

Universidade Federal Fluminense

CAIO CÉSAR GRACIANI RODRIGUES

Efeitos de Idade na Propagação da Tuberculose

VOLTA REDONDA

2013

CAIO CÉSAR GRACIANI RODRIGUES

Efeitos de Idade na Propagação da Tuberculose

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia. Área de Concentração: Modelagem Computacional.

Orientador:

Thadeu Josino Pereira Penna

Coorientador:

Aquino Lauri de Espíndola

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE

VOLTA REDONDA

2013

R696 Rodrigues, Caio César Graciani.

Efeitos de idade na propagação da tuberculose. / Caio César Graciani Rodrigues; Orientador: Thadeu Josino Pereira Penna; Coorientador: Aquino Lauri de Espíndola – Volta Redonda, 2013.
75 f.

Dissertação (Mestrado em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia) – Universidade Federal Fluminense.

1. Envelhecimento. 2. Tuberculose. 3. Sistemas complexos. 4. Método de Monte Carlo. 5. Modelo baseado em agentes. I. Penna, Thadeu Josino Pereira (orientador); de Espíndola, Aquino Lauri (coorientador). II. Título.

CDD 616.0184

Efeitos de Idade na Propagação da Tuberculose

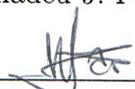
Caio César Graciani Rodrigues

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia. Área de Concentração: Modelagem Computacional.

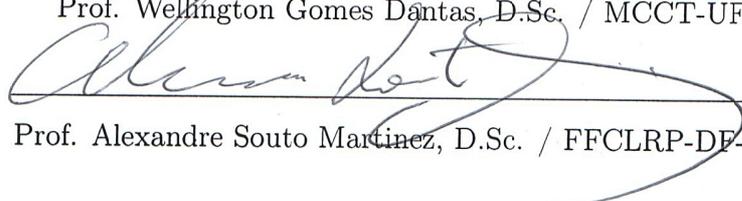
Aprovada por:



Prof. Thadeu J. P. Penna, D.Sc. / MCCT-UFF (Presidente)



Prof. Wellington Gomes Dantas, D.Sc. / MCCT-UFF



Prof. Alexandre Souto Martinez, D.Sc. / FFCLRP-DF-USP

Volta Redonda, 28 de Junho de 2013.

Para minha mãe, meu pai e minha irmã.

Agradecimentos

Aos meus pais, Cleide Graciani e Lourival Alves Rodrigues, e a minha irmã, Amanda Graciani Rodrigues de Freitas, pelo simples fato de serem a minha família e de acreditarem em mim até mesmo quando eu não o faço. Em especial, à minha mãe, cujo apoio tem se tornado fundamental para o meu desenvolvimento acadêmico. A toda a minha família, pelo suporte e compreensão devido a minha ausência.

Aos meus orientadores, por tudo que me foi ensinado. Ao professor Thadeu Josino Pereira Penna por sua incrível genialidade, e paciência com os meus questionamentos mais básicos possíveis. Eu sou muito grato, e privilegiado, por ter me concedido a oportunidade de ser o seu orientado, uma vez que eu praticamente me ofereci a esse trabalho. O companheirismo proporcionado pelo Aquino Lauri de Espíndola foi motivador no desenvolvimento desta dissertação, tanto quanto a sua disponibilidade e gentileza como professor. Sou grato também a eles pela oportunidade da utilização do *cluster* do ICEx, que possibilitou a realização das simulações computacionais.

Aos professores do programa, em destaque, Diomar Cesar Lobão, Emerson Souza Freire, Gustavo Benitez Alvarez, André Gusso, Wellington Gomes Dantas e, em especial, Nirzi Gonçalves de Andrade. As disciplinas cursadas foram essenciais no decorrer do desenvolvimento do curso e, conseqüentemente, na minha consolidação nessa área de estudo. À professora Vanessa da Silva Garcia por todo apoio através dos seus comentários construtivos que tanto me ajudaram.

Aos meus amigos, pelas horas de estudo e distração nos intervalos para o *Coffea arabica*, vulgo café. Ao amigo Marcel Alvaro de Amorim, pelo valioso suporte na correção ortográfica deste texto. Ao amigo Bruno de Oliveira Chagas, cuja parceria tem se tornado construtiva e importante desde a graduação.

Finalmente, agradeço à CAPES pelo suporte financeiro, sem o qual a realização deste trabalho não teria sido possível.

Resumo

Neste trabalho, apresentamos um modelo computacional baseado em agentes para os efeitos de idade na propagação da tuberculose. Esse problema está inserido no âmbito da dinâmica populacional, logo é classificado no contexto dos sistemas complexos em função, principalmente, do grande número de componentes e interação entre os indivíduos que compõem o todo. Esse modelo é a combinação de outras duas formulações, cujas estruturas e dinâmica também são discutidas aqui. Assim, primeiramente discute-se o modelo por tiras de bits para o envelhecimento biológico, que reproduz importantes resultados nesse contexto, como, por exemplo, a Lei de Gompertz para a taxa de crescimento da mortalidade da população. Uma outra formulação apresentada é o modelo computacional baseado em agente para o espalhamento da tuberculose. Nesse caso, o sistema é composto por indivíduos dispostos numa rede quadrada, interagindo entre si de acordo com as suas vizinhanças. Esse modelo reproduz resultados interessantes quanto ao comportamento da epidemias dessa doença, conhecidos, a princípio, por formulações matemáticas a partir de equações diferenciais ordinárias.

No Capítulo 2, apresentamos o modelo computacional para a simulação do envelhecimento biológico e as suas consequências. O Capítulo 3 tem o objetivo de discutir a formulação e os resultados do modelo baseado em agentes para a tuberculose. E, finalizando esse trabalho, o Capítulo 4 apresenta o modelo que nos permite a análise dessa doença em função da idade dos indivíduos presente no sistema. Esse capítulo ainda faz a comparação dos resultados computacionais com dados reais da tuberculose atualmente, consolidando a sua importância como uma ferramenta importante na predição dessa doença.

Abstract

In this work, we present a computational model based on agents for the effects of the age on the spread of tuberculosis disease. This problem is inserted in the framework of population dynamics, so it is classified in the context of complex systems, due mainly to the large number of components and to the interactions between individuals which are part of the system. This model is a combination of two other formulations whose structure and dynamics are also discussed here. Firstly, we discuss the bit-string model for biological aging, which reproduces significant results in this context, such as the Gompertz law for the growth of the rate of the population mortality. Secondly, we discuss the agent-based computational model for the spread of tuberculosis. In this case, the system is composed of individuals arranged in a square network, interacting according to its neighborhood. This model reproduces interesting results regarding the epidemics behavior of this disease, known at first by mathematical formulations based on ordinary differential equations.

In Chapter 2 we present the computational model for simulation of biological aging and its consequences. Chapter 3 aims to discuss the formulation, and the results of the model based on agents for tuberculosis. Finally, in Chapter 4, we present a model that allows us to analyze the tuberculosis disease by considering the age of the individuals presented in the system. In this chapter we also perform a comparison between computational results and currently real data on tuberculosis, consolidating the importance of the computational model presented as a tool for predicting the disease behavior.

Palavras-chave

1. Envelhecimento
2. Tuberculose
3. Sistemas complexos
4. Método de Monte Carlo
5. Modelo baseado em agentes

Sumário

| | |
|---|-----------|
| Lista de Figuras | ix |
| 1 Introdução | 14 |
| 2 Envelhecimento | 16 |
| 2.1 Envelhecimento biológico | 16 |
| 2.2 Modelo computacional para simulação do envelhecimento | 19 |
| 2.2.1 Nascimento e desenvolvimento | 19 |
| 2.2.2 Reprodução | 21 |
| 2.2.3 Critério de morte | 22 |
| 2.2.4 Implementação computacional e resultados | 23 |
| 3 Tuberculose | 32 |
| 3.1 A doença | 32 |
| 3.2 Modelo por equações diferenciais ordinárias | 34 |
| 3.3 Modelo computacional baseado em agentes para TB | 36 |
| 3.3.1 Aspectos gerais do modelo | 37 |
| 3.3.2 Indivíduos susceptíveis | 38 |
| 3.3.3 Indivíduos latentes | 42 |
| 3.3.4 Indivíduos infecciosos | 42 |
| 3.3.5 Implementação computacional e resultados | 43 |
| 4 Modelo computacional para efeitos de idade na tuberculose | 50 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 4.1 | Tuberculose e envelhecimento | 50 |
| 4.2 | O modelo | 51 |
| 4.3 | Implementação computacional e resultados | 54 |
| 5 | Conclusões e Trabalhos Futuros | 69 |
| 5.1 | Conclusões | 69 |
| | Referências | 72 |

Lista de Figuras

- 2.1 Exemplo de uma tira de bits com tamanho $B = 10$ bits. O tamanho da tira limita o tempo de vida, na qual cada posição é interpretada como um instante de tempo. A seta representa a leitura do genoma convencional da direita para a esquerda. 19
- 2.2 Exemplo de uma população de tira de bits formada por 15 indivíduos. O tamanho da tira é $B = 10$ bits e a distribuição do valor em cada posição das tiras é aleatória. 20
- 2.3 Esquema da reprodução de uma tira de bits. Nesse exemplo, suponha-se que a idade de maturidade sexual da população seja $R = 4$ anos, e que o indivíduo “pai” esteja nessa idade. O total de filhos gerados é $b = 1$ e a quantidade de mutações durante a concepção é $m = 1$ bits. A primeira etapa da reprodução consiste em criar uma tira de bits idêntica à do “pai”. Assim, escolhe-se aleatoriamente uma posição para que o valor do bit seja trocado. Após a conclusão da inversão do bit escolhido, tem-se a configuração do genoma do “filho”. Nesse exemplo, seleciona-se a posição “um” e realiza-se a mutação $0 \rightarrow 1$ 22
- 2.4 Evolução da população no decorrer de 1.000 anos. Apresenta-se resultados para valores distintos do parâmetro m , $m = 2$ e $m = 0$ bits. A população inicial é $N(0) = 450.000$ indivíduos partindo com tiras de bits aleatórias. Demais parâmetros: $T = 2$ mutações deletérias, $R = 8$ anos, $N_{max} = 10^6$ indivíduos. Observa-se que a presença de mutações durante a concepção favorece a ida para o equilíbrio da população. 24
- 2.5 Frequência de indivíduos em função da idade. A figura mostra curvas para valores distintos do parâmetro que determina a idade de maturidade sexual, $R = \{2, 4, 8\}$ anos. Os resultados são para uma simulação com $T = 4$ mutações deletérias e $m = 1$ bits. Observa-se que a longevidade da população está intimamente ligada à idade em que os indivíduos começam a gerar novos indivíduos. 25

- 2.6 Idade de morte e população total, nos período de equilíbrio. Os parâmetros são $R = \{2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16\}$ anos, $m = 2$ bits e $T = 4$ mutações deletérias. A figura mostra que quanto maior a idade de maturidade sexual, R , maior é a média da idade de morte entre os indivíduos, e menor é o número em que a população se estabiliza. Dessa maneira, a manutenção da espécie é prejudicada com idade de maturidade sexual muito tardia. 26
- 2.7 Evolução da fração de indivíduos sofrendo mutações deletérias nas idades 1, 6, 12 e 30. Em $t = 0$, as tiras de bits são sequências aleatórias de 0's e 1's. Os resultados referem-se a uma simulação com $R = 6$ anos, $m = 2$ bits e $T = 4$ mutações deletérias. Considera-se a ocorrência de mutações boas ($1 \rightarrow 0$) e ruins ($0 \rightarrow 1$) durante a reprodução. Percebe-se uma coerência quanto a Teoria do acúmulo de mutações de Medawar. Há uma maior probabilidade de encontrar mutações deletérias depois da idade de maturidade sexual. 27
- 2.8 Evolução da fração de indivíduos sofrendo mutações deletérias nas idades 1, 6, 12 e 30. Nesse caso, em $t = 0$ as tiras de bits não contém mutações deletérias, 1. Os resultados referem-se a uma simulação com $R = 6$ anos, $m = 2$ bits e $T = 4$ mutações deletérias. Considera-se a ocorrência de mutações boas ($1 \rightarrow 0$) e ruins ($0 \rightarrow 1$) durante a reprodução. Analogamente ao caso representado pela Figura 2.7, tem-se uma correspondência quanto a Teoria do acúmulo de mutações de Medawar. 28
- 2.9 Taxa de mortalidade da população para $R = 8$ anos, $T = 4$ mutações deletérias e $m = 2$ bits. Entre as idade 10 e 20 anos, é possível observar o comportamento de um crescimento exponencial, o que simboliza a reprodução da lei de Gompertz-Makeham. 29
- 2.10 Comparação da taxa de mortalidade do modelo (\times) com dados reais da população de mulheres alemãs, em 1987 (+). Os parâmetros do modelo são: $B = 128$ bits, $R = 18$ anos, $T = 2$ mutações deletérias, $m = 1$ bits, $b = 0.08$ filhos e $N_{max} = 10^6$ indivíduos. Trabalho publicado por Penna e Stauffer em 1996 (Fonte: [38]). 30
- 3.1 Esquema simplificado do modelo de controle de epidemia para a tuberculose, proposto por *Blower et al* (Fonte: [3]). 35

- 3.2 Esquema da evolução entre os estados possíveis da tuberculose. Observa-se que a transição entre X , L_S , L_R , T_S e T_R é convencionada através de probabilidades específicas para cada caso. (Fonte [12]). 37
- 3.3 Esquema da vizinhança local de um indivíduo susceptível X localizado no sítio $I_{i,j}$, onde $i, j \in \{1, \dots, L\}$. A vizinhança local é composta pelos oito sítios próximos diretos e na diagonal de $I_{i,j}$ 39
- 3.4 Esquema da vizinhança global de um indivíduo susceptível X localizado no sítio $I_{i,j}$, onde $i, j \in \{1, \dots, L\}$. A vizinhança global é composta pelos demais componentes da rede, diferentes do $I_{i,j}$, destacados pela cor azul. As setas menores indicam a vizinhança local do indivíduo em destaque. Nessa figura, a rede tem tamanho $L = 5$ 40
- 3.5 *Snapshots* da rede para alguns instantes na evolução da rede. Nessas imagens, cada indivíduo é representados por cores que especificam o seu estado quanto à bactéria da tuberculose: verde, X ; amarelo, L_S ; laranja, L_R ; vermelho, T_S ; e rosa, T_R . Os parâmetros da simulação são: $L = 100$, $n_T = 0, 6$, $n_L = 0, 1$, $\phi = 0, 50$, $\sigma = 0, 20$ e $r = 0, 9$ 44
- 3.6 Evolução da tuberculose no decorrer de 600 anos com apenas interação local, $\Lambda = 1, 0$. O tamanho da rede é $L = 317$. Compara-se a progressão da doença para diferentes frações iniciais de indivíduos infecciosos no estado T_S . Não há tratamento na rede, assim $n_T = 0, 0$, $n_L = 0, 0$, $\phi = 0, 0$ e $\sigma = 0, 0$ 46
- 3.7 Evolução da tuberculose no decorrer de 600 anos com apenas interação local, $\Lambda = 0, 0$. O tamanho da rede é $L = 317$. Compara-se a progressão da doença para diferentes frações iniciais de indivíduos infecciosos no estado T_S . Não há tratamento na rede, assim $n_T = 0, 0$, $n_L = 0, 0$, $\phi = 0, 0$ e $\sigma = 0, 0$ 47
- 3.8 Evolução da tuberculose no decorrer de 500 anos. O tamanho da rede é $L = 317$, sendo que 20% da população é de indivíduos T_S . O tratamento é inserido na rede a partir do primeiro dia do 200º ano. O parâmetros das simulações são $\Lambda = 1, 0$, $n_T = 0, 6$, $n_L = 0, 1$, $\phi = 0, 95$, $\sigma = 0, 58$ e $r = 0, 1$. 48

- 4.1 Esquema da configuração de um indivíduo $I_{i,j}$, com $i, j = \{1, \dots, L\}$, na rede quadrada. A figura mostra a associação do sítio a uma tira de bits, representando o genoma do indivíduo destacado. As setas menores indicam a posição da vizinhança local do indivíduo $I_{i,j}$. Nesse exemplo, o tamanho da rede é $L = 5$ e a tira de bits é composta por $B = 10$ bits. Nesse modelo, essa é a estrutura na qual todos os membros da população estão sujeitos. 52
- 4.2 Evolução da população na rede quadrada sem indivíduos infectados pela bactéria da tuberculose. A quantidade de indivíduos susceptíveis cai nos primeiros anos e volta a crescer a partir do instante em que há indivíduos na idade de maturidade sexual. Estabilizando-se, assim, na capacidade máxima da rede. 55
- 4.3 *Snapshots* da rede em instantes específicos da dinâmica do modelo. Cada cor representa um estado da tuberculose: verde, X ; amarelo, L_S ; laranja, L_R ; vermelho, T_S ; rosa, T_R ; e preto, indivíduo morto. Os parâmetros são: $L = 100$, $n_T = 0,6$, $n_L = 0,1$, $\phi = 0,50$, $\sigma = 0,20$ e $r = 0,9$ 56
- 4.4 Evolução da tuberculose durante 6.000 anos. No instante $t = 0$, 20% da população é infectada com a bactéria do tipo S . A figura mostra a coexistência entre os estados da tuberculose, tal como a alta capacidade de infecção da bactéria através da grande quantidade de indivíduos latentes, L_S 58
- 4.5 Distribuição da população por idades classificadas pelos estados da tuberculose. Não há distinção quanto ao tipo da bactéria (S ou R), e também não há tratamento na rede. Obtém-se esse resultado pela média aritmética da proporção de indivíduos em cada idade, no período de equilíbrio dos estados. Nesse caso, realiza-se tal apuração entre os anos $t = 4.000$ e $t = 6.000$ 59
- 4.6 Taxa de mortalidade da população. Apresenta-se a mortalidade para os casos com e sem tuberculose na rede. A reprodução da Lei de Gompertz é representada por essas curvas em escala logarítmica, na qual observa-se o crescimento exponencial dessa taxa. 60

- 4.7 Evolução da tuberculose durante 10.000 anos. Após o avanço da idade populacional, indivíduos infecciosos, T_S , são inseridos na rede quadrada no primeiro dia do 400º ano. Os processos de tratamento iniciam-se em $t = 8.000$ anos, onde os parâmetros considerados são: $n_T = 0,6$, $n_L = 0,1$, $\phi = 0,95$, $\sigma = 0,58$ e $r = 0,1$ 61
- 4.8 Os Histogramas mostram a distribuição da população distinta por idade, classificados quanto aos estados da tuberculose. Na Figura (a) tem-se os anos que antecedem o início do tratamento, $t = 7.000$ a $t = 8.000$ anos. A Figura (b) mostra os resultados após a ação dos medicamentos, $t = 9.000$ a $t = 10.000$ anos. Esses resultados são gerados através da média aritmética nos períodos de equilíbrio. Os parâmetros são: $n_T = 0,6$, $n_L = 0,1$, $\phi = 0,50$, $\sigma = 0,20$, $r = 0,5$ e $\beta_S = 4,66 \times 10^{-3} dia^{-1}$ 62
- 4.9 Evolução da taxa de casos novos e mortes por TB em função da idade dos indivíduos. Compara-se períodos sem e com tratamento na rede. Na Figura (a), os valores dos parâmetros referem-se a estratégia de país desenvolvido. A Figura (b) corresponde a ações de combate a doença em países em desenvolvimento. Nesses cenários, o comportamento dessas taxas são equivalentes, embora a fração de indivíduos latentes seja diferente. 64
- 4.10 Dados reais dos efeitos de idade no espalhamento da TB. Trabalho publicado por Mori e Leung em 2010. (Fonte: [28]). 66

Capítulo 1

Introdução

A tuberculose é a doença infecciosa que mais causa a morte de adultos em escala global [1, 7]. Por ser uma doença bacteriana cuja transmissão ocorre pelo ar, a quantidade de pessoas infectadas é enorme. Estima-se que aproximadamente um terço da população mundial esteja infectada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecida como bacilo de Koch, causadora da doença. A tuberculose é uma doença que tem cura, porém a sua incidência é alta, principalmente nos países em desenvolvimento.

Embora qualquer pessoa possa ser infectada por esse bacilo, as consequências da doença aparecem em grupos específicos da população, principalmente em indivíduos cuja idade é maior do que 65 anos. Devido a alta infectividade da bactéria e ao frágil sistema imunológico de pessoas idosas, esses indivíduos são classificados como potencial de risco ao desenvolvimento da doença. Sendo assim, o estudo do espalhamento da tuberculose associada à idade dos indivíduos aparece como uma interessante área de pesquisa [28, 53]. Portanto, percebe-se a importância da análise de populações sujeitas tanto ao processo de envelhecimento biológico quanto à infecção da bactéria da tuberculose, no intuito de entender a dinâmica dos efeitos de idade no espalhamento da mesma e, conseqüentemente, realizar a predição de melhores estratégias no combate a essa doença em camadas específicas da população.

Nesse contexto, antes que sejam determinados procedimentos mais específicos em relação ao método de estudo do espalhamento da tuberculose em população com estrutura de idade, julga-se a necessidade de classificação do meio em análise. Uma vez que o problema encontra-se no âmbito da dinâmica populacional, percebe-se que o meio em questão é composto por um grande número de componentes, ao passo que cada unidade possa tomar decisões independentemente dos demais, ou seja, interagindo entre si de uma maneira não-linear. Sendo assim, julga-se cabível a classificação desse sistema como sendo

um sistema complexo. Um sistema complexo está em contínua evolução e, embora o seu comportamento não seja facilmente determinado pelo comportamento dos seus membros, a observação de padrões na sua dinâmica permite a determinação de comportamentos universais do sistema [14].

A modelagem computacional baseada em agentes é uma metodologia cujo desenvolvimento das partes que constituem um dado sistema são analisados considerando as suas interdependências. Devido ao comportamento individual de cada componente do sistema, esse tem sido um recurso muito comum na modelagem de sistemas complexos [23]. Os modelos computacionais apresentados neste trabalho fazem uso de valores aleatórios, o que determina o Método de Monte Carlo em processos estocásticos [33].

Numa visão mais específica, o objetivo do presente trabalho é a simulação computacional de um modelo cuja proposta permita o estudo dos efeitos de idade no espalhamento da tuberculose. Pretende-se efetuar a comparação dos resultados com dados reais quanto a situação atual da doença no Mundo. O trabalho é dividido em três capítulos essenciais, sendo que em cada um deles apresenta-se o embasamento teórico de contextualização do modelo, explica-se a formulação computacional em si, e por fim tem-se a implementação das simulações e discussão dos resultados.

O Capítulo 2 define algumas teorias e discute dados importantes em relação ao processo do envelhecimento biológico. Apresenta-se o modelo computacional baseado em tiras de bits [32], proposto por Penna em 1995, que possibilita a reprodução de importantes resultados vinculado a esse processo biológico.

A tuberculose é discutida no Capítulo 3 por meio de dados reais e da apresentação de um modelo computacional baseado em agentes [12], proposto por *Espindola et al*, em 2011. Esse modelo é um método estocástico que simula o espalhamento dessa doença sob o contexto de uma rede quadrada.

Finalmente, no Capítulo 4, discute-se o modelo para o efeito de idade na propagação da tuberculose, cuja formulação é dada pela combinação das principais características dos dois modelos apresentados nos capítulos anteriores. A discussão dos resultados é desenvolvida com o objetivo de validação dessa proposta através da comparação positiva com dados reais.

Capítulo 2

Envelhecimento

Nesse capítulo, apresenta-se alguns aspectos quanto ao envelhecimento biológico. Sabe-se que o envelhecimento é uma característica do metabolismo associada a todos os organismos multicelulares. Dessa forma, além de ser um estudo interessante no âmbito científico, existe a importância quanto a obtenção de ferramentas capazes de entender as suas peculiaridades e interferência na dinâmica de populações. Sendo assim, a Seção 2.1 é destinada à discussão das definições e teorias que buscam entender esse fenômeno. A Seção 2.2 apresenta um modelo computacional que reproduz importantes resultados nesse âmbito da pesquisa.

2.1 Envelhecimento biológico

Envelhecimento é um processo de mudanças que determinados materiais sofrem no decorrer do tempo. Do ponto de vista biológico, o envelhecimento dos organismos está relacionado ao termo senescência, que se refere à deterioração de um organismo cujas mudanças o levam à morte [34]. Indivíduos multicelulares estão sujeitos ao processo de envelhecimento durante o seu tempo de vida, sendo o envelhecimento parte do ciclo de vida associado a características de pós-desenvolvimento. Observa-se o acontecimento de deterioração fisiológica e, como consequência dessa sucessão de eventos, um aumento da probabilidade de morte [8].

Devido a percepções quanto a importante influência do envelhecimento em populações, surgem teorias que tendem a justificar as causas e analisar as suas consequências. São inúmeros os fatores que estão associados a essa alteração dos seres vivos. No geral, as teorias que estudam o envelhecimento dividem-se em três ramos: fisiológica, atuária ou evolucionária. As suposições que se referem à estrutura fisiológica dos organismos são

caracterizadas pelo declínio das capacidades do indivíduo. Hipóteses de risco, ou simplesmente atuária, estão sujeitas à ideia de que o envelhecimento é o aumento da mortalidade com a idade. As teorias evolucionárias retratam o envelhecimento como declínio da adaptação que engloba a probabilidade de sobrevivência, levando em consideração a capacidade reprodutiva dos indivíduos [34]. Embora todas as teorias citadas estudem o mesmo acontecimento biológico, o questionamento principal que motiva suas ideias são distintas. As teorias fisiológicas e atuárias buscam entender *como* envelhecemos, ao passo que as teorias evolucionárias analisam, em seu âmbito, o *porquê* da ocorrência desse fenômeno.

Em ordem cronológica de surgimento, algumas das teorias evolucionárias cujas hipóteses buscam justificar os motivos do envelhecimento biológico são as seguintes [34]: teoria da morte programada [50], teoria do acúmulo de mutações [27], a pleiotropia antagonica [51] e a teoria do corpo descartável (ou Disposable soma) [22]. Esse trabalho foca-se principalmente em uma das teorias evolucionárias para o envelhecimento biológico, a teoria do acúmulo de mutações.

A teoria do acúmulo de mutações surgiu em 1952, sendo proposta por Peter Medawar [27], fortemente inspirada no processo de seleção natural de Charles Darwin [9]. De acordo com a teoria do acúmulo de mutações, a idade de reprodução estabelece um parâmetro no que se refere a interferência da seleção natural no processo de remoção de doenças genéticas que diminuem a probabilidade de um indivíduo permanecer vivo.

Durante o processo de adaptação, a pressão evolutiva é maior no período que antecede a idade de maturidade sexual, e menor para idades mais avançadas. A idade de manifestação da mutação deletéria¹ é importante, tanto quanto a presença do mesmo. O acúmulo de mutações acontece, de fato, pela transmissão de mutações deletérias de ação tardia, cuja seleção natural não teve muitas oportunidades de eliminá-la devido a sua baixa frequência. Mutações de baixa frequência são aquelas que não se manifestam até a idade avançada de alguns indivíduos, de tal forma que esses possam vir a falecer sem que essa manifestação ocorra [16, 21, 26, 34]. Portanto, para essa teoria, o envelhecimento é a consequência entre a competição de alguns elementos: criação de mutações cujo efeito negativo diminui o *fitness*² do organismo, remoção dessas mutações deletérias pela seleção natural, o tempo de sua expressão e a idade da reprodução [34].

Essa teoria evolucionária, cujas hipóteses são motivadas pelo simples questionamento do *por que envelhecemos*, é a principal base teórica de um modelo computacional que nos

¹Mutação deletéria é uma mutação com efeito negativo no fenótipo (características macroscópicas e/ou microscópicas de um indivíduo), cuja manifestação decresce o *fitness* do organismo [20, 39].

²O termo *fitness* refere-se a capacidade de sobrevivência e reprodução de um ser vivo [34].

permita o estudo desse fenômeno biológico. Porém, antes desse modelo ser apresentado, precisa-se definir uma artifício capaz de medir o envelhecimento de populações.

Utiliza-se a taxa de mortalidade de uma população como uma ferramenta quantitativa na avaliação dos resultados quanto ao processo do envelhecimento biológico. Entende-se por taxa de mortalidade a probabilidade de um indivíduo morrer numa dada idade antes que o mesmo atinja a idade posterior [34]. Sendo assim, considerando um indivíduo com uma idade i , quais são as chances de que ele seja retirado do sistema antes de que este alcance a idade $i + 1$?

A análise da mortalidade, a partir de dados estatísticos, de inúmeras populações em gerações distintas, demonstra um comportamento de crescimento exponencial para idades após a maturidade sexual. Esse comportamento foi observado por Benjamin Gompertz [18]. Da percepção de Gompertz a respeito dessa particularidade da taxa de mortalidade e também das contribuições de William Matthew Makeham [24], tem-se a Lei de Gompertz-Makeham [17]. A Lei de Gompertz-Makeham propõem uma descrição da mortalidade humana dependendo, necessariamente, de dois termos, sendo que um não depende do fator idade (termo de Makeham), enquanto o outro necessita da interferência da idade dos indivíduos (termo de Gompertz). A Equação 2.1 representa a Lei de Gompertz-Makeham [17],

$$\eta(t) = C + \alpha e^{-\gamma t}, \quad (2.1)$$

onde $\eta(t)$ é a quantidade de indivíduos num dado instante t . O membro $\alpha e^{-\gamma t}$ é dependente da idade sendo que α é interpretado como um parâmetro relacionado à vulnerabilidade inicial ($t = 0$) de morte e γ é a taxa de envelhecimento que depende das características de cada população. O parâmetro C é o termo independente da idade.

A Lei de Gompertz refere-se estritamente ao comportamento universal do crescimento exponencial da taxa de mortalidade de populações, englobando gerações distintas. Embora esse fato tenha sido questionado na última década, pois, para as idades mais avançadas, observa-se quedas na taxa de mortalidade de diferentes espécies, tal comportamento é comprovado por meio de inúmeros dados estatísticos reais para diferentes espécies [34, 41].

Tendo-se como embasamento teórico os principais assuntos discutidos nos parágrafos anteriores, na próxima seção, apresenta-se a formulação e discussão de alguns resultados, de um modelo computacional capaz de simular e reproduzir importantes consequências do envelhecimento biológico.

2.2 Modelo computacional para simulação do envelhecimento

O modelo baseado em tiras de bits para o envelhecimento biológico foi proposto por T. J. P. Penna, em 1995 [32]. Essa formulação tem como motivação o artigo de revisão *Optimality, mutation and the evolution of ageing* [31] e também é inspirado na teoria do acúmulo de mutações de Medawar [27]. Embora seja um modelo simples, essa formulação, uma vez que satisfaz determinadas ponderações físicas e biológicas, permite a reprodução de importantes resultados conhecidos relacionados ao envelhecimento biológico.

Considera-se um ser vivo como um sistema biológico com características e dinâmica próprias, e que apresentam propriedades de reprodutibilidade, herdabilidade e mutabilidade ao longo de um ciclo de nascimento, crescimento, reprodução e morte [11, 19]. Nesse contexto, discute-se o desenvolvimento da dinâmica desse modelo sob tais aspectos.

2.2.1 Nascimento e desenvolvimento

Representa-se os indivíduos de uma população através de seu genoma. Por sua vez, cada genoma é observado sob a configuração de uma tira de bits. Uma tira de bits é uma sequência de 0's e 1's de tamanho B . Usa-se as tiras para representar uma escala de tempo individual para os membros da população. O envelhecimento dos indivíduos acontece em cada instante de tempo ao percorrer um bit na tira. A sequência de mutações é definida no nascimento, sendo que a presença de mutações ruins (bit 1) afeta negativamente a probabilidade do indivíduo permanecer vivo. Cada posição da tira representa uma idade, sendo que, nesse caso, pode haver a ocorrência de doenças em idades específicas. Na tira de bits, um bit com valor 0 significa que naquela idade não há manifestação de doença genética. Por outro lado, um bit com valor 1 representa uma mutação deletéria naquela idade, contribuindo para a possibilidade de morte desse indivíduo.

| | | | | | | | | | | |
|--------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | ← | |
| Idade | 9 | 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Valor | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |

Figura 2.1: Exemplo de uma tira de bits com tamanho $B = 10$ bits. O tamanho da tira limita o tempo de vida, na qual cada posição é interpretada como um instante de tempo. A seta representa a leitura do genoma convencional da direita para a esquerda.

A Figura 2.1 apresenta um exemplo de tira de bits com elementos aleatórios e tamanho

$B = 10$ bits. Os valores na tira são ditos aleatórios pois não há nenhuma definição que especifique que tipo de mutação se manifesta em cada idade. A construção do genoma dos indivíduos em $t = 0$ é determinado ao acaso, salvo a ocasião em que as tiras são iniciadas somente com 0's, uma vez que não há pretensão de dependência de condições iniciais. No decorrer da simulação, a leitura da tira é realizada da direita para esquerda. Nesse exemplo, percebe-se a ação de uma mutação deletéria logo na primeira posição da mesma. Os valores em cada posição são fixos desde o seu nascimento, sendo assim, como mostra essa figura, a quantidade de doenças que o indivíduo terá no decorrer da sua vida está programada desde a sua concepção.

O artigo original [32] não faz menção à unidade de contagem do tempo geral do sistema. Sendo assim, neste trabalho, considera-se que a cada leitura de todos os indivíduos da população tem-se a passagem de um ano.

| | | | | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 |

Figura 2.2: Exemplo de uma população de tira de bits formada por 15 indivíduos. O tamanho da tira é $B = 10$ bits e a distribuição do valor em cada posição das tiras é aleatória.

Como pode ser observado na Figura 2.2, uma população com uma quantidade $N(t)$ de indivíduos, num dado instante t , é representada por tiras de bits dispostas de maneira linear, construindo-se, assim, uma lista. Nesse exemplo, tem-se uma população formada por 15 indivíduos, sendo cada um representado por tiras de bits aleatórias de tamanho

$B = 10$ bits. Não há restrições ou regras quanto a posição de cada indivíduo na lista, tal que os indivíduos recém nascidos são alocados diretamente nas últimas posições. No intuito de manter o sistema sem “buracos”, as últimas tiras tomam o lugar de indivíduos mortos com posição no interior da lista. Para o modelo, a dinâmica do envelhecimento biológico não faz distinção de sexo entre os indivíduos, dessa forma, considera-se a análise do envelhecimento de uma população assexuada.

Uma vez definido a estrutura dos indivíduos e da população, para esse modelo, julga-se necessário a descrição das etapas quanto a reprodução e critérios de morte assumidos no âmbito desse sistema.

2.2.2 Reprodução

A reprodução é uma etapa essencial no ciclo de vida dos seres vivos. Nesse contexto, esse modelo determina algumas ações quanto ao ato de gerar novos indivíduos, onde a idade em que um indivíduo passa a estar apto a gerar filhos é de suma importância. A idade de maturidade sexual, R , é um parâmetro constante, correspondendo a um bit específico na tira de bits de um indivíduo. Esse parâmetro é idêntico para toda a população.

Uma vez que um indivíduo tenha alcançado a idade de reprodução, desse instante em diante, desde que esteja vivo, ele acrescentará à população uma quantidade de b filhos. A princípio, os filhos têm a mesma configuração da tira de bits do pai com a exceção de m bits escolhidos aleatoriamente, cujos valores serão invertidos. Dessa forma, durante a concepção, caso o bit escolhido represente uma mutação ruim (1), esse é trocado para uma mutação boa (0). O mesmo ocorre supondo que o bit escolhido represente, a priori, uma mutação boa. Observa-se que em consequência desse processo, a ocorrência de mutações é dada pela probabilidade m/B , sendo B o tamanho das tiras de bits.

A Figura 2.3 representa um exemplo de reprodução, supondo-se que a idade de maturidade sexual da população seja $R = 4$ anos e que o indivíduo analisado (pai), nessa ocasião, esteja especificamente nessa idade, estando apto a reproduzir-se. A partir desse instante, ele poderá gerar $b = 1$ filhos, e a quantidade de mutações durante a concepção é $m = 1$ bits. A primeira etapa da reprodução é criar uma tira de bits idêntica a do “pai”. Depois, escolhe-se aleatoriamente uma posição para que o valor do bit seja trocado. Após a conclusão da inversão do bit escolhido, tem-se a configuração do genoma do “filho” finalizada. Nesse exemplo, seleciona-se a posição “um” e realiza-se a mutação $0 \rightarrow 1$. A nova tira de bits é acrescentada na última posição da lista de indivíduos. Percebe-se que além determinar uma escala de tempo, a tira de bits caracteriza a ocorrência de novas

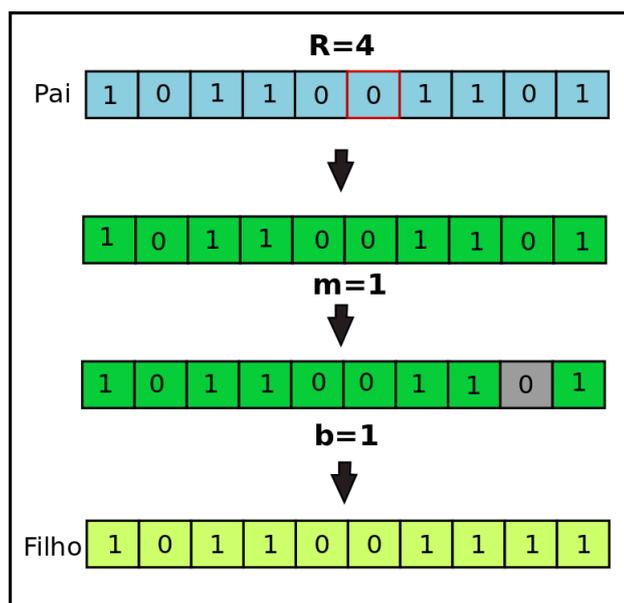


Figura 2.3: Esquema da reprodução de uma tira de bits. Nesse exemplo, suponha-se que a idade de maturidade sexual da população seja $R = 4$ anos, e que o indivíduo “pai” esteja nessa idade. O total de filhos gerados é $b = 1$ e a quantidade de mutações durante a concepção é $m = 1$ bits. A primeira etapa da reprodução consiste em criar uma tira de bits idêntica à do “pai”. Assim, escolhe-se aleatoriamente uma posição para que o valor do bit seja trocado. Após a conclusão da inversão do bit escolhido, tem-se a configuração do genoma do “filho”. Nesse exemplo, seleciona-se a posição “um” e realiza-se a mutação $0 \rightarrow 1$.

mutações em consequência do processo de reprodução.

A seguir, discute-se como são estabelecidos os critérios que determinam a possibilidade de um indivíduo ser retirado da lista, caracterizando a sua morte.

2.2.3 Critério de morte

Quanto ao critério de morte, esse modelo considera dois testes que podem fazer com que indivíduos sejam retirados da lista. O primeiro depende da idade com ênfase nos fatores genéticos, e o segundo baseia-se na competição intraespecífica entre os indivíduos.

A priori, um indivíduo permanece vivo se a quantidade de mutações ruins, ou deletérias, até uma determinada idade é menor do que um limite T (referindo-se a palavra “*threshold*”). Percebe-se que esse parâmetro está intimamente relacionado à teoria do acúmulo de mutações. No intuito de evitar-se uma superpopulação e na intenção de abranger competição entre os membros da população, acrescenta-se como critério de morte a competição intraespecífica sustentando-se no termo logístico [49]. Logo, sendo $N(t)$ o número

indivíduos da população num certo instante t , o indivíduo será retirado do meio com uma probabilidade $N(t)/N_{max}$, onde N_{max} é a capacidade máxima da lista.

Como consequência direta da estrutura do genoma dos indivíduos, cujo o tempo de vida está limitado pelo tamanho B das tiras de bits, obviamente, considera-se também o caso extremo de morte caso o indivíduo tenha alcançado o máximo de idade permitido por sua tira.

2.2.4 Implementação computacional e resultados

Uma das propostas deste trabalho se caracteriza pelo estudo e reprodução dos principais resultados do modelo apresentado. Todos os gráficos discutidos são consequências desse planejamento e são equivalentes ao artigo original [32].

Primeiramente, destaca-se a presença de importantes parâmetros que caracterizam a dinâmica do modelo: B , tamanho da tira de bits; R , idade de amadurecimento sexual; b , quantidade de filhos gerados em cada instante t a partir da idade de reprodução; m , quantidade de bits trocados na concepção; e T , quantidade máxima de mutações ruins analisadas em cada idade. A Tabela 2.1 resume os parâmetros do modelo.

| Parâmetro | Definição |
|-----------|---|
| B | Tamanho da tira de bits |
| R | Idade de maturidade sexual |
| b | Quantidade de filhos gerados a cada instante t |
| m | Quantidade de bits trocados no genoma durante a concepção |
| T | Limite de mutações no genoma |
| N_{max} | Quantidade máxima da população |

Tabela 2.1: Parâmetros do modelo baseado em tiras de bits para o envelhecimento biológico.

Inicia-se a simulação com uma população de tamanho $N(0)$. Nesses resultados, a população é iniciada com indivíduos cujas tiras de bits são uma sequência aleatória de 0's e 1's. Uma vez definida essas condições iniciais, a dinâmica do modelo se resume nos seguintes passos para cada membro da população:

1. se o indivíduo estiver na idade de maturidade sexual, ou seja $i \geq R$, ele reproduz;
2. realiza-se o teste de morte por fatores genéticos (análise do acúmulo de mutações determinado pelo parâmetro T);

3. ocorre o teste de morte por competição intra-específica;
4. caso permaneça vivo, o indivíduo envelhece.

Os resultados correspondem a parâmetros fixos, embora alguns tenham sido modificados dependendo dos objetivos específicos de certas análises. No geral, considera-se tiras de bits aleatórias em $t = 0$ e população inicial de $N(0) = 450.000$ indivíduos. A população máxima é $N_{max} = 10^6$ indivíduos. O tamanho das tiras de bits é $B = 32$ bits. Percebe-se assim, que a idade i de um indivíduo está limitada pelo conjunto $i = \{0, 1, \dots, B - 1\}$. Cada reprodução gera uma quantidade de $b = 1$ filhos. Tem-se também que, satisfazendo o artigo original, a criação de novos indivíduos é efetuada através de mutações benéficas ($1 \rightarrow 0$) e mutações maléficas ($0 \rightarrow 1$) em relação a tira de bits do “pai”. Os casos em que apenas as mutações ruins durante a concepção forem satisfeitas estarão explícitos no decorrer do texto.

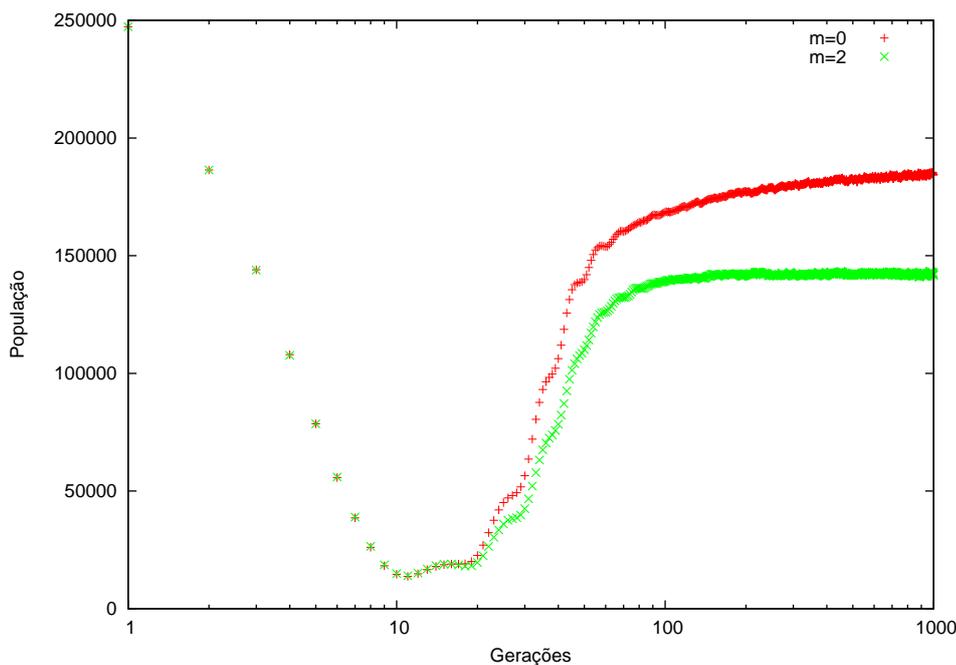


Figura 2.4: Evolução da população no decorrer de 1.000 anos. Apresenta-se resultados para valores distintos do parâmetro m , $m = 2$ e $m = 0$ bits. A população inicial é $N(0) = 450.000$ indivíduos partindo com tiras de bits aleatórias. Demais parâmetros: $T = 2$ mutações deletérias, $R = 8$ anos, $N_{max} = 10^6$ indivíduos. Observa-se que a presença de mutações durante a concepção favorece a ida para o equilíbrio da população.

A Figura 2.4 mostra a evolução da população onde os valores dos demais parâmetros são os que seguem: $T = 2$ mutações deletérias, $R = 8$ anos e $m = \{0, 2\}$ bits. Observa-se que, nos instantes iniciais, a quantidade de indivíduos na população tem uma queda

brusca. Essa queda é, de fato, esperada, pois em $t = 0$, a leitura no genoma dos indivíduos corresponde a idade 0 (primeira posição na tira). Dessa forma, até o ano em que seja possível a presença de indivíduos na idade de maturidade sexual, $t = R = 8$ anos, toda população está sujeita apenas aos critérios de morte, ocasionando a queda nos anos iniciais, conforme mostrado por essa figura.

O aumento da população a partir do ano $t = 8$ é uma consequência direta da reprodução dos indivíduos, pois desse ano em diante estão presentes na lista indivíduos na idade de maturidade sexual. Em ambas as curvas apresentadas pela Figura 2.4, a população cresce até o estado de equilíbrio com tamanho de população constante. As curvas são diferenciadas pelo valor do parâmetro m que determina a quantidade de bits, na tira, cujo valor será invertido durante a concepção. Nessa figura, observa-se que a presença de mutações no ato da reprodução, ($m = 2$), faz com que a população alcance um estado de equilíbrio mais rápido quando comparado ao caso em que essas mutações não são consideradas, ($m = 0$).

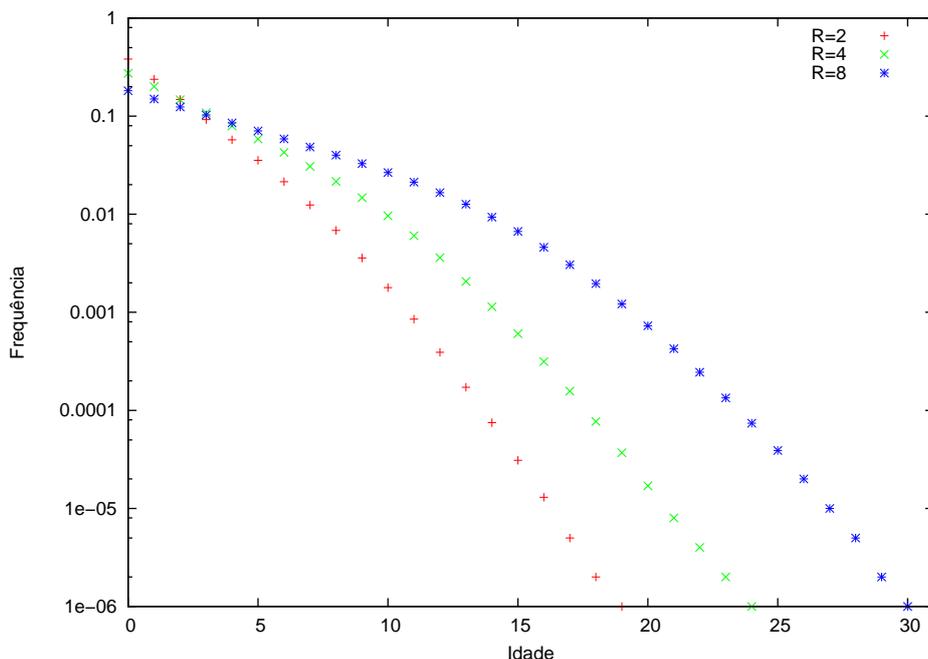


Figura 2.5: Frequência de indivíduos em função da idade. A figura mostra curvas para valores distintos do parâmetro que determina a idade de maturidade sexual, $R = \{2, 4, 8\}$ anos. Os resultados são para uma simulação com $T = 4$ mutações deletérias e $m = 1$ bits. Observa-se que a longevidade da população está intimamente ligada à idade em que os indivíduos começam a gerar novos indivíduos.

Sabe-se que esse modelo é uma formulação estocástica devido ao uso de probabilidades e variáveis aleatórias (tiras de bits) no tratamento da sua dinâmica. Portanto, ainda

analisando a Figura 2.4, é possível observar que o sistema mostra estabilidade quanto a evolução da população após alguns passos no tempo. A existência desse equilíbrio, mesmo com a presença do acaso, permite que análises mais específicas sejam realizadas.

Dada a importância da reprodução no desenvolvimento da população, espera-se, assim, que o parâmetro R reproduza resultados interessantes na dinâmica do modelo. Assim, na Figura 2.5, tem-se a frequência de população em função das idades para $R = \{2, 4, 8\}$ anos. Nesse caso, entende-se por frequência da população, a razão entre o número de indivíduos numa dada idade pela quantidade total de indivíduos no período de equilíbrio da mesma. Os parâmetros que se referem ao acúmulo de mutações e a quantidade de bits trocados na concepção são $T = 4$ mutações deletérias e $m = 1$ bits respectivamente.

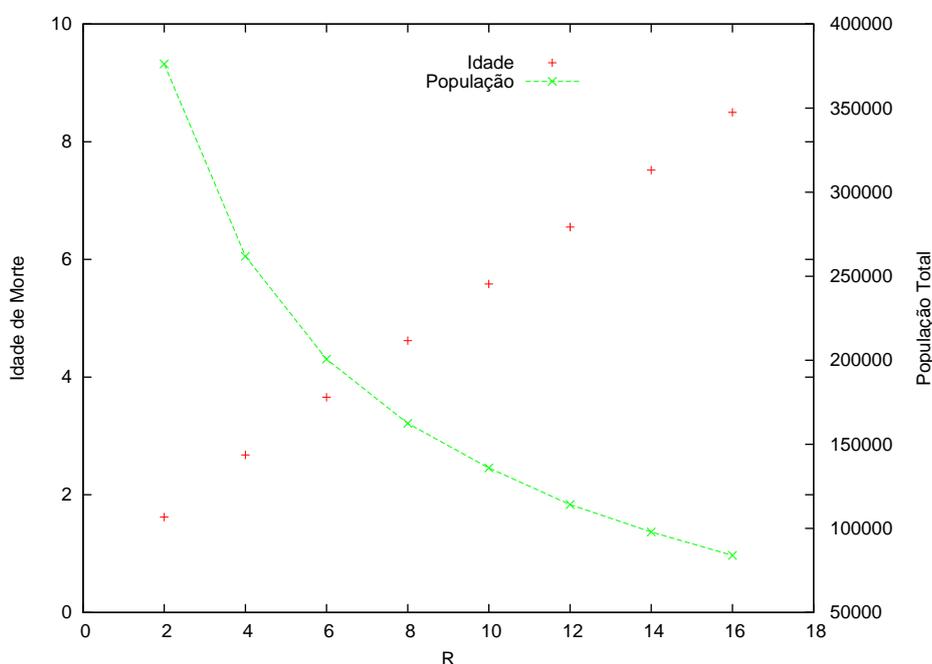


Figura 2.6: Idade de morte e população total, nos períodos de equilíbrio. Os parâmetros são $R = \{2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16\}$ anos, $m = 2$ bits e $T = 4$ mutações deletérias. A figura mostra que quanto maior a idade de maturidade sexual, R , maior é a média da idade de morte entre os indivíduos, e menor é o número em que a população se estabiliza. Dessa maneira, a manutenção da espécie é prejudicada com idade de maturidade sexual muito tardia.

Essa figura mostra que a idade em que os indivíduos passam a reproduzir influencia a longevidade da população [32, 34]. Observa-se que, para $R = 2$ anos, a idade máxima dos indivíduos chegou próximo aos 20 anos. A curva que representa uma idade de maturidade sexual com $R = 4$ anos ilustra a frequência da população cuja a idade aproximou-se dos 25 anos. E, finalmente, quando tem-se uma idade de maturidade sexual de $R = 8$ anos, percebe-se que a idade da população mostra a presença de indivíduos cuja idade

aproximou-se do tamanho da tira de bits, $B = 32$ bits. Portanto, esse resultado mostra que quanto mais tarde os indivíduos começam a se reproduzir, maior é o envelhecimento da população. Por mais que esse resultado seja, de fato, interessante, não analisa-se aqui se a idade de maturidade sexual interfere de alguma maneira no número com que a população se estabiliza.

A Figura 2.6 mostra a idade média de morte e número de equilíbrio da população em função de alguns valores para o parâmetro de maturidade sexual (R). Em ambos resultados considera-se $R = \{2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16\}$ anos, $T = 4$ mutações deletérias e $m = 2$ bits. Observa-se que, nessa figura, os valores para a idade de morte, em função de R , estão no eixo primário, e a população total no eixo secundário. Esses resultados satisfazem uma perspectiva diferente quanto a influência da reprodução na dinâmica do modelo.

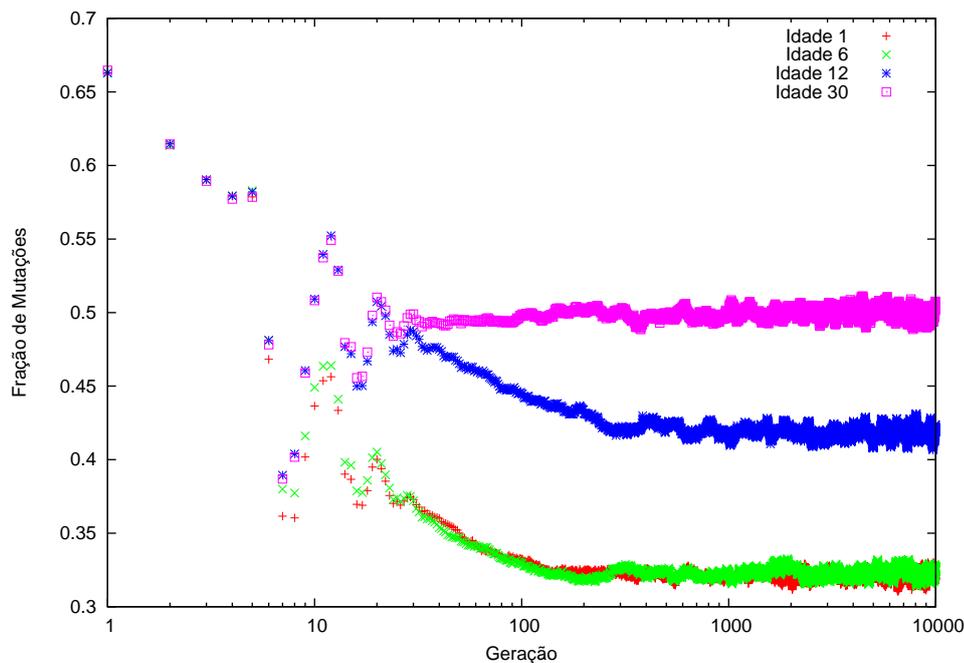


Figura 2.7: Evolução da fração de indivíduos sofrendo mutações deletérias nas idades 1, 6, 12 e 30. Em $t = 0$, as tiras de bits são sequências aleatórias de 0's e 1's. Os resultados referem-se a uma simulação com $R = 6$ anos, $m = 2$ bits e $T = 4$ mutações deletérias. Considera-se a ocorrência de mutações boas ($1 \rightarrow 0$) e ruins ($0 \rightarrow 1$) durante a reprodução. Percebe-se uma coerência quanto a Teoria do acúmulo de mutações de Medawar. Há uma maior probabilidade de encontrar mutações deletérias depois da idade de maturidade sexual.

Assim, nota-se que quanto maior for a idade em que os indivíduos passam a reproduzir, menor é o número em que a população se estabiliza. Dessa forma, a manutenção da espécie é prejudicada, caso a idade de maturidade sexual dos indivíduos seja tardia. Vê-

se, também, que a idade média de morte entre os indivíduos para esses valores da idade de maturidade sexual, manteve-se coerente quanto ao resultado apresentado por meio da Figura 2.5. Os próximos resultados referem-se a consequências do modelo quanto à teoria evolucionária para o envelhecimento biológico do acúmulo de mutações.

Nas figuras 2.7 e 2.8, tem-se a frequência de indivíduos com mutação deletéria nas idades 1, 6, 12 e 30. Nesses gráficos, as curvas representam a evolução em uma das idades no decorrer de 1.000 anos. Nessa situação, as simulações consideram mutações boas e/ou ruins no ato da concepção com valores dos parâmetros $R = 6$ anos, $m = 2$ bits e $T = 4$ mutações deletérias. A única diferença entre essas figuras é que na Figura 2.8, a condição inicial do sistema ($t = 0$) para a configuração das tiras de bits não leva em conta a presença de mutações deletérias, ou seja, as tiras são compostas apenas por bits 0's.

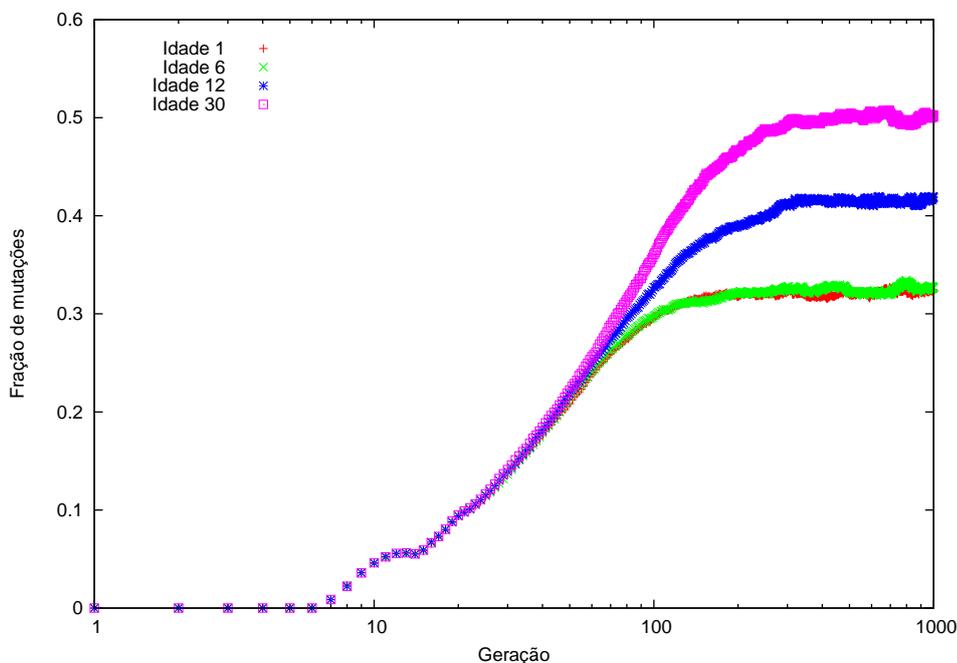


Figura 2.8: Evolução da fração de indivíduos sofrendo mutações deletérias nas idades 1, 6, 12 e 30. Nesse caso, em $t = 0$ as tiras de bits não contém mutações deletérias, 1. Os resultados referem-se a uma simulação com $R = 6$ anos, $m = 2$ bits e $T = 4$ mutações deletérias. Considera-se a ocorrência de mutações boas ($1 \rightarrow 0$) e ruins ($0 \rightarrow 1$) durante a reprodução. Analogamente ao caso representado pela Figura 2.7, tem-se uma correspondência quanto a Teoria do acúmulo de mutações de Medawar.

Nota-se que a probabilidade de se encontrar mutações deletérias após a idade de reprodução é maior do que em relação a idades menores do que R . A Figura 2.8 é importante por mostrar que o modelo não está sujeito às condições iniciais da tira de bits quanto a reprodução desses resultados, uma vez que tiras de bits compostas inicialmente por ape-

nas mutações $0's$ demonstram evolução semelhante. Essas consequências são análogas a teoria do acúmulo de mutações de Medawar [32, 34], uma vez que a pressão evolutiva é maior no período anterior à idade de reprodução e menor depois dela. Isso acontece pois as informações genéticas já teriam sido passadas adiante [34]. Observa-se, assim, que o modelo reproduz a ideia de Medawar de que é mais provável desenvolver mutação ruim antes da idade de maturidade sexual.

Como discutido anteriormente, a taxa de mortalidade dos indivíduos permite uma forma de medir-se o envelhecimento de populações. Dessa maneira, julga-se necessária essa análise quantitativa quanto a dinâmica do modelo. Assim, no decorrer de uma simulação, guarda-se uma grandeza de suma importância que é a quantidade de indivíduos em cada uma das idades, determinada pelo tamanho B das tiras de bits. De posse dessas grandezas, calcula-se a taxa de mortalidade para cada idade da seguinte forma,

$$M_i = \frac{N_i - N_{i+1}}{N_i}. \quad (2.2)$$

Assim, a mortalidade M_i para cada idade i , é encontrada a partir da quantidade de indivíduos nessa idade e do número daqueles que estão na idade posterior, sendo $i = \{0, 1, \dots, B - 1\}$.

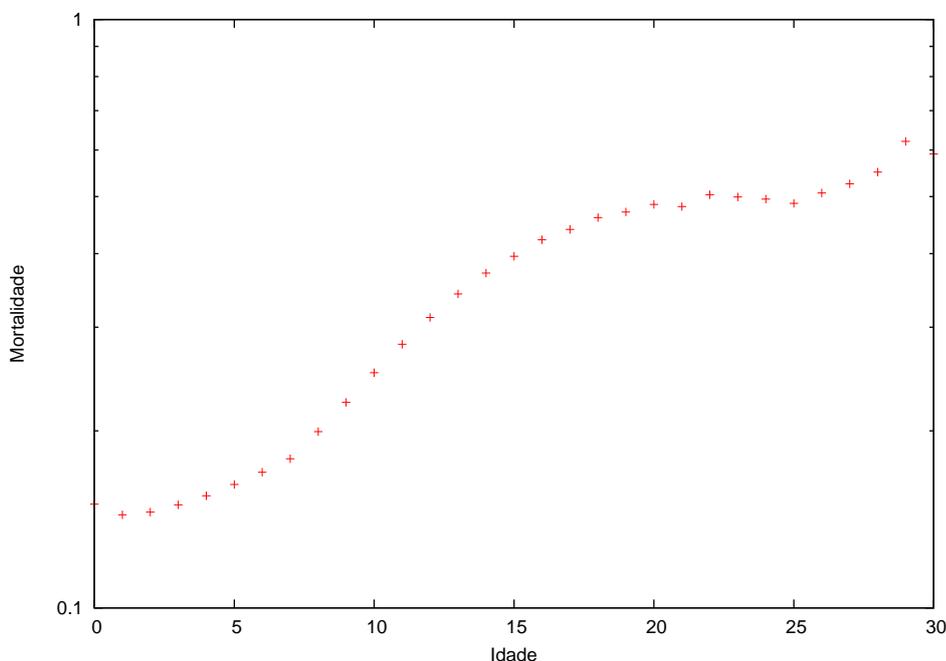


Figura 2.9: Taxa de mortalidade da população para $R = 8$ anos, $T = 4$ mutações deletérias e $m = 2$ bits. Entre as idade 10 e 20 anos, é possível observar o comportamento de um crescimento exponencial, o que simboliza a reprodução da lei de Gompertz-Makeham.

A Figura 2.9 mostra a taxa de mortalidade para uma simulação em que $T = 4$ mutações deletérias, $m = 2$ bits e $R = 18$ anos. Vê-se que entre as idades 10 e 20 anos tem-se um crescimento aproximadamente exponencial da taxa de mortalidade, de tal maneira que esse resultado do modelo reproduz da lei de Gompertz-Makeham. O fato da curva de mortalidade não expressar essa lei em toda a sua extensão é justificada pela simplicidade do modelo [34].

O modelo baseado em tira de bits para o envelhecimento biológico tem sido testado para a simulação da população humana. Em especial, Penna e Stauffer (1996) [38], realizaram a comparação da taxa de mortalidade do modelo com a mortalidade real da população de mulheres alemãs no ano de 1987. Dessa forma, os parâmetros da simulação computacional são os seguintes: $B = 128$ bits, $R = 18$ anos, $T = 2$ mutações deletérias, $m = 1$ bits, $b = 0,08$ filhos e $N_{max} = 10^6$ indivíduos. Considera-se essa referência como sendo a primeira tentativa de se aproximar os parâmetros do modelo em dados de populações humanas reais.

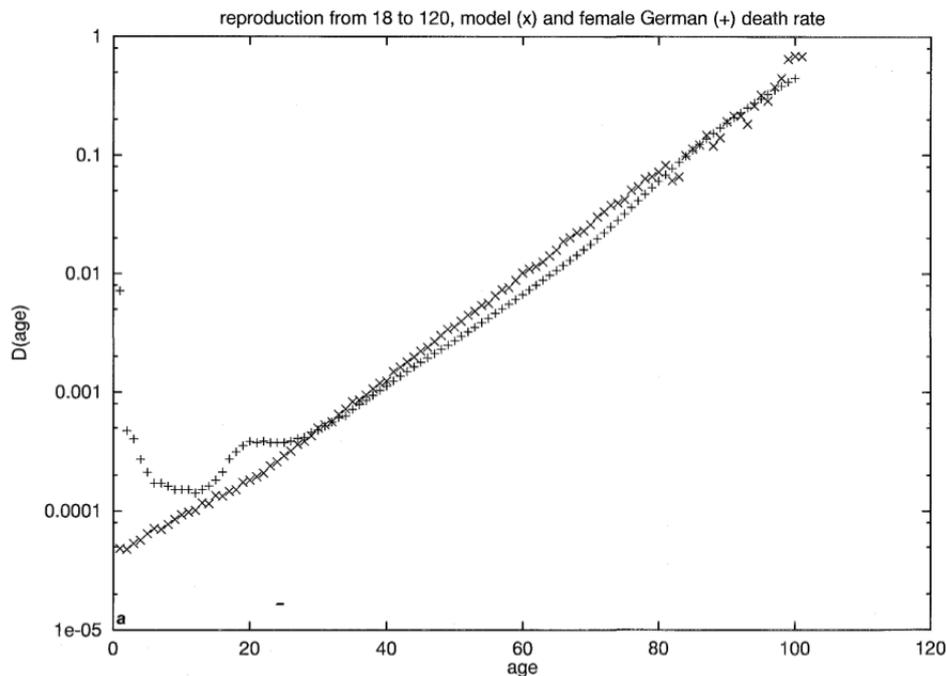


Figura 2.10: Comparação da taxa de mortalidade do modelo (\times) com dados reais da população de mulheres alemãs, em 1987 ($+$). Os parâmetros do modelo são: $B = 128$ bits, $R = 18$ anos, $T = 2$ mutações deletérias, $m = 1$ bits, $b = 0.08$ filhos e $N_{max} = 10^6$ indivíduos. Trabalho publicado por Penna e Stauffer em 1996 (Fonte: [38]).

A Figura 2.10 apresenta a comparação dessas taxas de mortalidade. O símbolo ($+$) representa a curva com dados reais da população de mulheres alemãs, e (\times) corresponde às informações da mortalidade atribuídas como consequência do modelo. Como resultado,

verifica-se que o modelo reproduz um comportamento compatível com a lei de Gompertz-Makeham, em relação aos dados reais para idades após o início da maturidade sexual [34]. De fato, esse resultado é notável, permitindo que duas hipóteses totalmente disjuntas possam ser correlacionadas de alguma maneira.

Portanto, com os resultados relacionados a taxa de mortalidade, afirma-se que esse modelo sugere que a lei de Gompertz-Makeham seja compatível com a teoria do acúmulo de mutações de Medawar. Julga-se importante salientar que a associação entre qualquer das teorias citadas e o crescimento exponencial da taxa de mortalidade não é direta. Esse é um modelo simples, cujo principal objetivo é obter uma ferramenta para verificar a contribuição do efeito do acúmulo de mutações em populações, sem mesmo qualquer pretensão de explicar toda a curva de mortalidade.

Desde a proposta do artigo *Bit-string model for biological aging* [32], inúmeros trabalhos vêm sendo publicados tendo como base esse modelo. Tem-se apresentado modificações interessantes quanto a sua formulação, o que permite a ampliação do modelo para espécies e sistemas mais específicos. Em suma, trabalhos baseados nesse modelo são contribuições ativas para o estudo do envelhecimento biológico. Entre esses artigos, destacam-se [6, 35, 36, 37, 38, 40].

Neste trabalho, também aplica-se essa formulação no âmbito de uma modelagem computacional mais específica, a saber, associada a uma doença bacteriana. Sendo assim, o próximo capítulo trata da descrição e modelagem computacional de uma enfermidade infecciosa emergente que afeta grandes populações, a tuberculose.

Capítulo 3

Tuberculose

Neste capítulo, apresenta-se as características biológicas da tuberculose (TB), tal como sua interação com os seres humanos e também ferramentas que proporcionam o estudo específico do seu desenvolvimento numa população. Em especial, discute-se um modelo computacional capaz de reproduzir resultados já conhecidos por estatísticas reais relacionadas a propagação dessa doença. Na Seção 3.1, discute-se as principais características biológicas da bactéria causadora da TB, e os aspectos que envolvem a doença em si, o que possibilita o estudo da sua dinâmica. Na Seção 3.2, apresenta-se um modelo matemático que possibilita o estudo efetivo da relação homem-tuberculose, servindo como uma ferramenta para tomada de discussões em políticas públicas de saúde. E, finalmente, na Seção 3.3, tem-se a descrição teórica e discussão de resultados de um modelo computacional baseado em agentes para o espalhamento da tuberculose.

3.1 A doença

A TB é uma doença infecciosa que acompanha a humanidade há muito tempo. Afirmções como essa são sustentadas por evidências do bacilo da doença em ossos humanos pré-históricos encontrados na Alemanha, e também em esqueletos egípcios de 2500 AC. Em 1800, já se sabia da existência de uma doença altamente contagiosa que era a causadora de muitas mortes entre a população, no caso, a tuberculose [7].

O agente causador da TB é a bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecida como o bacilo de Koch. Essa bactéria foi descoberta em 1882, por Robert Koch, em Berlim, Prússia, pelo estudo de órgãos de seres humanos infectados [7]. O bacilo de Koch é transmitido através do ar e aloja-se, principalmente, no pulmão de indivíduos portadores desse patógeno. Apenas 5 – 10%, aproximadamente, dos infectados passam a desenvolver

a doença. Entretanto, uma vez doente, o espirro ou tosse dessa pessoa infectada joga no ar cerca de dois milhões de bactérias que permanecem em suspensão durante horas [7]. A enorme capacidade de contágio é uma das principais características desse bacilo levando a TB a um status de destaque como ramo de pesquisa.

Dentre os sintomas da doença, destacam-se os seguintes: tosse crônica, febre, suor noturno, dor no tórax, anorexia (perda de apetite) e adinamia (falta de disposição) [48]. Mesmo com o conhecimento prévio do agente causador da tuberculose, antigamente, no decorrer dos primeiros anos a partir do descobrimento da bactéria, o tratamento oferecido aos doentes era apenas repouso e boa alimentação em sanatórios. Sabe-se também da existência da tentativa de procedimentos cirúrgicos, sendo um deles a retirada de partes do pulmão com a bactéria alojada [7]. A cura da TB por meio de um tratamento eficaz, começou a ser possível a partir do ano de 1940, devido ao surgimento dos antibióticos e tratamentos quimioterápicos [48].

O tratamento no combate à TB é feito com a combinação de diferentes tipos de medicamentos [30, 48]. Devido a importância da utilização de uma estratégia eficaz no combate a essa doença, o tratamento supervisionado ou DOTS (*directly observed therapy, short-course*) é uma tática fundamental contra a bactéria. O tratamento supervisionado é uma forma de administração dos medicamentos, em que um profissional da saúde passa a observar o paciente ingerir os medicamentos desde o início do tratamento até a sua cura.

A estratégia DOTS foi proposta em 1997 pela Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo adotada por inúmeros países, entre eles o Brasil. As principais razões para o uso do tratamento supervisionado estão relacionadas ao aumento satisfatório dos pacientes curados e a diminuição dos casos de abandono dos medicamentos, o que dificulta a ação contra a incidência da TB [29, 30]. Do ponto de vista terapêutico, o mau uso dos antibióticos por parte do médico e/ou do paciente, tal como o prolongamento do tratamento, favorece a prevalência da doença cuja cura é dificultada [5].

Dados gerais quanto a situação da tuberculose são alarmantes. Mundialmente, 80% dos casos estão distribuídos entre 22 países, sendo que o Brasil é o 17º país dentre os de alta incidência da doença. Calcula-se que cerca de 1,7 bilhões de indivíduos estejam infectados pela bactéria causadora da tuberculose, correspondendo a 30% do total da população mundial [48]. Em 2005, 1,6 milhão de pessoas morreram por tuberculose, e destes, 195.000 pacientes estavam infectados por HIV. Segundo a OMS, nas próximas duas décadas, estima-se que quase um bilhão de pessoas estarão infectadas, ocasionando mais de 35 milhões de mortes [7].

A situação da doença nos países em desenvolvimento é um sério problema de saúde pública [5]. Contudo, estima-se que nos países pobres 70% da população esteja infectada pelo bacilo de Koch, onde destaca-se a ocorrência de cerca de 2,8 milhões de mortes pela tuberculose, e 7,5 milhões de novos casos [7]. Já nos países desenvolvidos, o impacto da doença tem-se reduzido devido às condições de vida da população e à implementação de tratamentos efetivos [5]. Os países ricos encontram-se com uma estatística anual de mais de 400.000 novos casos e cerca de 40.000 mortes [7].

Uma situação tão preocupante quanto a quantidade de pessoas infectadas e a alta taxa de mortalidade relacionada à tuberculose, é a presença da bactéria resistente à ação dos medicamentos. O bacilo resistente, *multi-drug-resistant* (MDR), é um sério problema, pois não há muitas opções de fármacos no tratamento eficaz da doença. Logo, uma infecção com esse patógeno significa o desenvolvimento de uma doença de difícil combate. Outro agravante relacionado à emergência da MDR é o fato de a doença ser altamente contagiosa, o que determina uma grande quantidade de indivíduos que também estão infectados com esse tipo de bactéria. O surgimento da bactéria MDR está intimamente ligado ao uso de antibióticos no tratamento da doença, devido ao acúmulo de mutações independentes [5].

Tendo em vista as informações relacionadas à situação da tuberculose e as suas consequências para a população mundial, é importante a utilização de ferramentas científicas com o objetivo de estudar as características da doença, a fim de determinar práticas no combate da mesma. Nesse sentido, a modelagem matemática tem sido um dos principais instrumentos no auxílio do estudo e na previsão do espalhamento da tuberculose. Como exemplo prático dessa aplicação, em 2005, especialistas da OMS utilizaram-se da modelagem matemática para analisar as consequências do aumento na eficiência de algumas intervenções, tal como cura e tratamento de indivíduos latentes na queda da mortalidade, no período de 2002 a 2030 [7]. Como principal resultado, tomou-se real consciência da necessidade de políticas de saúde mais amplas contra epidemias nos países em desenvolvimento.

3.2 Modelo por equações diferenciais ordinárias

Um modelo matemático para simulação da tuberculose foi proposto por *Blower et al.*, [2, 3, 4, 45]. Esse é um modelo compartimental regido por equações diferenciais ordinárias. Os indivíduos são classificados em oito estados possíveis, a saber: susceptíveis, X ; latente,

L_i ; latente que recebe quimioterapia, C_S ; infecciosos, T_i ; e indivíduos infecciosos sob tratamento E_i . Os indivíduos susceptíveis, X , não estão infectados, porém estão sujeitos a um provável contágio. Indivíduos latentes, L_i , e infecciosos, T_i , carregam a bactéria em seu organismo, porém para os latentes a bactéria não está ativa, enquanto que os infecciosos estão de fato doentes. O modelo trata os dois tipos da bactéria quanto a ação dos fármacos, sendo assim, o índice $i = \{S, R\}$ define o tipo da bactéria como sensível (S) ou resistente (R) aos antibióticos.

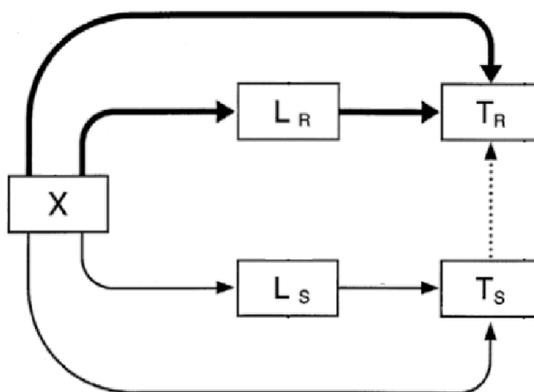


Figura 3.1: Esquema simplificado do modelo de controle de epidemia para a tuberculose, proposto por *Blower et al* (Fonte: [3]).

A dinâmica do modelo é definida por oito equações diferenciais, como segue [4]:

$$\frac{dX}{dt} = \Pi - X(\beta_S T_S + \beta_R T_R) - \mu X, \quad (3.1)$$

$$\frac{dL_S}{dt} = (1 - p)\beta_S T_S X - (v + \mu + \sigma)L_S, \quad (3.2)$$

$$\frac{dC_S}{dt} = \sigma L_S - \mu C_S, \quad (3.3)$$

$$\frac{dL_R}{dt} = (1 - p)\beta_R T_R X - (v + \mu)L_R, \quad (3.4)$$

$$\frac{dT_S}{dt} = p\beta_S T_S X + vL_S - (\mu + \mu_T + \phi)T_S, \quad (3.5)$$

$$\frac{dE_S}{dt} = \phi(1 - r)T_S - \mu E_S, \quad (3.6)$$

$$\frac{dT_R}{dt} = p\beta_R T_R X + vL_R + \phi r T_S - (\mu + \mu_T + \delta\phi)T_R, \quad (3.7)$$

$$\frac{dE_R}{dt} = \delta\phi T_R - \mu E_R. \quad (3.8)$$

A Figura 3.1 representa um esquema simplificado deste modelo, onde são mostradas as possibilidades de transição entre os possíveis estados da tuberculose. Os parâmetros

relacionados à mudança entre os compartimentos foram omitidos por questão de simplificação. Maiores detalhes quanto ao desenvolvimento desse modelo e de análises mais específicas podem ser encontrados nas referências [2, 3, 4, 45].

3.3 Modelo computacional baseado em agentes para TB

Nesta seção, apresenta-se um modelo computacional baseado em agentes para o espalhamento da tuberculose [12]. Esse modelo foi proposto por *Espíndola et al*, sendo que os seus fundamentos sustentam-se sob a formulação do modelo por compartimentos apresentado na seção anterior.

Considera-se uma população disposta numa rede quadrada de tamanho L , com os indivíduos distribuídos em cada sítio da rede. A população total é dada por $N = L \times L$, onde L é a dimensão linear da rede. Representa-se cada indivíduo como sendo I_{ij} , tal que $i, j \in \{1, \dots, L\}$, onde a coordenada (i, j) determina a posição de cada sítio. Nesse modelo, cada sítio I_{ij} pode estar em um dos cinco estados possíveis da tuberculose, isto é, $I_{ij} \in \{X, L_S, L_R, T_S, T_R\}$.

Indivíduos susceptíveis são aqueles que não estão infectados pela bactéria, sendo aqui representados pela letra X . Como o próprio nome sugere, indivíduos no estado X estão sujeitos à provável infecção pela bactéria da tuberculose. Uma vez que estejam carregando o patógeno da doença, indivíduos infectados são classificados em latentes, L_k , onde $k \in \{S, R\}$. Indivíduos latentes são assintomáticos, ou seja, não estão doentes. Eles levam uma vida saudável, independente da tuberculose, e não são transmissores do bacilo. Porém, os indivíduos infecciosos, T_k , estão de fato doentes. Eles apresentam os sintomas da doença e, devido ao estado ativo da bactéria, podem infectar outros indivíduos. A bactéria do tipo S é sensível ao tratamento com antibióticos e elas podem ser retiradas do sistema por essas drogas. Da mesma forma, bactérias do tipo R são resistentes e podem ser parcialmente retiradas pelo tratamento por antibióticos.

A Figura 3.2, a seguir, mostra um esquema de transição entre os cinco estados possíveis da tuberculose levadas em consideração nesse modelo. A transição entre esses estados depende de parâmetros probabilísticos específicos para cada mudança no decorrer da evolução temporal. Nota-se que um indivíduo no estado X pode tornar-se infeccioso, T_S ou T_R , dada uma probabilidade p . Ao passo que a possibilidade desse mesmo indivíduo ser infectado sob condição de se tornar apenas latente, L_S ou L_R , é $1 - p$. Indivíduos latentes

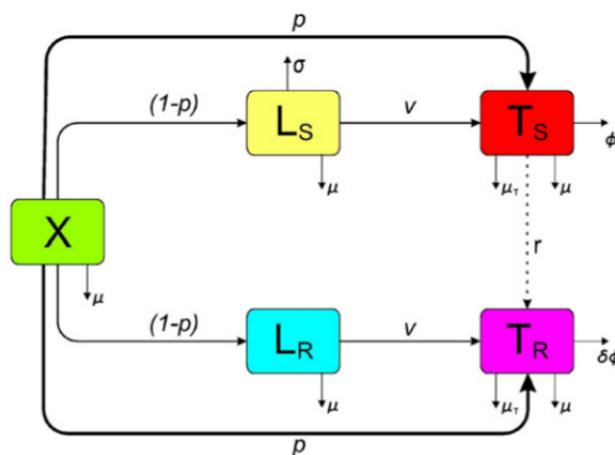


Figura 3.2: Esquema da evolução entre os estados possíveis da tuberculose. Observa-se que a transição entre X , L_S , L_R , T_S e T_R é convencionalizada através de probabilidades específicas para cada caso. (Fonte [12]).

progridem para o estado ativo da doença com uma probabilidade v . Os parâmetros σ , ϕ e δ estão associados aos processos de tratamento. O valor de σ é a probabilidade da quimioprofilaxia ser efetiva, o número ϕ refere-se a probabilidade do tratamento ser eficiente para os indivíduos doentes, e o parâmetro δ é a probabilidade relativa do tratamento para os doentes infectados pelo tipo R da bactéria. Sob determinadas condições, indivíduos infecciosos que estejam carregando o patógeno sensível aos antibióticos, T_S , podem desenvolver resistência ao tratamento através do parâmetro r , uma vez que estejam sendo tratados. Todos os indivíduos têm associado uma probabilidade de morte diária μ , além de que aqueles que estejam doentes, também podem morrer por uma probabilidade μ_T . Nesse modelo, por questão de simplificação, um indivíduo morto é “substituído” por um indivíduo susceptível. A seguir, explica-se detalhadamente cada uma dessas mudanças de estado.

3.3.1 Aspectos gerais do modelo

Os parâmetros que governam a dinâmica do modelo são os seguintes: a infectividade do patógeno tipo sensível, (β_S); a fração de indivíduos latentes que recebem a quimioprofilaxia, (n_L); a fração de indivíduos infecciosos que recebem tratamento, (n_T); a eficácia relativa do tratamento para bactérias do tipo R , (δ); a importância relativa de efeitos local ou global, (Λ); a probabilidade de morte natural (μ); a probabilidade de morte em decorrência da tuberculose (μ_T); a possibilidade de desenvolver tuberculose ativa a partir do estado X , (p); a progressão da doença em indivíduos latentes, (v); a probabilidade

da terapia por quimioprofilaxia ser efetiva, (σ); a probabilidade do tratamento ser efetivo para indivíduos infecciosos, (ϕ); e a probabilidade de desenvolver resistência a drogas durante o tratamento (r). A ação de cada parâmetro sobre os estados da tuberculose é mostrada na Figura 3.2. A Tabela 3.1 apresenta os parâmetros do modelo.

| Parâmetro | Definição |
|-----------|--|
| μ | Probabilidade de morte natural |
| μ_T | Probabilidade de morte por tuberculose |
| p | Probabilidade de desenvolver tuberculose ativa a partir do estado X |
| v | Probabilidade da progressão da doença em indivíduos latentes |
| σ | Probabilidade da terapia por quimioprofilaxia ser efetiva |
| ϕ | Probabilidade de tratamento eficiente para indivíduos infecciosos |
| r | Probabilidade de desenvolver resistência a drogas durante o tratamento |
| δ | Eficiência relativa do tratamento |
| n_L | Proporção de indivíduos latentes que recebem quimioprofilaxia |
| n_T | Proporção de indivíduos infecciosos que recebem tratamento |
| β_S | Infectividade da bactéria sensível aos antibióticos |

Tabela 3.1: Parâmetros do modelo computacional baseado em agentes para a simulação da tuberculose. Ref. [12].

3.3.2 Indivíduos susceptíveis

Os indivíduos susceptíveis não carregam a bactéria da tuberculose, porém podem ser infectados por aqueles que estejam nos estados T_S ou T_R que não estiverem sob tratamento. A possibilidade de infecção depende da configuração da vizinhança local e/ou global de cada indivíduo.

Dado um indivíduo I_{ij} , com $i, j \in \{1, \dots, L\}$, considera-se a vizinhança local composta pelos vizinhos diretos e na diagonal (primeiros e segundos vizinhos). Portanto, a vizinhança local é composta por oito indivíduos cujas disposições na rede são os seguintes: $I_{i-1,j-1}$, $I_{i-1,j}$, $I_{i-1,j+1}$, $I_{i,j-1}$, $I_{i,j+1}$, $I_{i+1,j-1}$, $I_{i+1,j}$ e $I_{i+1,j+1}$. A vizinhança global é composta por todos os demais indivíduos que constituem a população.

A Figura 3.3, a seguir, ilustra como é realizada a observação da vizinhança local de cada indivíduo. Nessa figura, destaca-se o sítio no estado X a ser analisado (em amarelo) e seus oito vizinhos com as respectivas coordenadas, que compõem a vizinhança local (em azul).

A probabilidade local de ocorrer a infecção através da bactéria sensível ao tratamento

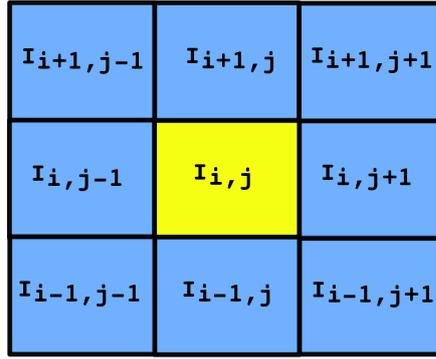


Figura 3.3: Esquema da vizinhança local de um indivíduo susceptível X localizado no sítio $I_{i,j}$, onde $i, j \in \{1, \dots, L\}$. A vizinhança local é composta pelos oito sítios próximos diretos e na diagonal de $I_{i,j}$.

é dada por

$$P_{L_S} = 1 - (1 - \beta_S)^{N_{T_S}}, \quad (3.9)$$

onde β_S é a infectividade do patógeno tipo S e N_{T_S} é a quantidade de vizinhos locais infecciosos no estado T_S . Analogamente, a probabilidade local de ocorrer uma infecção através do patógeno resistente aos antibióticos é

$$P_{L_R} = 1 - (1 - \beta_R)^{N_{T_R}}, \quad (3.10)$$

onde β_R é a infectividade do patógeno do tipo R e N_{T_R} é a quantidade de vizinhos locais infecciosos no estado T_R . As infectividades da bactéria são relacionadas por $\beta_R = \alpha\beta_S$, com $0 < \alpha < 1$. Algumas publicações específicas, como [44, 46], afirmam que a transmissão da bactéria do tipo R é menor do que a do tipo S .

Utilizando as equações (3.9) e (3.10), tem-se a probabilidade para ocorrer uma infecção local dado patógenos tipo S ou R é

$$P_L = P_{L_S} + P_{L_R} - P_{L_S}P_{L_R}. \quad (3.11)$$

Com essa probabilidade, assume-se coinfeção, isto é, quando um indivíduo é infectado com os dois tipos de bactéria, admite-se que esse indivíduo está infectado apenas com a bactéria do tipo R .

A Figura 3.4 mostra uma rede quadrada de tamanho $L = 5$ destacando os sítios que a compõem. Subtende-se que o indivíduo $I_{i,j}$ (em amarelo) esteja no estado X de tal forma que os componentes da sua vizinhança global são formados pelos demais indivíduos do sistema representados pela cor azul. Nessa figura, as setas indicam, ainda, a posição dos sítios que compõem a vizinhança local do indivíduo $I_{i,j}$. Embora a vizinhança global

seja composta pelos demais indivíduos na rede, para efeito de uma possível infecção do indivíduo $I_{i,j}$ destacado, considera-se apenas indivíduos doentes, T_S e T_R .

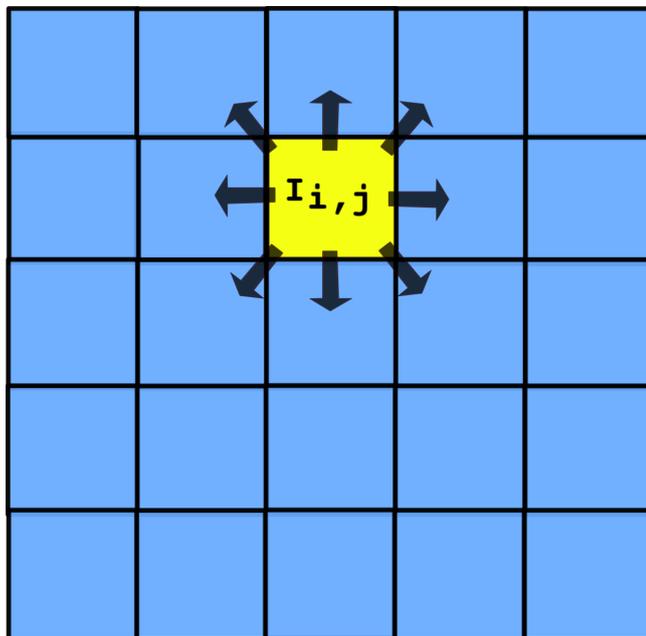


Figura 3.4: Esquema da vizinhança global de um indivíduo susceptível X localizado no sítio $I_{i,j}$, onde $i, j \in \{1, \dots, L\}$. A vizinhança global é composta pelos demais componentes da rede, diferentes do $I_{i,j}$, destacados pela cor azul. As setas menores indicam a vizinhança local do indivíduo em destaque. Nessa figura, a rede tem tamanho $L = 5$.

Analisando-se a vizinhança global, a probabilidade de um indivíduo ser infectado pelo patógeno S é

$$P_{G_S} = \beta_S \frac{T_{T_S}}{N}, \quad (3.12)$$

onde T_{T_S} é o número de indivíduos T_S sem tratamento presentes na rede. Análogo à vizinhança local, essa probabilidade é avaliada para as bactérias tipo S e R separadamente. Assim, similarmente à equação (3.12), a probabilidade de um indivíduo ser infectado pelo patógeno R é

$$P_{G_R} = \beta_R \frac{T_{T_R}}{N}, \quad (3.13)$$

onde o termo T_{T_R} é o número de indivíduos T_R sem tratamento na rede.

Das equações (3.12) e (3.13), a probabilidade global de infecção é dada por

$$P_G = P_{G_S} + P_{G_R} - P_{G_S}P_{G_R}. \quad (3.14)$$

Dada as probabilidades definidas pelas equações (3.11) e (3.14), o parâmetro Λ , com $\Lambda \in [0, 1]$, ajusta a combinação dos efeitos local e global durante a transmissão da doença.

Portanto, a probabilidade de um indivíduo susceptível, X , ser infectado pela bactéria causadora da tuberculose é

$$P = \Lambda P_L + (1 - \Lambda)P_G. \quad (3.15)$$

Observa-se que o ajuste proporcionado pelo parâmetro Λ permite uma análise de dois casos extremos de infecção. Se $\Lambda = 0$, somente é considerado a probabilidade de infecção global no contágio de um indivíduo susceptível; se $\Lambda = 1$, a infecção ocorre apenas em função da vizinhança local de cada sítio susceptível.

Calculado a probabilidade P , (3.15), de um indivíduo ser infectado pela bactéria da tuberculose, gera-se um número aleatório rn , que é comparado com o valor obtido através da equação (3.15). Assim, se $rn < P$, a infecção ocorrerá; caso contrário, permanece no estado X .

Caso o contágio ocorra, a próxima etapa é determinar se a infecção será de caráter local ou global. Dessa forma, gera-se outro número rn cuja comparação é realizada com proporção $\Lambda \frac{P_L}{P}$. A infecção considera o efeito local se $rn < \Lambda \frac{P_L}{P}$ ou global caso a comparação anterior seja falsa.

A probabilidade local normalizada de um indivíduo no estado X ser infectado por uma bactéria do tipo S é dada por

$$\tilde{P}_{L_S} = \frac{P_{L_S}(1 - P_{L_R})}{P_{L_S} + P_{L_R} - P_{L_S}P_{L_R}}. \quad (3.16)$$

A probabilidade normalizada relacionada ao patógeno R é o complementar da equação (3.16) dada por $\tilde{P}_{L_R} = 1 - \tilde{P}_{L_S}$. Portanto, um número aleatório rn é comparado com o valor gerado pela equação (3.16), tal que, se $rn < \tilde{P}_{L_S}$, a infecção será local e do tipo sensível ao tratamento. Caso contrário, a infecção ocorre localmente com bactéria resistente a antibióticos.

Nos casos em que o contágio é realizado por vizinhança global, a probabilidade da infecção ocorrer dado os tipos S e R da bactéria é análogo ao caso local. Ou seja, a probabilidade normalizada global de infecção pelo patógeno S é dado por

$$\tilde{P}_{G_S} = \frac{P_{G_S}(1 - P_{G_R})}{P_{G_S} + P_{G_R} - P_{G_S}P_{G_R}}, \quad (3.17)$$

e também $\tilde{P}_{G_R} = 1 - \tilde{P}_{G_S}$. Analogamente, compara-se o valor obtido com a equação (3.17) com um número aleatório rn . Assim, se $rn < \tilde{P}_{G_S}$, a infecção considera os efeitos globais com o indivíduo susceptível sendo contaminado com a bactéria sensível ao tratamento, S ; caso contrário, a infecção global ocorre através do patógeno R .

A última etapa relacionada à infecção tem o objetivo de determinar, finalmente, o novo estado do indivíduo X . Sendo assim, como mostrado na figura 3.2, há duas possibilidades:

- tornar-se um indivíduo infeccioso T_k com probabilidade p ; ou
- ir para o estado latente L_k com probabilidade $1 - p$,

onde $k \in \{S, R\}$.

3.3.3 Indivíduos latentes

Os indivíduos latentes, L_S e L_R , são aqueles que estão infectados pela bactéria da tuberculose, porém não estão doentes. Outra característica importante é que esses indivíduos não são agentes de transmissão da tuberculose.

Indivíduos latentes podem receber tratamento com antibióticos chamado quimioprofilaxia. A partir do instante em que esse tratamento passa a ser considerado no sistema, escolhe-se aleatoriamente uma fração n_L de indivíduos no estado L_S ou L_R para serem submetidos a esse processo. A proporção n_L é mantida no decorrer da simulação, sendo que a sua atualização depende, necessariamente, da quantidade de indivíduos latentes na rede.

Os indivíduos são mantidos em quimioprofilaxia durante 182 dias, sendo que, no decorrer desse tempo, eles podem

- ser curados com a probabilidade σ ;
- progredir para o estado T_S ou T_R com probabilidade v ;
- ou, simplesmente, manter-se no estado latente.

3.3.4 Indivíduos infecciosos

Os indivíduos infecciosos, T_S e T_R , são aqueles que estão de fato doentes. Nesse contexto, a bactéria da tuberculose está ativa de tal maneira que eles podem infectar indivíduos que estejam no estado susceptível X , caso não estejam sob tratamento. Como pode ser observado na Figura 3.2, os sítios nesses estados são testados diariamente quanto a uma probabilidade de morte por tuberculose dada pelo parâmetro μ_T .

Para o tratamento por antibiótico dos indivíduos doentes, uma proporção aleatória n_T é formada por indivíduos doentes nos estados T_S ou T_R . Novamente, o tipo de bactéria não oferece nenhum tipo de ligação na escolha dos sítios que formam o grupo de pacientes em tratamento. Aqui, a duração do uso dos medicamentos também é de 182 dias.

Para os indivíduos T_S sobre tratamento, três resultados são possíveis:

- o tratamento ter sucesso com probabilidade $(1 - r)\phi$;
- o tratamento falhar e ocorrer a possibilidade da emergência da resistência a drogas com probabilidade ϕr ;
- terminar o período de tratamento sem cura, mas também, sem emergência de resistência a droga com probabilidade $1 - \phi$.

As possibilidades acima também são aplicadas aos indivíduos infecciosos que hospedam o tipo de bactéria R , ou seja, aqueles que estejam no estado T_R . Porém, a única diferença é que a eficácia de tratamento por antibióticos é reduzida por um fator δ . Sendo assim, a eficácia de antibióticos para os casos T_R é $\delta\phi$.

3.3.5 Implementação computacional e resultados

Nesta seção, discute-se alguns dos principais resultados do modelo baseado em agentes para o espalhamento da TB apresentado na seção anterior. Tanto a descrição da implementação computacional quanto os resultados aqui abordados fundamentam-se no artigo que introduz o modelo [12].

Os valores dos parâmetros são: $L = 317$, $\alpha = 0,8$, $n_L = 0,1$, $n_T = 0,6$, $\mu_T = 2,74 \times 10^{-4} \text{dia}^{-1}$, $\mu = 3,65 \times 10^{-5} \text{dia}^{-1}$, $p = 1,37 \times 10^{-4} \text{dia}^{-1}$, $v = 3,13 \times 10^{-5} \text{dia}^{-1}$, $\beta_S = 2,47 \times 10^{-3} \text{dia}^{-1}$ e $\delta = 0,7$. Dessa maneira, quaisquer modificações nesses números são destacadas no decorrer do texto. Observa-se que as probabilidades definidas por ϕ , σ , r e Λ são específicas para algumas situações, logo, tem-se esses valores distinguidos para cada simulação. Todos os valores dos parâmetros destacados acima são idênticos ao modelo original [12]. A atualização da rede é realizada simultaneamente para cada sítio antes que um novo período de tempo se inicie. Cada passo no tempo representa um dia na evolução da rede, mas a análise dos dados é anual.

As Figuras 3.5(a)-(d) apresentam os *snapshots* da rede em alguns instantes específicos. Cada sítio é representado por uma cor que caracteriza o seu estado em relação à presença

do bacilo de Koch no sistema. Na Figura 3.5, tem-se cada sítio na rede, quanto aos estados possíveis da tuberculose, para uma população composta de 10.000 indivíduos, ou seja, $L = 100$. No instante $t = 0$, a rede apresenta apenas indivíduos nos estados X e T_S , sendo que a proporção inicial de indivíduos infecciosos, T_S , é de 20% do total da população. O tratamento é inserido no sistema a partir do primeiro dia do 200^o ano e o sistema evolui durante 500 anos [12].

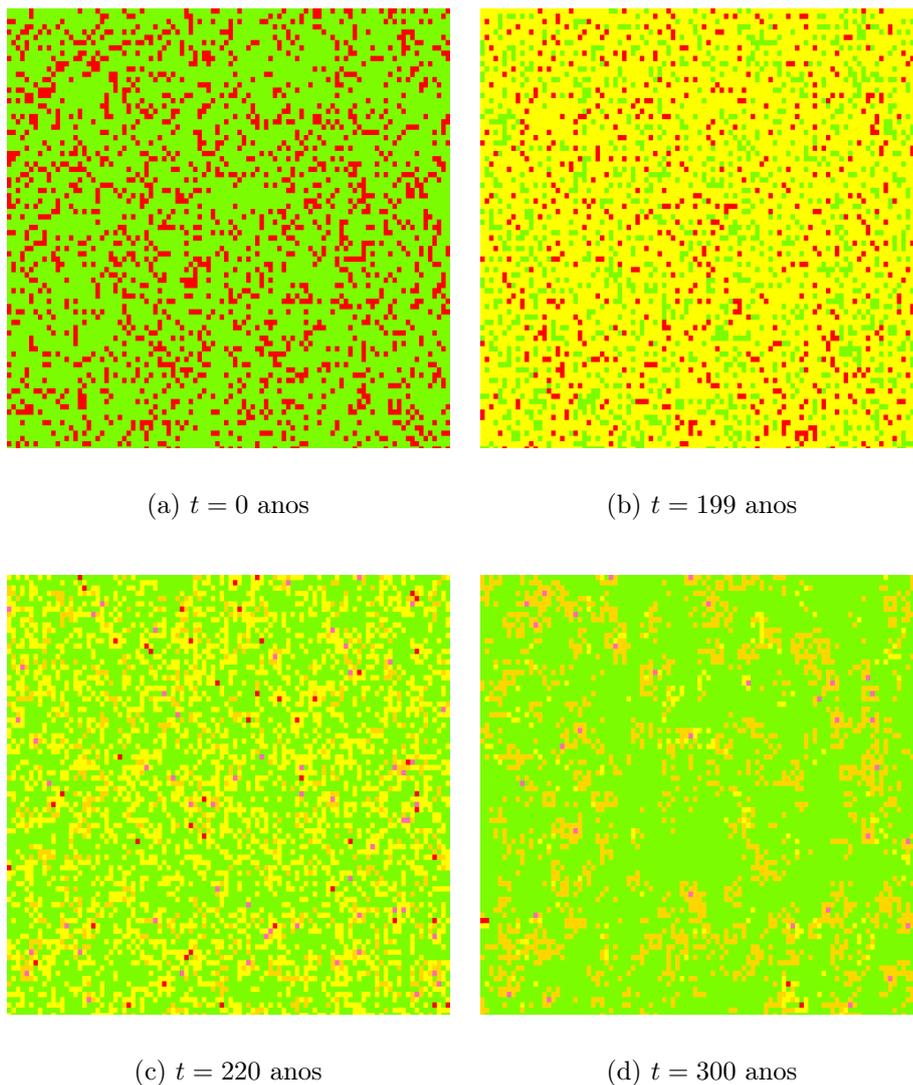


Figura 3.5: *Snapshots* da rede para alguns instantes na evolução da rede. Nessas imagens, cada indivíduo é representado por cores que especificam o seu estado quanto à bactéria da tuberculose: verde, X ; amarelo, L_S ; laranja, L_R ; vermelho, T_S ; e rosa, T_R . Os parâmetros da simulação são: $L = 100$, $n_T = 0,6$, $n_L = 0,1$, $\phi = 0,50$, $\sigma = 0,20$ e $r = 0,9$.

A Figura 3.5(a) ilustra a situação da rede no instante $t = 0$ anos. Observa-se a presença apenas de indivíduos susceptíveis, X , e infecciosos, T_S . Os indivíduos X são representados pela cor verde, enquanto os sítios no estado T_S aparecem através da cor

vermelha. A distribuição inicial de indivíduos doentes é determinada de maneira aleatória. A partir dessa configuração inicial, o sistema evolui considerando a possibilidade de infecção por parte da bactéria, o que ocasiona o aparecimento dos demais estados.

Na Figura 3.5(b), $t = 199$ anos, nota-se a presença de indivíduos latentes carregando o patógeno sensível ao tratamento, L_S , na cor amarela. Dessa forma, vê-se a coexistência entre indivíduos susceptíveis, X , latentes, L_S , e infecciosos, T_S .

Nessa simulação, para efeitos de análise da interferência de uma política de combate à doença, a quimioprofilaxia e tratamento por antibióticos são adicionados ao sistema a partir do primeiro dia de $t = 200$ anos. Assim, uma proporção dos indivíduos latentes ($n_L = 0,1$) e infecciosos ($n_T = 0,6$) é submetida ao tratamento, cuja probabilidade de cura é determinada pelos parâmetros $\sigma = 0,20$ e $\phi = 0,5$, respectivamente. Para esses resultados, a probabilidade de um indivíduo T_S , que esteja sob tratamento, provocar a emergência do surgimento da bactéria resistente aos antibióticos, tornando-se T_R , é $r = 0,9$. O valor do parâmetro r foi aumentado para que fosse possível a observação da emergência às drogas, devido ao tamanho reduzido da rede.

As consequências da interferência do tratamento no sistema são observadas, em primeira mão, na Figura 3.5(c), 20 anos depois da intervenção no combate à doença, em $t = 220$ anos. Como esperado, devido à eficiência dos antibióticos, nota-se uma queda na quantidade de indivíduos doentes T_S e latentes L_S . Como consequência do uso dos antibióticos, a emergência das bactérias tipo R é verificada pela presença de indivíduos latentes L_R e infecciosos T_R . Indivíduos latentes carregando o patógeno resistente ao tratamento são representados pela cor laranja, e os infecciosos no estado T_R pela cor rosa.

A Figura 3.5(d) ilustra o *snapshot* da rede para $t = 300$ anos. Com essa imagem, percebe-se um aumento na quantidade de indivíduos susceptíveis e um nítido decaimento na quantidade de indivíduos carregando a bactéria da tuberculose em seu organismo, tanto no estado latente quanto no infeccioso. Nessa configuração, o sistema praticamente não sustenta a presença do patógeno tipo S , mas ainda é perceptível a localização de indivíduos infectados com a bactéria tipo R .

Os próximos resultados mostram a evolução da tuberculose para o caso em que o tratamento não é inserido na rede, e para o caso em que a intervenção por antibióticos no combate à doença é satisfeito.

As Figuras 3.6 e 3.7 exibem a evolução da doença no decorrer de 600 anos. Nesses resultados, compara-se o desenvolvimento da tuberculose para proporções distintas que

determinam a quantidade inicial, em $t = 0$ anos, de indivíduos T_S na rede. Nesses gráficos, analisa-se o sistema para o seguinte conjunto de frações iniciais de indivíduos doentes $T_S(t = 0) = \{1\%, 5\%, 10\%, 20\%, 50\%, 100\%\}$. Em ambas as figuras, as simulações computacionais não consideram o tratamento no progresso da doença no decorrer do tempo ($n_T = 0,0$ e $n_L = 0,0$). Quanto aos valores dos parâmetros, a única diferença entre essas duas figuras é o valor de Λ que determina o ajuste quanto as contribuições locais e/ou globais durante o processo de contágio da bactéria.

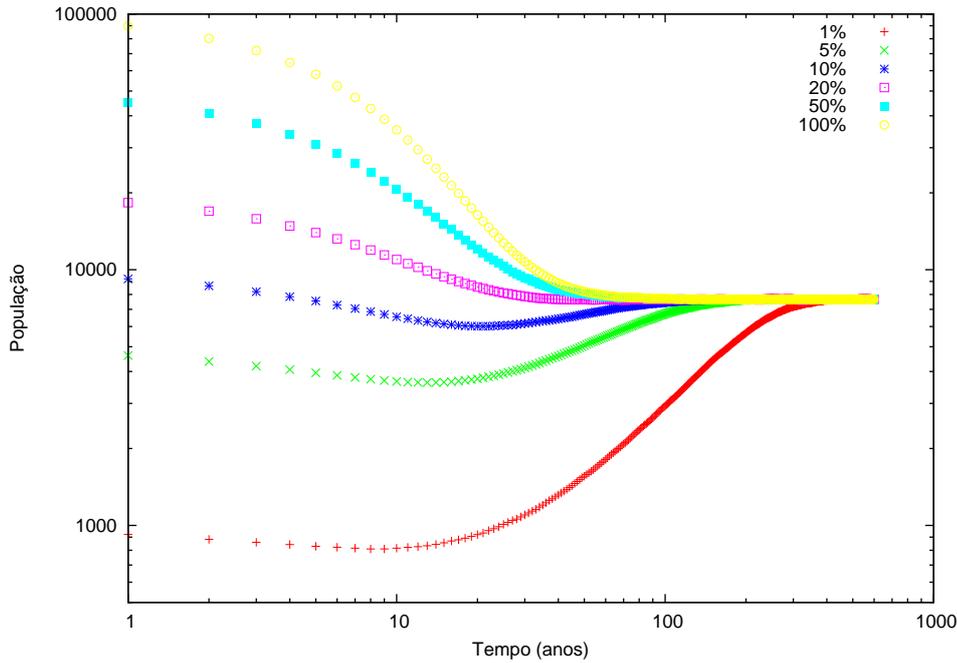


Figura 3.6: Evolução da tuberculose no decorrer de 600 anos com apenas interação local, $\Lambda = 1,0$. O tamanho da rede é $L = 317$. Compara-se a progressão da doença para diferentes frações iniciais de indivíduos infecciosos no estado T_S . Não há tratamento na rede, assim $n_T = 0,0$, $n_L = 0,0$, $\phi = 0,0$ e $\sigma = 0,0$.

Na Figura 3.6, observa-se a evolução da tuberculose com apenas interferências locais, ou seja, $\Lambda = 1,0$. Vê-se que independente da proporção inicial de indivíduos no estado T_S , em todas as ocasiões a quantidade de indivíduos doentes equilibra-se em um mesmo número. Nesse sentido, aproximadamente em $t = 300$ anos o sistema já encontra-se estabilizado para todos os seis casos.

Na Figura 3.7, tem-se que a simulação considera apenas fatores globais na infecção dos indivíduos susceptíveis, logo, $\Lambda = 0,0$. Observa-se que a evolução da doença com contribuição apenas da vizinhança global ainda leva a quantidade de doentes ao equilíbrio independente da porção inicial de indivíduos no estado T_S . Porém, nota-se facilmente alguma diferença quando comparamos esse resultado ao caso anterior. Nesse caso, antes

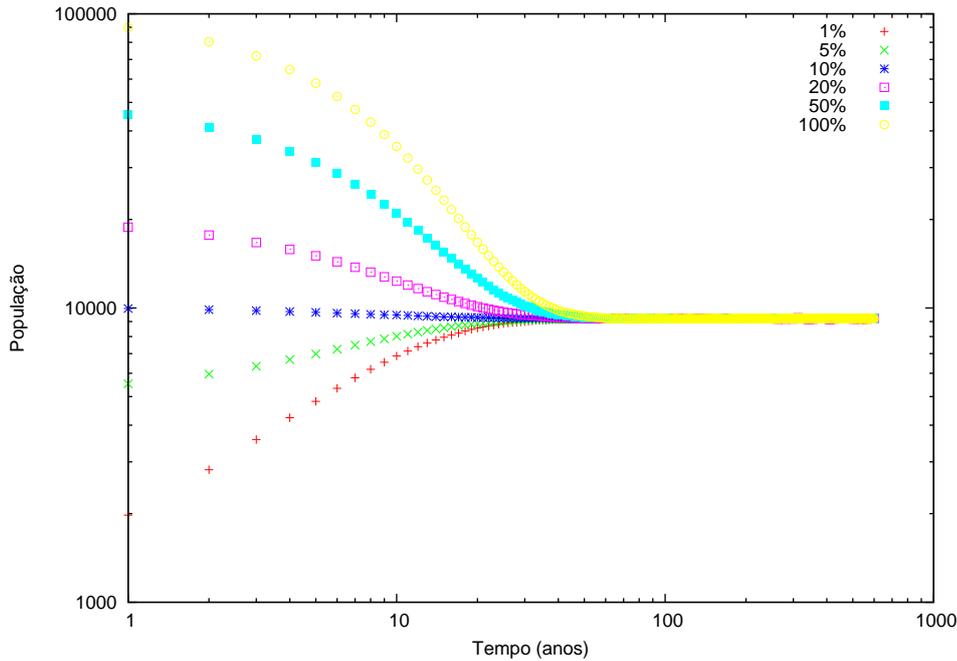


Figura 3.7: Evolução da tuberculose no decorrer de 600 anos com apenas interação local, $\Lambda = 0.0$. O tamanho da rede é $L = 317$. Compara-se a progressão da doença para diferentes frações iniciais de indivíduos infecciosos no estado T_S . Não há tratamento na rede, assim $n_T = 0, 0$, $n_L = 0, 0$, $\phi = 0, 0$ e $\sigma = 0, 0$.

mesmo de $t = 200$ anos, a quantidade de doentes já haviam chegado em seu valor de equilíbrio. Devido análise pela vizinhança global, a quantidade T_{T_k} é potencialmente maior do que o número N_{T_k} , onde $k \in \{S, R\}$. Dessa maneira, é natural que seja mais provável o contágio da doença a cada instante no decorrer da dinâmica do modelo para $\Lambda = 0, 0$.

Os resultados mostrados por meio das Figuras 3.6 e 3.7 são importantes, principalmente por mostrarem a existência de estabilidade do modelo devido a coexistência entre indivíduos que estejam, ou não, infectados pela bactéria da tuberculose. Efetivamente, esses gráficos também motivam a análise do modelo considerando a interferência do tratamento contra a doença, uma vez que sabe-se da sua estabilidade quando não há utilização dos antibióticos como política pública de saúde.

Os resultados anteriores mostram que simulações cuja quantidade de indivíduos T_S equivale a 20% da população, entram em equilíbrio antes mesmo de $t = 200$ anos. Sendo assim, espera-se que o sistema atinja esse estado e a partir do primeiro dia do 200^o ano insira-se o tratamento na rede.

Na Figura 3.8, mostra-se a evolução da quantidade de indivíduos doentes, T_S e T_R ,

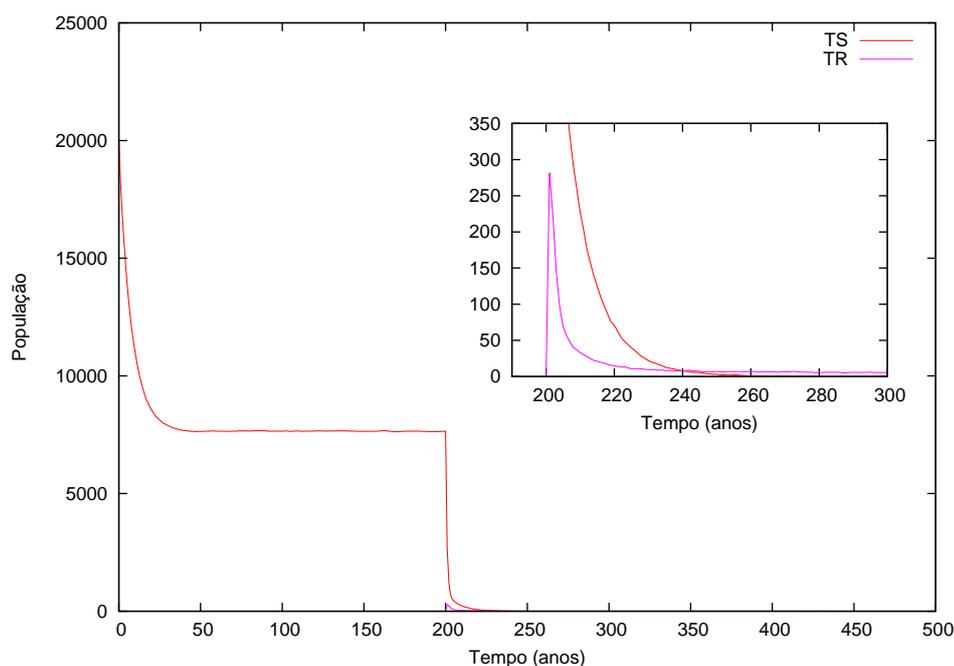


Figura 3.8: Evolução da tuberculose no decorrer de 500 anos. O tamanho da rede é $L = 317$, sendo que 20% da população é de indivíduos T_S . O tratamento é inserido na rede a partir do primeiro dia do 200º ano. Os parâmetros das simulações são $\Lambda = 1, 0$, $n_T = 0, 6$, $n_L = 0, 1$, $\phi = 0, 95$, $\sigma = 0, 58$ e $r = 0, 1$.

para um sistema sob interferência de uma política de combate à doença. Nesse resultado, considera-se um conjunto de parâmetros equivalente a uma intervenção pública de um país desenvolvido. Os parâmetros são: $\Lambda = 1, 0$, $n_T = 0, 6$, $n_L = 0, 1$, $\phi = 0, 95$, $\sigma = 0, 58$ e $r = 0, 1$. Percebe-se que a quantidade de indivíduos no estado T_S cai drasticamente com a inserção da quimioprofilaxia e também do tratamento por antibióticos. Nota-se também o surgimento dos indivíduos doentes que estejam infectados com o patógeno resistente, R , a ação dos antibióticos. No intuito de observar melhor a dinâmica ocorrida com a inserção dos medicamentos, realiza-se um zoom no decorrer do período de $t = 190$ anos a $t = 300$ anos. A aproximação dentro desse período mostra que a quantidade de indivíduos doentes com bactéria tipo S se extingue alguns anos após a inserção do tratamento. Ao passo que, imediatamente após utilização dos antibióticos, percebe-se o surgimento dos indivíduos no estado T_R . No momento da sua aparição, a quantidade de indivíduos T_R cresce gerando um pico entre os 20 primeiros anos em que o sistema está sob intervenção pública de saúde. Percebe-se, ainda, que após a sua queda, a quantidade de indivíduos doentes com o tipo R da bactéria da tuberculose estabiliza-se, mesmo que numa quantidade ínfima. Esses resultados são de suma importância pois mostram o quanto é difícil o combate à tuberculose, uma vez que foram utilizados parâmetros com alta eficácia nos medicamentos,

referentes a realidade de um país desenvolvido.

O modelo computacional baseado em agentes apresentado neste capítulo reproduz importantes resultados que validam a sua proposta com base na formulação de *Blower et al.* Como parte deste trabalho, o modelo descrito foi refeito de tal forma que todos os resultados apresentados são equivalentes ao artigo original [12]. Outros resultados interessantes nesse âmbito de pesquisa pode ser visto em [13].

Capítulo 4

Modelo computacional para efeitos de idade na tuberculose

Neste capítulo, apresenta-se um modelo computacional capaz de representar, de maneira simples, uma população em que os indivíduos podem ser infectados pela bactéria da tuberculose, mas também envelhecem e podem morrer por outras causas. O conteúdo aqui discutido refere-se inteiramente aos capítulos anteriores, desde informações conceituais quanto características biológicas do meio em que os indivíduos estão inseridos até a nomenclatura dos parâmetros dos modelos. A Seção 4.1 é destinada à apresentação de informações quanto à situação real da tuberculose e o envelhecimento de populações. Na Seção 4.2, define-se as características do modelo como algumas mudanças necessárias quanto a base teórica. Já na Seção 4.3, exibe-se os principais resultados e os compara com trabalhos que tratam do mesmo assunto.

4.1 Tuberculose e envelhecimento

Tuberculose é uma doença altamente infecciosa que não distingue sexo, idade ou classe social. Sabe-se que essa doença ataca uma certa camada da população, e, uma vez que é de interesse global um planejamento eficaz no combate de epidemias dada por essa enfermidade, identificar esse grupo de pessoas torna-se, de fato, importante.

Dados da OMS, e de departamentos de saúde vinculados ao estudo da tuberculose indicam que essa doença continua afetando a população de países em desenvolvimento, destacando a incidência da TB em indivíduos susceptíveis com idade avançada, ou seja, idade ≥ 65 anos. Por outro lado, nos países desenvolvidos, embora seja observado um declínio na incidência da TB devido ao uso eficiente dos antibióticos no tratamento dos

doentes, em especial pela utilização dos DOT's, ainda existe uma deficiência no controle clínico epidemiológico para populações de alto risco, incluindo a população idosa [42].

Não obstante as dificuldades no tratamento da doença, por inúmeros motivos e independente da região de contágio, características clínicas da tuberculose em adultos mais velhos podem ser confundidas com doenças relacionadas à idade [10, 53]. A terapia em indivíduos idosos é desafiante e merece total atenção quanto às estratégias adotadas. A existência da bactéria resistente aos antibióticos é outro fator que agrega obstáculos no tratamento de pessoas com idade avançada. Os idosos são, especialmente, indivíduos com alto risco de reativação da bactéria latente; uma vez infectados, eventualmente estão muito propícios a desenvolver a doença [42].

Estudos mostram que vem acontecendo um crescimento quanto a infecção e incidência da doença em adultos mais velhos. Aproximadamente 80% dos indivíduos infectados pela bactéria da tuberculose na Europa estão classificados no grupo de pessoas cuja idade ≥ 50 anos. Um crescimento similar tem sido demonstrado em associação com o avanço da idade em algumas regiões do mundo, como no Sudeste da Ásia [10].

É sabido que, embora qualquer pessoa estando em um ambiente propício possa ser infectada pela *Mycobacterium tuberculosis*, as consequências dessa doença associada a indivíduos mais velhos é mais acentuada. Consequentemente, a associação do espalhamento da tuberculose junto a populações com estrutura de idade surge, em suas inúmeras possibilidades, como um interessante campo de pesquisa.

Devido a importância do estudo de epidemias da tuberculose em populações sujeito ao envelhecimento biológico, na próxima seção apresenta-se um modelo computacional que, de maneira simples, pretende entender tal dinâmica e estabelecer uma ferramenta que proporcione um estudo mais direto de sistemas com essas características.

4.2 O modelo

O modelo computacional para efeitos de idade na tuberculose baseia-se inteiramente na junção de outras duas formulações. Nessa proposta, encontram-se aspectos do modelo em tira de bits para o envelhecimento biológico [32], apresentado no Capítulo 2, e do modelo baseado em agentes para o espalhamento da tuberculose [12], visto no Capítulo 3. A ideia central é a de que as principais características desses dois modelos sejam combinadas no intuito de simular os efeitos de idade na propagação da tuberculose.

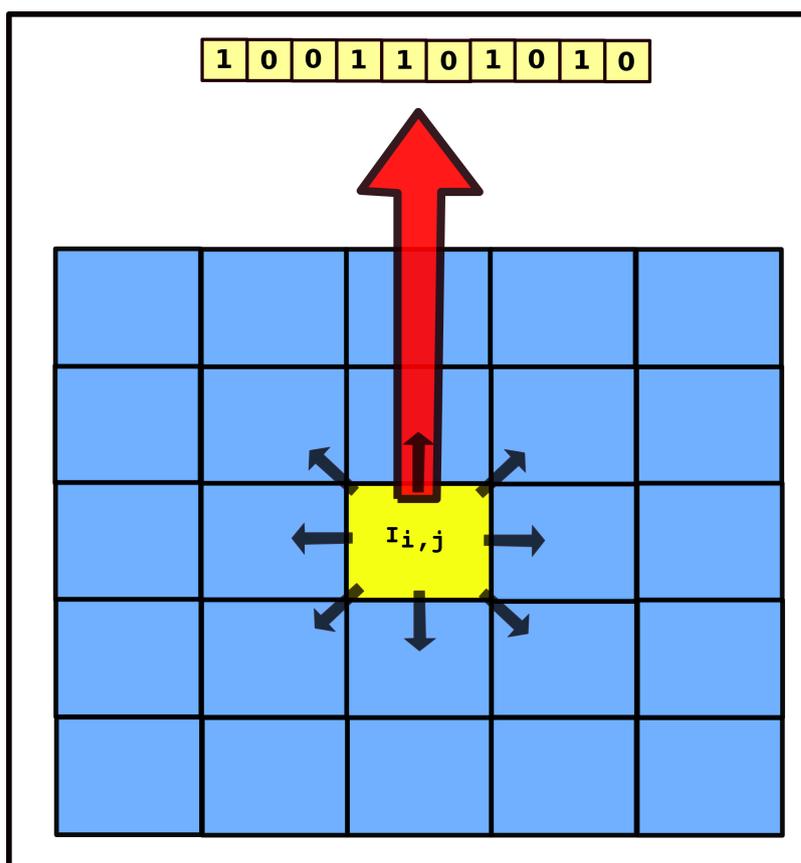


Figura 4.1: Esquema da configuração de um indivíduo $I_{i,j}$, com $i, j = \{1, \dots, L\}$, na rede quadrada. A figura mostra a associação do sítio a uma tira de bits, representando o genoma do indivíduo destacado. As setas menores indicam a posição da vizinhança local do indivíduo $I_{i,j}$. Nesse exemplo, o tamanho da rede é $L = 5$ e a tira de bits é composta por $B = 10$ bits. Nesse modelo, essa é a estrutura na qual todos os membros da população estão sujeitos.

Nesse modelo, os indivíduos continuam dispostos em uma rede quadrada de tamanho L . Entretanto, além de um dos estados da tuberculose citados no Capítulo 3, cada sítio está associado também a uma tira de bits de tamanho B . A utilização de uma tira de bits associada a cada indivíduo permite a análise do fator idade e das consequências do envelhecimento biológico no sistema.

A Figura 4.1 representa um esquema que ilustra a estrutura de um indivíduo $I_{i,j}$, onde $i, j = \{1, \dots, L\}$, na rede quadrada. Percebe-se a associação do sítio destacado (em amarelo) a uma tira de bits, que representa o seu genoma. Essa figura mostra, também, a posição dos sítios da vizinhança local desse indivíduo através das setas pretas. Nesse exemplo, considera-se uma rede de tamanho $L = 5$ e uma tira de bits referente ao indivíduo destacado com tamanho $B = 10$ bits. Embora a imagem destaque essas informações para apenas um sítio, sabe-se que, nesse modelo, essa é a estrutura na qual todos os demais

membros da população são analisados.

Como critério de morte, os indivíduos podem ser retirados da rede por fatores genéticos, dada pela ação das tiras de bits, e/ou por tuberculose, dada probabilidade μ_T , uma vez que o indivíduo esteja no estado T_S ou T_R . Desconsidera-se a probabilidade de morte natural, μ , e o termo de competição intraespecífica, pois o tamanho da população agora está limitada pelo tamanho da rede. Embora, nesse modelo, os indivíduos não sejam testados quanto a probabilidade de morte μ , o fator de morte por causas naturais ainda é levado em consideração devido a limitação da vida dos indivíduos em função do tamanho da tira de bits. A reprodução é possível; porém, um indivíduo que esteja na idade de maturidade sexual R gerará descendentes somente no caso de existir “espaço na rede”. No ato da reprodução, cada indivíduo acrescenta à população b filhos sem o patógeno da TB.

A Tabela 4.1 mostra os parâmetros que são considerados na dinâmica do envelhecimento da população. Por sua vez, a Tabela 4.2, apresenta os parâmetros considerados no espalhamento da tuberculose.

| Parâmetro | Definição |
|-----------|---|
| B | Tamanho da Tira de bits |
| R | Idade de maturidade sexual |
| b | Quantidade de filhos gerados a cada instante t |
| m | Quantidade de bits trocados no genoma durante a concepção |
| T | Limite de mutações no genoma |

Tabela 4.1: Lista dos parâmetros que governam o modelo para o envelhecimento biológico.

Uma diferença importante entre os modelos que serviram como base para essa proposta se deve quanto a distinções na contagem do tempo. Embora não haja nenhuma especificação formal a respeito da unidade de contagem do tempo na referência original do modelo para o envelhecimento [32], considera-se, aqui, que esse seja contado em anos. Como pode ser visto em [12], a unidade básica do tempo é realizada em dias. Contudo, os dados referentes aos resultados computacionais estão apresentados, em sua maioria, em anos.

Dessa maneira, como o objetivo fundamental desta proposta é a conservação das principais características de ambas as formulações, necessita-se considerar essa diferença, em relação à contagem do tempo, entre os modelos. No intuito de superar essa dificuldade, faz-se com que cada indivíduo tenha um contador de dias próprio. Enquanto que, no geral, o sistema mantém a sua evolução diária. Assim, torna-se possível identificar o instante em que cada sítio envelhece, bem como a análise dos indivíduos em relação ao patógeno

| Parâmetro | Definição |
|-----------|--|
| μ_T | Probabilidade de morte por tuberculose |
| p | Probabilidade de desenvolver tuberculose ativa a partir do estado X |
| v | Probabilidade da progressão da doença em indivíduos latentes |
| σ | Probabilidade da terapia por quimioprofilaxia ser efetiva |
| ϕ | Probabilidade de tratamento eficiente para indivíduos infecciosos |
| r | Probabilidade de desenvolver resistência a drogas durante o tratamento |
| δ | Eficiência relativa do tratamento |
| n_L | Proporção de indivíduos latentes que recebem quimioprofilaxia |
| n_T | Proporção de indivíduos infecciosos que recebem tratamento |
| β_S | Infectividade da bactéria sensível aos antibióticos |

Tabela 4.2: Lista dos parâmetros que governam o modelo para o espalhamento da tuberculose.

da doença.

4.3 Implementação computacional e resultados

De maneira análoga às simulações discutidas no Capítulo 3, no instante inicial de uma simulação ($t = 0$) há somente indivíduos susceptíveis, X , e indivíduos doentes que estejam infectados com a bactéria sensível ao tratamento por antibióticos, T_S . A capacidade máxima da população, dada por $N = L \times L$, é de aproximadamente 100.000 indivíduos. Novamente, a distribuição inicial dos indivíduos doentes é realizada de maneira completamente aleatória entre os sítios da rede.

Os valores dos parâmetros são: $B = 128$ bits, $R = 18$ anos, $b = 1$ filhos, $m = 1$ bits, $T = 2$ mutações deletérias, $L = 317$, $\mu_T = 2,74 \times 10^{-4} \text{dia}^{-1}$, $p = 1,37 \times 10^{-4} \text{dia}^{-1}$, $v = 3,13 \times 10^{-5} \text{dia}^{-1}$, $\alpha = 0,8$, $n_L = 0,1$, $n_T = 0,6$, $\beta_S = 2,47 \times 10^{-3} \text{dia}^{-1}$ e $\delta = 0,7$. O valor dos parâmetros ϕ , σ , r e Λ continuam sendo específicos para cada tipo de análise. Em determinadas situações tais valores podem ser diferentes, sendo que essas mudanças estão destacadas no decorrer do texto.

A Figura 4.2 mostra a evolução da população numa rede quadrada sem tuberculose, observando-se somente indivíduos susceptíveis, X . Essa evolução tem um comportamento semelhante ao modelo original para a simulação do envelhecimento biológico [32]. Após uma queda brusca nos anos iniciais, a quantidade de indivíduos na população cresce a partir do momento em que há indivíduos cuja idade é maior, ou igual, ao parâmetro de maturidade sexual R . Após a passagem de alguns anos, o total de indivíduos estabiliza-se na capacidade máxima da rede quadrada, número que é mantido no decorrer de períodos

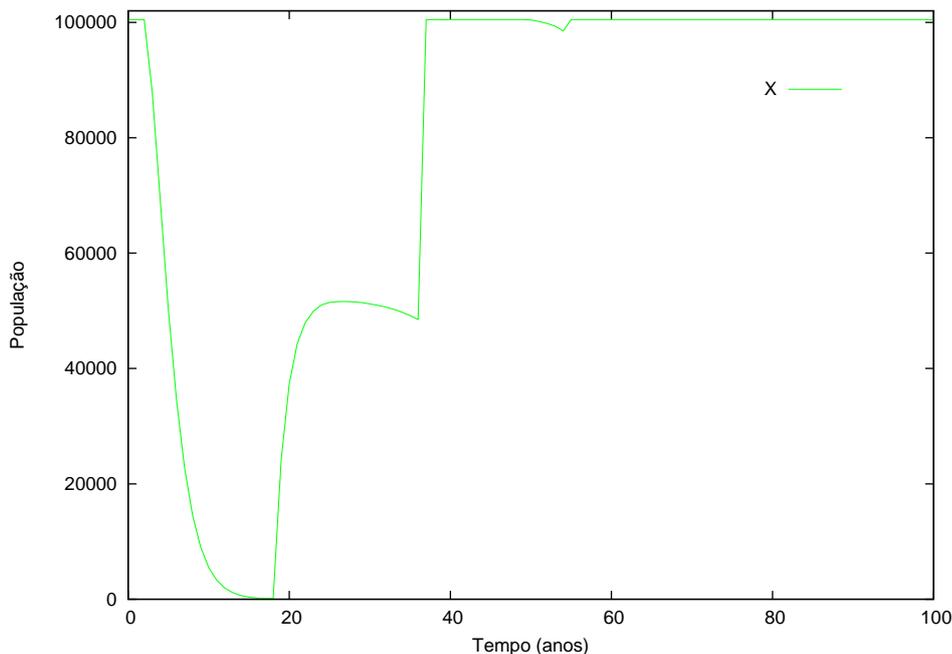


Figura 4.2: Evolução da população na rede quadrada sem indivíduos infectados pela bactéria da tuberculose. A quantidade de indivíduos susceptíveis cai nos primeiros anos e volta a crescer a partir do instante em que há indivíduos na idade de maturidade sexual. Estabilizando-se, assim, na capacidade máxima da rede.

de tempo mais avançado.

A Figura 4.3 apresenta a distribuição espacial dos indivíduos no decorrer da evolução do sistema. Devido ao objetivo principal de mostrar a disposição dos indivíduos quanto à dinâmica do modelo, alguns parâmetros são ajustados. Assim, nessa figura, os parâmetros são: $L = 100$, $n_T = 0,6$, $n_L = 0,1$, $\phi = 0,50$, $\sigma = 0,20$ e $r = 0,9$.

O instante $t = 0$ é mostrado na Figura 4.3(a). Essa figura ilustra a presença de apenas indivíduos susceptíveis, X , representados pela cor verde. De fato, não há indivíduos infectados com a bactéria da tuberculose até o ano $t = 400$. Enquanto não é inserido a possibilidade dos indivíduos estarem sujeitos à doença, o sistema evolui apenas em relação ao processo de envelhecimento, o que permite o aparecimento de indivíduos com idade mais avançada sem a interferência do critério de morte vinculado à TB.

A idade de maturidade sexual para toda a população é $R = 18$ anos. Em $t = 0$ todos os indivíduos estão com idade $B = 0$ anos, portanto, até o ano $t = 18$ anos não há indivíduos possibilitados a gerar descendentes. Na Figura 4.3(b), $t = 15$ anos, percebe-se uma grande quantidade de indivíduos mortos (preto) e alguns que ainda não tenham sido retirados no sistema. Intuitivamente, espera-se o crescimento da população a partir do

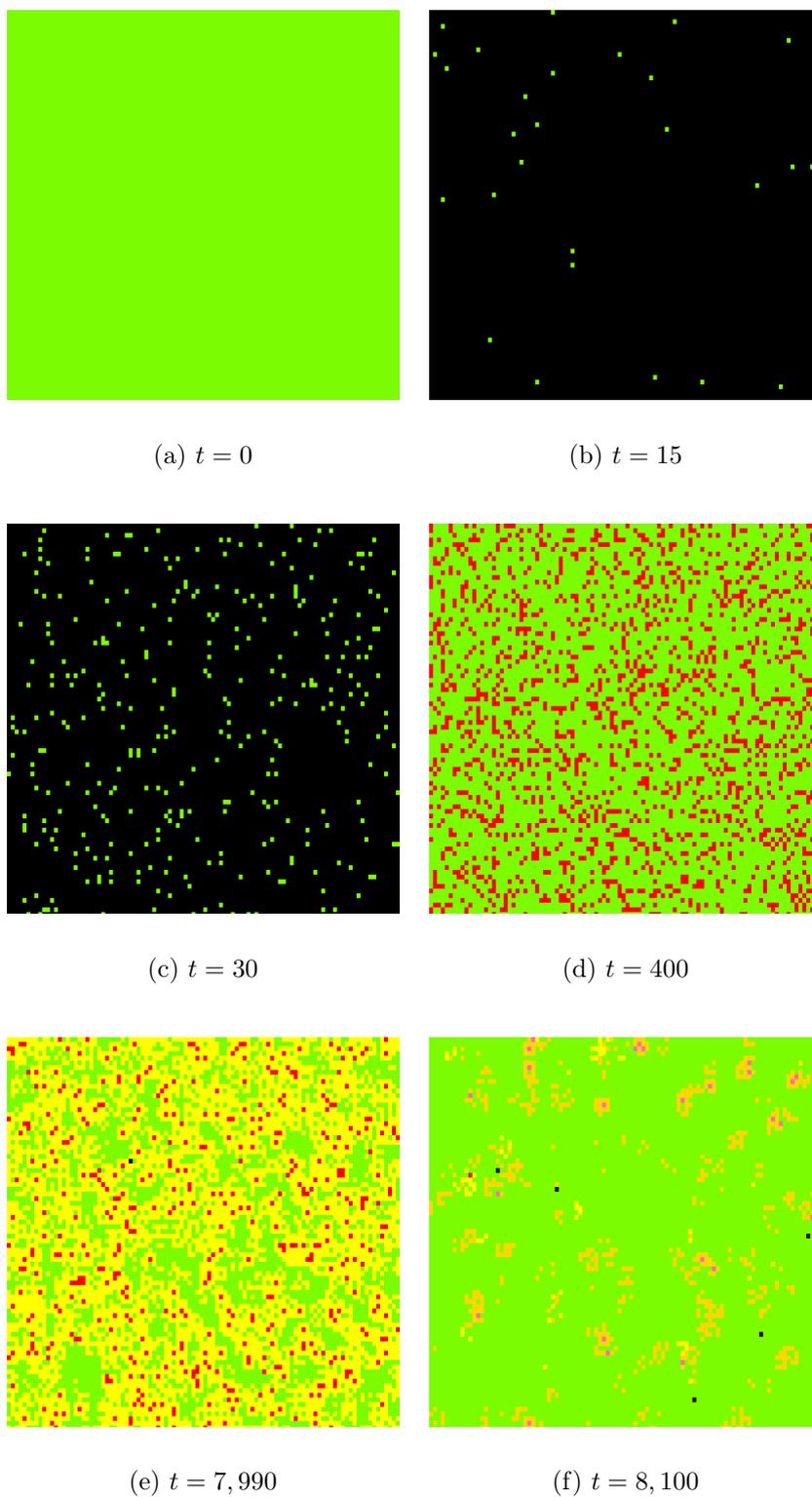


Figura 4.3: *Snapshots* da rede em instantes específicos da dinâmica do modelo. Cada cor representa um estado da tuberculose: verde, X ; amarelo, L_S ; laranja, L_R ; vermelho, T_S ; rosa, T_R ; e preto, indivíduo morto. Os parâmetros são: $L = 100$, $n_T = 0,6$, $n_L = 0,1$, $\phi = 0,50$, $\sigma = 0,20$ e $r = 0,9$.

momento em que ocorra a presença de indivíduos com idade de maturidade sexual. Na Figura 4.3(c), onde $t = 30$ anos, observa-se uma maior quantidade de indivíduos vivos, embora a rede ainda não esteja totalmente completa.

Em $t = 400$ anos, representado pela Figura 4.3(d), 20% da população é escolhida aleatoriamente para ser para se tornarem infecciosos por tuberculose. Essa infecção inicial é realizada com a bactéria tipo S havendo, então, apenas a presença de indivíduos no estado T_S (vermelho). Devido a presença da bactéria da doença, a dinâmica do sistema sofre importantes variações, entre elas, a possibilidade de ocorrer infecção dos demais indivíduos, gerando o aparecimento de indivíduos latentes e também mortes provocadas pela doença.

Na Figura 4.3(e), equivalente ao instante $t = 7.990$ anos, é possível perceber a presença de indivíduos susceptíveis X (verde), latentes L_S (laranja) e infecciosos T_S (vermelho). Esse resultado mostra a clara coexistência entre os possíveis estados da tuberculose. Devido a alta capacidade de infecção das bactérias, nota-se a presença de muitos indivíduos infectados pela mesma.

O tratamento por meio de antibióticos e quimioprofilaxia é considerado a partir de $t = 8.000$ anos. A Figura 4.3(f) mostra a configuração do sistema em relação a uma intervenção do sistema público de saúde. A eficiência do tratamento de indivíduos infectados é perceptível devido ao crescimento da quantidade de indivíduos no estado X , tal como a diminuição favorável de indivíduos latentes e infecciosos. Um problema sério como consequência da utilização de drogas no combate à doença, é a emergência da bactéria resistente aos tratamentos. Portanto, embora a quantidade de indivíduos nos estados L_S e T_S sofra uma queda brusca, o aparecimento de sítios nos estados L_R (laranja) e T_R (rosa) dificulta a extinção dessa bactéria do sistema.

Os próximos resultados mostram a evolução da população considerando o caso em a tuberculose está presente no sistema. Primeiramente, não considera-se a quimioprofilaxia e o tratamento por antibióticos como intervenções da saúde pública. Para esses resultados, os parâmetros considerados são: $n_L = 0,0$, $n_T = 0,0$, $\phi = 0,0$ e $\sigma = 0,0$. A Figura 4.4 mostra a coexistência entre os indivíduos X , L_S e T_S durante 6.000 anos. No instante $t = 400$ anos, 20% da população está infectada com a bactéria S , tornando-se T_S . A infecção inicial é realizada de maneira aleatória e independente da idade dos indivíduos. Algumas consequências da presença da bactéria são observadas logo nos primeiros dias, como o aparecimento de indivíduos no estado L_S e a diminuição da quantidade de indivíduos susceptíveis, X . Vê-se também que após vários passos, o número de indivíduos nos

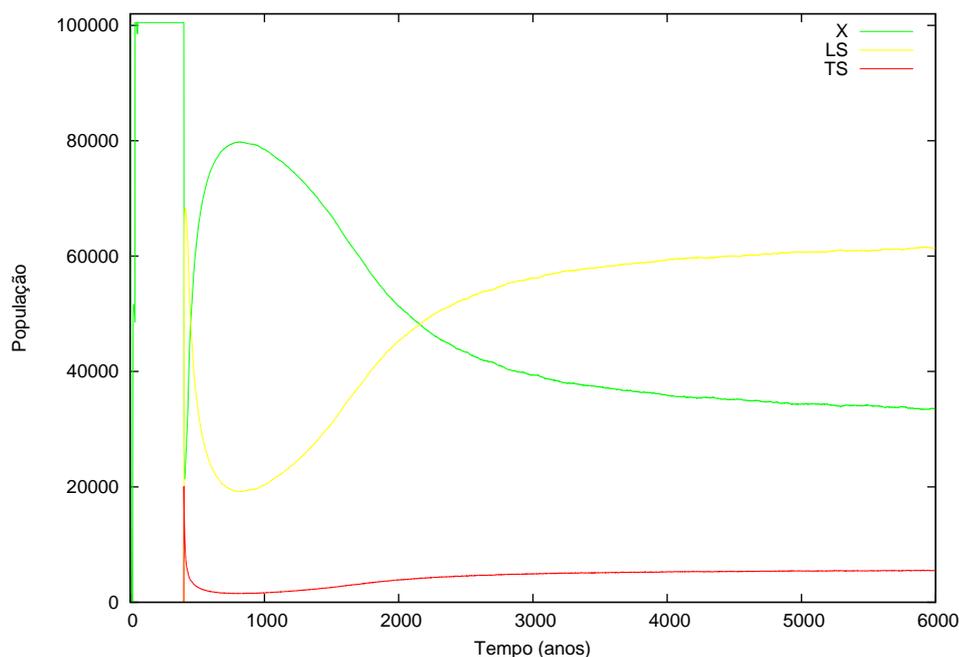


Figura 4.4: Evolução da tuberculose durante 6.000 anos. No instante $t = 0$, 20% da população é infectada com a bactéria do tipo S . A figura mostra a coexistência entre os estados da tuberculose, tal como a alta capacidade de infecção da bactéria através da grande quantidade de indivíduos latentes, L_S .

respectivos estados possíveis da doença entra em equilíbrio.

Na evolução representada pela Figura 4.4, o envelhecimento da população é uma informação implícita que precisa ser analisada. No instante $t = 0$, a configuração das tiras de bits de todos os indivíduos da população é uma sequência aleatória de 0's e 1's, e com idade inicial $B = 0$ anos. A população envelhece a partir desse instante e as idades mais avançadas aparecem quanto maior for o tempo de duração da simulação computacional.

Nesse modelo, não existe ligação direta entre o estado da tuberculose e a idade dos indivíduos. Sendo assim, julga-se importante analisar como o sistema se desenvolve sob esses aspectos. A Figura 4.5 representa a distribuição da população por idades quanto aos estados da tuberculose (X , L ou T). Nessa distribuição não há distinção em relação ao tipo da bactéria (S ou R). O histograma representa as características quanto à evolução de um sistema sem interferência do processo de tratamento dos indivíduos infectados, cuja evolução corresponde à Figura 4.4. O histograma é obtido por meio da média aritmética da proporção de indivíduos em cada idade nos anos de equilíbrio da população, distintos pelos estados da doença. Assim, a Figura 4.5 é obtida com cálculo entre os anos $t = 4.000$ e $t = 6.000$. Nessa figura, percebe-se claramente que a proporção de indivíduos susceptíveis

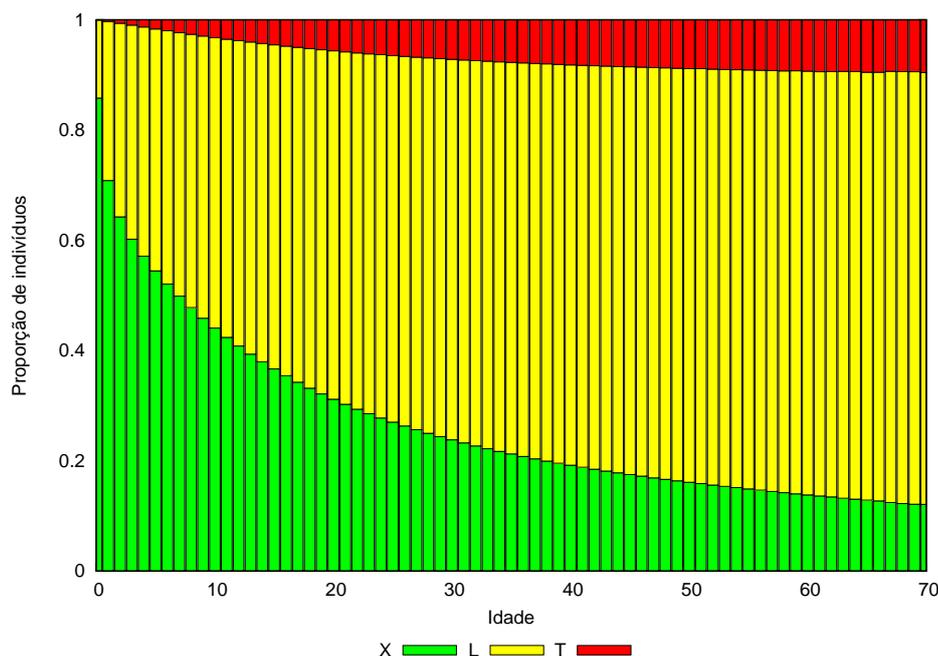


Figura 4.5: Distribuição da população por idades classificadas pelos estados da tuberculose. Não há distinção quanto ao tipo da bactéria (S ou R), e também não há tratamento na rede. Obtém-se esse resultado pela média aritmética da proporção de indivíduos em cada idade, no período de equilíbrio dos estados. Nesse caso, realiza-se tal apuração entre os anos $t = 4.000$ e $t = 6.000$.

(X) diminui com o avanço da idade. Por outro lado, a quantidade de indivíduos latentes (L) aumenta ao passo que a taxa de indivíduos infecciosos (T) não sofre grandes variações.

A Figura 4.6 mostra a taxa de mortalidade da população tanto para o caso em que não há bactéria da doença no sistema, quanto para a situação em que os indivíduos estão sujeitos à tuberculose. Embora essas duas curvas sejam levemente diferentes, percebe-se, claramente, a representação da Lei de Gompertz em ambos os casos. A observação dessa lei numa rede quadrada, e sem tuberculose, fornece a validação do modelo, para o envelhecimento biológico apresentado, nesse contexto. No modelo original, a população é formada por uma lista de indivíduos. Verifica-se também que a inserção da doença na população não afetou a representação dessa lei universal, que é um fator importante como consequência no processo de envelhecimento biológico. Essa não é a primeira vez em que o modelo para o envelhecimento biológico baseado em tiras de bits é simulado numa rede quadrada, como pode ser visto nas Ref. [25, 47], sendo que, nesse contexto, os resultados apresentados aqui são coerentes com os demais trabalhos.

A evolução da tuberculose considerando o tratamento dos indivíduos infectados é mostrada na Figura 4.7. Os valores específicos dos parâmetros para essa simulação são

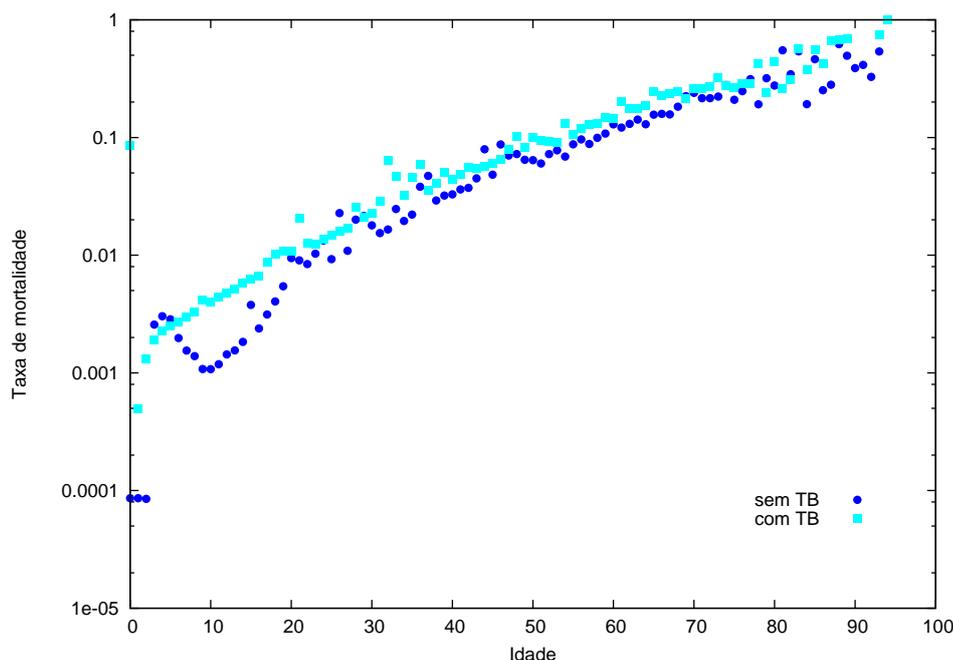


Figura 4.6: Taxa de mortalidade da população. Apresenta-se a mortalidade para os casos com e sem tuberculose na rede. A reprodução da Lei de Gompertz é representada por essas curvas em escala logarítmica, na qual observa-se o crescimento exponencial dessa taxa.

os seguintes: $n_T = 0,6$, $n_L = 0,1$, $\phi = 0,95$, $\sigma = 0,58$ e $r = 0,1$. Julga-se importante salientar que esses valores representam o cenário da ação do sistema de saúde do governo de um país desenvolvido [12].

Nessa simulação, o processo, até que seja inserido o tratamento na rede, é idêntico aos resultados anteriores. Logo, começa-se a dinâmica com apenas indivíduos susceptíveis, X , e em $t = 400$ anos, 20% da população é infectada com a bactéria S , tornando-se indivíduos no estado T_S . Após esse processo inicial, espera-se que a quantidade de indivíduos infecciosos, T_S , entre em equilíbrio, e a partir do primeiro dia do 8.000º ano, os tratamentos por antibióticos e quimioterapia são inseridos na rede.

A dinâmica do tratamento dos indivíduos latentes e infecciosos é igual ao discutido no Capítulo 3. Percebe-se que o comportamento da curva que representa a evolução da doença é equivalente ao modelo original [12]. A ação dos antibióticos faz com que a quantidade de indivíduos no estado T_S sofra uma queda brusca e, também, observa-se a emergência da resistência aos antibióticos reproduzida pelo aparecimento dos indivíduos no estado T_R . A Figura 4.7 ainda destaca um zoom entre os anos $t = 7.990$ e $t = 8.200$, mostrando com detalhes esse resultado. Quanto a evolução dos indivíduos no estado T_R , vê-se um pico a partir do início da utilização dos antibióticos por meio de um aumento

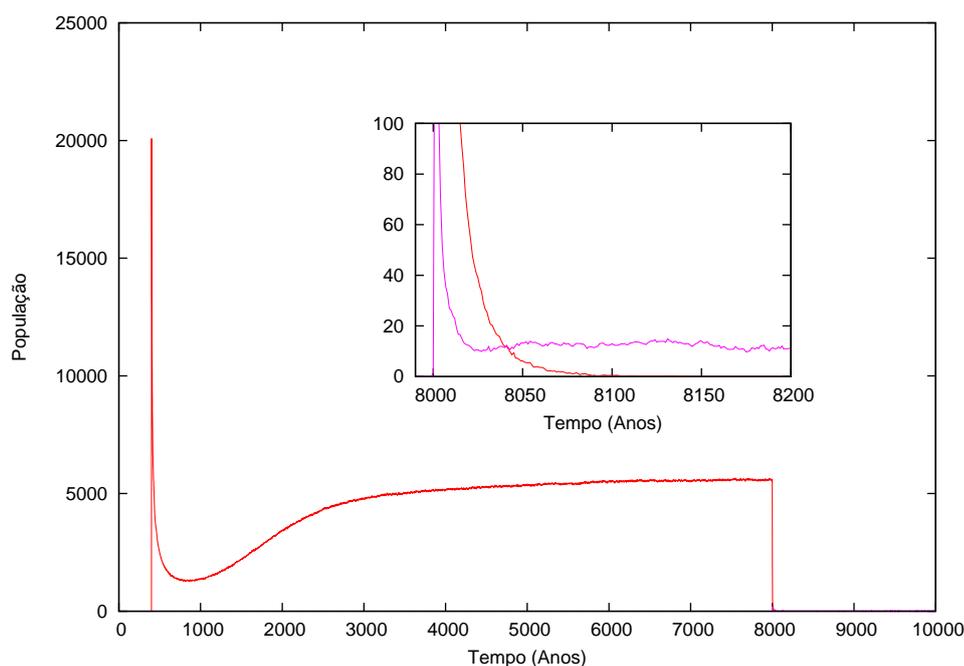
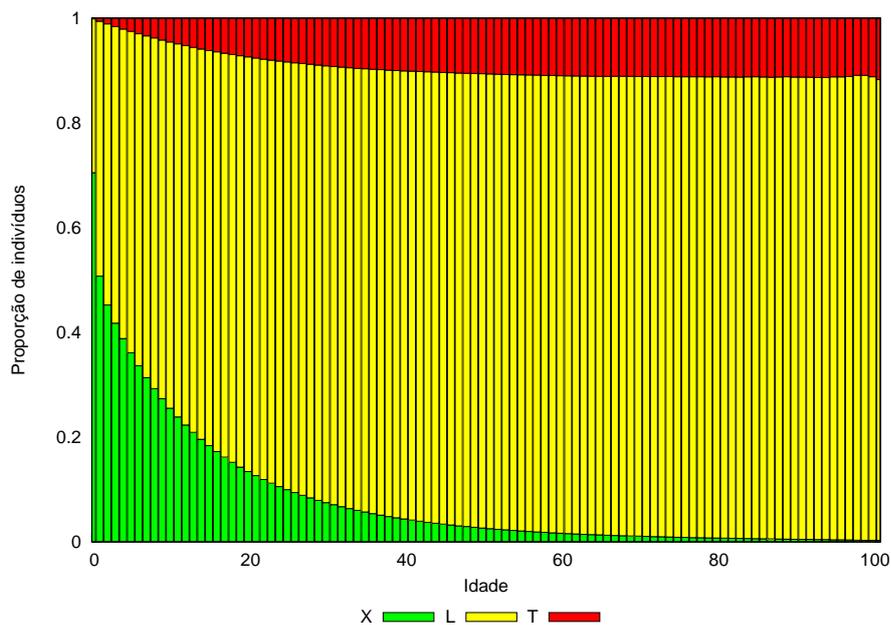


Figura 4.7: Evolução da tuberculose durante 10.000 anos. Após o avanço da idade populacional, indivíduos infecciosos, T_S , são inseridos na rede quadrada no primeiro dia do 400º ano. Os processos de tratamento iniciam-se em $t = 8.000$ anos, onde os parâmetros considerados são: $n_T = 0,6$, $n_L = 0,1$, $\phi = 0,95$, $\sigma = 0,58$ e $r = 0,1$.

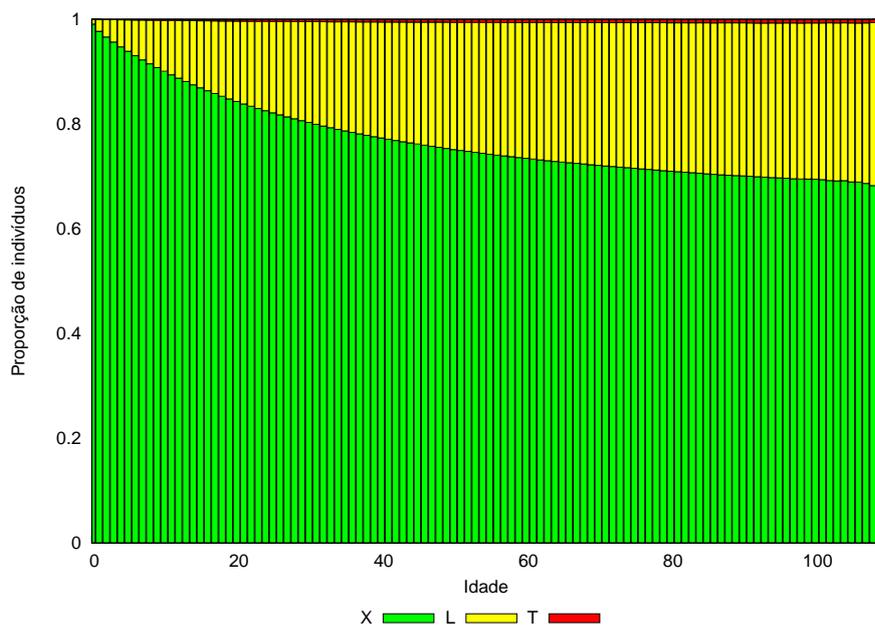
e, posteriormente, uma queda dessa quantidade nos primeiros anos com o tratamento no sistema. E como esperado, percebe-se ainda um equilíbrio na quantidade de indivíduos doentes carregando o tipo R da bactéria nos anos decorrentes da simulação computacional.

Na evolução da doença sob a interferência dos medicamentos, mostrado na Figura 4.7, cujos parâmetros referem-se a um país desenvolvido ($\phi = 0,95$, $\sigma = 0,58$ e $r = 0,1$), observa-se que o número de indivíduos doentes, T_R , após o início dos tratamentos tende ao equilíbrio em uma quantidade inferior a 20 indivíduos por ano. Assim, considerando os parâmetros de uma política eficiente de combate à doença, a quantidade de doentes torna-se pequena comparada ao total de indivíduos presente na rede, de aproximadamente 100.000 indivíduos. Dessa maneira, para uma análise mais específica quanto a presença de indivíduos doentes presente no sistema, no próximo resultado utiliza-se parâmetros que representam a ação das drogas no tratamento da doença referente a uma política de saúde de um país em desenvolvimento. Há também uma mudança no parâmetro β_S , que determina a infectividade da bactéria sensível ao tratamento.

Os histogramas da Figura 4.8 mostram a influência dos medicamentos para uma população cujos indivíduos estão sujeitos ao processo de envelhecimento, sendo cabível uma análise em função da estrutura de idades. Assim, utiliza-se a associação de cada indivíduo



(a) Distribuição da tuberculose antes do tratamento.



(b) Distribuição da tuberculose depois do tratamento.

Figura 4.8: Os Histogramas mostram a distribuição da população distinta por idade, classificados quanto aos estados da tuberculose. Na Figura (a) tem-se os anos que antecedem o início do tratamento, $t = 7.000$ a $t = 8.000$ anos. A Figura (b) mostra os resultados após a ação dos medicamentos, $t = 9.000$ a $t = 10.000$ anos. Esses resultados são gerados através da média aritmética nos períodos de equilíbrio. Os parâmetros são: $n_T = 0,6$, $n_L = 0,1$, $\phi = 0,50$, $\sigma = 0,20$, $r = 0,5$ e $\beta_S = 4,66 \times 10^{-3} dia^{-1}$.

a uma tira de bits para analisar a proporção de indivíduos em cada idade classificando-os de acordo com os estados da tuberculose, ou seja, X , L ou T . Nesses resultados, os parâmetros são os seguintes: $n_T = 0,6$, $n_L = 0,1$, $\phi = 0,50$, $\sigma = 0,20$, $r = 0,5$ e $\beta_S = 4,66 \times 10^{-3} \text{dia}^{-1}$. O aumento no parâmetro de infectividade da bactéria tipo S , β_S , foi realizado visando um aumento na quantidade de indivíduos T_R , uma vez que $\beta_R = \alpha\beta_S$, para que, assim, os resultados demonstrassem coerência com dados estatísticos reais quanto a coexistência da *M. tuberculosis* nos indivíduos de uma população sujeitos à estrutura de idade. Portanto, essas figuras objetivam o estudo dos efeitos do tratamento dos indivíduos infectados pela bactéria por meio da ação da mesma quanto a população distribuída por idade. Esses histogramas são obtidos por meio da média aritmética nos anos de equilíbrio da população, antes e depois do tratamento, cuja duração da simulação é de 10.000 anos.

Na Figura 4.8(a), observa-se a distribuição para o intervalo que antecede a intervenção de uma política de saúde, no período de $t = 7.000$ a $t = 8.000$ anos. Vê-se que esse histograma é equivalente ao da Figura 4.5, cujo o tratamento por antibióticos também não é levado em consideração no decorrer dos anos analisados. Percebe-se uma distribuição equivalente quanto ao comportamento desses resultados, sendo que tal similaridade é notada devido ao decaimento de indivíduos susceptíveis com o avanço da idade. A quantidade elevada de indivíduos latentes é consequência direta da alta capacidade de infecção da bactéria. Observa-se que, como no caso anterior, indivíduos com idade mais avançada estão mais propícios a desenvolver a doença.

Considerando o início do combate à doença com a utilização dos medicamentos em $t = 8.000$ anos, a Figura 4.8(b) ilustra a proporção da população por idade sob a ação dos antibióticos no decorrer do período de $t = 9.000$ e $t = 10.000$ anos. Sabe-se que a ação das drogas no combate à doença provoca o surgimento de bactérias que sejam resistentes a ação dos antibióticos, possibilitando a presença de indivíduos nos estados L_R e T_R . Entretanto, na distribuição representada por esse histograma não leva-se em consideração a distinção quanto ao tipo da bactéria, ou seja, $L = L_S + L_R$ e $T = T_S + T_R$. Como esperado para os instantes após o início da ação dos medicamentos, a proporção de indivíduos susceptíveis aumenta de maneira significativa. A distribuição de indivíduos doentes, T , diminui drasticamente, embora ainda seja perceptível a sua presença. Mesmo com um comportamento menos acentuado, nota-se ainda que a proporção de indivíduos latentes cresce de acordo com o avanço da idade da população.

Como consequência da intervenção das drogas na luta contra a epidemia da tubercu-

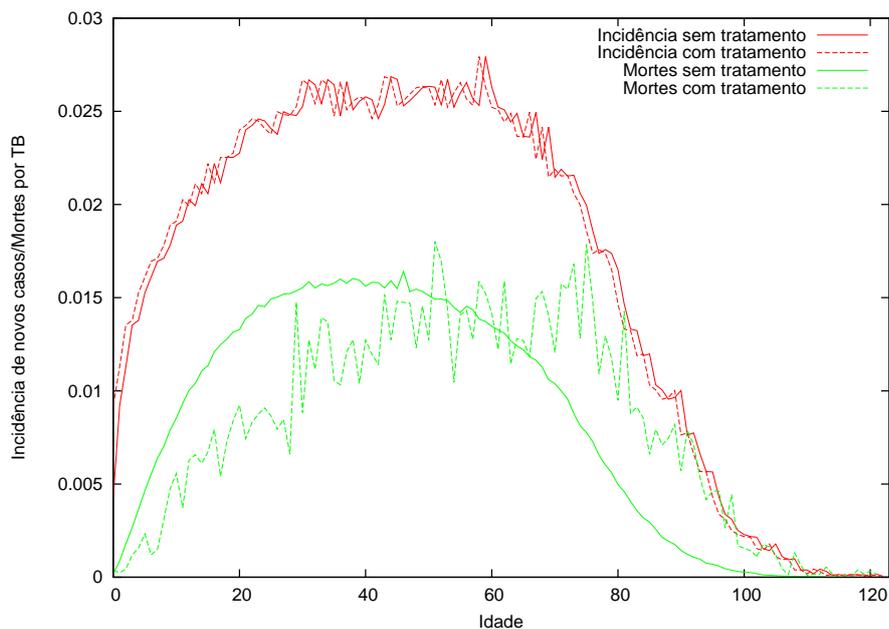
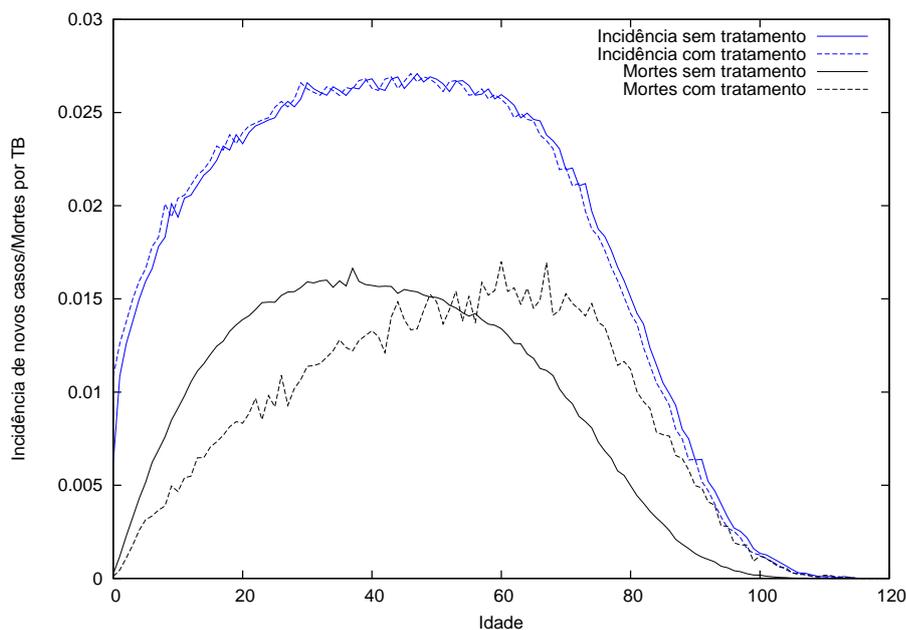
(a) set 1 = $\{\phi = 0,95, \sigma = 0,58, r = 0,1\}$ (b) set 2 = $\{\phi = 0,50, \sigma = 0,20, r = 0,5, \beta_S = 4,66 \times 10^{-3} dia^{-1}\}$

Figura 4.9: Evolução da taxa de casos novos e mortes por TB em função da idade dos indivíduos. Compara-se períodos sem e com tratamento na rede. Na Figura (a), os valores dos parâmetros referem-se a estratégia de país desenvolvido. A Figura (b) corresponde a ações de combate a doença em países em desenvolvimento. Nesses cenários, o comportamento dessas taxas são equivalentes, embora a fração de indivíduos latentes seja diferente.

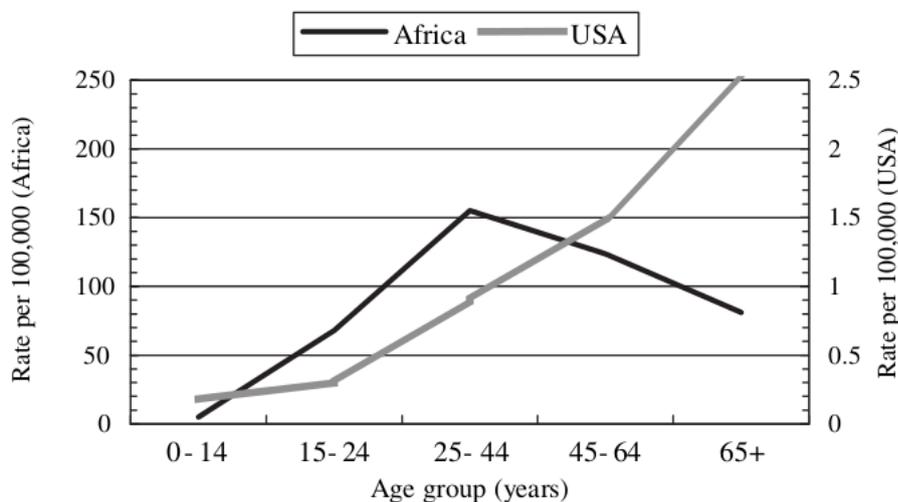
lose, a Figura 4.8(b) ainda mostra um resultado notável quanto a presença da bactéria na rede, pois percebe-se a proporção de um terço da população infectada numa situação em que os antibióticos estão agindo no sistema, representando a situação atual da doença no mundo.

Neste trabalho, entende-se por taxa de incidência a proporção dos casos novos de indivíduos evoluindo a partir dos estados susceptível, X , ou latente, L_k , para o estado infeccioso, T_k , com $k = \{S, R\}$. Além do estudo da taxa de casos novos da TB, julga-se importante também a análise da taxa de morte ocasionadas apenas pela tuberculose, ambos em função da idade dos indivíduos. Essas informações são essenciais como parte de resultados do problema, pois sabe-se da existência de dados reais relacionando o espalhamento da tuberculose e a idade dos indivíduos.

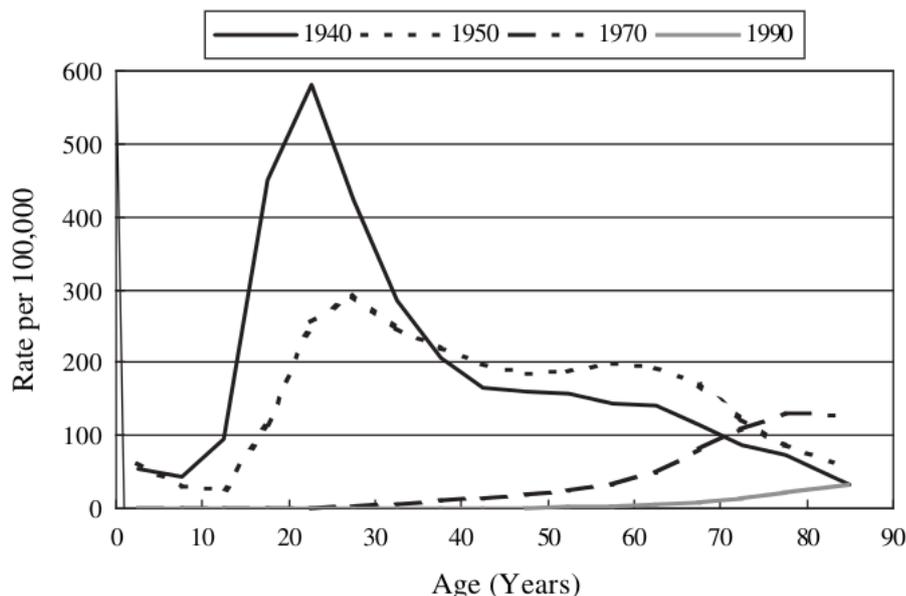
A Figura 4.9(a)-(b) ilustra a taxa de incidência de casos novos da TB e a taxa de mortes somente por tuberculose, em função da idade dos indivíduos. Em ambas as figuras a curva cheia representa períodos sem tratamento na rede, e a curva pontilhada mostra o resultado sob a interferência dos medicamentos. A principal diferença entre essas figuras refere-se ao conjunto de parâmetros considerados nas simulações computacionais. Os parâmetros são os seguintes: Figura 4.9(a), set 1 = $\{\phi = 0,95, \sigma = 0,58, r = 0,1\}$; e Figura 4.9(b), set 2 = $\{\phi = 0,50, \sigma = 0,20, r = 0,5, \beta_S = 4,66 \times 10^{-3} dia^{-1}\}$ [12]. Quanto a eficiência dos antibióticos no tratamento da doença, o primeiro conjunto de valores corresponde ao sistema de saúde de um país desenvolvido, e o segundo de um país em desenvolvimento. Considera-se, como nos casos anteriores, simulações com duração de 10.000 anos, cujo tratamento é inserido na rede em $t = 8.000$ anos. Esses gráficos são obtidos por meio da média aritmética dessas taxas em períodos de equilíbrio da população. Nos casos sem tratamento, analisa-se o período de $t = 7.000$ a $t = 8.000$ anos, e com tratamento de $t = 9.000$ a $t = 10.000$ anos.

Na Figura 4.9(a), observa-se que a ação dos medicamentos no combate à tuberculose afeta a taxa de mortes por TB, enquanto que as taxas de incidência de novos casos da doença têm um comportamento parecido. Destaca-se o aumento da taxa de morte causada pela doença para indivíduos cuja idade é superior a 50 anos. Essa figura mostra que, embora um tratamento eficaz da doença diminua a proporção de incidência da TB e dos casos de morte pela mesma, os indivíduos idosos são prejudicados pela ação dos medicamentos, o que comprova a permanência desses indivíduos na situação de risco quanto às consequência do bacilo de Koch.

A Figura 4.9(b) ilustra as taxas de incidência e morte por TB referente a uma inter-



(a) Taxa de incidência da TB específica por idade, em 2007 na África e USA.



(b) Taxa de mortalidade da TB em função da idade, em anos específicos no Japão.

Figura 4.10: Dados reais dos efeitos de idade no espalhamento da TB. Trabalho publicado por Mori e Leung em 2010. (Fonte: [28]).

venção pública de saúde de um país em desenvolvimento. Nesse caso, percebe-se que a taxa de incidência da doença com tratamento é alta e tem um comportamento similar ao período em que os antibióticos não são levados em consideração. Vê-se, ainda, que proporcionalmente há mais indivíduos desenvolvendo a doença cuja idade é menor do que 60 anos. Nesse cenário, um fator agravante na situação dos países pobres aparece por

meio do aumento da taxa de morte por TB no período em que os doentes estão em tratamento. Percebe-se, ainda, que os casos de morte por tuberculose em indivíduos idosos são claramente maiores devido a ação dos antibióticos, reproduzindo, portanto, dados emergenciais encontrados atualmente, como a alta ocorrência de mortes causadas pela TB e a importância de estratégias eficientes contra a epidemia dessa doença nessas regiões.

Os dois cenários cujas taxa de mortes e incidência da TB são apresentados na Figura 4.9(a)-(b), mostram que esses dados se comportam de maneira similar, considerando diferentes estratégias no combate à doença, dada a realidade de cada região. Porém, percebe-se que os efeitos em indivíduos idosos aparecem em ambos os casos. Como observado nas Figuras 4.5 e 4.8(a)-(b), a diferença nesses resultados refere-se apenas à fração de indivíduos latentes em cada contexto.

A Figura 4.10 apresenta dados reais de algumas consequências da TB em função da idade de indivíduos na população de países desenvolvidos e em desenvolvimento. Esses gráficos são do artigo *Tuberculosis in the Global Aging Population*, publicado em 2010, por Mori e Leung [28]. Na Figura 4.10(a) tem-se a taxa de incidência da TB na África e no EUA em 2007, e a Figura 4.10(b) mostra a variação da taxa de mortalidade pela doença, entre os anos 1940 e 1990, no Japão.

A taxa de incidência da TB mostrada da 4.10(a) compara dados da África, considerado um país com alta incidência da doença, com o EUA, um país cuja a taxa de casos novos é baixa. Nesse gráfico, analisa-se a África sob as consequências da bactéria com baciloscopia¹ positiva, enquanto que para o EUA essa taxa refere-se a todas as formas da bactéria. A análise do comportamento dessas curvas em função da idade dos indivíduos permite estabelecer equivalências quanto aos resultados discutidos do modelo para efeitos de idade na propagação da TB. Percebe-se, assim, o mesmo crescimento da taxa de casos novos da doença em um país desenvolvido com o avanço da idade dos indivíduos, mostrando a urgência de tratamento eficaz com ênfase nos indivíduos idosos, como também a alta taxa de desenvolvimento da doença em um país em desenvolvimento.

Por meio da Figura 4.10(b), analisa-se a taxa de morte por tuberculose em alguns anos específicos no Japão. Esses períodos permitem uma percepção quanto a interferência dos antibióticos no decorrer dos anos. Como mostrado nos resultados anteriores do modelo, a utilização dos antibióticos aumenta a quantidade de indivíduos na rede, o que consequentemente diminui o número de indivíduos doentes. Porém, percebe-se em destaque, os

¹Baciloscopia é um método rápido e eficaz de diagnóstico da TB realizado com o escarro do paciente suspeito de infecção [42, 43].

efeitos da presença da bactéria no sistema nos indivíduos com idade avançada devido ao aumento da taxa de mortes pela doença nessa faixa etária com a utilização do tratamento dos doentes.

Atualmente, no início do século XXI, inúmeros trabalhos vem sendo publicados cujos objetivos, associando o fator idade de populações e o estudo do espalhamento da tuberculose, se assemelham aos do modelo apresentado. A tuberculose e o envelhecimento biológicos são campos de estudo que abrangem várias áreas de pesquisa, facilitando o aparecimento de trabalhos que visam a objetivos interessantes e com aplicações distintas. Alguns exemplos dessas referências são [15, 28, 42, 52].

Capítulo 5

Conclusões e Trabalhos Futuros

5.1 Conclusões

Neste trabalho foi apresentado um modelo computacional baseado em agentes para os efeitos de idade no espalhamento da tuberculose. A dinâmica desse modelo envolve características de sistemas complexos e teve como embasamento teórico e prático, dois modelos estocásticos já conhecidos: o modelo de tira de bits para envelhecimento de populações [32] e um modelo baseado em agentes para propagação da tuberculose [12].

No Capítulo 2, discutiu-se o modelo computacional para o envelhecimento biológico e reprodução dos seus principais resultados. Observa-se que a dinâmica proposta para a evolução da população, vinculada à estrutura de idade, leva ao equilíbrio, considerando mutações deletérias no genoma de cada indivíduo e o acúmulo de mutações relacionada ao processo de seleção natural. Mostra-se a interferência da idade de maturidade sexual dos indivíduos, uma vez que quanto maior esse parâmetro a população chega a idades mais avançadas, embora o número com que a população se estabiliza seja prejudicado. O modelo ainda reproduz um importante resultado quanto a taxa mortalidade do indivíduos por meio da Lei de Gompertz, isto é, a tendência do crescimento exponencial da taxa de mortalidade entre idades específicas.

O modelo baseado em agentes para o espalhamento da tuberculose foi descrito no Capítulo 3. Os resultados apresentados como consequência deste trabalho são coerentes com o artigo original. Apresenta-se a distribuição espacial dos indivíduos em função dos possíveis estados da doença, a saber: susceptível, S ; latente, L_k ; e infeccioso T_k , onde $k \in \{S, R\}$ classifica a bactéria em sensível ou resistente ao tratamento por antibióticos. Através da análise da evolução temporal da doença, para o caso sem tratamento, encontramos que independentemente da porção inicial de indivíduos doentes na rede, a

população se estabiliza, o que mostra a possibilidade de análises quanto a interferência dos antibióticos no sistema. Também modelamos a evolução da doença levando em consideração o tratamento por antibióticos e quimioprofilaxia dos indivíduos infectados. Os efeitos do tratamento na população mostram que mesmo com altos valores na eficiência das drogas, percebe-se a existência permanente tanto de indivíduos latentes quanto de infecciosos. Portanto, *a priori*, conclui-se que mesmo uma política de saúde pública eficaz não garante a retirada total da bactéria do sistema, o que é perceptível decorrente da situação atual da tuberculose no mundo.

O Capítulo 4 apresentou um modelo computacional formulado por meio da combinação das principais características dos dois modelos anteriores. Dessa maneira, um obstáculo enfrentado deve-se ao fato de que, nesse caso, a contagem do tempo no modelo para o envelhecimento biológico é dada em anos, enquanto que no modelo para o espalhamento da tuberculose o tempo percorre em dias. Essa dificuldade é solucionada mantendo a evolução da rede em dias e acrescentando a cada indivíduo uma contagem de tempo próprio, como um relógio interno para cada sítio, possibilitando assim a evolução do sistema em que a população envelhece podendo estar sujeita a infecção da *Mycobacterium tuberculosis*. Encontramos que a disposição dos indivíduos não afeta a evolução da população considerando um sistema sem a presença da bactéria da tuberculose. Um outro resultado importante é a manutenção da lei de Gompertz para os indivíduos envelhecendo numa rede quadrada. Finalmente, além da reprodução de resultados já conhecidos quanto ao espalhamento da doença, a análise dos efeitos de idade na propagação da tuberculose possibilita a comparação com dados estatísticos reais quanto a situação atual do bacilo de Koch em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Os gráficos obtidos com esse modelo são, qualitativamente, equivalentes a alguns resultados publicado em *Tuberculosis in the Global Aging Population* por Mori e Leung, 2010, [28].

A utilização de variáveis aleatórias sob o contexto de simulações de Monte Carlo nos modelos apresentados neste trabalho permite a consideração do acaso na dinâmica do envelhecimento e da propagação da tuberculose, cujas fundamentações teóricas são sólidas. Dessa maneira, com os resultados apresentados, percebe-se a notável estabilidade dos modelos computacionais quanto a reprodução de características físicas e biológicas reais. O modelo para efeitos da idade na propagação da tuberculose descrito neste trabalho apresenta uma formulação simples, permitindo, portanto, inúmeras modificações no intuito da abrangência de outros aspectos e a produção de trabalhos interessantes.

Sendo assim, como sugestão de novas abordagens destacam-se os seguintes, buscando

um acordo mais qualitativo com as estatísticas conhecidas: consideração de outras geometrias de rede; análise específicas quanto a eficiência do tratamento da tuberculose; a distinção de sexo para os membros da população; a contaminação dos indivíduos dependendo da idade; o tratamento dos indivíduos dependendo da idade e a possibilidade de coinfeção dos indivíduos curados; analisar o comportamento das grandezas como função do comprimento da rede (efeito de tamanho finito); possibilidade de tratar a infecção global sem um campo médio; implementação de uma difusão sobre os indivíduos, efeitos de trânsito; diminuição no número de parâmetros das equações diferenciais ordinárias que modelam o espalhamento da tuberculose.

Referências

- [1] BLOMM, B. R., MURRAY, C. J. L. Tuberculosis: commentary on a reemergent killer. *Science* 257 (1992), 1055–1064.
- [2] BLOWER, S. L., MCLEAN, A. R., PORCO, T. C., SMALL, P. M., HOPEWELL, P. C., SANCHEZ, M. A., MOSS, A. R. The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics. *Nat. Med.* 8 (1995), 815.
- [3] BLOWER, S. M., GERBERDING, J. L. Understanding, predicting and controlling the emergence of drug-resistant tuberculosis: a theoretical framework. *J. Mol. Med.* 76 (1998), 624.
- [4] BLOWER, S. M., PORCO, T. C., LIETMAN, T. M. *Tuberculosis: the evolution of antibiotics resistance and the design of epidemic control strategies*. 1998 Mathematical Models in Medical and Health Sciences.
- [5] CAMPOS, H. S. Mycobacterium tuberculosis resistente: de onde vem a resistência? *Boletim de Pneumologia Sanitária* 7, 1 (1999), 51–64.
- [6] COE, J. B., MAO, Y. Gompertz mortality law and scaling behavior of the penna model. *Physical Review E* 72 (2005).
- [7] CONDE, M. B., SOUZA, G. M., KRITSKI, A. L. *Tuberculose sem medo*, 1ª ed. São Paulo: 2002.
- [8] CRAWFORD, M. H. Genetics of biological aging in mennonites of midwestern united states. *Przegląd Antropologiczny – Anthropological Review* 68 (2005), 3–18.
- [9] DARWIN, C. *On the Origin of Species by Means of Natural Selection*. John Murray, London, 1859.
- [10] DAVIES, P. D. Tuberculosis in the elderly: an international perspective. *Clin Geriatr* 5 (1997), 15–26.
- [11] DUPRÉ, J., O'MALLEY, M. A. Varieties of living things: Life at the intersection of lineage and metabolism. *Philos Theor Biol* 1, 3 (August 2009), 1–25.
- [12] ESPINDOLA, A. L., BAUCH, C. T., CABELLA, B. C. T., MARTINEZ, A. S. An agent-based computational model of the spread of tuberculosis. *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment* ((P05003) 2011).
- [13] ESPINDOLA, A. L., GIARDI, D., PENNA, T. J. P., BAUCH, C. T., MARTINEZ, A. S., CABELLA, B. C. T. Exploration of the parameter space in an agent-based model of tuberculosis spread: Emergence of drug resistance in developing vs developed countries. *International Journal of Modern Physics C* 23, 6 (2012), 1–9.

- [14] FLAKE, G. W. *The Computational Beauty of Nature: Computer Explorations of Fractals, Chaos, Complex Systems, and Adaptations*. Cambridge: MIT Press, 2000.
- [15] FRIEDMAN, A., TURNER, J., SZOMOLAY, B. A model on the influence of age on immunity to infection with mycobacterium tuberculosis. *Exp Gerontol* 43, 4 (2008), 275–285.
- [16] GAVRILOV, L. A., GAVRILOVA, N. S. Evolutionary theories of aging and longevity. *Sc World J* 2 (2002), 339–356.
- [17] GOLUBEV, A. How could the gompertz–makeham law evolve. *Journal of Theoretical Biology* 258, 1 (2009), 1–17.
- [18] GOMPERTZ, B. On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies. *Philosophical Transactions Series I* 115 (1825), 513–583.
- [19] HARMAN, D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 11, 3 (1956), 298–300.
- [20] KEIGHTLEY, P. D., EYRE-WALKER, A. Deleterious mutations and the evolution of sex. *Science* 290 (2000), 331–333.
- [21] KIRKWOOD, T. B. Evolution of ageing. *Mechanisms of Ageing and Development* 123 (2002), 737–745.
- [22] KIRKWOOD, T. B. L. Evolution of ageing. *Nature* 270, 5635 (1977), 301–304.
- [23] LIMA, T. F. M., FARIA, S. D., FILHO, B. S. S., CARNEIRO, T. G. S. Modelagem de sistemas baseada em agentes: alguns conceitos e ferramentas. *Anais XIV Simpósio Brasileiro de Sensoriamento Remoto, Natal, Brasil, 25-30 abril 2009, INPE* (2009), 5279–5286.
- [24] MAKEHAM, W. M. On the law of mortality and the construction of annuity tables. *The Assurance Magazine, and Journal of the Institute of Actuaries* 8, 6 (1860), 301–310.
- [25] MAKOWIEC, D. Penna model of biological aging on a lattice. *Physica A* 289 (2001), 208–222.
- [26] MANGEL, M. Complex adaptive systems, aging and longevity. *J. theor. Biol.* 213 (2001), 559–571.
- [27] MEDAWAR, P. *An Unsolved Problem in Biology*. H.K.Lewis, 1952.
- [28] MORI, T., LEUNG, C. C. Tuberculosis in the global aging population. *Infectious Disease Clinics of North America* 24 (September 2010), 751–768.
- [29] MORRONE, N., SOLHA, M. S. S., CRUVINEL, M. C., JR, N. M., FREIRE, J. A. S., BARBOSA, Z. L. M. Tuberculose: tratamento supervisionado “vs.” tratamento auto-administrado. *J Pneumol* 25, 4 (1999), 198–206.
- [30] OMS. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*. Junho 2004.

- [31] PARTRIDGE, L., BARTON, N. H. Optimally, mutation and the evolution of ageing. *Nature* 362, 6418 (1993), 305–311.
- [32] PENNA, T. J. P. A bit-string model for biological aging. *Journal of Statistical Physics* 78 (1995), 1629–1633.
- [33] PENNA, T. J. P. *Simulações computacionais de sistemas complexos - Anais da V Escola do CBPF.*, vol. II. Rio de Janeiro, 2005.
- [34] PENNA, T. J. P. *Aplicações Multidisciplinares de Física Estatística*. PhD thesis, Universidade Federal Fluminense, 2009.
- [35] PENNA, T. J. P., OLIVEIRA, S., STAUFFER, D. Mutation accumulation and the catastrophic senescence of the pacific salmon. *Physical Review E* 52, 4, Part A (1995b), 3309–3312.
- [36] PENNA, T. J. P., RACCO, A., SOUSA, A. Can microscopic models for age-structured populations contribute to ecology? *Physica A* 295, (1-2) (2001), 31–37.
- [37] PENNA, T. J. P., STAUFFER, D. Efficient monte-carlo simulation of biological aging. *International Journal of Modern Physics C-Physics and Computers* 6, 2 (1995), 233–239.
- [38] PENNA, T. J. P., STAUFFER, D. Bit-string ageing model and german population. *Zeitschrift fur Physik B-Condensed Matter* 101, 3 (1996), 469–470.
- [39] PHILLIPS, P. C., JOHNSON, N. A. The population genetics of synthetic lethals. *Genetics* 150 (1998), 449–458.
- [40] PIZA, A. F. R. T. Dynamics os the bit-string model of age structured populations. *Physica A* 242 (1997), 195–218.
- [41] RACCO, A. *Modelos Computacionais para Dinâmica de Populações Reais*. PhD thesis, Universidade Federal Fluminense, 2003.
- [42] RAJAGOPALAN, S. Tuberculosis and aging: A global health problem. *Aging and Infectious Diseases* 33 (October 2001), 1034–1039.
- [43] RIEDER, H. L. Sputum smear conversion during directly observed treatment for tuberculosis. *Tubercle and Lung Diseas* 77 (1996), 124–129.
- [44] SCHIMDT, L. H., GROVER, A. A., HOFFMANN, R., REHM, J., SULLIVAN, R. The emergence of isoniazid-sensitive bacilli in monkeys inoculated with isoniazid-resistant strains. *Trans. 17th Conf. on Chemotherapy of Tuberculosis—VA Armed Forces* (1958), 264.
- [45] SMALL, P. M., BLOWER, S. M., HOPEWELL, P. Control strategies for tuberculosis epidemics: new models for old problems. *Science* 273 (1996), 497.
- [46] SOMMERS, B., COHEN, T., MURRAY, M. The effect of drug resistance on the fitness of mycobacterium tuberculosis. *Lancet Infect. Dis.* 3, 13 (2003).
- [47] SOUSA, A., DE OLIVEIRA, S. M. The penna model for biological ageing on a lattice: spatial consequences of child-care. *Eur. Phys. J. B* 9 (1999), 365–369.

-
- [48] SOUZA, M. V. N., VASCONCELOS, T. R. A. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. *Quim. Nova* 28, 4 (2005), 678–682.
- [49] VERHULST, P. F. Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement. *Corr. Math. Phys.* 10 (1838), 113–121.
- [50] WEISMANN, A. *Essays upon heredity and kindred biological problems*, 1^a ed. Clarendon Press, 1889.
- [51] WILLIAMS, G. C. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution* 11, 4 (1957), 398–411.
- [52] WU, P., LAU, E. H. Y., COWLING1, B. J., LEUNG, C. C., TAM, C. M., LEUNG, G. M. The transmission dynamics of tuberculosis in a recently developed chinese city. *PLoS ONE* 5, 5 (2010).
- [53] YOSHIKAWA, T. T. Tuberculosis in aging adults. *J Am Geriatr Soc* 40, 2 (1992), 178–87.