondente em sua etapa final de tempo (Fig. 19(b)). Neste exemplo, os indivíduos suscetíveis e infectados são representados pelos vértices pretos e azuis, respectivamente.

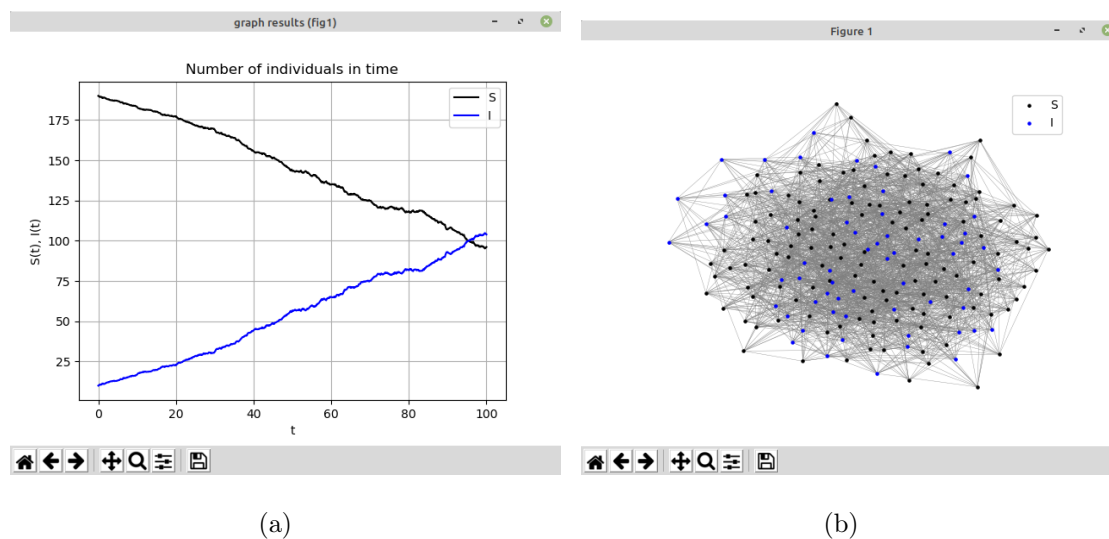


Figura 19 - (a) Número de indivíduos suscetíveis e infectados em função do tempo e (b) Disposição final da doença, onde cada vértice representa um indivíduo de acordo com seu estado epidemiológico.

Após fechar o gráfico de rede, um botão chamado “Show measures” será habilitado, permitindo ao usuário visualizar seis medidas de rede diferentes (Fig. 20) da rede correspondente (Fig. 19(b)). Na parte inferior da Figura 20 há uma caixa com a referência do artigo das medidas de rede correspondentes.

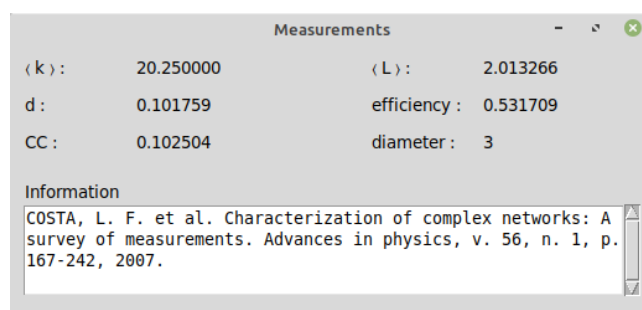


Figura 20: A interface EPIGUI permite ao usuário calcular algumas medidas básicas da rede, cujos cálculos são baseados na referência apresentada.

5.4 Exemplo

5.4.1 Modelo SEIR com assintomáticos e hospitalizados

O modelo SEIR com assintomáticos e hospitalizados foi utilizado para estudar a dinâmica de transmissão da pandemia de influenza de 1918 em Genebra, Suíça (Chowell et al., 2006). A população é dividida em seis classes compartimentais, ou seja, indivíduos suscetíveis (S), expostos (E), infecciosos (I), assintomáticos (A), hospitalizados (J) e recuperados (R).

A Figura 21 apresenta o fluxograma de interação entre os indivíduos das classes S , E , I , A , J e R . Indivíduos suscetíveis progridem para a classe exposta na taxa $\beta[I(t) + J(t) + qA(t)]/N$, em que β é a taxa de transmissão e q é um fator de redução da transmissibilidade na classe assintomática ($0 < q < 1$). Uma proporção, ρ , de indivíduos expostos ($0 < \rho < 1$) torna-se clinicamente infecciosa na taxa k , enquanto o restante ($1 - \rho$) torna-se assintomático na mesma taxa k . Os casos assintomáticos progridem para a classe recuperada na taxa γ_1 . Indivíduos infecciosos são hospitalizados em uma taxa α ou se recuperam sem serem hospitalizados em uma taxa γ_1 . Os indivíduos hospitalizados recuperam-se a uma taxa γ_2 .

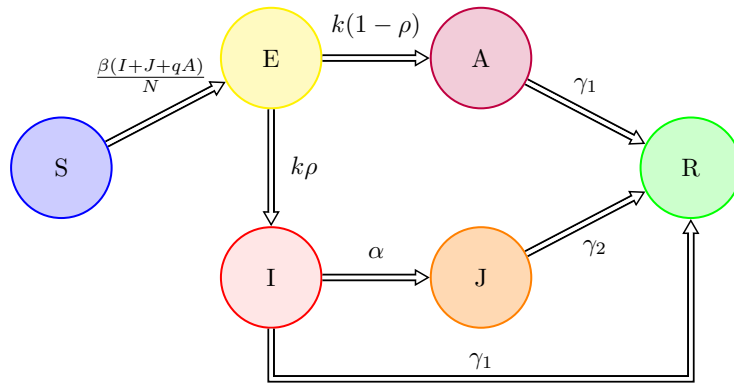


Figura 21: Modelo SEIR com assintomáticos e hospitalizados - A população é dividida em 6 classes: suscetível (S), exposto(E), infectado (I), assintomático (A), hospitalizado(J) e recuperado (R).

O sistema de equações diferenciais ordinárias pode ser escrito com base no fluxograma (Fig. 21), ou seja,

$$\left\{ \begin{array}{ll} \frac{dS}{dt} = \frac{-\beta S(I + J + qA)}{N}, & S(0) = S_0 \\ \frac{dE}{dt} = \frac{\beta S(I + J + qA)}{N} - kE, & E(0) = E_0 \\ \frac{dA}{dt} = k(1 - \rho)E - \gamma_1 A, & A(0) = A_0 \\ \frac{dI}{dt} = k\rho E - (\alpha + \gamma_1)I, & I(0) = I_0 \\ \frac{dJ}{dt} = \alpha I - \gamma_2 J, & J(0) = J_0 \\ \frac{dR}{dt} = \gamma_1(A + I) + \gamma_2 J, & R(0) = R_0 \end{array} \right. \quad (36)$$

O fluxograma da Fig. 21 pode ser redesenhado levando em consideração as seguintes regras: $\beta_1 = \beta$, $\beta_2 = q\beta$, $k_1 = k(1 - \rho)$, $k_2 = k\rho$ e $k = k_1 + k_2$ (Figura 22). Portanto, o sistema descrito anteriormente na Eq. (36) pode ser reescrito (Eq. (37)).

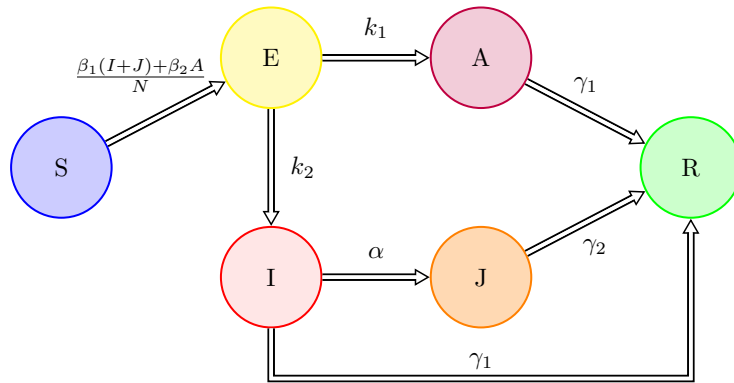


Figura 22: Modelo SEIR com assintomáticos e hospitalizados - A população é dividida em 6 classes: suscetível (S), exposto(E), assintomático (A), infectado (I), hospitalizado(J) e recuperado (R).

$$\left\{ \begin{array}{ll} \frac{dS}{dt} = \frac{-[\beta_1(I+J) + \beta_2 A] S}{N}, & S(0) = S_0 \\ \frac{dE}{dt} = \frac{[\beta_1(I+J) + \beta_2 A] S}{N} - (k_1 + k_2)E, & E(0) = E_0 \\ \frac{dA}{dt} = k_1 E - \gamma_1 A, & A(0) = A_0 \\ \frac{dI}{dt} = k_2 E - (\alpha + \gamma_1)I, & I(0) = I_0 \\ \frac{dJ}{dt} = \alpha I - \gamma_2 J, & J(0) = J_0 \\ \frac{dR}{dt} = \gamma_1(A+I) + \gamma_2 J, & R(0) = R_0 \end{array} \right. \quad (37)$$

A Figura 23 mostra a configuração da EPIGUI baseada na Eq. (37), utilizando uma rede aleatória com $p = 1$. Observe que $S(0) + E(0) + A(0) + I(0) + J(0) + R(0) = N$ para todo $t \geq 0$. A Figura 24(a) mostra o número médio de indivíduos suscetíveis, expostos, assintomáticos, infectados, hospitalizados e recuperados em 10 diferentes simulações em função do tempo. Mais especificamente, a solução MBI com base na Eq. (37) com $\beta_1 = 0,8$, $\beta_2 = 0,32$, $k_1 = 0,2105$, $k_2 = 0,3158$, $\gamma_1 = 0,2439$, $\gamma_2 = 0,4348$, $\alpha = 0,555$, $N = 1.000$, $S(0) = 970$, $E(0) = 0$, $A(0) = 10$, $I(0) = 10$, $J(0) = 10$, $R(0) = 0$, $\Delta t = 0,1$ e $t_f = 20$. A Figura 24(b) apresenta o estado epidemiológico de cada um dos indivíduos na rede no tempo final $t_f = 20$. Os vértices preto, azul, vermelho, verde, marrom e amarelo correspondem aos indivíduos suscetíveis, expostos, assintomáticos, infectados, hospitalizados e recuperados, respectivamente. A Figura 25 mostra as medidas topológicas da rede correspondente para o MBI.

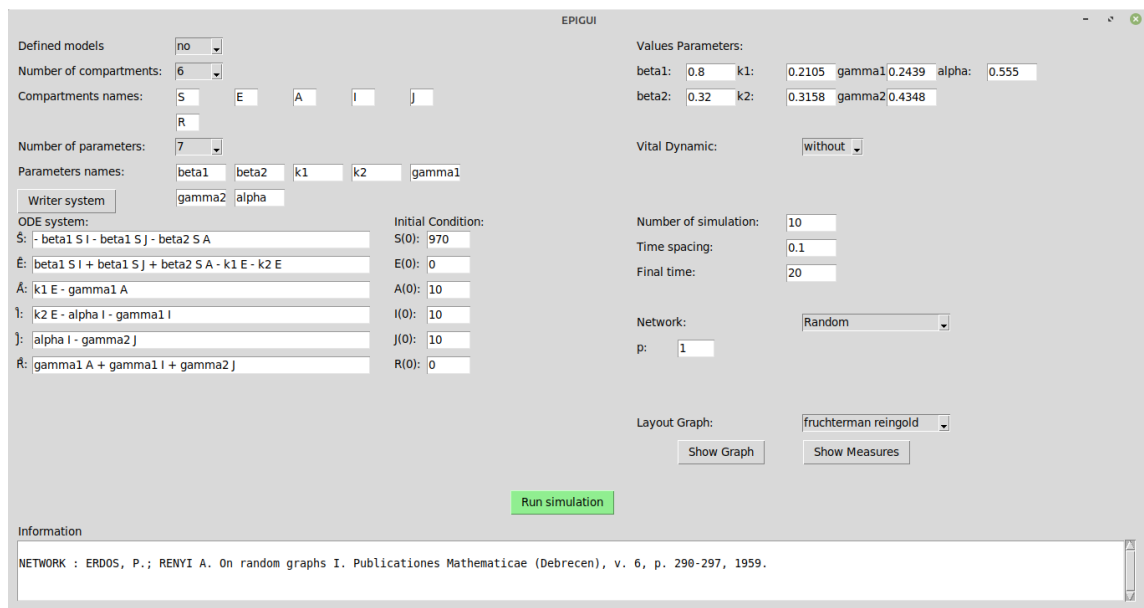


Figura 23: Configuração do modelo SEAIJR em conjunto com a rede aleatória na interface EPIGUI.

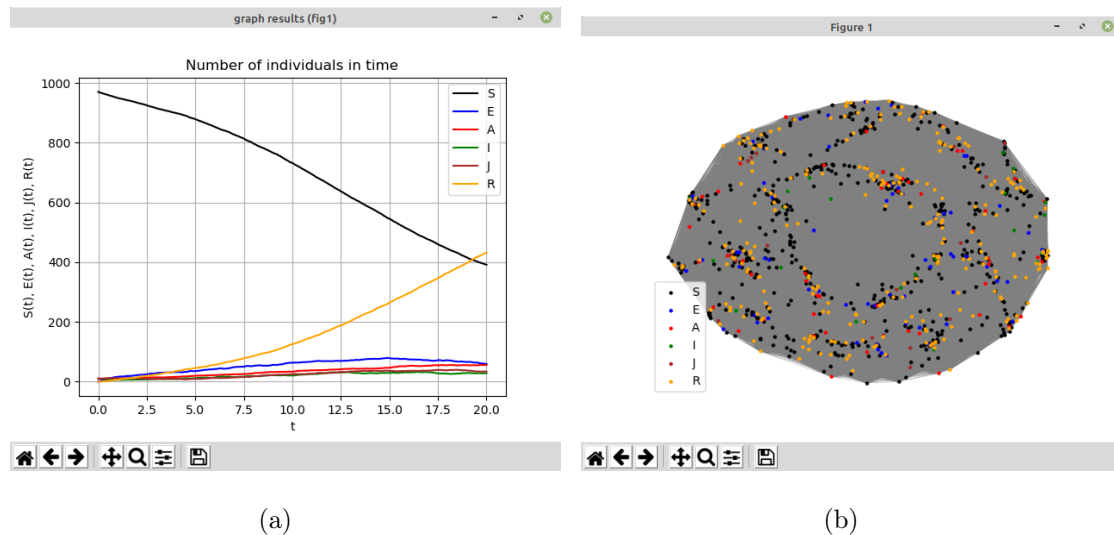


Figura 24 - (a) Número de indivíduos suscetíveis, expostos, assintomáticos, infectados, hospitalizados e recuperados em função do tempo e (b) Disposição final da doença, onde cada vértice representa um indivíduo de acordo com seu estado epidemiológico.

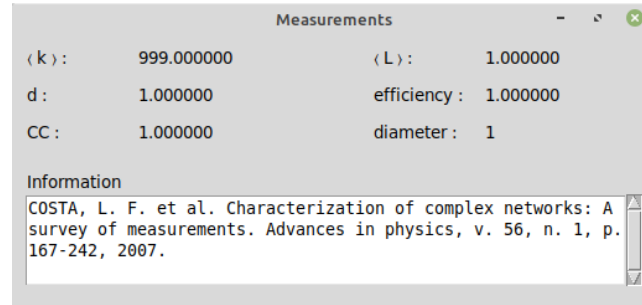


Figura 25: A interface EPIGUI permite ao usuário calcular algumas medidas básicas da rede, cujos cálculos são baseados na referência apresentada.

5.4.2 Modelo SEIRD

O modelo SEIRD é um aprimoramento do modelo SIR para explicar a evolução de uma população em termos de transmissibilidade, taxas de contato e duração esperada da infecção no curso de um surto. A população é dividida em cinco classes compartimentais, ou seja, indivíduos suscetíveis (S), expostos (E), infectados (I), recuperados (R) e mortos (D).

A Figura 26 apresenta o fluxograma de interação entre os indivíduos das classes S , E , I , R e D . Indivíduos suscetíveis progridem para a classe exposta na taxa $(\beta I(t) + \epsilon E)/N$, em que as taxas β e ϵ representam as infecções por exposição. Indivíduos expostos progridem para a classe dos infectados a uma taxa de transição α . Indivíduos infecciosos se recuperam a uma taxa de recuperação γ ou morrem a uma taxa de mortalidade μ .

O sistema de equações diferenciais ordinárias pode ser escrito com base

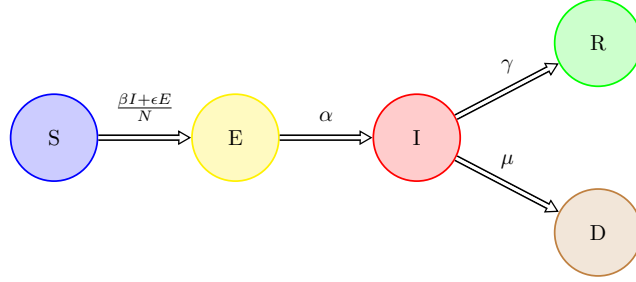


Figura 26: Modelo SEIR com assintomáticos e hospitalizados - A população é dividida em 6 classes: suscetível (S), exposto(E), infectado (I), assintomático (A), hospitalizado(J) e recuperado (R).

no fluxograma (Fig. 26), ou seja,

$$\left\{ \begin{array}{ll} \frac{dS}{dt} = \frac{-(\beta I + \epsilon E)S}{N}, & S(0) = S_0 \\ \frac{dE}{dt} = \frac{(\beta I + \epsilon E)S}{N} - \alpha E, & E(0) = E_0 \\ \frac{dI}{dt} = \alpha E - I(\gamma + \mu), & I(0) = I_0 \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I, & R(0) = R_0 \\ \frac{dD}{dt} = \mu I, & D(0) = 0 \end{array} \right. \quad (38)$$

A Figura 27 mostra a configuração da EPIGUI baseada na Eq. (38), utilizando uma rede mundo pequeno com $p = 0.1$ e $n_0 = 100$. Observe que $S(0) + E(0) + I(0) + R(0) + D(0) = N$ para todo $t \geq 0$. A Figura 28(a) mostra o número médio de indivíduos suscetíveis, expostos, infectados, recuperados e mortos em 10 diferentes simulações em função do tempo. Mais especificamente, a solução MBI com base na Eq. (38) com $\beta = 0,5$, $\epsilon = 0.001$, $\alpha = 0,25$, $\gamma = 0,0714$, $\mu = 0,001$, $N = 1.000$, $S(0) = 900$, $E(0) = 20$, $I(0) = 80$, $R(0) = 0$, $D(0) = 0$, $\Delta t = 0,1$ e $t_f = 100$. A Figura 28(b) apresenta o estado epidemiológico de cada um dos indivíduos na rede no tempo final $t_f = 20$. Os vértices preto, azul, vermelho, verde e marrom correspondem aos indivíduos suscetíveis, expostos, infectados, recuperados e mortos, respectivamente. A Figura 29 mostra as medidas topológicas da rede

correspondente para o MBI.



Figura 27: Configuração do modelo SEIRD em conjunto com a rede mundo pequeno na interface EPIGUI.

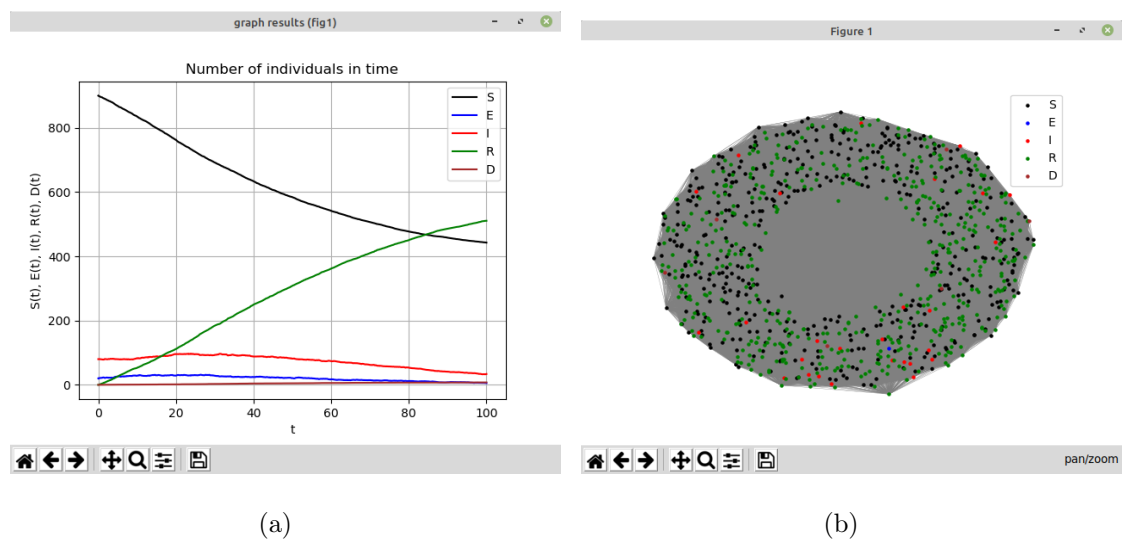


Figura 28 - (a) Número de indivíduos suscetíveis, expostos, infectados, recuperados e mortos em função do tempo e (b) Disposição final da doença, onde cada vértice representa um indivíduo de acordo com seu estado epidemiológico.

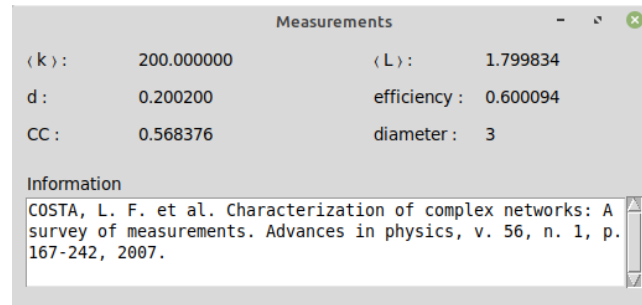


Figura 29: A interface EPIGUI permite ao usuário calcular algumas medidas básicas da rede, cujos cálculos são baseados na referência apresentada.

5.5 Conclusão

Este artigo introduziu a interface EPIGUI para simular epidemias. Embora haja um número significativo de pacotes epidemiológicos em domínio público (Broeck et al., 2011; Douglas et al., 2019; Jombart et al., 2014; Muellner et al., 2018) para modelar sistemas epidemiológicos usando modelos compartimentais, menos atenção tem sido dada ao aspecto discreto da população ou o impacto da topologia de rede da população. A interface EPIGUI foi desenvolvida para preencher essa lacuna, incorporando a estocasticidade em epidemias reais juntamente com redes de contato de indivíduos. Essa abordagem certamente é de grande ajuda para entender os caminhos seguidos pelos surtos em uma determinada comunidade e desenhar novas estratégias para preveni-los e controlá-los.

Esta interface foi desenvolvida para usuários, proficientes ou não em qualquer linguagem de programação, para estudar a propagação de doenças infecciosas usando modelos compartimentais em combinação com redes complexas. Na simulação de surto de doença, o usuário pode combinar um dos seis modelos compartimentais amplamente conhecidos na literatura (SI, SIS, SIR, SIRS, SEIR ou SEIRS) ou outro fornecido pelo usuário com um dos cinco modelos de rede complexas (aleatório, mundo pequeno, livre de escala, modular ou hierárquico) ou uma rede real disponível abertamente em um banco de dados. O acesso unificado a diferentes abordagens de modelagem na mesma plataforma de visualização permite que os usuários

comparem suposições, parâmetros e diferenças nos resultados sob diferentes condições. Assim, com o uso da interface EPIGUI os usuários podem compreender melhor os principais conceitos da dinâmica das doenças infecciosas e também apreciar o impacto de vários pressupostos de modelagem e intervenções de controle.

6 CONTROLE ÓTIMO NA PROPAGAÇÃO DA BRUCELOSE BOVINA COM O USO DE REDES COMPLEXAS

A brucelose bovina é a doença zoonótica mais comum em todo o mundo, ela dificulta gravemente a produtividade da pecuária e, conseqüentemente, causa grandes perdas econômicas aos produtores (Corbel, 1997; Pappas et al., 2006; Ariza et al., 2007; Franc et al., 2018). Pelo potencial de perda econômica, a brucelose é motivo de grande preocupação em locais com importantes atividades agrícolas, como em países da América Central e do Sul. Devido a esse cenário, diversos países já adotaram programas oficiais de controle, com o objetivo de reduzir os impactos causados tanto na saúde humana quanto na animal. No Brasil, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) instituiu em 2001 o Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose (PNCEBT) com o objetivo de permitir que o país avance de forma mais racional e segura no combate a essas duas doenças (Souza et al., 2016).

Portanto, estratégias que possam auxiliar no entendimento da disseminação e prevalência da brucelose bovina são cada vez mais necessárias. Uma abordagem que tem obtido sucesso nesse sentido é a modelagem matemática, que permite o propósito de estratégias para entender o impacto epidemiológico de uma vacina

em um rebanho (Souza et al., 2016; Borba et al., 2013; Musallam et al., 2015; In-chaisri et al., 2016; Hou & Zhang, 2016; de Alencar Mota et al., 2016). A modelagem matemática é comumente utilizada em epidemiologia por meio de uma abordagem compartimental, como o uso do modelo compartimental SIR (suscetível-infectado-recuperado), proposto por Kermack & McKendrick (Kermack & McKendrick, 1927).

Em particular, para a brucelose bovina, várias contribuições recentes importantes foram publicadas através de uma abordagem compartimental usando equações diferenciais ordinárias (Souza et al., 2016; Abatih et al., 2015; Tumwiine & Robert, 2017; Nyerere et al., 2019; Li et al., 2019), Modelo Baseado em Indivíduo/Agente (Havas et al., 2014; Nepomuceno et al., 2018; Lambert et al., 2020) e teoria de redes complexas (Roy et al., 2011; Cipullo et al., 2016; Savini et al., 2017; Darbon et al., 2018). Duas dessas contribuições chamaram a atenção, pois são duas técnicas essenciais na redução da prevalência da brucelose bovina. A primeira, proposta por Souza (Souza et al., 2016) é uma adaptação do Amaku (Amaku et al., 2009) que utiliza a combinação de duas vacinas (B19 e RB51) para uma diminuição significativa da brucelose bovina. O segundo, proposto por Lentz (Lentz et al., 2016), que analisa como as doenças infecciosas podem se espalhar através do comércio de gado.

Embora esses dois artigos descrevam avanços significativos na modelagem da brucelose, Souza (Souza et al., 2016) considera apenas uma população de bovinos com percentual fixo de vacinação, e Lentz (Lentz et al., 2016) considera apenas a disseminação da brucelose em uma rede de comércio e não considera a vacinação. Segundo Wang et al. (2017) a vacinação uniforme é ineficaz para a erradicação de doenças em populações heterogêneas. Portanto, é preciso considerar a heterogeneidade do comércio de gado e a vacinação individual de cada município. Para atender a essas necessidades, neste trabalho foi utilizada a combinação de um modelo compartimental com redes complexas para escrever a dinâmica da brucelose bovina em rebanhos no estado de São Paulo.

Modelos compartimentais e teoria de rede complexa têm sido cada vez

mais empregados na modelagem de processos infecciosos (Jin et al., 2016; Biegus & Kwasnicka, 2017). Estudos recentes mostraram que redes complexas são um suporte natural para o estudo da disseminação de doenças infecciosas em humanos e animais (Campanharo & Ramos, 2016; Liljeros et al., 2001; Kupennan et al., 2011). Podemos citar alguns exemplos do uso de redes animais reais na disseminação de doenças, como (Chen et al., 2014) que utiliza dados de posição de animais com alta resolução temporal e espacial e (Ruget et al., 2021) que utiliza a combinação de movimentos de bovinos e ovinos, (Chaters et al., 2019) que combina a rede de movimentação de gado com uma camada de contato espacial entre as enfermarias.

Neste trabalho, a vacinação ótima foi investigada considerando cada cidade do estado de São Paulo como uma entidade única. Além disso, foram utilizados parâmetros e dados reais de rebanhos do estado de São Paulo (Brasil). Os resultados mostram que a heterogeneidade de conexões tem forte influência na disseminação da brucelose e que quando assumimos apenas uma vacinação ótima para todo o estado, ela é ineficaz.

6.1 Modelo Compartmental

Um modelo compartimental foi proposto por Souza et al. (2016) para simular a dinâmica da brucelose em uma determinada população de fêmeas bovinas no sistema de criação para produção de leite. A população pode ser dividida em sete classes compartimentais, ou seja, fêmeas suscetíveis (S), fêmeas vacinadas (V_1 e V_2), fêmeas primíparas e multíparas latentes (L_1 e L_2) e, por fim, fêmeas primíparas e multíparas infecciosas (I_1 e I_2).

A Figura 30 mostra um fluxograma de interação entre fêmeas bovinas das classes S , V_1 , V_2 , L_1 , I_1 , L_2 e I_2 . Os parâmetros μ , β , γ , δ , α e η representam a taxas de mortalidade, contato, infecção, latência, aborto e de natalidade, respectivamente. Observa-se que uma proporção ρ de bezerros nascidos de mães infectadas torna-se portadora latente, uma parcela p de indivíduos suscetíveis é vacinada com a cepa B19 passando para o estado vacinado 1 e uma parcela r de indivíduos suscetíveis

é vacinada com a cepa RB51 movendo-se para o estado 2 vacinado.

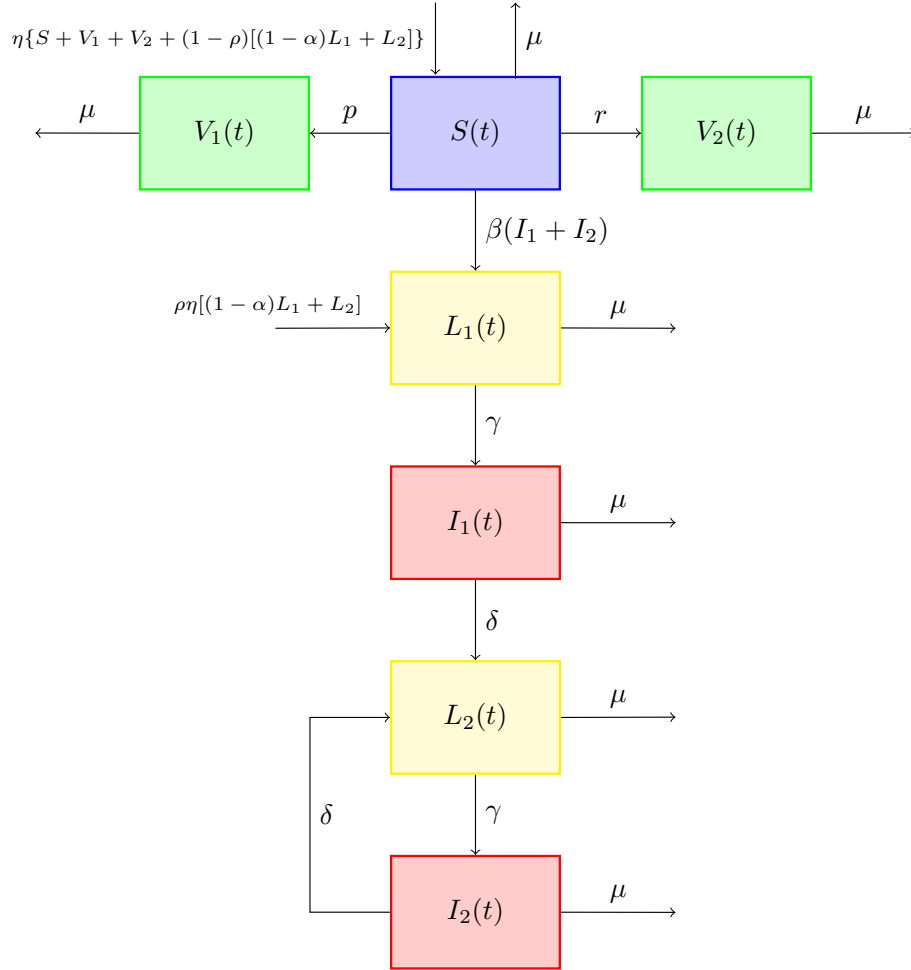


Figura 30: Fluxograma do modelo compartimental desenvolvido por (Souza et al., 2016) composto por fêmeas bovinas suscetíveis (S), latentes primíparas (L_1), infectadas primíparas (I_1), latentes múltiparas (L_2), infectadas múltiparas (I_2), vacinadas com B19 (V_1) e vacinadas com RB51 (V_2).

A partir do fluxograma mostrado na Figura 30, a dinâmica da brucelose pode ser modelada através de um sistema de equações diferenciais ordinárias, dado por:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = [1 - p(t)]\eta\{S + V_1 + V_2 + (1 - \rho)[(1 - \alpha)L_1 + L_2]\} - \frac{\beta(I_1 + I_2)S}{N} - (r(t) + \mu)S \\ \frac{dL_1}{dt} = \frac{\beta(I_1 + I_2)S}{N} + \eta\rho[(1 - \alpha)L_1 + L_2] - (\gamma + \mu)L_1 \\ \frac{dI_1}{dt} = \gamma L_1 - (\delta + \mu)I_1 \\ \frac{dL_2}{dt} = \delta(I_1 + I_2) - (\gamma + \mu)L_2 \\ \frac{dI_2}{dt} = \gamma L_2 - (\delta + \mu)I_2 \\ \frac{dV_1}{dt} = p(t)\eta\{S + V_1 + V_2 + (1 - \rho)[(1 - \alpha)L_1 + L_2]\} - \mu V_1 \\ \frac{dV_2}{dt} = r(t)S - \mu V_2 \\ \frac{dN}{dt} = \eta[S + V_1 + V_2 + (1 - \alpha)L_1 + L_2] - \mu N \end{array} \right. \quad (39)$$

em que N é o número total de fêmeas bovinas, ou seja, $N(t) = S(t) + V_1(t) + V_2(t) + L_1(t) + I_1(t) + L_2(t) + I_2(t)$. O tamanho da população é constante $\frac{dN}{dt} = 0$, portanto:

$$\eta = \frac{\mu N}{S + V_1 + V_2 + (1 - \alpha)L_1 + L_2} \quad (40)$$

Com o desenvolvimento e conveniência do transporte e comércio de animais domésticos resultou na propagação da brucelose a longa distância. Então a prevalência de brucelose em múltiplas regiões é interacional e deve ser discutida em detalhes. Portanto, este trabalho adotou o modelo de patches para descrever a brucelose entre regiões distintas, mais especificamente o modelo considera a imigração e emigração de animais entre n patches (Fig. 31).

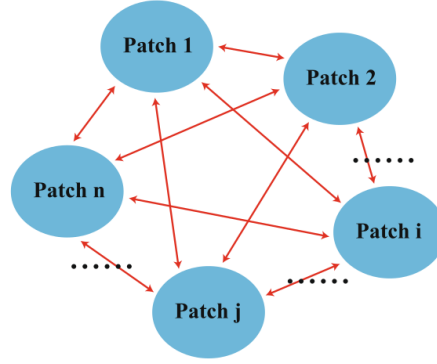


Figura 31: O diagrama esquemático da migração de gados. Cada linha representa a imigração e emigração de gados entre os patches.

Reescrevendo o sistema, obtém-se:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_i}{dt} = [1 - p_i(t)]\eta_i\theta_2 - \frac{\beta(I_{1_i} + I_{2_i})S_i}{N_i} - [r_i(t) + \mu]S_i + \sum_{j=1} a_{ij}S_j \\ \frac{dL_{1_i}}{dt} = \frac{\beta(I_{1_i} + I_{2_i})S_i}{N_i} + \eta_i\theta_3 - (\gamma + \mu)L_{1_i} + \sum_{j=1} a_{ij}L_{1_j} \\ \frac{dI_{1_i}}{dt} = \gamma L_{1_i} - (\delta + \mu)I_{1_i} + \sum_{j=1} a_{ij}I_{1_j} \\ \frac{dL_{2_i}}{dt} = \delta(I_{1_i} + I_{2_i}) - (\gamma + \mu)L_{2_i} + \sum_{j=1} a_{ij}L_{2_j} \\ \frac{dI_{2_i}}{dt} = \gamma L_{2_i} - (\delta + \mu)I_{2_i} + \sum_{j=1} a_{ij}I_{2_j} \\ \frac{dV_{1_i}}{dt} = p_i(t)\eta\theta_2 - \mu V_{1_i} + \sum_{j=1} a_{ij}V_{1_j} \\ \frac{dV_{2_i}}{dt} = r_i(t)S_i - \mu V_{2_i} + \sum_{j=1} a_{ij}V_{2_j} \end{array} \right. \quad (41)$$

com,

$$N_i = S_i + V_{1_i} + V_{2_i} + L_{1_i} + L_{2_i} + I_{1_i} + I_{2_i} \quad (42)$$

$$\theta_1 = S_i + V_{1_i} + V_{2_i} + (1 - \alpha)L_{1_i} + L_{2_i} \quad (43)$$

$$\theta_2 = S_i + V_{1_i} + V_{2_i} + (1 - \rho)[(1 - \alpha)L_{1_i} + L_{2_i}] \quad (44)$$

$$\theta_3 = \rho[(1 - \alpha)L_{1_i} + L_{2_i}] \quad (45)$$

$$\eta_i = \frac{\mu N_i}{\theta_1} \quad (46)$$

$$\sum_{j=1} a_{ij} = 0, \forall 1 \leq i \leq n, \quad (47)$$

em que a_{ji} com $(j \neq i)$ denota a taxa de imigração dos bovinos do j -ésimo patch para i -ésimo patch, e a_{ii} denota a taxa de emigração dos bovinos. Eles satisfazem a relação em (47).

6.2 Comparação entre o modelo original e com patches

Ao se levar em conta que o modelo original com apenas 1 patch e o modelo adaptado com n patches utilizam os mesmos parâmetros, pode-se dizer que existe uma equivalência entre os mesmos, ou seja, as soluções de ambos apresentam comportamentos similares. A Figura 32 ilustra a equivalência entre as soluções do modelo original (linhas pretas) para o estado endêmico ($\mathcal{R}_0 < 1$)⁴ utilizando o seguinte conjunto de parâmetros: $\beta = 0,798$, $\gamma = 3/5$, $\mu = 1/8$, $\delta = 6$, $\rho = 0,03$, $\alpha = 0,80$, $p = 0,10$, $r = 0,0$, $S(0) = 0,9$, $L_1(0) = 0,025$, $I_1(0) = 0,025$, $L_2(0) = 0,025$, $I_2(0) = 0,025$, $V_1(0) = 0,0$ e $V_2(0) = 0,0$. São ainda apresentadas as soluções do modelo com 2 e 619 patches (linhas vermelhas e verdes, respectivamente). No modelo com n patches foi usado o mesmo conjunto de parâmetros do modelo original e as seguinte condições iniciais $S_i(0) = \frac{0,9}{n_{patches}}$, $L_{1i}(0) = \frac{0,025}{n_{patches}}$, $I_{1i}(0) = \frac{0,025}{n_{patches}}$, $L_{2i}(0) = \frac{0,025}{n_{patches}}$, $I_{2i}(0) = \frac{0,025}{n_{patches}}$, $V_{1i}(0) = 0$ e $V_{2i}(0) = 0$, em que $i = 1, 2, \dots, n_{patches}$ e $n_{patches}$ é o número de patches utilizado. Além disso, têm-se que a matriz de migração foi baseada na seguinte regra: $a_{ij} = \frac{0,5}{(n_{patches}-1)}$ com $i \neq j$ e $a_{ii} = -0,5$. Pode-se observar que independente do número de patches as soluções do modelo adaptado se aproximam da solução produzida pelo modelo original.

⁴ $\mathcal{R}_0 = \frac{\rho[(1-\alpha)(\delta+\mu)(\gamma+\mu) + \alpha\gamma\delta] + \beta(1-p)\gamma(\gamma+\mu)/(r+\mu)}{(\gamma+\mu)(\gamma+\mu+\delta)}$

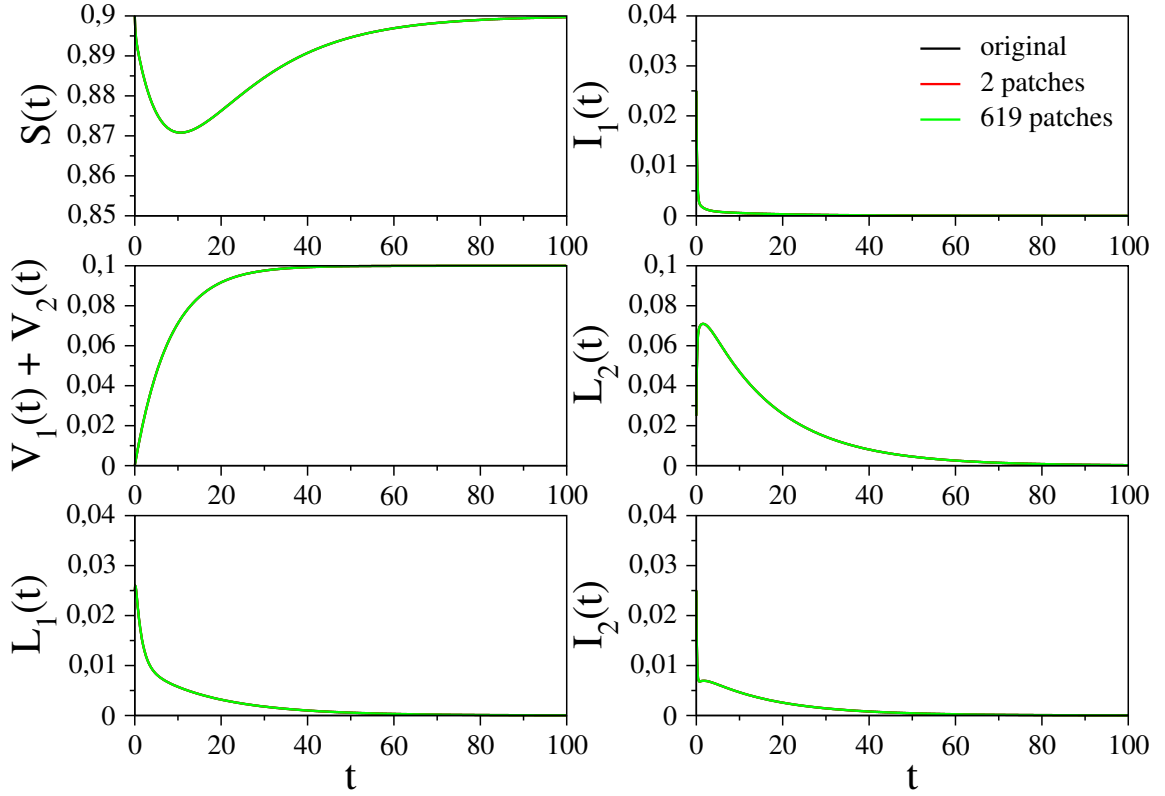


Figura 32: Comparação entre o modelo original (linhas pretas) e os modelos com 2 patches e 619 patches (linhas vermelhas e verdes, respectivamente).

6.3 Controle ótimo

Um controle ótimo foi proposto com o objetivo de reduzir o número de gados doentes e a porcentagem de gados vacinados. Para isso, deseja-se minimizar o valor do seguinte índice de desempenho:

$$J(p, r) = \int_0^T \sum_{i=1}^N A_0 (L_{1i}(t) + I_{1i}(t) + L_{2i}(t) + I_{2i}(t)) + A_1 (p^2(t) + r^2(t)) dt \quad (48)$$

em que, T é o tempo final, N é o número de cidades, A_0 e A_1 são pesos associados às prioridades que deseja-se minimizar ($A_0 + A_1 = 1$), p e r são as vacinas B19 e RB51, respectivamente. Portanto, é de interesse encontrar um par de controle ótimo (p^*, r^*) tal que

$$J(p^*, r^*) = \min_{(p, r) \in \mathcal{U}} J(p, r) \quad (49)$$

em que, $\mathcal{U}$ é o conjunto de todas as variáveis de controle mensuráveis de Lebesgue dadas por

$$\mathcal{U} := \{(p, r) | 0 \leq p(t) \leq 1, 0 \leq r(t) \leq 1, 0 \leq t \leq T\}. \quad (50)$$

6.3.1 Princípio máximo de Pontryagin

O princípio máximo de Pontryagin (PMP) afirma uma condição necessária que deve ser mantida em uma trajetória ótima. é um cálculo para um valor inicial fixo do estado, $x(0)$.

Nesta seção são fornecidas as condições necessárias para a existência de variáveis de controle ótimas e variáveis de estado correspondentes. O princípio máximo de Pontryagin (Vinter, 2010) foi explorado introduzindo as funções adjuntas e representa um controle ótimo em termos de estado e funções adjuntas. Primeiro atribui-se o problema de minimização (48) em um de minimização do seguinte Hamiltoniano:

$$\mathcal{H} = A_0 (L_{1_i} + I_{1_i} + L_{2_i} + I_{2_i}) + A_1 (p_i^2 + r_i^2) + [\lambda_{1_i} \lambda_{2_i} \lambda_{3_i} \lambda_{4_i} \lambda_{5_i} \lambda_{6_i} \lambda_{7_i}] \begin{bmatrix} \frac{dS_i}{dt} \\ \frac{dL_{1_i}}{dt} \\ \frac{dI_{1_i}}{dt} \\ \frac{dL_{2_i}}{dt} \\ \frac{dI_{2_i}}{dt} \\ \frac{dV_{1_i}}{dt} \\ \frac{dV_{2_i}}{dt} \end{bmatrix} \quad (51)$$

em que, $\lambda_i (i = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7)$ são funções adjuntas correspondentes a S , L_1 , I_1 , L_2 , I_2 , V_1 e V_2 , respectivamente. De acordo com o princípio do máximo de Pontryagin, as condições de otimalidade para o problema de controle são dadas pelo seguinte

conjunto de requisitos:

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial p_i} = \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial r_i} = 0 \quad (52)$$

$$\frac{\partial x_i}{\partial t} = \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \lambda_i}, \quad i = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, \quad x_i \in \{S, L_1, I_1, L_2, I_2, V_1, V_2\} \quad (53)$$

$$\frac{\partial \lambda_i}{\partial t} = \frac{-\partial \mathcal{H}}{\partial x_i}, \quad i = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, \quad x_i \in \{S, L_1, I_1, L_2, I_2, V_1, V_2\} \quad (54)$$

Considerando que temos um problema de controle ótimo limitado, ou seja, $0 \leq p_i(t) \leq 1$ e $0 \leq r_i(t) \leq 1$, a condição (52) fornece o par de controle ótimo $(p_i^*(t), r_i^*(t))$ como segue

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial p_i} = 2p_i^* A_1 \theta_1 - (\lambda_{1_i} - \lambda_{6_i}) \mu \theta_2 = 0 &\Rightarrow p_i^* = \frac{(\lambda_{1_i} - \lambda_{6_i}) \mu \theta_2}{2A_1 \theta_1} \\ \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial r_i} = 2r_i^* A_1 N_i - (\lambda_{1_i} - \lambda_{7_i}) S_i = 0 &\Rightarrow r_i^* = \frac{(\lambda_{1_i} - \lambda_{7_i}) S_i}{2A_1 N_i} \end{aligned} \quad (55)$$

Ao utilizar os limites para controle, obtém-se:

$$p_i^* = \begin{cases} 0, & \text{se } \frac{(\lambda_{1_i} - \lambda_{6_i}) \mu \theta_2}{2A_1 \theta_1} \leq 0 \\ \frac{(\lambda_{1_i} - \lambda_{6_i}) \mu \theta_2}{2A_1 \theta_1}, & \text{se } 0 < \frac{(\lambda_{1_i} - \lambda_{6_i}) \mu \theta_2}{2A_1 \theta_1} < 1 \\ 1, & \text{se } \frac{(\lambda_{1_i} - \lambda_{6_i}) \mu \theta_2}{2A_1 \theta_1} \geq 1 \end{cases} \quad (56)$$

$$r_i^* = \begin{cases} 0, & \text{se } \frac{(\lambda_{1_i} - \lambda_{7_i}) S_i}{2A_1 N_i} \leq 0 \\ \frac{(\lambda_{1_i} - \lambda_{7_i}) S_i}{2A_1 N_i}, & \text{se } 0 < \frac{(\lambda_{1_i} - \lambda_{7_i}) S_i}{2A_1 N_i} < 1 \\ 1, & \text{se } \frac{(\lambda_{1_i} - \lambda_{7_i}) S_i}{2A_1 N_i} \geq 1 \end{cases} \quad (57)$$

Em uma notação compacta,

$$\begin{aligned} p_i^*(t) &= \min \left(\max \left(0, \frac{(\lambda_{1_i} - \lambda_{6_i}) \mu \theta_2}{2A_1 \theta_1} \right), 1 \right) \\ r_i^*(t) &= \min \left(\max \left(0, \frac{(\lambda_{1_i} - \lambda_{7_i}) S_i}{2A_1 N_i} \right), 1 \right) \end{aligned} \quad (58)$$

De fato, a condição (53) fornece o sistema de estados (41) junto com seus valores iniciais. Além disso, a condição (54) fornece o seguinte sistema adjunto:

$$\begin{aligned}
\lambda_{1_i}^\circ = -\frac{\partial H}{\partial S_i} &= -\left\{ \lambda_{1_i} \left[(1 - p_i(t))(\theta_4\theta_2 + \eta_i) - \frac{\beta(I_{1_i} + I_{2_i})(N_i - S_i)}{N_i^2} - (r_i(t) + \mu) \right] + \lambda_{2_i} \left[\frac{\beta(I_{1_i} + I_{2_i})(N_i - S_i)}{N_i^2} + \theta_3\theta_4 \right] + \right. \\
&\quad \left. \lambda_{6_i} [p_i(t)(\theta_4\theta_2 + \eta_i)] + \lambda_{\tau_i} r_i(t) + \sum_{j=1} a_{ji} \lambda_{1_j} \right\} \\
\lambda_{2_i}^\circ = -\frac{\partial H}{\partial L_{1_i}} &= -\left\{ A_0 + \lambda_{1_i} \left[(1 - p_i(t))[\theta_5\theta_2 + \eta_i(1 - \alpha)(1 - \rho)] + \frac{\beta(I_{1_i} + I_{2_i})S_i}{N_i^2} \right] + \lambda_{2_i} \left[\frac{-\beta(I_{1_i} + I_{2_i})S_i}{N_i^2} + (\theta_5\theta_3 + \eta_i\rho(1 - \alpha)) - (\gamma + \mu) \right] + \right. \\
&\quad \left. \lambda_{3_i} \gamma + \lambda_{6_i} [p_i(t)(\theta_5\theta_2 + \eta_i(1 - \alpha)(1 - \rho))] + \sum_{j=1} a_{ji} \lambda_{2_j} \right\} \\
\lambda_{3_i}^\circ = -\frac{\partial H}{\partial I_{1_i}} &= -\left\{ A_0 + \lambda_{1_i} \left[\frac{(1 - p_i(t))\mu\theta_2}{\theta_1} - \frac{\beta S_i(N_i - I_{1_i})}{N_i^2} \right] + \lambda_{2_i} \left[\frac{\beta S_i(N_i - I_{1_i})}{N_i^2} + \frac{\mu\theta_3}{\theta_1} \right] - \lambda_{3_i}(\delta + \mu) + \lambda_{4_i}\delta + \lambda_{6_i} \left[\frac{p_i(t)\mu\theta_2}{\theta_1} \right] + \sum_{j=1} a_{ji} \lambda_{3_j} \right\} \\
\lambda_{4_i}^\circ = -\frac{\partial H}{\partial L_{2_i}} &= -\left\{ A_0 + \lambda_{1_i} \left[(1 - p_i(t))[\theta_4\theta_2 + \eta_i(1 - \rho)] + \frac{\beta(I_{1_i} + I_{2_i})S_i}{N_i^2} \right] + \lambda_{2_i} \left[\frac{-\beta(I_{1_i} + I_{2_i})S_i}{N_i^2} + (\theta_4\theta_3 + \eta_i\rho) \right] - \lambda_{4_i}(\gamma + \mu) + \right. \\
&\quad \left. \lambda_{5_i} \gamma + \lambda_{6_i} p_i(t)[\theta_4\theta_2 + \eta_i(1 - \rho)] + \sum_{j=1} a_{ji} \lambda_{4_j} \right\} \\
\lambda_{5_i}^\circ = -\frac{\partial H}{\partial I_{2_i}} &= -\left\{ A_0 + \lambda_{1_i} \left[\frac{(1 - p_i(t))\mu\theta_2}{\theta_1} - \frac{\beta S_i(N_i - I_{2_i})}{N_i^2} \right] + \lambda_{2_i} \left[\frac{\beta S_i(N_i - I_{2_i})}{N_i^2} + \frac{\mu\theta_3}{\theta_1} \right] + \lambda_{4_i}\delta - \lambda_{5_i}(\delta + \mu) + \lambda_{6_i} \left[\frac{p_i(t)\mu\theta_2}{\theta_1} \right] + \sum_{j=1} a_{ji} \lambda_{5_j} \right\} \\
\lambda_{6_i}^\circ = -\frac{\partial H}{\partial V_{1_i}} &= -\left\{ \lambda_{1_i} \left[(1 - p_i(t))(\theta_4\theta_2 + \eta_i) + \frac{\beta(I_{1_i} + I_{2_i})S_i}{N_i^2} \right] + \lambda_{2_i} \left[\frac{-\beta(I_{1_i} + I_{2_i})S_i}{N_i^2} + \theta_4\theta_3 \right] + \lambda_{6_i} [p_i(t)(\theta_4\theta_2 + \eta_i) - \mu] + \sum_{j=1} a_{ji} \lambda_{6_j} \right\} \\
\lambda_{\tau_i}^\circ = -\frac{\partial H}{\partial V_{2_i}} &= -\left\{ \lambda_{1_i} \left[(1 - p_i(t))(\theta_4\theta_2 + \eta_i) + \frac{\beta(I_{1_i} + I_{2_i})S_i}{N_i^2} \right] + \lambda_{2_i} \left[\frac{-\beta(I_{1_i} + I_{2_i})S_i}{N_i^2} + \theta_4\theta_3 \right] + \lambda_{6_i} [p_i(t)(\theta_4\theta_2 + \eta_i)] - \lambda_{\tau_i} \mu + \sum_{j=1} a_{ji} \lambda_{\tau_j} \right\}
\end{aligned}
\tag{59}$$

em que,

$$N_i = S_i + V_{1_i} + V_{2_i} + L_{1_i} + L_{2_i} + I_{1_i} + I_{2_i} \quad (60)$$

$$\theta_1 = S_i + V_{1_i} + V_{2_i} + (1 - \alpha)L_{1_i} + L_{2_i} \quad (61)$$

$$\theta_2 = S_i + V_{1_i} + V_{2_i} + (1 - \rho)[(1 - \alpha)L_{1_i} + L_{2_i}] \quad (62)$$

$$\theta_3 = \rho[(1 - \alpha)L_{1_i} + L_{2_i}] \quad (63)$$

$$\theta_4 = \frac{\mu(\theta_1 - N_i)}{\theta_1^2} \quad (64)$$

$$\theta_5 = \frac{\mu(\theta_1 - N_i(1 - \alpha))}{\theta_1^2} \quad (65)$$

$$\eta_i = \frac{\mu N_i}{\theta_1} \quad (66)$$

Como neste problema de controle foi assumido um tempo terminal livre, então o sistema adjunto (59) deve satisfazer a chamada condição de transversalidade

$$\lambda_{1_i}(T) = \lambda_{2_i}(T) = \lambda_{3_i}(T) = \lambda_{4_i}(T) = \lambda_{5_i}(T) = \lambda_{6_i}(T) = \lambda_{7_i}(T) = 0 \quad (67)$$

Portanto, as condições de otimalidade para a existência de solução ótima são representadas pelos controles ótimos (58), o sistema de estados (41) e o sistema adjunto (59), que todos devem ser resolvidos simultaneamente. Como o controle admissível é fechado e convexo, e o integrando do índice de desempenho (48) também é convexo, então os controles ótimos (58) minimizam (48), ou seja, o princípio máximo de Pontryagin constitui condições necessárias e suficientes para a otimização.

6.3.2 Solução Numérica

Para um modelo sem controle, ou seja, $p(t) = r(t) = 0$ para todo $t \geq 0$ e, portanto, o sistema adjunto não existe, aplicou-se um método iterativo *forward-in-time* sobre o sistema de estados (41) sob condições iniciais $S(0) = S_0, L_1(0) = L_{1_0}, I_1(0) = I_{1_0}, L_2(0) = L_{2_0}, I_2(0) = I_{2_0}, V_1(0) = V_{1_0}$ e $V_2(0) = V_{2_0}$. No entanto,

para um modelo com controle cujas condições de otimalidade incluem um conjunto de equações diferenciais com condições iniciais e outro conjunto com condições terminais, foi implementado o método de varredura para frente e para trás com base no algoritmo de Runge-Kutta de quarta ordem como feito em (Bakhtiar, 2016):

- (a) Defina uma estimativa inicial para as variáveis de controle $p(t)$ e $r(t)$;
- (b) Resolva antecipadamente o problema de valor inicial do sistema de estados (41);
- (c) Resolva de trás para frente o problema de valor terminal do sistema adjunto (59);
- (d) Calcule os novos controles (58) com os novos valores do estado e soluções adjuntas e então atualize os controles. A atualização dos controles pode ser a média entre controles antigos e novos;
- (e) Calcule o índice de desempenho;
- (f) Itere o processo até que as soluções converjam com um nível de tolerância suficientemente pequeno.

6.4 Resultados

De acordo com o Censo Agropecuário de 2017, o estado de São Paulo (SP) possui um rebanho de cerca de 8,3 milhões de bovinos (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, 2019). Para este estudo, foi utilizada a base de dados fornecida pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em relação aos tamanhos de gado em cada um dos 619 municípios do estado de São Paulo (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, 2019).

Na formulação original do modelo com n patches, as conexões comerciais entre os rebanhos dos municípios são representados por grafos completos, ou seja, todos os municípios estão conectados entre si. Contudo, a topologia de uma

rede de comércio real não pode ser descrita por uma rede puramente aleatória. Desta forma, neste trabalho as conexões foram adaptadas para tentar reproduzir modelos mais realísticos as redes de comércio entre rebanhos. De acordo com (Bigras-Poulin et al., 2006), a distribuição das conexões em uma rede de movimentação de gado segue uma lei de potência. Para tanto, foi escolhida a rede livre de escala proposta por Barabási e Albert (Barabási & Albert, 1999), pois a mesma possui características semelhantes a encontradas em redes reais. Além disso, foi definido que as cidades que possuem os maiores rebanhos serão os hubs. A Figura 33 apresenta a rede de comércio de gado no estado de São Paulo, em que os vértices representam a cidade e as arestas representam o comércio entre eles.

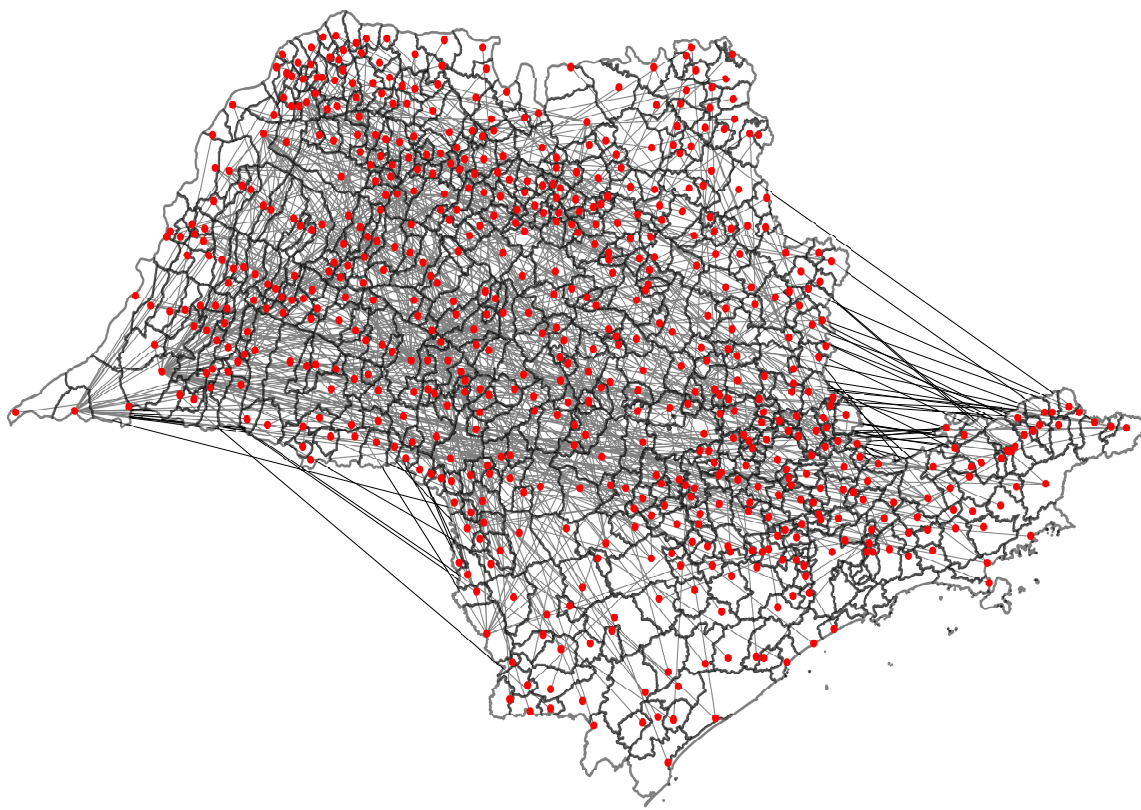


Figura 33: Rede de movimentação de gado no estado de São Paulo em 2017.

Após a definição da rede de comércio, foram analisados dois cenários distintos para a disseminação da brucelose. Mais especificamente, no primeiro cenário, o estado de São Paulo foi considerado como uma única unidade, gerando apenas

um controle ótimo, ou seja, considerou-se uma vacinação igual para todos os municípios do estado. No segundo cenário, foi calculado um controle ótimo para cada um dos municípios do estado de São Paulo, gerando 619 controles ótimos.

A Figura 34 apresenta as taxas de vacinação p e r em função do tempo, as linhas marrons representam a vacinação em cada uma das 619 cidades e a linha preta representa a média aritmética do estado. Para as simulações foram utilizados os seguintes parâmetros: $L_{1_i}(0) = 0$, $I_{1_i}(0) = 0.05a_uN_i$, $L_{2_i}(0) = 0$, $I_{2_i}(0) = 0.05a_uN_i$, $V_{1_i}(0) = 0$, $V_{2_i}(0) = 0$, $S_i(0) = N_i - [L_{1_i}(0) + I_{1_i}(0) + L_{2_i}(0) + I_{2_i}(0)]$, $\lambda_{1_i}(T) = 0$, $\lambda_{2_i}(T) = 0$, $\lambda_{3_i}(T) = 0$, $\lambda_{4_i}(T) = 0$, $\lambda_{5_i}(T) = 0$, $\lambda_{6_i}(T) = 0$, $\lambda_{7_i}(T) = 0$, em que a_u é uma variável aleatória uniformemente distribuída entre 0 e 1, N_i é o tamanho do rebanho da i -ésima cidade, $i = \{1, 2, \dots, 619\}$ e $T = 100$ anos. Além disso, $\beta = 7,98$, $\gamma = 3/5$, $\mu = 1/8$, $\delta = 6$, $\rho = 0,03$, $\alpha = 0,80$, $A_0 = 0,99$ e $A_1 = 0,01$.

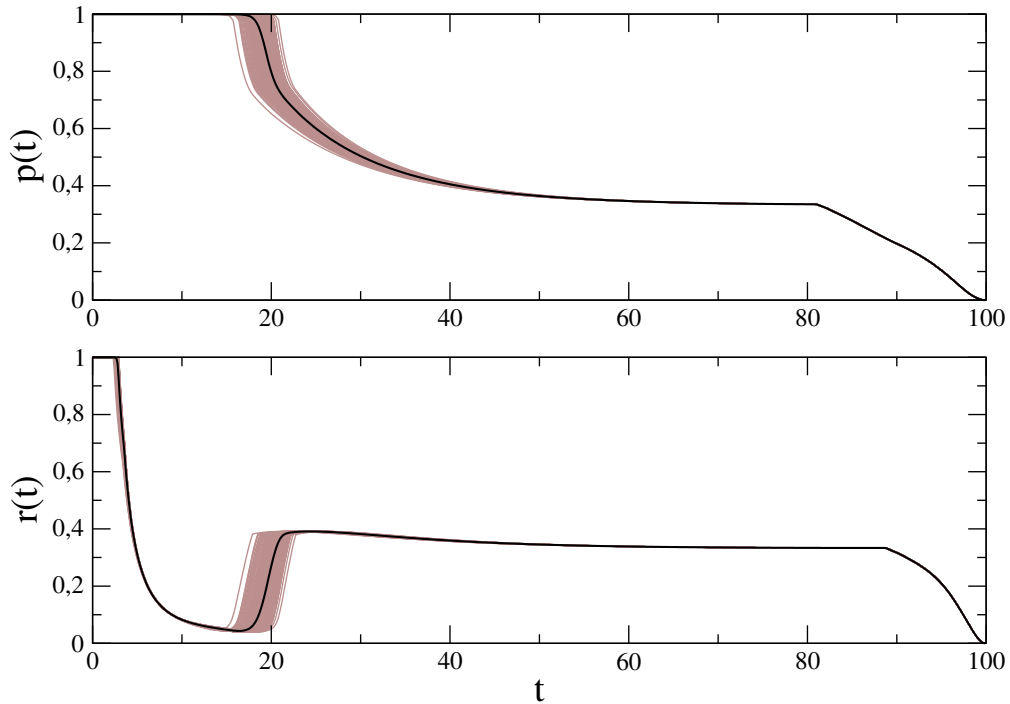


Figura 34: Taxas de vacinação p e r em função do tempo para o estado de São Paulo inteiro, ou seja, média aritmética das taxas de vacinação (linhas pretas) e cada uma dos 619 municípios do estado de São Paulo (linhas marrons).

A Figura 35 mostra a comparação da evolução da brucelose assumindo o controle ótimo para cada uma das cidades (linhas pretas) e a média dos controles ótimos (linhas vermelhas). Pode-se observar que quando a heterogeneidade das conexões não é considerada, ou seja, quando adota-se apenas um controle ótimo para todo o estado, a doença ainda persistirá na população. No entanto, ao assumir-se controles diferentes para cada uma das cidades, a doença será erradicada.

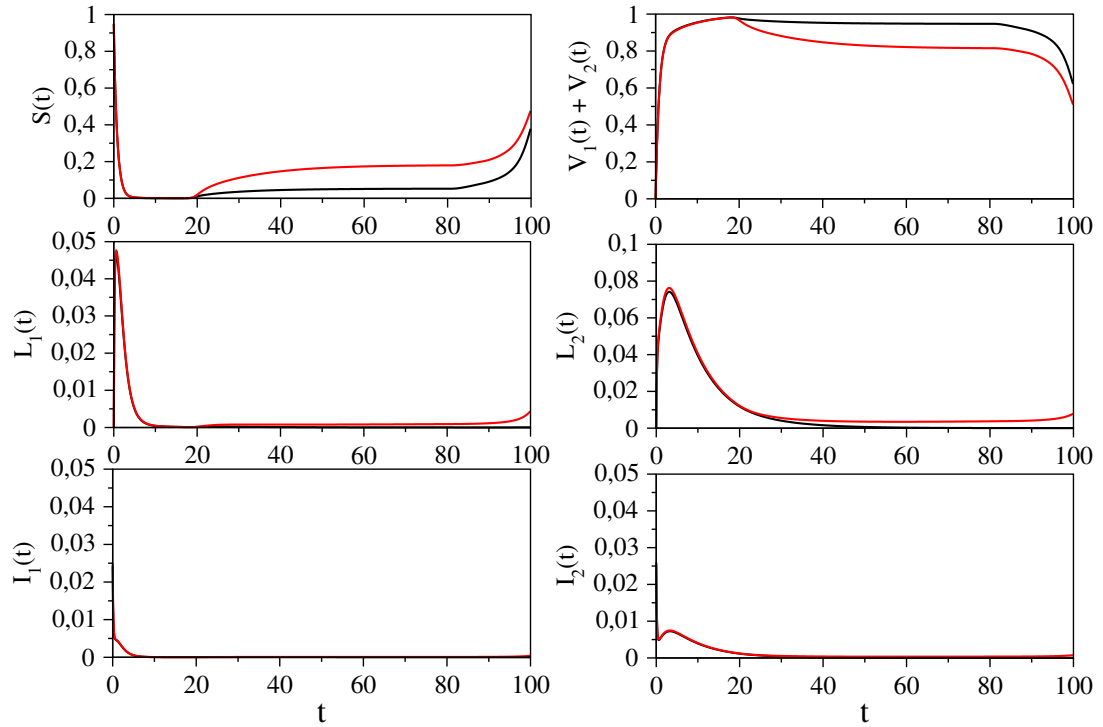


Figura 35: Evolução da propagação da brucelose utilizando o controle ótimo para cada uma das cidades (linhas pretas) e a média dos controles ótimos (linhas vermelhas).

A Figura 36 apresenta a função de desempenho (Eq. (48)) em relação ao número de interações. Além disso, ele ilustra diversas combinações para os valores de A_0 e A_1 . Pode-se observar que a combinação $A_0 = 0,99$ e $A_1 = 0,01$ possui o menor valor para o funcional. Portanto, ela foi a combinação adotada nas simulações.

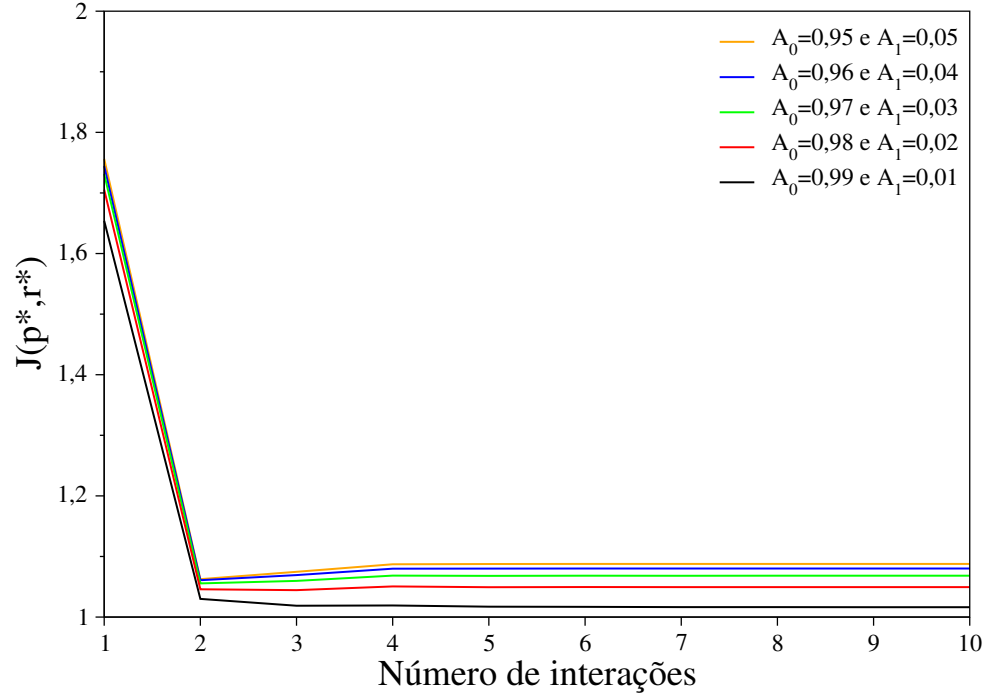


Figura 36: Evolução da função de desempenho J ao longo das interações.

6.5 Conclusão

Neste trabalho, um modelo compartimental para a disseminação da brucelose em conjunto com redes complexas foi implementado computacionalmente. Em seguida, foi proposto um controle ótimo sobre o modelo compartimental usando o princípio do máximo de Pontryagin, mais especificamente, foi proposto a redução do número de gados doentes e de gados vacinados. Foram analisados dois diferentes cenários para a disseminação da brucelose no estado de São Paulo, no primeiro cenário foi considerado apenas um controle ótimo, ou seja, uma vacinação homogênea para todos os municípios do estado de São Paulo e no segundo cenário foram considerados diferentes controles ótimos, observando as conexões e o tamanho dos rebanhos de cada um dos municípios, criando assim uma vacinação heterogênea. Observou-se que quando a heterogeneidade de tamanho e conexões não é levada em consideração, a vacinação ótima torna-se ineficaz na erradicação da doença.

Conclui-se que a evolução de uma determinada doença, em particular

a brucelose bovina, é altamente sensível à topologia de rede utilizada e que a vacinação homogênea não é uma boa estratégia para a erradicação da brucelose em uma população heterogênea. Portanto, é de extrema importância identificar as redes de trânsito de animais para propor medidas de controle eficazes, como vacinação direcionada e abate.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho, foram discutidos quatro manuscritos desenvolvidos durante todo o período de Doutorado. O mesmo teve financiamento da CAPES (processo número: 8882.433353/2019-01) durante os quatro anos (2018 a 2022).

Em todos os manuscritos, foram implementados computacionalmente o MBI com base em diferentes modelos compartimentais como, SI, SIR, SEI, SEIR e outros. Como os modelos compartimentais e seus respectivos MBIs utilizam as mesmas premissas, foram então realizadas comparações entre as soluções produzidas por tais modelos, e observou-se a existência de uma equivalência entre os mesmos. Entretanto, na formulação original dos modelos compartimentais e dos MBIs, as relações entre os indivíduos são representadas por grafos completos, e como a topologia de uma rede de contatos real não pode ser descrita por tais grafos, utilizou-se MBIs em conjunto com diversos modelos realísticos de redes complexas para a modelagem da propagação de doenças infecciosas. Tais modelos compreendem as redes aleatória, mundo pequeno, livre de escala, modular e hierárquica. Desta forma, foi realizada uma análise do efeito das mesmas na evolução de uma determinada doença.

Conclui-se que o efeito topológico das redes complexas tem forte influência na evolução de uma determinada doença. A partir disso, medidas de controle como vacinação direcionada, isolamento e distanciamento pessoal podem ser criadas,

com o objetivo de reduzir sua incidência ou erradicá-la. Além disso, observou-se que o uso do MBI em conjunto com a teoria de redes complexas pode ser uma ferramenta simples e eficaz na modelagem de doenças infecciosas.

8 TRABALHOS FUTUROS

Futuramente, no manuscrito EPIGUI: interface gráfica para simular epidemias em redes complexas deseja-se aprimorar o software EPIGUI, para que o mesmo possua mais medidas topológicas, para um estudo mais detalhado sobre a propagação de uma dada doença. Além disso, no manuscrito intitulado como Controle ótimo na propagação da brucelose bovina com o uso de redes complexas deseja-se propor medidas de controle com base na topologia das redes de comércio, como isolamento de cidades, vacinação direcionada entre outros.

Por fim, pretende-se criar um modelo epidemiológico para a disseminação da COVID-19 no estado de São Paulo utilizando a combinação de redes complexas com o MBI, e então será verificado se as soluções numéricas produzidas pelo mesmo condizem com a dinâmica real da doença em estudo. Isso será feito comparando os dados produzidos por tal modelo com dados reais, disponíveis gratuitamente na literatura (Cota, 2020).

REFERÊNCIAS

- ABATIH, E.; RON, L.; SPEYBROECK, N.; WILLIAMS, B.; BERKVEN, D. Mathematical analysis of the transmission dynamics of brucellosis among bison. **Mathematical Methods in the Applied Sciences**, v.38, n.17, p.3818–3832, 2015.
- ADAM, D. Special report: The simulations driving the world’s response to COVID-19. **Nature**, v.580, n.7803, p.316, 2020.
- DE ALENCAR MOTA, A. L. A.; FERREIRA, F.; NETO, J. S. F.; DIAS, R. A.; AMAKU, M.; GRISI-FILHO, J. H. H.; TELLES, E. O.; GONÇALVES, V. S. P. Large-scale study of herd-level risk factors for bovine brucellosis in Brazil. **Acta tropica**, v.164, p.226–232, 2016.
- AMAKU, M.; DIAS, R.; FERREIRA NETO, J.; FERREIRA, F. Modelagem matemática do controle de brucelose bovina por vacinação. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.61, p.135–141, 2009.
- ANDERSON, R. M.; MAY, R. M. **Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control**. New York: Oxford University Press, 1991. 757p.
- ARIZA, J.; BOSILKOVSKI, M.; CASCIO, A.; COLMENERO, J. D.; CORBEL, M. J.; FALAGAS, M. E.; MEMISH, Z. A.; ROUSHAN, M. R. H.; RUBINSTEIN, E.; SIPSAS, N. V.; ET AL. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. **PLoS Med**, v.4, n.12, p.e317, 2007.
- BAKHTIAR, T. Optimal intervention strategies for cholera outbreak by education and chlorination. In: IOP Publishing, 2016. **IOP Conference Series: Earth and Environmental Science**; resumos. , 2016. 012022.

BARABÁSI, A. L. **Linked - A Nova Ciência das Redes**. São Paulo: Leopardo Editora, 2009. 256p.

BARABÁSI, A. L. Network science. **Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v.371, n.1987, p.20120375, 2013.

BARABÁSI, A. L.; ALBERT, R. Emergence of scaling in random networks. **Science**, v.289, p.509–512, 1999.

BIEGUS, T.; KWASNICKA, H. Complex Networks in the Epidemic Modelling. In: Springer, 2017. **Asian Conference on Intelligent Information and Database Systems**; resumos. , 2017. 202–213.

BIGRAS-POULIN, M.; THOMPSON, R. A.; CHRIEL, M.; MORTENSEN, S.; GREINER, M. Network analysis of Danish cattle industry trade patterns as an evaluation of risk potential for disease spread. **Preventive veterinary medicine**, v.76, n.1-2, p.11–39, 2006.

BORBA, M.; STEVENSON, M.; GONÇALVES, V.; NETO, J. F.; FERREIRA, F.; AMAKU, M.; TELLES, E.; SANTANA, S.; FERREIRA, J.; LÔBO, J.; ET AL. Prevalence and risk-mapping of bovine brucellosis in Maranhão State, Brazil. **Preventive veterinary medicine**, v.110, n.2, p.169–176, 2013.

BROECK, W. V.; GIOANNINI, C.; CALVES, B. G.; QUAGGIOTTO, M.; COLIZZA, V.; VESPIGNANI, A. The GLEaMviz computational tool, a publicly available software to explore realistic epidemic spreading scenarios at the global scale. **BMC infectious diseases**, v.11, 2011.

CAMPANHARO, A. S. L. O. Dualidade entre a análise de séries temporais e de redes complexas. São José dos Campos, 2011. 102p. Tese (Doutorado) - Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais - INPE.

CAMPANHARO, A. S. L. O.; RAMOS, F. M. Hurst exponent estimation of self-affine time series using quantile graphs. **Physica A: Statistical Mechanics and its Applications**, v.444, p.43–48, 2016.

CHATERS, G. L.; JOHNSON, P.; CLEAVELAND, S.; CRISPELL, J.; DE GLANVILLE, W.; DOHERTY, T.; MATTHEWS, L.; MOHR, S.; NYASEBWA, O.; ROSSI, G.; ET AL. Analysing livestock network data for infectious disease control: an argument for routine data collection in emerging economies. **Philosophical Transactions of the Royal Society B**, v.374, n.1776, p.20180264, 2019.

CHEN, S.; WHITE, B. J.; SANDERSON, M. W.; AMRINE, D. E.; ILANY, A.; LANZAS, C. Highly dynamic animal contact network and implications on disease transmission. **Scientific reports**, v.4, n.1, p.1–7, 2014.

CHIKUSHI, R. T. M. Análise não linear de sinais de EEG: uma aplicação de redes complexas, 2014.

CHOQUE, C.; MOSHÉ, F. Modelos de propagação de epidemias em redes complexas. São Paulo, 2015. 102p. Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo.

CHOWELL, G.; AMMON, C.; HENGARTNER, N.; HYMAN, J. Estimation of the reproductive number of the Spanish flu epidemic in Geneva, Switzerland. **Vaccine**, v.24, n.44-46, p.6747–6750, 2006.

CIPULLO, R. I.; GRISI-FILHO, J. H. H.; DIAS, R. A.; FERREIRA, F.; NETO, J. S. F.; GONÇALVES, V. S. P.; MARQUES, F. S.; NEGREIROS, R. L.; OSSADA, R.; AMAKU, M. Cattle movement network, herd size, and bovine brucellosis in the State of Mato Grosso, Brazil. **Semina: Ciências Agrárias**, v.37, n.5, p.3777–3792, 2016.

CLAUSET, A.; NEWMAN, M. E.; MOORE, C. Finding community structure in very large networks. **Physical Review E - Statistical Physics, Plasmas, Fluids, and Related Interdisciplinary Topics**, v.70, n.6, p.066111, 2004.

CORBEL, M. J. Brucellosis: an overview. **Emerging infectious diseases**, v.3, n.2, p.213, 1997.

COSTA, L. F.; RODRIGUES, F. A.; TRAVIESO, G.; VILLAS, P. R. Characterization of complex networks: A survey of measurements. **Advances in Physics**, v.56, p.167–242, 2007.

COTA, W. Monitoring the number of COVID-19 cases and deaths in Brazil at municipal federative units level. **SciELOPreprints**:362, v.12, 2020.

D'AGATA, E. M.; 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, n.3, p.487–499, 2007.

DARBON, A.; VALDANO, E.; POLETO, C.; GIOVANNINI, A.; SAVINI, L.; CANDELORE, L.; COLIZZA, V. Network-based assessment of the vulnerability of Italian regions to bovine brucellosis. **Preventive veterinary medicine**, v.158, p.25–34, 2018.

DODDS, P. S.; WATTS, D. J.; SABEL, C. F. Information exchange and the robustness of organizational networks. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.100, p.12516–12521, 2003.

DOUGLAS, J. V.; BIANCO, S.; EDLUND, S.; ENGELHARDT, T.; FILTER, M.; GÜNTHER, T.; HU, K. M.; NIXON, E. J.; SEVILLA, N. L.; SWAID, A.; KAUFMAN, J. H. STEM: An open source tool for disease modeling. **Health security**, v.17, 2019.

ERDŐS, P.; RÉNYI, A. On random graphs. **Publicationes Mathematicae**, v.6, 1959.

FIEDLER, M. Algebraic connectivity of graphs. **Czechoslovak mathematical journal**, v.23, n.2, p.298–305, 1973.

FLOYD, S.; WARSHALL, R. Algorithm 97: Shortest Path. **Communications of the ACM**, v.5, p.345, 1962.

FOURNET, J.; BARRAT, A. Epidemic risk from friendship network data: an equivalence with a non-uniform sampling of contact networks. **Scientific reports**, v.6, n.1, p.1–11, 2016.

FRANC, K.; KRECEK, R.; HÄSLER, B.; ARENAS-GAMBOA, A. Brucellosis remains a neglected disease in the developing world: a call for interdisciplinary action. **BMC public health**, v.18, n.1, p.1–9, 2018.

GRIMM, V. Ten years of individual-based modelling in ecology: what have we learned and what could we learn in the future? **Ecological Modelling**, v.115, n.2-3, p.129–148, 1999.

GRIMM, V.; BERGER, U.; BASTIANSEN, F.; ELIASSEN, S.; GINOT, V.; GISKE, J.; GOSS-CUSTARD, J.; GRAND, T.; HEINZ, S. K.; HUSE, G.; HUTH, A.; JEPSEN, J. U.; JORGENSEN, C.; MOOIJ, W. M.; MÜLLER, B.; PE'ER, G.; PIOU, C.; RAILSBACK, S. F.; ROBBINS, A. M.; ROBBINS, M. M.; ROSSMANITH, E.; RÜGER, N.; STRAND, E.; SOUISSI, S.; STILLMAN, R. A.; VABO, R.; VISSER, U.; DEANGELIS, D. L. A standard protocol for describing individual-based and agent-based models. **Ecological Modelling**, v.198, n.1-2, p.115–126, 2006.

GUIMERÀ, R.; SALES-PARDO, M.; AMARAL, L. A. Modularity from fluctuations in random graphs and complex networks. **Physical Review E - Statistical Physics, Plasmas, Fluids, and Related Interdisciplinary Topics**, v.70, p.4, 2004.

HAVAS, K.; BOONE, R.; HILL, A. E.; SALMAN, M. A Brucellosis Disease Control Strategy for the Kakheti Region of the Country of Georgia: An Agent-Based Model. **Zoonoses and public health**, v.61, n.4, p.260–270, 2014.

HETHCOTE, H. W. Qualitative analyses of communicable disease models. **Mathematical Biosciences**, v.28, n.3-4, p.335–356, 1976.

HETHCOTE, H. W. Three basic epidemiological models. In: **Applied mathematical ecology**, Springer, 1989.

HETHCOTE, H. W.; STECH, H. W.; DRIESSCHE, P. V. D. Nonlinear Oscillations in Epidemic Models. **SIAM Journal on Applied Mathematics**, v.40, 1981.

HOU, Q.; ZHANG, F. Global dynamics of a general brucellosis model with discrete delay. **Journal of Applied Analysis & Computation**, v.6, n.1, p.227–241, 2016.

INCHAISRI, C.; PRASOMSRI, P.; BOONSERM, T.; HOGEVEEN, H.; AJARIYAKAJORN, K. A stochastic simulation model for brucellosis eradication in goat flocks in an area with high flock prevalence but low animal prevalence. **Small Ruminant Research**, v.136, p.227–237, 2016.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Censo agropecuário : resultados definitivos 2017**. Rio de Janeiro: Educa, 2019.

JIN, Z.; LI, S.; ZHANG, X.; ZHANG, J.; PENG, X.-L. Epidemiological modeling on complex networks. In: **Complex Systems and Networks**, Springer, 2016.

JOMBART, T.; AANENSEN, D. M.; BAGUELIN, M.; BIRRELL, P.; CAUCHEMEZ, S.; CAMACHO, A.; COLIJN, C.; COLLINS, C.; CORI, A.; DIDELOT, X.; FRASER, C.; FROST, S.; HENS, N.; HUGUES, J.; HÖHLE, M.; OPATOWSKI, L.; RAMBAUT, A.; RATMANN, O.; SOUBEYRAND, S.; SUCHARD, M. A.; WALLINGA, J.; YPMA, R.; FERGUSON, N. OutbreakTools: A new platform for disease outbreak analysis using the R software. **Epidemics**, v.7, 2014.

KEELING, M. J.; ROHANI, P. **Modeling infectious diseases in humans and animals**. Princeton university press, 2011.

KERMACK, W. O.; MCKENDRICK, A. G. A contribution to the mathematical theory of epidemics. **Proceedings of the royal society of london. Series A**,

Containing papers of a mathematical and physical character, v.115, n.772, p.700–721, 1927.

KERNIGHAN, B. W.; LIN, S. An efficient heuristic procedure for partitioning graphs. **The Bell system technical journal**, v.49, n.2, p.291–307, 1970.

KUPENNAN, M.; ABRAMSON, G.; NEWMAN, M.; BARABÁSI, A.-L.; WATTS, D. J. Small world effect in an epidemiological model. In: **The Structure and Dynamics of Networks**, Princeton University Press, 2011.

LAMBERT, S.; GILOT-FROMONT, E.; TOÏGO, C.; MARCHAND, P.; PETIT, É.; GARIN-BASTUJI, B.; GAUTHIER, D.; GAILLARD, J.-M.; ROSSI, S.; THÉBAULT, A. An individual-based model to assess the spatial and individual heterogeneity of *Brucella melitensis* transmission in Alpine ibex. **Ecological Modelling**, v.425, p.109009, 2020.

LENTZ, H. H.; KOHER, A.; HÖVEL, P.; GETHMANN, J.; SAUTER-LOUIS, C.; SELHORST, T.; CONRATHS, F. J. Disease spread through animal movements: a static and temporal network analysis of pig trade in Germany. **PloS one**, v.11, n.5, p.e0155196, 2016.

LI, M.; PEI, X.; ZHANG, J.; LI, L. Asymptotic analysis of endemic equilibrium to a brucellosis model. **Mathematical Biosciences and Engineering**, v.16, n.5, p.5836–5850, 2019.

LILJEROS, F.; EDLING, C. R.; AMARAL, L. A. N.; STANLEY, H. E.; ÅBERG, Y. The web of human sexual contacts. **Nature**, v.411, n.6840, p.907–908, 2001.

LONGINI, I. M. The generalized discrete-time epidemic model with immunity: a synthesis. 82v., 1986.

MILGRAM, S. The small world problem. **Psychological Today**, v.1, 1967.

MORENO, V.; ESPINOZA, B.; BARLEY, K.; PAREDES, M.; BICHARA, D.; MUBAYI, A.; CASTILLO-CHAVEZ, C. The role of mobility and health disparities on

the transmission dynamics of tuberculosis. **Theoretical Biology and Medical Modelling**, v.14, n.1, p.1–17, 2017.

MUELLNER, U.; FOURNIÉ, G.; MUELLNER, P.; AHLSTROM, C.; PFEIFFER, D. U. epidemix - An interactive multi-model application for teaching and visualizing infectious disease transmission. **Epidemics**, v.23, 2018.

MUSALLAM, I.; ABO-SHEHADA, M.; OMAR, M.; GUITIAN, J. Cross-sectional study of brucellosis in Jordan: prevalence, risk factors and spatial distribution in small ruminants and cattle. **Preventive Veterinary Medicine**, v.118, n.4, p.387–396, 2015.

NEPOMUCENO, E. G. Dinâmica, Modelagem e Controle de Epidemias. Belo Horizonte, 2005. 167p. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais.

NEPOMUCENO, E. G.; BARBOSA, A. M.; SILVA, M. X.; PERC, M. Individual-based modelling and control of bovine brucellosis. **Royal Society open science**, v.5, n.5, p.180200, 2018.

NEWMAN, M. E. J. The structure and function of complex networks. **SIAM Review**, v.45, p.167–256, 2003.

NEWMAN, M. E. J. **Networks: An Introduction**. New York: Oxford University Press, 2010. 720p.

NYERERE, N.; LUBOOBI, L. S.; MPESHE, S. C.; SHIRIMA, G. M. Mathematical model for the infectiology of brucellosis with some control strategies, 2019.

PAPPAS, G.; PAPADIMITRIOU, P.; AKRITIDIS, N.; CHRISTOU, L.; TSIANOS, E. V. The new global map of human brucellosis. **The Lancet infectious diseases**, v.6, n.2, p.91–99, 2006.

PINHO, S. T.; FERREIRA, C. P.; ESTEVA, L.; BARRETO, R.; SILVA, V. C. M. E.; TEIXEIRA, M. G. Modelling the dynamics of dengue real epidemics. **Phi-**

Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences, v.368, n.1933, p.5679–5693, 2010.

PINTO, E. R. Estudo da dinâmica de epidemias em redes complexas, 2018.

PINTO, E. R.; NEPOMUCENO, E. G.; CAMPANHARO, A. S. Influence of Contact Network Topology on the Spread of Tuberculosis. In: Springer, 2019. **Latin American Workshop on Computational Neuroscience**; resumos. , 2019. 81–88.

PINTO, E. R.; NEPOMUCENO, E. G.; CAMPANHARO, A. S. L. O. Impact of network topology on the spread of infectious diseases. **TEMA (São Carlos)**, v.21, p.95–115, 2020.

POTHEIN, A.; SIMON, H. D.; LIOU, K.-P. Partitioning sparse matrices with eigenvectors of graphs. **SIAM journal on matrix analysis and applications**, v.11, n.3, p.430–452, 1990.

RAVASZ, E.; BARABÁSI, A. L. Hierarchical organization in complex networks. **Physical Review E - Statistical Physics, Plasmas, Fluids, and Related Interdisciplinary Topics**, v.67, p.7, 2003.

RODRIGUES, F. A. Caracterização, classificação e análise de redes complexas. São Carlos, 2007. 175p. Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo, Instituto de Física de São Carlos.

ROSS, S. **Introduction to probability models**. Academic press, 2019.

ROY, S.; MCELWAIN, T. F.; WAN, Y. A network control theory approach to modeling and optimal control of zoonoses: case study of brucellosis transmission in sub-Saharan Africa. **PLoS Negl Trop Dis**, v.5, n.10, p.e1259, 2011.

RUGET, A.-S.; ROSSI, G.; PEPLER, P. T.; BEAUNÉE, G.; BANKS, C. J.; ENRIGHT, J.; KAO, R. R. Multi-species temporal network of livestock movements for disease spread. **Applied Network Science**, v.6, n.1, p.1–20, 2021.

SAH, P.; SINGH, L. O.; CLAUSET, A.; BANSAL, S. Exploring community structure in biological networks with random graphs. **BMC Bioinformatics**, v.15, 2014.

SAVINI, L.; CANDELORO, L.; CONTE, A.; DE MASSIS, F.; GIOVANNINI, A. Development of a forecasting model for brucellosis spreading in the Italian cattle trade network aimed to prioritise the field interventions. **PLoS One**, v.12, n.6, p.e0177313, 2017.

SCOTT, J. Trend report social network analysis. **Sociology**, v.22, n.1, p.109–127, 1988.

SILVA, S. L.; FERREIRA, J. A.; MARTINS, M. L. Epidemic spreading in a scale-free network of regular lattices. **Physica A: Statistical Mechanics and its Applications**, v.377, n.2, p.689–697, 2007.

SOUZA, V. A. F. D.; NETO, J. S. F.; AMAKU, M.; DIAS, R. A.; TELLES, E. O.; FILHO, J. H. H. G.; HEINEMANN, M. B.; FERREIRA, F. Mathematical modeling of bovine brucellosis control using the RB51 vaccine. **Semina: Ciências Agrárias**, v.37, n.5, p.3767–3775, 2016.

TOIT, A. D. Outbreak of a novel coronavirus. **Nature Reviews Microbiology**, v.18, n.3, p.123–123, 2020.

TUMWIINE, J.; ROBERT, G. A mathematical model for treatment of bovine brucellosis in cattle population. **Journal of Mathematical Modeling**, v.5, n.2, p.137–152, 2017.

VILCHES, T. N. Epidemiologia matemática em redes complexas. Botucatu, 2019. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP).

VINTER, R. B. **Optimal control**. Springer, 2010.

WANG, Z.; MORENO, Y.; BOCCALETTI, S.; PERC, M. Vaccination and epidemics in networked populations - an introduction, 2017.

WATTS, D. J.; STROGATZ, S. H. Collective Dynamics of “Small World” Networks. **Nature**, v.393, 1998.

WU, F.; ZHAO, S.; YU, B.; CHEN, Y. M.; WANG, W.; SONG, Z. G.; HU, Y.; TAO, Z. W.; TIAN, J. H.; PEI, Y. Y.; YUAN, M. L.; ZHANG, Y. L.; DAI, F. H.; LIU, Y.; WANG, Q. M.; ZHENG, J. J.; XU, L.; HOLMES, E. C.; ZHANG, Y. Z. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. **Nature**, v.579, n.7798, p.265–269, 2020.