

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS / FACULDADE DE ENGENHARIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM  
COMPUTACIONAL

Vinícius Clemente Varella

Modelagem Computacional Espaço-Temporal da Disseminação da  
Hanseníase

Juiz de Fora

2019



Vinicius Clemente Varella

**Modelagem Computacional Espaço-Temporal da Disseminação da  
Hanseníase**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Modelagem Computacional. Área de concentração: Modelagem Computacional

Orientador: Prof. D.Sc. Marcelo Lobosco

Coorientador: Prof. D.Sc. Rodrigo Weber dos Santos

Juiz de Fora

2019

Ficha catalográfica elaborada através do Modelo Latex do CDC da UFJF  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Varella, Vinícius Clemente.

Modelagem Computacional Espaço-Temporal da Disseminação da Hanseníase / Vinícius Clemente Varella. – 2019.

94 f. : il.

Orientador: Marcelo Lobosco

Coorientador: Rodrigo Weber dos Santos

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas / Faculdade de Engenharia. Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional, 2019.

1. Modelagem computacional. 2. Modelo compartimental 3. Epidemiologia. I. Lobosco, Marcelo, orient. II. Santos, Rodrigo Weber dos, coorient. III. Título.

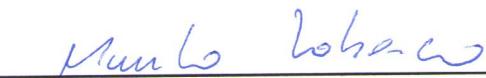
Vinícius Clemente Varella

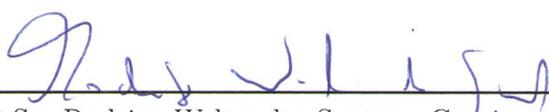
**Modelagem Computacional Espaço-Temporal da Disseminação da Hanseníase**

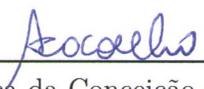
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Modelagem Computacional. Área de concentração: Modelagem Computacional

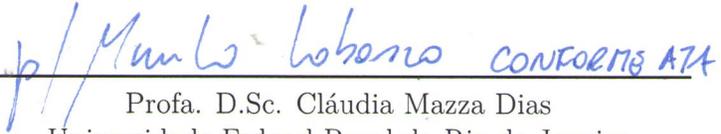
Aprovada em 15 de Outubro de 2019.

**BANCA EXAMINADORA**

  
\_\_\_\_\_  
Prof. D.Sc. Marcelo Lobosco - Orientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora

  
\_\_\_\_\_  
Prof. D.Sc. Rodrigo Weber dos Santos - Coorientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora

  
\_\_\_\_\_  
Profa. D.Sc. Angélica da Conceição Oliveira Coelho  
Universidade Federal de Juiz de Fora

  
\_\_\_\_\_  
Prof. D.Sc. Cláudia Mazza Dias  
Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro



## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à UFJF e à CAPES, pela oportunidade e financiamento por todo o período do mestrado.

Aos meus pais, pelo incentivo, pelo investimento na minha educação e pela a estrutura fornecida por todos esses anos de vida acadêmica.

Aos professores Marcelo Lobosco e Rodrigo Weber, orientadores, pelos conhecimentos compartilhados, suporte, paciência, boa vontade e pela orientação.

À professora Angélica da Conceição Oliveira Coelho Fabri, pela contribuição na obtenção do banco de dados e pela disponibilidade ao compartilhar os conhecimentos sobre a doença.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional (PGMC), que me prestaram seus ensinamentos com competência.

A todos os amigos do PGMC, em especial Taís, Denner, Elias, Leonardo, Pedro e Cleiston, por fazerem deste um ambiente agradável e divertido e por todas as conversas, risadas, distrações e aprendizados.



## RESUMO

A Hanseníase, também conhecida como doença de Hansen ou Lepra, é uma doença infectocontagiosa que afeta principalmente a pele e os nervos periféricos, podendo, em alguns casos, levar a incapacidade física permanente. O agente causador da doença é a bactéria *Mycobacterium leprae*. Apesar da redução do número de casos em todo o mundo, a doença continua sendo uma preocupação global de saúde pública, especialmente em alguns países, como o Brasil, que ainda não atingiram as metas estabelecidas para redução no número de casos. Este trabalho tem por objetivo reproduzir, com o uso de ferramentas matemático-computacionais, a disseminação dos casos de Hanseníase em um domínio bidimensional, utilizando para este propósito o modelo compartimental SIR. Neste modelo os compartimentos representam os grupos de indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados. Na modelagem o compartimento de indivíduos suscetíveis comporta as pessoas vulneráveis ao contágio e a população resistente ao bacilo, enquanto o compartimento dos indivíduos infectados não faz distinção em relação a classificação da doença, assumindo a simplificação de que todos os doentes possuem a mesma capacidade de transmissão. O modelo espaço-temporal foi solucionado computacionalmente usando duas abordagens distintas. A primeira abordagem foi a resolução determinística do sistema de equações associado ao modelo SIR através do método das diferenças finitas. Na segunda abordagem empregou-se o algoritmo de Gillespie para resolver o mesmo sistema de equações de modo estocástico. Os resultados obtidos por ambas abordagens foram então comparados, para fins de validação, com o banco de dados de registros de saúde pública da cidade de Juiz de Fora, Brasil, que mantêm o histórico do número de casos de Hanseníase notificados ao longo do tempo.

Palavras-chave: Hanseníase. Modelagem computacional. Epidemiologia. Modelo SIR. Algoritmo de Gillespie.



## ABSTRACT

Leprosy, also known as Hansen's disease, is an infectious disease that mainly affects the skin and peripheral nerves and can cause permanent physical disabilities. The causative agent of the disease is the bacterium *Mycobacterium leprae*. Despite of the decrease in the number of leprosy cases in the world, the disease remains a global public concern, specially in some countries, such as Brazil, which did not achieve its reduction goal. This work aims to reproduce, using mathematical-computacional tools, the spread of leprosy cases in a two-dimensional domain, using for this purpose a compartmental SIR model. In SIR, compartments represent the groups of susceptible, infected and recovered individuals. In the model, the susceptible compartment is characterized by all individuals who are susceptible to the contagion of the disease or those who are bacillus resistant. The infected compartment is composed by all the infected individuals without, for simplification purposes, making differentiation between paucibacilar and multibacilar individuals. The spatio-temporal model was computationally solved using two distinct approaches. The first approach solved, in a deterministic way, the SIR system of equations using the finite difference method. The second approach solved the same system of equation in a stochastic way using for this purpose the Gillespie algorithm. The results were compared to, for validation purposes, the public health records database of Juiz de Fora, Brazil, which keeps the total number of leprosy cases in the city along time.

Keywords: Leprosy. Computational modeling. Epidemiology. SIR model. Gillespie's algorithm.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Número de novos casos de hanseníase no mundo, no intervalo de 2005-2017. . . . .	22
Figura 2 – Taxas de prevalência da hanseníase no Brasil de 1990-2018. . . . .	24
Figura 3 – <i>Mycobacterium leprae</i> fotografada por Steve Gschmeissner. . . . .	31
Figura 4 – Lesões na pele causadas pela hanseníase. . . . .	32
Figura 5 – Uma das consequências das lesões nos nervos. . . . .	32
Figura 6 – Estrutura de um neurônio. . . . .	33
Figura 7 – Casos de hanseníase na região urbana de Juiz de Fora, MG, no período de 1995-2018. . . . .	37
Figura 8 – Modelo SIR (Suscetível, Infectado, Recuperado) . . . . .	37
Figura 9 – Variação do modelo SIR para simular as infecções da Cólera. . . . .	40
Figura 10 – Ajuste do crescimento populacional de Juiz de Fora por uma curva linear. . . . .	49
Figura 11 – Série temporal dos casos de hanseníase em Juiz de Fora de 1995 a 2018. Em verde a curva de recuperados (R) e em vermelho a curva de infectados, considerando (I+PO) e não considerando (I) a prevalência oculta, estimada em 60%. . . . .	50
Figura 12 – Comparação das soluções estocásticas (Gillespie) e determinísticas com os dados reais, para as populações de infectados e recuperados do modelo zero-dimensional. A solução estocástica é representada pela média aritmética de 50 execuções. I representa a população infectada e R a recuperada. . . . .	52
Figura 13 – Resultado de 50 simulações com o algoritmo estocástico de Gillespie. Cada linha representa o resultado de uma simulação distinta. As linhas verdes representam os recuperados, e as linhas vermelhas os infectados. A linha mais grossa representa a média das múltiplas execuções estocásticas. . . . .	52
Figura 14 – Comportamento da taxa de infecção $\beta(t)$ durante 600 meses, considerando $\alpha = 1$ . No modelo o t inicia em $t = 11$ porque o ano 1995 ( $t=0$ a $t=11$ ) foi utilizado como condição inicial. . . . .	53
Figura 15 – Em vermelho, a malha a ser usada nas simulações para representar a cidade de Juiz de Fora. A malha possui $20 \times 20$ <i>voxels</i> . . . . .	54
Figura 16 – À esquerda, o georreferenciamento dos casos paucibacilares; à direita, multibacilares. . . . .	55

Figura 17 – Associação de casos em que a região urbana engloba mais do que um <i>voxel</i> . Estes casos podem ser associados a qualquer um dos <i>voxels</i> sobrepostos pela RU, porém existe maior probabilidade de ser associado ao <i>voxel</i> que mais abrange a região urbana. . . . .	55
Figura 18 – Mapa da população de Juiz de Fora por RU no ano de 2000. . . . .	56
Figura 19 – Possibilidades de difusão, a partir do elemento central, em uma malha de elementos retangulares. . . . .	58
Figura 20 – Malha correspondente à prevalência das RUs. . . . .	60
Figura 21 – Rodovias que cortam Juiz de Fora (esquerda) e a malha correspondente (direita). . . . .	62
Figura 22 – Soluções temporais determinística e estocásticas do modelo espacial correspondente ao cenário 1 (C1). 50 simulações estocásticas foram feitas para calcular as médias de indivíduos infectados e recuperados denotada respectivamente por I-Media e R-Media. A curva de infectados considera uma prevalência oculta (PO) de 60%. R-determinístico e I-determinístico mostram as soluções de R e I respectivamente obtidas pelo algoritmo determinista. . . . .	66
Figura 23 – Solução espacial determinística comparada com as médias, em intervalos de 5 anos, dos casos reais de infecção, para o cenário 1. . . . .	67
Figura 24 – Regiões de Juiz de Fora. Em vermelho estão destacadas as principais zonas de infecção identificadas no banco de dado SINAN. São elas: a) Zona Norte (noroeste), b) bairro Filgueiras (nordeste), e c) Centro e arredores. . . . .	68
Figura 25 – Atribuição de prevalência oculta por média. Na figura, em vermelho está o <i>voxel</i> com a prevalência a ser calculada e em laranja os <i>voxels</i> vizinhos que interferirão no cálculo. Esta abordagem foi nomeada “média dos 9” por envolver 9 <i>voxels</i> nos cálculos. . . . .	68
Figura 26 – Soluções temporais determinística e estocástica do modelo espacial correspondente ao cenário 2 (C2) comparada aos dados reais temporais. 50 simulações estocásticas foram feitas para calcular as respectivas médias de pessoas recuperadas e infectadas denotadas por I-Média e R-Média. A curva de infectados considera uma prevalência oculta (PO) de 60%. R-determinístico e I-determinístico mostram as soluções de R e I respectivamente obtidas pelo algoritmo determinista. . . . .	69
Figura 27 – Solução espacial determinística comparada com as médias, em intervalos de 5 anos, dos casos reais de infecção, para o cenário 2. . . . .	71
Figura 28 – Soluções espaciais de três simulações estocásticas comparadas com as soluções reais em 31 de Janeiro de 2000 e 2005. . . . .	72

Figura 29 – Soluções espaciais de três simulações estocásticas comparadas com as soluções reais em 31 de Janeiro de 2015. . . . .	73
Figura 30 – Soluções temporais determinísticas e estocásticas do modelo espacial para o cenário 3 (C3). Na legenda, I-Real + PO e R-Real representam o número de infectados, acrescidos de 60% de casos estimados de prevalência oculta, e de recuperados, respectivamente; I-determinístico e R-determinístico representam o número de infectados e recuperados, respectivamente, simulados pelo método determinístico; e R-Média e I-Média representam, respectivamente, o valor médio observado nas simulações estocásticas. . . . .	74
Figura 31 – Solução espacial determinista comparada com as médias das soluções reais a cada 5 anos. . . . .	75
Figura 32 – Soluções espaciais estocásticas comparadas com os dados reais em 31 de Janeiro de 2000, 2010. Cada linha apresenta a situação real e as soluções estocásticas para cada instante de tempo. . . . .	76
Figura 33 – Soluções espaciais estocásticas comparadas com os dados reais em 31 de Janeiro de 2015. . . . .	77
Figura 34 – CFD do instante de encerramento de 60 simulações estocásticas do algoritmo de Gillespie de 1996 a 2045 (600 meses). Em 51,66% das simulação a doença foi erradicada até 2045 . . . . .	79
Figura 35 – 50 simulações estocásticas e a respectiva média de 1996 até 2045 (I-Media). O gráfico mostra somente as curvas correspondentes aos indivíduos infecção e compara com os dados reais (I-real) acrescidos de uma prevalência oculta(PO) de 60%. . . . .	80
Figura 36 – Resultado de duas simulações estocásticas para os anos 2025, 2030 e 2035 supondo 55 infectados no centro da cidade. Cada linha representa um ano. . . . .	81
Figura 37 – Resultado de duas simulações estocásticas para os anos 2025 (primeira linha) e 2030 (segunda linha) supondo 55 infectados na zona norte da cidade. . . . .	82
Figura 38 – Médias de 30 simulações considerando a infecção englobada na região central (cima) e na zona norte (baixo). . . . .	83
Figura 39 – Resultado temporal de 30 simulações considerando a população de indivíduos infectados igualmente distribuída entre os <i>voxels</i> do domínio	83



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Exemplo de parte do banco de dados de registro de casos de hanse- nÍase . . . . .	36
Tabela 2	– Tabela relacionada ao <i>shapefile</i> da base cartogrÁfica das Regiões Urbanas de Juiz de Fora. Existem outros parÁmetros calculados pelo <i>software</i> , como Área e ID do respectivo polígono (Região Urbana), que foram omitidos. . . . .	36
Tabela 3	– Estimativa de prevalência oculta calculada com os dados da cidade de Juiz de Fora. . . . .	50
Tabela 4	– Erro para o primeiro cenÁrio (C1) considerado. O primeiro cenÁrio representa o modelo apresentado na Seção 3.3, onde considera-se taxas de infecção e difusão homogêneas. . . . .	65
Tabela 5	– Erro para o primeiro cenÁrio (C1) e segundo (C2) cenÁrios considerados. O segundo cenÁrio representa o modelo apresentado na Seção 3.4, onde considera-se a taxa de infecção heterogênea e de difusão homogênea. . . . .	69
Tabela 6	– Impacto da variação da taxa de difusão no erro. São avaliadas taxas de difusão 3×, 5× e 10× maiores nos <i>voxels</i> cortados por rodovias, quando comparadas com a difusão dos não cortados. . . . .	70



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
DCC	Departamento de Ciência da Computação
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
PGMC	Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional
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
SIS	Suscetível Infectado Suscetível
EDO	Equação Diferencial Ordinária
EDP	Equação Diferencial Parcial
ONU	Organização das Nações Unidas
RU	Região Urbana
SSA	<i>Stochastic Simulation Algorithm</i>



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO . . . . .</b>	<b>21</b>
1.1	Objetivo . . . . .	23
1.2	Justificativa . . . . .	23
1.3	Métodos . . . . .	25
1.4	Revisão Bibliográfica . . . . .	26
1.4.1	Modelos Temporais . . . . .	26
1.4.2	Modelos Espaciais . . . . .	28
1.5	Organização . . . . .	29
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA . . . . .</b>	<b>31</b>
2.1	Hanseníase . . . . .	31
2.2	Geoprocessamento . . . . .	35
2.3	Modelos Compartimentais . . . . .	36
2.3.1	Modelo Espacial . . . . .	40
2.4	Resolução Computacional . . . . .	42
2.4.1	Método das Diferenças Finitas . . . . .	42
2.4.2	Algoritmo de Gillespie . . . . .	43
<b>3</b>	<b>MODELAGEM MATEMÁTICO-COMPUTACIONAL DA DIS-</b>	
	<b>SEMINAÇÃO DA HANSENÍASE . . . . .</b>	<b>47</b>
3.1	Materiais . . . . .	48
3.2	Modelagem Temporal . . . . .	50
3.3	Modelagem Espaço-Temporal . . . . .	53
3.3.1	Geoprocessamento . . . . .	54
3.3.2	Método Determinístico . . . . .	56
3.3.3	Algoritmo de Gillespie . . . . .	58
3.4	Taxas de Infecção Heterogêneas . . . . .	59
3.5	Difusão Heterogênea . . . . .	61
3.6	Ajuste de parâmetros . . . . .	62
<b>4</b>	<b>SIMULAÇÕES E RESULTADOS . . . . .</b>	<b>65</b>
4.1	Taxas de Infecção e Difusão Homogêneas . . . . .	65
4.2	Taxa de Infecção Heterogênea e Difusão Homogênea . . . . .	66
4.3	Taxas de Infecção e de Difusão Heterogêneas . . . . .	70
4.4	Função de Distribuição Acumulada . . . . .	78
4.5	Impacto da Difusão . . . . .	79
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS . . . . .</b>	<b>85</b>
<b>6</b>	<b>ANEXOS . . . . .</b>	<b>87</b>
	<b>REFERÊNCIAS . . . . .</b>	<b>91</b>



## 1 INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa em que o agente etiológico é a bactéria *Mycobacterium leprae*. A doença afeta principalmente a pele e os nervos periféricos, podendo causar incapacidades físicas que em alguns casos são permanentes ou corrigidas somente através de cirurgias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

É um mal que aflige a população humana há milhares de anos. Alguns estudos encontraram evidências desta doença, antigamente conhecida como Lepra, no milênio 4 a.C. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1960). Narrativas religiosas também faziam referências aos leprosos. No Velho Testamento a doença é citada como punição divina e no Novo Testamento a sua cura aparece como um dos milagres de Jesus Cristo. Entretanto, é impossível afirmar com certeza que tais relatos históricos de fato se tratam de casos de hanseníase, visto que a doença muitas vezes era confundida, por falta de conhecimentos técnicos, com outras doenças de pele ou venéreas (CAVALIERE, 2011).

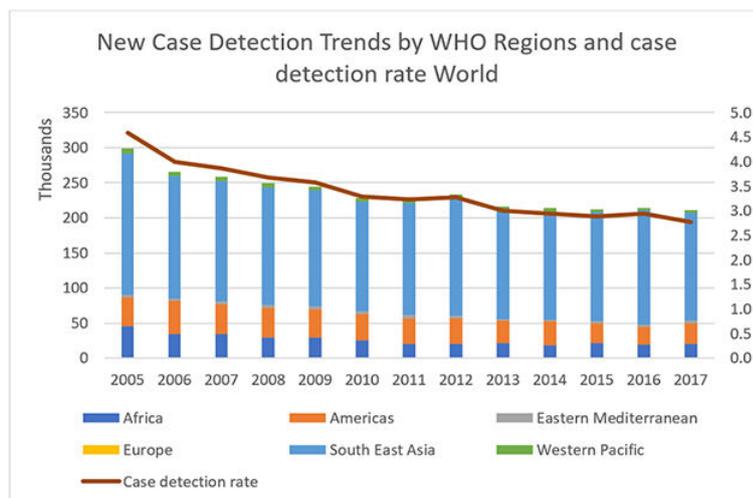
Cercada de preconceito, durante muito tempo o “tratamento” consistia na segregação dos infectados. Na França, o rei Carlos XI ordenou a expulsão dos leprosos da cidade. A Igreja destituía dos doentes os seus direitos civis e os consideravam socialmente como mortos, associando a doença à impureza espiritual (DIRETORIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, acessado em Agosto, 2019).

No Brasil a doença desembarcou com os primeiros colonizadores portugueses e o tráfico de escravos impulsionou sua transmissão. Em 1756 foi decretada a primeira medida legislativa imposta aos portadores de hanseníase, que tinham pertences queimados e eram internados em leprosários compulsoriamente. Como na época não havia tratamento clínico para a doença, a solução encontrada pelo governo foi criar leprosários ou lazaretos com a finalidade de isolar estes indivíduos da população (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1960). Alguns dos mais conhecidos são o leprosário de Piratingui em São Paulo e o lazareto de Ilha Grande, cujas ruínas atualmente são uma das atrações turísticas da região.

A hanseníase representava portanto um problema de saúde pública global. A partir dos anos 80, com os avanços no tratamento, bons resultados terapêuticos da poliquimioterapia levaram a uma expressiva redução no número de casos da doença o que, em 1991, incentivou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a estabelecer uma meta de eliminação da hanseníase como problema de saúde pública global, objetivando reduzir o índice de prevalência para menos de 1 caso a cada 10.000 habitantes até o ano 2000.

Em 2000, a OMS anunciou que esta meta foi atingida e a hanseníase havia deixado de ser considerada um problema de saúde pública global. Porém, ainda há muito trabalho a ser feito. A prevalência de 1 caso por 10.000 habitantes foi estipulada pois acreditava-se que com esses números a doença seria naturalmente eliminada. Contudo, diferentemente do que era esperado pela OMS, observou-se que o número de novos casos detectados (NCD),

Figura 1 – Número de novos casos de hanseníase no mundo, no intervalo de 2005-2017.



Fonte: ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (2015).

que é um indicador relevante para medir o potencial de transmissão de uma doença, tem permanecido no mesmo patamar nos últimos anos, conforme pode-se observar na Figura 1 (RAWSON, 2018).

As estatísticas globais mais recentes divulgadas sobre a hanseníase registraram 192.173 casos em tratamento até o ano de 2017, o que resulta em uma prevalência de 0,25 casos a cada 10.000 habitantes. Em 2018, o Brasil registrou uma taxa de prevalência de 1,48/10.000 habitantes, sendo que 16 estados registraram prevalência maior do que 1/10.000 habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Mais de 208 mil novos casos foram reportados em 127 países em 2018. Atualmente, a maioria destes casos concentra-se principalmente na América Latina, Ásia e África, sendo a Ásia responsável por 71% do total de novos casos. Países como Índia (57,68%), Brasil (13,74%) e Indonésia (8,16%) concentram o maior número de casos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2019). No Brasil, os maiores números de diagnósticos ocorrem nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, principalmente nos estados de Tocantins, Pará, Maranhão, Pernambuco e Mato Grosso, conforme pode ser observado na Figura 2 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

No Brasil a doença ainda está longe de ser controlada. Segundo o Ministério da Saúde, 28.660 novos casos foram diagnosticados em 2018, 13,65% a mais do que em 2016. Atualmente o Ministério da Saúde vem intensificando as ações para reduzir o número de casos de hanseníase no Brasil. Em 2017, o Ministério da Saúde fechou parceria com a OMS e a organização japonesa Nippon para intensificar esforços na detecção da hanseníase em 20 municípios localizados em 6 estados brasileiros (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). O Projeto Abordagens Inovadoras tem por objetivo buscar ativamente novos casos na faixa

etária de 5 a 14 anos, visando eliminar fontes de infecção e reduzir o risco do surgimento de deficiências físicas causadas pela hanseníase (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Atenta à dificuldade de alguns países em reduzir a prevalência da doença, a OMS lançou o plano de estratégias para a eliminação da hanseníase como um problema de saúde pública no período 2016-2020. O plano é baseado no fortalecimento do controle e da parceria governamental, no combate da hanseníase e suas complicações e na redução da discriminação através da inclusão social dos portadores do bacilo. Um dos pilares do plano de estratégias da OMS é o emprego de ferramentas computacionais para monitorar o avanço da doença (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2016a).

### 1.1 Objetivo

O objetivo deste trabalho é demonstrar que modelos matemático-computacionais podem ser utilizados para simular a dinâmica espaço-temporal da propagação da hanseníase.

### 1.2 Justificativa

Os maiores desafios para o controle da hanseníase continuam sendo o atraso na detecção de novos casos e a ainda persistente discriminação contra as pessoas que contraíram a hanseníase (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2016b).

É uma doença de difícil diagnóstico em estágios iniciais, devido à fragilidade nas ações de vigilância e ao despreparo ou falta de conhecimento sobre os sintomas da doença pelas equipes de saúde. Conseqüentemente, o diagnóstico é feito usualmente em estágios avançados, quando predominam os sintomas mais graves (FORNO et al., 2010). Além disso, é difícil reproduzir o bacilo em meios de cultura artificial ou celular, dificultando o avanço nos estudos relacionados à doença, como, por exemplo, a redução no tempo de seu tratamento (ROJAS-ESPINOSA, 2001).

Ferramentas matemáticas e computacionais podem ser de grande importância para a melhor compreensão da disseminação da doença, auxiliando na busca de medidas eficazes para seu controle. Um modelo computacional é a implementação, utilizando linguagens de programação, de equações matemáticas que descrevem o funcionamento de sistemas complexos. Simulações são então realizadas com a finalidade de estudar a dinâmica desses sistemas frente a ocorrência de distintos cenários, sem que seja necessário para isso realizar experimentos *in vivo*, *in vitro* ou *in situ*. Tais estudos são conhecidos como experimentos *in silico*.

Estas ferramentas computacionais, quando devidamente validadas, podem ser de grande valia para ajudar as autoridades no combate à doença, realizando simulações epidemiológicas de modo rápido, seguro e menos custoso. Um modelo espaço-temporal que, aliado às tecnologias de geoprocessamento, simule a disseminação de uma doença,



possibilita a obtenção de uma visão global de seu comportamento geográfico e permite a execução de inúmeras análises de sua propagação. A partir de um modelo computacional, hipóteses podem ser testadas no modelo para fortalecer sua veracidade ou comprovar a falta de correlação. Simulações também podem ser feitas para estimar o impacto do crescimento da doença em regiões específicas, melhorar a precisão das previsões relacionadas à mesma ou ainda encontrar a configuração e as condições necessárias para sua eliminação.

### 1.3 Métodos

Em um trabalho anterior, foi elaborado um modelo matemático que representa a disseminação temporal da hanseníase, utilizando para isso um modelo compartimental (VARELLA et al., 2018). O trabalho atual visa estender este modelo anterior para um domínio espacial bidimensional com o auxílio de ferramentas de geoprocessamento.

O modelo matemático proposto utiliza o modelo compartimental SIR (Suscetível, Infectado, Recuperado) para descrever as populações suscetíveis ao desenvolvimento da doença, as que se encontram infectadas e as que se recuperaram. As relações entre as populações representam os aspectos patológicos mais importantes da hanseníase.

Uma vez descrito o modelo matemático, partiu-se para sua implementação. O modelo computacional espaço-temporal foi implementado utilizando duas abordagens distintas: determinística e estocástica. A implementação determinística foi feita solucionando o sistema de equações diferenciais parciais (EDP), que descrevem o modelo SIR, através do método de diferenças finitas. Já a abordagem estocástica foi implementada utilizando o algoritmo de Gillespie (GILLESPIE, 1977) para o domínio bidimensional. Ambas as abordagens foram implementadas na linguagem de programação C++.

Foi escolhida a cidade de Juiz de Fora, situada na Zona da Mata de Minas Gerais, para ser representada no domínio bidimensional. O mapa da cidade de Juiz de Fora, obtido na prefeitura da cidade (PJF, 2003), foi dividido em regiões urbanas. Região urbana é uma unidade geográfica definida pela prefeitura que visa agrupar um ou mais bairros com características socioeconômicas similares. O uso do mapa de regiões urbanas justifica-se por não exigir uma malha de alta granularidade, reduzindo o tempo de execução necessário nas simulações. Dados públicos do censo populacional de 2000 foram usados para associar a população a cada bairro da cidade. Esses dados foram usados pois o ano de 2000 corresponde ao censo mais próximo do início do período de simulação (1995). Os dados foram georreferenciados através de *scripts* na linguagem de programação Python<sup>®</sup> (PYTHON, 2019), utilizando a biblioteca ArcPy<sup>®</sup> no *software* ArcMap<sup>®</sup>, um dos componentes do ArcGis<sup>®</sup> (ESRI, 2019). Desenvolvida pela empresa americana ESRI, o ArcGis<sup>®</sup> é um conjunto de *softwares* de SIG (Sistemas de Informações Geográficas) utilizado para trabalhar com mapas, informações geográficas e geoprocessamento. Na mesma ferramenta foram criadas malhas de elementos retangulares e outros *scripts* foram

implementados para transcrever as informações geográficas obtidas para as malhas. Tais malhas e informações foram usadas como entrada nas duas implementações do modelo matemático, determinística e estocástica.

Para fins de ajuste e validação dos resultados da simulação, foi usado o banco de dados do SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação). O SINAN é 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. Nesta dissertação foi usado o histórico de todos os registros de casos da hanseníase no período de 1995-2018. Parte da base de dados foi usada para o ajuste dos parâmetros do modelo, e parte usada para sua validação.

Ao final diversas simulações estocásticas e determinísticas foram executadas para simular a disseminação da hanseníase em Juiz de Fora, tendo seus resultados comparados com os casos reais de ocorrência da doença.

#### 1.4 Revisão Bibliográfica

A aplicação de modelos computacionais à problemas epidemiológicos é uma área de pesquisa em constante desenvolvimento. Diversas técnicas e modelos matemáticos são utilizados para simular computacionalmente a propagação de inúmeras doenças. A hanseníase já foi objeto de estudo de alguns destes trabalhos.

##### 1.4.1 Modelos Temporais

Meima *et al.*(2004) propôs um complexo modelo compartimental para representar os diferentes estados da hanseníase. O trabalho usou o *framework* SIMLEP de modelagem epidemiológica desenvolvido em um trabalho anterior dos mesmos autores (MEIMA *et al.*, 1999). O modelo foi implementado utilizando dados de vários países e também utilizou uma parcela inicial dos dados para ajustar os parâmetros. Foram testados alguns cenários, um dos quais considerando que a população foi vacinada com a vacina BCG. A BCG, primariamente usada contra tuberculose, é a única vacina contra a hanseníase já comprovada, com eficácia variando entre 51% e 81% (MERLE; CUNHA; RODRIGUES, 2010), dependendo se a forma é paucibacilar ou multibacilar. Meima *et al.* (2004) realizaram alguns estudos e experimentos computacionais para avaliar o impacto do crescimento na taxa de detecção da doença, com cenários projetados até o ano de 2020, nas estratégias para sua eliminação. O testes constataram que a estratégia de eliminação pode gerar um declínio lento e que uma estratégia de longo prazo precisaria ser adotada com vistas a eliminação da doença.

Smith (2016) também elaborou um modelo compartimental contínuo no tempo para descrever as dinâmicas de infecção da doença no Brasil. O modelo foi elaborado baseando-se no entendimento da biologia da infecção. Inicialmente o modelo considerou a imunidade

à bactéria, dividindo a população em resistentes, suscetíveis à infecção paucibacilar e suscetíveis à infecção multibacilar. Indivíduos transitam para compartimentos de exposição à doença, infectados, em tratamento, curados, além de um compartimento para casos de recidiva, sempre distinguindo os casos paucibacilares e multibacilares. Os coeficientes de transição do modelo e a taxa de detecção foram ajustados utilizando computação Bayesiana aproximada. Assim como em Meima *et al.* (2004), os 10 primeiros anos do banco de dados foram usados no ajuste e os dois anos restantes na validação. O modelo foi simulado em diferentes regiões do Brasil e concluiu que é provável que a doença atinja a erradicação nas regiões com maiores prevalências até o ano de 2045. A presente dissertação propõe um modelo mais simples para representar a dinâmica da doença, acrescentando a descrição de sua evolução no espaço.

Blok *et al.* (2017) usaram a modelagem computacional para prever a taxa de detecção de novos casos de hanseníase em quatro estados do Brasil (Rio Grande do Norte, Amazonas, Ceará e Tocantins). Para isto, o trabalho usou quatro diferentes abordagens: modelo misto linear, abordagem *back calculation*, modelagem baseada em indivíduos e modelo compartimental determinístico. O modelo compartimental incluiu compartimentos para indivíduos não infectados, suscetíveis, indivíduos infectados latentes, indivíduos infectados sintomáticos e indivíduos diagnosticados e tratados. Como feito em Smith (2016), o modelo também distinguiu todos os compartimentos de infectados em paucibacilares e multibacilares. Da mesma forma que todos os modelos anteriormente descritos, ajustaram-se os parâmetros com a primeira parcela dos dados disponíveis. Após o ajuste, o modelo foi utilizado para fazer previsões até o ano de 2040. As previsões mostraram que, até esta data, em três dos quatro estados estudados a incidência será menor do que 1/10.000 habitantes.

O trabalho de Dias *et al.* (2019) também se baseou no *framework* SIMLEP (MEIMA *et al.*, 1999) para desenvolver uma modelagem matemática e computacional detalhada da hanseníase. O modelo proposto também utiliza as técnicas de modelo compartimental exploradas neste trabalho, porém empregando uma abordagem que contém 10 compartimentos com uma complexa rede de linhas de transição entre eles. Várias variáveis foram consideradas, especificando as populações vacinada e não vacinada com a BCG, com infecções sintomáticas e assintomáticas, além de diferentes níveis de infecção, períodos de incubação, dentre outras. Neste trabalho propõe-se o emprego de um modelo mais simples, que será apresentado no Capítulo 3.

O modelo compartimental empregado no presente trabalho foi originalmente proposto em um trabalho anterior (VARELLA *et al.*, 2018). O trabalho implementou um modelo SIR temporal para simular a propagação da hanseníase ao longo do tempo e solucionou o modelo através de um método estocástico e um determinístico. O modelo foi simulado para a cidade de Juiz de Fora, Brasil. A divisão dos dados usados para ajuste e validação do modelo foi similar a utilizada por Smith (2016) e Meima (2004) porém, foi

possível ajustar os parâmetros manualmente. Os resultados mostraram que a doença tem alta probabilidade de ser erradicada na cidade até o ano de 2045, considerando que as unidades de saúde estão sendo efetivas no diagnóstico da doença na região. Este resultado vai de encontro com o resultado descrito na literatura (SMITH, 2016). Este trabalho estende o trabalho anterior (VARELLA et al., 2018) adicionando aspectos espaciais.

#### 1.4.2 Modelos Espaciais

A literatura descreve ainda trabalhos que aplicam técnicas de geoprocessamento ao estudo da disseminação da hanseníase. Um estudo para descrever a situação epidemiológica da hanseníase em crianças que vivem em regiões metropolitanas foi feito por Garneloi *et al.* (2008). Foram analisados através de geoprocessamento os casos de crianças com menos de 15 anos na cidade de Manaus, e foi observado que as áreas hiperendêmicas conseguiram diminuir a taxa de infecção, embora esta permaneça em níveis preocupantes.

Paschoal *et al.* (2013) buscou identificar *clusters* urbanos de infecção de hanseníase analisando geograficamente o crescimento urbano decorrente da migração desordenada ocorrida na cidade de São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil. O estudo identificou dez grupos de casos de hanseníase na cidade e classificou uma área de alto risco para o surgimento de novos casos.

Um modelo espacial baseado em agentes, chamado LEPRASIM (HOEK, 2016), foi desenvolvido para melhor compreender as dinâmicas da difusão espaço-temporal da hanseníase. Nesta dissertação de mestrado uma abordagem distinta, o uso de EDPs, foi utilizada para a representação espacial dos casos da doença. O modelo foi aplicado em um grupo de cinco ilhas em Flores Sea, Indonésia. O LEPRASIM foi implementado em três submodelos: o modelo populacional, que simula os nascimentos e mortes na região; um modelo de atividade, para simular os comportamentos de casamentos, movimentação e pescas entre as ilhas; e o modelo da doença, que simula infecções e recuperações. Para os indivíduos o trabalho usa o modelo SEIR para classificá-los em suscetíveis, expostos, infectados e recuperados. Assim como em Smith(2016) e Meima (2004), as infecções paucibacilares e multibacilares foram consideradas como casos distintos. A região passou por uma situação atípica pois mesmo com uma estratégia de intervenção contra a hanseníase, a doença ressurgiu nas ilhas. Para buscar entender este fenômeno, a modelagem computacional foi utilizada para testar hipóteses de reintrodução da doença e prever o impacto de oito estratégias de prevenção diferentes. As simulações embasaram as hipóteses de que os casamentos entre as ilhas e a atividade de pesca na região contribuíram para a propagação e crescimento da doença.

Já Barbosa *et al.* (2018) analisaram a distribuição espacial da hanseníase para identificar áreas de risco no estado de Pernambuco, Brasil. O estudo considerou os municípios como unidade de análise e os dados fornecidos foram pelo SINAN (SINAN,

2019). Os indicadores de monitoramento foram calculados e o método empírico local de Bayes foi aplicado para diminuir a variação das taxas; além disso, mapas de autocorrelação espacial foram utilizados para a análise de padrões espaciais. Esta análise geoespacial tornou possível a localização de novas áreas de risco que os indicadores por si só não identificavam.

Portanto, uma razoável quantidade de estudos *in silico* já foi aplicada ao estudo da disseminação da hanseníase. A modelagem permitiu realizar estudos epidemiológicos e testar hipóteses mais rapidamente, com menores custos e sem expor os pesquisadores e os participantes a qualquer tipo de riscos ou questões éticas. Torna-se, assim, uma ferramenta de grande valia para ajudar governos e profissionais da área da saúde a direcionarem as políticas de controle mais relevantes para o controle e possível erradicação da doença.

Diferentemente dos trabalhos anteriores, o presente trabalho visa implementar um modelo simples, capaz de simular a disseminação da hanseníase em um domínio espaço-temporal que representa a cidade de Juiz de Fora, aliando para isso técnicas matemático-computacionais com o uso de ferramentas de geoprocessamento. Foram empregadas EDPs para descrever matematicamente a dinâmica espacial dos casos. As equações foram resolvidas computacionalmente usando uma abordagem determinística e outra estocástica. Apesar do trabalho compartilhar aspectos comuns com os trabalhos descritos na literatura, como o uso de modelos compartimentais, não foram identificados outros trabalhos que utilizassem de modo conjunto as mesmas técnicas e abordagens descritas neste trabalho.

## 1.5 Organização

Este trabalho está assim organizado. O presente capítulo apresentou a motivação do trabalho, seus objetivos e métodos, bem como descreveu brevemente os principais trabalhos encontrados na literatura que versam sobre o mesmo assunto, diferenciando as suas contribuições das contribuições deste trabalho. O Capítulo 2 apresentará a fundamentação teórica necessária para o entendimento do restante do trabalho. No Capítulo 3 serão discutidas a modelagem matemático-computacional da disseminação da hanseníase e apresentados com mais detalhes os métodos e materiais utilizados para este propósito. O Capítulo 4 apresentará e discutirá os resultados das simulações e projeções. Por fim, o Capítulo 5 apresentará as conclusões do trabalho e planos para trabalhos futuros.



## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Este capítulo apresenta a fundamentação teórica necessária para a compreensão das etapas do projeto. A primeira seção explora brevemente a hanseníase, abordando aspectos como a bactéria que causa a doença, sua transmissão, e cura. A Seção 2.2 descreve como é realizado o tratamento das informações associadas a posições geográficas. Na Seção 2.3 são apresentados os modelos compartimentais, utilizados para descrever os possíveis estados em que uma população pode se encontrar em relação à uma doença. Por fim, na Seção 2.4 são apresentadas as duas técnicas empregadas na resolução computacional do modelo matemático, uma determinística e a outra estocástica.

### 2.1 Hanseníase

A Hanseníase é uma doença infectocontagiosa causada pela bactéria *Mycobacterium leprae*, também conhecido por bacilo de Hansen. Descoberto em 1873 pelo dermatologista e bacteriologista norueguês Gerhard Henrick Armauer Hansen, foi a primeira bactéria a ser associada à uma doença infecciosa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1960).

Figura 3 – *Mycobacterium leprae* fotografada por Steve Gschmeissner.



Fonte: Gschmeissner (2016).

O *Mycobacterium leprae* é um bacilo (Figura 3) álcool-ácido resistente<sup>1</sup>, microaerófilo<sup>2</sup> e se reproduz pelo processo de divisão binária<sup>3</sup>. É uma bactéria que não se reproduz em meios de cultura artificiais ou celulares, dificultando os avanços em estudos relacionados à microbiologia do patógeno (DIÓRIO, 2000).

<sup>1</sup> Não se coram com facilidade por métodos comuns, como a coloração de Ziehl-Neelsen. Isto ocorre devido à presença de ácido micólico e outros lipídeos complexos em sua parede celular (ROCHA; SOUZA et al., 2009).

<sup>2</sup> Crescem em atmosfera que contém concentrações de oxigênio inferiores ao ar atmosférico (ROCHA; SOUZA et al., 2009).

<sup>3</sup> Consiste na divisão de uma célula em duas.

Figura 4 – Lesões na pele causadas pela hanseníase.



Fonte: Pinheiro (2019).

Figura 5 – Uma das consequências das lesões nos nervos.



Fonte: Pinheiro(2011).

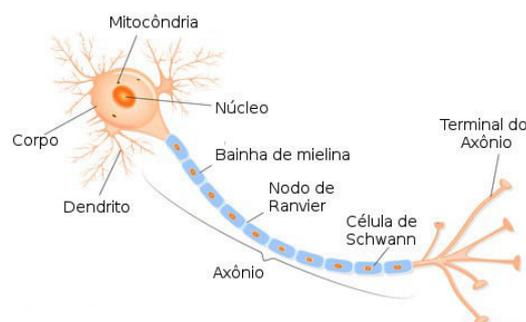
O ser humano é o principal hospedeiro do bacilo, embora animais como tatus, chimpanzés e macacos tenham sido encontrados como reservatórios de infecção. A transmissão ocorre geralmente através de inalação (por gotículas de ar) ou contato físico com pessoas infectadas, principalmente com os pacientes não tratados. Outras formas de infecção são descritas na literatura, como infecção por saliva, contato com solo ou por insetos. Entretanto não existem conclusões fortes quanto a estes meios (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, acessado em Agosto, 2019). A hanseníase é uma doença de alta infectividade e baixa patogenicidade, ou seja, grande parte da população é resistente à hanseníase. Estima-se que apenas cerca de 5% das pessoas infectadas pelo *Mycobacterium leprae* manifestam os sintomas da doença(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1960).

O início da hanseníase é insidioso. Os principais sintomas estão relacionados às lesões na pele (Figura 4) e a comprometimentos no sistema nervoso periférico (Figura 5). As lesões afetam principalmente os tecidos mais frios: pele, nervos superficiais, nariz, laringe, faringe, olhos e testículos (DIÓRIO, 2000).

A bactéria é um parasita intracelular obrigatório, isto é, dependem de uma célula para sobreviver e apenas se reproduz no interior das células. Logo, a principal defesa contra a infecção hanseníase se faz por uma reação imune de base celular (DIÓRIO, 2000).

Dentro do organismo, o bacilo infecta principalmente macrófagos e células de

Figura 6 – Estrutura de um neurônio.



Fonte: (Super Inteligente, acessado em Agosto, 2019)

Schwann. Nos macrófagos, células de defesa do organismo que estão em nossos tecidos periféricos e fazem parte do sistema imunológico inato, desencadeia reações inflamatórias que geram as lesões na pele. No sistema nervoso, o alvo são células de Schwann, células não neuronais do sistema nervoso central que proporcionam suporte e nutrição aos neurônios (Figura 6). Estas células costumam enrolar-se em torno do axônio, formando a bainha de mielina, que é responsável pelo aumento do impulso nervoso saltatório. Ao infectar as células de Schwann, o bacilo afeta a transmissão dos impulsos nervosos, especialmente os relacionados à sensibilidade e à resposta muscular.

O diagnóstico precoce torna-se difícil pelo longo período de incubação da doença, podendo chegar a 10 anos, e a ausência de diagnósticos neste período (DIÓRIO, 2000). Com isto, o diagnóstico em crianças torna-se importante porque indica alta transmissibilidade da doença e exposição precoce em uma região. No entanto, o elevado tempo de incubação dificulta o cálculo da taxa de incidência pois casos novos podem não refletir, de fato, uma situação de infecção recente.

A hanseníase possui três classificações baseadas nas características da doença, das quais as duas mais usadas no Brasil são as classificações de Madri e de Ridley e Jopling. A classificação de Madri reconhece que existem dois tipos definidos (lepromatoso e tuberculoide) e dois grupos instáveis (indeterminado e dimorfo) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1960). A classificação de Ridley e Jopling se baseia em critérios clínicos, bacteriológicos e histopatológicos agrupando em quatro formas clínicas: indeterminada, tuberculoide, dimorfa e Virchowiana. Estas, para fins de tratamento, são agrupadas em paucibacilares (indeterminada e tuberculoide) e multibacilares (dimorfa e Virchowiana). Nas formas paucibacilares, indivíduos com boa resposta imunológica podem caminhar para a cura espontânea e, logicamente, é o melhor momento para se iniciar o tratamento. Indivíduos multibacilares, devido à maior quantidade do bacilo, possuem uma maior transmissibilidade. Há a possibilidade de recidiva da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Quanto à mortalidade da hanseníase, é sabido que a enfermidade pode-se arrastar

por muitos anos. O doente morre geralmente pelas complicações causadas pela hanseníase, como a tuberculose, nefropatias, cardiopatias, pneumopatias, entre outras (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1960).

Nos dias atuais, todas as formas de manifestação da hanseníase possuem tratamento e cura, além disso o acesso ao tratamento é universal em todos os países endêmicos. Entretanto, diagnósticos tardios podem contribuir para aumentar a probabilidade de ocorrerem incapacidades físicas e sequelas permanentes.

O diagnóstico é feito por meio de análise da história e condições de vida do paciente, exame dermatoneurológico e, se necessário, baciloscopia e exame histopatológico são solicitados para complementar o diagnóstico. Ainda assim, erros no diagnóstico ou na classificação da doença podem ocorrer. A incapacitação do profissional de saúde, a qualidade dos equipamentos utilizados nos exames, resultados falsos negativos na baciloscopia, além da natural subjetividade das análises são fatores que podem levar a um diagnóstico incorreto (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Os tratamentos são feitos através de poliquimioterapia, conforme recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Pacientes paucibacilares são tratados em até 9 meses, enquanto os multibacilares são em até 18 meses. Os tratamentos poliquimioterápicos se mostram extremamente eficientes e os casos de falência terapêutica são muito raros (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Apesar de não existir uma vacina específica para a hanseníase, estudos (MERLE; CUNHA; RODRIGUES, 2010) evidenciam que a vacina BCG, utilizada contra tuberculose, aumenta a proteção contra a hanseníase, pois ambos os agentes causadores dessas doenças pertencem à família dos *Mycobacteriaceae*.

Apesar da diminuição vertiginosa da prevalência da doença nos últimos anos, em grande parte decorrente do efeito da introdução da poliquimioterapia no tratamento da hanseníase, a incidência continua alta em diversos países.

A relação entre a pobreza e a hanseníase é estudada há muito tempo. O trabalho de Suzuki *et al.* (2012) afirma que existe uma associação entre a detecção de hanseníase e fatores socioeconômicos, como produto interno bruto (PIB), gastos com moradia pessoal e número de pessoas por domicílio. O trabalho de Imbiriba *et al.* (2009) detectou influências do processo de ocupação urbana na cadeia de transmissão e Rodrigues *et al.* (2017) correlacionou o Índice de Vulnerabilidade da Saúde (IVS) com a distribuição dos casos de hanseníase em Belo Horizonte, Minas Gerais. Trabalho similar foi feito por Matos *et al.* (2018) para a cidade de Juiz de Fora.

Leano *et al.* (2019) investigou na literatura a relação dos fatores socioeconômicos com a ocorrência da hanseníase. O trabalho identificou que as chances de exposição à hanseníase sofre grande influência do contexto social ao que o doente está inserido. Nery *et al.* (2019) encontrou fortes evidências de uma associação dos indicadores relacionados

à pobreza com a incidência de hanseníase, pessoas que moram nas regiões mais pobres do Brasil possuem um risco de contaminação de 5 a 8 vezes maior. Adicionalmente a estes fatores, outras variáveis como urbanização e aglomeração de famílias também foram associados a um risco aumentado de detecção de hanseníase.

Atualmente a hanseníase faz parte da lista de doenças negligenciadas, ao lado de leishmaniose, esquistossomose, doença de Chagas, tuberculose, malária, dengue, dentre outras. Este grupo corresponde ao conjunto de doenças infecciosas que prevalecem nas regiões mais pobres e vulneráveis, contribuindo para a perpetuação dos cenários de desigualdade e exclusão social (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Apesar de existirem pesquisas relacionadas às doenças negligenciadas, o conhecimento produzido frequentemente não resulta em avanços terapêuticos. Uma das razões é o baixo interesse da indústria farmacêutica, justificado pelo baixo potencial de retorno lucrativo à indústria, uma vez que a população atingida é de baixa renda e majoritariamente residente nos países em desenvolvimento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). No Brasil, a hanseníase consta na lista nacional de doenças de notificação compulsória ao SINAN (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Este trabalho tem por objetivo simular a disseminação da hanseníase considerando aspectos espaciais das populações. O modelo, portanto, além de retornar a quantidade de infectados, como ocorre em um modelo zero-dimensional, fornece adicionalmente a localização de cada indivíduo. Sendo assim, para implementar um modelo espaço-temporal é preciso inicialmente localizar todos os casos reais da doença, usando para isso o georreferenciamento. Essa localização servirá como condição inicial do modelo. A geolocalização também é usada para ajuste dos parâmetros e para validação dos resultados.

## 2.2 Geoprocessamento

Geoprocessamento é o tratamento de informações geográficas por meio de *softwares* e cálculos para a realização de estudos geoespaciais. Entretanto, para ser possível utilizar o geoprocessamento, primeiramente é necessário fazer o georreferenciamento de um conjunto de dados. Georreferenciamento é a associação de um dado à uma posição geográfica, seja ela um ponto, uma linha ou um polígono. Por exemplo, a Figura 7 mostra os casos de hanseníase na cidade de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil georreferenciados nas regiões urbanas da cidade.

Este processo é feito associando as informações de duas bases de dados distintas, uma que contém informações relacionadas aos casos da hanseníase, com outra, de natureza geográfica. Por exemplo, a Tabela 1 apresenta alguns dos registros associados à base de dados da hanseníase, contendo o número da notificação (NU\_NOTIFIC), data da notificação (DT\_NOTIFIC), data da alta (DTALTA\_N) e o endereço do paciente (além de vários outros campos). Já a base de dados cartográfica possui uma tabela relacionada como a descrita na Tabela 2, onde pode-se notar que cada região urbana (UNIDADE)

Tabela 1 – Exemplo de parte do banco de dados de registro de casos de hanseníase

NU_NOTIFIC	DT_NOTIFIC	DTALTA_N	ENDEREÇO	CLASSOPERA
1234567	03/01/1995	28/12/1996	Rua XXXX...	2
7654321	30/08/2004	30/08/2005	Av XXXX....	1

Tabela 2 – Tabela relacionada ao *shapefile* da base cartográfica das Regiões Urbanas de Juiz de Fora. Existem outros parâmetros calculados pelo *software*, como área e ID do respectivo polígono (Região Urbana), que foram omitidos.

NUM	UNIDADE
1	Barreira
2	Represa
3	Benfica

possui um identificador associado (NUM).

Logo, para fazer o georreferenciamento, uma nova coluna foi adicionada à tabela do banco de dados da hanseníase, de modo a armazenar a informação do identificador da região urbana do respectivo endereço do paciente. Este processo foi feito manualmente. Feito isto, uma nova coluna foi criada na base cartográfica, para armazenar quantos casos foram notificados na respectiva região urbana. Sendo assim, para fazer o georreferenciamento, cada caso da doença (ou seja, cada linha da base de dados) será associada a uma região urbana. Para cada novo caso, um valor será incrementando na região de mesmo identificador na base de dados geográfica, resultando na Figura 7. Este processo pode ser feito manualmente ou com o auxílio de *softwares*, como no caso da ferramenta ArcGis<sup>®</sup>, um Sistema de Informação Geográfica (SIG) que permite a implementação de *scripts* na linguagem Python<sup>®</sup> para realizar esta tarefa. Outras formas de georreferenciamento são possíveis, como associando um dado a um ponto, a uma linha ou a um objeto tridimensional.

Portanto, geoprocessamento representa um conjunto de tecnologias capazes de gerar e tratar informações georreferenciadas. Dentre as técnicas mais comuns de geoprocessamento estão o Sensoriamento Remoto (SR), o Sistema de Posicionamento Global (GPS), além do SIG.

### 2.3 Modelos Compartimentais

A epidemiologia pode ser conceituada como o estudo dos efeitos de uma determinada doença sobre a população estudada. Dentro da ciência epidemiológica existe uma área de estudo interdisciplinar chamada epidemiologia matemática e computacional. Sendo assim, um modelo epidemiológico é uma forma de simular, através de técnicas matemáticas e/ou computacionais, as dinâmicas de disseminação de uma doença entre os indivíduos que compõem a população.

Figura 7 – Casos de hanseníase na região urbana de Juiz de Fora, MG, no período de 1995-2018.

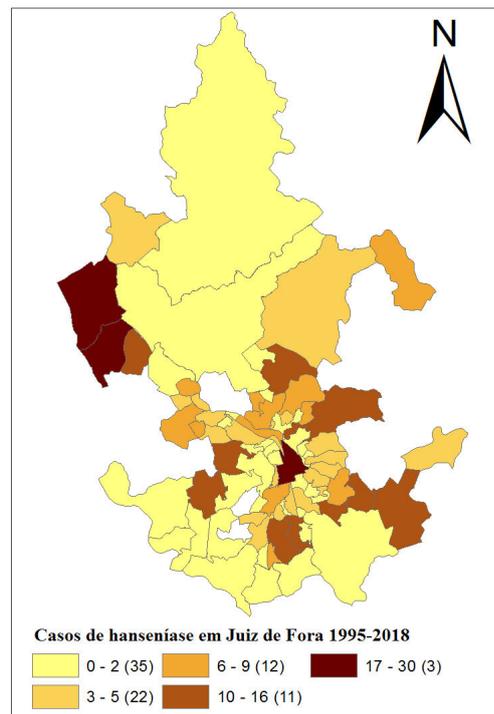
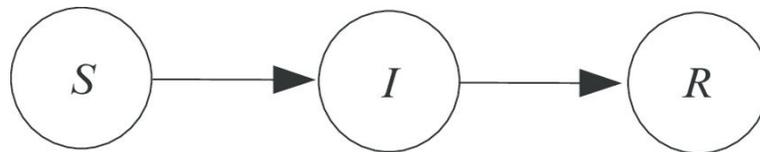


Figura 8 – Modelo SIR (Suscetível, Infectado, Recuperado)



Tem sido uma área de intensas pesquisas e trabalhos publicados, principalmente devido à sua relevante contribuição para o entendimento, controle, prevenção e possível erradicação de doenças infecciosas (viróticas ou bacterianas). Uma abordagem frequentemente utilizada são os modelos compartimentais, que possibilitam a descrição de epidemias como um sistema de equações diferenciais.

Um dos modelos compartimentais mais fundamentais é o modelo SIR (Suscetível, Infectado e Recuperado). Elaborado por Kermack e McKendrick (1927), divide a população considerada em compartimentos de acordo com o estado do indivíduo da população em relação à doença. São eles:

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

Em seguida o modelo considera linhas de transição entre estes compartimentos.

A Figura 8 apresenta o modelo SIR mais trivial, que apenas considera transições que representem a infecção e a recuperação de indivíduos. Neste modelo, os indivíduos que iniciam no compartimento suscetível passam sequencialmente para os estados infectado e recuperado segundo regras que definem o contágio e a recuperação da doença.

A equação 2.1 descreve o sistema de equações diferenciais ordinárias que representa o modelo da Figura 8:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS(t, x, y)}{dt} &= -\beta SI, \\
 \frac{dI(t, x, y)}{dt} &= \beta SI - \mu I, \\
 \frac{dR(t, x, y)}{dt} &= \mu I, \\
 S(0) &= S_0, \\
 I(0) &= I_0, \text{ e} \\
 R(0) &= R_0.
 \end{aligned} \tag{2.1}$$

Nesta equação os parâmetros  $\beta$  e  $\mu$  correspondem, respectivamente, às taxas de transmissão e recuperação da doença, e  $S_0$ ,  $I_0$  e  $R_0$  representam as quantidades iniciais de suscetíveis, infectados e recuperados, respectivamente. Esta abordagem é comumente utilizada para simular infecções em que não existe possibilidade de recidiva ou reinfeção uma vez que, após recuperado, o hospedeiro adquire imunidade ao vírus ou à bactéria.

Neste modelo, a quantidade de indivíduos suscetíveis sofre decréscimos através do contato entre indivíduos suscetíveis (S) e infectados (I) segundo uma taxa  $\beta$  de transmissão da doença. Em outras palavras, os indivíduos deixam de ser suscetíveis por se tornarem infectados. Já o compartimento dos indivíduos infectados é incrementado pelo termo de variação de indivíduos suscetíveis e decrementado por uma taxa de recuperação  $\mu$ . É importante notar que neste modelo a população é constante pois o somatório das três derivadas resulta em zero.

Variações podem ser feitas no modelo incrementando compartimentos, transições ou outros termos de variação a fim de melhor representar a doença estudada. Por exemplo, Hattaf e Yousfi (2009) utilizaram um modelo compartimental SIR acrescentando termos de variações no tamanho populacional representados pelas taxas de crescimento, de morte natural e de morte pela doença, conforme apresentado na Equação 2.2:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \Lambda N - \frac{\beta}{N} IS - rS, \\
 \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta}{N} IS - (r + d + \mu)I, \text{ e} \\
 \frac{dR}{dt} &= \mu I - rR.
 \end{aligned} \tag{2.2}$$

Nestas equações,  $\Lambda$  é a taxa de crescimento,  $r$  representa a taxa de mortalidade natural e  $d$  a taxa de mortalidade causada pelo vírus. O trabalho executou simulações para prever o comportamento da transmissão do vírus H1N1, identificando casos onde sua transmissão se estabilizaria, cresceria ou decresceria na cidade de Morocco.

Um modelo SIR também foi utilizado para simular um dos quatro sorotipos da Dengue (SANTOS; THIBES, 2012). O objetivo do trabalho foi construir uma análise dinâmica das populações de humanos e mosquitos no problema da disseminação do vírus da dengue. Para isto, a população humana infectada foi considerada como possível transmissora do vírus para o mosquito. O trabalho implementou a população humana através do modelo SIR, contudo, a população de vetores transmissores, neste caso o mosquito *Aedes aegypti*, foi modelada através de um modelo SI. Similar ao modelo SIR, o modelo compartimental SI não possui o estado recuperado, ou seja, permite o reinfeção. O modelo resultante é um acoplamento dos modelos SIR e SI composto por cinco equações diferenciais, representadas pelas equações 2.3 e 2.4:

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}S_h = \mu_h N_h - \frac{\beta_h b}{N_h + m} I_v S_h - \mu_h S_h, \\ \frac{d}{dt}I_h = \frac{\beta_h b + m}{N_h} I_v S_h - (\mu_h + \gamma_h) I_h, e \\ \frac{d}{dt}R_h = \gamma_h I_h - \mu_h R_h. \end{cases} \quad (2.3)$$

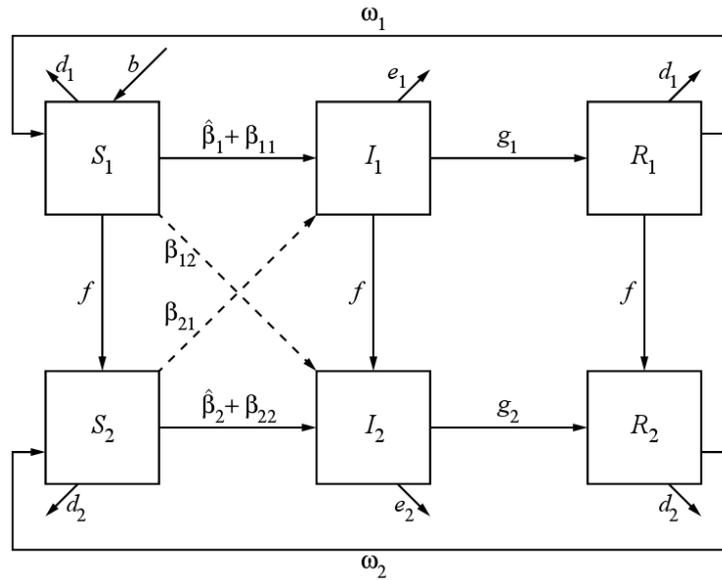
$$\begin{cases} \frac{d}{dt}S_v = A - \frac{b\beta_v}{N_h + m} - \mu_v S_v, e \\ \frac{d}{dt}I_v = \frac{\beta_v b}{N_h + H + m} I_h S_v - \mu_v I_v. \end{cases} \quad (2.4)$$

Nestas equações,  $A$  representa a taxa de recrutamento dos mosquitos e  $\mu_v$  uma taxa 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 significados equivalente às equações 2.1 e 2.2.

O modelo SIR também foi usado para simular a dinâmica de infecção 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. Com a intenção de analisar os efeitos da idade na dinâmica da Cólera, foi elaborada uma variação do modelo SIR em que foram implementadas, de acordo com a faixa etária, duas subdivisões em cada um dos três compartimentos do modelo SIR original: crianças com menos de cinco anos ficam em um compartimento, e pessoas com cinco anos ou mais em outro compartimento, conforme representado na Figura 9.

Na classe de indivíduos infectados foram considerados todos os que contraíram a bactéria e conseqüentemente podem transmiti-la, independente se há ou não sintomas do contágio. O modelo possui três taxas distintas de transmissão para uma pessoa do compartimento suscetível para infectado. Uma taxa para a transição por contato entre

Figura 9 – Variação do modelo SIR para simular as infecções da Cólera.



Fonte: Fister *et al.* (2015).

pessoas da mesma faixa etária, outra para o contágio entre pessoas de faixas etárias diferentes e uma última para a infecção por fatores do ambiente. Devido à subdivisão das classes, a EDO também possui um termo de transição entre as subdivisões que representam o mesmo estado em relação à doença para ocorrer o envelhecimento da população.

A classe de recuperados é composta pela parcela da população que adquiriu imunidade temporária à doença, por isto o compartimento de recuperados se fez necessário apesar da doença permitir reinfeção. Como em Hattaf e Yousfi (2009) e Santos e Thibes (2012), também foram consideradas variações no tamanho da população causadas pelas taxas de morte e nascimento.

O modelo evidenciou a necessidade de aumentar o controle de proteção nas épocas das monções. Os resultados também demonstraram que se esse aumento de controle fosse aplicado somente no primeiro ano, já resultaria em um grande impacto nos anos subsequentes, reduzindo significativamente o número máximo de pessoas doentes.

### 2.3.1 Modelo Espacial

Todos os modelos apresentados na Seção 2.3 são representados por um sistema de equações diferenciais ordinárias (EDO). Logo as respectivas simulações retornaram as quantidades de indivíduos em cada compartimento ao longo do tempo. Um modelo espacial, além dos tamanhos de cada população, possibilita a localização espacial destas. Porém, somente é útil implementar um modelo espacial em situações em que é importante estudar o localização dos casos da doença.

Para transformar o modelo SIR apresentado na equação 2.1 em um modelo espacial é necessário adicionar um termo de difusão da doença dentro do domínio estudado. Por exemplo, para o caso de um domínio bidimensional, todas as reações de difusão ocorrem no mesmo plano. Sendo assim, é necessário acrescentar os termos de difusão correspondentes aos eixos ortogonais do plano de movimento, frequentemente representados por  $x$  e  $y$ , tornando o modelo um sistema de equações diferenciais parciais (EDP) conforme descrito na equação 2.5:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial S(x, y, t)}{\partial t} &= -\beta S(x, y, t)I(x, y, t) + d_s \frac{\partial^2 S(x, y, t)}{\partial x^2} + d_s \frac{\partial^2 S(x, y, t)}{\partial y^2}, \\
\frac{\partial I(x, y, t)}{\partial t} &= \beta S(x, y, t)I(x, y, t) - \mu I(x, y, t) + d_i \frac{\partial^2 I(x, y, t)}{\partial x^2} + d_i \frac{\partial^2 I(x, y, t)}{\partial y^2}, \\
\frac{\partial R(x, y, t)}{\partial t} &= \mu I(x, y, t) + d_r \frac{\partial^2 R(x, y, t)}{\partial x^2} + d_r \frac{\partial^2 R(x, y, t)}{\partial y^2}, \\
S(x, y, 0) &= S_0(x, y), \\
I(x, y, 0) &= I_0(x, y), \text{ e} \\
R(x, y, 0) &= R_0(x, y)
\end{aligned} \tag{2.5}$$

sendo  $d_s$ ,  $d_i$  e  $d_r$  os coeficientes de difusão para cada compartimento, e  $S_0(x, y)$ ,  $I_0(x, y)$  e  $R_0(x, y)$  representam as condições iniciais.  $S(t, x, y)$ ,  $I(t, x, y)$ ,  $R(t, x, y)$  variam no tempo e no domínio bidimensional no plano  $xy$ . Para simplificar a notação, desde ponto em diante no texto os compartimento serão representados apenas por S, I e R.

O emprego de SIR espaciais não é novo. Huang *et al.* (2016) modelaram a disseminação espacial da pandemia de 2009 do vírus H1N1 utilizando o SIR associando às condições sociais e ambientais em Queensland, Austrália. Queensland é o segundo maior estado da Austrália e, por isto, ocorrem variações climáticas diferentes ao longo do ano 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 da temperatura máxima mensal de cada região de Queensland foram coletados pelo *National Computational Infrastructure* e os populacionais e econômicos de cada área do estado foram obtidos através do *Australia Bureau of Statistics*.

O trabalho inicialmente fez uma análise com a primeira semana dos dados obtidos para determinar a correlação entre a taxa de transmissão e os fatores climáticos. Com isto, cálculos foram feitos para encontrar as variáveis que representariam as variações espaciais das taxas de transmissão.

Para driblar a subnotificação do banco de dados, os autores consideraram que apenas 65% da população de cada região era suscetível ao vírus justificando que geralmente nem todos os casos de gripe são registrados. Os testes concluíram que a temperatura máxima do local, a pressão atmosférica e índices socio-econômicos eram fatores decisivos

para a propagação do vírus. A abordagem espacial também permitiu identificar regiões onde existem *clusters* de contaminação do H1N1, o que poderia ajudar as autoridades sanitárias a projetarem estratégias mais eficientes de controle de epidemias.

## 2.4 Resolução Computacional

Após a definição de um modelo matemático que descreve um fenômeno, o passo seguinte é a sua resolução computacional. Quando a natureza do problema possui um fator aleatório, as populações podem apresentar comportamentos diferentes do que o previsto em modelos deterministas. Ciente dessa possibilidade, dois métodos serão implementados para solucionar o modelo a ser proposto neste trabalho, um determinístico e um estocástico. Esta seção apresenta estes métodos.

### 2.4.1 Método das Diferenças Finitas

De fácil entendimento e implementação, o método das diferenças finitas é um método numérico discreto usado para solucionar equações diferenciais parciais através da aproximação por diferenças finitas (GROSSMANN; ROOS; STYNES, 2007).

O método utiliza a série de Taylor para encontrar aproximações das derivadas, conforme apresentado na equação 2.6:

$$F(x + \Delta x) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{F^{(n)}(\Delta x)}{n!} (x - \Delta x)^n. \quad (2.6)$$

Sendo assim, a fórmula da derivada primeira, conhecida como fórmula das diferenças regressivas, está descrita na equação 2.7:

$$\frac{dF}{dt} \simeq \frac{F(x, t) - F(t - \Delta t)}{\Delta t} + O(\Delta t), \quad (2.7)$$

e a derivada de segunda ordem é dada pela equação 2.8:

$$\frac{d^2F}{dt^2} \simeq \frac{F(t - \Delta t) - 2F(t) + F(t + \Delta t)}{\Delta t^2} + O(\Delta t^2). \quad (2.8)$$

Definindo um intervalo de tempo  $\Delta t$ , e considerando que  $F_0$  corresponde à condição inicial, temos que  $F_1$  é dado por  $F(\Delta t)$  e assim sucessivamente. Ao substituir no sistema de equações apresentado na equação 2.1 as derivadas pelas suas aproximações, e desconsiderando os termos  $O(\Delta t)$  e  $O(\Delta t^2)$ , temos que:

$$\begin{aligned} \frac{S_n - S_{n-1}}{\Delta t} &= -\beta S_{n-1} I_{n-1}, \\ \frac{I_n - I_{n-1}}{\Delta t} &= \beta S_{n-1} I_{n-1} - \mu I_{n-1}, \text{ e} \\ \frac{R_n - R_{n-1}}{\Delta t} &= \mu I_{n-1}. \end{aligned} \quad (2.9)$$

Colocando os termos do instante  $n$  em evidência, obtemos:

$$\begin{aligned} S_n &= -\beta S_{n-1} I_{n-1} \Delta t + S_{n-1}, \\ I_n &= (\beta S_{n-1} I_{n-1} - \mu I_{n-1}) \Delta t + I_{n-1}, \text{ e} \\ R_n &= \mu I_{n-1} \Delta t + R_{n-1}. \end{aligned} \tag{2.10}$$

Por conseguinte, dadas as condições iniciais e de contorno do problema, os valores de  $t$  podem ser obtidos explicitamente através dos valores do passo de tempo anterior ( $n - 1$ ), e assim sucessivamente, até atingir o tempo total de execução.

#### 2.4.2 Algoritmo de Gillespie

Populações podem apresentar dinâmicas de comportamento completamente diferentes do resultado correspondente a um modelo determinístico. Isto pode ocorrer, por exemplo, quando algumas das populações associadas a um ou mais compartimentos são insignificante se comparadas ao tamanho da população total. Frente a esta situação, é recomendável o uso de outras abordagens, como o uso de algoritmos estocásticos.

O algoritmo de Doob-Gillespie, também conhecido como SSA (*Gillespie's Stochastic Simulation Algorithm*), é um algoritmo estocástico proposto em 1950 por David Kendall para simular processos de morte e nascimento (KENDALL, 1950). Foi utilizado e popularizado por Daniel Gillespie em 1976 (GILLESPIE, 1977), que apresentou um algoritmo para a simulação de reações químicas acopladas. 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.

Seja a reação  $I \rightarrow^\mu R$ , ou seja uma espécie  $I$  se transforma em uma espécie  $R$  a uma taxa  $\mu$ . A propensão desta reação ocorrer em um instante  $t$  depende da quantidade de elementos da espécie  $I$  neste instante e do valor da taxa de reação e é dada por  $I(t)\mu$ . Ao multiplicarmos a propensão por  $dt$  obtemos a probabilidade da reação ocorrer no intervalo  $[t, t + dt)$ . Portanto, seja  $P(t, t + dt)$  a probabilidade da reação ocorrer no intervalo  $[t, t + dt)$ , assim temos que:

$$P(t, t + dt) = I(t)\mu dt. \tag{2.11}$$

Definamos  $r$  como um número aleatório uniforme  $\in (0,1)$ . Então podemos sortear um conjunto de valores de  $r$  para obter o comportamento temporal da reação  $I \rightarrow^\mu R$ . Se  $r < P(t, t + dt)$ , a reação ocorre, caso contrário, nada acontece:

- Se  $r < P(t, t + dt)$ , então  $I(t + dt) = I(t) - 1$  e  $R(t + dt) = R(t) + 1$ ,

- Caso contrário,  $I(t + dt) = I(t)$  e  $R(t + dt) = R(t)$ .

Este algoritmo é conhecido como “naive SSA”. O algoritmo apresenta a desvantagem de ser necessário ter um  $\Delta t$  muito pequeno para apresentar resultados satisfatórios, aumentando o tempo de execução. O método seria mais eficiente se, ao invés de sortearmos um conjunto de números aleatórios até ocorrer uma reação, fosse calculado o passo de tempo em que acontecerá a próxima reação.

Considere  $f(I(t), s)ds$  como a probabilidade de que dado  $I(t)$  espécies de  $I$  no instante  $t$ , a próxima reação ocorra no intervalo infinitesimal  $[t + s, t + s + dt)$ . Seja  $g(I(t), s)$  a probabilidade da reação não ocorrer em  $[t, t + s)$ . Logo, a probabilidade de uma reação ocorrer no instante  $[t + s, t + s + dt)$  é igual a probabilidade da reação não ocorrer antes deste instante  $[t, t + s)$  vezes a probabilidade da reação ocorrer em  $[t + s, t + s + dt)$ :

$$f(I(t), s)ds = g(I(t), s) \cdot P(t + s, t + s + dt) f(I(t), s)ds = g(I(t), s) \cdot I(t + s) \mu ds. \quad (2.12)$$

Se a reação não ocorrer em  $[t, t + s)$ , temos  $I(t + s) = I(t)$ . Sendo assim,

$$f(I(t), s)ds = g(I(t), s) \cdot I(t) \mu ds. \quad (2.13)$$

Para calcularmos  $g(I(t), s)$ , seja  $\delta > 0$ . A probabilidade da reação não ocorrer no intervalo  $[t, t + \delta + d\delta)$  é calculada pelo produto da probabilidade dela não ocorrer em  $[t, t + \delta)$  com a probabilidade dela também não ocorrer em  $[t + \delta, t + \delta + d\delta)$ , que é dada por 1 menos a probabilidade da reação ocorrer neste intervalo  $(I(t + \delta) \mu d\delta)$ . Então:

$$g(I(t), \delta + d\delta) = g(I(t), \delta) \cdot (1 - I(t + \delta) \mu d\delta). \quad (2.14)$$

Se a reação não acontece,  $I(t + \delta) = I(t)$ , ou seja:

$$\begin{aligned} \frac{g(I(t), \delta + d\delta) - g(I(t), \delta)}{d\delta} &= -I(t) \mu g(I(t), \delta) \therefore \\ \frac{dg(I(t), \delta)}{d\delta} &= -I(t) \mu g(I(t), \delta). \end{aligned} \quad (2.15)$$

Aplicando o limite em  $d\delta \rightarrow 0$ , obtemos a equação diferencial ordinária:

$$\frac{dg(I(t), \delta)}{d\delta} = -I(t) \mu g(I(t), \delta) \quad (2.16)$$

Resolvendo esta EDO com a condição inicial  $g(I(t), 0) = 1$ , temos:

$$g(I(t), \delta) = I(t) \mu \exp[-I(t) \mu \delta]. \quad (2.17)$$

Logo,

$$f(I(t), s)ds = I(t)\mu \exp[-I(t)\mu s]ds \quad (2.18)$$

O objetivo é encontrar  $\tau \in (0, \infty)$  tal que  $t + \tau$  é o instante quando a próxima reação ocorre. Seja  $F(\tau) = \exp[-I(t)\mu\tau]$ . Logo, como demonstrado por Erban, Chapman e Maini (2007),  $F(\tau)$  é um número aleatório no intervalo  $(0, 1)$ .

Portanto, considere  $r = F(\tau) = \exp[-I(t)\mu\tau]$ , temos que  $\tau = \frac{1}{I(t)\mu} \ln \frac{1}{r}$ . E assim, obtemos o instante de tempo da próxima reação. Deste modo, o comportamento da reação  $I \xrightarrow{\mu} R$  pode ser conseguido com os seguintes passos:

1. Gere um número aleatório  $r$  uniformemente distribuído no intervalo  $(0,1)$ ;
2. Calcule o tempo de execução da próxima reação, dado por  $t + \tau$ , onde  $\tau = \frac{1}{I(t)\mu} \ln \frac{1}{r}$ ; e
3. Calcule as reações, ou seja,  $I(t) = I(t) - 1$  e  $R(t) = R(t) + 1$ ; e retorna ao passo 1.

Este é o algoritmo de Gillespie (ERBAN; CHAPMAN; MAINI, 2007), que estendido para um conjunto de reações, resulta no Algoritmo 1, sendo  $R$  o somatório das propensões das reações implementadas. Enquanto o tempo máximo não for atingido, um laço é executado. Neste laço calculam-se as propensões de cada uma das reações possíveis. Na sequência, essas propensões são somadas. Um número entre 0 e 1 é então sorteado e, a partir deste, calcula-se o tamanho do passo de tempo, ou seja, quando a próxima reação irá ocorrer. Esse passo de tempo é somado ao tempo atual, atualizando-o. Deve-se, na sequência, identificar qual reação das possíveis reações ocorrerão. Apenas a reação sorteada será atualizada dentro de um passo de tempo.

---

**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  $\tau = \frac{-\log(r)}{P}$ 
6   |  $t = t + \tau$ 
7   | for cada reação do
8     |   | if reação foi sorteada then
9     |   |   | executa reação
10    |   | end if
11    | end for
12 end while
```

---



### 3 MODELAGEM MATEMÁTICO-COMPUTACIONAL DA DISSEMINAÇÃO DA HANSENÍASE

Esta seção descreve os métodos utilizados neste trabalho, a obtenção dos materiais utilizados e o tratamento feito no banco de dados. Inicia definindo o modelo, o domínio e descrevendo os tratamentos e considerações feitos no banco de dados, para em seguida detalhar os critérios utilizados no geoprocessamento e os incrementos implementados no modelo visando avaliar distintos cenários.

Para simular a dinâmica da disseminação da Hanseníase este trabalho utilizou o modelo matemático compartimental SIR. Sendo assim, cada compartimento foi definido da seguinte forma:

- **Suscetíveis:** Todas as pessoas que estão suscetíveis ao contágio da doença, pessoas que apresentam algum tipo de imunidade à bactéria, os casos que vão evoluir para a cura espontânea, além das pessoas que foram contaminadas porém não manifestaram os sintomas (infecção subclínica). Existem estudos (ARAÚJO et al., 2012) que confirmam que casos de infecção subclínicas ou até indivíduos não infectados podem contribuir para a manutenção da cadeia de transmissão. Dentre as simplificações do modelo, considera-se que os indivíduos suscetíveis são incapazes de transmitir a bactéria.
- **Infectados:** É composto por todos os pacientes infectados, independente da classe de operação da doença (paucibacilar ou multibacilar), e que manifestaram a patologia, ou seja, a bactéria terminou o seu período de incubação e, portanto, o indivíduo é um potencial transmissor da hanseníase. Embora pacientes paucibacilares frequentemente sejam considerados como não transmissores devido à pouca quantidade de bacilos presente no organismo, para simplificação do modelo foi considerado que todos os casos manifestados possuem a mesma transmissibilidade.
- **Recuperados:** Por fim, o compartimento de recuperados representa todos os indivíduos que se recuperaram da doença.

Apesar da cura não garantir a imunidade da hanseníase e de existir possibilidade de recidiva e reinfecção da doença, como os dados utilizados registraram só 0,5% de casos de recidiva na cidade e o banco de dados não especifica os casos de notificação por reinfecção, para simplificar o modelo foi desconsiderada a possibilidade de pessoas recuperadas se tornarem suscetíveis novamente.

### 3.1 Materiais

O cenário de estudo é a cidade de Juiz de Fora, localizada no estado de Minas Gerais, na região Sudeste do Brasil. A cidade é pertencente à microrregião conhecida como Zona da Mata, possui uma área total de  $1.429,875 \text{ km}^2$  sendo  $317,740 \text{ km}^2$  de perímetro urbano (PJJ, 2003). Para os padrões brasileiros é considerada uma cidade de médio porte. Atualmente possui cerca de 568.000 habitantes (IBGE, 2019).

O domínio do problema corresponde a toda a área urbana da cidade. Para, isto foi usado como base um mapa das regiões urbanas (RU) do senso demográfico de 2000 da cidade provido pela prefeitura de Juiz de Fora (PJJ, 2003). Juiz de Fora possui 78 RUs (Figura 7), este número não considera os distritos pertencentes à cidade.

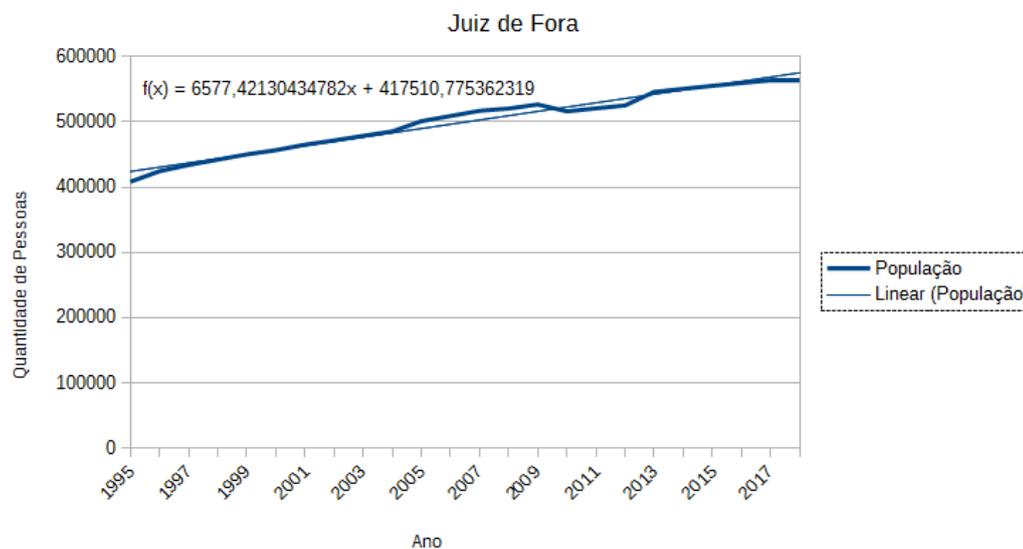
Os dados de diagnósticos da hanseníase utilizados foram obtidos do banco de dados do SINAN (SINAN, 2019). A autorização e disponibilização desses dados foi cedida pela Coordenadoria Estadual de Dermatologia Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais (CEDS/SES/MG) (Anexo 1). Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora sob o parecer 3.585.427 (Anexo 2).

A base do SINAN indica 738 casos notificados dentro do município de Juiz de Fora e região no período de 1995 a 2018, desconsiderando os casos de erro de diagnóstico. Todavia, para um cenário que considera somente o perímetro urbano da cidade, os dados relacionados à área rural precisaram ser removidos para manter a coerência com o modelo empregado. Foram excluídos adicionalmente todos os dados de pacientes que foram transferidos para Juiz de Fora, visto que sua infecção ocorreu em outro ambiente, e, pelo mesmo motivo, os casos notificados em Juiz de Fora de residentes em outras cidades da região.

Além disso, para implementar um modelo espacial, os dados precisam ser geolocalizados. Portanto, mais uma pequena parcela dos dados foi eliminada por falta ou erro nas informações de endereço ou por pertencerem a zona rural ou distritos não considerados. Após a filtragem, o banco de dados final resultou em 403 casos. Foram removidos:

- 175 casos notificados em JF de residentes de outros municípios;
- 20 casos oriundos de outros municípios ou do exterior;
- 125 casos notificados em outros municípios de não residentes em JF;
- 9 casos os quais o endereço não foi localizado ou não pertencia aos limites urbanos;
- 5 casos sem endereço; e
- 1 caso em que a data de alta é anterior à data do diagnóstico.

Figura 10 – Ajuste do crescimento populacional de Juiz de Fora por uma curva linear.



Para ajustar os parâmetros relacionados a variação da população ao longo do período compreendido entre 1995 e 2018, foram considerados os dados demográficos divulgados pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Através destes dados, foi ajustada uma curva linear de aproximação para simular o crescimento populacional em Juiz de Fora no período, utilizando para isso a técnica de regressão linear (HOFFMANN; VIEIRA, 1977). A Figura 10 apresenta a curva de crescimento populacional e a respectiva curva ajustada através de regressão linear.

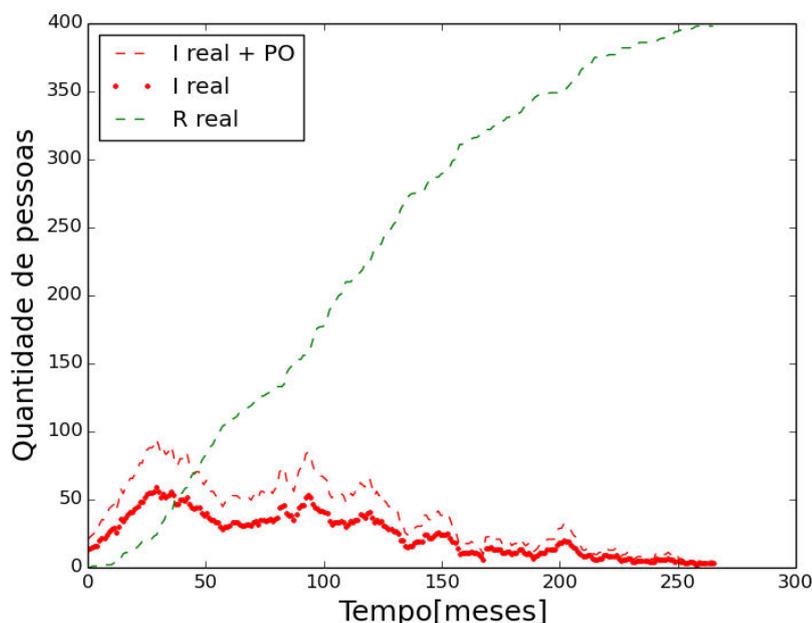
Para toda doença, assume-se que a prevalência real (número de infectados dividido pela população) é dada pela soma da prevalência conhecida, isto é, de casos detectados, e da prevalência oculta, definida pelo número de casos desconhecidos. Diversos métodos de estimativa da prevalência oculta da hanseníase já foram estudados. Ignotti *et al.* (2004) compararam dois métodos de estimativa com a tendência proposta pelo Ministério da Saúde e a estimativa realizada pela Secretaria Estadual de Saúde do Mato Grosso. Estas estimativas colaboram com a elaboração de estratégias de detecção de novos casos e a eliminação de focos da doença. Já Suárez e Lombardi (1997) propuseram um método que divide o número de casos com grau de incapacidade física detectado no diagnóstico pelo número de casos que foram avaliados para encontrar a proporção de casos registrados com grau de incapacidade. Esta proporção equivale à prevalência oculta. O pressuposto da estimativa é que cada caso com incapacidade física indica um caso de diagnóstico tardio que resulta em ao menos um caso não notificado na mesma área. Para obter uma estimativa da prevalência oculta da hanseníase em Juiz de Fora foi selecionado o método proposto por Suárez e Lombardi (1997) por apresentar razoável confiabilidade e pela simplicidade no cálculo da estimativa.

Devido à mudança na padronização do registro de grau de incapacidade da hanse-

Tabela 3 – Estimativa de prevalência oculta calculada com os dados da cidade de Juiz de Fora.

	2001-2005	2006-2010	2011-2015
<b>Prevalência oculta</b>	30,3%	90,7%	56,6%

Figura 11 – Série temporal dos casos de hanseníase em Juiz de Fora de 1995 a 2018. Em verde a curva de recuperados (R) e em vermelho a curva de infectados, considerando (I+PO) e não considerando (I) a prevalência oculta, estimada em 60%.



níase a partir do ano 2000, para obter-se uma estimativa da prevalência oculta em Juiz de Fora foram considerados os dados do período de 2001 a 2015. A prevalência oculta foi então calculada em intervalos de 5 anos (Tabela 3). Como este não é o escopo do trabalho, para fins de simplificação foi considerada uma prevalência oculta média constante de 60%, resultando na curva mostrada na Figura 11.

### 3.2 Modelagem Temporal

Em trabalho anterior (VARELLA et al., 2018) foi implementado um modelo computacional zero-dimensional da disseminação da hanseníase que utilizou uma função  $\beta(t)$  para taxa de infecção baseada na solução da equação do calor.

Foi utilizado o mesmo modelo descrito na equação 2.5, porém com o acréscimo de um termo de variação populacional dado pela reta da Figura 10. Sendo assim, o valor 548 representa a variação populacional mensal constante resultada pela diferenças entre nascimento e mortes na cidade.

Apesar da hanseníase durante a gravidez expor a mãe a altos riscos, favorecendo

as reações hansênicas (LOPES; SARNO, 1994), não foram encontrados estudos recentes que comprovassem a transmissão da hanseníase pela gestação. Sendo assim, todos os nascimentos são associados à população de suscetíveis. Portanto o sistema de equações diferenciais ordinárias (EDO) foi definido da seguinte forma:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \beta(t)SI + 548, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta(t)SI - \mu I, \\ \frac{dR}{dt} &= \mu I.\end{aligned}\tag{3.1}$$

Foi utilizado um  $\beta(t)$  variando no tempo para descrever o comportamento oscilatório observado nos dados reais (Equação 3.2):

$$\begin{aligned}\beta(t) &= \frac{0.0000006}{\sqrt{t}}(\sin(\frac{\pi t}{36} + 1), \text{ e} \\ \mu &= 0,032.\end{aligned}\tag{3.2}$$

O modelo foi resolvido por uma abordagem determinística e uma estocástica. A implementação determinística resolve o sistema de EDOs que descreve o modelo SIR usando o biblioteca `SciPy`, disponível na linguagem `Python`<sup>®</sup>. Esta biblioteca possui um pacote chamado `integrate` que inclui a função `odeint`, a qual soluciona numericamente um sistema de EDOs de primeira ordem na forma  $\frac{dy}{dt} = f(y, t)$  usando a função LSODA da biblioteca em FORTRAN `odepack`. A função pode resolver as EDOs usando o método de *Backward Differentiation Formula* (BDF) ou método implícito de Adams. A escolha do método numérico usado é feita automaticamente baseada nas características da equação. Já a abordagem estocástica utilizou o algoritmo de Gillespie descrito na seção 2.4.2.

Foi definido todo o ano de 1995 ( $t=0$  a  $t=11$ ) como condição inicial da população de infectados. Em seguida, os parâmetros do modelo foram ajustados considerando os 10 primeiros anos do banco de dados, o que resultou nos parâmetros descritos na equação 3.2.

As taxas de infecção e de recuperação foram ajustadas para considerar uma prevalência oculta de 60%. O modelo foi então simulado até o ano de 2018. A Figura 12 apresenta a a comparação do resultado determinístico com a média de 50 execuções do modelo estocástico.

Devido ao baixo número de casos detectados em relação ao tamanho da população, a doença pode não ter um comportamento de disseminação muito definido na cidade. Neste sentido, o modelo estocástico tende a ser mais útil por abranger um maior número de possibilidades, conforme apresentado na Figura 13.

O presente trabalho estende este modelo zero-temporal desenvolvido em um trabalho anterior (VARELLA et al., 2018), acrescentando aspectos espaciais para simular a

Figura 12 – Comparação das soluções estocásticas (Gillespie) e determinísticas com os dados reais, para as populações de infectados e recuperados do modelo zero-dimensional. A solução estocástica é representada pela média aritmética de 50 execuções. I representa a população infectada e R a recuperada.

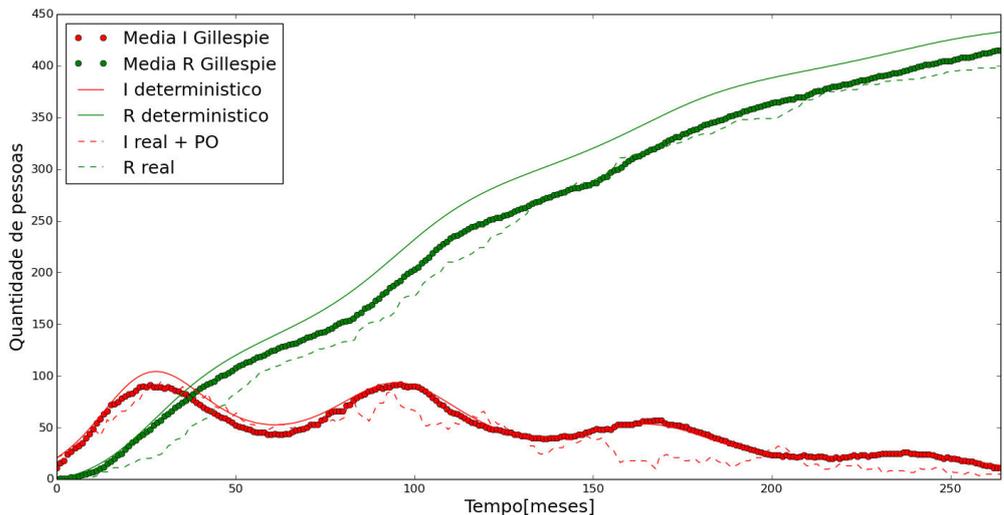


Figura 13 – Resultado de 50 simulações com o algoritmo estocástico de Gillespie. Cada linha representa o resultado de uma simulação distinta. As linhas verdes representam os recuperados, e as linhas vermelhas os infectados. A linha mais grossa representa a média das múltiplas execuções estocásticas.

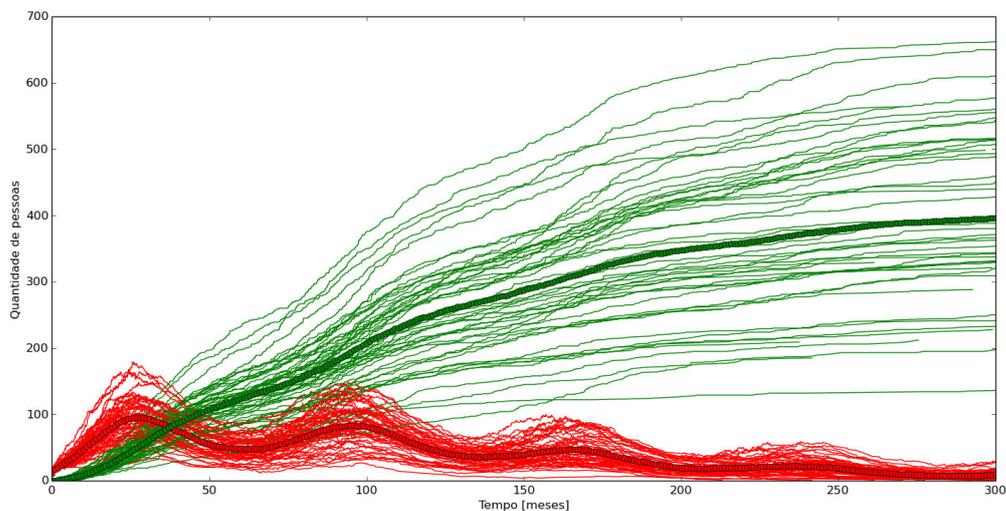
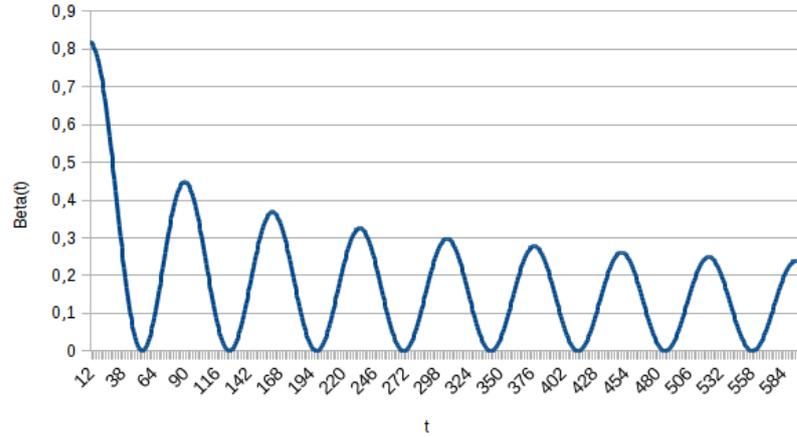


Figura 14 – Comportamento da taxa de infecção  $\beta(t)$  durante 600 meses, considerando  $\alpha = 1$ . No modelo o t inicia em  $t = 11$  porque o ano 1995 ( $t=0$  a  $t=11$ ) foi utilizado como condição inicial.



disseminação da hanseníase, utilizando os dados da doença na cidade de Juiz de Fora para seu ajuste e validação.

### 3.3 Modelagem Espaço-Temporal

Para reproduzir a dinâmica espacial da disseminação da hanseníase, foi utilizado o mesmo modelo descrito na equação 3.1, adicionando a difusão de cada compartimento. Foram testadas diversas funções e observou-se que, com a implementação da difusão, a função  $\beta(t)$  fica melhor ajustada como descrito na equação 3.3:

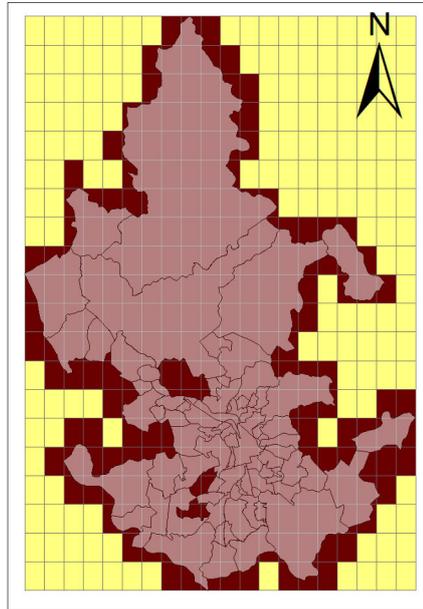
$$\beta(t) = \frac{\alpha}{\sqrt[3]{t}} \left( \sin\left(\frac{\pi t}{36}\right) + 1 \right). \quad (3.3)$$

No entanto, com o intuito de reduzir o tempo de simulação do modelo estocástico, a difusão de indivíduos recuperados foi desconsiderada pois ela não interfere nas dinâmicas de infecção e recuperação do modelo. Portanto o sistema de equações diferenciais parciais (EDP) foi definido da seguinte forma:

$$\begin{aligned} \frac{\partial[S]}{\partial t} &= 548 - \frac{\alpha}{\sqrt[3]{t}} \left( \sin\left(\frac{\pi t}{36}\right) + 1 \right) [S][I] + D \frac{\partial^2[S]}{\partial x^2} + D \frac{\partial^2[S]}{\partial y^2}, \\ \frac{\partial[I]}{\partial t} &= \frac{\alpha}{\sqrt[3]{t}} \left( \sin\left(\frac{\pi t}{36}\right) + 1 \right) [S][I] - \mu[I] + D \frac{\partial^2[I]}{\partial x^2} + D \frac{\partial^2[I]}{\partial y^2}, \text{ e} \\ \frac{\partial[R]}{\partial t} &= \mu[I]. \end{aligned} \quad (3.4)$$

Na equação,  $[S](x,y,t)$ ,  $[I](x,y,t)$  e  $[R](x,y,t)$  representam as concentrações de S, I e R respectivamente,  $\beta(t) = \frac{\alpha}{\sqrt[3]{t}} \left( \sin\left(\frac{\pi t}{36}\right) + 1 \right)$  representa a taxa de infecção,  $\mu$  a taxa de recuperação e  $D$  os coeficientes de difusão, sendo que  $\alpha$ ,  $\mu$  e  $D$  são as constantes a serem ajustadas com base no histórico de dados. A constante 548 representa o incremento mensal

Figura 15 – Em vermelho, a malha a ser usada nas simulações para representar a cidade de Juiz de Fora. A malha possui  $20 \times 20$  *voxels*.



no número de pessoas suscetíveis. As difusões de ambos os compartimentos S e I foram mantidas as mesmas pois não foram identificadas razões que justificassem o emprego de valores distintos.

Ferramentas de geoprocessamento foram utilizadas para determinar as configurações espaciais do domínio a ser utilizado, da condição inicial e do georreferenciamento do restante dos dados que serão utilizados para fins de validação.

### 3.3.1 Geoprocessamento

Para representar a cidade de Juiz de Fora foi utilizado um domínio discretizado, representado por uma malha de  $20 \times 20$  elementos (*voxels*) retangulares idênticos, isto é, cada *voxel* possui  $1,5 \times 1$  quilômetros. Esta malha foi sobreposta ao mapa das regiões urbanas utilizando um *script* na ferramenta ArcGis<sup>®</sup> para determinar quais *voxels* pertencem ao domínio da cidade (Figura 15), assim, cada *voxel* está associado à uma região de Juiz de Fora. Deste modo, estão definidas as condições de contorno do problema (Figura 15).

No georreferenciamento dos dados associados à hanseníase cada um destes foi associado a um polígono (região urbana) (Figura 16). O passo seguinte busca transcrever estes dados georreferenciados para a malha. Um outro *script* foi implementado para definir em qual *voxel* cada um dos casos vai ser associado. Para cada caso, a sua correspondente região urbana (polígono) foi sobreposta com a malha para definir qual *voxel* abrange este polígono através do *script* desenvolvido para a ferramenta ArcMap<sup>®</sup>. Caso haja a interseção entre a região e dois ou mais *voxels*, sorteia-se, baseado na proporção da região urbana que é englobada pelo *voxel*, a qual destes o caso de hanseníase será associado

Figura 16 – À esquerda, o georreferenciamento dos casos paucibacilares; à direita, multibacilares.

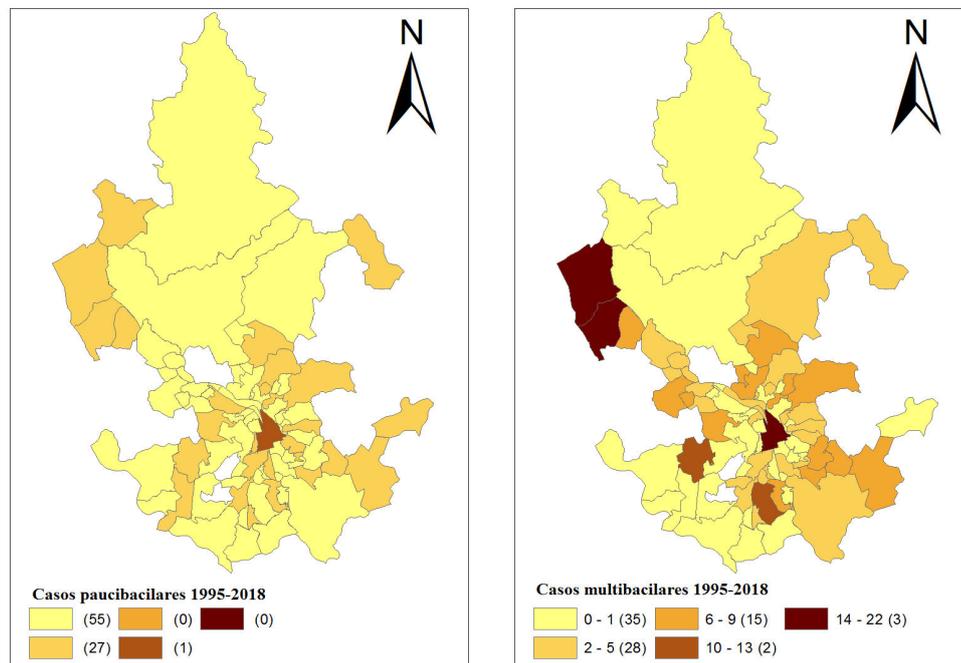
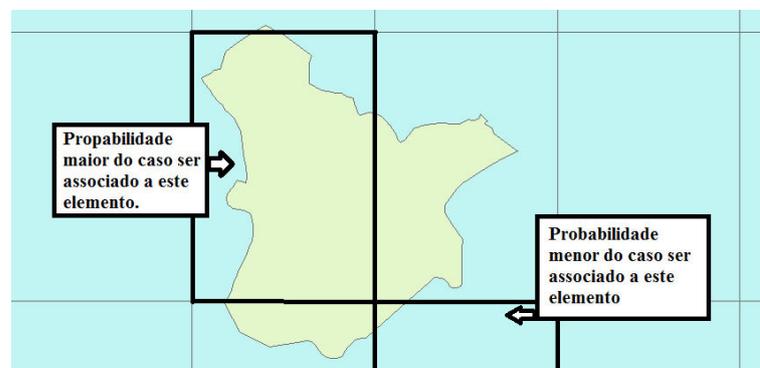


Figura 17 – Associação de casos em que a região urbana engloba mais do que um *voxel*. Estes casos podem ser associados a qualquer um dos *voxels* sobrepostos pela RU, porém existe maior probabilidade de ser associado ao *voxel* que mais abrange a região urbana.

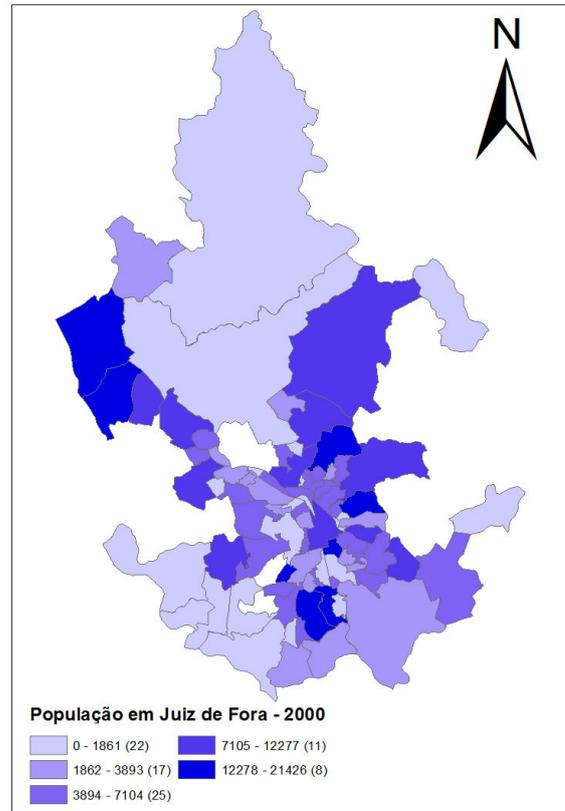


(Figura 17). Isto foi feito para todos os meses de 1995 até 2018.

Mais um *script* foi elaborado para determinar a população a ser associada a cada *voxel*. Os dados populacionais de cada região urbana do censo de 2000 foram obtidos através da prefeitura da cidade (PJF, 2003) (Figura 18). Primeiramente os dados populacionais foram georreferenciados (Figura 18) e em cada região urbana a distribuição da população foi considerada uniforme. Isto é, se um *voxel* abrange 50% da RU A e 32% da região urbana B, sua população total será 50% da população da RU A mais 32% da população da RU B. Todos os *scripts* foram escritos em Python<sup>®</sup> usando a biblioteca ArcPy.

Após associada a população a cada *voxel*, foi aplicada a curva de crescimento populacional a estes de modo proporcional à população recenseada no ano 2000. Ou seja,

Figura 18 – Mapa da população de Juiz de Fora por RU no ano de 2000.



se no ano 2000 a população de Juiz de Fora era de 450.395 habitantes e no bairro Benfica residiam 18.111 pessoas (4%), no ano de 1995 a função calculou que a população seria de 417.510 pessoas e em Benfica o modelo considerará que residiam 16.700 pessoas (4%).

Como descrito anteriormente, duas abordagens foram implementadas no modelo espacial: uma abordagem determinística utilizando o método das diferenças finitas e outra estocástica através da implementação do algoritmo de Gillespie.

### 3.3.2 Método Determinístico

O método das diferenças finitas é um método discreto, portanto para aplicá-lo em um domínio espacial é necessário discretizá-lo. Sendo assim, como o domínio utilizado é bidimensional, vamos considerar a malha da Figura 15, composta por elementos retangulares discretizado a cada  $\Delta y$  no eixo vertical e  $\Delta x$  no eixo horizontal. Logo temos uma malha de *voxels* de tamanho  $\Delta x \times \Delta y$ .

Seja uma malha com  $m \times n$  *voxels*, cada *voxel* pode ser representado por um par de índices,  $i < m$  e  $j < n$ . Portanto, ao aplicar o método no modelo SIR, cada *voxel* armazenará uma quantidade de indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados dados por  $S_{i,j}$ ,  $I_{i,j}$  e  $R_{i,j} \forall i, j \in \mathbb{N}; i < m$  e  $j < n$ .

Entretanto, [S], [I] e [R] na EDP da equação 3.4 representam as concentrações de

suscetíveis, infectados e recuperados respectivamente. Para associar a cada *voxel* o número de pessoas em cada compartimento, torna-se necessário converter as taxas de concentração para quantidade de indivíduos (VEJCHODSK, 2013). Sendo assim, o número médio de suscetíveis, infectados e recuperados é dado por:

$$\begin{aligned} S &= [S]\text{area}, \\ I &= [I]\text{area}, \text{ e} \\ R &= [R]\text{area}, \end{aligned} \quad (3.5)$$

sendo  $\text{area} = \Delta x \Delta y$ .

Logo, a variação da quantidade de S, I e R em relação ao tempo é dada por:

$$\begin{aligned} \frac{\partial S}{\partial t} &= \frac{\partial [S]}{\partial t} \text{area} = (-\beta[S][I] + D \frac{\partial^2 [S]}{\partial x^2} + D \frac{\partial^2 [S]}{\partial y^2}) \text{area}, \\ \frac{\partial I}{\partial t} &= \frac{\partial [I]}{\partial t} \text{area} = (\beta[S][I] - \mu I + D \frac{\partial^2 [I]}{\partial x^2} + D \frac{\partial^2 [I]}{\partial y^2}) \text{area}, \text{ e} \\ \frac{\partial R}{\partial t} &= \frac{\partial [R]}{\partial t} \text{area} = (\mu I) \text{area}. \end{aligned} \quad (3.6)$$

Substituindo a equação 3.5 em 3.6 obtemos:

$$\begin{aligned} \frac{\partial S}{\partial t} &= (-\beta \frac{S}{\text{area}} \frac{I}{\text{area}} + \frac{1}{\text{area}} (D \frac{\partial^2 S}{\partial x^2} + D \frac{\partial^2 S}{\partial y^2})) \text{area}, \\ \frac{\partial I}{\partial t} &= (-\beta \frac{S}{\text{area}} \frac{I}{\text{area}} - \frac{\mu I}{\text{area}} + \frac{1}{\text{area}} (D \frac{\partial^2 I}{\partial x^2} + D \frac{\partial^2 I}{\partial y^2})) \text{area}, \text{ e} \\ \frac{\partial R}{\partial t} &= \mu \frac{I}{\text{area}}, \end{aligned} \quad (3.7)$$

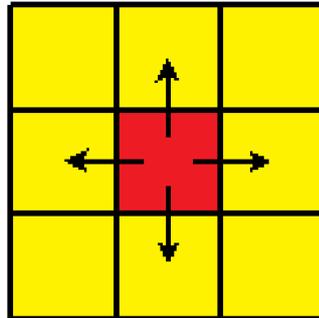
resultando no sistema de EDPs a ser utilizado no trabalho:

$$\begin{aligned} \frac{\partial S}{\partial t} &= 548 + \frac{\beta SI}{\text{area}} + D \frac{\partial^2 I}{\partial x^2} + D \frac{\partial^2 I}{\partial y^2}, \\ \frac{\partial I}{\partial t} &= \frac{\beta SI}{\text{area}} - \mu I + D \frac{\partial^2 I}{\partial x^2} + D \frac{\partial^2 I}{\partial y^2}, \text{ e} \\ \frac{\partial R}{\partial t} &= \mu I. \end{aligned} \quad (3.8)$$

Sendo assim, ao aplicar o método das diferenças finitas descrito na seção 2.4.1 nas EDP da equação 3.8, obtemos as seguintes equações:

$$\begin{aligned} S_{i,j}^t &= 548 \Delta t \left( \frac{\text{pop}_{i,j}}{\text{pop}} \right) + S_{i,j}^{t-1} - \beta(t) (S_{i,j}^{t-1} I_{i,j}^{t-1} \Delta t) / \text{area} + \\ &+ \frac{D \Delta t}{\Delta x^2} (S_{i-1,j}^{t-1} - 2S_{i,j}^{t-1} + S_{i+1,j}^{t-1}) + \frac{D \Delta t}{\Delta y^2} (S_{i,j-1}^{t-1} - 2S_{i,j}^{t-1} + S_{i,j+1}^{t-1}), \\ I_{i,j}^t &= \beta(t) (S_{i,j}^{t-1} I_{i,j}^{t-1} \Delta t) / \text{area} - \mu I_{i,j}^{t-1} \Delta t + \\ &+ \frac{D \Delta t}{\Delta x^2} (S_{i-1,j}^{t-1} - 2S_{i,j}^{t-1} + S_{i+1,j}^{t-1}) + \frac{D \Delta t}{\Delta y^2} (S_{i,j-1}^{t-1} - 2S_{i,j}^{t-1} + S_{i,j+1}^{t-1}), \text{ e} \\ R_{i,j}^t &= \mu I_{i,j}^{t-1} \Delta t, \end{aligned} \quad (3.9)$$

Figura 19 – Possibilidades de difusão, a partir do elemento central, em uma malha de elementos retangulares.



onde  $\text{pop}$  é a população total, dada por  $\sum_{i=0}^{i < m} \sum_{j=0}^{j < n} (S_{i,j}^{t-1} + I_{i,j}^{t-1} + R_{i,j}^{t-1})$ , e  $\text{pop}_{i,j}$  é a população do *voxel* ( $S_{i,j}^{t-1} + I_{i,j}^{t-1} + R_{i,j}^{t-1}$ ); e  $D$  representa a taxa de difusão. Portanto, o crescimento populacional em cada *voxel* é realizado de modo proporcional à população total.

Nesta malha, as difusões podem ocorrer tanto na vertical quanto na horizontal, conforme ilustrado na Figura 19. Desta forma, as difusões em duas direções ortogonais permitem que os deslocamentos ocorram em todo o domínio bidimensional, enquanto as infecções e recuperações ocorrem entre as populações no interior de cada *voxel*.

O método é estável se, e somente se, satisfizer as condições de estabilidade de Courant–Friedrichs–Lewy (ou condição CFL) (COATS et al., 2001). Sendo assim, em todas as simulações foram utilizados os parâmetros  $\Delta t = 0,00001$ ,  $\Delta x = 1Km$  e  $\Delta y = 1,5Km$ , satisfazendo desta forma os critérios de convergência.

### 3.3.3 Algoritmo de Gillespie

Para aplicar o algoritmo de Gillespie ao modelo bidimensional apresentado na seção anterior, deve-se levar em consideração o operador de difusão. Uma das formas de se realizar sua implementação no algoritmo de Gillespie é incluir, no conjunto de possíveis reações, aquelas correspondentes à difusão. Isto foi feito neste trabalho, que considerou as quatro direções possíveis de ocorrência de difusões entre os *voxels*: cima, baixo, esquerda e direita. Isto resultou em mais 8 processos estocásticos, 4 para cada compartimento de indivíduos suscetíveis e 4 para o compartimento de indivíduos infectados. A exceção é a reação de variação populacional que foi implementada de forma determinista em ambas as abordagens: determinista e estocástica. Portanto o modelo estocástico SIR espaço-temporal implementado possui 10 reações estocásticas possíveis:

- $S + I \rightarrow I + I$ ,
- $I \rightarrow R$ ,
- $S_{i,j} \rightarrow S_{i+1,j}$ ,

- $S_{i,j} \rightarrow S_{i-1,j}$ ,
- $S_{i,j} \rightarrow S_{i,j+1}$ ,
- $S_{i,j} \rightarrow S_{i,j-1}$ ,
- $I_{i,j} \rightarrow I_{i+1,j}$ ,
- $I_{i,j} \rightarrow I_{i-1,j}$ ,
- $I_{i,j} \rightarrow I_{i,j+1}$ , e
- $I_{i,j} \rightarrow I_{i,j-1}$ .

O algoritmo de Gillespie em duas ou mais dimensões funciona da mesma forma que o descrito na seção 2.4.2. A propensão de difusão é calculada pelo produto da população do *voxel* de origem com a taxa de difusão dividido por  $\Delta x^2$  ou  $\Delta y^2$ , dependendo da direção do movimento (Equação 3.10):

$$\begin{aligned} P_x(S, i, j)_{\text{difusão}} &= \frac{DS_{i,j}}{\Delta x^2}, \text{ e} \\ P_y(S, i, j)_{\text{difusão}} &= \frac{DS_{i,j}}{\Delta y^2}. \end{aligned} \tag{3.10}$$

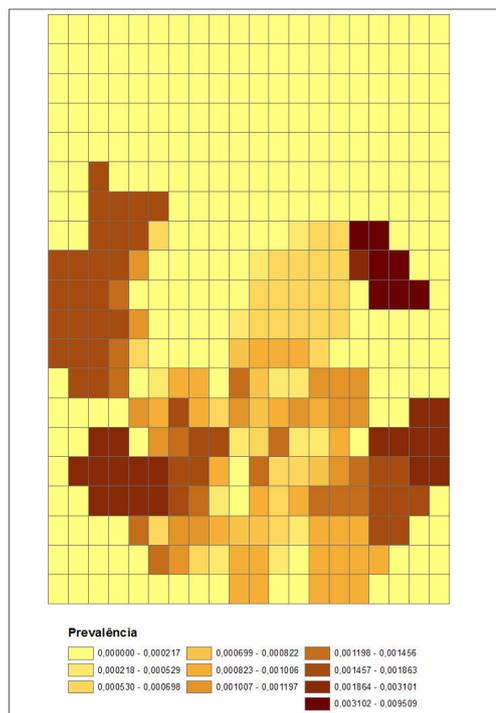
### 3.4 Taxas de Infecção Heterogêneas

Alguns trabalhos anteriores (RODRIGUES et al., 2017; MATOS et al., 2018) relacionam a distribuição dos casos de hanseníase à indicadores socioeconômicos. Do ponto de vista da modelagem, a hipótese seria refletida no emprego de taxas de infecção distintas por RU, ou seja, cada *voxel* tem sua própria taxa de infecção. Para avaliar esta hipótese, foi utilizada a mesma função  $\beta(t)$  descrita anteriormente, porém alterando o valor de  $\alpha$  em cada *voxel*. Deste modo a taxa de infecção possui o mesmo comportamento em todos os *voxels*, mas com distintas intensidades, dependendo das diferentes características de cada local.

Porém, qual o critério a ser utilizado para determinar os valores de  $\alpha$  em cada *voxel*? Rodrigues (2017) analisou a relação de distribuição dos casos de hanseníase em Belo Horizonte, Minas Gerais, com o IVS (Índice de Vulnerabilidade da Saúde). O índice é calculado através de variáveis socioeconômicas e de saneamento. O trabalho confirmou a relação entre o IVS e as regiões com maiores números de casos e concluiu que é adequado utilizar este indicador como um dos elementos para planejar as estratégias de controle da doença na cidade.

Um estudo similar foi proposto por Freitas (2018) para avaliar a situação em Juiz de Fora, em que foi verificada uma forte relação dos quantitativos de casos com o tamanho

Figura 20 – Malha correspondente à prevalência das RUs.



da população e que existe probabilidade maior do número de casos de hanseníase em setores com o IVS considerado médio e elevado quando comparado às regiões de IVS baixo.

Outras correlações foram pesquisadas no presente trabalho, considerando por exemplo condições ambientais tais como altitude, vegetação e cursos d'água embora, sem sucesso. Concluiu-se que o domínio de Juiz de Fora é suficientemente pequeno para que existam variações climáticas ou ambientais que possam interferir nas diferenças entre as probabilidades de infecção nas regiões.

Decidiu-se então neste trabalho por considerar o risco de infecção proporcional ao histórico de prevalência da respectiva região, assumindo a hipótese de que esta variável engloba indiretamente os fatores socioeconômicos que podem influenciar a disseminação da hanseníase. *Scripts* no ArcGis<sup>®</sup> foram utilizados para calcular a prevalência de cada região urbana (RU) e associar esses valores à malha seguindo a mesma ideia descrita na Figura 17, resultando na malha da Figura 20.

Para que a heterogeneidade das taxas de infecção fosse incluída no modelo determinístico, foi necessária a alteração da constante  $\alpha$ , que foi substituída por um atributo

$\alpha_{i,j}$  onde  $i$  e  $j$  são os índices que identificam o *voxel*, resultando assim nas EDPs:

$$\begin{aligned}\frac{\partial S}{\partial t} &= 548 - \frac{\alpha_{i,j}}{\sqrt[3]{t}} \left( \sin\left(\frac{\pi t}{36} + 1\right) SI + D \frac{\partial^2 S(x,t)}{\partial x^2} + D \frac{\partial^2 S(x,t)}{\partial y^2} \right), \\ \frac{\partial I}{\partial t} &= \frac{\alpha_{i,j}}{\sqrt[3]{t}} \left( \sin\left(\frac{\pi t}{36} + 1\right) SI - \mu I + D \frac{\partial^2 I(x,t)}{\partial x^2} + D \frac{\partial^2 I(x,t)}{\partial y^2} \right), \text{ e} \\ \frac{\partial R}{\partial t} &= \mu I.\end{aligned}\tag{3.11}$$

### 3.5 Difusão Heterogênea

A transmissão da hanseníase se dá por meio de convivência muito próxima e prolongada com um doente principalmente quando não iniciado o tratamento contra a doença. Neste trabalho foi feita uma simplificação, não distinguindo casos paucibacilares e multibacilares. Contudo, deve-se incluir, de algum modo no modelo, as situações de contato social, em especial os relacionados ao trabalho e estudos, que não necessariamente ocorrem na mesma RU onde reside o doente.

Para incorporar este cenário, considerou-se que os principais corredores viários da cidade foram projetados para atender as demandas de deslocamentos relacionados principalmente ao trabalho e aos estudos. Para tal, um mapa rodoviário (Figura 21) das rodovias de Minas Gerais, obtido no IBGE (IBGE, 2019), foi incluído e associado aos *voxels* correspondentes, de modo a aumentar as taxas de difusão dos compartimentos quanto localizados nestes mesmos *voxels*.

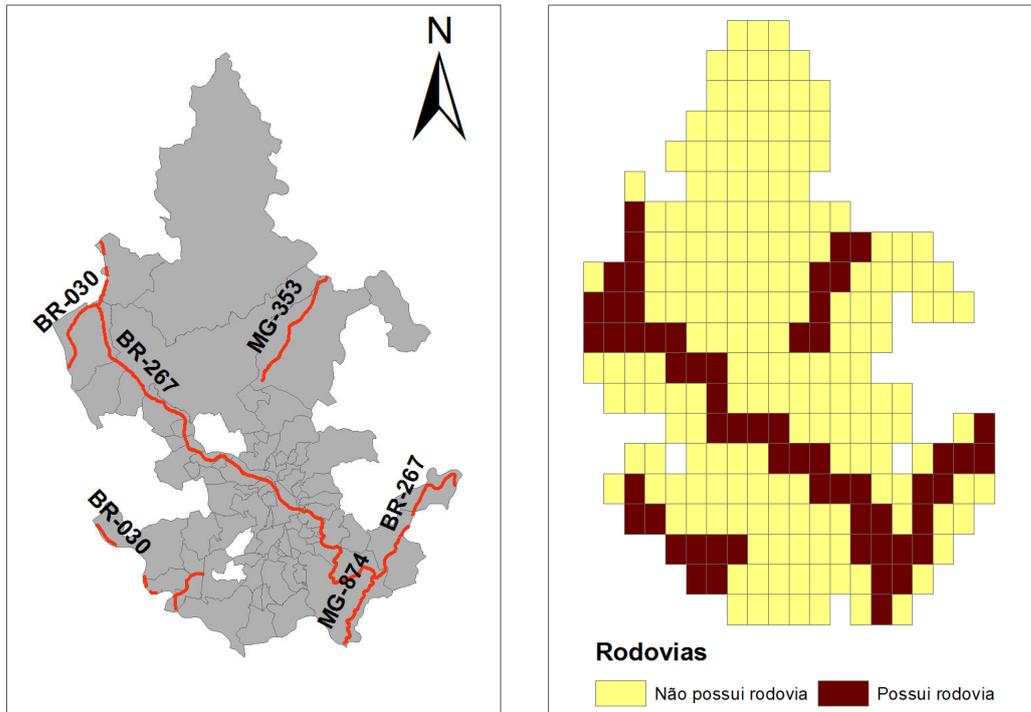
As linhas demarcadas na Figura 21 correspondem às rodovias BR-030, BR-267, BR-040, MG-353 e MG-574. O mesmo *script* usado na definição dos *voxels* que pertencem ao domínio foi utilizado para encontrar os *voxels* cortados por uma rodovia, isto é, em quais *voxels* existe um maior fluxo de pessoas. Portanto a versão final do modelo é descrita da seguinte forma:

$$\begin{aligned}\frac{\partial S}{\partial t} &= 548 - \frac{\alpha_{i,j}}{\sqrt[3]{t}} \left( \sin\left(\frac{\pi t}{36} + 1\right) SI + \nabla \cdot D(x,y) \nabla S \right), \\ \frac{\partial I}{\partial t} &= \frac{\alpha_{i,j}}{\sqrt[3]{t}} \left( \sin\left(\frac{\pi t}{36} + 1\right) SI - \mu I + \nabla \cdot D(x,y) \nabla I \right), \text{ e} \\ \frac{\partial R}{\partial t} &= \mu I.\end{aligned}\tag{3.12}$$

em que  $D(x,y)$  representa a difusão no ponto  $(x,y)$ .

Com a discretização do domínio, cada *voxel* possui o próprio atributo de difusão representado por  $D_{i,j}$ . As difusões foram calculadas para cada borda do *voxel* através da média harmônica geométrica, ou seja, se um indivíduo se deslocar para cima, isto é de  $i$  para  $i-1$ , a difusão será dada por  $D_{i-\frac{1}{2}}$  conforme descrito pela equação 3.13. Segue a

Figura 21 – Rodovias que cortam Juiz de Fora (esquerda) e a malha correspondente (direita).



mesma ideia para as outras difusões.

$$D_{i-\frac{1}{2}} = \frac{2D_{i,j}D_{i-1,j}}{D_{i,j} + D_{i-1,j}}. \quad (3.13)$$

Sendo assim, existem dois valores para a taxa de difusão. Um valor para os *voxels* que comportam uma rodovia e outro para os que não possuem. Sendo que nos *voxels* que englobam uma rodovia foi associada uma difusão maior, isto é, um maior fluxo de pessoas.

### 3.6 Ajuste de parâmetros

Para fazer os ajustes dos parâmetros, em todos os cenários a quantidade de casos de hanseníase em 31 de dezembro de 1995 foi definida como condição inicial nas simulações. Os 10 primeiros anos da base de dados (1996 a 2005) foram comparados com os resultados das simulações para calcular o erro das soluções obtidas. Os parâmetros foram modificados até que os erros entre os resultados simulados e o número de casos observado na cidade fosse reduzido. Neste processo, foi considerada a ocorrência de uma prevalência oculta de 60%.

Sejam  $U$  a matriz simulada e  $R$  a matriz de dados reais da base do SINAN, que por simplificação será referenciada no restante do texto como número de casos reais. O erro foi calculado como sendo a norma da diferença entre as duas matrizes dividida pela

norma da matriz de média do número de casos reais. A equação do erro é apresentada na Equação 3.14:

$$Erro = \sum_{i=0}^{i < m} \sum_{j=0}^{j < n} \frac{\sqrt{(U_{i,j} - R_{i,j})^2}}{R_{i,j}}. \quad (3.14)$$

Para podermos fazer uma validação qualitativa dos resultados, é necessário compará-los com os dados reais. Contudo, como o número de casos é relativamente pequeno, o comportamento espacial da doença tende a ter natureza estocástica. Uma possível solução para esta questão é comparar os resultados das simulações com valores médios observados nos casos reais. Optou-se por trabalhar com intervalos de 5 anos. Deste modo, calculou-se a média dos casos reais em um intervalo de 5 anos, e esse valor foi então comparado ao resultado gerado pelo modelo determinístico no mesmo intervalo de tempo.



## 4 SIMULAÇÕES E RESULTADOS

Este capítulo apresenta os resultados obtidos com a execução do modelo proposto no Capítulo 3 e de suas variações, avaliando e comparando cada um dos resultados obtidos com os dados disponibilizados pelo SINAN. Para fins de comparação, foram considerados os seguintes cenários para o modelo: a) taxas de infecção e difusão homogêneas; b) taxa de infecção heterogênea e difusão homogênea; e c) taxas de infecção e difusão heterogêneas. Na sequência, utiliza-se uma função distribuição acumulada para, considerando a manutenção dos hipóteses de trabalho, traçar cenários de erradicação da doença nos próximos 25 anos. Por fim, é simulado um cenário hipotético em relação à doença.

### 4.1 Taxas de Infecção e Difusão Homogêneas

Com vistas a realizar o ajuste da solução temporal do modelo com os dados contidos nos 10 primeiros anos da base de dados do SINAN, foram feitos vários testes manuais. O melhor ajuste obtido para as taxas de infecção e difusão homogêneas possui os parâmetros  $\alpha = 0,000026$ ,  $\mu = 0,25$  e  $d = 0,03$ . A Tabela 4.1 apresenta os erros obtidos em intervalos de 5 anos e o erro total, que é calculado em todo o intervalo, de 1996 a 2015.

A Figura 23 compara a solução espacial determinística com a média do número real de casos em intervalos de 5 anos.

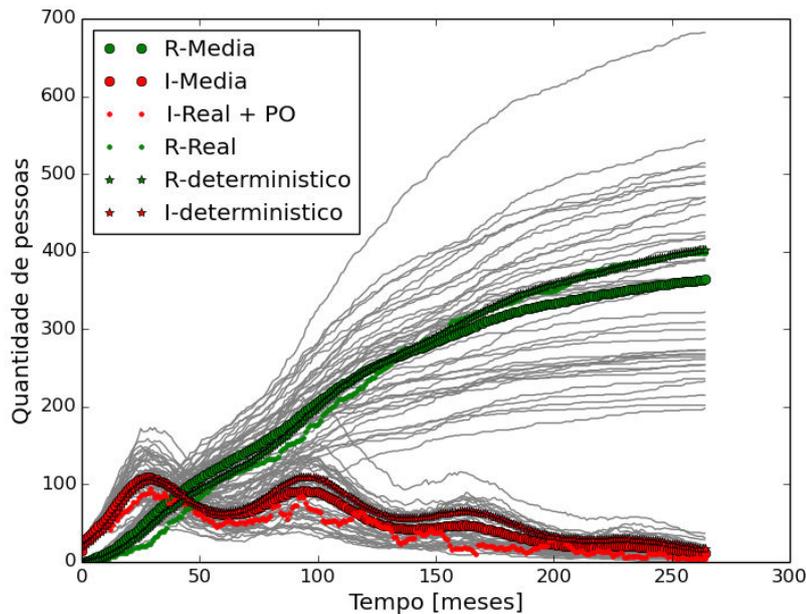
Para melhor análise dos resultados, faz-se necessário identificar algumas das regiões de interesse. Existem três áreas principais de infecções na cidade, demarcadas na Figura 24: a) a região central e arredores e b) a Zona Norte, ambas as áreas que abrigam o maior número de casos na cidade. Além destas, foram identificados alguns casos no bairro Filgueiras, entre o período de 2000 a 2005.

Os resultados indicam que o modelo, usando um cenário que considera taxas de infecção e difusão homogêneas, obteve bons resultados sob o ponto de vista temporal (Figura 22), mas não foi capaz de simular de modo adequado a distribuição espacial de pessoas infectadas (Figura 23). Ao analisar qualitativamente alguns *frames* da solução espacial (Figura 23), verifica-se que o modelo prevê razoavelmente bem as distribuições espaciais dos casos de hanseníase ocorridas na região central da cidade, porém, a partir do ano 2000, já falha em atribuir infecções à zona norte e à região do bairro Filgueiras.

Tabela 4 – Erro para o primeiro cenário (C1) considerado. O primeiro cenário representa o modelo apresentado na Seção 3.3, onde considera-se taxas de infecção e difusão homogêneas.

Cenário	Período				
	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2015	1996-2015
C1	1,39	1,25	1,59	1,97	1,43

Figura 22 – Soluções temporais determinística e estocásticas do modelo espacial correspondente ao cenário 1 (C1). 50 simulações estocásticas foram feitas para calcular as médias de indivíduos infectados e recuperados denotada respectivamente por I-Media e R-Media. A curva de infectados considera uma prevalência oculta (PO) de 60%. R-determinístico e I-determinístico mostram as soluções de R e I respectivamente obtidas pelo algoritmo determinista.



#### 4.2 Taxa de Infecção Heterogênea e Difusão Homogênea

No segundo cenário, continua-se considerando que a difusão entre os *voxels* ocorre de modo homogêneo, mas que a taxa de infecção é heterogênea (Seção 3.4). Para evitar possíveis distorções causadas pela granularidade da malha ou pela imprecisão do georreferenciamento, três abordagens de tratamento nos dados foram testadas. A primeira não faz qualquer tratamento. A segunda considera a prevalência de um *voxel* como a média aritmética entre a prevalência do próprio *voxel* com os *voxels* circunvizinhos (Figura 25). A terceira abordagem visa classificar as prevalências, agrupando-as em grupos de intervalos iguais e definindo a prevalência destes grupos como a média dos valores que pertencem ao mesmo grupo, em um processo similar ao utilizado em *clusterização* (MIRKIN, 2013).

Cada uma das abordagens gera modelos similares no tocante a questão da difusão, porém os seus resultados tendem a ser diferentes por conta da abordagem adotada no tratamento dos dados. Por isso, para cada abordagem fez-se necessário um ligeiro ajuste nos parâmetros buscando aproximar a curva de recuperados dos 10 primeiros anos de simulação. Foram feitos testes variando o número de grupos (3 e 5 grupos) e o tamanho da vizinhança (9 e 25 *voxels*). A Tabela 5 mostra o erro calculado em cada abordagem. Pode-se verificar que, de modo geral, as abordagens foram úteis na melhora dos erros obtidos em relação ao primeiro cenário (C1), porém a abordagem com menor erro dispensa

Figura 23 – Solução espacial determinística comparada com as médias, em intervalos de 5 anos, dos casos reais de infecção, para o cenário 1.

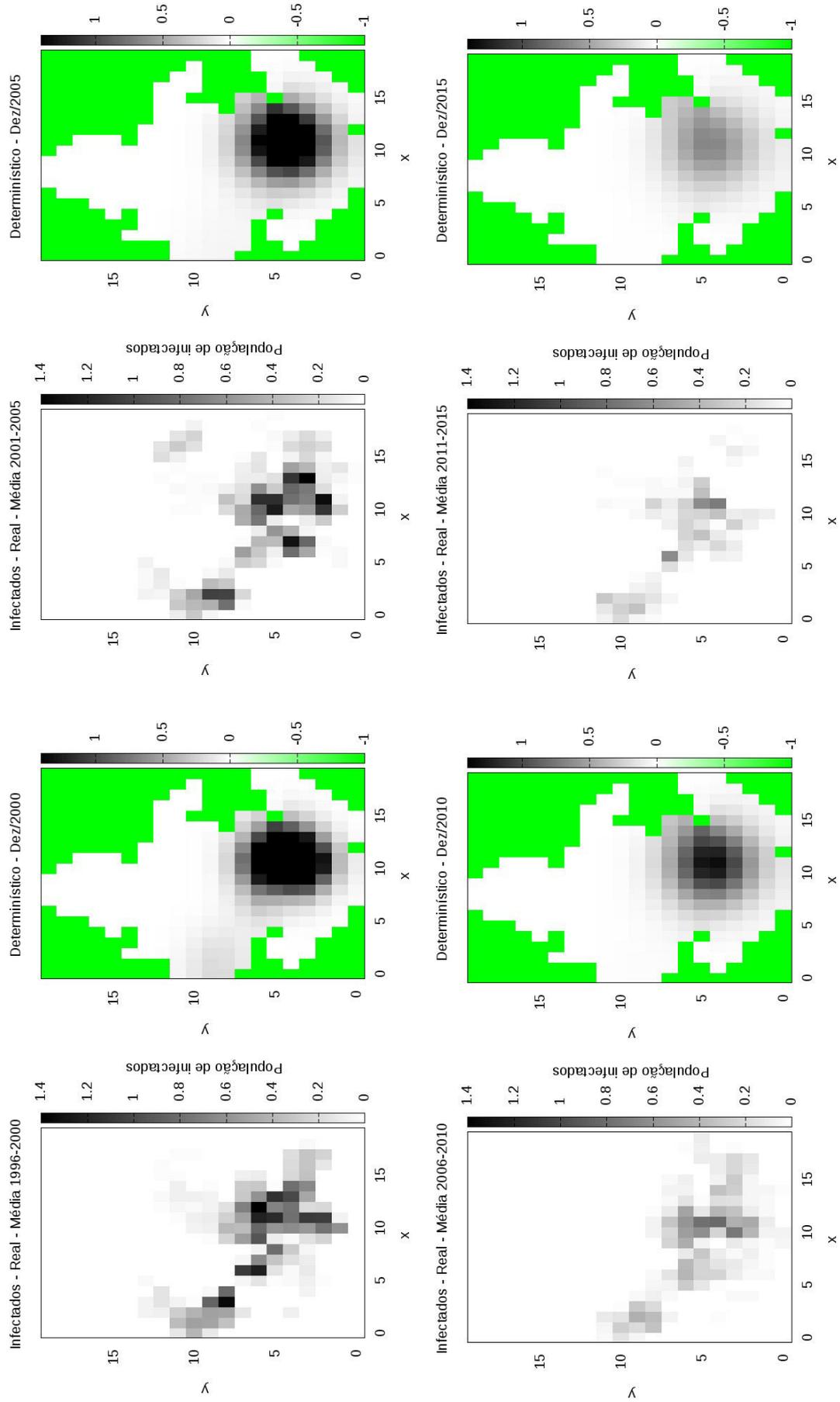


Figura 24 – Regiões de Juiz de Fora. Em vermelho estão destacadas as principais zonas de infecção identificadas no banco de dado SINAN. São elas: a) Zona Norte (noroeste), b) bairro Filgueiras (nordeste), e c) Centro e arredores.



Figura 25 – Atribuição de prevalência oculta por média. Na figura, em vermelho está o *voxel* com a prevalência a ser calculada e em laranja os *voxels* vizinhos que interferirão no cálculo. Esta abordagem foi nomeada “média dos 9” por envolver 9 *voxels* nos cálculos.

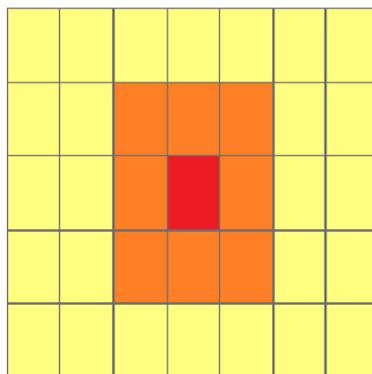
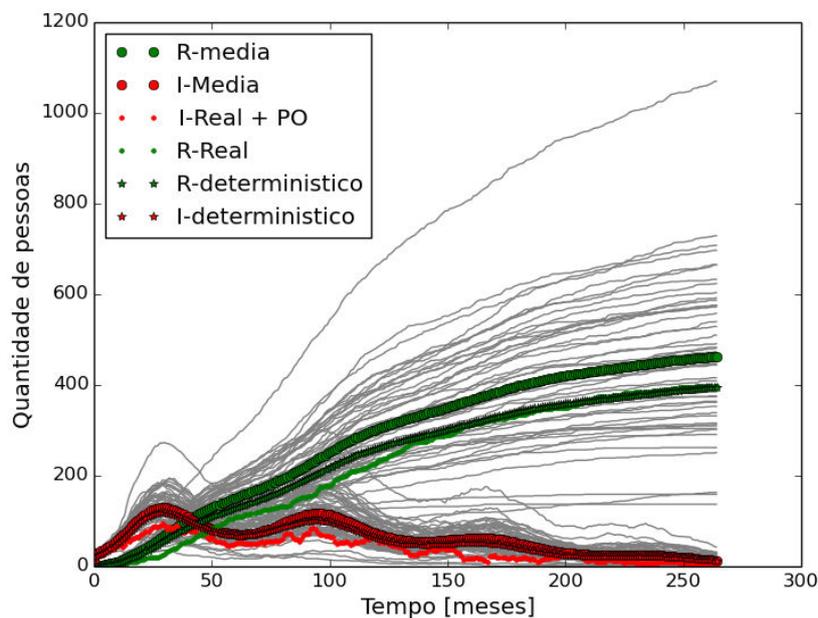


Tabela 5 – Erro para o primeiro cenário (C1) e segundo (C2) cenários considerados. O segundo cenário representa o modelo apresentado na Seção 3.4, onde considera-se a taxa de infecção heterogênea e de difusão homogênea.

Cenário	Período				
	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2015	1996-2015
C1	1,39	1,25	1,59	1,97	1,43
C2 - média dos 9	<b>1,21</b>	1,14	1,5	2,22	1,33
C2 - média dos 25	1,25	1,21	1,68	2,47	1,43
C2 - 3 grupos	1,38	1,23	1,56	1,94	1,41
C2 - 5 grupos	1,37	1,19	1,44	<b>1,82</b>	1,36
C2 - sem tratamento	1,22	<b>1,11</b>	<b>1,34</b>	1,84	<b>1,26</b>

Figura 26 – Soluções temporais determinística e estocástica do modelo espacial correspondente ao cenário 2 (C2) comparada aos dados reais temporais. 50 simulações estocásticas foram feitas para calcular as respectivas médias de pessoas recuperadas e infectadas denotadas por I-Média e R-Média. A curva de infectados considera uma prevalência oculta (PO) de 60%. R-determinístico e I-determinístico mostram as soluções de R e I respectivamente obtidas pelo algoritmo determinista.



o uso de pré-processamento nos dados.

A Figura 26 mostra a solução temporal determinística e a média de 50 soluções estocásticas para a abordagem sem tratamento, isto é, considerando as taxas de infecção diretamente proporcionais às taxas de prevalências. Os resultados espaciais determinísticos são apresentados na Figura 27.

A Figura 28 compara os resultados espaciais de 3 simulações estocásticas distintas. Os resultados são apresentados em três instantes espaçados e comparados com os

Tabela 6 – Impacto da variação da taxa de difusão no erro. São avaliadas taxas de difusão 3×, 5× e 10× maiores nos *voxels* cortados por rodovias, quando comparadas com a difusão dos não cortados.

Cenário	Período				
	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2015	1996-2015
C1	1,39	1,25	1,59	1,97	1,43
C2 - sem tratamento	<b>1,22</b>	1,11	1,34	1,84	1,26
C3 - Difusão 3×	1,28	1,05	1,16	1,67	1,22
C3 - Difusão 5×	1,28	<b>1,02</b>	<b>1,11</b>	<b>1,66</b>	<b>1,20</b>
C3 - Difusão 10×	1,3	1,07	1,25	2,03	1,28

respectivos dados reais. É importante destacar que as simulações estocásticas podem apresentar quantidades de infecções muito maiores ou muito menores se estas dinâmicas de disseminações forem possíveis. Também é válido lembrar que estamos considerando uma prevalência oculta, portanto é esperado que o número de casos na simulação seja maior, na maioria das execuções, do que a situação real registrada.

Pode-se perceber que os resultados do segundo cenário se aproximam melhor, espacialmente (Tabela 5 e temporalmente (Figura 26, dos dados reais, embora nos resultados espaciais as quantidades ainda pareçam desajustadas, com o modelo perdendo qualidade ao longo do tempo. Além disso, o segundo cenário ainda falha na região do bairro Filgueiras, que por estar muito afastado do restante dos demais infectados, não é identificada como uma área com casos da hanseníase.

#### 4.3 Taxas de Infecção e de Difusão Heterogêneas

No terceiro cenário considera-se que as taxas de infecção e difusão são distintas, implementando o modelo apresentado ao longo da Seção 3.5. Para este cenário deve-se definir o valor da difusão nos *voxels* que terão difusão maior, ou seja, naqueles em que há interseção com rodovias. Optou-se por utilizar um múltiplo do valor do restante dos *voxels* não cortados por rodovias. Entretanto, o quão maior deveria ser esta difusão? A Tabela 6 apresenta a evolução do erro assumindo-se que a difusão nestes *voxels* é 3, 5 e 10 vezes o valor usado nos *voxels* não cortados por rodovias. O menor erro foi obtido quando usada uma difusão 5 vezes maior nos *voxels* cortados por rodovias.

A Figura 30 apresenta os valores das simulações ao longo do tempo, quando o modelo é resolvido de modo determinístico e estocástico, comparando os mesmos aos valores dos dados reais do SINAN. A Figura 31, por sua vez, apresenta os resultados espaciais do modelo determinístico, em quatro distintos instantes de tempo, comparados aos dados reais. Finalmente, a Figura 32 apresenta os resultados espaciais de três distintas simulações usando uma resolução estocástica do sistema de EDPs.

Figura 27 – Solução espacial determinística comparada com as médias, em intervalos de 5 anos, dos casos reais de infecção, para o cenário 2.

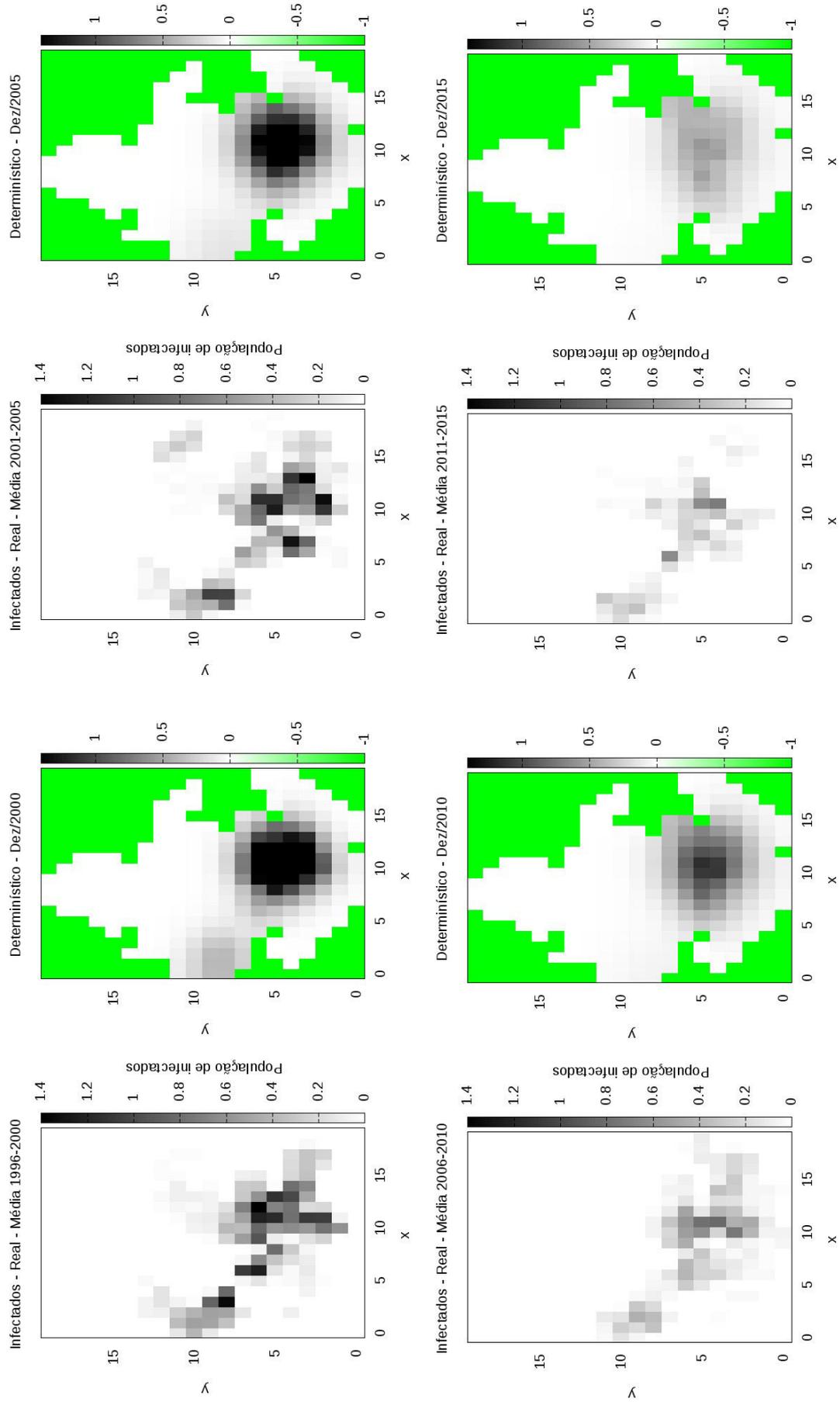


Figura 28 – Soluções espaciais de três simulações estocásticas comparadas com as soluções reais em 31 de Janeiro de 2000 e 2005.

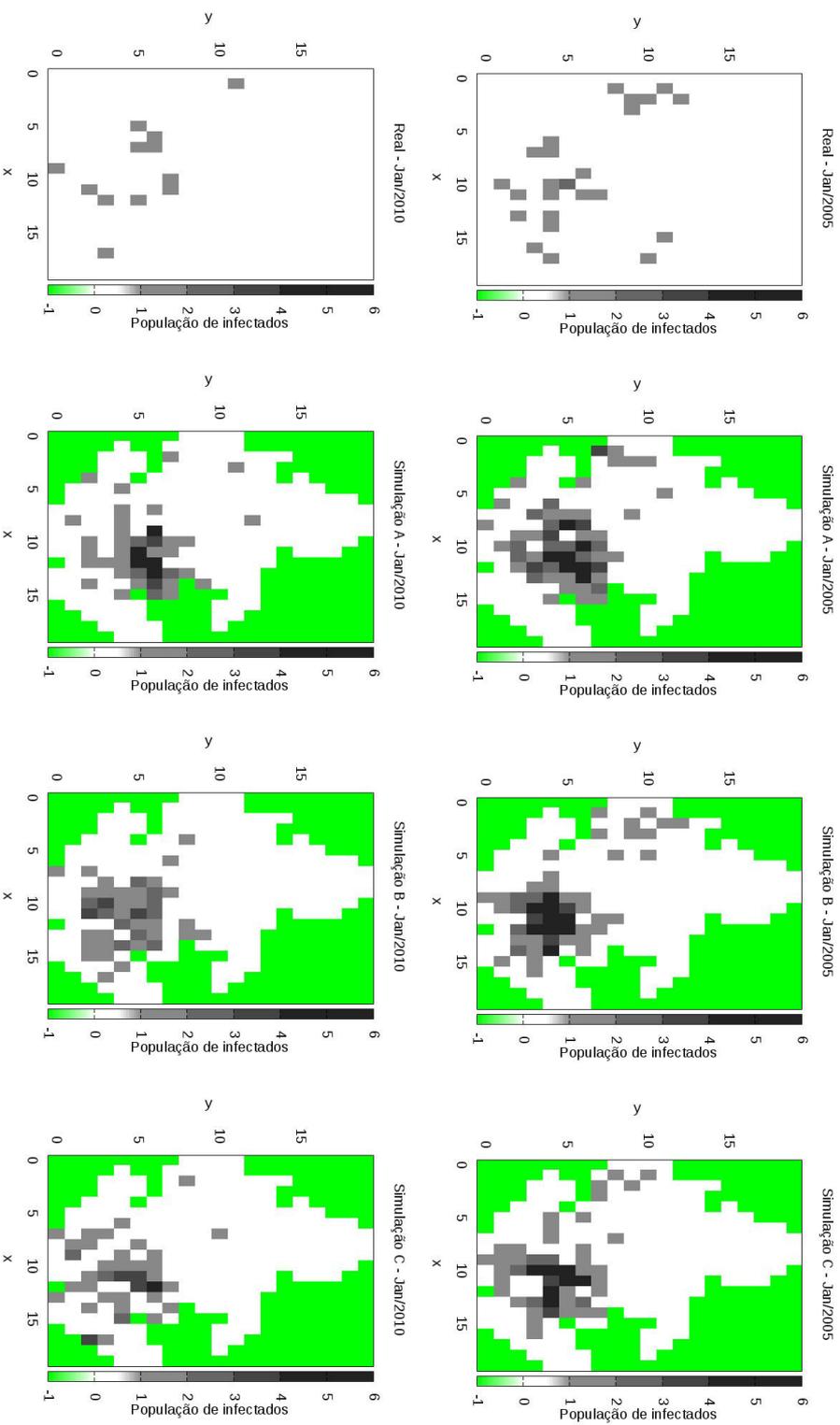


Figura 29 – Soluções espaciais de três simulações estocásticas comparadas com as soluções reais em 31 de Janeiro de 2015.

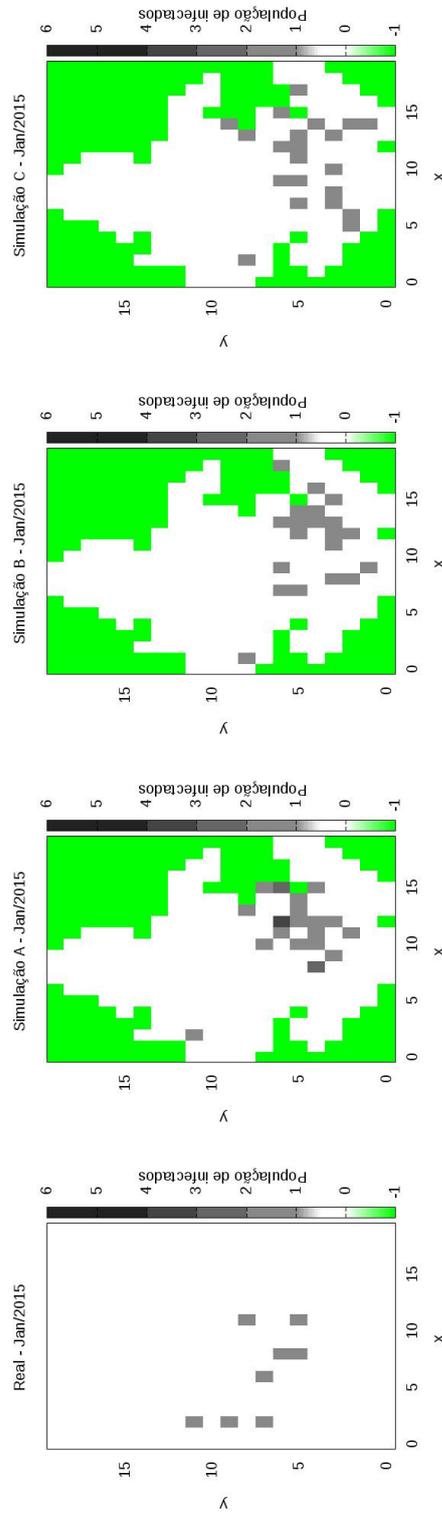
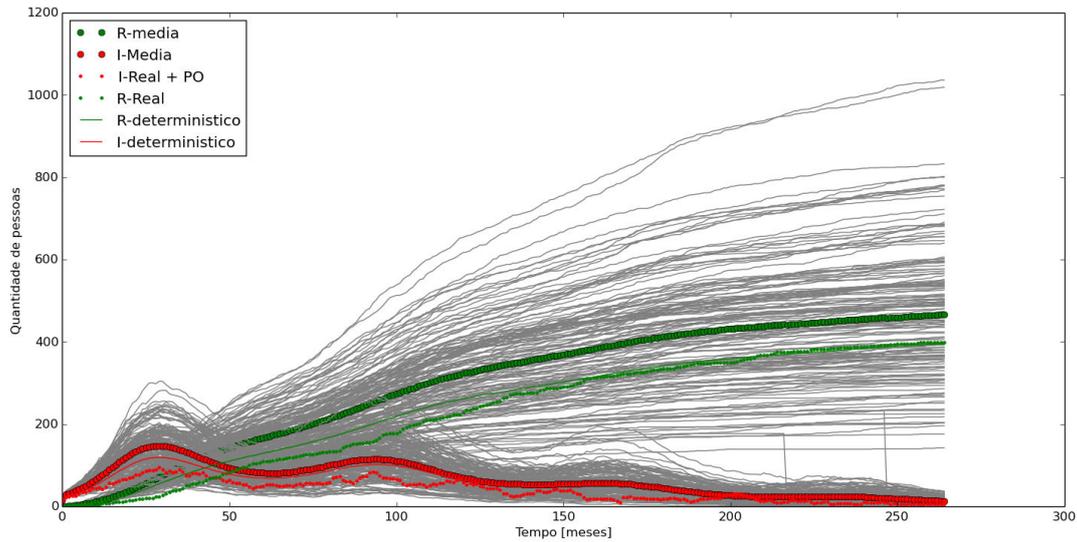


Figura 30 – Soluções temporais determinísticas e estocásticas do modelo espacial para o cenário 3 (C3). Na legenda, I-Real + PO e R-Real representam o número de infectados, acrescidos de 60% de casos estimados de prevalência oculta, e de recuperados, respectivamente; I-determinístico e R-determinístico representam o número de infectados e recuperados, respectivamente, simulados pelo método determinístico; e R-Média e I-Média representam, respectivamente, o valor médio observado nas simulações estocásticas.



Os parâmetros utilizados neste cenário foram:

$$\begin{aligned}\alpha &= 0.033\alpha_{i,j}, \\ \mu &= 0.026, \text{ e} \\ d &= 0.03,\end{aligned}\tag{4.1}$$

onde  $\alpha_{i,j}$  é a prevalência por habitante do *voxel*  $i, j$ .

Observa-se na Figura 32 que o resultado está melhor ajustado, ainda que com qualidade inferior nos instantes finais de simulação, o que pode ser consequência da estocasticidade do modelo. Malhas mais refinadas podem ser testadas, contudo torna-se inviável executar várias simulações estocásticas sem o uso de técnicas que reduzam o tempo de execução, como por exemplo a programação paralela.

Uma das mais úteis aplicabilidades de um modelo matemático-computacional epidemiológico é a execução de simulações para prever a situação futura de uma doença, bem como analisar o comportamento desta a partir de situações hipotéticas. As seções seguintes deste capítulo testam alguns destes cenários futuros e hipotéticos.

Figura 31 – Solução espacial determinista comparada com as médias das soluções reais a cada 5 anos.

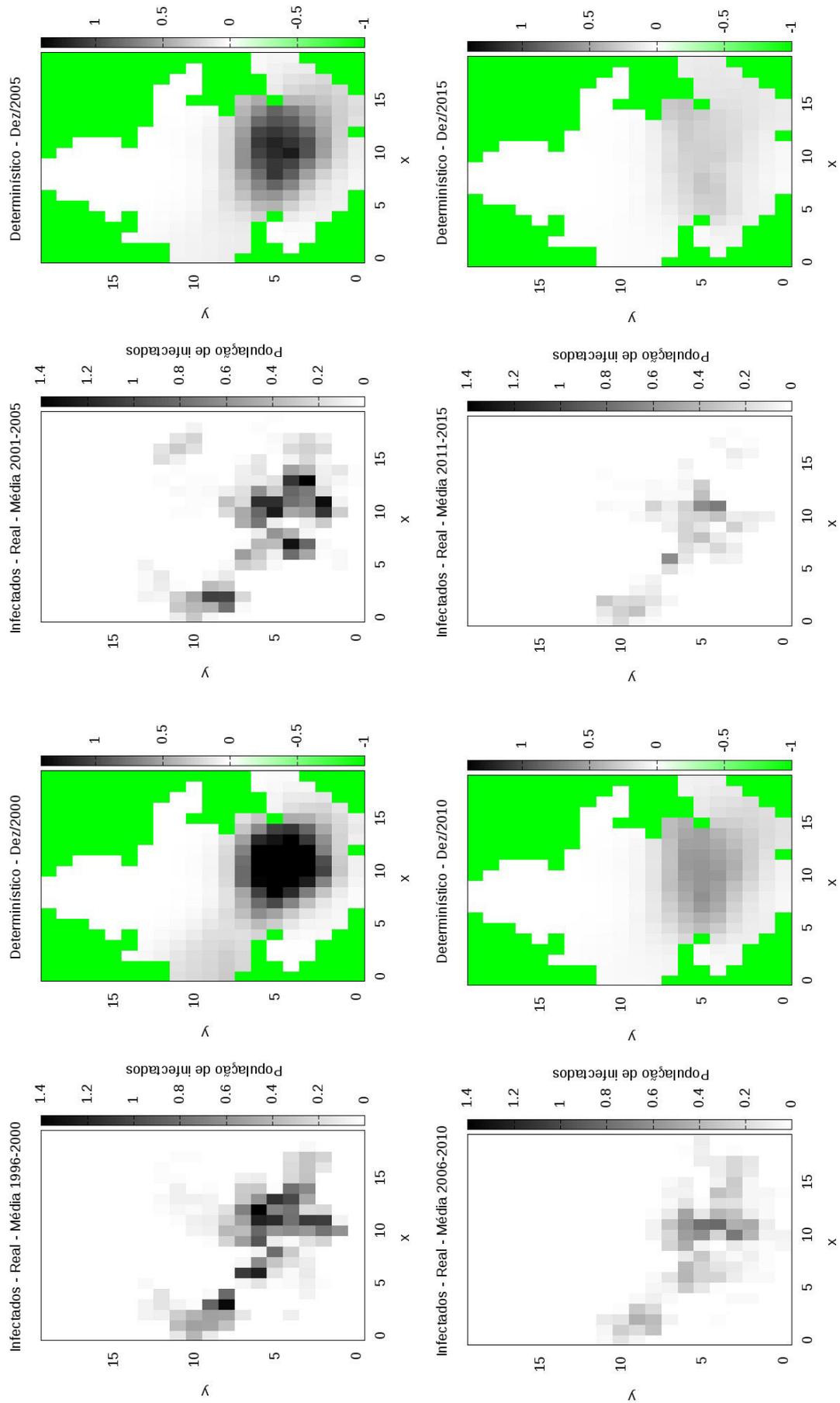


Figura 32 – Soluções espaciais estocásticas comparadas com os dados reais em 31 de Janeiro de 2000, 2010. Cada linha apresenta a situação real e as soluções estocásticas para cada instante de tempo.

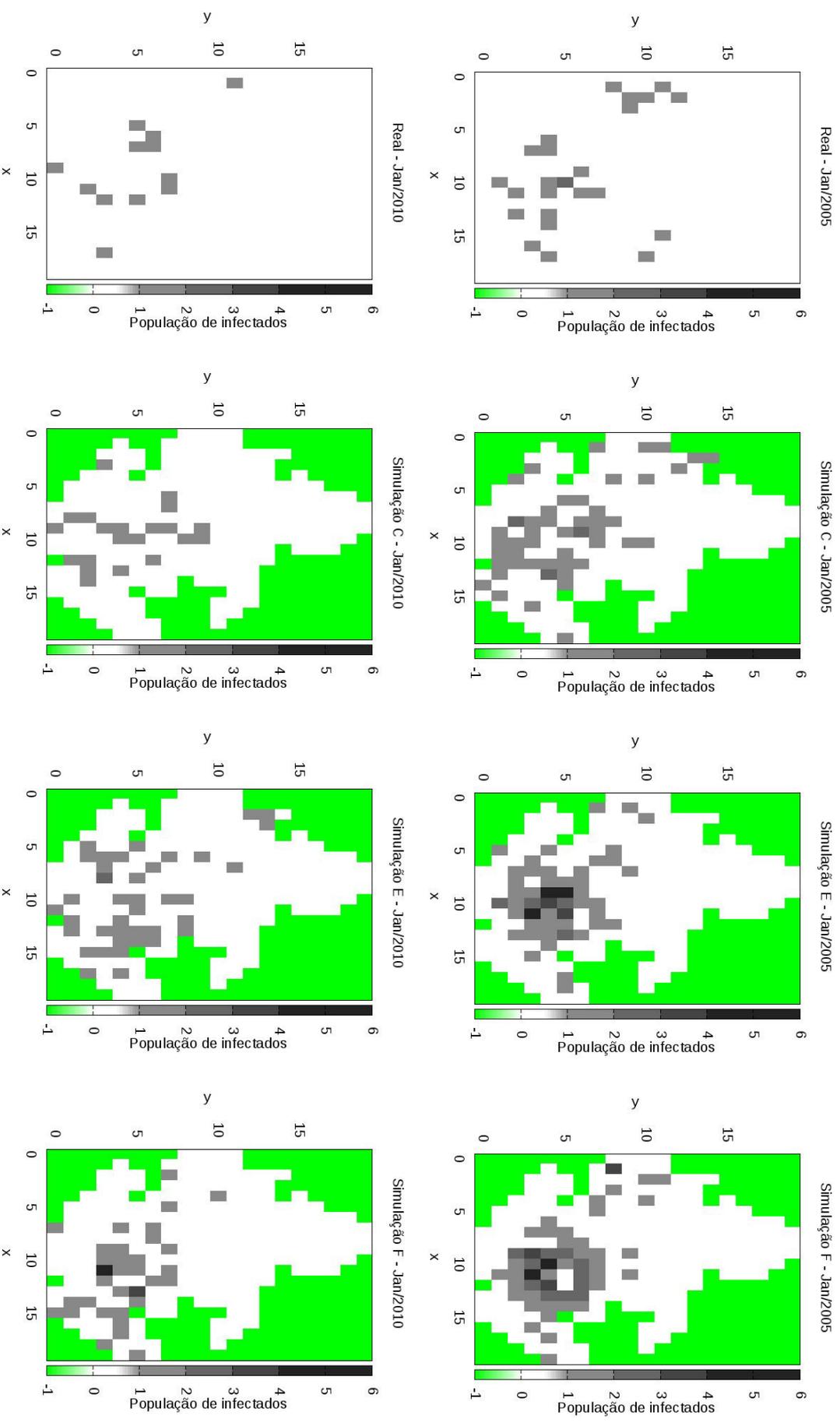
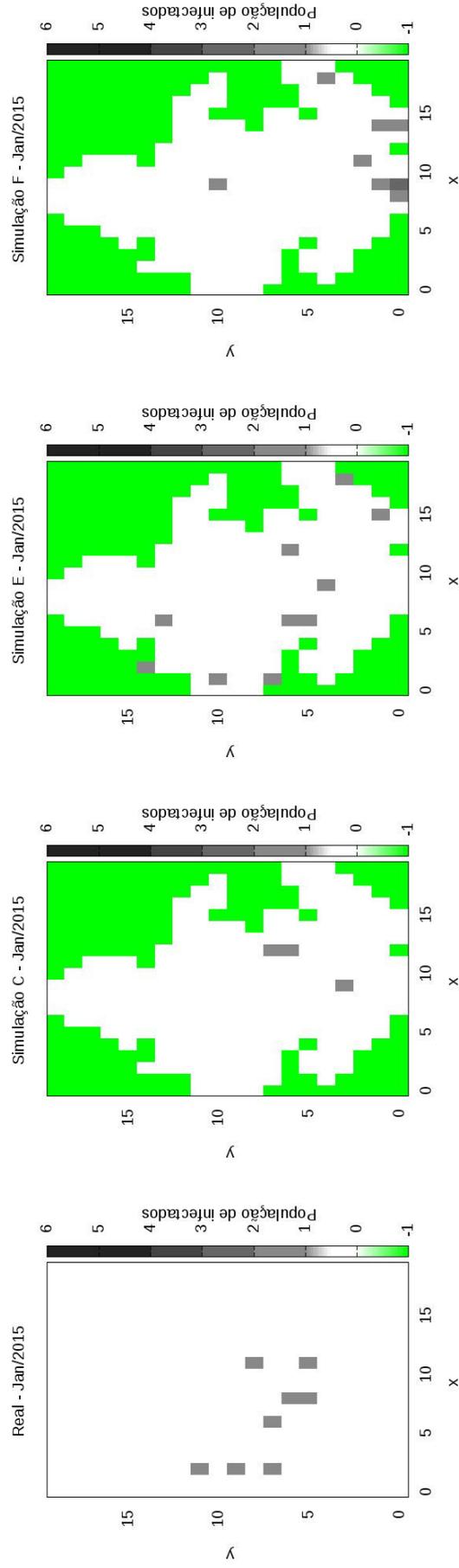


Figura 33 – Soluções espaciais estocásticas comparadas com os dados reais em 31 de Janeiro de 2015.



#### 4.4 Função de Distribuição Acumulada

Um modelo estocástico fornece uma infinidade de resultados possíveis, que representam distintas situações que podem ocorrer a partir das mesmas condições iniciais. Dentre essas distintas situações que podem ocorrer, uma é a erradicação da doença. O modelo matemático-computacional foi executado de modo a responder a seguinte pergunta: mantidas as premissas empregadas e assumindo que elas estão sendo efetivas na detecção de novos casos, qual a probabilidade da doença ser erradicada na cidade até o ano de 2045?

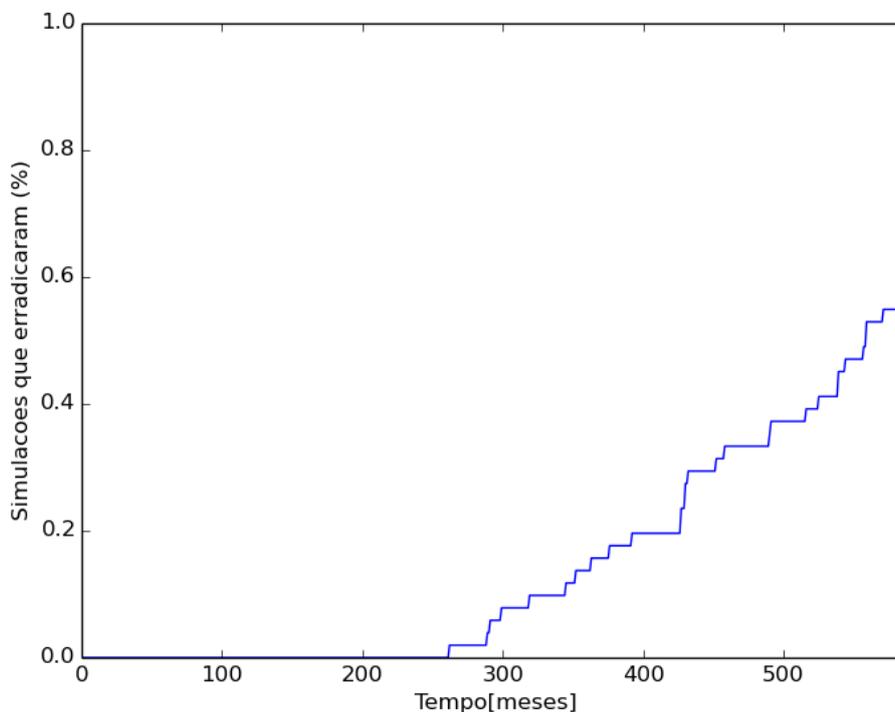
Para responder esta pergunta, o modelo estocástico foi executado 60 vezes, de modo a simular 60 distintas situações hipotéticas de disseminação da doença. Uma função de distribuição acumulada (CFD, do inglês *Cumulative Distribution Function*) foi então usada para descrever a distribuição de probabilidade da variável aleatória de interesse. Dado o comportamento da taxa de infecção  $\beta(t)$ , com o avanço do tempo, a efetividade da infecção decresce. Sendo assim, conforme o esperado, a doença tende a ser erradicada. A Figura 34 mostra que existe uma probabilidade de cerca de 51,66% da hanseníase ser erradicada até o ano de 2045 em Juiz de Fora. Deve-se reforçar que este cenário considera que todas as condições de tratamento, diagnóstico e detecção assumidas implicitamente pelo modelo são eficientes e se mantêm durante todo esse período, assim, não gerando variações no comportamento da taxa de infecção.

A Figura 35 mostra os resultados de 50 simulações estocásticas do modelo até o ano de 2045, bem como o valor médio destas execuções. Pode-se observar pela média de soluções que existe uma tendência de decrescimento.

Deve-se ressaltar que um número muito maior de execuções seria necessário para encontrar um valor com maior confiabilidade estatística. Entretanto o valor encontrado já representa um indício de que a doença tende a ser erradicada na cidade ao longo das próximas décadas se todas as condições de controle atuais forem mantidas.

Também é importante destacar que o ajuste do modelo é dependente da base dados. Sendo assim, toda falha na detecção de novos casos em Juiz de Fora afeta a qualidade dos resultados obtidos pelas simulações. Juiz de Fora vem apresentando dificuldade operacional no manejo das ações de controle (LAURINDO et al., 2018). O número de casos com grau de incapacidade dos últimos 5 anos do banco de dados (2014-2018) é de 62%, o que indica que a maioria dos casos são diagnósticos tardios. De modo algum os resultados obtidos pela modelagem computacional sugerem que não são necessários maiores investimentos dos serviços de saúde do município para o efetivo controle e eliminação da hanseníase; pelo contrário, existe uma chance alta (cerca de 48%) da doença não ser erradicada na cidade até 2045.

Figura 34 – CFD do instante de encerramento de 60 simulações estocásticas do algoritmo de Gillespie de 1996 a 2045 (600 meses). Em 51,66% das simulação a doença foi erradicada até 2045



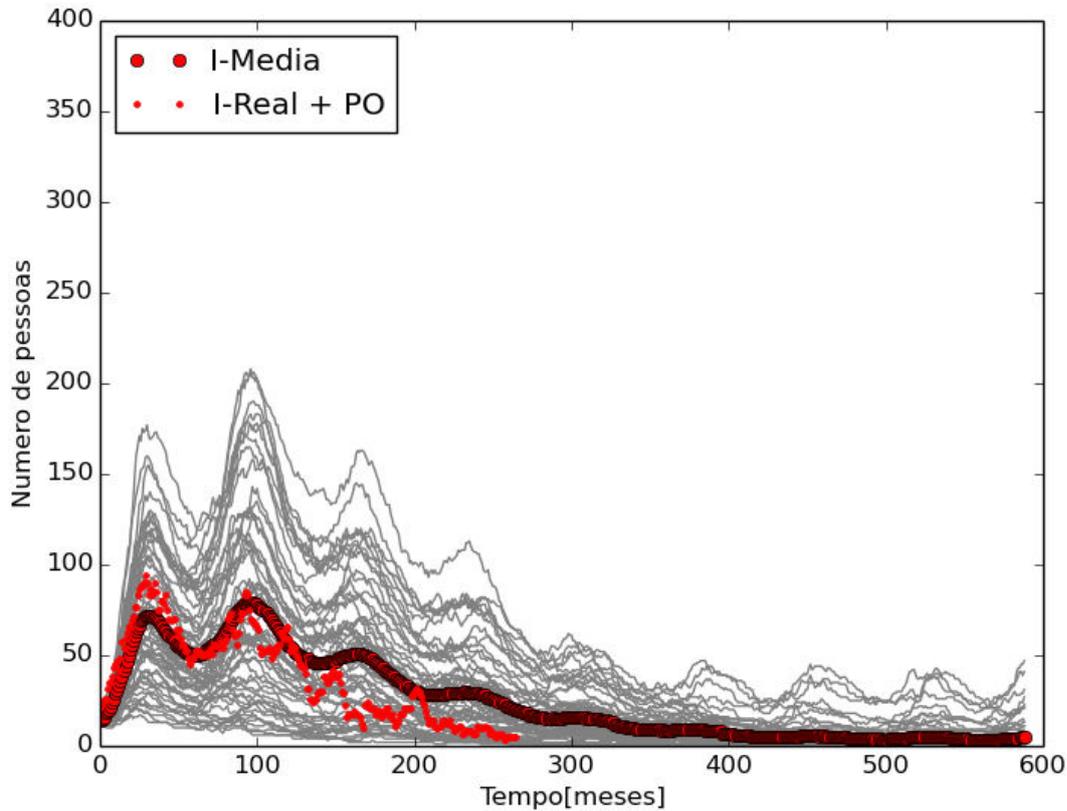
#### 4.5 Impacto da Difusão

A OMS determina que o número de casos de hanseníase deve ser inferior a 1/10000 habitantes para que a doença não seja considerada um problema de saúde pública. Contudo, estes são números adequados para uma cidade como Juiz de Fora? A distribuição dos casos não deve também ser considerada?

No caso de Juiz de Fora, em 31 de dezembro de 2018, para atender a recomendação da OMS a cidade deveria ter, no máximo, 56 infectados com a doença. Este número foi obtido da seguinte forma: aplicou-se a curva de ajuste do tamanho da população para se chegar a uma estimativa da população da cidade no final de 2018, chegando-se a cerca de 568.000 pessoas. Logo, para estar dentro da recomendação da OMS de 1 caso para 10.000 habitantes, deveriam existir no máximo 56 infectados até o fim de 2018.

As Figuras 36 e 37 mostram casos hipotéticos que consideram a existência de 55 pessoas infectadas concentradas na região central ou na Zona Norte. Os resultados mostraram que a meta da OMS é adequada visto que a doença foi erradicada em todas as simulações. O experimento também evidenciou que a região do Centro e arredores leva mais tempo para reduzir o número de pessoas infectadas. A solução temporal (Figura 38) confirma isto: no Centro a doença precisou de 30 anos (360 meses) para desaparecer, enquanto que na Zona Norte 20 anos (240 meses) foram o suficiente para a maioria das

Figura 35 – 50 simulações estocásticas e a respectiva média de 1996 até 2045 (I-Media). O gráfico mostra somente as curvas correspondentes aos indivíduos infecção e compara com os dados reais (I-real) acrescidos de uma prevalência oculta(PO) de 60%.



simulações.

E se o número de infectados fosse perfeitamente distribuído por toda a cidade? Foi simulada uma situação hipotética em que existiam exatamente um infectado em cada *voxel* (Figura 39). Na comparação com o resultado anterior verifica-se que um número de infectados maior, mas bem melhor distribuídos, possui menos risco do que um número menor em uma zona de alto risco. Este é o típico resultado que não seria facilmente identificável em um modelo zero-dimensional, o que evidencia a utilidade de modelos espaço-temporais e justifica o preço a ser pago por sua maior complexidade.

O modelo fornece bons indícios de que a região central de Juiz de Fora é uma região de grande importância para o combate da doença, o que de forma alguma anula a necessidade de se buscar a redução de novos casos em outras regiões, como demonstrado na Seção 4.4.

Figura 36 – Resultado de duas simulações estocásticas para os anos 2025, 2030 e 2035 supondo 55 infectados no centro da cidade. Cada linha representa um ano.

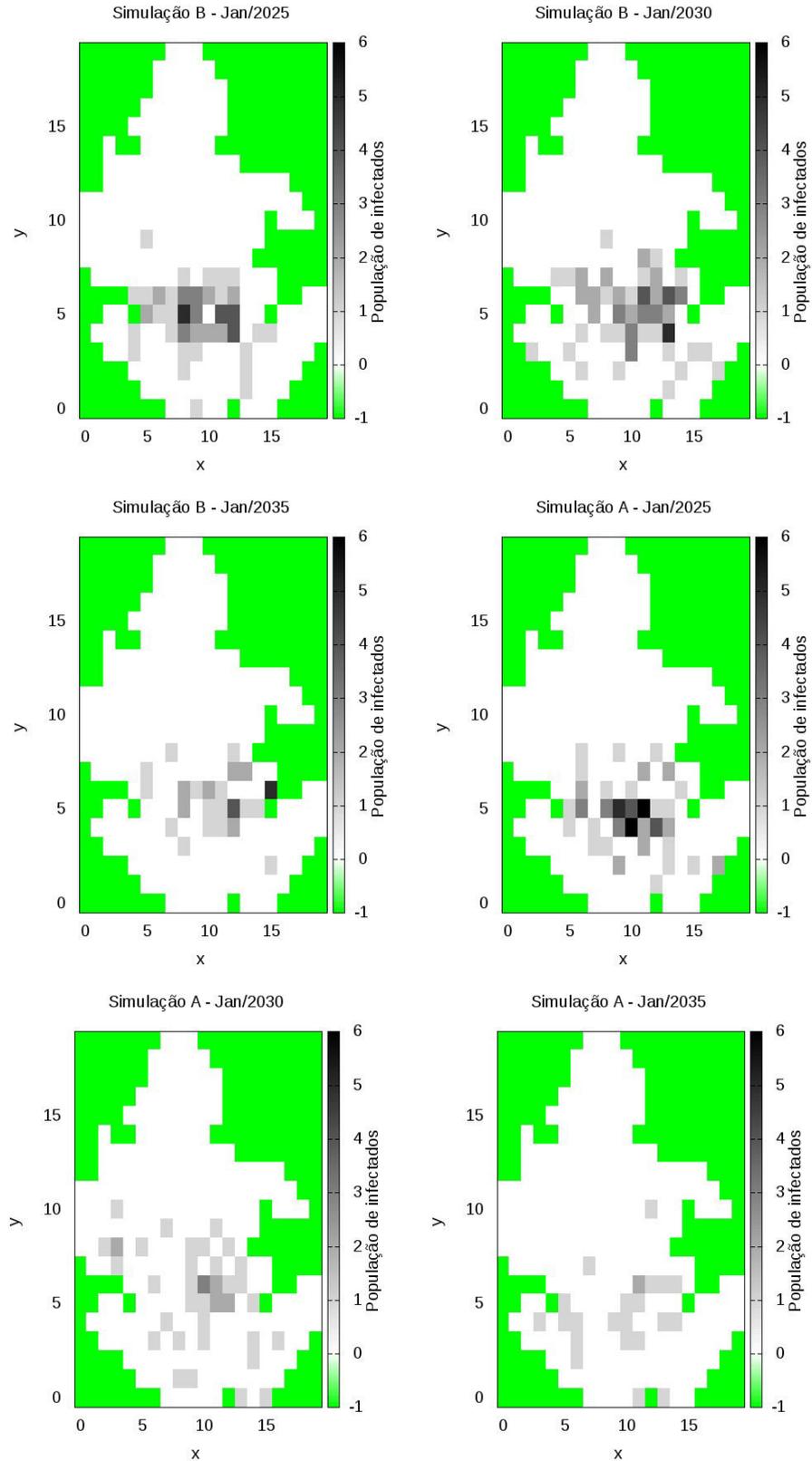




Figura 38 – Médias de 30 simulações considerando a infecção englobada na região central (cima) e na zona norte (baixo).

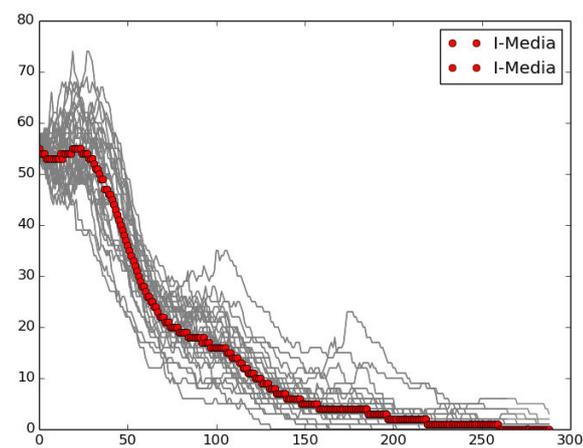
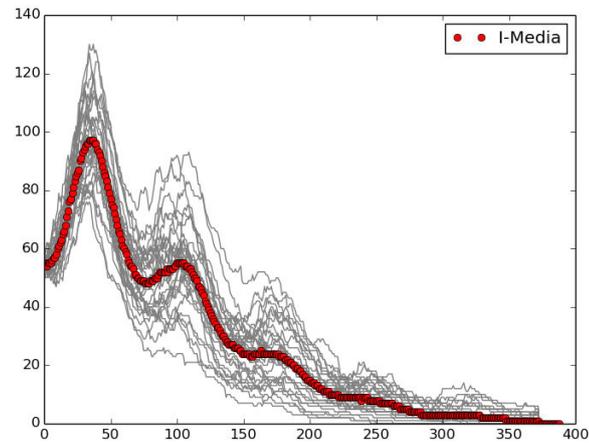
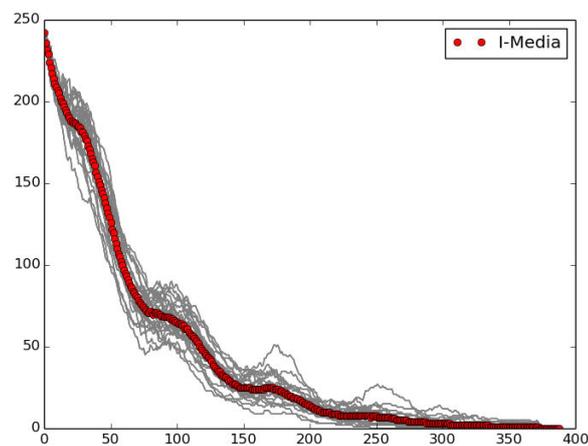


Figura 39 – Resultado temporal de 30 simulações considerando a população de indivíduos infectados igualmente distribuída entre os *voxels* do domínio





## 5 CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS

O presente trabalho apresentou um modelo matemático SIR espaço-temporal para simular as dinâmicas de infecção da hanseníase tomando como base a cidade de Juiz de Fora, MG, Brasil.

Abordagens estocástica e determinísticas foram usadas para solucionar o modelo. Três cenários distintos foram propostos e simulados, considerando taxas de infecção e difusão homogêneas, taxa de infecção heterogênea e de difusão homogênea e ambas as taxas heterogêneas. O último cenário se mostrou mais capaz de capturar as características espaciais do problema, embora com algumas imperfeições. Ainda assim, fica claro que é possível simular as dinâmicas de infecção da hanseníase através de modelos matemático-computacionais, e que algumas regiões devem ser foco de maior atenção dos serviços de saúde.

O modelo possui uma série de limitações que podem ser melhor estudadas em trabalhos futuros, em busca de soluções para as mesmas. O modelo, por exemplo, não considera expansão territorial. É bastante improvável que uma cidade em crescimento como Juiz de Fora não expanda seu território urbano ao longo do tempo. Além disso, o modelo só considera os deslocamentos de pessoas em dentro da cidade, tampouco a migração de pessoas para Juiz de Fora. Essas simplificações podem não ter gerado grandes erros nas regiões mais populosas, mas não foram suficientes para associar casos de infecção a regiões afastadas, como o bairro Filgueiras.

A associação da efetividade da infecção com a prevalência conhecida é uma abordagem que, embora tenha se mostrado útil, é demasiada simplória. Outro(s) fator(es) socioeconômicos podem ser avaliados para encontrar melhores soluções ou mesmo outros fatores desconhecidos sobre a transmissão da hanseníase podem ser testados através de modelos *in silico*.

A implementação de um método de cálculo da prevalência oculta mais preciso e a implementação de uma malha mais refinada para incorporar mais características da região também podem ser usadas para aumentar a confiabilidade dos resultados. Além do mais, podem ser implementadas variações nos compartimentos como, por exemplo, distinguindo a população de infectados em paucibacilares e multibacilares, como faz a maioria dos trabalhos da literatura.

Avaliar o modelo em outras regiões também pode ser interessante. Pode-se, por exemplo, simular a disseminação em outras cidades ou mesmo em um estado da federação. Domínios maiores podem ser úteis, por exemplo, para avaliar se há impacto de variações climáticas e/ou ambientais nas dinâmicas de infecção.



## 6 ANEXOS

### Anexo 1 - Autorização da Coordenadoria Estadual de Dermatologia Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais.



GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
Subsecretaria de Vigilância e Proteção à Saúde  
Superintendência de Vigilância Epidemiológica, Ambiental e Saúde do Trabalhador  
Diretoria de Vigilância de Doenças Crônicas e Agravos Não Transmissíveis  
Coordenação Estadual de Dermatologia Sanitária

#### Autorização

A Coordenadoria Estadual de Dermatologia Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais, aqui representada por sua atual coordenadora, Maria do Carmo Rodrigues de Miranda, autoriza a utilização de informações referentes às notificações de casos de hanseníase do estado de Minas Gerais, contidas na base de dados do Sistema de Informação de agravos de Notificação (SINAN) - Hanseníase, que será fornecida por esta coordenadoria ao pesquisador responsável.

A identidade dos indivíduos será preservada, seguindo as diretrizes e normas regulamentadoras das pesquisas envolvendo os seres humanos contidas na Resolução 466/2012 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde do Brasil.

As informações se referem ao projeto de pesquisa "Análise epidemiológica da Hanseníase na Superintendência Regional de Saúde de Juiz de fora".

O projeto é coordenado pela professora Angélica da Conceição Oliveira Coelho, da Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Belo Horizonte, 13 de março de 2016.

Atenciosamente,

  
**Maria do Carmo Rodrigues de Miranda**

Coordenadora Estadual de Dermatologia Sanitária.  
Diretoria de Vigilância de Doenças Crônicas e Agravos Não Transmissíveis  
Superintendência de Vigilância Epidemiológica, Ambiental e Saúde do Trabalhador.  
Secretaria de Estado de Saúde/SES-MG.

Anexo 2- Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa UFJF.



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** Análise epidemiológica da hanseníase  
**Pesquisador:** Angélica da Conceição Oliveira Coelho Fabri  
**Área Temática:**  
**Versão:** 4  
**CAAE:** 52876416.0.0000.5147  
**Instituição Proponente:** Faculdade de Enfermagem  
**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.585.427

**Apresentação do Projeto:**

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

**Objetivo da Pesquisa:**

Os Objetivos da pesquisa estão claros bem delineados, 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:**

Riscos e benefícios descritos em conformidade com a natureza e propósitos da pesquisa. O risco que o projeto apresenta é caracterizado como risco mínimo e benefícios esperados estão adequadamente descritos. A avaliação dos Riscos e Benefícios está 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 resolução 466/12 do CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS.

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

Comitê de Ética em Pesquisa  
com Seres Humanos  
CEP/UFJF

Página 01 de 03

A handwritten signature in blue ink is located at the bottom right of the page, overlapping the page number and the committee name.

Continuação do Parecer: 3.585.427

**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, pois está de acordo com os princípios éticos norteadores da ética em pesquisa estabelecido na Res. 466/12 CNS e com a Norma Operacional N° 001/2013 CNS. Data prevista para o término da pesquisa: dezembro de 2021.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12 e com a Norma Operacional N°001/2013 CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO a emenda ao protocolo de pesquisa proposto, a qual solicita extensão do prazo para realização do projeto 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_1430474 E3.pdf	10/09/2019 09:34:30		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoCEP.doc	10/09/2019 09:29:44	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

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N

Bairro: SAO PEDRO

CEP: 36.036-900

UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)2102-3788

Fax: (32)1102-3788

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

Comitê de Ética em Pesquisa  
com Seres Humanos  
CEP/UFJF

Continuação do Parecer: 3.585.427

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

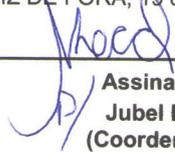
**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

JUIZ DE FORA, 19 de Setembro de 2019

  
Assinado por:  
Jubel Barreto  
(Coordenador(a))Comitê de Ética em Pesquisa  
com Seres Humanos  
CEP/UFJF**Endereço:** JOSE LOURENCO KELMER S/N**Bairro:** SAO PEDRO**CEP:** 36.036-900**UF:** MG**Município:** JUIZ DE FORA**Telefone:** (32)2102-3788**Fax:** (32)1102-3788**E-mail:** cep.propesq@ufjf.edu.br

## REFERÊNCIAS

- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública. *Manual técnico-operacional*, 2016.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de leprologia. 1960.
- CAVALIERE, I. *Hanseníase na história*. 2011. Acessado em Agosto,2019. Disponível em: <<http://www.invivo.fiocruz.br/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=1182&sid=7>>.
- DIRETORIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. *História da hanseníase*. acessado em Agosto, 2019. Disponível em: <[http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/agravos/publicacoes/Historia\\_da\\_doenca.pdf](http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/agravos/publicacoes/Historia_da_doenca.pdf)>.
- RAWSON, T. M. *Leprosy in 2018: an ancient disease that remains a public health problem today*. 2018. Acessado em Agosto,2019. Disponível em: <<https://www.imperial.ac.uk/blog/imperial-medicine/2018/01/26/leprosy-in-2018-an-ancient-disease-that-remains-a-public-health-problem-today/>>.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Leprosy Epidemiological situation 2017, burden and distribution*. 2015. Acessado em Agosto,2019. Disponível em: <[http://www.searo.who.int/entity/global\\_leprosy\\_programme/epidemiology/en/](http://www.searo.who.int/entity/global_leprosy_programme/epidemiology/en/)>.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Hanseníase: o que é, causas, sinais e sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção*. 2019. Acessado em Agosto,2019. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/hanseníase>>.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Weekly epidemiological record*. [S.l.], 2019. v. 94, n. 35/36, 389-412 p.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Brasil realiza projeto inovador para o enfrentamento da hanseníase*. 2017. Acessado em Agosto,2019. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/41629-brasil-realiza-projeto-inovador-para-o-enfrentamento-da-hanseníase>>.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Global Leprosy Strategy 2016–2020*. [S.l.], 2016.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Estratégia Global para Hanseníase 2016–2020*. [S.l.], 2016.
- FORNO, C. et al. The difficulty in diagnosis and treatment of leprosy. *J Travel Med*, v. 17, n. 4, p. 281–283, 2010.
- ROJAS-ESPINOSA, M. L. . Mycobacterium leprae and mycobacterium lepraemurium infections in domestic and wild animals. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, n. 20(1), p. 219–251, 2001.
- VARELLA, V. C. et al. A stochastic model to simulate the spread of leprosy in juiz de fora. In: SPRINGER. *International Conference on Computational Science*. [S.l.], 2018. p. 559–566.
- 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.

- PJF. *Prefeitura de Juiz de Fora*. 2003. Acessado em Maio,2019. Disponível em: <<https://pjf.mg.gov.br/cidade/mapas>>.
- PYTHON. *Welcome to python.org*. 2019. Disponível em: <<https://www.python.org/>>.
- ESRI. *ArcGis online*. 2019. Disponível em: <<https://www.esri.com/pt-br/arcgis/products/arcgis-online/overview>>.
- MEIMA, A. et al. The future incidence of leprosy: a scenario analysis. *Bull World Health Organ.*, SciELO Public Health, v. 82, n. 5, p. 373–380, 2004.
- MEIMA, A. et al. Simlep: a simulation model for leprosy transmission and control. *International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases*, INTERNATIONAL JOURNAL OF LEPROSY, v. 67, p. 215–236, 1999.
- MERLE, C. S.; CUNHA, S. S.; RODRIGUES, L. C. BCG vaccination and leprosy protection: review of current evidence and status of BCG in leprosy control. *Expert review of vaccines*, Taylor & Francis, v. 9, n. 2, p. 209–222, 2010.
- SMITH, R. L. Proposing a compartmental model for leprosy and parameterizing using regional incidence in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.*, Public Library of Science, v. 10, n. 8, p. e0004925, 2016.
- BLOK, D. et al. Forecasting the new case detection rate of leprosy in four states of Brazil: A comparison of modelling approaches. *Epidemics*, v. 18, p. 92–100, mar. 2017.
- DIAS, C. M.; PASTORE, D. H.; FILHO, E. M. D. S. Mathematical and computational and modeling for leprosy's dynamics. *Revista Cereus*, v. 11, n. 2, p. 122–131, 2019.
- GARNELOI, L. et al. Epidemiological profile of leprosy in children under 15 in manaus (northern brazil). *Rev Saúde Pública*, Citeseer, v. 42, n. 6, 2008.
- PASCHOAL, J. A. A. et al. Identification of urban leprosy clusters. *The Scientific World Journal*, Hindawi, v. 2013, 2013.
- HOEK, S. A. van der. *LEPRASIM: An Agent-based model for the spatio-temporal diffusion dynamics of leprosy*. Dissertação (Mestrado) — Utrecht University, 2016.
- BARBOSA, C. C. et al. Spatial analysis of reported new cases and local risk of leprosy in hyper-endemic situation in northeastern brazil. *Tropical Medicine & International Health*, Wiley Online Library, v. 23, n. 7, p. 748–757, 2018.
- SINAN. *Sistemas de Informação de Agravos de Notificação*. 2019. Disponível em: <<http://www.portalsinan.saude.gov.br/o-sinan>>.
- GSCHMEISSNER, S. *Mycobacterium leprae*. 2016. Acessado em Agosto,2019. Disponível em: <<https://fineartamerica.com/featured/1-mycobacterium-leprae-steve-gschmeissner.html>>.
- ROCHA, N. J. M. da; SOUZA, L. d. F. et al. Bacteriologia. In: . [S.l.]: Fundação Oswaldo Cruz/EPSJV, 2009.
- DIÓRIO, S. M. Aspectos microbiológicos e molecularares do *Mycobacterium leprae*. *Noções de Hansenologia*, Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato, p. 13–18, 2000.