

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
BACHARELADO EM CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO

Modelagem Computacional da Disseminação dos Casos de Hanseníase em Juiz de Fora

Vinícius Clemente Varela

JUIZ DE FORA
JUNHO, 2017

Modelagem Computacional da Disseminação dos Casos de Hanseníase em Juiz de Fora

VINÍCIUS CLEMENTE VARELLA

Universidade Federal de Juiz de Fora
Instituto de Ciências Exatas
Departamento de Ciência da Computação
Bacharelado em Ciência da Computação

Orientador: Marcelo Lobosco

JUIZ DE FORA
JUNHO, 2017

MODELAGEM COMPUTACIONAL DA DISSEMINAÇÃO DOS CASOS DE HANSENÍASE EM JUIZ DE FORA

Vinícius Clemente Varella

MONOGRAFIA SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA, COMO PARTE INTEGRANTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE BACHAREL EM CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO.

Aprovada por:

Marcelo Lobosco
Doutor em Engenharia de Sistemas e Computação, UFRJ

Rodrigo Weber dos Santos
Doutor em Matemática, UFRJ

Priscila Vanessa Zabala Capriles Goliatt
Doutora em Modelagem Computacional, LNCC

JUIZ DE FORA
DE JUNHO, 2017

Resumo

A hanseníase ou Lepra é uma doença infectocontagiosa, em que o principal agente etiológico é a bactéria *Mycobacterium leprae*. A doença atinge a pele e os nervos periféricos, podendo levar a incapacidades físicas, representando portanto um importante problema de saúde pública no mundo, especialmente no Brasil, onde foram reportados mais de dez mil novos casos somente em 2015. Este trabalho implementa um modelo que simula computacionalmente a disseminação da Hanseníase no município de Juiz de Fora, utilizando para este propósito um modelo compartimental. A disseminação da doença é modelada através do modelo SIR (Suscetível, Infectado e Recuperado ou Removido) levando em consideração alguns dos seus aspectos patológicos. Modelos SIR dividem a população estudada em compartimentos em relação à doença, em que os compartimentos S, I e R se referem aos grupos de indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados respectivamente. O modelo foi solucionado computacionalmente por uma abordagem determinística e uma estocástica utilizando o algoritmo de Gillespie. Ao final, uma validação dos resultados oriundos do modelo é feita comparando-os com o histórico de notificação de casos na cidade de Juiz de Fora.

Palavras-chave: Hanseníase, modelagem computacional, epidemiologia, modelo compartimental, modelo SIR, algoritmo de Gillespie, algoritmo SSA

Abstract

The Leprosy, also known as Hansen's disease, is an infectious disease, in which the main etiological agent is the bacterium *Mycobacterium leprae*. The disease mainly affects the skin and peripheral nerves and can cause physical disabilities. For this reason, represents a global public health concern, especially in Brazil, where more than ten thousand of new cases were reported in 2015. This work aims to simulate the spread of Leprosy in Juiz de Fora using a compartmental model. The spread of this infectious disease is modeled using the SIR (Susceptible, infected and recovered or removed) model, considering some of its pathological aspects. SIR models divide the studied population into compartments in relation to the disease, in which the S, I and R compartments refer to the groups of susceptible, infected and recovered individuals, respectively. The model was solved computationally by a stochastic approach using the Gillespie algorithm. Then, the results obtained by the model were validated using the public health records database of Juiz de Fora.

Keywords: Leprosy, computational modeling, epidemiology, compartmental model, SIR model, Gillespie's algorithm, SSA algorithm

Agradecimentos

Primeiramente à Deus, pela companhia e por todo o apoio e orientação que tem me dado nos últimos anos.

Aos meus pais, pelo incentivo e por toda a estrutura fornecida por todos esses anos.

Ao professor Marcelo Lobosco, orientador, por toda a paciência, boa vontade e pela orientação.

À professora Angélica da Conceição Oliveira Coelho Fabri pela ajuda na obtenção do banco de dados e pelos conhecimentos prestados sobre a doença.

Aos professores do Departamento de Mecânica Aplicada e Computacional e do Instituto de Ciências Exatas, em especial do Departamento de Ciência da Computação que me prestaram seus ensinamentos com competência.

Conteúdo

Lista de Figuras	5
Lista de Abreviações	6
1 Introdução	7
1.1 Problema	7
1.2 Justificativa	8
1.3 Hipótese e Objetivos	9
1.4 Métodos	9
2 Revisão Bibliográfica	10
2.1 Modelos epidemiológicos	10
2.2 Métodos Computacionais	17
2.3 Considerações Finais	18
3 Fundamentação Teórica	19
3.1 Hanseníase	19
3.2 Modelos epidemiológicos	20
3.3 Algoritmo de Gillespie	20
3.4 Modelos compartimental SIR	22
4 Modelagem da Disseminação da Hanseníase	28
4.1 Definição dos parâmetros	28
5 Resultados	32
5.1 Resultado determinístico	32
5.2 Resultado com o algoritmo de Gillespie	33
6 Conclusão e Trabalhos Futuros	37
Bibliografia	38

Lista de Figuras

2.1	Representação do modelo SIR bi-compartimental.	15
3.1	Modelo SIR - $\beta = 0.1$; $\mu = 0.8$. O eixo y representa o número de indivíduos.	23
3.2	Modelo SIR - $\beta = 0.05$ (esquerda) e $\beta = 0.3$ (direita). O eixo y das figuras representa o número de indivíduos.	24
3.3	Modelo SIR - $\mu = 0.2$ (esquerda) e $\mu = 2$ (direita). O eixo y representa o número de indivíduos.	24
3.4	Modelo SIR (Equação 3.3).	25
3.5	Resultados do modelo SIR usando o algoritmo de Gillespie em sua resolução. O eixo y representa o número de indivíduos.	26
4.1	Número de novos casos de Hanseníase registrados anualmente em Juiz de Fora entre 1995-2015.	29
4.2	Taxa de infecção β ao longo do tempo.	30
5.1	Resultado determinístico.	32
5.2	Resultados do algoritmo de Gillespie.	35
5.3	Algoritmo de Gillespie <i>versus</i> Algoritmo determinístico.	36
5.4	CDF do algoritmo de Gillespie.	36

Lista de Abreviações

DCC	Departamento de Ciência da Computação
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
IVS	Índice de Vulnerabilidade da Saúde
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SISVE	Sistema de Vigilância Epidemiológica
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
SIG	Sistema de Informações Geográficas
SIR	Suscetível, Infectado, Recuperado ou Removido
EDO	Equação Diferencial Ordinária
SIS	Suscetível Infectado Suscetível
ONU	Organização das Nações Unidas
RU	Região Urbana
SSA	<i>Stochastic Simulation Algorithm</i>
CDF	<i>Cumulative Distribution Function</i>

1 Introdução

1.1 Problema

Nos dias de hoje, a Hanseníase ainda representa um importante problema de saúde pública no Brasil. Por ser uma doença com sintomas que causam também danos estéticos, os pacientes tendem a retardar a consulta ao médico, dificultando o registro de ocorrências em estágios iniciais. Dados recentes apontam que o país registra cerca de trinta mil novos casos por ano, o que coloca o Brasil como um dos países que ainda não atingiu a meta da ONU (Organização das Nações Unidas) de até dez casos por cem mil habitantes (RODRIGUEZ, 2015).

No interior do Brasil o quadro é variado, onde existem regiões com maior endemicidade, concentradas nos estados do Maranhão, Mato Grosso, Pará e Rondônia (RODRIGUES, 2015). Deste modo, para que seja possível implantar medidas eficazes no controle da doença, faz-se necessário o conhecimento da distribuição espacial e dos fatores que influenciam o aparecimento da Hanseníase, o que evidencia a utilidade do uso de técnicas como a modelagem computacional.

Um modelo computacional é a implementação, utilizando linguagens de programação, de um modelo matemático que descreve o funcionamento de sistemas complexos. Simulações são então realizadas com o intuito de estudar o comportamento desses sistemas frente a ocorrência de distintos cenários, sem que seja necessário realizar experimentos *in situ*, *in vivo* ou *in vitro*. Tais estudos são conhecidos como experimento *in silico*.

Uma grande quantidade de hipóteses pode ser testada mais rapidamente *in silico* do que em seus experimentos equivalentes, com menores custos e sem expor os pesquisadores e os participantes a qualquer tipo de riscos. Por este motivo, modelos computacionais vêm sendo empregados em diversas áreas das ciências básicas e engenharias e se tornaram uma importante ferramenta para a saúde pública. Os modelos que simulam a disseminação de epidemias possibilitam a obtenção de uma visão global do comportamento geográfico

de uma doença infecciosa e permitem a execução de inúmeras análises da propagação da doença.

A aplicação de modelos à problemas epidemiológicos é uma área de pesquisa em constante desenvolvimento. Diversas técnicas e modelos matemáticos são utilizados para a simulação computacional da disseminação de doenças. Entre as mais conhecidas estão os sistemas multiagentes e os modelos compartimentais. Vários modelos (ROCHE; DRAKE; ROHANI, 2011) (DION; VANSCHALKWYK; LAMBIN, 2011) e inúmeras técnicas são utilizadas na resolução destes modelos (SWARUP; EUBANK; MARATHE, 2014) (VESTERGAARD; GÉNOIS, 2015) (SALATHÉ; JONES, 2010).

O problema deste trabalho consiste na criação de um modelo computacional que simule, com razoável grau de fidelidade, a disseminação da Hanseníase pelo município de Juiz de Fora ao longo do tempo. Em seguida os resultados oriundos do modelo serão validados em uma comparação com dados históricos do diagnóstico da doença em Juiz de Fora georreferenciados por regiões urbanas.

1.2 Justificativa

O desenvolvimento de um modelo computacional que simule a disseminação de uma doença pelo território de uma cidade pode ser de grande valia para que prefeituras, médicos e unidades de saúde identifiquem medidas que possam ser relevantes para o controle e possível erradicação da doença.

Os resultados produzidos pelo modelo computacional podem ser úteis na obtenção de uma visão global do comportamento geográfico de uma doença infecciosa e possibilitam inúmeras análises de propagação. Também podem servir para reafirmar hipóteses quanto aos fatores que influenciam na propagação do agente patogênico e para simular a situação futura da doença na região estudada, fornecendo melhor precisão na previsão de ocorrências de surtos ou até mesmo de sua erradicação sendo, portanto, uma ferramenta útil na definição de melhores estratégias para o combate à doença.

1.3 Hipótese e Objetivos

A hipótese deste trabalho é que modelos computacionais podem ser utilizados para simular a propagação da Hanseníase. Portanto o objetivo deste trabalho é o de demonstrar que modelos matemático-computacionais podem ser utilizados para descrever a dinâmica de disseminação dos casos de hanseníase na cidade de Juiz de Fora.

1.4 Métodos

Para atingir o objetivo deste trabalho, primeiramente foi elaborado um modelo matemático que represente a disseminação da Hanseníase utilizando um modelo compartimental. Foram definidos os compartimentos necessários e as relações entre eles para representar os seus aspectos patológicos mais importantes.

O modelo computacional que representa o modelo matemático foi resolvido através de uma abordagem estocástica e uma determinística. A implementação determinística foi feita solucionando o sistema de equações diferenciais ordinárias que descrevem o modelo utilizando a função ODEINT da biblioteca *scipy* da linguagem Python. Para implementar a abordagem estocástica, as equações do modelo foram transformadas em um conjunto de processos estocásticos equivalente, para então, ser aplicado o algoritmo de Gillespie.

Os dados para ajustes das constantes do modelo e para sua validação foram obtidos através do banco de dados do SINAN. O SINAN é o órgão responsável pelo registro das notificações e investigação de casos de doenças e agravos que constam da lista nacional de doenças de notificação compulsória, a qual inclui a Hanseníase.

Todos os parâmetros das equações do modelo foram ajustados utilizando a parcela dos dados que foram possíveis de ser georreferenciados no período de 1995 a 2004.

Para averiguar a confiabilidade do modelo, os resultados obtidos foram comparados com um histórico de notificações obtidos em um banco de dados fornecido pelo SINAN no período de 1995 a 2014.

2 Revisão Bibliográfica

Esta seção apresenta a revisão bibliográfica de trabalhos relacionados. Todos foram considerados relacionados por apresentarem semelhanças com alguma etapa do projeto, sejam por utilizar modelos compartimentais para simulações relacionadas à doenças ou por utilizarem algoritmos estocásticos na resolução de equações diferenciais.

2.1 Modelos epidemiológicos

Na ciência epidemiológica existe uma área de estudo interdisciplinar chamada epidemiologia matemática e computacional, que estuda as características de diversos fenômenos biológicos que são escritos na forma de equações matemáticas para serem testadas e avaliadas por modelos analíticos e computacionais.

Devido à sua relevante contribuição para o entendimento, controle, prevenção e possível erradicação de doenças infecciosas (viróticas ou bacterianas), tem sido uma área de intensas pesquisas e trabalhos publicados. Uma abordagem frequentemente utilizada para representar modelos epidemiológicos é na forma de compartimentos que possibilitem a descrição de epidemias como um sistema de equações diferenciais.

Um dos modelos mais fundamentais na epidemiologia é o modelo SIR (Suscetível, Infectado e Recuperado), que divide a população a ser estudada em compartimentos de acordo com o estado do indivíduo da população em relação à doença. O compartimento S representa a classe de hospedeiros suscetíveis ao contágio da patologia, enquanto I denota a parcela da população infectada e R representa o conjunto de indivíduos que se recuperaram da infecção. Esta abordagem é comumente utilizada para simular infecções virais e bacterianas em que não existe recontágio uma vez que, recuperado, o hospedeiro adquire

imunidade ao vírus ou à bactéria.

Vários trabalhos utilizam modelos epidemiológicos para modelar a transmissão do vírus Influenza A (ou H1N1) (HATTAF; YOUSFI, 2009) (KHALIL et al., 2012) (LAGUZET; TURINICI, 2015). Um destes trabalhos (HATTAF; YOUSFI, 2009), utilizou um modelo compartimental SIR para prever o comportamento da transmissão da gripe, identificando casos onde sua transmissão se estabilizaria, crescia ou decrescia. Ao fim, simulações numéricas para ilustrar a previsão da disseminação da doença foram feitas para a cidade de Morocco, em Marrocos.

No modelo (equações 2.5), a população humana foi dividida nos compartimentos SIR e foram consideradas variações no tamanho dadas pelas taxas de crescimento, de mortes naturais e de morte pela doença. Uma análise do modelo foi feita visando pontos de equilíbrio e estudar a estabilidade desses pontos.

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \Lambda N - \frac{\beta}{N}IS - \mu S \\ \frac{dI}{dt} = \frac{\beta}{N}IS - (\mu + d + r)I \\ \frac{dR}{dt} = rI - \mu R \end{cases} \quad (2.1)$$

Nestas equações, Λ é a taxa de recrutamento, β é a taxa efetiva de contato, μ representa a taxa de mortalidade natural, d a taxa de mortalidade causada pelo H1N1 e r a taxa de recuperação da doença.

As simulações numéricas avaliaram a evolução da gripe na cidade de Morocco diariamente. A taxa de mortalidade natural foi considerada como inversamente proporcional à expectativa de vida e a taxa de mortalidade causada pela doença foi derivada do histórico de mortes reportadas pelo *Ministry of Public Health of Morocco*, assim como as condições iniciais dos três compartimentos.

Para a simulação em Morocco, o modelo concluiu que em aproximadamente quatro meses o número de doentes atingiria seu ápice e o equilíbrio endêmico aconteceria em um pouco mais de sete meses.

Um modelo compartimental para simular a disseminação do vírus da Dengue foi desenvolvido com o uso de EDOs (SANTOS; THIBES, 2012) baseado no modelo proposto por (ESTEVA; VARGAS, 1998). A Dengue é causada por quatro sorotipos de vírus, sendo dois deles hemorrágicos. O principal agente transmissor de todos os sorotipos é o mosquito *Aedes aegypt*.

O objetivo do trabalho foi construir uma análise dinâmica das populações de humanos e mosquitos no problema da propagação da dengue. Com isso, a população humana infectada foi considerada como possível transmissora do vírus para o mosquito.

A população de vetores transmissores, neste caso o mosquito, foi modelada através de um modelo SI. Similar ao modelo SIR, o modelo compartimental SI não possui o estado recuperado e não permite o recontágio. O modelo é composto por cinco equações diferenciais acopladas (equações 2.3-2.4).

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}S_h = \mu_h N_h - \frac{\beta_h b}{N_h+m} I_v S_h - \mu_h S_h \\ \frac{d}{dt}I_h = \frac{\beta_h b+m}{N_h} I_v S_h - (\mu_h + \gamma_h) I_h \\ \frac{d}{dt}R_h = \gamma_h I_h - \mu_h R_h \end{cases} \quad (2.2)$$

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}S_v = A - \frac{b\beta_v}{N_h+m} - \mu_v S_v \\ \frac{d}{dt}I_v = \frac{\beta_v b}{N_h+H+m} I_h S_v - \mu_v I_v \end{cases} \quad (2.3)$$

Nestas equações, A representa a taxa de recrutamento dos mosquitos e μ_v uma taxa *per capita* de mortalidade do vetor transmissor; o número de hospedeiros disponíveis

é dado por m . A quantidade b de picadas realizadas pelo mosquito por dia varia de acordo com as condições climáticas mas, para fins de simplificação, também foi considerada constante. As demais variáveis possuem significado equivalente às equações (2.1) e (2.2).

As taxas de transmissão em $S'_h(t)$, $I'_h(t)$, $S'_v(t)$ e $I'_v(t)$ são constantes e tiveram seus valores calculados considerando as probabilidades de um mosquito escolher um humano como hospedeiro, de um humano receber picadas e de um mosquito picar um humano.

As soluções do sistema de equações diferenciais foram obtidas pelo método de Runge-Kutta de quarta ordem. Os dados utilizados foram referentes à microrregião de Itapetinga, na Bahia, fornecidos pela Diretoria Regional de Saúde do Estado da Bahia. Os resultados obtidos para a população humana infectada foram comparados com dados reais, obtendo bom acordo qualitativo (SANTOS; THIBES, 2012).

Outro modelo compartimental SIR foi elaborado para simular os quadros epidemiológicos da Dengue (SIDE; NOORANI, 2013). O modelo é semelhante ao utilizado por (SANTOS; THIBES, 2012) mas, de forma contrária ao modelo anterior, o artigo utilizou uma população de mosquitos constante.

O modelo (SIDE; NOORANI, 2013) foi construído em duas partes para simular a disseminação do vírus: na população humana (equações 2.1) e na população do mosquito transmissor (equações 2.2), sendo que no caso da população de agentes transmissores foi utilizado um modelo SI em que não existe o estado 'recuperado'. No modelo resultante, os compartimentos de pessoas suscetíveis e infectadas sofrem variações de acordo com a

quantidade de mosquitos infectados existente.

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}S_h = \mu_h N_h - \frac{\beta_h b}{N_h} I_v S_h - \mu_h S_h \\ \frac{d}{dt}I_h = \frac{\beta_h b}{N_h} I_v S_h - (\mu_h + \gamma_h) I_h \\ \frac{d}{dt}R_h = \gamma_h I_h - \mu_h R_h \end{cases} \quad (2.4)$$

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}S_v = \mu_v N_v - \frac{b\beta_v}{N_h} I_h S_v - \mu_v S_v \\ \frac{d}{dt}I_v = \frac{\beta_v b}{N_h} I_h S_v - \mu_v I_v \end{cases} \quad (2.5)$$

Nestas equações, β , μ e γ representam respectivamente as taxas de infecção, natalidade/mortalidade e recuperação, enquanto b define a quantidade média de picadas de um mosquito infectado. As populações são representadas por N e os índices se referem aos vetores transmissores (mosquitos) v e hospedeiros (homens) h .

O passo seguinte foi simplificar os modelos. Atráves de equivalências derivadas das equações $S_h + I_h + R_h = N_h$ e $S_v + I_v = N_v$ foram retiradas as equações referentes às pessoas recuperadas e mosquitos infectados por ser possível calcular esses valores com os resultados de S_h , I_h e I_v obtidos nas simulações.

O artigo validou o modelo para o estado South Swlawesi, na Indonésia e o estado de Selangor, Malásia. Utilizando parâmetros do mosquito referentes a estudos realizados em Singapura, esses valores foram considerados válidos dada a proximidade geográfica e semelhanças de clima e ambiente com os países estudados (Indonésia e Malásia).

Obtidos os parâmetros para as duas regiões estudadas, foram feitas análises de estabilidade do modelo para cada caso, identificando os pontos de equilíbrio e autovalores. Simulações computacionais foram feitas em Matlab para os anos de 2007 e 2008 comparando-os com os dados reais desse período.

Os resultados do modelo levaram à conclusão de que o risco de Dengue não é preocupante nas duas regiões modeladas, porém precauções precisam ser tomadas principalmente na Indonésia em relação à quantidade de mosquitos infectados, que tende a ter um pico de 40% da população total de agentes transmissores. Pelo modelo também

foi possível perceber que todos os mosquitos têm capacidade de infectar mais do que uma pessoa e que regiões que tiverem a população de mosquitos controlada serão menos transmissíveis.

Outro trabalho baseado em SIR modelou a dinâmica da Cólera em Bangladesh (FISTER et al., 2015). A Cólera é uma doença causada pela ingestão de comida ou água contaminada ou pelo contato com pessoas infectadas. A bactéria possui um curto período de incubação.

Com a intenção de analisar os efeitos da idade na dinâmica da Cólera, foi elaborada uma variação do modelo SIR. Foram criadas duas subdivisões em cada um dos três compartimentos do modelo SIR original de acordo com a faixa etária: crianças com menos de cinco anos ficam em um compartimento, e pessoas com cinco anos ou mais em outro compartimento.

Na classe de indivíduos infectados foram considerados todos os que contraíram

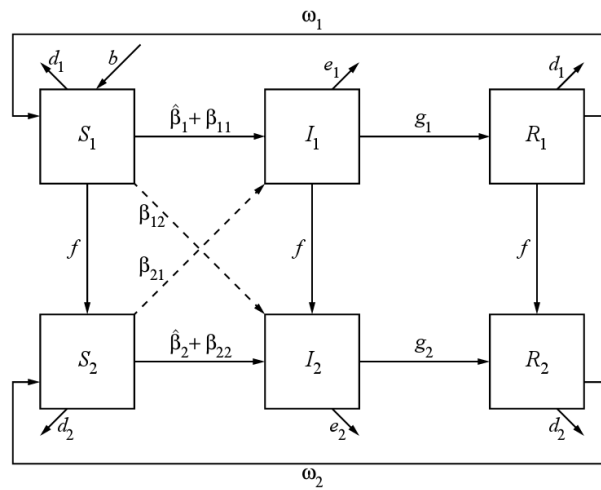


Figura 2.1: Representação do modelo SIR bi-compartimental.

a bactéria e conseqüentemente podem transmiti-la, independente se há ou não sintomas do contágio. A classe de recuperados é composta pela parcela da população que adquiriu imunidade à doença. Foram consideradas variações no tamanho da população causadas pelas taxas de morte e nascimento.

O modelo possui três taxas distintas de transmissão para uma pessoa do compartimento suscetível para infectado. Uma taxa para a transição por contato entre pessoas da mesma faixa etária, outra para o contágio entre pessoas de faixas etárias diferentes e

uma última para o contágio por fatores do ambiente. Devido à subdivisão das classes, a EDO também possui um termo de transição entre as subdivisões das classes idênticas que representa o envelhecimento da população. Quando um indivíduo completa cinco anos, muda de um compartimento de índice 1 para um de índice 2.

Como a imunidade proporcionada pela Cólera não é permanente, faz-se necessária uma taxa de transição de recuperado para suscetível. A taxa de infecção de forma natural, causada pelo ambiente, é aleatória para o período do ano das monções, que representa os efeitos da ocorrência incerta de chuvas e alagamentos.

O modelo evidenciou a necessidade de aumentar o controle de proteção nas épocas chuvosas. Os resultados do modelo também mostraram que se esse aumento de controle fosse aplicado somente no primeiro ano, já causaria um grande impacto nos anos seguintes, reduzindo significativamente o número máximo de pessoas doentes.

Outro modelo baseado em SIR que modela as dinâmicas da disseminação da gripe H1N1 (HUANG et al., 2016) examinou a variação espaço-temporal da pandemia de 2009 associada com as condições sociais e ambientais em Queensland, Austrália.

Queensland é o segundo maior estado da Austrália e devido ao seu tamanho, variações climáticas diferentes ao longo do ano podem ocorrer em regiões diferentes do estado. Dados laboratoriais semanais de casos do H1N1 foram obtidos entre Maio e Dezembro de 2009 pelo *Queensland Health*, enquanto dados populacionais e econômicos de cada área do estado foram conseguidos através do *Australia Bureau of Statistics*. Também foram coletados dados da temperatura máxima mensal de cada região de Queensland fornecidos pelo *National Computational Infrastructure*.

O modelo proposto discretiza o modelo SIR, de modo que S_{ij} representa a quantidade de pessoas suscetíveis na região i na semana j . O mesmo é feito nos outros compartimentos.

As simulações mostraram que a temperatura máxima do local, a pressão atmosférica e índices socio-econômicos eram fatores decisivos para a propagação do vírus Influenza A. O modelo considerou que apenas 65% da população de cada região era suscetível ao vírus. A justificativa dos autores foi que geralmente nem todos os casos de gripe são registrados.

Nos resultados, as regiões mais populosas apresentaram epidemias semelhantes e mais consistentes, enquanto nas menos povoadas houve altas variações nas médias semanais. A abordagem espacial permitiu identificar regiões onde existem *clusters* de contaminação do vírus H1N1, o que poderia ajudar as autoridades sanitárias a projetarem estratégias de controle de epidemias.

2.2 Métodos Computacionais

Modelos matemáticos podem ser implementados por diversas técnicas, como por métodos de resolução de sistemas de equações diferenciais, simulação baseada em agentes, redes complexas ou abordagens estocásticas. Poucos trabalhos que utilizam abordagem estocástica para a solução de modelos epidemiológicos foram encontrados na literatura.

Um artigo (Vestergaard; Génouis, 2015) utilizou o algoritmo de Gillespie para a simulação da propagação epidêmica de modelos SIR e SIS, que divide a população em suscetíveis e infectados e permite recontágio. A principal dificuldade na adaptação do algoritmo de Gillespie é a determinação do conjunto de possíveis reações e suas respectivas taxas para cada passo de tempo. O Algoritmo de Gillespie soluciona um conjunto de reações escritas como processos estocásticos definindo em qual instante de tempo, determinado de forma estocástica, ocorrerá a próxima reação.

O artigo mostra que, normalizando o tempo pela taxa de transição cumulativa instantânea, é possível construir um algoritmo de Gillespie temporal que é aplicável a processos de Poisson (com taxa constante) em redes que variam no tempo.

Os resultados do texto comparam o algoritmo de Gillespie com algoritmos do método de aceitação-rejeição (como o algoritmo de Metrópolis). A validação numérica foi feita comparando os resultados de modelos SIR e SIS nos dois algoritmos. Para variações no tempo suficientemente pequenas, ambos os resultados são indistinguíveis. Comparando a velocidade das simulações nos dois algoritmos, o algoritmo de Gillespie é entre dez e cem vezes mais veloz.

2.3 Considerações Finais

Este capítulo abordou a revisão bibliográfica para este trabalho, apresentando a descrição de alguns trabalhos que fizeram uso de modelos epidemiológicos, bem como uso do algoritmo de Gillespie para sua implementação.

Não foram encontrados trabalhos semelhantes que modelem a disseminação da Hanseníase, porém encontraram-se muitos modelos computacionais para modelar a disseminação de outras doenças. O algoritmo de Gillespie, apesar de ser utilizado em diversos trabalhos (CARLETTI; FILISETTI, 2012) (STOLLENWERK; JANSEN, 2003), não é frequentemente usado para solucionar modelos epidemiológicos.

3 Fundamentação Teórica

Neste capítulo são apresentados todos os fundamentos necessários para a modelagem computacional da disseminação da Hanseníase. Inicialmente é feita uma breve descrição da doença, posteriormente é descrito o algoritmo de Gillespie e alguns modelos compartimentais.

3.1 Hanseníase

A Hanseníase, também conhecida como Lepra, é uma doença infecciosa causada pela bactéria *Mycobacterium leprae* que atinge a pele e os nervos periféricos, podendo atingir também os olhos e tecidos internos do nariz. A doença se manifesta através da relação entre o hospedeiro (homem), a bactéria e o ambiente, podendo ser transmitida através de contato contínuo com um paciente não tratado através da saliva ou gotículas que saem do nariz (RODRIGUES, 2015) (SAUDE, 2016).

A Hanseníase possui quatro formas clínicas, sendo divididas em paucibacilares (indeterminada e tuberculóide) e multibacilares (dimorfa e virchowiana), sendo a virchowiana a mais grave entre todas. Indivíduos paucibacilares, devido à baixa quantidade de bacilos no organismo, não são considerados transmissores (RODRIGUES, 2015).

É uma doença de alta infectividade e baixa patogenicidade, ou seja, muitas pessoas são infectadas, no entanto, poucas adoecem. Estima-se que entre 90% e 95% da população humana apresente resistência à Hanseníase. Hospedeiros resistentes, quando infectados, podem evoluir para a cura espontânea, embora possam ocorrer casos de queda da resposta imunológica (SAUDE, 2016).

Atualmente a doença tem cura, apesar de em alguns casos deixar sequelas nos pacientes. O acesso ao tratamento é universal nos países em que há sua ocorrência e é essencial para o controle da doença pois, após a primeira dose, já ocorre queda da carga bacilar e o paciente deixa de ser transmissor. Porém, seu controle é desafiador, principalmente pela possibilidade de longos períodos de incubação da bactéria e pelo frequente

atraso na diagnostificação dos casos (RODRIGUES, 2015). Pacientes tratados não estão imunes à possibilidade de recontágio, podendo também ocorrer recidiva da doença.

A morte pela Hanseníase não é relatada na literatura, apesar de em casos sem tratamento a doença poder evoluir de forma a possibilitar incapacidades físicas, perda de sensibilidade e comprometimento de estrutura neural e muscular.

3.2 Modelos epidemiológicos

Epidemiologia pode ser conceituada como o estudo dos efeitos de uma determinada doença sobre a população considerada. Um modelo epidemiológico é uma forma de simular a disseminação de uma doença entre os indivíduos que compõem a população.

Modelos epidemiológicos podem ser solucionados por diversas técnicas. Quando a patologia a ser modelada possui um grande número de casos, uma abordagem frequentemente utilizada é a aplicação de modelos determinísticos. Estes são solucionados através de métodos numéricos que resolvem computacionalmente as equações diferenciais que descrevem a dinâmica da doença.

Uma outra forma de resolver os modelos é através de estratégias estocásticas. Os modelos estocásticos são utilizados quando flutuações nos parâmetros são importantes, como em casos de doenças com baixa quantidade de indivíduos infectados (BARTHOLOMEW, 1967). Devido à natureza estocástica, estes algoritmos apresentam soluções diferentes a cada execução. Em algumas situações isto é um diferencial positivo, pois consegue-se prever uma grande gama de situações que são possíveis de ocorrer a partir de uma situação inicial, o que não ocorre em uma abordagem determinista.

3.3 Algoritmo de Gillespie

O algoritmo de Doob-Gillespie, também conhecido como SSA (*Gillespie's Stochastic Simulation Algorithm*), foi proposto em 1950 por David Kendall para simular processos de morte e nascimento (KENDALL, 1950) e foi utilizado e popularizado por Daniel Gillespie, em 1976.

Gillespie apresentou o algoritmo para a simulação de reações químicas acopla-

das. O algoritmo SSA é um método de resolução de processos estocásticos, derivados de equações diferenciais, que gera resultados probabilisticamente. Portanto, cada execução do algoritmo de Gillespie fornece resultados distintos (GILLESPIE, 1977).

A base física do algoritmo apresentado por Gillespie são as colisões de moléculas dentro de um recipiente fechado de reação e, de forma diferente das equações diferenciais, o método se concentra na quantidade de moléculas em cada variável e não nas taxas de variações. Basicamente, dadas as condições iniciais do problema, o algoritmo gera números aleatórios com distribuição uniforme para definir quando ocorrerá a próxima reação do problema, sendo a propensão de cada reação ocorrer proporcional ao número total de moléculas.

Conforme apresentado no algoritmo 1, a cada iteração, dado um instante de tempo t , o algoritmo de Gillespie calcula qual o instante $t + \tau$ em que ocorrerá a próxima reação. Esta cálculo é definido estocasticamente, oriundo do produto da probabilidade de uma reação ocorrer entre um instante $[t + s, t + s + ds)$ e da probabilidade de uma reação não ocorrer no instante $[t, t + s)$, sendo ds um intervalo de tempo infinitesimal.

Após algumas operações matemáticas, conclui-se que τ é definido por:

$$\tau = \frac{1}{P} \ln\left(\frac{1}{r}\right) = \frac{-\ln(r)}{P}, \quad (3.1)$$

onde P é o somatório da propensão de ocorrência de cada reação existente no modelo matemático e r é um número randômico uniformemente distribuído no intervalo $[0, 1]$.

Algoritmo 1: Algoritmo de Gillespie

```
1 while  $t < tmax$  do
2   Calcula propensão de cada reação possível
3    $R =$  Soma das propensões
4    $r =$  Número randômico entre 0 e 1
5   Calcula tamanho do passo de tempo  $\tau = \frac{-\log(r)}{R}$ 
6    $t = t + \tau$ 
7   for cada reação do
8     if reação foi sorteada then
9       executa reação
10    else
11    end for
12 end while
```

3.4 Modelos compartimental SIR

Elaborado por Kermack e McKendrick (KERMACK; MCKENDRICK, 1927), um dos modelos epidemiológicos mais utilizado é o modelo compartimental SIR (Suscetível, Infectado e Recuperado). O modelo divide a população em compartimentos de acordo com seu estado em relação à doença estudada. São eles:

- S = Suscetível: Indivíduos com possibilidade de contração da doença;
- I = Infectado: Indivíduos doentes e que podem transmitir a doença;
- R = Recuperado: Indivíduos curados da doença.

Neste modelo, os indivíduos que iniciam no compartimento suscetível passam sequencialmente para os estados infectado e recuperado segundo regras que definem o contágio da doença. O modelo SIR é válido para patologias em que não há recontaminação, pois indivíduos recuperados não se tornam suscetíveis novamente.

Equação Diferencial Ordinária

A forma mais simples do modelo SIR está descrita na equação (3.2), onde são considerados apenas os parâmetros β e μ , que correspondem às taxas de transmissão e recuperação da doença respectivamente.

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta SI \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \mu I \\ \frac{dR}{dt} &= \mu I\end{aligned}\tag{3.2}$$

Neste modelo, a quantidade de indivíduos infectados sofre decréscimos através do contato entre indivíduos suscetíveis (S) e infectados (I) segundo uma taxa β de transmissão da doença. Já o compartimento dos indivíduos infectados é incrementado pelo termo de variação de indivíduos suscetíveis e decrementado por uma taxa de recuperação μ . É importante notar que neste modelo a população é constante pois o somatório das três derivadas resulta em zero.

A figura 3.1 mostra o resultado da execução do sistema de EDOs da equação 2.1 com os parâmetros $\beta = 0.1$ e $\mu = 0.8$. Foram usadas as condições iniciais dos compartimentos Suscetível, Infectado e Recuperado como 100, 1 e 0, respectivamente.

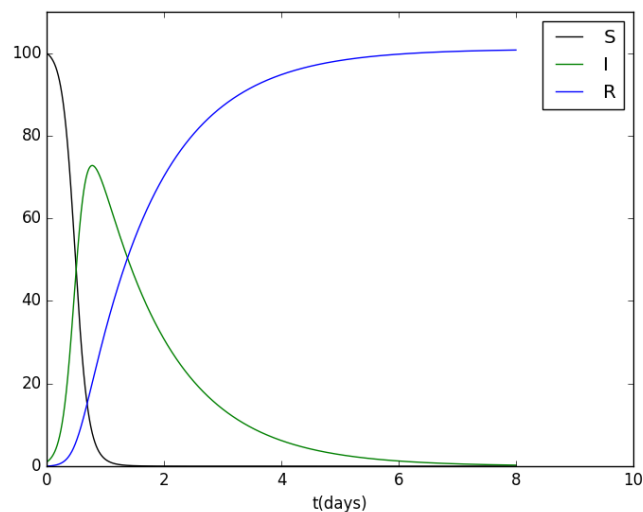


Figura 3.1: Modelo SIR - $\beta = 0.1$; $\mu = 0.8$. O eixo y representa o número de indivíduos.

A figura apresenta os resultados para o mesmo conjunto de equações quando os mesmos valores de parâmetros e condições iniciais do exemplo anterior são usados, exceto

pelo valor de β , que foi variado. Observa-se que para o valor maior ($\beta = 0.3$) a quantidade de indivíduos suscetíveis decresce mais rapidamente e conseqüentemente o número de infectados cresce com uma curva mais acentuada. O inverso ocorre para $\beta = 0.05$ (Figura 3.2).

Repetindo o procedimento para o parâmetro μ é fácil perceber que quanto maior o valor de μ , mais rapidamente os indivíduos se recuperam da doença (Figura 3.3).

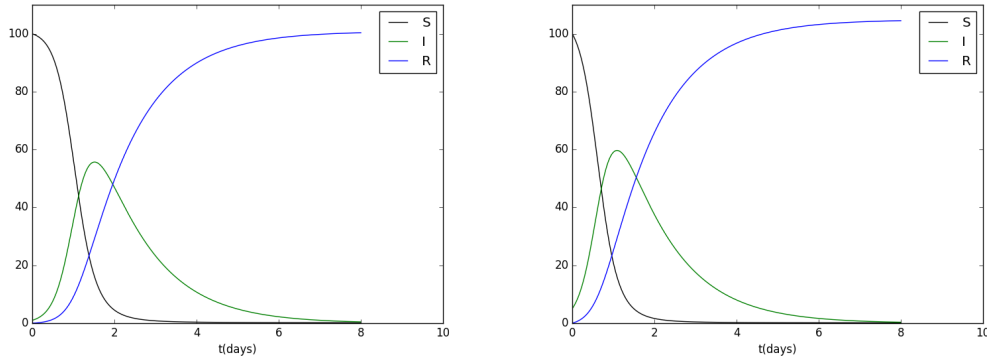


Figura 3.2: Modelo SIR - $\beta = 0.05$ (esquerda) e $\beta = 0.3$ (direita). O eixo y das figuras representa o número de indivíduos.

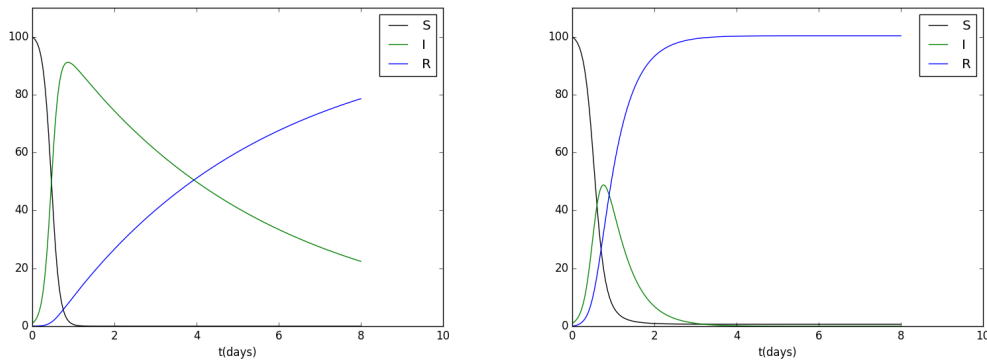


Figura 3.3: Modelo SIR - $\mu = 0.2$ (esquerda) e $\mu = 2$ (direita). O eixo y representa o número de indivíduos.

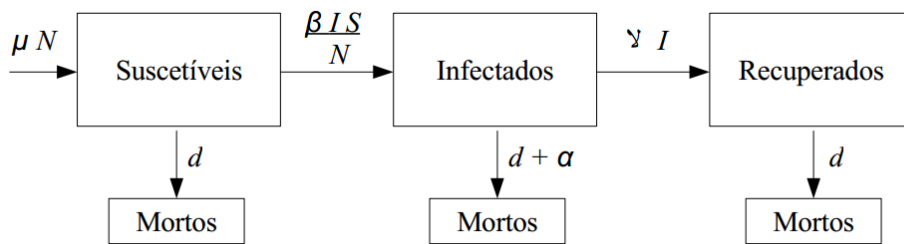
Existem diversas variações do modelo SIR, seja inserindo ou removendo parâmetros, de acordo com a necessidade da enfermidade estudada.

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \gamma N - dS - \frac{\beta IS}{N} \\
 \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta IS}{N} - \mu I - (\alpha + d)I \\
 \frac{dR}{dt} &= \mu I - dR
 \end{aligned}
 \tag{3.3}$$

O sistema de EDOs apresentado na equação 3.3 exemplifica um caso mais complexo da doença, onde a taxa de variação de indivíduos suscetíveis ao longo do tempo é dada pela taxa de natalidade γ subtraída pela taxa de mortalidade d e do termo $\frac{\beta IS}{N}$, que representa a taxa de transmissão da doença através do contato entre suscetíveis (S) e infectados (I), sendo β o coeficiente de transmissão.

Neste modelo, a quantidade de indivíduos infectados sofre decréscimos através de uma taxa α de letalidade pela doença, acrescida à taxa d que representa a morte natural e da taxa de recuperação γ . O compartimento dos indivíduos recuperados (R) é variado segundo as taxas de recuperação e mortalidade.

A figura 3.4 descreve o comportamento do sistema de EDOs descrito pela equação 3.3.



Fonte: (ALVARENGA, 2008)

Figura 3.4: Modelo SIR (Equação 3.3).

Algoritmo de Gillespie para o modelo SIR

Para aplicar o algoritmo no modelo SIR, moléculas são substituídas por indivíduos e as colisões passam a representar o contato entre os indivíduos.

O modelo descrito pelo sistema de equações 3.2 pode ser re-escrito pelos processos a seguir (ALONSO, 2015):

- $S + I \xrightarrow{\beta} I + I$
- $I \xrightarrow{\mu} R$

Nota-se que nas equações 3.2 existem dois processos que determinam as variações entre as unidades, que são as transições entre os indivíduos suscetíveis em infectados e de indivíduos infectados em recuperados. Porém, a taxa de infecção depende do encontro entre

indivíduos suscetíveis e infectados. Logo, uma pessoa suscetível precisa de uma infectada (I) para que ocorra uma infecção com a taxa β , resultando em dois indivíduos infectados: o que foi infectado e o que permanece infectado.

A Figura 3.5 apresenta os resultados do modelo SIR usando o algoritmo de Gillespie em sua resolução. São empregados os mesmos parâmetros usados para gerar os resultados apresentados na Figura 3.1. É observado que a solução estocástica apresentou resultados similares à solução determinística. Entretanto, abordagem estocástica varia de acordo com a execução do algoritmo, permitindo uma simulação de uma maior quantidade de possibilidades.

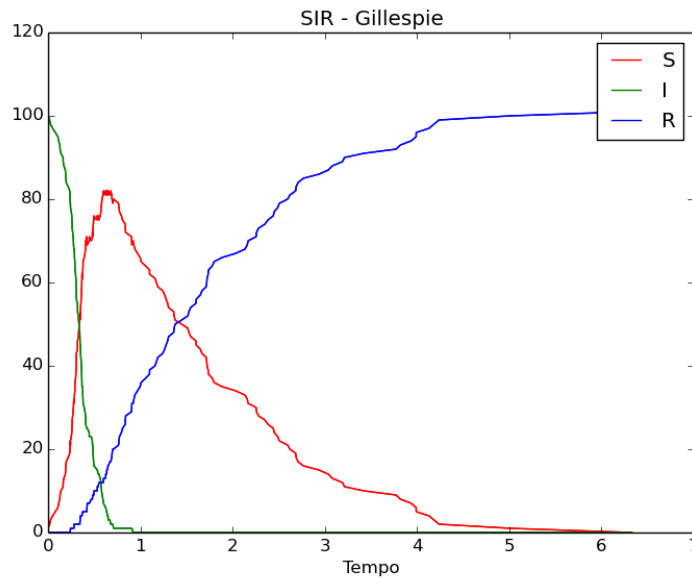
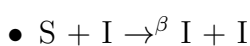


Figura 3.5: Resultados do modelo SIR usando o algoritmo de Gillespie em sua resolução. O eixo y representa o número de indivíduos.

No sistema de equações diferenciais descrito pela equação 3.3 existem mais processos e a população não é constante. Facilmente encontra-se as mesmas reações vistas na equação 3.2. Além destas, todos os compartimentos são decrementados pela taxa de morte natural d e o compartimento de infectados também é decrementado pela taxa α de morte causada pela doença modelada. Neste modelo, o compartimento S, de pessoas suscetíveis, também é incrementado pela taxa de natalidade γ . Sendo assim, os processos estão representados a seguir.



- $I \xrightarrow{\mu} R$
- $R \xrightarrow{d} \emptyset$
- $I \xrightarrow{d+\alpha} \emptyset$
- $S \xrightarrow{d} \emptyset$
- $\emptyset \xrightarrow{\gamma^N} S$

4 Modelagem da Disseminação da Hanseníase

Para simular a dinâmica da disseminação da Hanseníase foi utilizado o modelo matemático SIR. Sendo assim, o compartimento de pessoas suscetíveis é caracterizado por todos os indivíduos que estão suscetíveis ao contágio da doença ou que foram contaminados mas não manifestaram a doença e possuem quantidade insuficiente de bacilos para ser um possível transmissor.

O compartimento de infectados é composto por todos os pacientes infectados, independente da forma da doença (paucibacilar ou multibacilar), e que manifestaram a patologia, ou seja, a bactéria terminou o seu período de incubação, que pode variar de meses a anos. Embora pacientes paucibacilares não sejam considerados transmissores devido à pouca quantidade de bacilos presente no organismo, para simplificação do modelo este efeito foi desconsiderado pois pacientes paucibacilares, quando não tratados, podem evoluir para o estágio multibacilar.

Por fim, o compartimento de recuperados representa todos os indivíduos que se recuperaram da doença. Apesar da cura não garantir imunidade da Hanseníase e da possibilidade de recidiva da doença, devido ao pequeno número de casos em Juiz de Fora e à inexistência de notificação de recontágios na cidade, para fins de simplificação foi desconsiderada no modelo a possibilidade de pessoas recuperadas se tornarem suscetíveis novamente.

4.1 Definição dos parâmetros

O cenário de estudo para aplicação do modelo é a cidade de Juiz de Fora, localizada no sul do estado de Minas Gerais, pertencente a microrregião conhecida como zona da mata. Juiz de Fora possui uma área total de 1.429,875 km sendo 317,740 km pertencente ao

perímetro urbano. É considerada uma cidade de médio porte e atualmente possui uma população estimada de quase 560.000 habitantes (PJF, 2003).

O banco de dados do histórico de diagnósticos de Juiz de Fora e região foi obtido através do SINAN, que armazena registros de notificação da Hanseníase na cidade desde o início de 1995. Para aplicação do modelo construído foram consideradas somente a região pertencente ao município de Juiz de Fora, desconsiderando distritos e pequenas cidades das redondezas. No ajuste de parâmetros do modelo, inicialmente foram selecionados todos os casos que foram registrados em Juiz de Fora no período de 1995 – 2015, em seguida foram eliminados os registros de pacientes que deixaram de residir na cidade por não ser possível definir se o paciente foi curado.

A figura 4.1 apresenta o histórico de infectados e recuperados em Juiz de Fora mês a mês, em que o instante zero representa o estado ao fim do dia 31 de Janeiro de 1995 e o último mês o número de registros em dezembro de 2015.

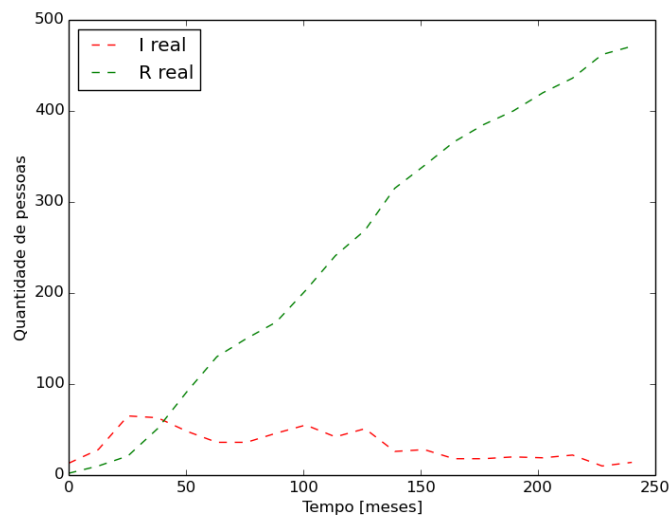


Figura 4.1: Número de novos casos de Hanseníase registrados anualmente em Juiz de Fora entre 1995-2015.

No modelo foi considerada uma população constante retirada do censo de 2000 do IBGE (PJF, 2003), onde consta que a população total de pessoas em Juiz de Fora era de 441.816 habitantes.

Para ajustar a taxa de infecção, foi identificado para β um comportamento similar

ao da solução da equação do calor, dada por:

$$\phi(x, t) = \frac{1}{\sqrt{4\pi tk}} \exp\left(-\frac{x^2}{4kt}\right) \quad (4.1)$$

sendo k referente a condutividade térmica do material. Dado o caráter unicamente temporal do modelo, foi eliminada a parcela espacial da solução da equação do calor na definição da taxa de infecção β .

Os primeiros dez anos foram utilizados para ajustar os parâmetros do modelo. Por testes foi definido um valor de $k = 4 \times 10^{11}$ e para representar o caráter oscilatório observado no número de casos de hanseníase, a taxa de infecção foi multiplicada pelo termo $(\sin(\frac{\pi t}{28}) + 1)$. O termo dentro do seno foi definido através de testes para ajustar a curva obtida às oscilações existentes nos dados reais, pertencente aos anos de 1995 até 2004. O termo trigonométrico foi acrescido em 1 para impedir que β assumia valores negativos. Definido β (Eq. 4.2), a taxa de recuperação μ foi ajustada até sua curva apresentar uma forma similar a observada nos registros históricos. Deste modo, temos que os valores dos parâmetros são:

$$\beta(t) = \begin{cases} 0, & t = 0 \\ \frac{1}{\sqrt{4\pi t(4 \cdot 10^{11})}} (\sin(\frac{\pi t}{28}) + 1), & \forall t > 0, \end{cases} \quad (4.2)$$

e

$$\mu = 0.025. \quad (4.3)$$

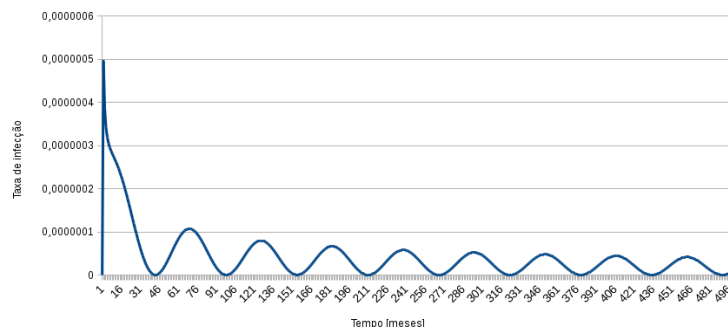


Figura 4.2: Taxa de infecção β ao longo do tempo.

A figura 4.2 apresenta a variação da taxa de infecção ao longo do tempo.

O sistema de equações diferenciais ordinárias usado para modelar a disseminação da hanseníase é apresentado abaixo:

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}S(t) = -\frac{1}{\sqrt{4\pi t(4*10^{11})}}(\sin(\frac{\pi t}{28}) + 1)SI \\ \frac{d}{dt}I(t) = \frac{1}{\sqrt{4\pi t(4*10^{11})}}(\sin(\frac{\pi t}{28}) + 1)SI - 0.025I \\ \frac{d}{dt}R(t) = 0.025I \end{cases} \quad (4.4)$$

Onde t é o tempo medido em meses.

5 Resultados

5.1 Resultado determinístico

O modelo apresentado no capítulo anterior foi inicialmente solucionado por um algoritmo determinístico utilizando a biblioteca *scipy* disponível na linguagem de programação Python. O método desta biblioteca usado na solução foi *odeint*, que resolve problemas de valor inicial para sistemas de equações diferenciais de primeira ordem usando a função LSODA da biblioteca *odepack* em FORTRAN. A função LSODA resolve sistemas de equações diferenciais na forma $\frac{dy}{dt} = f$. A função *odeint* automaticamente seleciona entre os métodos *nonstiff* (método de Adams) e *stiff* (método BDF), considerando inicialmente o método *nonstiff* e monitorando dinamicamente os dados a fim de determinar qual método usar.

A figura 5.1 apresenta uma comparação entre a solução determinística para o modelo descritos pela equação 4.4 com o histórico da doença para o período entre 1995 a 2015. A solução obtida teve seus parâmetros intencionalmente ajustados acima da situação histórica para representar casos não notificados.

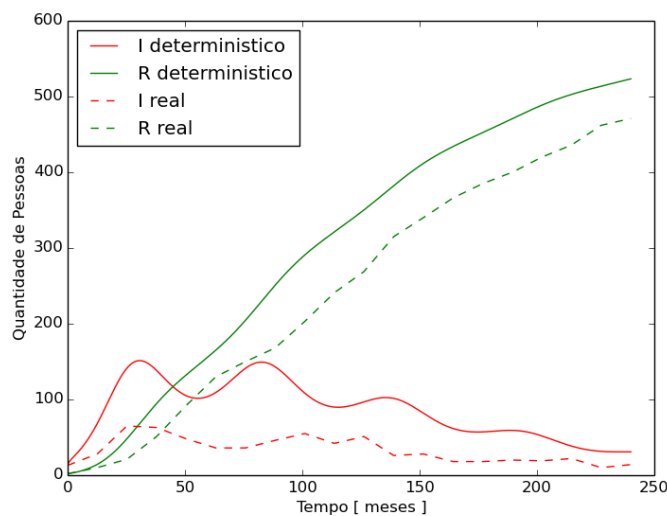


Figura 5.1: Resultado determinístico.

5.2 Resultado com o algoritmo de Gillespie

Esta seção apresenta os resultados do modelo ao ser solucionado pelo algoritmo de Gillespie. Para a aplicação do algoritmo, foi preciso transformar o sistema de equações descritos pela equação 4.4 em um conjunto de processos estocásticos equivalente.

Como a equação do modelo possui a mesma forma das equações descritas pela equação 3.2, o conjunto de reações possíveis é o mesmo apresentado nesta seção, dado por:

- $S + I \xrightarrow{\beta} I + I$
- $I \xrightarrow{\mu} R$

A figura 5.2 apresenta o resultado de algumas execuções efetuadas no algoritmo de Gillespie para um período de 500 meses, comparando com os dados da série histórica de 240 meses. Nota-se que, conforme o esperado em uma abordagem estocástica, os resultados variam, ora superiores, ora inferiores. Em alguns casos pode-se observar que o número de infectados e conseqüentemente o número de pessoas que se recuperaram da doença é consideravelmente maior. Coincidentemente todas as saídas apresentadas convergem para a erradicação da doença nos próximos anos.

A figura 5.3 compara alguns dos resultados do algoritmo de Gillespie com a solução determinística. É possível perceber que a abordagem estocástica em alguns casos se aproxima muito de abordagem determinística. Todavia, o algoritmo de Gillespie também apresenta resultados consideravelmente maiores e ocasionalmente menores do que o resultado obtido pela função *odeint*. Estas oscilações ocorrem porque o algoritmo de Gillespie incorpora ruídos na solução. No modelo, essas variações podem representar sazonalidades da bactérias, alterações climáticas ou problemas na notificação. Independente da abordagem, todas as soluções tenderam para o fim da infecção.

A figura 5.4 mostra um gráfico da CDF (*cumulative distribution function*) utilizando 10.000 execuções do algoritmo de Gillespie. O gráfico mostra as probabilidades da Hanseníase ser erradicada na cidade, onde foi verificado que em apenas 0.79% das simulações a doença não foi erradicada em Juiz de Fora antes do ano de 2045. Logo, pode-se concluir que não existe grandes riscos de um surto epidêmico da Hanseníase em Juiz de

Fora, considerando constantes as taxas utilizadas no modelo. Essas taxas implicitamente capturam as medidas atuais para o combate da doença. Deste modo, o cenário projetado de erradicação da doença considera implicitamente que todas as medidas tomadas atualmente para a erradicação da doença sejam mantidas.

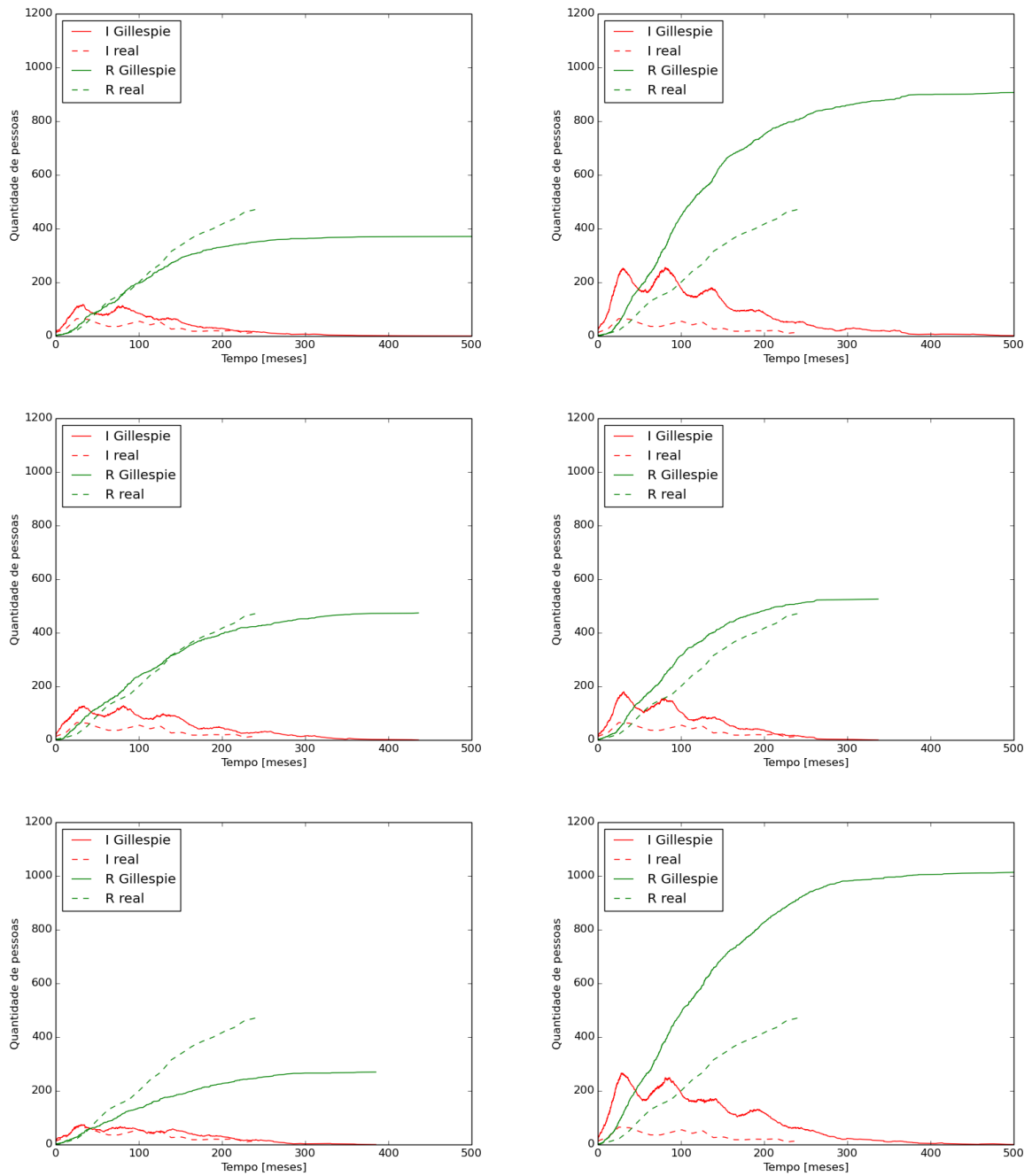


Figura 5.2: Resultados do algoritmo de Gillespie.

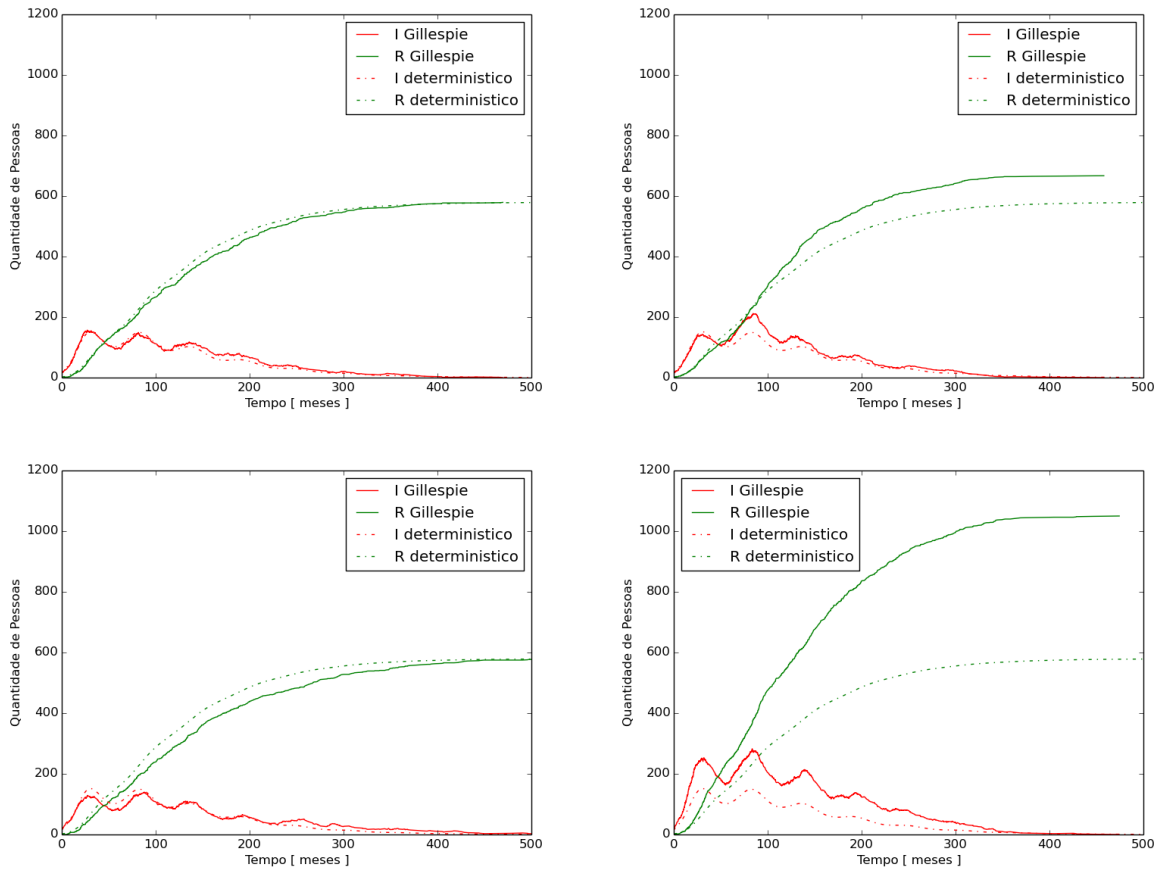


Figura 5.3: Algoritmo de Gillespie *versus* Algoritmo determinístico.

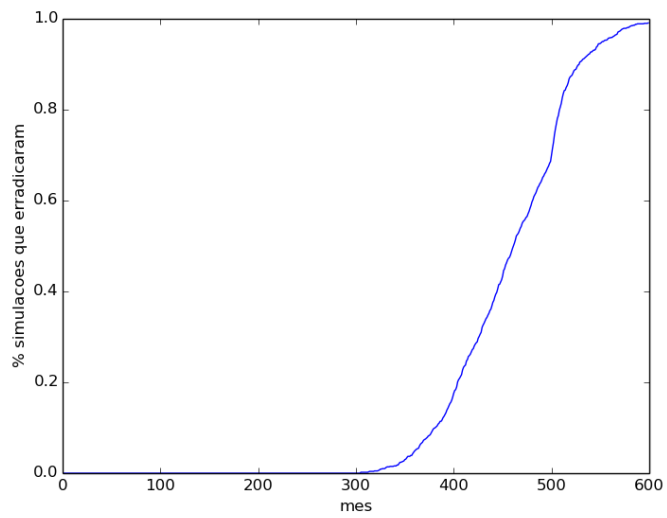


Figura 5.4: CDF do algoritmo de Gillespie.

6 Conclusão e Trabalhos Futuros

Este trabalho apresentou um modelo matemático-computacional para simular a disseminação de Hanseníase em Juiz de Fora. O modelo matemático foi implementado utilizando duas abordagens: uma determinística, utilizando a biblioteca em Python *scipy*, e uma estocástica, através do algoritmo de Gillespie.

Os resultados de ambas as abordagens foram validados qualitativamente em comparação com o histórico de diagnósticos da doença na cidade. Dados os formatos das curvas que descrevem o histórico de casos na cidade e os resultados das simulações, foi possível concluir que é possível simular a disseminação da doença empregando modelos matemático-computacionais, que era a hipótese deste trabalho.

Nos resultados, mantendo as taxas de contágio e recuperação utilizadas, em quase toda a amostra de simulações o número de infectados foi eliminado dentro do período correspondente aos anos de 2020 até 2045; apenas em 0.79% dos casos a doença permaneceu após o ano de 2045.

Como trabalhos futuros, podem ser feitos aprimoramentos no modelo a fim de melhor ajustar os resultados à série histórica da doença. Pode-se também estender o modelo para um domínio espacial utilizando EDPs. Visto que a transmissão da doença ocorre com maior frequência em locais com higiene precária, o conhecimento acerca da localização dos doentes e das condições médias de higiene observadas na região em que habitam pode ser muito útil na simulação da disseminação da doença.

Bibliografia

ALONSO, S.

Notas de aula Computacional Stochastic Modeling of Biochemical Reactions — Department of Applied Physics, Universitat Politècnica Catalunya, 2015.

ALVARENGA, L. de R. *Modelagem de epidemias através de modelos baseados em indivíduos*. Dissertação (Mestrado) — UFMG, 2008.

BARTHOLOMEW, D. J. Stochastic models for social processes. 1967.

CARLETTI, T.; FILISETTI, A. The stochastic evolution of a protocell: The gillespie algorithm in a dynamically varying volume. *Computational and mathematical methods in medicine*, Hindawi Publishing Corporation, v. 2012, 2012.

DION, E.; VANSCHALKWYK, L.; LAMBIN, E. F. The landscape epidemiology of foot-and-mouth disease in south africa: A spatially explicit multi-agent simulation. *Ecological Modelling*, Elsevier, v. 222, n. 13, p. 2059–2072, 2011.

ESTEVA, L.; VARGAS, C. Analysis of a dengue disease transmission model. *Mathematical biosciences*, Elsevier, v. 150, n. 2, p. 131–151, 1998.

FISTER, K. R. et al. Investigating cholera using an sir model with age-class structure and optimal control. *Involve, a Journal of Mathematics*, Mathematical Sciences Publishers, v. 9, n. 1, p. 83–100, 2015.

GILLESPIE, D. T. Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. *The journal of physical chemistry*, ACS Publications, v. 81, n. 25, p. 2340–2361, 1977.

HATTAF, K.; YOUSFI, N. Mathematical model of the influenza a (h1n1) infection. *Advanced Studies in Biology*, v. 1, n. 8, p. 383–390, 2009.

HUANG, X. et al. Bayesian estimation of the dynamics of pandemic (h1n1) 2009 influenza transmission in queensland: A space–time sir-based model. *Environmental research*, Elsevier, v. 146, p. 308–314, 2016.

KENDALL, D. G. An artificial realization of a simple” birth-and-death” process. 1950.

KERMACK, W. O.; MCKENDRICK, A. G. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, The Royal Society, v. 115, n. 772, p. 700–721, 1927. ISSN 0950-1207. Disponível em: <http://rspa.royalsocietypublishing.org/content/115/772/700>.

KHALIL, K. M. et al. An agent-based modeling for pandemic influenza in egypt. In: *Handbook on Decision Making*. [S.l.]: Springer, 2012. p. 205–218.

LAGUZET, L.; TURINICI, G. Individual vaccination as nash equilibrium in a sir model with application to the 2009–2010 influenza a (h1n1) epidemic in france. *Bulletin of mathematical biology*, Springer, v. 77, n. 10, p. 1955–1984, 2015.

PJF. *Prefeitura de Juiz de Fora*. 2003. Disponível em: <https://pjf.mg.gov.br/cidade/mapas>.

ROCHE, B.; DRAKE, J. M.; ROHANI, P. An agent-based model to study the epidemiological and evolutionary dynamics of influenza viruses. *BMC bioinformatics*, BioMed Central, v. 12, n. 1, p. 87, 2011.

RODRIGUES, R. N. *Análise espacial da Hanseníase no município de Belo Horizonte e sua relação com o índice de vulnerabilidade de saúde*. Dissertação (Mestrado) — UFMG, 2015.

RODRIGUEZ, B. *Hanseníase: Brasil é o único país que não conseguiu eliminar sua propagação*. 2015. Disponível em: <http://portal.fiocruz.br/pt-br/content/hansenia-reducao-de-casos-nao-sera-suficiente-para-que-o-pais-elimine-doenca-ate-o-fim-de>.

SALATHÉ, M.; JONES, J. H. Dynamics and control of diseases in networks with community structure. *PLoS computational biology*, Public Library of Science, v. 6, n. 4, p. e1000736, 2010.

SANTOS, D. A.; THIBES, R. Simulação computacional numérica de quadros epidemiológicos de dengue via modelo sir generalizado. 2012.

SAUDE, M. da. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública. *Manual técnico-operacional*, 2016.

SIDE, S.; NOORANI, M. S. M. A sir model for spread of dengue fever disease (simulation for south sulawesi, indonesia and selangor, malaysia). *world Journal of Modelling and Simulation*, v. 9, n. 2, p. 96–105, 2013.

STOLLENWERK, N.; JANSEN, V. A. Meningitis, pathogenicity near criticality: the epidemiology of meningococcal disease as a model for accidental pathogens. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier, v. 222, n. 3, p. 347–359, 2003.

SWARUP, S.; EUBANK, S. G.; MARATHE, M. V. Computational epidemiology as a challenge domain for multiagent systems. In: INTERNATIONAL FOUNDATION FOR AUTONOMOUS AGENTS AND MULTIAGENT SYSTEMS. *Proceedings of the 2014 international conference on Autonomous agents and multi-agent systems*. [S.l.], 2014. p. 1173–1176.

VESTERGAARD, C. L.; GÉNOIS, M. Temporal gillespie algorithm: Fast simulation of contagion processes on time-varying networks. *PLoS Comput Biol*, Public Library of Science, v. 11, n. 10, p. e1004579, 2015.

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Análise epidemiológica da hanseníase

Pesquisador: Angélica da Conceição Oliveira Coelho Fabri

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 52876416.0.0000.5147

Instituição Proponente: Faculdade de Enfermagem

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.088.405

Apresentação do Projeto:

Apresentação do projeto esta clara, detalhada de forma objetiva, descreve as bases científicas que justificam o estudo, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 de 2012, item III.

Objetivo da Pesquisa:

O Objetivo da pesquisa está bem delineado, apresenta clareza e compatibilidade com a proposta, tendo adequação da metodologia aos objetivos pretendido, de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013, item 3.4.1 - 4.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O risco que o projeto apresenta é caracterizado como risco mínimo e estão adequadamente descritos, considerando que os indivíduos não sofrerão qualquer dano ou sofrerão prejuízo pela participação ou pela negação de participação na pesquisa e benefícios esperados adequadamente descritos. A avaliação dos Riscos e Benefícios estão de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 de 2012, itens III; III.2 e V.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem estruturado, delineado e fundamentado, sustenta os objetivos do estudo em sua metodologia de forma clara e objetiva, e se apresenta em consonância com os princípios éticos norteadores da ética na pesquisa científica envolvendo seres humanos elencados na

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N

Bairro: SAO PEDRO

UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA

Telefone: (32)2102-3788 **Fax:** (32)1102-3788

CEP: 36.036-900

E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br

Continuação do Parecer: 2.088.405

resolução 466/12 do CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo de pesquisa está em configuração adequada, apresenta FOLHA DE ROSTO devidamente preenchida, com o título em português, identifica o patrocinador pela pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra a; e 3.4. 1 item 16. Apresenta o TERMO DE DISPENSA DO TCLE de acordo com a Resolução CNS 466 de 2012, item: IV.8. O Pesquisador apresenta titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas no Manual Operacional para CPES. Apresenta DECLARAÇÃO de infraestrutura e de concordância com a realização da pesquisa de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra h.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, a emenda ao projeto está aprovada, a qual solicitou a inclusão de Marcelo Lobosco e Vinicius Clemente Varella, como equipe da pesquisa, a expansão do período de análise para 2016 e a inclusão da análise da dinâmica de disseminação/transmissão da hanseníase no projeto, As alterações realizadas no objetivo foram: Objetivo geral: Analisar a situação epidemiológica da hanseníase na Superintendência Regional de Saúde de Juiz de Fora / Minas Gerais, no período de 1995 a 2016. Analisar a dinâmica de disseminação/transmissão e a distribuição geográfica dos casos de hanseníase e correlacioná-los com os índices socioeconômicos e estruturais disponíveis. No item 3.0 metodologia e estratégias de ação foi incluída a informação "e para a análise da dinâmica de disseminação/transmissão será utilizado o modelo matemático computacional e o algoritmo de Gillespie" e e da dinâmica de transmissão no subitem 3.5: A partir do banco de dados do SINAN, serão utilizados programas de geoprocessamento, como ArcGIS® para referenciar cada indivíduo em setores censitários (menor divisão territorial adotada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e estatística- IBGE) e para a análise da dinâmica de disseminação/transmissão será utilizado o modelo matemático computacional e o algoritmo de Gillespie. No subitem 3.5 Análise espacial dos casos de Hanseníase e da dinâmica de transmissão pois está de acordo com os princípios éticos norteadores da ética em pesquisa estabelecido na Res. 466/12 CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS. Data prevista para o término da pesquisa: Julho de 2018.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa CEP/UFJF, de acordo com as atribuições

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N

Bairro: SAO PEDRO

UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA

Telefone: (32)2102-3788

CEP: 36.036-900

Fax: (32)1102-3788

E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br

Continuação do Parecer: 2.088.405

definidas na Res. CNS 466/12 e com a Norma Operacional N°001/2013 CNS, manifesta-se pela **APROVAÇÃO** do protocolo de pesquisa proposto. Vale lembrar ao pesquisador responsável pelo projeto, o compromisso de envio ao CEP de relatórios parciais e/ou total de sua pesquisa informando o andamento da mesma, comunicando também eventos adversos e eventuais modificações no protocolo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_885066 E2.pdf	05/05/2017 14:02:21		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto03.doc	05/05/2017 13:55:00	Angélica da Conceição Oliveira Coelho Fabri	Aceito
Folha de Rosto	Scan0002.pdf	25/01/2016 15:30:22	Janine Tavares Fontes	Aceito
Outros	Termo_confidencialidade_sigilo.pdf	07/12/2015 17:19:11	Angélica da Conceição Oliveira Coelho Fabri	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	07/12/2015 17:18:01	Angélica da Conceição Oliveira Coelho Fabri	Aceito
Outros	Anexo_C_Anuencia_SES.pdf	07/12/2015 16:55:42	Angélica da Conceição Oliveira Coelho Fabri	Aceito
Outros	Anexo_B_COEP_UFMG.pdf	07/12/2015 16:55:00	Angélica da Conceição Oliveira Coelho Fabri	Aceito
Outros	Anexo_A_Autorizacao_banco_dados.pdf	07/12/2015 16:53:08	Angélica da Conceição Oliveira Coelho Fabri	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N
Bairro: SAO PEDRO
UF: MG
Telefone: (32)2102-3788
Município: JUIZ DE FORA
Fax: (32)1102-3788
CEP: 36.036-900
E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br



ufjf

UFJF - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE JUIZ DE FORA -
MG



Continuação do Parecer: 2.088.405

JUIZ DE FORA, 29 de Maio de 2017

Assinado por:

Patricia Aparecida Fontes Vieira
(Coordenador)

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N

Bairro: SAO PEDRO

UF: MG

Telefone: (32)2102-3788

CEP: 36.036-900

Município: JUIZ DE FORA

Fax: (32)1102-3788

E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br