

Matheus Elis da Silva

Estudo da Dinâmica da Hanseníase no Norte do Brasil Via Modelagem Baseada em Agentes

Volta Redonda

2021

Matheus Elis da Silva

Estudo da Dinâmica da Hanseníase no Norte do Brasil Via Modelagem Baseada em Agentes

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Física com ênfase em Física Computacional da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Bacharel em Física.

Universidade Federal Fluminense

Instituto de Ciências Exatas

Programa de Graduação

Orientador: Aquino Lauri de Espíndola

Co-orientador: Thadeu Josino P. Penna

Volta Redonda

2021

Matheus Elis da Silva

Estudo da Dinâmica da Hanseníase no Norte do Brasil Via Modelagem Baseada em Agentes

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Física com ênfase em Física Computacional da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Bacharel em Física.

Volta Redonda, 30/04/2021

**Prof. Dr. Aquino Lauri de Espíndola -
UFF**
Orientador

**Prof. Dr. Thadeu Josino P. Penna -
UFF**
Co-orientador

**Prof. Dr. Leonardo Bacelar Lima
Santos - INPE**
Avaliador

**Prof. Dra. Vera Lúcia P. dos Santos
Caminha - UFF**
Avaliadora

Volta Redonda
2021

Este trabalho é dedicado ao meu avô Sabino (in memoriam), que sempre me apoiou e me ensinou a enfrentar as adversidades da vida com um sorriso no rosto.

Agradecimentos

Essa não é, e nunca será, uma parte fácil de se escrever, pois muitas pessoas fizeram parte da minha vida e me apoiaram nessa (longa até demais) jornada.

Primeiramente, eu gostaria de agradecer os meus pais e meu irmão que sempre me apoiaram, mesmo não entendendo nada do que eu faço. Sempre me ouvindo falar o tempo todo e sorrindo, como se entendessem algo. Aos meus avós que também sempre me deram apoio.

Gostaria, também, de agradecer a Kyane, que dividiu comigo boa parte dessa caminhada e sempre me apoiou, quando eu pensei em jogar tudo pro alto e me ajudou a ter paciência e seguir em frente. Aos amigos Rafa, Thalles e Lucas Tiago, que em 2015.1 estavam entrando no curso comigo e que fazem parte da minha vida até hoje. Eu também conheci muitas outras pessoas ao longo da graduação, são pessoas que eu levo para o resto da minha vida, como Giovanni, Famires, Mazon, Papaco, Kaique, Laura, Hermes, Natalia, Vitor, Sercio, Robson, Marianinha e Tatiana.

Gostaria de agradecer, também, ao Setor de Apoio Acadêmico (SAE), no qual eu venho atuando e aprendendo desde de 2018. Por me abrirem a porta do mundo da acessibilidade e me ensinar a ter mais tato e afeto na hora de ensinar e ajudar e, com isso, tornando-me um profissional muito melhor.

Fora do meio acadêmico, eu gostaria de agradecer à Ravinia, minha irmãzinha, sempre juntinha, que me ajuda e me apoia de um jeito super especial. Agradecer também a Mariana e o Otaviano, que no meio dessa pandemia em que estamos vivendo, vem me fazendo companhia diariamente, tornando esse momento difícil, muito mais agradável. Sem falar em pessoas como Isabeli Esser, Taynah Yukimi e Daiki que foram pessoas que me entreterem durante todo esse período difícil.

Por ultimo, quero agradecer ao Aquino, que me orientou durante a graduação e me deu grande exemplo de que profissional que eu gostaria de me tornar. E, agradecer, também, os professores como Vera e Thadeu, que me deram ótimos exemplos e me ensinaram tantas coisas.

“São as perguntas que não podemos responder que mais nos ensinam. Elas nos ensinam a pensar. Se você der uma resposta ao homem, tudo o que ele ganha é um fato qualquer. Mas lhe dê uma pergunta e ele procurará suas próprias respostas.”

Kvotthe, o Sem Sangue

Resumo

Nesta monografia estudamos a transmissão do bacilo *Mycobacterium leprae*, causador da Hanseníase, doença popularmente conhecida como lepra. Para tanto, desenvolvemos simulações computacionais utilizando a técnica de modelagem baseada em agentes em um modelo do tipo SEIR: susceptível-exposto-infeccioso-recuperado. Esta enfermidade, ao afetar um dos agentes, pode ser do tipo: paucibacilar, indivíduos que apresentam poucas marcas ou lesões na pele; ou multibacilar, aqueles que apresentam muitas marcas ou lesões na pele. Simulamos diferentes cenários, aplicando tratamento baseado em um coquetel de antibióticos em diferentes porcentagens testando, assim, em cada caso, sua eficácia no tratamento da doença. Além disso, como a vacina BCG, aplicada em crianças, também confere algum grau de proteção contra esta doença, variamos a eficácia desta imunização com o intuito de checar seu impacto em diferentes cenários de tratamento. Por fim, salientamos que para este trabalho, em todas as simulações, utilizamos os dados demográficos da região Norte do Brasil que tem a segunda maior incidência no Brasil.

Palavras-chaves: Hanseníase, Biomatemática, Processos Estocásticos, Modelagem Baseada em Agentes.

Abstract

In this work we study the transmission of the *Mycobacterium leprae* bacillus which is the cause Hansen's disease, popularly known as leprosy. We developed computer simulations using the agent-based modeling (ABM) technique in a SEIR model: susceptible-exposed-infectious-recovered. This disease may be one of the following types: paucibacillary, individuals with few marks or skin lesions; or multibacillary, those that have many marks or lesions on the skin. Different scenarios are simulated, where treatment based on a combination of antibiotics is applied, in different proportions, in order to test its effectiveness to treat this disease. In addition, as the BCG vaccine, applied to children, provides some degree of protection against this disease, we vary the effectiveness of this immunization in order to check its impact in different treatment scenarios. Finally, we emphasize that for this work, in all simulations, we use demographic data from the North of Brazil, which has the second highest incidence in Brazil.

Keywords: Hansen's disease, biomathematics, sthochastic process, agent-based modelling.

Lista de ilustrações

Figura 1	– Fotos de uma criança com hanseníase, na fase inicial da doença, e sua evolução lenta e progressiva ao longo dos anos. Fonte: Ref. [1]	14
Figura 2	– Cartela de antibióticos usados no tratamento da hanseníase PB utilizando Dapsona e Rifampicina. Fonte: Ref. [2].	16
Figura 3	– Cartela de antibióticos usados no tratamento da hanseníase MB utilizando Dapsona, Clofazimina e Rifampicina. Fonte: Ref. [2].	16
Figura 4	– Esquema do modelo SIS, Susceptível-Infeccioso-Susceptível. As setas representam as transições possíveis entre os compartimentos do modelo.	19
Figura 5	– Esquema do modelo SIR, Susceptível-Infeccioso-Recuperado. As setas representam as transições possíveis entre os compartimentos do modelo.	20
Figura 6	– Esquema do modelo SIR, Susceptível-Exposto-Infeccioso. As setas representam as transições possíveis entre os compartimentos do modelo.	20
Figura 7	– Fluxograma representando os compartimentos da hanseníase e a dinâmica de progressão entre os estados da doença.	22
Figura 8	– Exemplo de vizinhança e contágio na rede quadrada. Cada cor representa um estado da doença: verde, susceptível, amarelo, latente e; vermelho, infeccioso.	23
Figura 9	– Calibração do parâmetro de infectividade, β , do modelo de hanseníase. O método de calibração é descrito em detalhes no texto.	28
Figura 10	– Prevalência da hanseníase com imunidade conferida pela BCG sendo $\epsilon_v = 0,00$. (a) $P_{treat} = 0,25$; (b) $P_{treat} = 0,50$; (c) $P_{treat} = 0,75$ e; (d) $P_{treat} = 0,95$.	29
Figura 11	– Prevalência da hanseníase com imunidade conferida pela BCG sendo $\epsilon_v = 0,50$. (a) $P_{treat} = 0,25$; (b) $P_{treat} = 0,50$; (c) $P_{treat} = 0,75$ e; (d) $P_{treat} = 0,95$.	30
Figura 12	– Prevalência da hanseníase com imunidade conferida pela BCG sendo $\epsilon_v = 0,99$. (a) $P_{treat} = 0,25$; (b) $P_{treat} = 0,50$; (c) $P_{treat} = 0,75$ e; (d) $P_{treat} = 0,95$.	32
Figura 13	– Prevalência da Hanseníase por 10.000 habitantes com imunidade conferida pela BCG sendo $\epsilon_v = 0,99$ e $P_{treat} = 0,75$.	33
Figura 14	– Prevalência da Hanseníase por 10.000 habitantes com imunidade conferida pela BCG sendo $\epsilon_v = 0,99$ e $P_{treat} = 0,95$.	34
Figura 15	– Prevalência da Hanseníase por 10.000 habitantes com imunidade conferida pela BCG sendo $\epsilon_v = 0,50$ e $P_{treat} = 0,75$.	34
Figura 16	– Prevalência da Hanseníase por 10.000 habitantes com imunidade conferida pela BCG sendo $\epsilon_v = 0,50$ e $P_{treat} = 0,95$.	35

Figura 17 – Prevalência da Hanseníase por 10.000 habitantes com imunidade confe-	
rida pela BCG sendo $\epsilon_v = 0,99$ e $P_{treat} = 0,75$	36
Figura 18 – Prevalência da Hanseníase por 10.000 habitantes com imunidade confe-	
rida pela BCG sendo $\epsilon_v = 0,99$ e $P_{treat} = 0,95$	37

Lista de tabelas

Tabela 1 – Parâmetros do modelo.	27
--	----

Lista de abreviaturas e siglas

WHO	<i>World Health Organization</i>
OMS	<i>Organização Mundial da Saúde</i>
PB	<i>Paucibacilar</i>
MB	<i>Multibacilar</i>
BCG	<i>Bacilo de Calmette e Guérin</i>

Sumário

	Introdução	13
1	Hanseníase	14
2	Modelos Epidemiológicos Matemáticos	18
2.1	Modelo SIS	18
2.2	Modelo SIR	19
2.3	Modelo SEIR	20
2.4	Modelagem Baseada em Agentes	21
3	Hanseníase: Um Modelo Baseado em Agentes	22
3.1	Susceptível (X)	22
3.2	Latente (L_i)	24
3.3	Infeccioso (I_i)	24
3.3.1	Sob Tratamento (T_i)	24
3.4	Recuperado ($L_i(R)$)	25
4	Implementação e Resultados	26
4.1	Resultados	27
4.1.1	BCG, $\epsilon_v = 0,0$	28
4.1.2	BCG, $\epsilon_v = 0,50$	29
4.1.3	BCG, $\epsilon_v = 0,99$	31
	Conclusões	38
	Referências	39
	Anexos	41
	ANEXO A – Estrutura do Programa	42

Introdução

A Hanseníase, conhecida popularmente como lepra, é uma doença negligenciada que afeta, principalmente, países subdesenvolvidos, e uma enfermidade que tem diversos impactos, tanto físicos, como psicológicos [3]. Sua transmissão se dá por meio de gotículas eliminadas na fala, tosse ou espirro de indivíduos infecciosos [4, 5]. Embora a hanseníase tenha cura desde a década de 1940 [2], ainda em 2019 foram reportados 202.185 novos casos da doença no mundo. Desse montante, 27.864 casos foram notificados no Brasil, tornando o país o segundo com mais casos de hanseníase no mundo, ficando atrás, no número de casos, apenas, da Índia [6].

Neste trabalho, estudamos a dinâmica de transmissão da hanseníase na região Norte do Brasil, implementando um modelo baseado em agentes (ABM) [7] com a estrutura de um modelo compartimental do tipo SEIR, Susceptível-Exposto-Infeccioso-Recuperado [8]. No modelo, simularemos o uso de um coquetel de antibióticos com base em Dapsona, Clofazimina e Rifampicina [9], junto com a aplicação da vacina BCG para o controle da transmissão da doença.

No Capítulo 1, abordamos de forma geral a hanseníase, descrevendo seu sintomas, modos de transmissão, tratamentos disponíveis, uma visão epidemiológica e os estigmas à ela relacionados. Em seguida, no Capítulo 2, apresentamos os modelos compartimentais mais conhecidos, explicamos brevemente suas dinâmicas para, então, definir a modelagem baseadas em agentes. No Capítulo 3, temos uma descrição em detalhes sobre o modelo construído para o estudo da hanseníase e a descrição de como ocorre a transição de um estado da doença para outro. Já, no Capítulo 4, apresentamos os resultados obtidos pelas simulações do modelo, analisamos os diferentes métodos de controle da doença para cada cenário virtual proposto. Por fim, encerramos este trabalho, elaborando algumas conclusões sobre sua implementação, suas limitações e perspectivas futuras para modificação deste modelo.

1 Hanseníase

A Hanseníase é uma doença infecciosa, transmissível, crônica e progressiva causada pelo bacilo *Mycobacterium leprae*. Sua transmissão se dá de indivíduo para indivíduo por meio de gotículas de saliva eliminadas na fala, tosse ou espirro, de pessoas não tratadas e em fases mais avançadas da doença. Entretanto, é possível interromper a transmissão desta doença, caso seja provido o devido tratamento [10].



Figura 1 – Fotos de uma criança com hanseníase, na fase inicial da doença, e sua evolução lenta e progressiva ao longo dos anos. Fonte: Ref. [1]

Embora raramente provoque a morte, a hanseníase, durante séculos conhecida como lepra, pode ser tratada de forma eficaz com antibióticos. Ainda assim, a doença continua estigmatizada, pois ainda persiste a ideia equivocada de que se trate de uma enfermidade incurável. Este estigma deve-se ao fato que antes, do surgimento da cura, portadores da hanseníase, muitas vezes, tornavam-se desfigurados e/ou tinham deficiências significativas, provocando temor e, conseqüentemente, eram evitadas por outros indivíduos. O estigma social em torno da hanseníase tem um alto impacto psicológico nas suas vítimas [11], cenário que, felizmente, mudou radicalmente com o surgimento dos antibióticos, a partir da década de 1940.

Os sintomas da hanseníase podem ocorrer dentro de 1 ano após o contágio, mas, em alguns casos, também podem levar até 20 anos ou mais para surgir. Os sinais clínicos são fáceis de observar: as lesões na pele, geralmente, tem uma pigmentação diferente da pele normal circundante, menos pigmentada, avermelhada ou acobreada, podendo, também, ter vários aspectos achatados, elevados ou nódulos como mostrado na Figura 1. Além disso, a lesão pode ser única ou múltipla, com a possibilidade de perda de sensibilidade na pele.

A hanseníase pode ser classificada com base nas manifestações clínicas e nos resultados das manchas na pele, ambos descritos acima. Na classificação baseada em

manchas epiteliais, pacientes com poucas manchas em todos os locais são considerados portadores da hanseníase paucibacilar (PB). Por outro lado, aqueles que apresentam muitas manchas, em qualquer local, são considerados portadores da hanseníase multibacilar (MB) [12].

No ano 2000, a Organização Mundial da Saúde publicou o *Guide to Eliminate Leprosy as a Public Health Problem* (Guia para Eliminar a Hanseníase como Problema de Saúde Pública - em tradução livre) [13]. Este documento passou a funcionar como um tratado a ser seguido por diversos países, cujo propósito é eliminar a Hanseníase como problema de saúde pública mundial. Com base nesta publicação, foi estabelecida uma meta de que a prevalência da doença deveria ser menor que 1/10.000, ou seja, um caso em cada 10.000 habitantes [13]. Vários países, incluindo o Brasil, por diversas razões, não conseguiram cumprir essa meta [14]. De acordo com a OMS:

“Em 2019, foram reportados à Organização Mundial Saúde (OMS) 202.185 casos novos da doença no mundo. Desses, 29.936 ocorreram na região das Américas e 27.864 (93%) foram notificados no Brasil. Diante desse cenário, o Brasil é classificado como um país de alta carga para a doença, ocupando o segundo lugar na relação de países com maior número de casos no mundo, atrás apenas da Índia” [6].

Baseado nessas informações, o Ministério da Saúde elaborou a Estratégia Nacional para o Enfrentamento da Hanseníase 2019 – 2022, com a visão de um Brasil sem hanseníase. A Estratégia Nacional tem como objetivo geral reduzir a carga da doença no país ao fim de 2022 e possui as seguintes metas:

1. reduzir para 30 o número total de crianças com grau 2¹ de incapacidade física²;
2. reduzir para 8,83/1.000.000 de habitantes a taxa de pessoas com grau 2 de incapacidade física;
3. implantar em todas as Unidades da Federação canais para registro de práticas discriminatórias às pessoas acometidas pela hanseníase e seus familiares [6].

Como mencionado anteriormente, a hanseníase é tratada com uma combinação de antibióticos, normalmente dois ou três tipos são usados ao mesmo tempo.

Os antibióticos mais usados no tratamento desta doença são a Dapsona junto com a Rifampicina e a Clofazimina [9]. Essa combinação é chamada de terapia multi-

¹ Pessoas com grau 2 de incapacidade física são pessoas que apresentam deformidades físicas visíveis.

² Por causa da pandemia de COVID-19, não existe um consenso sobre o número atual de crianças no grau 2 de incapacidade física. Contudo, o número deve ser próximo da média observada entre 2012-2019 que é de 60 crianças.

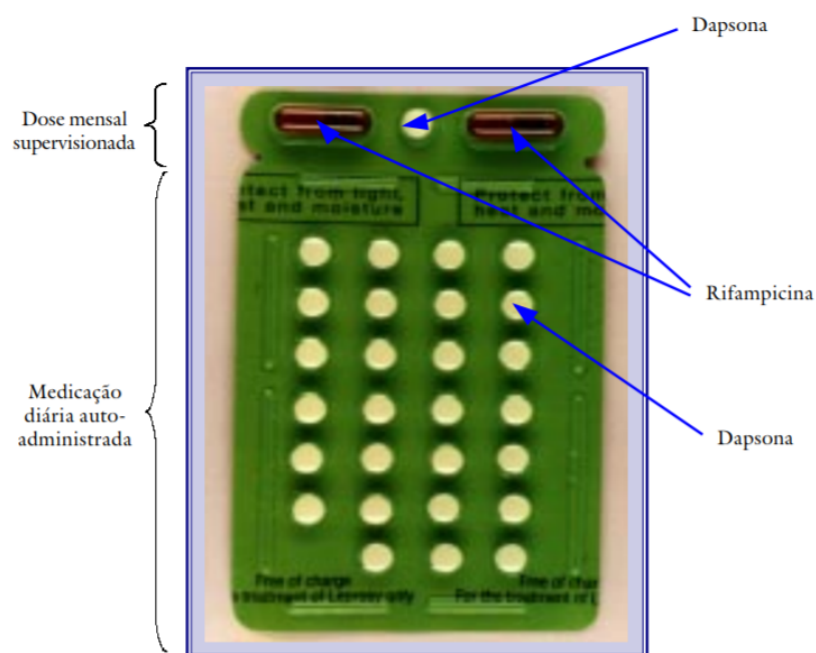


Figura 2 – Cartela de antibióticos usados no tratamento da hanseníase PB utilizando Dapsona e Rifampicina. Fonte: Ref. [2].

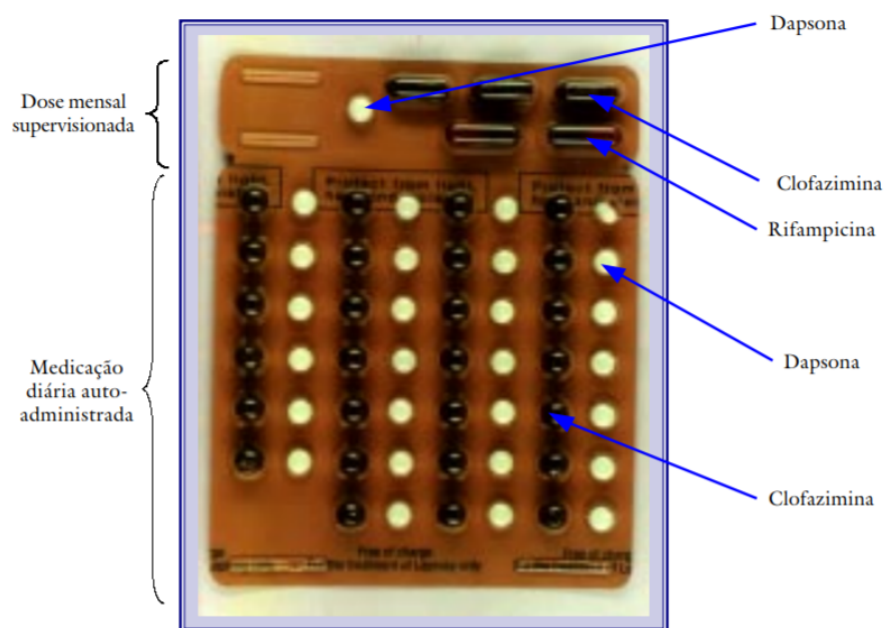


Figura 3 – Cartela de antibióticos usados no tratamento da hanseníase MB utilizando Dapsona, Clofazimina e Rifampicina. Fonte: Ref. [2].

medicamentos, estratégia que ajuda a evitar o desenvolvimento de resistência aos antibióticos pelas bactérias, que pode ocorrer devido à duração do tratamento. A hanseníase pode ser curada se o tratamento for concluído conforme o prescrito [6]: para hanseníase PB, 6 aplicações mensais do coquetel de antibióticos; para MB, 12 aplicações mensais do

coquetel de antibióticos. Nas Figuras 2 e 3 temos as cartelas de aplicações mensais dos coquetéis de antibióticos usados para tratamento da hanseníase paucibacilar e multibacilar, respectivamente.

A lepra, como já dito, nome pela qual a hanseníase foi conhecida por um longo período, é basicamente uma das doenças mais antigas do mundo. Assim, durante séculos, por ser uma doença praticamente incurável, essa enfermidade carrega um grande estigma social. As pessoas que a contraíam e apresentavam os sintomas não conseguiam tratamento médico, tendo que permanecer isoladas em suas casas, em cômodos pequenos, separados e, as vezes, eram até expulsos de casa [3]. Portanto, devido a falta de tratamento, à medida que a doença evoluía, a maior parte das pessoas desenvolviam sequelas, como pele desfigurada e, por conta disso, sofriam grande preconceito do restante da população. Muito desses estigmas são muitas vezes carregados até os dias de hoje por causa da desinformação e preconceito. Por causa disso, o Ministério da Saúde estipulou a meta 3 da Estratégia Nacional para o Enfrentamento da Hanseníase, mostrado na pagina 15, que visa o registro de práticas discriminatórias às pessoas acometidas pela hanseníase e seus familiares [6].

2 Modelos Epidemiológicos Matemáticos

Os modelos epidemiológicos matemáticos tem como objetivo representar matematicamente a dinâmica de uma determinada doença. Além da epidemiologia, este tipo de modelagem também é empregada em diversas áreas de estudo como física, química, biologia, economia, entre outras. Os modelos epidemiológicos são o nosso foco nesse trabalho. Não é fácil confirmar a eficácia dos modelos com experimento já que os experimentos provavelmente seriam antiéticos. Isso dá grande importância aos modelos matemáticos como uma ferramenta possível para a comparação de estratégias para planejar uma epidemia ou pandemia antecipada e para lidar com um surto de doença em tempo real.

No enfrentamento de uma epidemia, os modelos poderão ajudar nas respostas, entre outras mais, para as seguintes questões:

- qual será a gravidade da epidemia?
- qual o número total de pessoas infectadas que podem requerer cuidados médicos?
- como saber o número máximo de pessoas infectadas em um determinado momento?
- quanto tempo vai durar? Quando chegará ao seu pico?
- quarentena e/ou vacinação são eficazes para esta epidemia?
- qual a quantidade de vacina, antibióticos ou antivirais serão necessários?
- que medidas podemos tomar para conter, controlar ou até erradicar uma doença endêmica?

A seguir, mostraremos alguns modelos epidemiológicos básicos que servem como guia para a modelagem de doenças cujas dinâmicas são mais complexas.

2.1 Modelo SIS

O modelo SIS, Susceptível-Infeccioso-Susceptível, é um modelo compartimental composto somente por indivíduos nos estados susceptível (S) e infeccioso (I). O termo compartimental nos diz que todos indivíduos que estão em um determinado estado saúde pertencem ao mesmo compartimento. Por exemplo, os indivíduos susceptíveis (S), pertencem todos ao compartimento S, independente de idade, sexo, etnia ou qualquer outra variável que não seja seu estado de saúde. O modelo SIS pode ser aplicado à doenças como, por exemplo, a gripe, na qual um indivíduo infeccioso (doente), após o

desaparecimento da doença, se torna novamente susceptível [15]. O esquema mostrado na Figura 4 mostra os compartimentos do modelo SIS, assim como a dinâmica de transição entre estes compartimentos (estados de saúde).

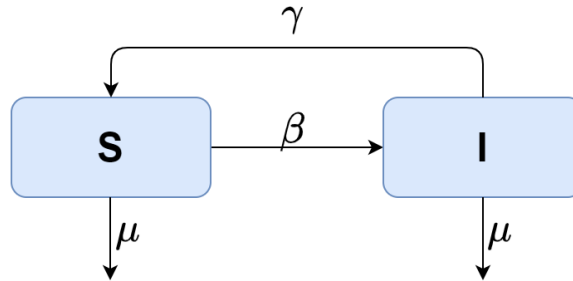


Figura 4 – Esquema do modelo SIS, Susceptível-Infeccioso-Susceptível. As setas representam as transições possíveis entre os compartimentos do modelo.

Considerando uma população de tamanho N , constante, temos que [15]:

$$N = S(t) + I(t). \quad (1)$$

Dadas as condições iniciais $S(t = 0)$ e $I(t = 0)$, o conjunto de equações que regem o modelo são:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI + \lambda I + \mu(N - S), \quad (2)$$

$$\frac{dI}{dt} = -\beta SI - \lambda I - \mu I, \quad (3)$$

onde $\beta > 0$ é a taxa de transmissão; $\lambda > 0$, a taxa de recuperação e μ é o parâmetro que controla a taxa de natalidade e mortalidade [15].

2.2 Modelo SIR

O modelo SIR, Susceptível-Infeccioso-Recuperado, é utilizado para descrever uma doença que confere, aos indivíduos, imunidade após a primeira infecção. Em outras palavras, quando um indivíduo susceptível (S) se torna infeccioso (I), após a sua recuperação, ele não pode ser infectado novamente, tornando-se, então, um indivíduo recuperado (R) [15]. O esquema mostrado na Figura 5 ilustra a dinâmica de um modelo SIR.

Considerando uma população de tamanho N , constante, temos que [15]:

$$N = S(t) + I(t) + R(t). \quad (4)$$

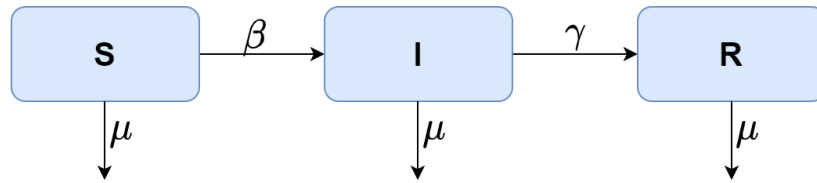


Figura 5 – Esquema do modelo SIR, Susceptível-Infeccioso-Recuperado. As setas representam as transições possíveis entre os compartimentos do modelo.

Tendo as condições iniciais $S(t = 0)$, $I(t = 0)$ e $R(t = 0)$, o conjunto de equações que regem o modelo são:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI + \mu(\mathbf{N} - S), \quad (5)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \lambda I - \mu I, \quad (6)$$

$$\frac{dR}{dt} = \lambda I - \mu R, \quad (7)$$

onde $\beta > 0$ é a taxa de transmissão; $\lambda > 0$, a taxa de recuperação; $\gamma > 0$, a taxa de recuperação e; μ é o parâmetro que controla a taxa de natalidade e mortalidade [15].

2.3 Modelo SEIR

O modelo SEIR, Susceptível-Exposto-Infeccioso-Recuperado, é um modelo mais geral, no qual é acrescentado o estado exposto ou latente (E), também conhecido como período de incubação de um vírus, bactéria ou protozoário. Neste modelo, um indivíduo passa por um estágio de exposição (latência) à doença, antes de se tornar infeccioso. Durante este intervalo de tempo, o indivíduo, apesar de já estar infectado, ainda não transmite a doença [15]. O esquema mostrado na Figura 6 ilustra a dinâmica o modelo SEIR.

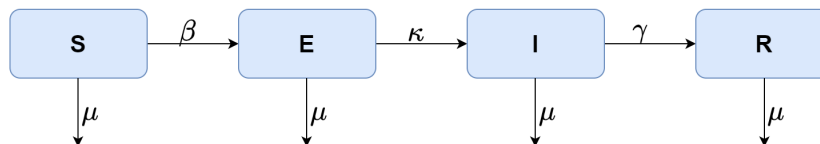


Figura 6 – Esquema do modelo SIR, Susceptível-Exposto-Infeccioso. As setas representam as transições possíveis entre os compartimentos do modelo.

Similarmente aos modelos anteriores, a população total, N , é constante e dada por [15]:

$$N = S(t) + E(t) + I(t) + R(t). \quad (8)$$

Conhecidas as condições iniciais $S(t = 0)$, $E(t = 0)$, $I(t = 0)$ e $R(t = 0)$, a dinâmica desse modelo é regida pelo conjunto de equações:

$$\frac{dS}{dt} = \mu - \beta SI - \mu S, \quad (9)$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta SI - (\mu + \kappa)E, \quad (10)$$

$$\frac{dI}{dt} = \kappa E - (\mu + \gamma)I, \quad (11)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R, \quad (12)$$

onde $\beta > 0$ é a taxa de transmissão; $\kappa > 0$, a taxa de recuperação; $\gamma > 0$, a taxa de recuperação e; μ é o parâmetro que controla a taxa de natalidade e mortalidade [15].

2.4 Modelagem Baseada em Agentes

A modelagem baseada em agentes, em inglês *Agent-Based Modeling* (ABM), é uma técnica de modelagem em que uma coleção de “entidades” autônomas, os agentes, dado um conjunto de regras, são capazes de tomar decisões. Os agentes podem exercer tomadas de decisões simples, baseadas, por exemplo, no resultado de uma equação, ou até mesmo decisões complexas nas quais os agentes possuem inteligências adaptativas [8]. Logo, dependendo de cada modelo, os agentes podem executar diferentes procedimentos com base nas regras determinadas pelo sistema ao qual pertencem [7].

Nos modelos baseados em equações diferenciais ordinárias (EDO's), discutidos anteriormente, cada indivíduo pertence a um compartimento, não havendo distinções entre indivíduos do mesmo compartimento. Portanto, há uma equação diferencial que governa a dinâmica de cada compartimento, tratando todos os indivíduos como sendo indistinguíveis. Por outro lado, na modelagem baseada em agentes, mesmo tratando os indivíduos como pertencentes a um determinado compartimento, cada um desses indivíduos, ou agentes, podem ser completamente diferentes uns dos outros. Em outras palavras, os agentes de um mesmo compartimento podem ter características que os diferem, tais como idade, sexo, propensão à adquirir determinada doença etc.

Assim sendo, esta técnica nos permite gerar um modelo composto por uma população de agentes heterogêneos sob diversos aspectos, como, por exemplo, o comportamento de aprendizagem e adaptação de cada agente. A modelagem baseada em agentes é uma técnica robusta, tendo sua aplicação estendida além da modelagem do espalhamento de doenças como em modelos econômicos e, também, em diversas outras áreas da ciência [7].

3 Hanseníase: Um Modelo Baseado em Agentes

Com o objetivo de analisar diferentes cenários de tratamento para a Hanseníase, desenvolvemos um modelo baseado em agentes que está representado no fluxograma da Figura 7. Cada um dos agentes do modelo podem estar um dos seguintes compartimentos: X , indivíduos susceptíveis, que nunca foram expostos ao patógeno desta doença; L_i , indivíduos latentes, foram expostos ao bacilo e ainda não desenvolveram sintomas e, portanto, não transmitem a doença; I_i , indivíduos infecciosos, aqueles provenientes do estado de latência e que agora hospedam o bacilo em seu estágio “ativo”, podendo, assim, transmitir a doença; T_i , indivíduos em tratamento, podem se curar e, uma vez iniciado o tratamento, deixam de transmitir a doença; $L_i(R)$, latentes recuperados, ou seja, indivíduos que estavam em tratamento e se recuperaram da doença, mas, em alguns poucos casos, podem sofrer uma recaída. Para todos os casos acima, o subscrito $i = \{p, m\}$ denota os casos paucibacilar e multibacilar, respectivamente.

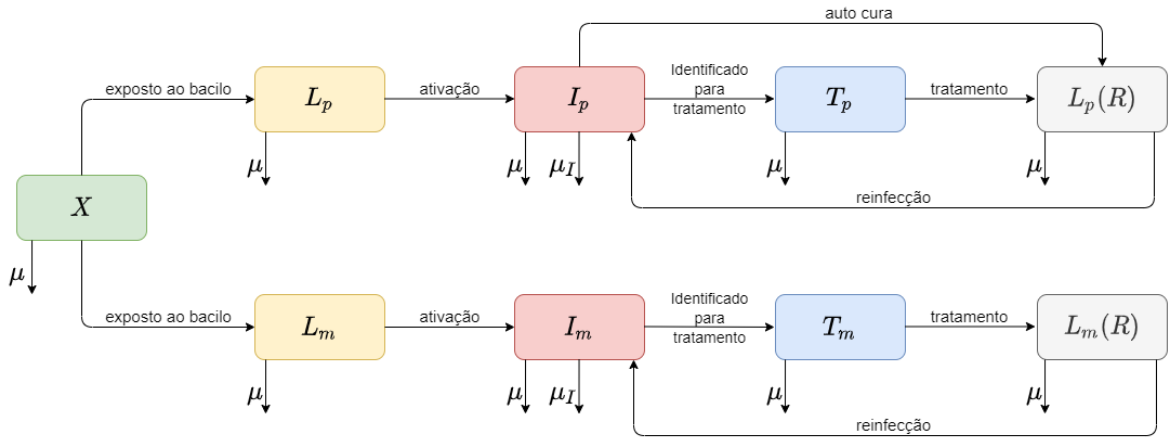


Figura 7 – Fluxograma representando os compartimentos da hanseníase e a dinâmica de progressão entre os estados da doença.

A seguir, passamos a descrever a dinâmica a que cada agente está sujeito, no estado em que se encontra, bem como as regras para transição entre os estados do modelo.

3.1 Susceptível (X)

Os indivíduos susceptíveis tem uma probabilidade de serem contaminados, P_{MB} , para o tipo multibacilar, dada pela equação (13):

$$P_{MB} = (1 - \epsilon_v)(1 - \beta_{MB}^{N_{IMB}}), \quad (13)$$

onde ϵ_v é imunidade (podendo ser nula); β_{MB} , a infectividade de um indivíduo multibacilar e; N_{IMB} , o número de indivíduos infecciosos do tipo multibacilar que o indivíduo susceptível teve contato.

Os indivíduos susceptíveis também tem uma probabilidade de contágio, P_{PB} , para o tipo paucibacilar, que é dada pela equação (14):

$$P_{PB} = (1 - \epsilon_v)(1 - \beta_{PB}^{N_{IPB}}), \quad (14)$$

onde ϵ_v é imunidade (podendo ser nula); β_{PB} , a infectividade de um indivíduo paucibacilar e; N_{IPB} , o número de indivíduos infecciosos do tipo paucibacilar que o indivíduo susceptível teve contato.

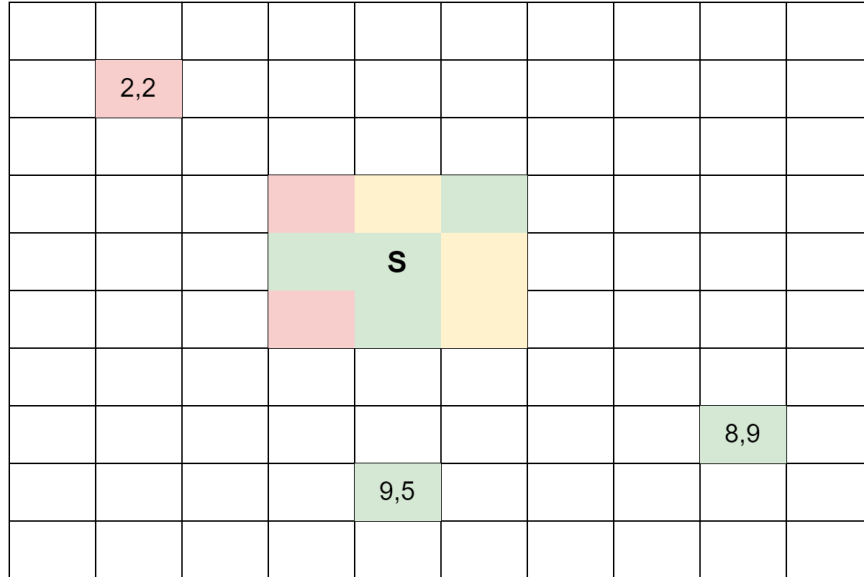


Figura 8 – Exemplo de vizinhança e contágio na rede quadrada. Cada cor representa um estado da doença: verde, susceptível, amarelo, latente e; vermelho, infeccioso.

Os valores N_{I_i} , com $i = \{PB, MB\}$, são obtidos da soma dos indivíduos infecciosos que tiveram contato com o indivíduo susceptível. Cada indivíduo susceptível tem 8 contatos por vizinhança, ou seja, os 8 agentes a sua volta (vizinhança de Moore). Além disso, poderá ter mais os contatos aleatórios, obtidos de qualquer parte da rede quadrada. O número de contatos aleatórios pode ser um número inteiro entre zero (nenhum contato aleatório), até no máximo, um. Na Figura 8, temos um exemplo onde o indivíduo X tem 8 contatos de sua vizinhança mais um contato aleatório na posição (2, 2). Desses nove contatos, somente três são infecciosos logo $N_{I_i} = 3$. Sabido o valor de N_{I_i} , podemos calcular o valor de P_i usando as eqs. (13) e (14). Então, a partir de uma distribuição uniforme aleatória, obtemos um número $rn \in [0, 1]$: se $rn > P_i$, o indivíduo progride para o estado de Latente L_i ; caso contrário, permanece susceptível (não houve infecção).

3.2 Latente (L_i)

Os indivíduos no estado latente são hospedeiros do patógeno, porém, não apresentam sintomas e, também, não transmitem a doença. O bacilo tem um tempo de ativação que varia entre 3 a 4 anos, período após o qual a pessoa progride para o estado de infeccioso.

No modelo, quando o indivíduo entra no estado latente, tem atribuído, de forma aleatória, um tempo de latência, L_{tempo} , dado pela equação (15):

$$L_{tempo} = rn(L_{max} - L_{min}) + L_{min}, \quad (15)$$

onde L_{min} e L_{max} são os tempos mínimo e máximo de latência, respectivamente e; $rn \in [0, 1]$, um número aleatório obtido de uma distribuição uniforme.

3.3 Infeccioso (I_i)

Indivíduos infecciosos são todos os que estavam no estado latente, sofreram a ativação do bacilo e, então, passaram a apresentar sintomas da doença, além de poderem transmiti-la. Por estarem no estado ativo da doença, esses indivíduos estão sujeitos a um aumento na probabilidade de morrer, isto é, $\mu_I = 3,5\mu$, onde μ_I é a probabilidade de morte de um indivíduo infeccioso e, μ , a probabilidade de morte natural de um indivíduo saudável. Indivíduos portadores de hanseníase do tipo paucibacilar tem uma probabilidade, $1 > \alpha > 0$, de autocura, o que não ocorre aos portadores do tipo multibacilar.

Para que um indivíduo seja diagnosticado com hanseníase, temos, no modelo, o parâmetro, t_i , tempo necessário para identificar um indivíduo sintomático. O tratamento para indivíduos doentes está disponível com a probabilidade de obtenção de tratamento $0 \leq P_{treat} \leq 1$. Ou seja, $P_{treat} = 1$, todos os indivíduos infecciosos receberão tratamento após o diagnóstico e, para os demais valores de P_{treat} , temos a probabilidade $1 - P_{treat}$ de que o indivíduo não entre em tratamento após o diagnóstico.

3.3.1 Sob Tratamento (T_i)

Uma vez iniciado o tratamento, esses indivíduos param de transmitir a doença e, automaticamente, deixam a categoria de infecciosos e tornam-se, sob tratamento, T_i . Aqueles com hanseníase PB tem uma probabilidade, ϕ_{PB} , de se recuperar após 6 meses de tratamento. Por sua vez, os portadores do tipo MB tem uma probabilidade, ϕ_{MB} , de se recuperar após 12 meses de tratamento. Entretanto, para ambos os casos, o tratamento pode falhar com probabilidades, $1 - \phi_{PB}$, e, $1 - \phi_{MB}$, para os tipos paucibacilar e multibacilar, respectivamente. Caso o tratamento falhe, o indivíduo retorna ao compartimento dos infecciosos, voltando a transmitir a doença.

Além do tratamento, podemos ter a aplicação da vacina BCG para crianças abaixo de 6 anos de idade. Os indivíduos que recebem a vacina ganham uma imunidade, ϵ_v , que são usadas nas equações (13) e (14).

3.4 Recuperado ($L_i(R)$)

Nos indivíduos em que o tratamento foi bem sucedido, ocorre a progressão para o estado latente recuperado. Note que denominamos este estado não simplesmente como recuperado, mas como uma combinação de latente mais recuperado. Esta nomenclatura se justifica pois esses indivíduos estão curados da doença, porém, podem ter uma recaída, retornando a classe infecciosa com probabilidades σ_{PB} e σ_{MB} para os tipos paucibacilar e multibacilar, respectivamente.

4 Implementação e Resultados

Os agentes são colocados em um dos sites de uma rede quadrada de tamanho linear $L = 317$, com coordenadas $(i = 1, 2, 3, \dots, L, j = 1, 2, 3, \dots, L)$, resultando em uma população total de $N = L \times L$. Além do vizinhos imediatos (direita, esquerda, em cima, embaixo), consideramos, também, as posições diagonais. Desta forma, cada agente tem um total 8 vizinhos fixos mais a possibilidade de ter de 0 a 1 contatos aleatórios a cada passo de simulação.

Em $t = 0$, a rede é inicializada com todos os agentes como susceptíveis (X), para que em seguida, sejam distribuídos, aleatoriamente, 150 agentes no estágio latente PB e 1 latente MB. Com essas condições iniciais estabelecidas e os parâmetros utilizados (ver Tabela 1), cada passo da simulação é equivalente a um dia.

A simulação é executada de $t = 0$ até $t = 100$ anos, sem qualquer tipo de tratamento para que a doença se desenvolva na população sem que haja interferência externa. A partir primeiro dia, do centésimo ano, iniciamos a aplicação do tratamento de acordo com as variáveis, P_{treat} , probabilidade de receber tratamento e, ϵ_v , intensidade de imunização devido a vacina BCG. Nos cenários simulados, a probabilidade do tratamento pode ser $P_{treat} \in [0, 25; 0, 50; 0, 75; 0, 95]$ e a imunidade devidoa BCG $\epsilon_v \in [0, 00; 0, 50; 0, 99]$.

Ainda em $t = 0$, todos os agentes serão atribuídos com uma idade inicial, aleatória, extraída da distribuição demográfica da Ref. [16]. Desta maneira, a população inicial do modelo pode representar da melhor forma possível a distribuição de idades da região Norte do Brasil. Essa distribuição de idade é feita deste modo, pois a vacina BCG só é aplicada em crianças menores de 6 anos de idade e a probabilidade de morte, μ , depende da idade do indivíduo.

Um pseudo código para melhor entendimento do problema pode ser encontrado no Anexo A.

O parâmetro de infectividade, β , de uma doença, é um valor, geralmente, obtido usando como base o valor de R_0 desta enfermidade. R_0 é o número que define o quanto, em média, um indivíduo infeccioso contamina outros indivíduos susceptíveis. Por essa razão, o valor β é, então, calibrado usando o R_0 como referência para posteriormente ser usados nas equações de determinam as probabilidades de contágio (eqs. (13) e (14)).

Como a hanseníase afeta, principalmente, países subdesenvolvidos, existe então uma escassez de pesquisas sobre este tema e, conseqüentemente, não existe um consenso sobre o valor do seu R_0 . Portanto, utilizamos os dados de prevalência obtidos da Ref. [17] para podermos calibrar β para a região Norte do Brasil.

Parâmetros do modelo		
Parâmetro	Descrição	Valor
T_{anos}	Tempo máximo de simulação em anos	300 anos
T_{dias}	Tempo máximo de simulação em dias	$365 \times T_{anos}$ (dias)
SIM_{max}	Número de simulações para efetuar médias	200 simulações
L	Tamanho linear da rede	317
N	Tamanho da população	$L \times L$
$Aleat_{max}$	Número máximo de contatos aleatórios	1 agente
$Aleat_{min}$	Número mínimo de contatos aleatórios	0 agente
$L_{PB}(t = 0)$	Número de indivíduos latente PB em $t = 0$	150 agentes
$L_{MB}(t = 0)$	Número de indivíduos latente MB em $t = 0$	1 agente
β_{MB}	Infectividade do tipo MB	$1,73822168 \times 10^{-4}$
β_{PB}	Infectividade do tipo PB	$0,5\beta_{MB}$
α	Probabilidade de autocura (PB) [9]	0,000614
ϕ_{PB}	Probabilidade de cura (após 6 meses) [9]	0,974
ϕ_{MB}	Probabilidade de cura (após 12 meses) [9]	0,953
σ_{MB}	Probabilidade de recaída (MB) [9]	0,0011
σ_{PB}	Probabilidade de recaída (PB) [9]	0,0037
T_{treat}	Data de início de tratamento	100×365
P_{treat}	Probabilidade de tratamento	variável
ϵ_v	Imunidade da BCG	variável

Tabela 1 – Parâmetros do modelo.

A calibração de β é feita gerando-se diversos valores aleatórios para este parâmetro até atingirmos o ápice da contaminação, quando os dados de prevalência tiverem entrado na faixa estipulada [800 – 1.300] pessoas [17]. Para que tenhamos o ápice da contaminação, o modelo é executado até o centésimo ano e, se ao chegar neste ano o número de indivíduos infecciosos tiver adentrado na faixa de prevalência, como mostrado na Figura 9, o valor de β obtido pode ser utilizado na simulação; caso contrário, geramos um novo valor para β e repetimos o processo.

4.1 Resultados

Para iniciarmos a discussão sobre os resultados obtidos nas simulações, trabalharemos, primeiro, com a prevalência geral da hanseníase, somando os casos paucibacilar e multibacilar. Inicialmente, faremos a análise das simulações nas quais a imunidade da BCG é igual a zero, $\epsilon_v = 0$. Na Figura 10, temos quatro gráficos apresentando diferentes probabilidades de tratamento, P_{treat} . Em cada caso, temos a mesma simulação, porém, com tempos de identificação (diagnóstico) diferentes, variando entre 0 (identificação imediata) até 36 meses de tempo máximo.

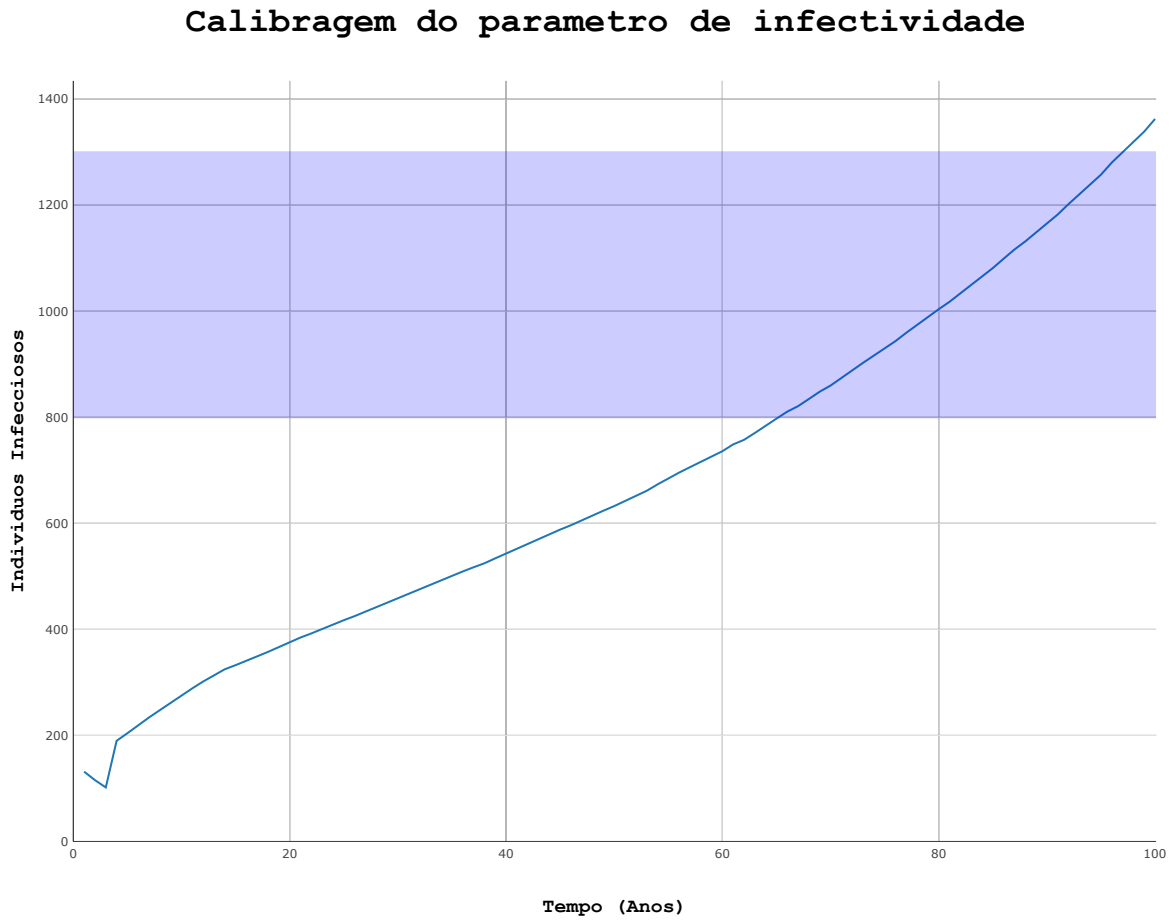


Figura 9 – Calibração do parâmetro de infectividade, β , do modelo de hanseníase. O método de calibração é descrito em detalhes no texto.

4.1.1 BCG, $\epsilon_v = 0, 0$

Para $P_{treat} = 0,25$, Figura 10(a), podemos observar que a baixa probabilidade de tratamento não foi o suficiente para conter a doença, de modo que, mesmo tendo uma pequena queda após o início do tratamento (ano 100), os números voltam a crescer. Para esta simulação, os casos de identificação imediata são no máximo 4.404 indivíduos infecciosos e, para os caso de identificação mais lenta, atingem um total de 9.485 indivíduos infecciosos. Logo, analisando a prevalência total obtida na simulação, concluímos que para $\epsilon_v = 0, 0$ e $P_{treat} = 0,25$, não temos uma combinação de parâmetros eficaz para tratar os casos de hanseníase na região Norte do Brasil.

No caso de $P_{treat} = 0,50$, Figura 10(b), comparando com o caso anterior, podemos observar uma substancial melhora no controle dos casos infecciosos. Entretanto, mesmo assim, o número de infecciosos continuou a subir, embora com uma intensidade bem menor. O tempo de identificação de 36 meses teve um total de 1.642 infecciosos e, para os casos de identificação imediata, o número final de infecciosos é de 338 indivíduos.

Ao aumentarmos a probabilidade de receber tratamento para $P_{treat} = 0,75$, Figura

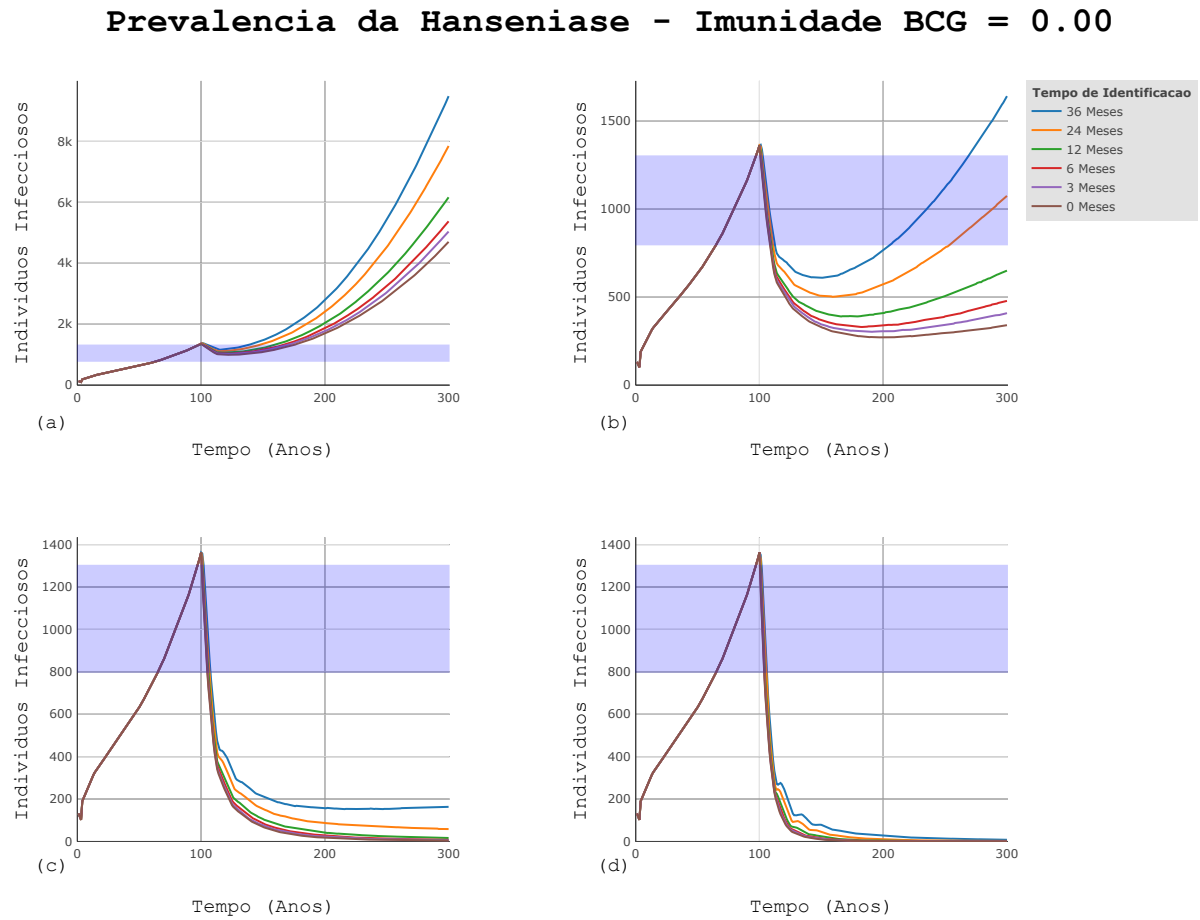


Figura 10 – Prevalência da hanseníase com imunidade conferida pela BCG sendo $\epsilon_v = 0,00$.
 (a) $P_{treat} = 0,25$; (b) $P_{treat} = 0,50$; (c) $P_{treat} = 0,75$ e; (d) $P_{treat} = 0,95$.

10(c), facilmente observamos uma considerável queda nos valores de indivíduos infecciosos. Entretanto, nos casos em que o tempo de identificação foi de 36 meses, o número de infecciosos voltou a crescer. Para todos os demais tempos de identificação, a quantidade de infecciosos é decrescente até o final da simulação. Nestes cenários, o tempo de identificação imediato atingiu um número de 4 indivíduos infecciosos e de 163 para o tempo de identificação de 36 meses.

No último caso, $P_{treat} = 0,95$, Figura 10(d), podemos facilmente observar uma grande queda no número de indivíduos infecciosos para todos os tempos de identificação. Assim, no fim da simulação temos 1 indivíduo infeccioso no caso de identificação imediata e 7 para os casos de até 36 meses de identificação. Com esta combinação de parâmetros, no fim das simulações, em todos os casos, a doença foi controlada.

4.1.2 BCG, $\epsilon_v = 0,50$

Continuando a análise dos resultados, passamos a simular cenários em que a imunidade da BCG é de 50% de eficácia ($\epsilon_v = 0,50$). Na Figura 11 temos os gráficos

apresentando os dados obtidos para as probabilidades de tratamento variando entre 25%, 50%, 75% e 95%.

Na Figura 11(a), com $P_{treat} = 0,25$, vemos que para nenhum dos tempos de identificação a doença foi controlada. Contudo, há uma marcante diferença em comparação ao caso da Figura 10(a), no que diz respeito do número de indivíduos infecciosos ao final da simulação. No caso atual, para o tempo de identificação de 36 meses, o máximo é de 4.250 indivíduos infecciosos, já no caso em que a identificação é imediata obtivemos um máximo de 2.154 indivíduos. Embora a forma da curva se mantenha em ambos os casos, atingimos um número de infecciosos que é aproximadamente a metade do obtido na Figura 10(a).

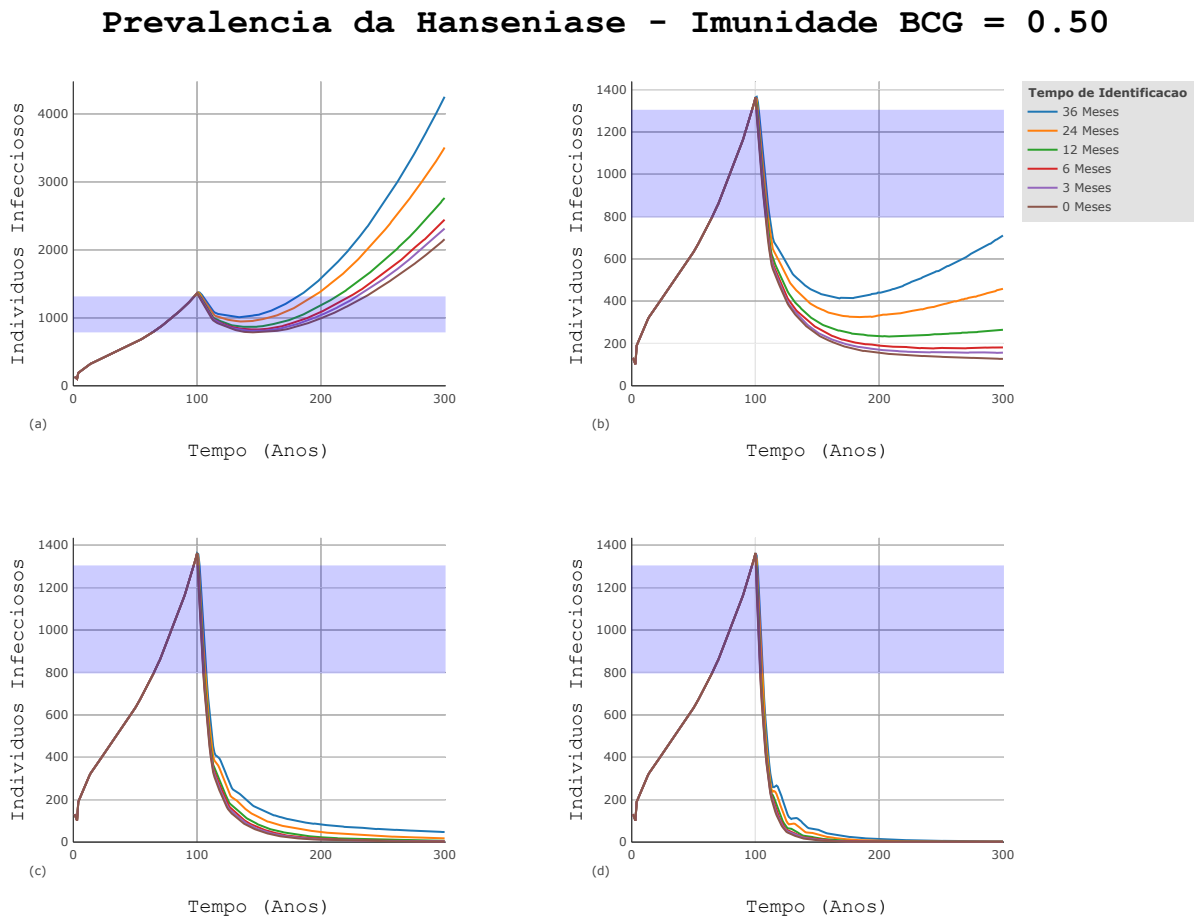


Figura 11 – Prevalência da hanseníase com imunidade conferida pela BCG sendo $\epsilon_v = 0,50$. (a) $P_{treat} = 0,25$; (b) $P_{treat} = 0,50$; (c) $P_{treat} = 0,75$ e; (d) $P_{treat} = 0,95$.

Para $P_{treat} = 0,50$, Figura 11(b), obtivemos um melhor controle da doença para tempos de identificação menores do que 6 meses, sendo que nesses casos, o número de indivíduos infecciosos é continuamente decrescente a partir do início do tratamento. Nos casos em que o tempo de identificação é maior do que 6 meses, o número de indivíduos infecciosos volta a crescer após o início do tratamento, mostrando que a combinação desses

valores de tratamento e BCG não foram eficazes para controlar a doença para esta condição específica de tempo de identificação.

No cenário em que $P_{treat} = 0,75$, Figura 11(c), obtivemos uma sensível melhora em relação ao controle da doença, pois, para este valor de P_{treat} , todos os tempos de identificação levam a um melhor controle da doença. Quantificando, temos 47 indivíduos infecciosos no fim da simulação, para um tempo de identificação de 36 meses e, de 2 indivíduos, no caso de identificação imediata.

Como esperado, para $P_{treat} = 0,95$, Figura 11(d), obtivemos uma grande queda inicial nos números de indivíduos infecciosos e um excelente controle da doença. No fim da simulação, obtivemos uma média de 2 indivíduos infecciosos para *todos* os tempos de identificação.

4.1.3 BCG, $\epsilon_v = 0,99$

Por último, efetuamos a análise das prevalências quando a imunidade conferida pela BCG é de 99% de eficácia ($\epsilon_v = 0,99$). Similar aos casos anteriores, na Figura 12, vemos os gráficos em que são apresentados os dados obtidos nas simulações para probabilidade de tratamento variando entre 25%, 50%, 75% e 95%.

No primeiro caso, $P_{treat} = 0,25$, Figura 12(a), podemos observar que para os tempos de identificação de 3 meses e, também, identificação imediata, embora o número de indivíduos infecciosos continue alta, a taxa de crescimento é negativa. Entretanto, o mesmo comportamento não é observado para os tempos de identificação, pois o número de casos infecciosos volta a crescer.

Quando $P_{treat} = 0,50$, Figura 12(b), podemos observar que houve um controle da doença, pois, após o início do tratamento, não houve aumento no número de indivíduos infecciosos. Assim, ao fim da simulação, temos 56 indivíduos infecciosos para tempo de identificação de 36 meses e 10 indivíduos para identificação imediata.

Ao aumentarmos o valor da probabilidade de tratamento para $P_{treat} = 0,75$, Figura 12(c), vemos um controle total da doença. Deste modo, no fim da simulação, obtivemos 5 indivíduos infecciosos no tempo de identificação de 36 meses e 2 indivíduos quando há identificação imediata.

Por fim, com $P_{treat} = 0,95$, Figura 12(d), observamos uma rápida queda no número de infecciosos e, conseqüentemente, um eficaz controle da doença. Por conta disso, ao fim da simulação, obtivemos, em média, apenas 1 indivíduo infeccioso para todos os tempos de identificação.

Como já mencionado, a OMS [13] propõem uma prevalência de 1/10.000 habitantes para que a hanseníase deixe de ser um problema de saúde pública. Então, daqui em diante,

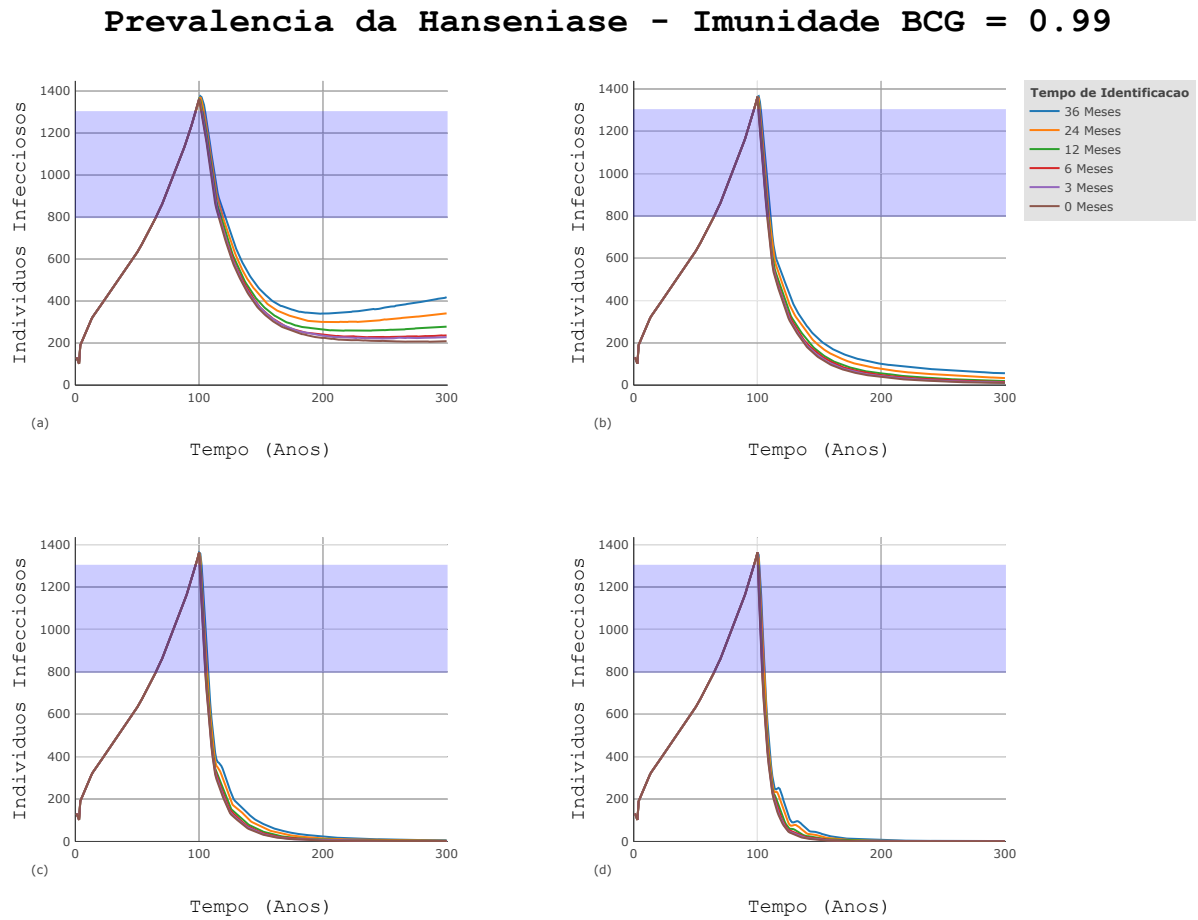


Figura 12 – Prevalência da hanseníase com imunidade conferida pela BCG sendo $\epsilon_v = 0,99$.
 (a) $P_{treat} = 0,25$; (b) $P_{treat} = 0,50$; (c) $P_{treat} = 0,75$ e; (d) $P_{treat} = 0,95$.

iremos nos restringir ao uso de parâmetros em que é possível cumprir essa meta durante a simulação.

Na Figura 13, temos o caso em que a imunidade conferida pela BCG é de $\epsilon_v = 0,0$, a probabilidade de obter tratamento é $P_{treat} = 0,75$ e o eixo vertical dessa figura mostra o número de indivíduos infecciosos por 100.000 habitantes. A faixa azul no gráfico representa a meta estabelecida pela OMS, logo, os dados dentro desta área estão de acordo com esta meta. Nesta simulação, os casos com tempo de identificação de 0, 3 e 6 meses atingem a meta estabelecida. Entretanto, o caso mais rápido de identificação (0 meses), leva 125 anos para atingir a meta, mostrando sua inviabilidade em termos de tempo hábil para o controle da doença. Contudo, esse mesmo caso poderia ser implementado para manter o controle da doença, após a meta ser atingida por outras vias.

Na Figura 14, temos um cenário com a combinação $\epsilon_v = 0,0$ e $P_{treat} = 0,95$, no qual a meta da OMS é alcançada para todos os tempos de identificação. Para o tempo de identificação de 0 meses, ou seja, identificação imediata, a simulação atinge a meta após 48 anos de tratamento, sendo o mais rápido entre todos os demais. Para os tempos de

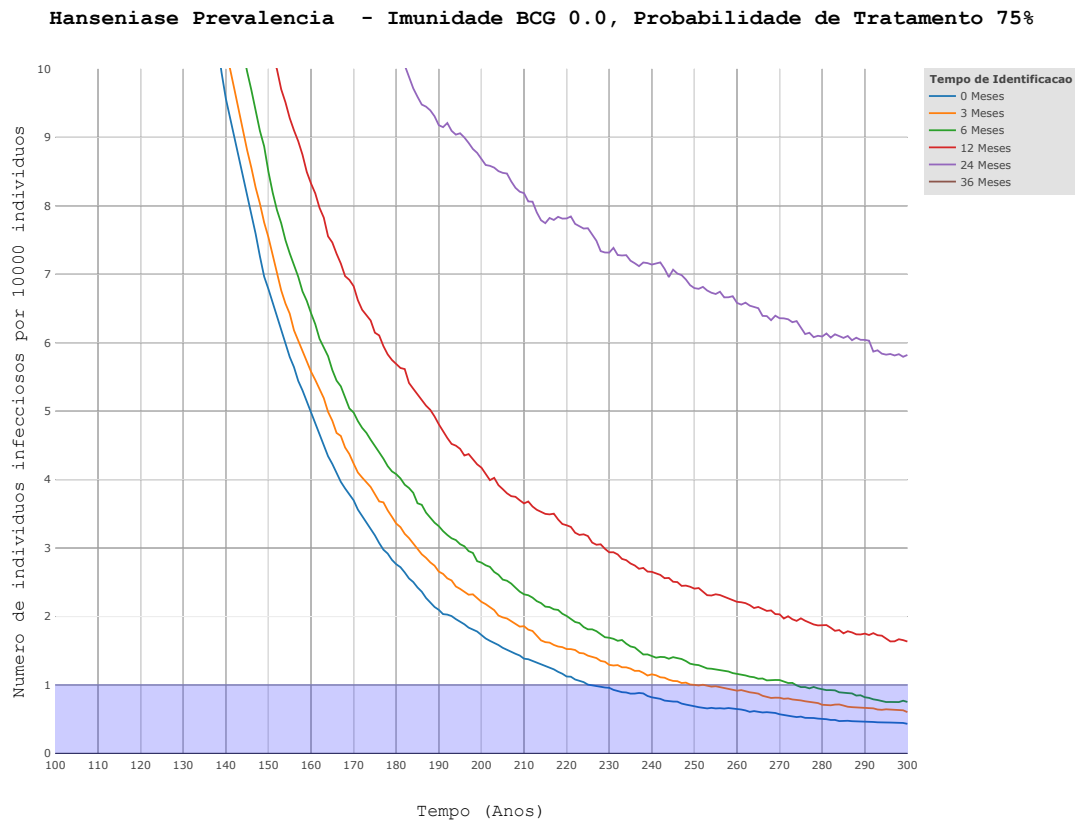


Figura 13 – Prevalência da Hanseníase por 10.000 habitantes com imunidade conferida pela BCG sendo $\epsilon_v = 0,99$ e $P_{treat} = 0,75$.

identificação, 3, 6 e 12 meses, a meta é alcançada uma década após o caso anterior. Por fim, Os demais tempos de identificação só atingem a meta após 100 anos de tratamento.

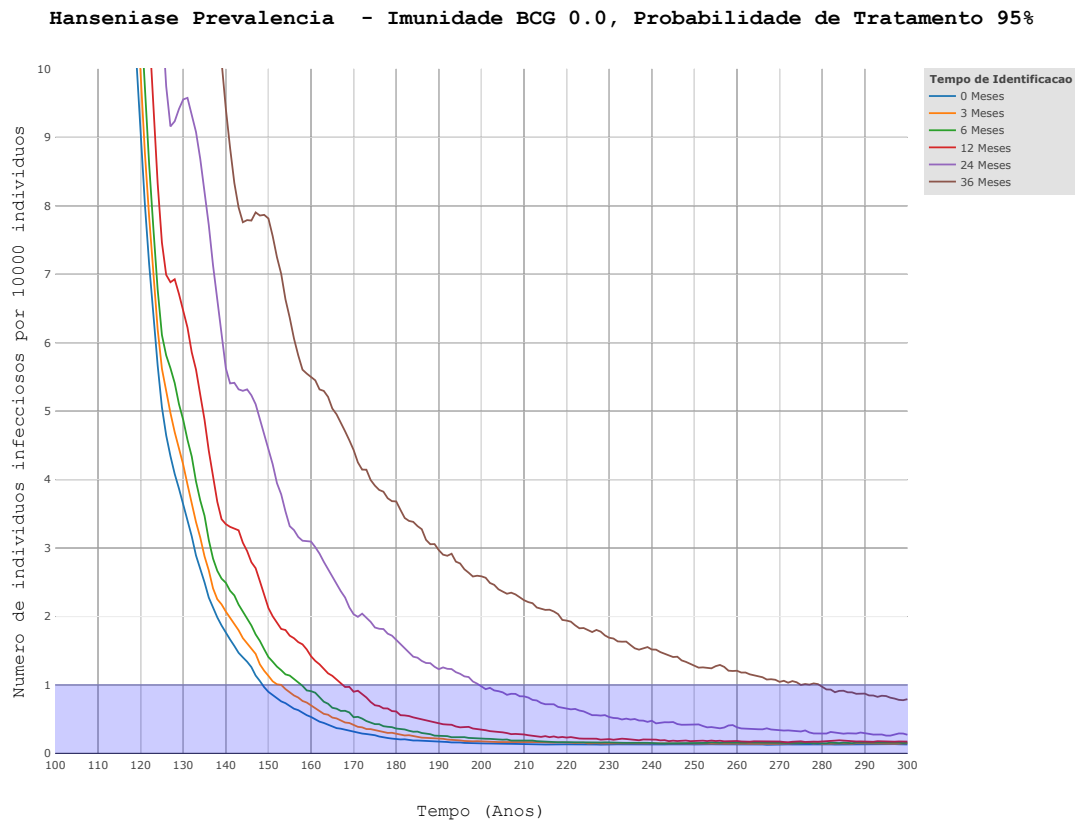


Figura 14 – Prevalência da Hanseníase por 10.000 habitantes com imunidade conferida pela BCG sendo $\epsilon_v = 0,99$ e $P_{treat} = 0,95$.

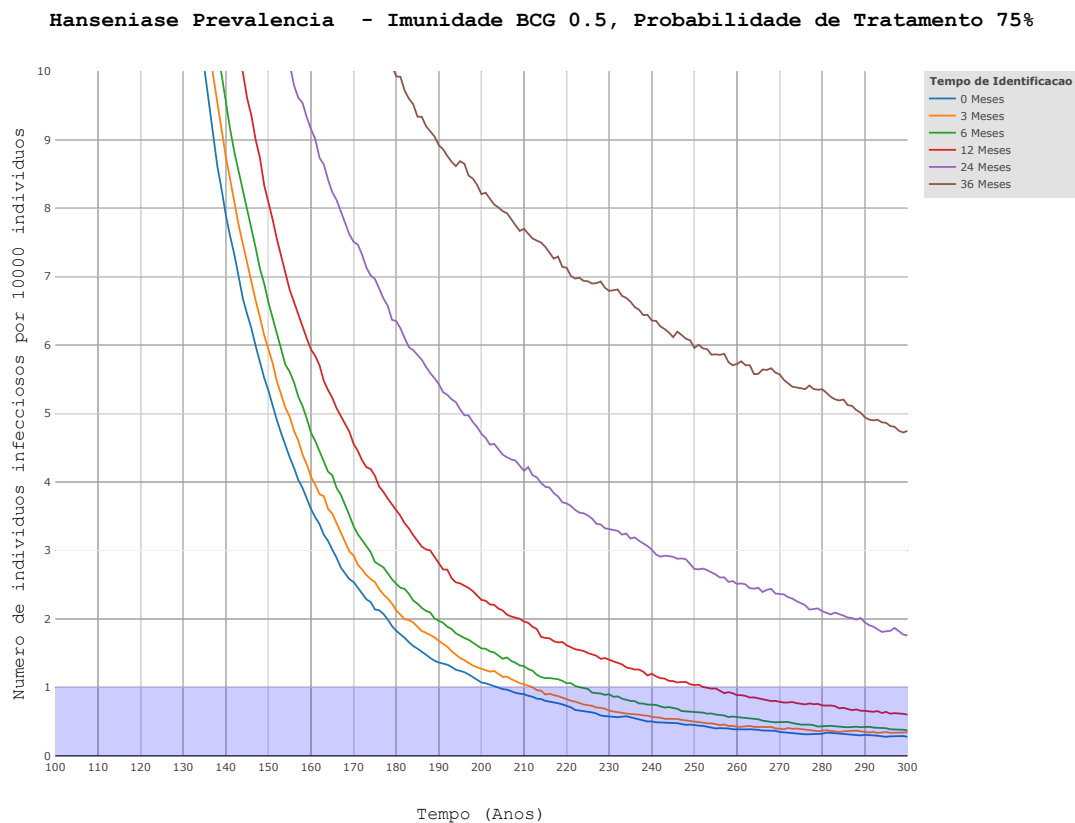


Figura 15 – Prevalência da Hanseníase por 10.000 habitantes com imunidade conferida pela BCG sendo $\epsilon_v = 0,50$ e $P_{treat} = 0,75$.

Na Figura 15, vemos as simulações para $P_{treat} = 0,75$ e $\epsilon_v = 0,5$. Novamente, como no caso anterior de $P_{treat} = 0,75$ (Fig. 13), todas as simulações que atingem a meta proposta pela OMS necessitam de 100 anos de tratamento. E, também, as simulações em que o tempo de identificação são de 24 e 36 meses não atingem a meta desejada.

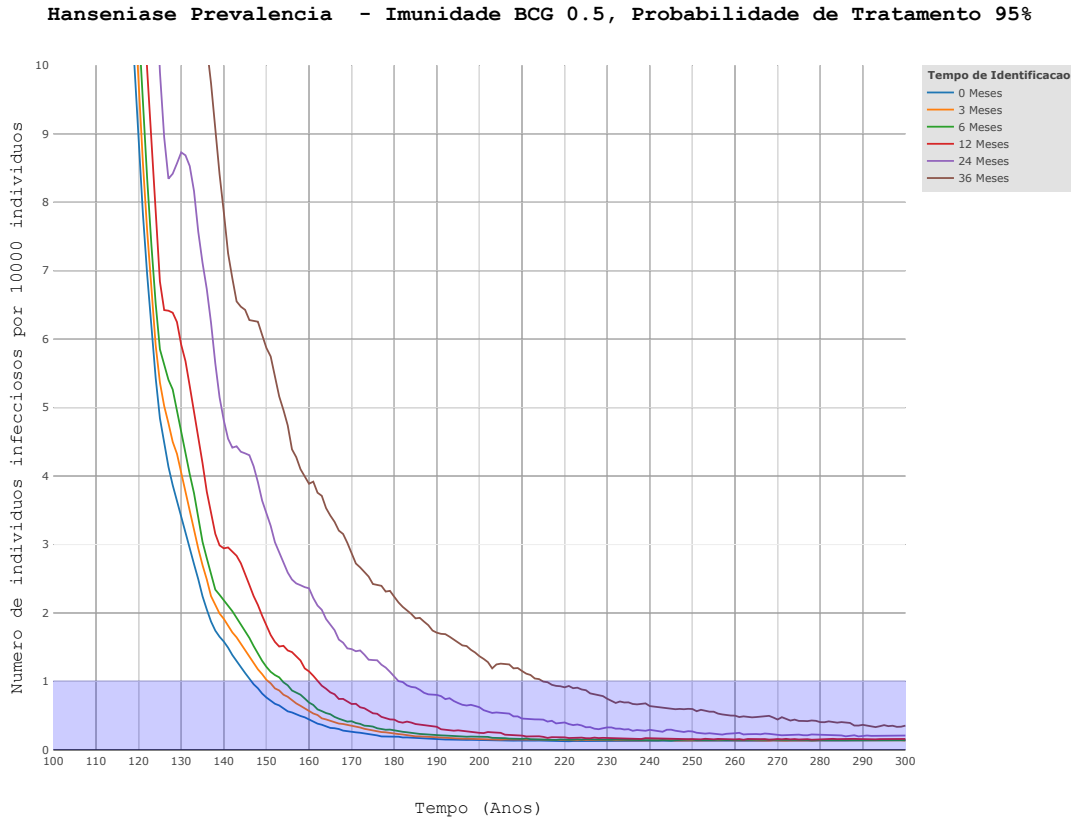


Figura 16 – Prevalência da Hanseníase por 10.000 habitantes com imunidade conferida pela BCG sendo $\epsilon_v = 0,50$ e $P_{treat} = 0,95$.

A análise feita na Figura 16 é para o conjunto de parâmetros $P_{treat} = 0,95$ e $\epsilon_v = 0,5$. Mais uma vez, como no caso anterior de $P_{treat} = 0,95$ (Fig. 15), todas as simulações conseguem atingir a meta estabelecida pela OMS. Porém, nesse cenário, a primeira simulação a atingir a meta, isto é, o tempo de identificação de 0 meses, acontece após 46 anos de tratamento. Por sua vez, as simulações com tempo de identificação de 3 e 6 meses alcançam a meta dentro da primeira década, logo após o caso de identificação imediata. Os demais casos alcançam a meta, somente, após 60 anos de tratamento.

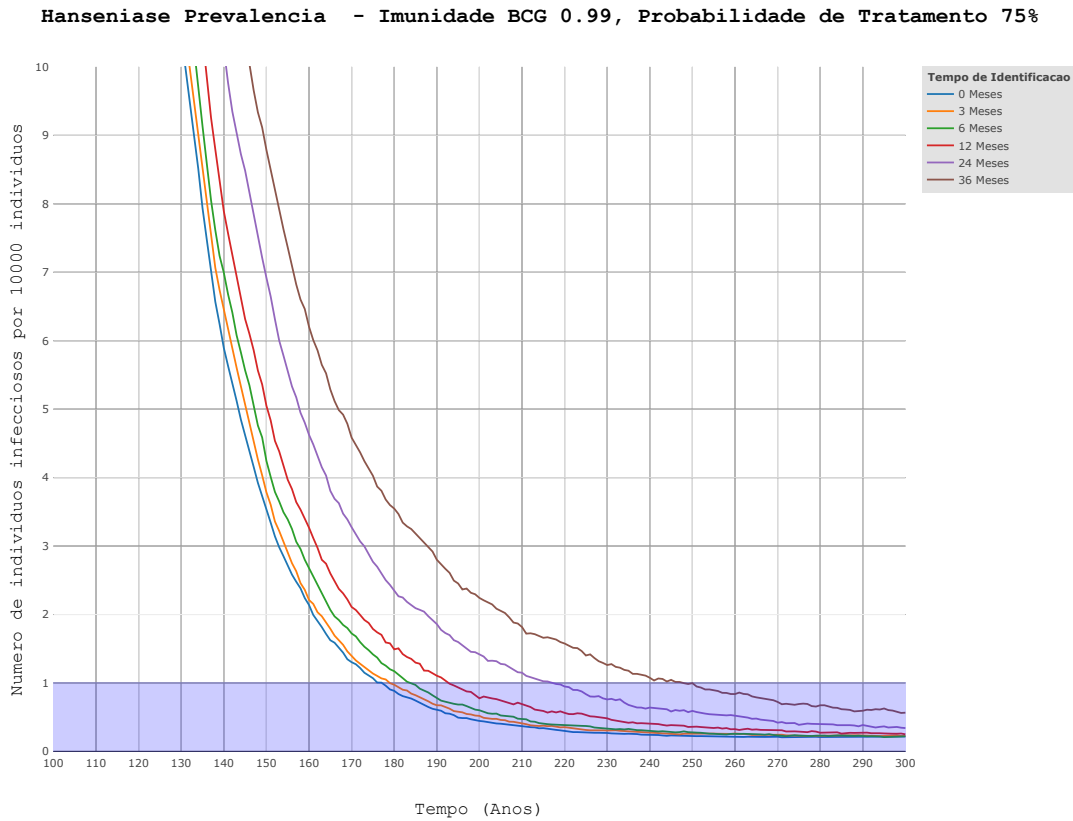


Figura 17 – Prevalência da Hanseníase por 10.000 habitantes com imunidade conferida pela BCG sendo $\epsilon_v = 0,99$ e $P_{treat} = 0,75$.

Na Figura 17, vemos o cenário para $P_{treat} = 0,75$ e $\epsilon_v = 0,99$. Diferentemente dos casos anteriores quando $P_{treat} = 0,75$, neste cenário, todas as simulações atingiram a meta proposta pela OMS. Entretanto, isso só foi possível após 75 anos de tratamento, tornando o caso inviável como medida a ser alcançada a curto ou médio prazos. Contudo, essa combinação de parâmetros pode ser uma opção a ser utilizada, desde a que a meta já tenha sido obtida de outra forma, como prevenção à retomada da doença.

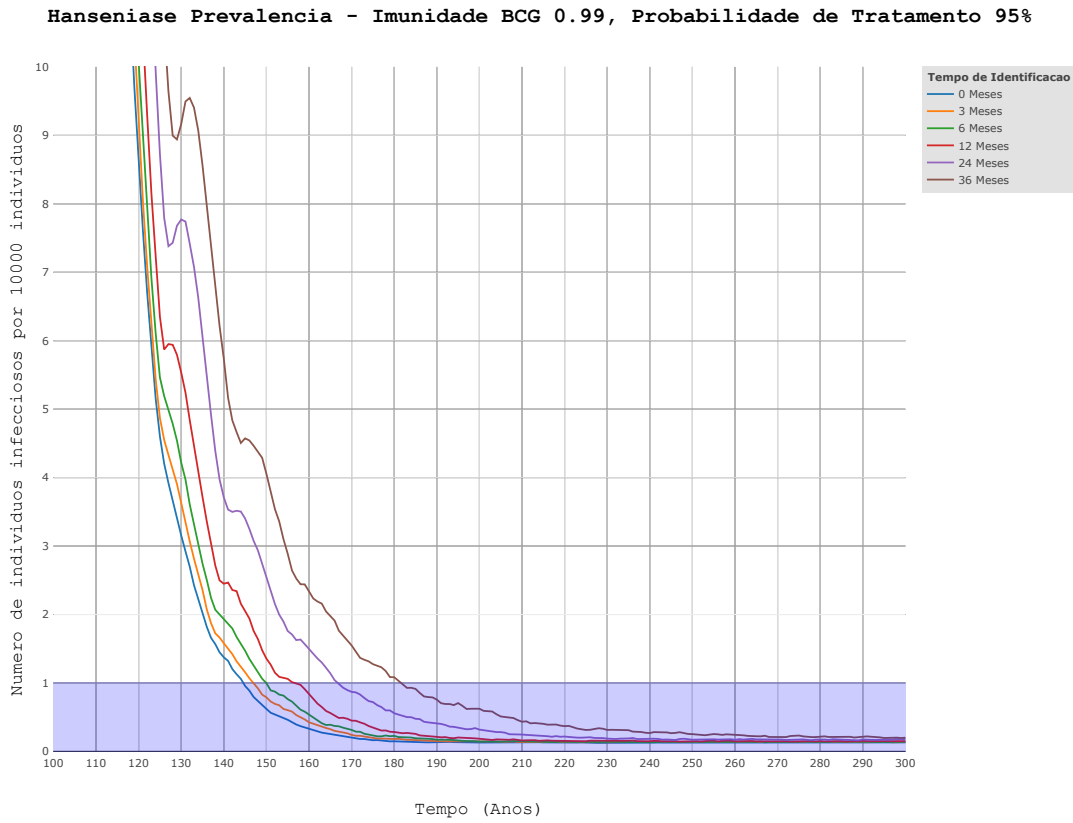


Figura 18 – Prevalência da Hanseníase por 10.000 habitantes com imunidade conferida pela BCG sendo $\epsilon_v = 0,99$ e $P_{treat} = 0,95$.

Por último, na Figura 18, analisamos o caso em que $P_{treat} = 0,95$ e $\epsilon_v = 0,99$. Novamente, como em todos os casos em que $P_{treat} = 0,95$, todas as simulações atingiram a meta estipulada. A primeira delas, como esperado, a de tempo de identificação de 0 meses, após 45 anos de tratamento. Já as simulações com tempo de identificação menor ou igual a 12 meses, todas atingiram a meta antes de 60 anos de tratamento.

Conclusões

Neste trabalho, propomos e implementamos um modelo baseado em agentes para o estudo da transmissão da hanseníase na região Norte do Brasil. Nosso objetivo é de saber, com os recursos médicos disponíveis, como controlar a doença, atingindo a meta proposta pela Organização Mundial de Saúde, ou seja, uma prevalência menor que um indivíduo a cada dez mil habitantes.

A partir das simulações, foi possível verificar que para atingir a meta estipulada para o controle da doença, é necessário tratar no mínimo 95% dos indivíduos infectados. Além disso, fazem-se necessárias campanhas informativas para que as pessoas possam identificar os sinais da doença, o quanto antes, e procurarem tratamento médico.

Concluimos, também, que o tempo necessário até que a doença seja controlada, depende da eficácia da vacina BCG, que, infelizmente, é variável. Contudo, mesmo não sendo uma variável homogênea na população, a qual poderíamos controlar, enfatizamos que a aplicação da BCG é de vital importância para o controle da hanseníase.

Outro ponto a ser ressaltado é o tempo de identificação da doença: quanto menor for este tempo, melhor e mais rápido alcança-se o controle da doença. Entretanto, a identificação imediata é, a princípio, impossível devido a forma como a doença se apresenta. Por essa razão, usaremos como proposta o tempo máximo de 3 meses para a identificação dos sintomas e início de tratamento. Se essa condição for lavada a cabo, concluimos que é necessário um tempo máximo de 53 anos e um mínimo de 48 anos para atingir a meta estabelecida pela OMS. Desse modo, a hanseníase não seria mais endêmica no Norte do Brasil e, também, deixaria de ser um problema de saúde pública.

Por fim, uma maneira de acelerar o controle desta enfermidade, que pode ser implementado em um trabalho futuro, seria a implementação da técnica de rastreio de contato nos indivíduos infecciosos (*contact tracing*). Essa técnica consiste em registrar a pessoas no estado ativo da doença e, também, todos aqueles com quem ela teve contato. Assim, os susceptíveis que tiveram contato com a pessoa já doente, receberiam uma medicação que aumentaria sua imunidade. Mas, se mesmo assim a doença seja ativada, esta pessoas seria colocado em tratamento, imediatamente. Com isso, é possível que a meta estipulada pela OMS seja atingida em um tempo menor que o previsto pelo modelo implementado neste trabalho.

Referências

- 1 BIBLIOTECA Virtual em saúde Hanseníase. Disponível em: <<https://hansen.bvs.br>>. Acesso em: 04 Abril 2021.
- 2 GUIA para o Controle da Hanseníase. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_de_hanseniase.pdf>. Acesso em: 04 Abril 2021.
- 3 BORENSTEIN, M. S. A. et al. Hanseníase: estigma e preconceito vivenciados por pacientes institucionalizados em Santa Catarina (1940-1960). *Revista Brasileira de Enfermagem*, scielo, v. 61, p. 708 – 712, 11 2008. ISSN 0034-7167. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672008000700009&nrm=iso>.
- 4 SCOLLARD, D. M. et al. The continuing challenges of leprosy. *Clinical Microbiology Reviews*, American Society for Microbiology Journals, v. 19, n. 2, p. 338–381, 2006. ISSN 0893-8512. Disponível em: <<https://cmr.asm.org/content/19/2/338>>.
- 5 FEENY, P. et al. The fight against leprosy. *The Fight against Leprosy.*, London: Elek Books Ltd., 2, All Saints Street, NI, 1964.
- 6 BOLETIM Epidemiológico - Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/boletim-epidemiologico-hanseniase-2021>>. Acesso em: 03 Fevereiro 2021.
- 7 BONABEAU, E. Agent-based modeling: Methods and techniques for simulating human systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Academy of Sciences, v. 99, n. suppl 3, p. 7280–7287, 2002. ISSN 0027-8424. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/99/suppl_3/7280>.
- 8 ALLEN, L. et al. *Mathematical Epidemiology*. Springer Berlin Heidelberg, 2008. (Lecture Notes in Mathematics). ISBN 9783540789109. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=gCP5l1a22rQC>>.
- 9 MANICKAM, P. e. a. International open trial of uniform multidrug therapy regimen for leprosy patients: Findings & implications for national leprosy programmes. *The Indian Journal of Medical Research*, v. 144, n. 4, p. 525–535, 2016.
- 10 LEPROSY. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leprosy>>. Acesso em: 23 Agosto 2019.
- 11 HANSENÍASE - Manual MSD (Versão para Profissionais de Saúde). Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/doencas-infecciosas/micobacterias/hanseniase>>. Acesso em: 23 Novembro 2020.
- 12 WHO - Leprosy (Hansen's disease). Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/leprosy#tab=tab_1>. Acesso em: 20 Novembro 2020.
- 13 GUIDE to Eliminate Leprosy as a Public Health Problem - World Health Organization. Disponível em: <https://www.who.int/lep/resources/Guide_Int_E.pdf?ua=1>. Acesso em: 23 Novembro 2020.

- 14 DUARTE-CUNHA GERALDO MARCELO DA CUNHA, R. S.-S. M. Geographical heterogeneity in the analysis of factors associated with leprosy in an endemic area of brazil: are we eliminating the disease? *BMC Infectious Diseases*, 2015.
- 15 VYNNYCKY, E.; WHITE, R. *An Introduction to Infectious Disease Modelling*. OUP Oxford, 2010. ISBN 9780198565765. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=QNfqaXWL94IC>>.
- 16 SINOPSE do Censo demográfico 2010. Disponível em: <<https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?dados=12>>. Acesso em: 02 Abril 2018.
- 17 SMITH, R. L. Proposing a compartmental model for leprosy and parameterizing using regional incidence in Brazil. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 2016.

Anexos

ANEXO A – Estrutura do Programa

O programa foi escrito em linguagem C, e tem a seguinte estrutura, de modo simplificado.

Listing A.1 – Estrutura do programa principal, já incluindo as funções.label

```

1
2  Inicializa as variáveis de estatísticas
3  Inicia o loop de simulações variando de 0 a MAXSIM
4  {
5      Inicializa a semente do gerador aleatório
6      Define todos os indivíduos da rede como susceptível
7      Distribui as idades aleatoriamente de acordo com a referência
8      Distribui a doença aleatoriamente na forma de LatentP ou
        LatentM
9      Inicializa o temporizador de dia e ano
10     Inicializa o loop de tempo do dia 0 até o dia MAXTIME
11     {
12         Executa as condições periódicos de contorno
13         Verifica se chegou na data de inicio de tratamento
14             Caso Negativo define as variáveis para zero
15             Caso Positivo ativa as condições de tratamento
16         Inicia o loop que corre a rede Indivíduo por Indivíduo
17         Testa em qual caso o individuo se encontra e executa:
18         {
19
20             Susceptivel: Define o swap como susceptível
21
22             LatentP; Se o tempo no estágio for menor que o tempo
                de desenvolvimento da doença então incrementamos
                o tempo no estágio e definimos o swap como
                LatentP. Caso contrario define o swap como
                InfectiousP
23
24             LatentM; Se o tempo no estágio for menor que o tempo
                de desenvolvimento da doença então incrementamos
                o tempo no estágio e definimos o swap como
                LatentM. Caso contrario define o swap como
                InfectiousM
25

```

```
26 InfectiousP; Checa se o individuo infectou alguem na
    vizinhanca e se um individuo for infectado o swap
    recebe LatentP. Logo apos se as variaveis de
    tratamento estiverem ativados. Se a probabilidade
    bater a probabilidade de tratamento entao o swap
    vira InfectiousP_Identified
27
28 InfectiousP_Identified; Checa se o individuo
    infectou alguem na vizinhanca e se um individuo
    for infectado o swap recebe LatentP. Checa se o
    tempo no estagio atingiu o tempo maximo de
    identificacao, caso positivo o swap recebe
    InfectiousP_UnderTreatment, caso negativo e
    atualizado e tempo no estagio e o swap recebe
    InfectiousP_Identified
29
30 InfectiousP_UnderTreatment; Os individuos nesse
    estagio deixam de transmitir a doenca. Checa se o
    tempo no estagio bateu o tempo total de
    tratamento, caso negativo incrementa o tempo no
    estagio, caso positivo testa se a probabilidade
    gerada esta dentro da probabilidade de
    tratamento, caso positivo o swap recebe
    RecoveredLatent_P, caso negativo ele retorna ao
    caso infeccioso
31
32 InfectiousM; Checa se o individuo infectou alguem na
    vizinhanca e se um individuo for infectado o swap
    recebe LatentM. Logo apos se as variaveis de
    tratamento estiverem ativados. Se a probabilidade
    bater a probabilidade de tratamento entao o swap
    vira InfectiousM_Identified
33
34 InfectiousM_Identified; Checa se o individuo
    infectou alguem na vizinhanca e se um individuo
    for infectado o swap recebe LatentM. Checa se o
    tempo no estagio atingiu o tempo maximo de
    identificacao, caso positivo o swap recebe
    InfectiousM_UnderTreatment, caso negativo e
    atualizado e tempo no estagio e o swap recebe
    InfectiousM_Identified
35
```

```
36      InfectiousM_UnderTreatment; Os indivíduos nesse
      estágio deixam de transmitir a doença. Checa se o
      tempo no estagio bateu o tempo total de
      tratamento, caso negativo incrementa o tempo no
      estagio, caso positivo testa se a probabilidade
      gerada está dentro da probabilidade de
      tratamento, caso positivo o swap recebe
      RecoveredLatent_M, caso negativo ele retorna ao
      caso infeccioso
37
38      RecoveredLatent_P; Define o swap como
      RecoveredLatent_P
39
40      RecoveredLatent_M; Define o swap como
      RecoveredLatent_M
41
42  }
43  Defina o estado de suade do indivíduo = swap.
44  Incrementa o contador de dias
45  Testa a probabilidade de morte de todos os indivíduos,
      se o indivíduo morrer seta um novo indivíduos
      susceptível no lugar
46  Se o tratamento estiver iniciado aplica a BCG em todos
      os indivíduos menores de 6 anos
47  Se o dia finalizar o ano então é colhido os dados
      estatísticos
48  }Se o contador de tempo chegar no MAXTIME finaliza a
      simulação
49  Salva as variáveis de Simulação.
50  }Se o numero de simulações atingir o numero máximo de simulações
      finaliza o loop
51  Salva os dados estatísticos
52  Fim.
```

Todas as escolhas foram feitas aleatoriamente usando o gerador de número aleatórios feitos no código. Além disso, todas as simulações foram realizadas no Cluster INCTSC localizado no Instituto de Ciências Exatas - UFF. Uma simulação demora em média 6 dias para ser executado em serial no Cluster.

O código principal está disponível em um repositório público no GitHub, que pode ser acessado por :<github.com/MatheusElis/LeprosyModel>. Além do código estão disponíveis os dados obtidos nas simulações e os gráficos que não foram utilizados no texto.