

Um Modelo Computacional para o Estudo da Dispersão do Influenza A em uma População

Yuri Saito

Departamento de Matemática (DM) – Universidade Federal de São Carlos (UFSCar)
CEP 13.565-905 – São Carlos – SP – Brasil

otiasiruy@gmail.com

***Abstract.** The influenza A (H1N1) causes a respiratory disease transmissible among people and similar to common flu. Governments have submitted contingency plans and recommendations to the population; however it is difficult to predict the effects of these actions. This paper describes the construction of a computational model of decision support considering different scenarios.*

***Resumo.** O vírus influenza A (H1N1) causa uma doença respiratória transmissível entre pessoas e similar à gripe comum. Os governos têm apresentado planos de intervenção e recomendações à população, entretanto é difícil prever os efeitos dessas ações. Este artigo descreve a construção de um modelo computacional de apoio à decisão considerando diferentes cenários.*

1. Introdução

No início de 2009 a Organização Mundial de Saúde (OMS) relatou aos países a ocorrência de uma emergência mundial, baseada no Regulamento Sanitário Internacional, devido à infecção por um novo tipo de vírus, o influenza A (H1N1) [Donaldson *et al.* 2009]. O surto do H1N1 trouxe um relevante número de vítimas pelo mundo. Governos planejam ações de controle e tratamento para o gerenciamento da pandemia. Autoridades locais são responsáveis pelas intervenções baseando-se em políticas nacionais e internacionais. Estas ações têm como objetivo reduzir os efeitos deste mal, mas o amplo espaço de possibilidades é um empecilho às respostas efetivas. Estratégias e situações alternativas devem ser consideradas, como o uso de antivirais ou vacinas [Gatherer 2009]. O número limitado de informações sobre a estrutura do vírus e a sua forma de dispersão é outro agravante para a implementação de intervenções. Quanto à transmissão, locais como creches, escolas, vizinhança e universidades são críticos, e estão entre os principais alvos das políticas de saúde pública [Kelly *et al.* 2009][Donaldson *et al.* 2009].

Desta forma, um sistema de apoio à decisão pode contribuir na aquisição de informações relevantes sobre o uso de diferentes estratégias de controle. O objetivo deste trabalho é o desenvolvimento de um modelo computacional que possibilite a predição e a avaliação dos efeitos de diferentes abordagens no tratamento do influenza A. Por fim, mostra-se neste artigo os resultados obtidos nas simulações a partir de diferentes cenários.

Esse trabalho está organizado da seguinte maneira: na Seção 2 é apresentado o modelo utilizado nesse artigo e uma breve revisão teórica do número básico de reprodução R_0 . Resultados e discussões são mostrados na Seção 3, seguido das conclusões na Seção 4.

2. Materiais e Métodos

Para a implementação de um modelo computacional é necessário primeiro entender as características do fenômeno a ser modelado e o seu comportamento em diferentes ambientes. A forma de transmissão do influenza A não está bem definida, havendo indícios que ocorra por meio de gotículas expelidas por indivíduos infectados e por contato com fômites contaminados de materiais gastrintestinais ou respiratórios. O tempo de incubação do vírus influenza A parece estar entre 2 e 7 dias, todavia esta informação não é precisa ainda. Baseados nos casos descritos atualmente, os portadores parecem transmitir o vírus 1 dia antes do início dos sintomas até 5 e 7 dias depois da resolução completa da sintomatologia. A capacidade de transmissão para portadores assintomáticos ainda é desconhecida, por isso descartou-se esta hipótese na modelagem [Kelly *et al.* 2009][Donaldson *et al.* 2009].

Para a construção de um modelo robusto é necessário a combinação de diferentes cenários de surtos e de intervenções que destaquem características locais e globais, entretanto modelos são simplificações da realidade, então é natural que o mesmo desconsidere atributos relevantes ao estudo [Longini *et al.* 2004].

Os grupos são associados a um contexto social em que ocorrem os contatos entre as pessoas. Já foi observado, também, que a dispersão do influenza A ocorre de maneira mais eficaz em determinados ambientes, deste modo o modelo proposto diferencia a população em quatro grupos: escolas (níveis fundamental e médio), vizinhança, creches e universidades. Esses grupos diferenciam-se principalmente pela forma de interação entre os indivíduos que os constituem, entretanto os contatos que ocorrem entre os grupos não foram desprezados. Assim, vinculou-se diferentes probabilidades de transmissão do influenza A dentro de cada um dos grupos.

Em particular, o modelo proposto trata-se da combinação de um modelo populacional e de um modelo da doença, sendo este último, como mostra a Figura 1, composto pelos estados suscetível, isto é, não portador do H1N1, incubação (estado de latência), sintomático (a doença se estabelece) e recuperado (não portador do vírus), em que o indivíduo torna-se imune ao influenza A. Deste modo, indivíduos infectados apresentam duas fases, sendo a primeira, a fase de incubação na qual o hospedeiro permanece por um determinado período τ_E e não é capaz de transmitir o vírus, transitando deterministicamente para a segunda fase, em que a pessoa se torna um vetor do influenza A, curando-se deterministicamente devido ao sistema imunológico depois de transcorrido um período τ_I .

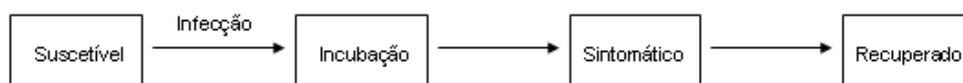


Figura 1. Diagrama do modelo da doença.

A Figura 2 mostra o modelo de estados da doença que é do tipo SEIR, sendo S o estado suscetível (não portador do vírus), E o exposto (portador e não transmissor do vírus), I o infectado (portador e transmissor do vírus) e R o recuperado (não portador e imune ao H1N1).

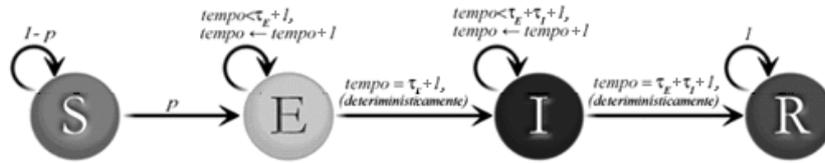


Figura 2. Diagrama do modelo SEIR.

Para estudar a dispersão do vírus influenza A no modelo SEIR, utilizou-se um Autômato Celular (AC), que considera regras de interação local, modelagem baseada no indivíduo, e global, modelagem clássica do tipo campo médio. É importante destacar que ACs possibilitam o estudo de pequenas populações, da heterogeneidade das interações e da distribuição espacial da população, diferentemente do que ocorre com os modelos baseados em equações diferenciais ordinárias, em que a população interagente é homogênea no espaço.

Os ACs são sistemas dinâmicos discretos (tempo discreto, espaço discreto e número de estados discretos) [Ermentrout e Edelstein-Keshet 1993]. O AC pode ser definido também como grafos com uma variável discreta em cada vértice. As variáveis alteram seu estado de acordo com regras pré-estabelecidas interagindo com a vizinhança a cada passo de tempo, isto é, a dinâmica é definida em função das atualizações realizadas no passo de tempo anterior em relação a um número arbitrário de pessoas que são modificadas simultaneamente [Langton 1986].

Nos ACs os indivíduos que compõe a população a ser estudada são representados por células que guardam os possíveis estados assumidos por elas [Deutsch 2003]. Para o modelo específico deste trabalho cada indivíduo poderá assumir o estado suscetível, exposto, infectado ou recuperado. Para a implementação do AC adotou-se uma rede bidimensional e uma vizinhança de interação do tipo Moore, em que cada indivíduo do espaço considera os primeiros oito vizinhos. Nesse estudo foi utilizada a condição de contorno contínua do tipo toroidal [Langton 1986].

As mudanças de estado, referentes à saúde de cada indivíduo na rede, são definidas pelas regras de transição que determinam os estados das pessoas em cada instante e dependem do estado atual e do estado de seus vizinhos. A Equação (1) apresenta o tamanho da rede que corresponde à somatória do número de indivíduos em cada estado.

$$\sum S + \sum E + \sum I + \sum R = N . \quad (1)$$

A probabilidade global p_G , responsável pelo fenômeno conhecido como mundo pequeno, é determinada pelo número total de indivíduos infectados que estão no espaço em um determinado instante e pelo tamanho da população, ou seja, está associado à ideia de mobilidade dos indivíduos no espaço, e é descrita por meio da Equação (2). Deve-se destacar que a probabilidade global p_G está diretamente relacionada ao aumento da velocidade de simulação, em que pela mesma pode-se determinar quão rápido a

dispersão do agente infeccioso alcança seu ponto de equilíbrio no tempo. O parâmetro α está definido no seguinte intervalo $[0,1]$, a função σ assume os valores 0 ou 1 dependendo do estado da pessoa, isto é, atribui-se em cada instante o valor 1 para os indivíduos transmissores do vírus e 0 para os não transmissores e k é o índice associado a cada posição da rede.

$$p_G = \frac{\alpha}{N} \sum_k \sigma_k . \quad (2)$$

A probabilidade local p_L , dada pela Equação (3), refere-se às interações de curta distância entre um indivíduo e seus primeiros vizinhos, e diferencia os grupos inseridos no modelo por meio das probabilidades associadas a cada um deles, sendo p_{es} a probabilidade de transmissão nas escolas, p_{un} a probabilidade de transmissão nas universidades, p_{cr} a probabilidade de transmissão nas creches, p_{vi} a probabilidade de transmissão na vizinhança, I_{es} o número de primeiros vizinhos na escola, I_{un} o número de primeiros vizinhos na universidade, I_{cr} o número de primeiros vizinhos na creche e I_{vi} o número de primeiros vizinhos da vizinhança [Longini *et al.* 2004]. A inclusão da heterogeneidade nas interações de curta distância é a principal diferença entre os ACs da literatura e o AC utilizado neste trabalho.

$$p_L = 1 - (1 - p_{es})^{I_{es}} (1 - p_{un})^{I_{un}} (1 - p_{cr})^{I_{cr}} (1 - p_{vi})^{I_{vi}} . \quad (3)$$

Logo, no AC implementado, a transmissão do vírus influenza A é determinada pela Equação (4), em que a probabilidade p_S combina as regras de interação local e global. Na Equação (4) tem-se que $\Lambda + \Gamma = 1$, que são os parâmetros de ajuste das interações de curta distância (formação de clusters) e longa distância (do tipo campo médio) entre indivíduos de uma mesma população, respectivamente, tal que a condição $0 \leq p_S \leq 1$ seja verdadeira.

$$p_S = \Gamma p_G + \Lambda p_L . \quad (4)$$

A representação das múltiplas ações governamentais possibilita a análise e a exploração dos efeitos e das consequências de estratégias alternativas de controle da pandemia. O tratamento com medicamentos pode diminuir a probabilidade de transmissão do influenza A entre os indivíduos de uma população, portanto a modelagem de intervenções com vacinas ou antivirais deve ser considerada [Hill e Longini 2003][Rungrotmongkol *et al.* 2009].

Considerando dois tipos de intervenções com medicamentos: inserção de 100 e de 1000 doses de vacinas na população, assumiu-se que a vacina fosse capaz de gerar indivíduos permanentemente imunes ao vírus. Para o estudo dos efeitos das estratégias de intervenção utilizou-se o número básico de reprodução de infecção R_0 . Esse parâmetro mostra a configuração do espaço necessária para a propagação do fenômeno, e ações de erradicação ou de controle estão diretamente associadas ao mesmo.

No contexto da modelagem matemática, o número básico de reprodução da infecção é uma grandeza matemática, sendo seu valor proporcional à força do agente infeccioso [Keeling e Grenfell 2000]. Caso um indivíduo transmissor gere mais de um novo portador do vírus, $R_0 > 1$, o agente se propaga. Entretanto, se $R_0 < 1$, tem-se a

extinção da doença e quando $R_0=1$, então o sistema encontra-se em equilíbrio [Britton 2001].

O número R_0 foi estimado por meio do sorteio de uma pessoa infectada e da contagem do número de infecções secundárias por ela determinada em uma população totalmente suscetível; R_0 foi representado por uma média de 100 amostras de uma mesma população [Britton 2001].

3. Resultados e Discussões

Por meio de um modelo computacional discreto no tempo, no espaço e nos estados dos indivíduos foi possível simular o processo de espalhamento do vírus na comunidade e a comparação da efetividade dos planos de intervenção apresentados. A simulação reproduziu, de forma coerente aos dados em [Kelly *et al.* 2009], uma curva típica de epidemias de influenza para uma dada população.

No presente trabalho foram introduzidos diferentes grupos, constituídos pelas creches, universidades, vizinhança e escolas. Para a medida da eficácia das intervenções propostas, estimou-se R_0 e o comparou a partir de diversos cenários e suas particularidades.

Tabela 1. Probabilidades de transmissão do influenza A e tamanho da população dos diferentes grupos.

Grupos	Probabilidade de transmissão	Tamanho da população
Creches	0,0400	3500
Escolas	0,0145	1200
Universidades	0,0150	300
Vizinhança	0,0125	5000

A Tabela 1 mostra as probabilidades de transmissão do influenza A e o tamanho da população associado a cada grupo considerado. Esses valores, obtidos empiricamente, foram utilizados em todas as simulações deste trabalho com a finalidade de testar o modelo proposto.

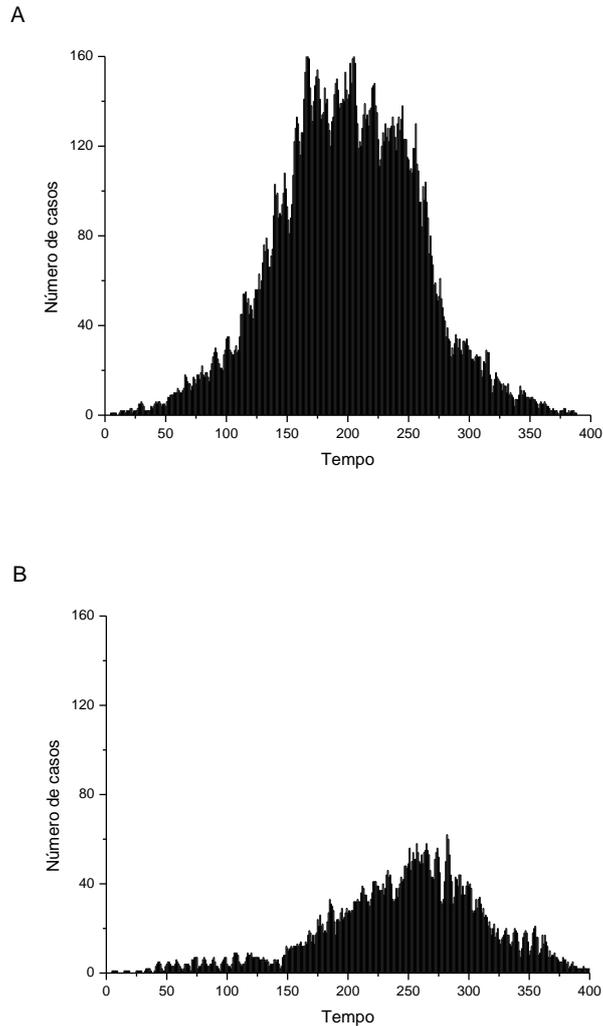


Figura 3. Parte A: gráfico da relação entre o número de casos de portadores do influenza A e o tempo em dias sem o uso de qualquer intervenção. Parte B: simulação utilizando a intervenção com 1000 doses de vacinas.

A Figura 3, obtida por meio da média de 100 amostras, mostra a evolução temporal da dispersão do vírus influenza A na população hipotética, em que se considerou $\tau_E = 4$, $\tau_I = 5$, $\Gamma = 0,121$ e uma população de 10000 pessoas. O modelo sugere que, sem intervenções, o ápice da pandemia ocorre entre o sexto e o sétimo mês a partir da incidência do primeiro caso de contaminação. Na parte A considerou-se uma situação na qual a população não sofreu nenhum tipo de intervenção externa de controle ou tratamento. A extinção do vírus deve-se à modelagem, pois a mesma considera o indivíduo recuperado como aquele que já foi portador e que a cura o tornou imune à gripe. Na parte B, utilizou-se a intervenção com 1000 doses de vacinas, em que foi possível observar não apenas a diminuição do número de casos no tempo, mas também uma alteração significativa na dinâmica de dispersão do vírus. Deve-se destacar que a estratégia de uso de vacinas não foi capaz de diminuir o tempo necessário para o controle do espalhamento do vírus na comunidade virtual.

Tabela 2. Efeitos de diferentes estratégias de intervenção.

Intervenção	R0
Nenhuma intervenção	2,36
Fechamento de creches	2,06
Fechamento das universidades	2,01
Controle na vizinhança	2,20
Fechamento de escolas	2,09
Tratamento com 100 doses de vacinas	1,84
Tratamento com 1000 doses de vacinas	1,43
Fechamento de creches e escolas	1,62

A Tabela 2 mostra os resultados das simulações para uma população de 10000 pessoas, $\tau_E = 4$, $\tau_I = 5$ e $\Gamma = 0,139$; em que para cada cenário estimou-se o valor de R_0 a partir da média de 100 amostras de uma mesma população. Os resultados acima informam sobre a influência das intervenções na magnitude da força do agente infeccioso e no controle da dispersão do vírus na população hipotética.

Tabela 3. Relação entre os efeitos de diferentes estratégias de intervenção e a média do número de novos casos.

Intervenção	Média do número de novos casos
Nenhuma intervenção	
8 semanas	17
16 semanas	38
24 semanas	160
32 semanas	147
Tratamento com 100 doses de vacinas	
8 semanas	17
16 semanas	26
24 semanas	137
32 semanas	131
Tratamento com 1000 doses de vacinas	
8 semanas	8
16 semanas	11
24 semanas	18
32 semanas	43

Na Tabela 3 verificam-se os resultados devido às intervenções com e sem vacinas. É evidente o efeito da inserção de doses de vacinas na população, em que o número de novos casos decresce proporcionalmente à abrangência do tratamento. Nestas simulações utilizou-se uma população de 10000 indivíduos, $\tau_E = 4$, $\tau_I = 5$ e $\Gamma = 0,106$, e extraiu-se os resultados a partir da média de 100 amostras.

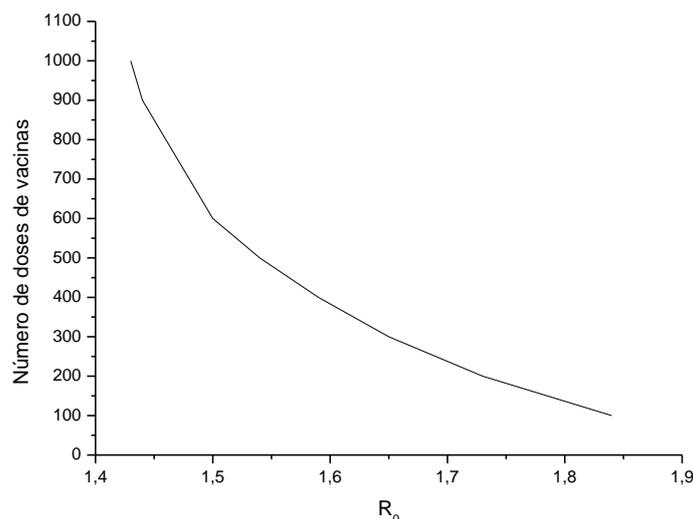


Figura 4. Relação entre número de doses de vacinas e o parâmetro R_0 .

Nas simulações da Figura 4, partiu-se de uma população de 10000 indivíduos, $\tau_E = 4$, $\tau_I = 5$ e $\Gamma = 0,127$, em que foi possível relacionar as intervenções com doses de vacinas em função do parâmetro R_0 , possibilitando a verificação da influência da vacinação na capacidade de reprodução do vírus influenza A na população.

4. Conclusões

O simulador pretende atuar como um laboratório virtual para o auxílio, a predição e a definição de estratégias de controle de doenças por meio da reprodução explícita do processo de difusão do agente infeccioso em uma população. De uma maneira geral, o simulador se apresentou como uma ferramenta relevante para o estudo da dispersão do influenza A em uma população porque, por meio do mesmo, foi possível analisar as suas características e particularidades ao alterar suas regras de transição e parâmetros de mobilidade.

Apesar de uma sensível parte da população não frequentar escolas e creches, os resultados demonstraram que estes são importantes grupos de transmissão do influenza A, tanto em seus grupos como nos outros grupos. Por meio das simulações mostrou-se que o uso de vacinas apresenta uma razoável influência no processo de dispersão do vírus, diminuindo o número médio de novos casos.

Foi possível observar também que medidas adotadas por governos, como a extensão das férias escolares, de fato, auxiliam no controle do influenza A, todavia a prática de ações combinadas é essencial para a aquisição de resultados satisfatórios. Finalmente gostaríamos de destacar a possibilidade do uso desse modelo associado à

intervenção com antivirais e a incorporação de vírus resistentes, contudo a implementação desse módulo ainda se encontra em desenvolvimento.

5. Agradecimentos

À FAPESP pelo auxílio 2009/09118-9.

Referências

- Britton, T. (2001). Epidemics in Heterogeneous Communities: Estimation of R_0 and Secure Vaccination. *Journal of the Royal Statistical Society Series B*, 63(4):705-715.
- Cox, N. J. and Subbarao, K. (1999). Influenza. *The Lancet*, 354(9186):1277-1282.
- Deutsch, A. (2003). Mathematical Modelling and Simulation of Interacting Cell Systems with Cellular Automata. *Proceedings Second MIT Conference on Computational Fluid and Solid Mechanics*, 1673-1675.
- Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P. and Metz, J. A. J., (1990). On the Definition and the Computation of the Basic Reproduction Ratio R_0 in Models for Infectious Diseases in Heterogeneous Populations. *Journal of Mathematical Biology*, 28(4):365-382.
- Donaldson, L. J., Rutter, P. D., Ellis, B. M., Greaves, F. E. C., Mytton, O. T., Pebody, R. G. and Yardley, I. E. (2009). Mortality from Pandemic A/H1N1 2009 Influenza in England: Public Health Surveillance Study. *British Medical Journal*, 339(513):1-8.
- Ermentrout, G. B. and Edelstein-Keshet, L. (1993). Cellular Automata Approaches to Biological Modeling. *Journal of Theoretical Biology*, 160(1):97-133.
- Gatherer, D. (2009). The 2009 H1N1 Influenza Outbreak in its Historical Context. *Journal of Clinical Virology*, 45(3):174-178.
- Hill, A. N. and Longini, I. M. (2003). The Critical Vaccination Fraction for Heterogeneous Epidemic Models. *Mathematical Biosciences*, 181(1):85-106.
- Keeling, M. J. and Grenfell, B. T. (2000). Individual-Based Perspectives on R_0 . *Journal of Theoretical Biology*, 203(1):51-61.
- Kelly, H. A., Grant, K. A., Williams, S., Fielding, J. and Smith, David. (2009). Epidemiological Characteristics of Pandemic Influenza H1N1 2009 and Seasonal Influenza infection. *The Medical Journal of Australia*, 191(3):146-149.
- Langton, C. G. (1986). Studying Artificial Life with Cellular Automata. *Physica D*, 2(1):120-149.
- Longini, I. M., Halloran, M. E., Nizam, A. and Yang, Y. (2004). Containing Pandemic Influenza with Antiviral Agents. *American Journal of Epidemiology*, 159(7):623-633.
- Rungrotmongkol, T., Intharathep, P., Malaisree, M., Nunthaboot, N., Kaiyawet, N., Sompornpisut, P., Payungporn, S., Poovorawan, Y. and Hannongbua, S. (2009). Susceptibility of Antiviral Drugs Against 2009 Influenza A (H1N1) Virus. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 385(3):390-394.