

Uso e aplicação de modelagem computacional espacialmente explícita de processos epidêmicos: o exemplo da dengue

Leonardo. B. L. Santos¹, Antônio M. V. Monteiro²

¹Programa de Doutorado em Computação Aplicada – CAP
Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais – INPE

²Laboratório Associado de Computação e Matemática Aplicada – LAC
Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais – INPE

santoslbl@gmail.com, miguel@dpi.inpe.br

Abstract. *The new master plan for the INPE (for the period 2011 to 2015) brings applications in health as one of the institute's strategic objectives. The complexities of the new realities in the urban Brazil suggests new issues in coping with diseases in the context of public health, such as what is the capacity for early detection of the number of cases that characterize outbreaks, the mechanisms modeling and the vector control optimization, especially in the case of dengue fever. This article discusses the literature specialized in spatially explicit computer modeling on dengue epidemics. It discusses the gaps left for each work and features placed as fundamental to effective and efficient implementation of academic methodologies and operational applications in surveillance epidemiology.*

Resumo. *O novo plano diretor do INPE (para o período de 2011 a 2015) traz aplicações em saúde como um dos objetivos estratégicos do instituto. As complexidades das novas realidades do Brasil urbano sugerem novas questões no enfrentamento das doenças transmissíveis no contexto da saúde pública, como qual a capacidade de detecção precoce de número de casos que caracterizam surtos epidêmicos, e a modelagem e otimização de formas de controle e combate vetorial, especialmente no caso da dengue. O presente artigo discute a literatura especializada na área de modelagem computacional espacialmente explícita de epidemias de dengue. São discutidas as lacunas deixadas por cada trabalho e apresentadas características colocadas como fundamentais para a transposição eficaz e eficiente entre metodologias acadêmicas e aplicações operacionais em vigilância epidemiológica.*

Palavras-chave: *modelagem matemática e computacional, epidemiologia matemática e computacional, dengue*

1. INTRODUÇÃO

O Brasil é um país urbano e complexo, com alta densidade populacional, onde ainda persistem desigualdades intra-urbanas que amplificam um quadro de vulnerabilidades sociais diferenciadas e contribuem para a proliferação e disseminação de doenças endêmicas e epidemias. Tal contexto aponta para a necessidade de novos instrumentos para os desafios do enfrentamento às doenças transmissíveis nas cidades.

Os processos sociais que interagem com ecossistemas locais redesenham a nova paisagem urbana brasileira a partir de interações complexas entre clima, ambiente e novas

situações de exposição da população. Estudos das interações Clima-Ambiente-Saúde em meio urbano são cada vez mais essenciais para que, conhecendo melhor, possamos informar melhor os programas de controle e vigilância de endemias e epidemias em particular o Programa de Controle da dengue.

A dengue é uma doença aguda e febril extremamente complexa, cuja dinâmica de transmissão indireta (pelo mosquito *Aedes Aegypti*) representa um grave problema de saúde pública para os governos de vários países. A doença atinge anualmente cerca de 50 milhões de pessoas em mais de 60 países, com 21.000 vítimas de óbitos (WHO, 2008).

Os estudos e experimentos com modelagem em epidemiologia que incorporem representações do espaço habitado, as diversas populações envolvidas, a mobilidade urbana e a incorporação da influência das variáveis climáticas e ambientais, podem ser instrumentais neste momento em que há necessidade de repensar as estratégias de monitoramento e controle de forma integrada, com controle vetorial e o controle epidemiológico, unificados.

As complexidades das novas realidades do Brasil urbano sugerem novas questões no enfrentamento das doenças transmissíveis no contexto da saúde pública (Câmara, 2001; Monteiro, 2005; Monteiro, 2009; Regis, 2008; Regis, 2009). Um grande desafio técnico-científico é a capacidade de prover ambientes computacionais que permitam o tratamento de dados e a modelagem da dinâmica quando há um extraordinário conjunto de dados produzidos em múltiplas escalas, por múltiplas fontes, em diferentes épocas. Contribuíram para este crescente volume de dados o aumento na oferta de imagens de satélites em diferentes resoluções espaciais, espectrais e temporais, o uso de GPS para coleta direta de dados, o acesso a bases de dados demográficos mais detalhadas (Santa Catarina, 2009) e os diversos estudos de casos em epidemias por todo o país, com coletas de dados entomológicos e epidemiológicos.

2. BREVE REVISÃO DA LITERATURA

A modelagem matemática e computacional de doenças seja no nível *intra* (Reis et al., 2009) ou *inter host* (Santos et al., 2009) e a análise de dados biológicos (Góes-Neto et al., 2010; Andrade et al., 2011) têm sido cada vez mais aplicados a contextos de saúde pública. A possibilidade de testes exaustivos *in silício*, e a execução automática de tarefas complexas estão entre as razões mais importantes deste sucesso.

Modelos matemáticos e estatísticos têm sido desenvolvidos com o intuito fornecer uma melhor compreensão da dinâmica da dengue, assim como fazer previsões e analisar o impacto de estratégias de controle na transmissão da doença. A maioria dessas abordagens são baseadas em equações diferenciais ordinárias ou modelos estatísticos, e não exploram explicitamente o padrão espacial da transmissão da infecção. Uma revisão destes modelos até 2006 é feita por Nishiura (Nishiura, 2006).

Na figura 1 é apresentada a evolução do número de artigos publicados em dengue até 4 de março de 2011, tendo como base de dados o respeitado site ISI - *web of knowledge / web of science*. A figura 2 traz a crescente das publicações referentes a modelos matemáticos/computacionais para a dengue. O confronto entre os ajustes em lei de potência feitos para ambas as curvas mostra que o ritmo de crescimento dos trabalhos em modelagem nos últimos 10 anos é bastante superior à tendência geral de crescimento

em dengue no geral, o que reforça a demanda da sociedade - e esforço da comunidade científica - para análises mais formais e reprodutíveis das epidemias.

Modelos baseados em autômatos celulares, agentes autônomos, redes complexas com métrica espacial e equações diferenciais parciais têm a vantagem de serem espacialmente explícitos no sentido de que seus elementos podem ser controlados e analisados individualmente no espaço através do qual as simulações são realizadas. Eles constituem uma classe de modelos dinâmicos espaço-temporais que permitem o desenvolvimento de um ambiente virtual que cria e explora diferentes cenários de dinâmica de doenças.

Na base de dados do site ISI constam apenas 8 artigos completos publicados em periódicos com modelos espacialmente explícitos para a dengue, a saber:

- (Ferreira, 2006) - Primeiro artigo a apresentar um autômato celular para o problema. Ainda há representação apenas para a população vetorial.
- (Silva et al., 2007) - Artigo que traz a ideia de configurar os vértices de uma rede complexa como autômatos celulares. É implementado um modelo simples para dengue, mas não há análises espaciais.
- (Maidana et al., 2008) - Primeiro modelo baseado em equações diferenciais parciais para epidemias de dengue. Contudo nenhuma análise confrontando os resultados do modelo com epidemias reais foi efetuada.
- (Massad et al., 2008) - Primeiro artigo a apresentar confronto entre modelo e dados reais. O modelo utilizado era baseado em equações diferenciais ordinárias, não sendo espacialmente explícito, todavia os resultados do modelo eram condizentes individualmente aos nós da rede, com as arestas de tal promovendo a dinâmica espacial, entretanto, tal dinâmica não é mostrada.
- (Ramchurn et al., 2009) - Introduziram uma metodologia que combina imagens do Google Earth com um autômato celular e redes livres de escala para analisar epidemias de dengue. Contudo, novamente, não há confronto com dados reais.
- (Favier et al., 2010) - São discutidos aspectos distintos e aproximações entre modelos baseados em agentes e formulações contínuas baseadas em equações diferenciais. Também apresentam um esquema de estimação de parâmetros para validação de modelos. Ainda não há nenhuma comparação com dados reais.
- (Santos et al., 2010) - Primeiro modelo espacialmente explícito para a dengue a considerar as fases aquática e alada do vetor, com confronto com dados reais, em relação tanto a séries temporais quanto a padrões espaço-temporais. É o artigo mais citado desta lista (7 citações em artigos completos publicados em periódicos internacionais), mas a metodologia de estimação de parâmetros não é eficiente, prejudicando o caráter preditivo do modelo e aplicação a outras epidemias.
- (Medeiros et al., 2011) - Artigo que apresenta um modelo dinâmico para a dengue abordando a fase alada do vetor e a população humana: não traz a fase aquática, fase na qual diversas formas de controle vetorial podem ser aplicadas. Não são efetuados confrontos explícitos entre resultados dos modelos e dados reais.

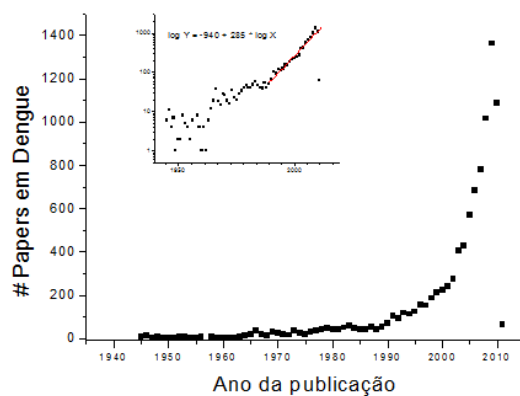


Figura 1. Evolução do número de artigos publicados em dengue até 4 de março de 2011.

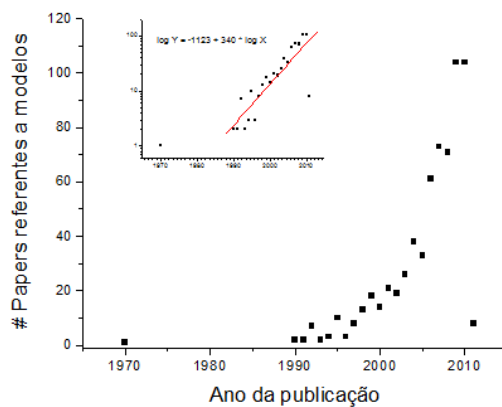


Figura 2. Crescente das publicações referentes a modelos matemáticos/computacionais para a dengue.

Agrega-se à lista de artigos publicados em periódicos com modelos espacialmente explícitos:

- (Favier et al., 2005) A importância da heterogeneidade espacial nos modelos é discutida. Os resultados são comparados com séries temporais reais, e extrapolados para séries de outras cidades, com epidemias mais complexas, contudo não são exibidos os padrões espaço-temporais.
- (Otero et al., 2008) Apresentaram um modelo dinâmico espacial para dengue, levando em consideração variações sazonais da temperatura, que repercutem na oviposição do mosquito. Mas não há comparação com dados reais.
- (Magori et al., 2009) Apresenta uma ferramenta para modelagem da dinâmica populacional e genética do vetor, denominada Skeeter Buster. São discutidos também efeitos de estocasticidade e estrutura espacial, e sua aplicabilidade a estudos de controle vetorial. Nada se fala, todavia, em relação à interação viral com a população humana.
- (Almeida et al., 2010) Para a população de mosquitos usou-se modelagem baseada em indivíduos (via agentes), em um modelo abordando também humanos e objetos do meio ambiente. São feitas comparações com dados reais, mas com calibração manual dos muitos parâmetros.
- (Otero e Solari, 2010) Apresentaram um modelo dinâmico espacial para dengue, levando em consideração variações sazonais da temperatura, que repercutem na oviposição do mosquito. Mas não há comparação com dados reais.

3. INOVAÇÕES PARA O MONITORAMENTO E CONTROLE DA DENGUE

Em todos os 13 artigos com modelos espacialmente explícitos mencionados na seção anterior uma ou mais das seguintes características era faltante:

- Representação para a fase aquática e alada do vetor e para a população humana relevante para avaliação em modelo de estratégias de controle vetorial nas diversas fases de vida do vetor e da influência da mobilidade humana na dinâmica;
- Confronto com dados reais: séries temporais e padrões espaço-temporais para validação do modelo;
- Metodologia clara e eficiente de calibração de modelo estimando de parâmetros (Campos Velho, 2008) indispensável para reprodução com eficácia computacional de uma maior gama de epidemias.

O modelo a ser construído no doutoramento ao qual este artigo reporta pretende abordar todas estas características. Vale ressaltar que dos 14 trabalhos referenciados 5 foram publicados nos últimos 2 anos, e o mais antigo é de apenas 6 anos. O que reforça o caráter de vanguarda do tema.

O novo plano diretor do INPE (para o período de 2011 a 2015) traz aplicações em saúde como um dos objetivos estratégicos do instituto. O INPE participa de pesquisas na área de saúde de poluição atmosférica a monitoramento da radiação ultravioleta. O surgimento ou o agravamento de doenças têm, em muitos casos, relação direta com as alterações do tempo, com as mudanças do clima e do meio ambiente.

Um dos mais novos projetos do INPE na área da saúde é o Observatório de Clima e Saúde, primeiro da América latina, uma encomenda do Ministério da Saúde, por meio

da Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS), ao Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde (Icict), da Fiocruz, e ao INPE, contando com o apoio da Organização Pan-americana da Saúde (Opas/OMS). O Observatório deverá integrar bases de dados de instituições como o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e o banco de dados do Sistema Único de Saúde (Datasus), além de reunir bancos de instituições de ensino e pesquisa, visando fomentar estudos acadêmicos e o desenvolvimento de inovações tecnológicas nas áreas de clima e saúde.

4. CONCLUSÕES

No presente artigo é discutida a literatura especializada na área de modelagem computacional espacialmente explícita da dengue, bem como algumas das características consideradas fundamentais para uma transição eficaz e eficiente entre metodologias acadêmicas e aplicações operacionais em vigilância epidemiológica.

A persistência da dengue no país deixa claro o esgotamento das estratégias padrões de monitoramento da população vetorial seja na fase aquática seja na alada, bem como da evolução do número de casos na população - deixando evidente a necessidade não apenas de melhoramentos incrementais, mas de inovações.

Tais inovações para serem incorporadas efetivamente nos serviços de vigilância em saúde devem levar em conta não apenas questões técnicas do modelo – como taxa de amostragem no monitoramento e padrão de distribuição de armadilhas no controle (Ranck-Junior e Santos, 2010) – mas também interações com a população, seja por websites seja por outras mídias sociais (Santos e Baldo, 2011).

O projeto de doutorado ao qual este artigo se reporta consiste no desenvolvimento de um modelo computacional espacialmente explícito para a transmissão e propagação da dengue em meio urbano concreto, cidades reais. O modelo será baseado em autômatos celulares acoplados (abordando os humanos e as fases aquática e alada do vetor) e interligados (rede de movimentação de infectados), utilizando dados ambientais e sóciogeográficos. Dentre os objetivos específicos complementares estão a estimação de parâmetros via problemas inversos e a simulação e otimização de formas de controle e combate vetorial. É preciso frisar também a ampliação do carácter dos modelos: devendo ser não apenas reativos, como são hoje em sua maioria, mas também preditivos.

Este projeto procura contribuir com o avanço dos instrumentos para o enfrentamento de doenças com ciclo de transmissão complexo e grande complexidade de seu vetor em ambiente urbano. Com o uso de dados ambientais e sóciogeográficos relativos a cidades reais o projeto espera montar um laboratório onde os modelos das dinâmicas ganham características mais realistas e possam começar a ser introduzidos de fato nos serviços através do auxílio à decisão no delineamento de programas de controle e vigilância de endemias urbanas, como a dengue.

Referências

- [1] Andrade, R. F. S. ; Rocha-Neto, I. C. ; Santos, L. B. L. ; de Santana, C. N. ; Diniz, M. V. C. ; Lobão, T. P. ; Goés-Neto, A. ; Pinho, S. T. R. ; El-Hani, C. N. Detecting Network Communities: An Application to Phylogenetic Analysis. PLoS Computational Biology, v. 7, p. e1001131, 2011.

- [2] Câmara, G.; Monteiro, A. M. V. (2001). Geocomputation Techniques for Spatial Analysis: Are They Relevant for Health Data?. *Cadernos de Saúde Pública*. Rio de Janeiro, v.17, n.5, p.1059 - 1081.
- [3] Campos Velho, H. (2008) Problemas Inversos em Pesquisa Espacial, Mini-curso – Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional (CNMAC), Belém (PA), Brasil, 120 p.
- [4] Almeida, S. J.; Ferreira, R. P. M.; Eiras, A. E.; Obermayr R. P.; Geier, M. (2010). Multi-agent modeling and simulation of an *Aedes aegypti* mosquito population. *Environmental Modelling Software*, v. 25, 1490-1507.
- [5] Favier, C., Degallier, N., Menkès, C. E. Analytical models approximating individual processes: A validation method. *Mathematical Biosciences* 228 (2010) 127-135.
- [6] Favier, C. et al. (2005) Influence of spatial heterogeneity on an emerging infectious disease: the case of dengue epidemics. *Proc R Soc B* 272: 1171-1177.
- [7] Ferreira, C. P., Pulino P., Yang, H.M., Takahashi, L.T. (2006) Controlling dispersal dynamics of *Aedes aegypti*. *Mathematical population studies*, v. 13, n. 4, p. 215-236
- [8] Góes Neto, A; et al. (2010). Comparative protein analysis of the chitin metabolic pathway in extant organisms: A complex network approach. *BioSystems*, v. 101, p. 5966.
- [9] Maidana, N. A., Yang, H. N. Describing the geographic spread of dengue disease by traveling waves. *Mathematical Biosciences* 215 (2008) 64-77
- [10] Massad, E. et al. Scale-free network of a dengue epidemic. *Applied Mathematics and Computation* 195 (2008) 376-381
- [11] Medeiros, L. C. D. et al. Modeling the Dynamic Transmission of Dengue Fever: Investigating Disease Persistence. *PLOS neglected tropical diseases*. v. 5, n. 1, 2011
- [12] Monteiro, A. M. V.; Carvalho, M. S.; Assunção, R.; Souza, W. V.; Ribeiro Jr, P. J.; Davis Jr, C.; Regis, L.; the SAUDAVEL Project Team (2005). SAUDAVEL: Bridging the Gap between Research and Services in Public Health Operational Programs by Multi-Institutional Networking Development and Use of Spatial Information Technology Innovative Tools. Disponível: <http://www.dpi.inpe.br/saudavel/index.html>. Acessado em 10 de Dezembro de 2010.
- [13] Monteiro, A. M. et al. (2009) Saudável: Bridging the Gap between Research and Service in Public Health Operational Programs by Multi. Institutional. *Rev. Bras. Biom.*, São Paulo, v.27, n.4, p.519-537.
- [14] Nishiura, H. (2006). Mathematical and statistical analyses of the spread of dengue. *Dengue Bull*, v. 30, p. 51-67.
- [15] Otero, M.; Schweigmann, N.; Solari, H. G. (2008). A stochastic spatial dynamical model for *Aedes aegypti*. *Bulletin of Mathematical Biology*, v. 70, 12971325. DOI 10.1007/s11538-008-9300-y.
- [16] Otero M, Solari HG (2010) Stochastic eco-epidemiological model of dengue disease transmission by *Aedes aegypti* mosquito. *Math Biosci* 223: 32-46.
- [17] Ramchurn, S. K., Moheput, K., Goorah, S. S. An Analysis of a short-lived outbreak of dengue fever in Mauritius. *Eurosurveillance*. v. 14, n. 34, 12-14p. (2009).

- [18] Ranck Junior, R.; Santos, L. B. L. (2010) Análise Iterativa dos Problemas de P-centros e P-medianas para um Crescente Número de Facilidades: Estudo de Caso na Epidemia de Dengue, Salvador, 1995, 9th Brazilian Conference on Dynamics, Control and Their Applications. Anais..., Serra Negra. Disponível em: <http://www.sbmac.org.br/dincon/trabalhos/PDF/optimization/67808.pdf>
- [19] Regis; L. et al. (2008). Developing new approaches for detecting and preventing aedes aegypti population outbreaks: basis for surveillance, alert and control system. Memórias do instituto oswaldo cruz , v. 103, p. 50-59.
- [20] Regis, L. et al. (2009). An entomological surveillance system based on open spatial information for participative dengue control. An. Acad. Bras. Ciênc., Rio de Janeiro, v.81, n.1, p.1-8.
- [21] Reis, E. A.; Santos, L. B. L.; Pinho, S. T. R. (2009). A cellular automata model for avascular solid tumor growth under the effect of therapy. Physica A: Statistical Mechanics and its Applications, v. 388, n. 7, p. 1303-1314.
- [22] Santa Catarina, A. SAHGA - Um algoritmo genético híbrido com representação explícita de relacionamentos espaciais para análise de dados geoespaciais. Tese de doutorado em Computação Aplicada, Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, São José dos Campos, 2009. 120p.
- [23] Santos, L. B. L.; Costa, M. C.; Pinho, S. T. R.; Andrade, R. F. S.; Barreto, F. R.; Teixeira, M. G.; Barreto, M. L. (2009). Periodic forcing in a three-level cellular automata model for a vector-transmitted disease. Physical Review. E, Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics (Print), v. 80, p. 016102.
- [24] Santos, L. B. L e Pinho, S. T. R. (2008). Modelagem matemática e computacional da Dengue utilizando Autômatos Celulares interligados e sistema não autônomo de Equações Diferenciais. Jornada Nacional de Iniciação Científica - 2008. IMPA, Rio de Janeiro.
- [25] Santos, L. B. L.; Baldo, R. (2011) Interfaces entre comunicação digital, vigilância epidemiológica e modelagem computacional. Anais da 63ª reunião anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC).
- [26] Silva, S. L. et al. Epidemic spreading in a scale-free network of regular lattices. Physica A 377 (2007) 689-697.
- [27] World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/> acessado em 5 de julho de 2008.