

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENGENHARIA DE SÃO CARLOS
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS

LUANA MICHELLY APARECIDA DA COSTA

Desenvolvimento e validação de um modelo de simulação baseado em agentes
para avaliar o impacto de diferentes ferramentas de diagnóstico molecular na
incidência de TB no Brasil

São Carlos

2021

LUANA MICHELLY APARECIDA DA COSTA

Desenvolvimento e validação de um modelo de simulação baseado em agentes para avaliar o impacto de diferentes ferramentas de diagnóstico molecular na incidência de TB no Brasil

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Interunidades em Bioengenharia da EESC, FMRP e IQSC-USP da Universidade de São Paulo, como requisito para a obtenção do Título de Mestre em Bioengenharia..

Orientador: Prof. Dr. Domingos Alves

VERSÃO CORRIGIDA

São Carlos

2021

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Prof. Dr. Sérgio Rodrigues
Fontes da EESC/USP

C837d Costa, Luana Michelly Aparecida da
Desenvolvimento e validação de um modelo de simulação baseado em agentes para avaliar o impacto de diferentes ferramentas de diagnóstico molecular na incidência de TB no Brasil / Luana Michelly Aparecida da Costa ; orientador Domingos Alves. -- São Carlos, 2021.

Dissertação (Mestrado)- Programa de Pós Graduação Interunidades em Bioengenharia e Área de Concentração em Bioengenharia - Escola de Engenharia de São Carlos, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo, 2021.

1. Tuberculose. 2. Informática em saúde.
3. Modelagem baseada em agentes. I. Título.





Elena Luzia Palloni Gonçalves – CRB 8/4464

FOLHA DE JULGAMENTO

Candidato(a): Luana Michelly Aparecida da Costa

Título: “ Desenvolvimento e validação de um modelo de simulação baseado em agentes para avaliar o impacto de diferentes ferramentas de diagnóstico molecular na incidência de TB no Brasil”

Data da defesa: 26/07/2021

Comissão Julgadora	Assinatura	Resultado
Prof(a). Dr(a). Domingos Alves FMRP/USP		<u>Não votante</u>
Prof(a). Dr(a). Marco Andrey Cipriani Frade FMRP/USP		<u>Aprovado</u>
Prof(a). Dr(a). Afrânio Lineu Kritski UFRJ		<u>Aprovado</u>
Prof(a). Dr(a). Antonio Ruffino Neto FMRP/USP		<u>Aprovado</u>

DEDICATÓRIA

*A Deus, por guiar meu caminho até
aqui, por me dar força em cada
obstáculo e me cercar de pessoas
boas que ajudam a me tornar
melhor a cada dia.*

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Simone, por ser minha fortaleza, me apoiar mesmo quando não entendia bem todos os caminhos que eu estava percorrendo e por todos os ensinamentos que me tornam uma mulher decente e uma profissional ambiciosa.

A meu pai, Antônio, e minha avó, Edite, *in memoriam*, que não mediram esforços junto à minha mãe para que eu usufrísse do melhor estudo. Infelizmente não puderam estar presentes desde a minha graduação, mas sem dúvida o título que almejo hoje é fruto de tudo o que fizeram em toda minha vida.

A meus irmãos, Felipe e Juliana, que me fazem ser uma pessoa e profissional melhor a cada dia para que possam se orgulhar de sua irmã mais velha. Graças a vocês eu entendo o significado de união e altruísmo.

Ao meu namorado, Luiz, que foi instrumento de Deus durante todo o período do mestrado. Foi quem me apoiou em todas as fases difíceis, não me deixou parar de sonhar e me ensinou conceitos valiosíssimos que com certeza irei aplicar por toda minha carreira.

Ao Prof. Dr. Domingos Alves, meu orientador, pela oportunidade, ensinamentos e por estar disposto a me ajudar nos problemas acadêmicos que eventualmente surgiam.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)

RESUMO

COSTA, L.M.A. Desenvolvimento e validação de um modelo de simulação baseado em agentes para avaliar o impacto de diferentes ferramentas de diagnóstico molecular na incidência de TB no Brasil. 2021. Dissertação (Mestrado) – Programa Interunidades em Bioengenharia, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2021.

A tuberculose (TB) é a doença infectocontagiosa de microorganismo único que anualmente, em nível global, acomete 10 milhões de pessoas e 1,4 milhões evoluem para óbito, ainda que exista tratamento curativo. Nos últimos anos, observou-se o aumento do número de novos casos TB-DR apesar da adoção de medidas para controle da doença. Devido à má adesão ao tratamento, regimes de terapêuticos inadequados e o uso de medicamentos de modo irregular, há a emergência de casos de tuberculose resistente (TB-DR), multirresistente (MDR) e extremamente resistente (XDR), que dificultam o desfecho favorável, agravando o problema mundial da TB. Neste cenário, torna-se urgente o uso de novas abordagens de triagem, novos testes diagnósticos e regimes terapêuticos que promovam a eliminação da TB com diminuição da transmissão e melhores resultados no tratamento. Os modelos baseados em agentes são tipos estocásticos que utilizam os agentes (pessoas, vírus, bactérias, etc), o ambiente em que eles estão (casa, sociedade, órgão do corpo humano...) e as interações agente-agente e agente-ambiente. O principal resultado deste trabalho foi o desenvolvimento de um modelo operacional baseado em agentes que leva em conta os exames diagnósticos de baciloscopia, Xpert MTB RIF e Next Generation Sequencing considerando tempo e sensibilidade específicos de cada teste. Esse modelo passou pela análise de sensibilidade, contando com 1024 amostras, sete variáveis e cada conjunto de variáveis simulava por um ano. O ponto zero da simulação contava com 313 pessoas e 10% de infectados. O gráfico em que a diferença ficou mais nítida foi o número de pessoas que evoluíram para óbito sem receber tratamento adequado para a tuberculose. O gráfico da baciloscopia foi mais acentuado com um maior número de pessoas que evoluíram para óbito. Os gráficos do Xpert e do NGS foram mais parecidos e brandos, sendo o do NGS sendo levemente mais deslocado para a esquerda, indicando melhor desempenho. Estes resultados foram validados pela literatura. Finalmente, o modelo operacional aqui desenvolvido mostrou-se convenientemente adaptável, pois permitiu trabalhar com uma parametrização diversa, específica para cada região de interesse.

Palavras-chave: Tuberculose. Informática em saúde. Modelagem baseada em agentes.

ABSTRACT

COSTA, L.M.A. Development and validation of a simulation model based on agents in order to evaluate the impact of different molecular diagnostic tools in TB incidence on Brazil. 2021. Dissertação (Mestrado) – Programa Interunidades em Bioengenharia, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2021.

Tuberculosis (TB) is the deadliest single agent infectious disease in the world that affects every year, around the world, 10 million people and 1.4 million evolve to death, although there is a cure. Due to poor treatment adherence, inadequate treatment regimens and poor quality medication, cases of resistant (DR-TB), multidrug-resistant (MDR) and extremely resistant (XDR) tuberculosis have emerged, which hinder the positive outcome of the case, aggravating the worldwide problem of infection. Previous studies indicate an increase in the number of new DR-TB cases despite the adoption of measures to control the disease. There is an increasing need for new screening, diagnostic and therapeutic approaches and rapid testing of their effect on the TB transmission cascade. Agent-based models are stochastic types that draw the agents (people, viruses, bacteria, etc), the environment they are in (home, society, human body organ...) and the agent-agent and agent-environment interactions. The main result of this work was to develop an operational model based on agents that simulate the transmission and treatment system of tuberculosis in Brazil, taking into account the diagnostic exams of bacilloscopy, Xpert MTB RIF and Next Generation Sequencing considering the specific time and sensitivity of each test. This model goes through sensibility analysis, with 1024 samples, seven variables and every set of variables simulated over a year. The zero point of the simulation was 313 people and 10% of them infected. The graph with the sharper difference was the number of people who evolved to death without proper tuberculosis treatment. Bacilloscopy graph was sharper and presented larger number of people who evolved to death. XPERT and NGS graphs were similar and soft, being the NGS shifted more to the left, indicating better performance. Those results were validated by literature. Finally, the operational model developed here is conveniently adaptable, as it allows working with a different parameterization, specific for each region of interest.

Keywords: Tuberculosis. Health informatics. Agents-based models.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Variação do grau de desordem em um grafo de contatos.....	27
Figura 2 – Modelo operacional baseado em agentes.....	36
Figura 3 – Descrição do fluxo de resistência	37
Figura 4 – Interface do usuário.....	37
Figura 5 – Interface do usuário (Entradas)	39
Figura 6 – Interface do usuário (Saídas).....	39
Figura 7 – Funções desenvolvidas no modelo operacional.....	41
Figura 8 – Gráfico resultante - XPERT.....	43
Figura 9 – Gráfico resultante - Baciloscopia.....	44
Figura 10 – Gráfico resultante - NGS.....	44
Figura 11 – Fluxograma do modelo operacional determinístico.....	45
Figura 12 – Descrição gráfica do sistema implementado.....	46
Figura 13 – Fluxo de resistência adotado pelo modelo de transmissão.....	46
Figura 14 – Tela de interação com o usuário – Modelo de Transmissão.....	47
Figura 15 – Entradas das variáveis – Modelo de Transmissão.....	48
Figura 16 – Saídas da simulação da cadeia de transmissão da tuberculose.....	48
Figura 17 – Modelo de Transmissão da COVID19.....	49
Figura 18 – Informações sobre Meu Diário de Quarentena.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descrição simples dos artigos.....	34
Tabela 2 – Atributos da entidade.....	40
Tabela 3 – Estágios individuais dos agentes.....	40
Tabela 4 – Variáveis de entrada do modelo.....	47

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	25
1.1 Tuberculose.....	25
1.2 Ferramentas de diagnóstico da Tuberculose.....	25
1.3 Modelos de simulação.....	27
1.3.1 Tipos de Modelos de Simulação.....	27
1.3.2 Abordagens dos Modelos Epidemiológicos.....	29
1.4 Modelos Baseados em Agentes (ABM, Agent-Based Models).....	30
1.5 Objetivos.....	30
1.5.1 Objetivos gerais	30
1.5.2 Objetivos específicos.....	30
2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	31
2.1 Revisão Bibliográfica.....	31
2.2 Tipo de Pesquisa.....	31
2.3 Modelagem em Tuberculose.....	31
2.4 Ferramentas utilizadas.....	33
2.5 Validação.....	33
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	35
3.1 Revisão.....	35
3.2 Elaboração do modelo.....	37
3.2.1 Funções do sistema e descrição da entidade indivíduos.....	42
3.3 Análise dos resultados.....	45
3.4 Validação.....	47
3.5 Modelo de transmissão baseado em Sharma et. al. (2017)	48
3.6 Modelo de simulação de espalhamento do SARS-Cov-2.....	51
4 OUTROS ENVOLVIMENTOS.....	53
4.1 Co-autoria do VDOT - Sistema de telemonitoramento de pessoas acometidas de tuberculose.....	53
4.2 Co-autoria do Meu diário de Quarentena.....	53
5 CONCLUSÕES.....	55
7 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	57
REFERÊNCIAS.....	59

APÊNDICE A – Variáveis da interface do modelo operacional.....	63
APÊNDICE B – Parâmetros de entrada pelo arquivo ‘.csv’ do modelo operacional.....	65
APÊNDICE C – Parâmetros de entrada pelo arquivo csv do modelo de transmissão.....	67

1 INTRODUÇÃO

1.1 Tuberculose

A tuberculose (TB) é a doença infectocontagiosa de microorganismo único que anualmente, em nível global, acomete 10 milhões de pessoas e 1,4 milhões evoluem para óbito, ainda que exista tratamento curativo. Além disso, a TB é a principal causa de mortes entre a população que vive com HIV/AIDS (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2020). A erradicação da TB é um dos alvos dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável da Organização das Nações Unidas (ONU) para 2030 (CENTRO DE INFORMAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS DO BRASIL - UNIC RIO, 2015).

Apesar de acometer diversos órgãos, sua forma mais comum é a pulmonar, transmitida pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* por meio da inalação de partículas que contêm o bacilo liberadas na tosse, espirro ou fala (BRASIL, 2005). Esta será a forma abordada no presente estudo.

Devido à má adesão ao tratamento, regimes de tratamento inadequados e tomada irregular de medicamentos, emergiram os casos de tuberculose resistente (TB-DR), multirresistente (MDR) e extremamente resistente (XDR), que dificultam o desfecho positivo do caso, agravando o problema mundial da TB (WHO, 2009).

Adiciona-se a isso um estudo realizado por Sharma (2017) por meio de um modelo matemático que indica um aumento do número de novos casos TB-DR apesar da adoção de medidas para controle da doença. Tendo isso em vista este cenário, torna-se necessário o desenvolvimento de novas abordagens de triagem, testes diagnósticos e regimes terapêuticos que promovam a eliminação da TB com diminuição da transmissão e melhores resultados no tratamento (WHO, 2017).

1.2 Ferramentas de diagnóstico da tuberculose

Em paciente com provável TB doença, o paciente é submetido a exames laboratoriais para confirmação. Existem três tipos de ferramentas que serão abordadas neste trabalho.

Baciloscopia

É um método simples e de baixo custo para identificar a presença do bacilo, dada uma boa amostra do escarro do paciente. O resultado da baciloscopia é liberado em 24h a 48h, mas apresenta baixa sensibilidade (30% a 70%).

Cultura para micobactéria

A cultura para micobactéria, pode ser realizada em meio sólido ou meio líquido, resultado é liberado em 4 a 8 semanas, respectivamente. Cultura para micobactéria apresenta boa sensibilidade (85% a 90%) e elevada especificidade (~ 100%). Cultura pode ser útil na detecção de TB em amostras paucibacilares de pacientes HIV positivos, crianças, nas formas extrapulmonares, e em casos de provável TB resistente aos medicamentos (BRASIL, 2005).

Xpert MTB RIF

Método molecular baseado na Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), uma técnica da biologia molecular para aumentar a amostra orgânica, gerando inúmeras outras cópias para uma análise mais precisa. Detecta simultaneamente o bacilo da TB e a resistência ao medicamento Rifampicina (RIF), com risco mínimo de contaminação. O teste é liberado em 2 horas, com maior sensibilidade (90%) que na baciloscopia e similar a cultura para micobactéria (FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA DOURADO - FMT, 2012). Foi implantado no Brasil em 2014, entretanto, entre pacientes que iniciam o tratamento de TB, apenas 40% tem suas amostras analisadas pelo Xpert. O tempo entre a coleta de amostra clínica e o recebimento dos resultados laboratoriais varia de 8 a 10 dias.

Sequenciamento genético

É uma técnica que consiste na análise genômica do paciente para identificar a resistência aos antimicrobianos ministrados no tratamento da tuberculose. Neste estudo utilizaremos o fluxo do Next-Generation Sequencing (NGS), um dos métodos mais recentes e pouco explorado neste tópico. Este identifica diversos aspectos da dinâmica de transmissão, economiza recursos de tempo e custo (DESIKAN; NARAYANAN, 2015).

1.3 Modelos de Simulação

Já em 1974, Schriber descreve que uma simulação implica na modelagem de um processo ou sistema, de tal forma que o modelo imite as respostas do sistema real numa sucessão de eventos que ocorrem ao longo do tempo.

Em 1997, Mosef apresenta uma definição mais ampla de simulação, ele diz que a simulação é o processo de elaborar um modelo de um sistema real e conduzir experimentos com este, com o propósito de compreender o comportamento do sistema, ou avaliar estratégias para a operação do mesmo.

A definição sucinta, a qual nos baseamos nesta dissertação, é a que Banks, Blundell e Tanner (1998) que indicam: uma simulação é uma representação próxima do funcionamento real de um sistema pelo tempo.

Existem diferentes maneiras de se classificar uma simulação e definir uma abordagem para a mesma, dentre elas podemos destacar:

1.3.1 Tipos de Modelos de Simulação

Os modelos matemáticos de simulação, ou simplesmente modelos de simulação, são modelos que podem ser definidos como estáticos ou dinâmicos, determinísticos ou estocásticos, discretos ou contínuos. (BANKS; BLUNDELL; TANNER, 1998).

O sistema é considerado:

Estático, quando representa apenas um ponto na escala do tempo, a resposta do sistema não depende do histórico de entradas, apenas da entrada do mesmo instante e sua formulação não leva em conta a variável tempo. Dinâmico, se a resposta do sistema leva em consideração todo o histórico de entradas ao longo da contagem de tempo da simulação, por exemplo um sistema capacitivo, em que as cargas elétricas medidas em um instante de tempo são um resultado da absorção de energia por todo o período de tempo (LATHI, 1998).

O sistema determinístico, se for conhecido todo o comportamento do sistema, matemática e graficamente, não se faz uso de variáveis aleatórias e uma entrada sempre produz uma mesma saída. O sistema estocástico depende de uma ou mais variáveis aleatórias que geram saídas diferentes para uma mesma entrada no sistema e é apenas conhecido por meio de uma descrição probabilística: média, média quadrada, entre outros (LATHI, 1998).

Discreto, se os avanços na contagem de tempo na simulação forem incrementos definidos em valor fixo ou em função de ocorrência de eventos, ou seja, o andamento da simulação se dá por meio de pontos na escala de tempo, e as valores de variações de estado podem ser medidas nesses instantes; contínuo, se o avanço na contagem de tempo é contínuo, o que permite determinar os valores de variação de estado a qualquer instante.

Além disso, as técnicas utilizadas para modelar listadas por Alves e Gagliardi (2006) são:

Modelos compartimentais e baseados em equações diferenciais: Modelos que consideram grupos de população, ou seja, alterações macroscópicas na sociedade simulada. O espaço não é levado em consideração neste tipo de modelagem. Podemos citar o modelo SIR como o mais comum dentro dessa categoria, em que as pessoas são alocadas nas categorias Suscetíveis(S), Infectadas(I) e Recuperadas (R). Como não temos a noção de espaço, o indivíduo pode estar em qualquer lugar a qualquer tempo, o que quer dizer que um indivíduo de uma classe pode estar em contato com qualquer indivíduo de outra classe, pois a classificação não significa divisão nesse total de pessoas.

Modelos Estocásticos: São modelos que usam a estratégia compartimental, mas levando em consideração as relações entre os grupos de SIR com variáveis probabilísticas. Os resultados deste modelo diferem do anterior tanto na curva epidêmica (gráfico de visualização do surto da epidemia) quanto no intervalo de ocorrência da epidemia. Ambos não modelam de forma satisfatória uma situação real.

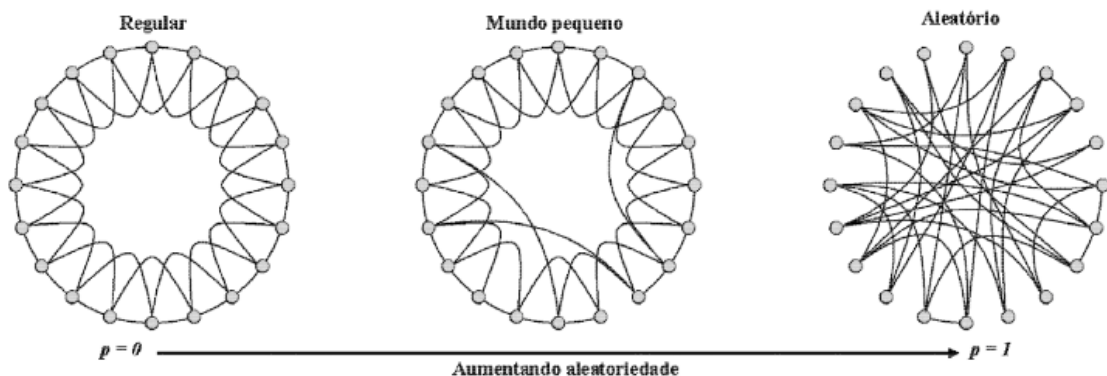
Modelos Baseados em Indivíduos: Modelagem estocástica que leva em conta as interações microscópicas entre os indivíduos e o espaço que eles ocupam, sua interação deixa de ser global e passa a ser local. Aqui temos o conceito de vizinhos para o espalhamento de epidemias. Este tipo de modelagem se subdivide em outros tipos, sendo os mais comuns: autômatos celulares e modelagem baseada em agentes. Os autômatos celulares são sistemas dinâmicos em que criamos um espaço para conter indivíduos (de acordo com a solução pretendida) e o comportamento destes é descrito por meio de regras locais. A modelagem baseada em agentes será melhor especificada mais à frente.

Grafos: São obtidos a partir de modificações da Modelagem Baseada em Indivíduo para resolver problemas de escala. Aqui temos uma rede de indivíduos, onde a infecção se espalha a partir dos contatos de cada vértice (ou indivíduo). Então, um indivíduo tem

interação com um número limitado de indivíduos, mas pode chegar a qualquer outro por meio de uma rede de contatos.

Essa rede pode variar o grau de desordem (p), passando por uma rede regular de contatos para uma rede totalmente aleatória, como desenhado na figura 1. O número médio de contatos que dita a dinâmica da transmissão dentro do sistema.

Figura 1 – Variação do grau de desordem em um grafo de contatos



Fonte: Alves e Gagliardi (2006).

Algoritmos Evolucionários: Este tipo de modelo leva em consideração características ainda mais microscópicas, que consistiriam na interação do patógeno dentro do indivíduo e, quando possível, as implicações disto na sociedade simulada. Aqui são levados em consideração princípios da evolução biológica, como competição por recursos limitados, sobrevivência do mais forte (seleção natural), cruzamento e mutações.

Na computação e engenharia, o algoritmo evolucionário é usado amplamente para otimização de processos de alta complexidade e dimensão.

1.3.2 Abordagens dos Modelos Epidemiológicos

Para representar os modelos epidemiológicos podemos utilizar a abordagem de modelo de transmissão ou operacional. O primeiro modelo descreve todo o processo de transmissão do patógeno, a infecção, o tratamento e o desfecho dos pacientes. Pode-se utilizar um modelo chamado compartimental também para simular este processo abstraindo as variáveis mais importantes para o estudo em questão, uma visualização mais simplificada. O segundo modelo operacional envolve todas as esferas do processo de evolução do patógeno na sociedade. As consultas médicas, os exames laboratoriais, além do próprio modelo de transmissão.

Um modelo operacional foi desenvolvido recentemente por um grupo de pesquisa sul-africano e implementado na Cidade do Cabo. Por meio dele, foi possível verificar o efeito de novas ferramentas diagnósticas antes de serem incorporadas ao sistema de saúde (neste caso, foi o Xpert), poupando tempo e dinheiro aos cofres públicos (DUNBAR et al., 2017). Este modelo é usado como base para o desenvolvimento deste trabalho, embora seja um modelo baseado em equações diferenciais.

1.4 Modelos Baseados em Agentes (ABM, *Agent-Based Models*)

Os modelos baseados em agentes são tipos estocásticos que desenham os agentes (pessoas, vírus, bactérias, etc), o ambiente em que eles estão (casa, sociedade, órgão do corpo humano...) e as interações agente-agente e agente-ambiente (WILENSKY, RAND, 2016). Esse tipo de abordagem garante uma maior autonomia para o indivíduo, visto que suas decisões comportamentais, variáveis estocásticas, são levadas em consideração, se aproximando mais de uma situação real (PARUNAK, 1998).

1.5 Objetivos

1.5.1 Objetivos gerais

O objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento de um modelo operacional baseado em agentes que simule o sistema de transmissão e tratamento da tuberculose no Brasil, levando em conta as ferramentas de diagnóstico e seu impacto na incidência da doença no país.

1.5.2 Objetivos específicos

- a) Análise bibliográfica para elucidar o estado da arte em modelagem baseada em agentes.
- b) Levantamento de variáveis e parâmetros para alimentar o modelo.
- c) Desenvolvimento de modelos auxiliares para a familiarização com o tema.
- d) Desenvolvimento do modelo operacional que leva em conta os exames diagnósticos de baciloscopia, Xpert e NGS considerando tempo e sensibilidade específicos de cada teste.
- e) Validação do modelo comparando com os dados existentes em literatura.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para apreciar o conteúdo desta proposta, detalhamos alguns dos elementos no método que devem ser tomados como base do projeto. A apresentação deste método a ser abordado nos levará a uma descrição mais detalhada do plano de trabalho onde aproveitamos para discutir de maneira sucinta os procedimentos a serem utilizados para a sua realização.

2.1 Revisão Bibliográfica

Foi feita uma revisão usando a base de dados da Scopus com a expressão "'agent based model" and tuberculosis' a fim de encontrar artigos que descrevem o uso da simulação baseada em agentes para mostrar interações humanas no espalhamento da tuberculose.

2.2 Tipo de Pesquisa

O método de pesquisa aplicada a este projeto é a Pesquisa-ação (Action research). A Pesquisa-ação é a busca contínua de criação de melhorias dentro de determinado contexto observado, podendo ser aplicada em diferentes áreas de pesquisa. A pesquisa-ação é um tipo de investigação da prática de processos que ao mesmo tempo atua efetivamente dentro do processo buscando sua melhoria (TRIPP, 2005). O caráter investigativo e prático proposto adequa-se a este projeto, uma vez que há o desenvolvimento da pesquisa na investigação das ferramentas utilizadas para diagnóstico da TB e para identificar pontos de melhoria durante todo o processo pelo qual o paciente passa, desde sua infecção até o fim do tratamento.

2.3 Modelagem em Tuberculose

Sharma (2017) desenvolveu um estudo baseado em um modelo de transmissão da TB simples, usando dados da pesquisa sobre TB resistente. Segundo o modelo, para os próximos 10 anos, está previsto um aumento no percentual de TB-MDR entre os novos casos de TB de 5,7% para 32,5% na África do Sul, Índia, Filipinas e Rússia, apesar das melhorias das ações de controle previstas. Assim, é urgente identificar novas estratégias para prevenir ou reduzir a disseminação da TB-MDR, focando inicialmente nos BRICS (SHARMA, 2017).

Como bem colocado por Barros et al. (2011), a simulação baseada em agentes requer uma série de requisitos que não são exigidos nas aplicações da simulação computacional de eventos discretos com o nível de detalhamento necessário, a saber: (a) capturar interações não-óbvias que ocorrem entre numerosas entidades que vivem no ambiente analisado, (b) incorporar a inteligência e autonomia decisória nessas entidades, (c) construir arcabouços capazes de registrar as transformações sofridas e induzidas pelas entidades durante a evolução do seu ambiente e, (d) modelar o ambiente geralmente intrincado onde se desenrola o fenômeno incompreendido.

Assim, dentro desse modelo será tomado o número de mortes sem tratamento como medida de efetividade, visto que reflete sobretudo a falta de um diagnóstico assertivo do exame. O número necessário para tratar também será calculado, assim como o número de tratamentos desnecessários (decorrentes de testes falso-positivos). Todos os demais detalhes sobre o modelo serão apresentados na seção 4.

Ao desenvolvermos um modelo estocástico pretende-se estimar o impacto sob diferentes cenários potenciais, e incluir incerteza em nossas estimativas. A partir da construção de diferentes cenários, com diferentes proporções de adesão e dados epidemiológicos para estimar o número total de TB-DR dos modelos, serão avaliadas: i) possíveis restrições ao uso da nova tecnologia para uma população; ii) aspectos da tecnologia que podem restringir o acesso; e iii) o potencial de aumento da demanda quando a tecnologia é oferecida.

Para angariar variáveis e parâmetros factíveis para o modelo, foi utilizado o artigo do Sharma (2017), além de este ter servido de inspiração para desenvolvimento dos fluxos da transmissão da TB, resistência e HIV no primeiro modelo de transmissão descrito na seção 3.6.

No modelo operacional foram revistos os fluxos para otimização da ferramenta Netlogo, já que se tornaria muito complexo para simular com o mesmo. O fluxograma utilizado foi inspirado no fluxo geral apresentado em Salje et al. (2014), não diferenciando o setor público e privado, pois é sabido que no Brasil temos o Sistema Único de Saúde (SUS), por onde todo o tratamento da TB é feito. O diagnóstico no Brasil pode ser realizado pelos setores público e privado, o que pode alterar a efetividade da fase diagnóstica, entretanto esta

variável não foi contemplada, pelo mesmo motivo de simplificação por redução de variáveis. Também os estados dos indivíduos foram inspirados neste artigo, embora não seja uma modelagem baseada em indivíduos.

2.4 Ferramentas utilizadas

A ferramenta utilizada para desenvolver o modelo de transmissão e escolhida para simular o operacional foi o NetLogo. Além de ser mais intuitiva, já conta com bibliotecas de modelos de transmissão estocásticos que foram usadas como base de estudo para montar o modelo proposto. Entre elas está o modelo epiDEM (YANG; WILENSKY, 2011), que simula a transmissão de determinada doença infecciosa entre uma população semi-controlada e o modelo HIV (NETLOGO: HIV), que simula transmissão do vírus, por meio de relações sexuais apenas, por uma população fechada (ou controlada).

O NetLogo exibe um espaço de interação entre os agentes chamado de world, ou mundo. Além disso conta com quatro tipos de agentes: turtles, links, observer e patches, sendo que o primeiro representa os indivíduos que se movimentam pelo mundo; o segundo é a conexão estabelecida entre dois indivíduos; o terceiro é um agente sem localização que dá instruções aos indivíduos e o último são os pedaços do mundo, ou seja, coordenadas onde os indivíduos estão localizados ou por onde irão se locomover (WILENSKY, 2016)

2.5 Validação

A validação, ainda preliminar, foi feita a partir da comparação entre os resultados do sistema e os parâmetros que observamos na literatura.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Revisão

Da pesquisa mencionada anteriormente, surgiram 35 artigos e em pesquisa na literatura cinzenta (documentos fora dos canais tradicionais de divulgação de trabalhos acadêmicos, i.e. editoriais científicos) pudemos separar 1 artigo que atendia nossa pesquisa.

Após a leitura dos títulos da base Scopus, foram escolhidos 30 artigos da base de dados e, após a leitura dos resumos, restaram 19. Foram retirados: revisões, tuberculose bovina, modelos não baseados em agentes e os que não eram aplicados especificamente na TB.

Após a leitura dos 20 artigos, foram excluídos 12 artigos que se abordavam modelos ligados ao funcionamento da doença no corpo humano, usando como agentes células e granulomas. Na tabela 1, foi realizada uma breve descrição sobre os 8 artigos selecionados.

Na tabela 1 podemos observar que temos apenas um artigo nos últimos 3 anos e que o Brasil tem liderado a publicação na área, seguido do Canadá. O que é muito interessante, visto que os países com a maior carga de TB não chegaram a explorar esta área (que notamos já ser pouco abordada) de simular a transmissão da TB por meio da modelagem baseada em agentes. Por último, ao rever as várias abordagens encontradas percebemos que podem ser utilizadas para aperfeiçoarmos o modelo desenvolvido e apresentado neste trabalho.

Tabela 1 – Descrição simples dos artigos

Nome do artigo	Ano da publicação	Local usado no estudo	Revista publicada	Descrição
An agent-based computational model for tuberculosis spreading on age-structured populations	2015	Brasil	Physica A (Elsevier)	Espalhamento da TB em uma população que envelhece
An agent-based computational model of the spread of tuberculosis	2011	Brasil	Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment	Emergência da resistência à medicamentos devido ao uso de antibióticos
Exploration of the parameter space in an agent based model of tuberculosis spread: Emergence of drug resistance in developing vs developed countries	2012	Brasil	International Journal of Modern Physics	Espalhamento da tuberculose em países em desenvolvimento / desenvolvidos
Heightened Vulnerability to MDR-TB Epidemics after Controlling Drug-Susceptible TB	2010	USA	Plos one	Ligação entre epidemia de resistentes e controle dos suscetíveis
Modeling Tuberculosis In Barcelona. A Solution To Speed-up Agent-based Simulations	2015	Barcelona	Proceedia of the 2015 Winter Simulation Conference - IEEE	Espalhamento da TB com proposta de otimização no netlogo
Poverty and the Emergence of Tuberculosis: An Agent –Based Modelling Approach	2016	Canadá	IEEE	Impacto da pobreza no espalhamento da TB
Profiling Mycobacterium tuberculosis transmission and the resulting disease burden in the five highest tuberculosis burden countries	2019	Índia, Indonésia, China, Filipinas e Paquistão	BMC Medicine	Buscar insight sobre a TB nos 5 países com carga mais alta
Stochastic agent-based modeling of tuberculosis in Canadian Indigenous communities	2017	Canadá	BMC Public Health	Transmissão de TB em uma comunidade indígena

Fonte: Autoria própria.

3.2 Elaboração do modelo

A fim de testar a eficiência de diferentes ferramentas diagnósticas de TB, foi desenvolvido um modelo operacional descrito abaixo e desenhado na figura 2.

Os indivíduos susceptíveis são infectados de acordo com a quantidade de vizinhos infectados. Se este for maior que o número de vizinhos susceptíveis, a infecção irá ocorrer de acordo com uma probabilidade e o nível de resistência a infecção entre os vizinhos.

A partir daí, ele pode ter a doença latente ou desenvolver sintomas dentro de certo tempo. Dado que ele tem sintomas da doença, ele pode procurar ou não auxílio no serviço de saúde e este pode ou não acertar o diagnóstico como provável tuberculose. Então serão coletados os materiais para exame e o laboratório libera o resultado de acordo com as especificações de tempo e sensibilidade da ferramenta diagnóstica escolhida.

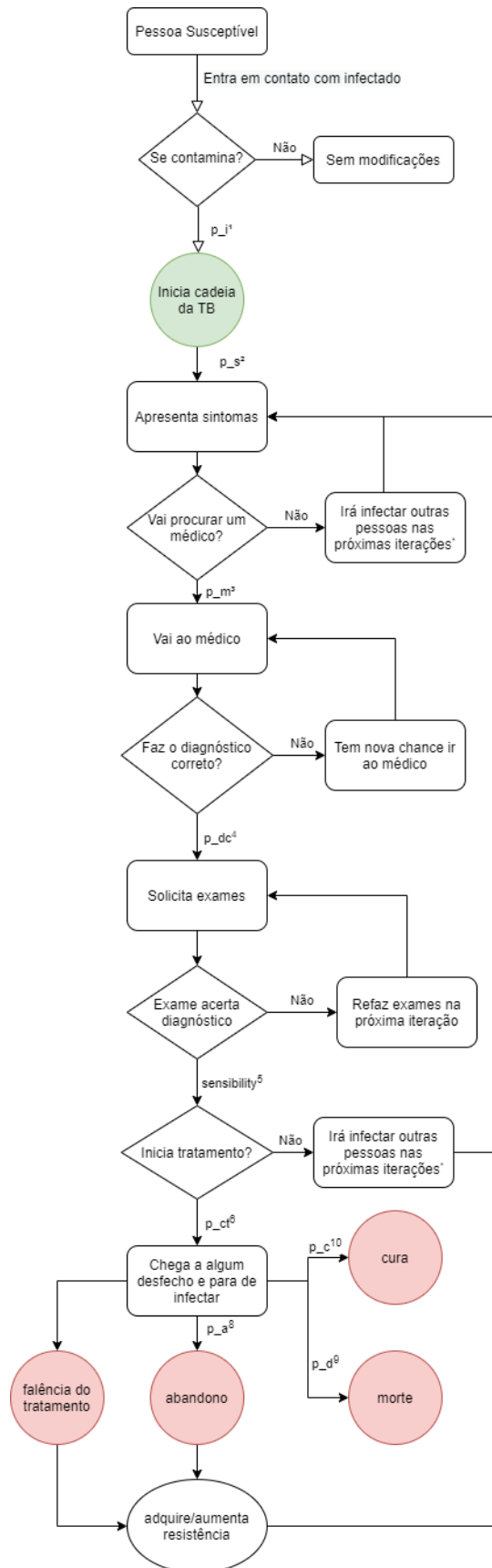
O tempo de entre a realização do exame e a sua utilização para diagnóstico de paciente utilizado para a simulação descrita neste trabalho foi somente o tempo da ferramenta diagnóstica. Entretanto, para resultados mais próximos da realidade, o usuário do modelo pode ajustar a variável *time2results*, que será descrita mais à frente, para o tempo integral desse intervalo.

Outro aspecto relevante a se destacar é que durante o tempo em que a pessoa desenvolve os sintomas, mas ainda não passou pela fase de diagnóstico, ela está disseminando o bacilo da TB na comunidade. Sendo assim, quanto maior o tempo no estágio sintomático, sem diagnóstico e tratamento adequado, maior a transmissão para os seus contatos e para a população em geral.

Ao receber o diagnóstico de tuberculose, o paciente poderá escolher entre fazer o tratamento ou abandoná-lo. Paciente com TB ativa pode não iniciar o tratamento (abandono primário ~ 10%) usualmente porque o resultado laboratorial não foi recebido pela equipe de saúde ou o paciente não retornou a Unidade de Saúde. Para os pacientes que iniciaram o tratamento, temos quatro desfechos possíveis: abandonar durante o tratamento (forma de adquirir ou aumentar resistência), evoluir pra falência do tratamento (usualmente associada a resistência), evoluir para óbito ou curar/terminar o tratamento.

As variáveis descritas na Figura 2 são descritas mais abaixo e os parâmetros adquiridos do arquivo ‘.csv’ são descritos no apêndice B. Nos apêndices A e B temos também o detalhamento dos valores utilizados para a simulação.

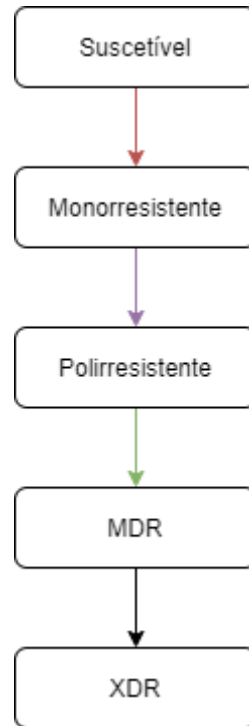
Figura 2 – Modelo operacional baseado em agentes



Fonte: Autoria própria.

O fluxo para aquisição de resistência com o abandono ou falência do tratamento da TB utilizado no modelo é o descrito na Figura 3.

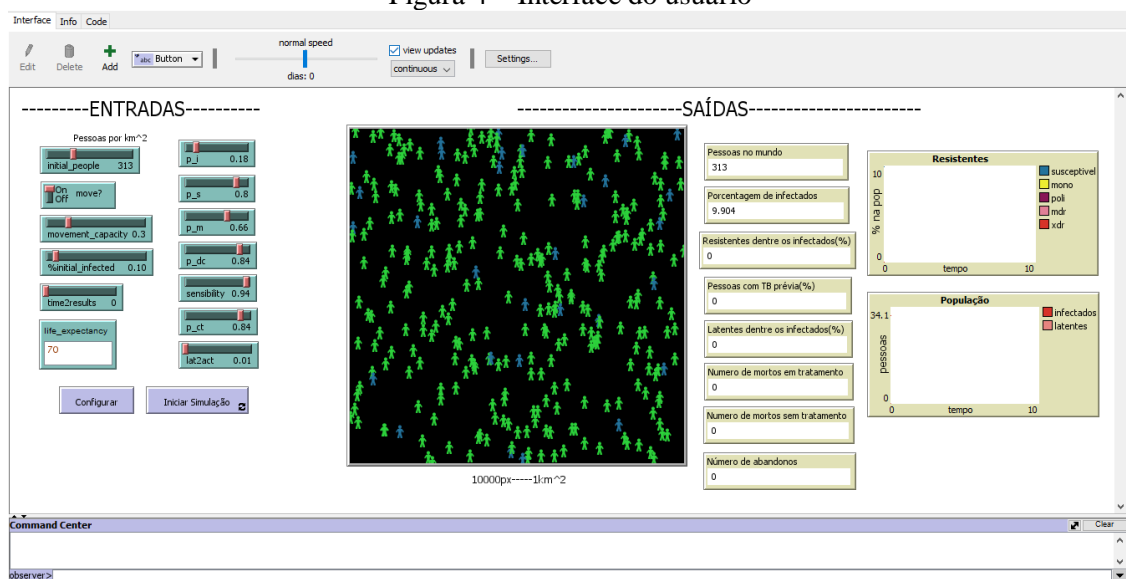
Figura 3 – Descrição do fluxo de resistência



Fonte: Própria, baseada nos níveis de resistência definidos pela OMS (WHO, 2009).

Na figura 4, temos a imagem completa da interface do usuário por onde ele consegue alterar as variáveis do modelo, iniciar a simulação e acompanhar o andamento.

Figura 4 – Interface do usuário



Fonte: Autoria própria, gerada com o software NetLogo.

Na figura 5, demos um zoom na interface de entradas do usuário, sendo melhor descritas e com seus valores possíveis abaixo:

initial_people (1-1000) - Quantidade de indivíduos no mundo

move? (on/off) - Define se os indivíduos têm a capacidade de mover ou não

movement_capacity (0.1-1) - O quanto os indivíduos irão se movimentar no mundo

%initial_infected (0-1) - Porcentagem (em decimal) de infectados no início da simulação

time2results (0-30) - tempo (em dias) para liberação do exame

life_expectancy (número inteiro) - idade máxima dos indivíduos

p_i (0-1) - Probabilidade de infectar

p_s (0-1) - Probabilidade de apresentar sintomas

p_m (0-1) - Probabilidade de procurar serviço de saúde

p_dc (0-1) - Probabilidade de diagnóstico correto

sensibility (0-1) - Sensibilidade do teste diagnóstico

p_ct (0-1) - Probabilidade de começar o tratamento

lat2act (0-1) - Probabilidade de a TB latente se tornar ativa

Em Configurar ele confirma todos os últimos valores de variáveis e Iniciar Simulação começa a simular com as variáveis configuradas

Figura 5 – Interface do usuário (Entradas)

-----ENTRADAS-----

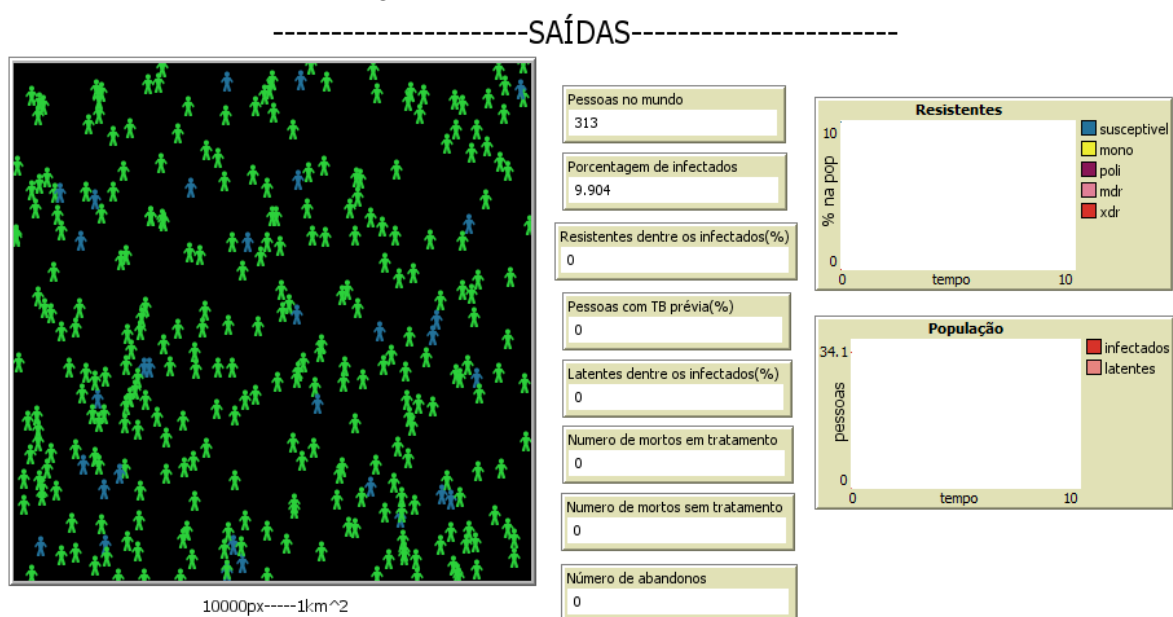
Pessoas por km²

initial_people 313	p_i 0.18
On move? Off	p_s 0.8
movement_capacity 0.3	p_m 0.66
%initial_infected 0.10	p_dc 0.84
time2results 0	sensibility 0.94
life_expectancy 70	p_ct 0.84
	lat2act 0.01

Fonte: Autoria própria, gerada com o software NetLogo.

Na figura 6, explicitamos as saídas do modelo. Primeiro, o “mundo” do NetLogo com os indivíduos, suas movimentações e cores baseadas no estado (descritas no gráfico Resistentes); depois, números que refletem a situação atual da sociedade e, por último, os gráficos com histórico de toda a simulação atual.

Figura 6 – Interface do usuário (Saídas)



Fonte: Autoria própria, gerada com o software NetLogo.

3.2.1 Funções do sistema e descrição da entidade indivíduos

Descrição de entidade

A entidade da simulação é o indivíduo, que irá interagir com outros e dar prosseguimento na cadeia diagnóstica da TB. Seus atributos são descritos na tabela 2.

Tabela 2 – Atributos da entidade

Nome	Descrição
infected?	Demonstra se o indivíduo está ou não infectado e se é latente ou ativo.
drc?	Nível de resistência do indivíduo. De acordo com a Figura 3.
stage	Estágio em que o indivíduo se encontra. Descrito na Tabela 3.
previous_tb	Informa se o indivíduo já teve TB em algum momento da vida.
treat_days	Quantos dias em tratamento
treat_complete_ticks	Dias totais de tratamento. Para simplificar, foram considerados 6 meses para todos os indivíduos.
age	Idade do indivíduo
time_in_lab	Tempo que a amostra está no laboratório

Fonte: Autoria própria.

A tabela 3 descreve os estágios que os agentes podem assumir durante a simulação do modelo.

Tabela 3 – Estágios individuais dos agentes

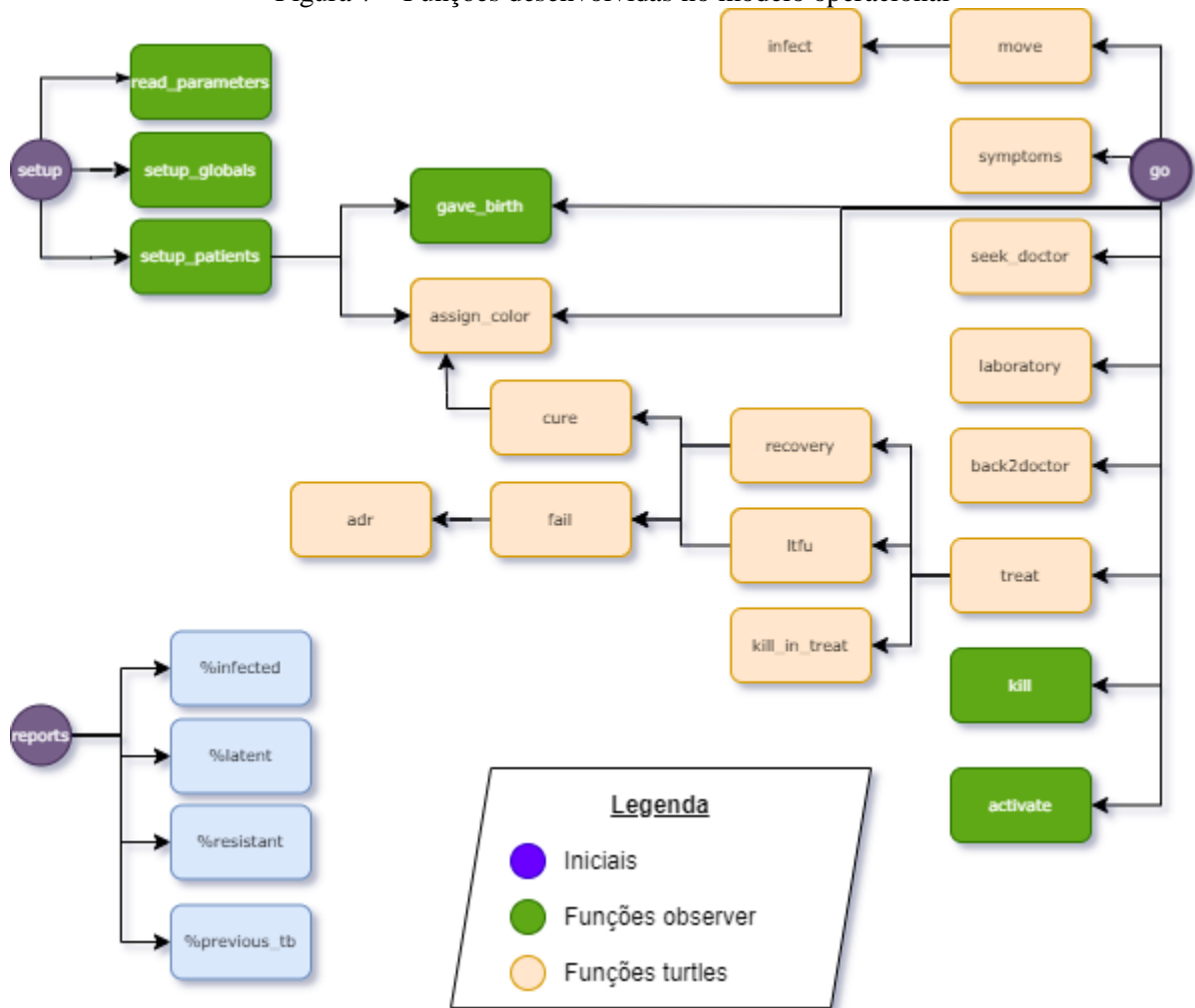
Estágio	Descrição
0	Ainda não foi contaminado
1	Infectado
2	Sintomático
3	Procurando um(a) médico(a)
4	Aguardando exames
5	Resultado em mãos
6	Em tratamento

Fonte: Autoria própria.

Funções do sistema

Abaixo, na figura 7, foi feito um fluxograma com todas as funções desenvolvidas para a simulação do modelo operacional e suas interrelações. Mais abaixo temos a descrição de cada uma delas.

Figura 7 – Funções desenvolvidas no modelo operacional



Fonte: Autoria própria.

Funções observer

São as funções executadas por um observador fora da simulação. É um dos agentes do NetLogo.

`read_parameters` - importa os parâmetros do arquivo '.csv' para variáveis globais dentro do código.

`setup_globals` - inicializa variáveis globais (variáveis que podem ser utilizadas por diversas funções dentro do código).

`setup_patients` - inicializa os indivíduos no mundo.

`gave_birth` - cria indivíduos novos no mundo. A quantidade é determinada pelo programador.

kill - destrói indivíduos que passaram da expectativa de vida e, através de uma probabilidade, os sintomáticos (apenas estes, porque terão maiores chances de morrer os que não buscam tratamento)

activate - ativa pacientes com TB latente

Funções turtles

Funções executadas com cada uma das turtles, i.e. cada um dos indivíduos.

move - movimenta os indivíduos pelo mundo e viabiliza a infecção.

infect - infecta o indivíduo.

symptoms - Dada uma probabilidade, o indivíduo começa a sentir os sintomas da doença.

seek_doctor - Dada uma probabilidade, o indivíduo procura o médico e, dada outra probabilidade, o médico sugere o diagnóstico de TB.

laboratory - Indivíduos no estágio 5 têm seus exames sendo processados pelo laboratório.

back2doctor - Exames liberados. Dada a sensibilidade do exame, o diagnóstico pode ter sido feito corretamente ou não. Dada uma probabilidade, o indivíduo com diagnóstico correto pode começar ou não o tratamento.

treat - Decorrer do tratamento do indivíduo. Probabilidade de morte durante o tratamento ou abandono.

recovery - Fim do tratamento. Desfecho de cura ou falência.

ltfu - Leva em consideração a probabilidade de o indivíduo abandonar o tratamento.

kill_in_treat - Leva em consideração a probabilidade de o indivíduo morrer durante o tratamento.

cure - Configura o estado do paciente para situação de cura.

fail - Configura o estado do paciente para situação de falência do tratamento.

adr - Leva em consideração a probabilidade de o indivíduo evoluir na resistência aos medicamentos.

assign_color - configura as cores corretas dos indivíduos no mundo, dada sua condição atual.

Reports

Report é utilizado para retornar, ou reportar, um valor de dentro do código.

%infected - Retorna a porcentagem de infectados dentro do mundo

%latent - Retorna a porcentagem de indivíduos latentes dentre os infectados

%resistant - Retorna a porcentagem de resistentes dentre os infectados

%previous_tb - Retorna o número de indivíduos com TB prévia, não necessariamente com recidiva.

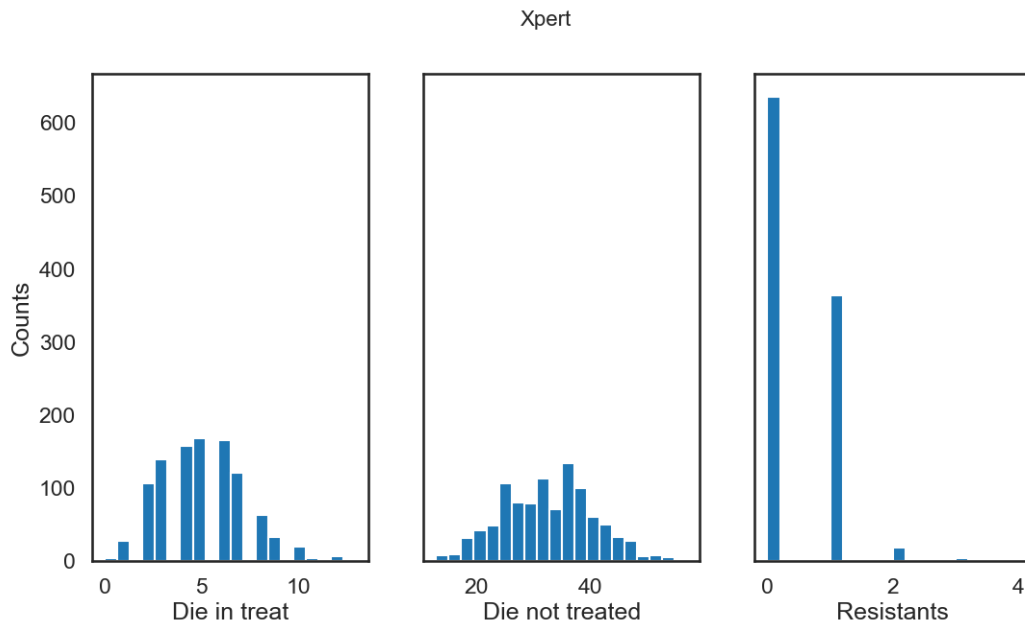
3.3 Análise dos resultados

Foi feita uma análise de sensibilidade através da biblioteca SALib do Python, rodando automaticamente o modelo pela biblioteca pyNetLogo.

A fim de obtermos resultados em um tempo aceitável, foi escolhido um n(tamanho de amostra base) de 64 (KWAKKEL, 2018), totalizando 1024 amostras de um modelo que parte do ponto zero (313 pessoas, 10% de infectados) e avança até um ano nas configurações indicadas, com seis variáveis na análise de sensibilidade. Todas as variáveis e parâmetros são detalhados nos apêndices A e B. Além das seis variáveis do modelo, ainda variamos a semente do NetLogo (1-100000), para trazer mais aleatoriedade para a simulação.

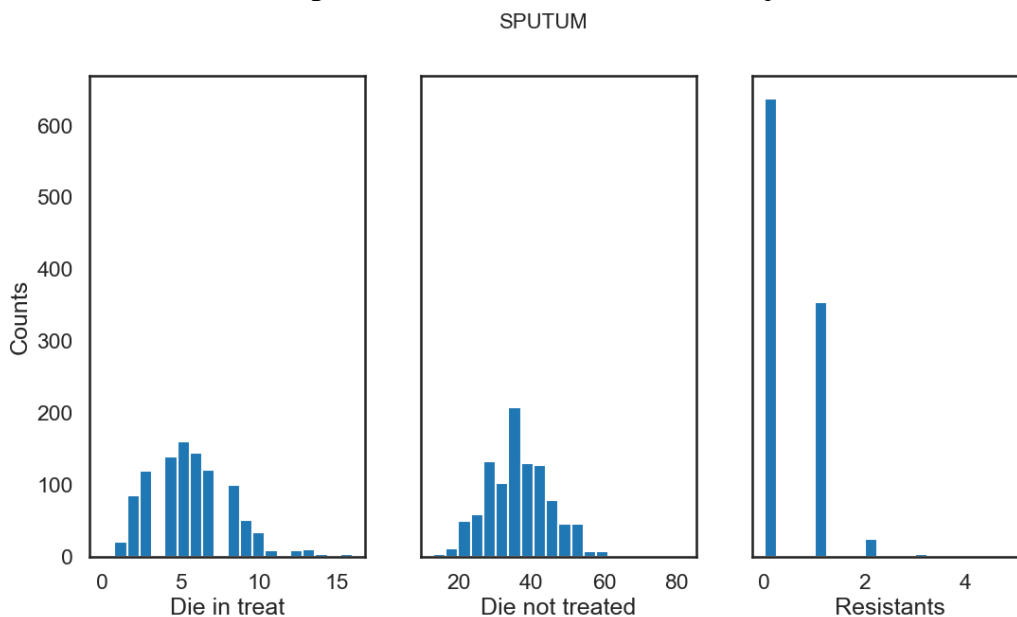
Os resultados estão ilustrados nas figuras 8, 9 e 10, sendo na figura 8 o resultado tendo como exame diagnóstico o Xpert; na figura 9, a baciloscopia e na figura 10, o NGS. As sensibilidades (probabilidade de resultado positivo em quem realmente possui a condição) utilizadas em cada exame diagnóstico (Apêndice A) são: Xpert - 0.9118, Baciloscopia - 0.6, NGS - 1.

Figura 8 – Gráfico resultante - XPert



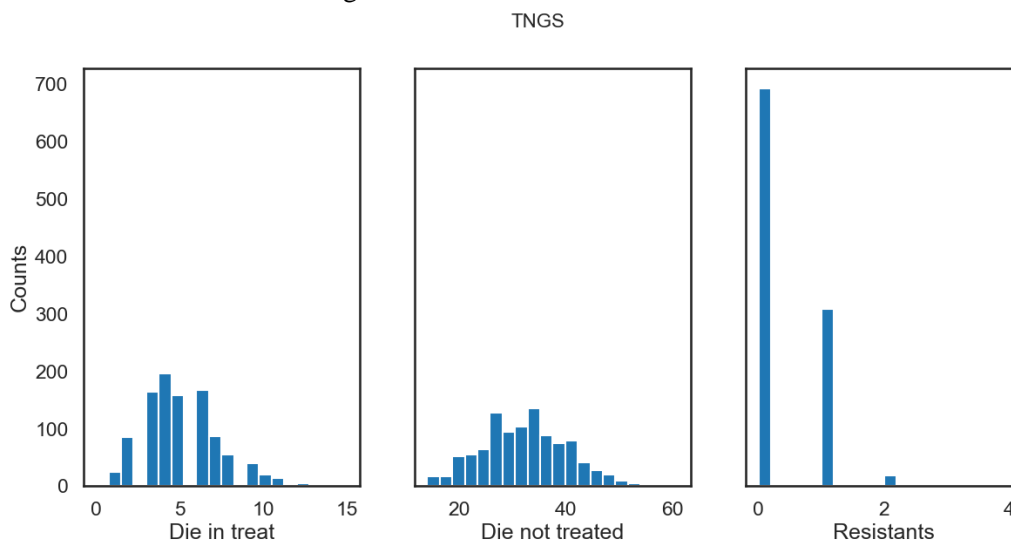
Fonte: Autoria própria.

Figura 9 – Gráfico resultante - Baciloscopia



Fonte: Autoria própria.

Figura 10 – Gráfico resultante - NGS



Fonte: Autoria própria.

Podemos observar que os gráficos do Xpert e do NGS são muito similares, embora o número de mortes sem tratamento no NGS foram menos expressivos, principalmente cerca de 40 mortes. Já a baciloscopia teve um desempenho muito inferior aos dois outros exames nesta variável.

3.4 Validação

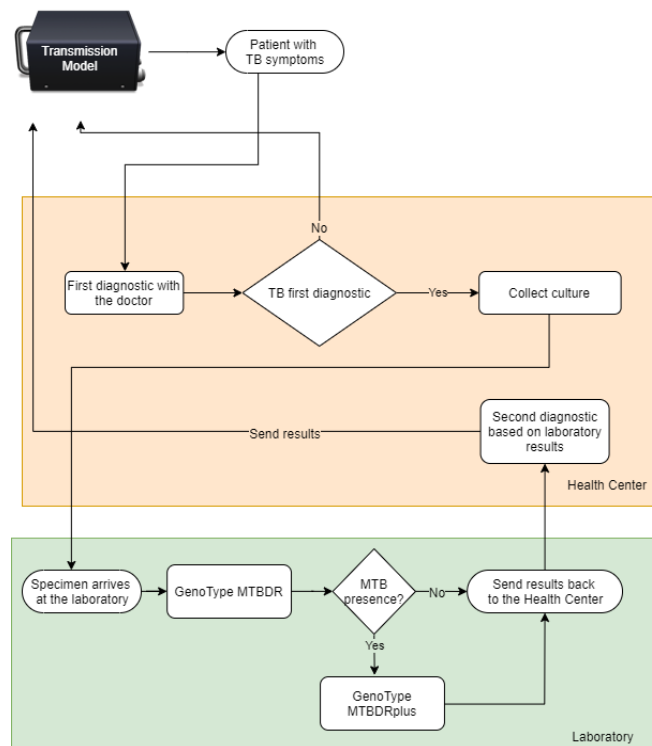
Há estudos em que é descrito maior sensibilidade do Xpert em relação a baciloscopia (UMAIR; SIDDIQUI; FARROQ, 2020), assim como o NGS é superior ao Xpert e a baciloscopia (CHEN; SUN; HE, 2020), o que ratifica os resultados encontrados por esse estudo, indicando a validade do modelo aqui apresentado.

Em Salje et al. (2014), concluem que o modo de implementação da ferramenta diagnóstica no sistema de saúde local, fragmentado e complexo, influencia o resultado na cascata diagnóstica da TB. Não podemos chegar a mesma conclusão com nossos resultados, pois não foi levado em consideração esse mesmo fator de complexidade na implementação da ferramenta diagnóstica.

Um modelo operacional similar ao descrito ao nosso foi proposto, foi aceito para publicação e publicado no jornal *Procedia Computer Science* de 2020. O nome é *Operational modeling for testing diagnostic tools impact on tuberculosis diagnostic cascade: A model design*. A diferença está na forma de modelagem, foi utilizada uma abordagem determinística em vez de estocástica, e na aplicação, que foi restrita ao Line Probe Assay (LPA), em vez de ser genérico para qualquer ferramenta diagnóstica (COSTA, 2020b).

A seguir, na figura 11, temos o fluxograma proposto no artigo para a simulação.

Figura 11 – Fluxograma do modelo operacional determinístico



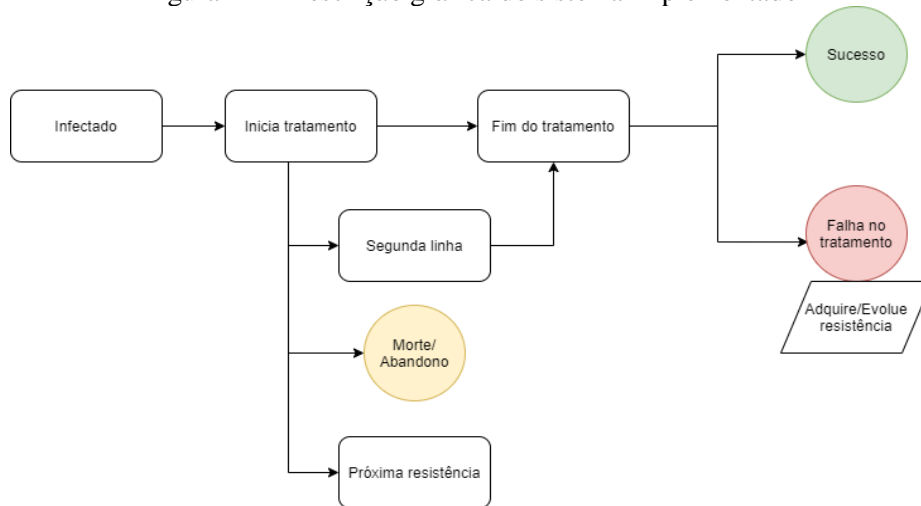
Fonte: Costa (2020b).

O modelo não chegou a ser implementado, apenas desenhado para futuros trabalhos. Também neste artigo foi citado o modelo de transmissão que será descrito na próxima seção.

3.5 Modelo de transmissão baseado em Sharma (2017)

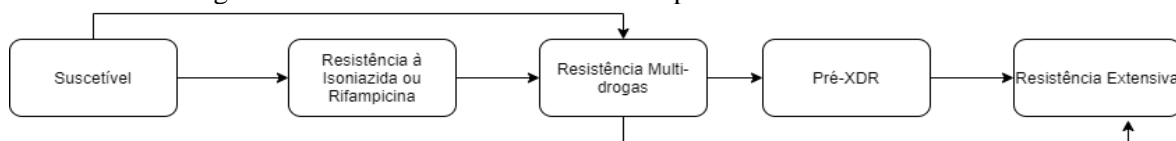
Abaixo podemos observar em forma de fluxograma (Figuras 12 e 13) como o modelo de transmissão baseado em Sharma (2017) foi desenvolvido. Na primeira imagem, descreve-se a cadeia de transmissão implementada e, na segunda, os níveis de resistência aos fármacos e como se evolui de uma para a outra.

Figura 12 – Descrição gráfica do sistema implementado



Fonte: Autoria própria.

Figura 13 – Fluxo de resistência adotado pelo modelo de transmissão

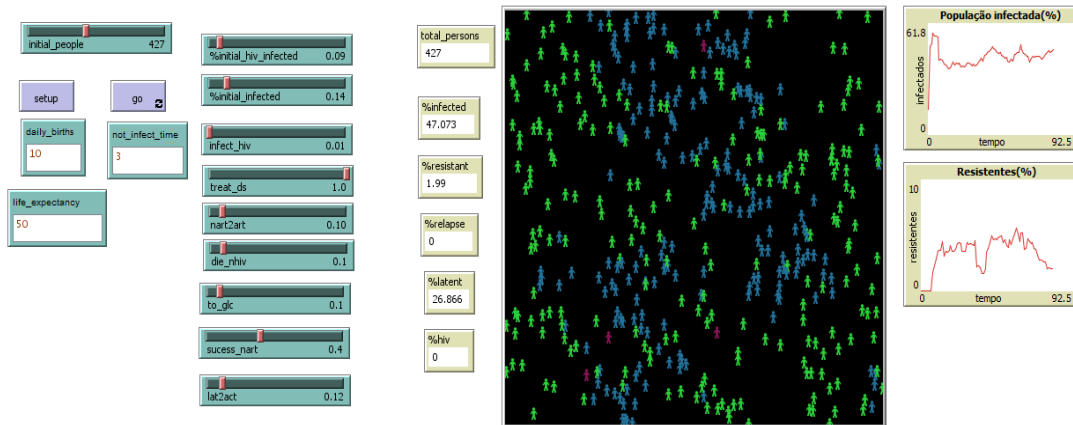


Fonte: Sharma (2017).

Variáveis e Parâmetros de entrada do sistema

O modelo possui uma tela de interação com o usuário baseada na figura 14. Ele pode inserir as variáveis da tabela 4 e verificar o comportamento do sistema. Além disso, o programa requisitará mais alguns parâmetros descritos no apêndice C através de um arquivo “*.csv”.

Figura 14 – Tela de interação com o usuário – Modelo de Transmissão



Fonte: Autoria própria. Gerada com o software NetLogo. As palavras serão mais visíveis nas figuras 15 e 16, em que as entradas e saídas serão explicadas. Esta imagem mostra apenas a disposição dos elementos.

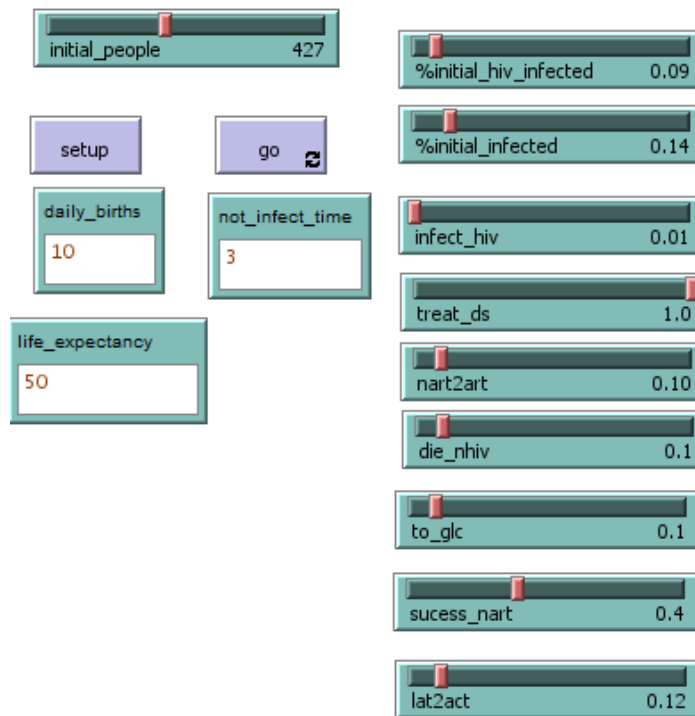
Tabela 4 – Variáveis de entrada do modelo

Variável	Descrição	Valores
infected?	Tipo de infecção da TB	0, se susceptível 1, se latente 2, se ativa
drc?	Estágio de resistência	0, paciente não infectado 1, susceptível às drogas 2, resistência à rifampicina OU isoniazida 3, MDR 4, pre-XDR 5, XDR
hiv?	Se o paciente vive com HIV	true, se o paciente tem HIV confirmada false, caso contrário
previous_tb	Se o paciente já foi diagnosticado anteriormente com TB	true, se sim false, caso contrário
treat?	Se o paciente escolhe fazer o tratamento	true, o paciente irá iniciar o tratamento false, caso contrário
art?	Dado que o paciente vive com HIV, informa se ele faz o tratamento antirretroviral (ART)	true, o paciente faz o ART false, caso contrário

Fonte: Autoria própria.

A figura 15 demonstra de forma mais detalhada as entradas do modelo de transmissão.

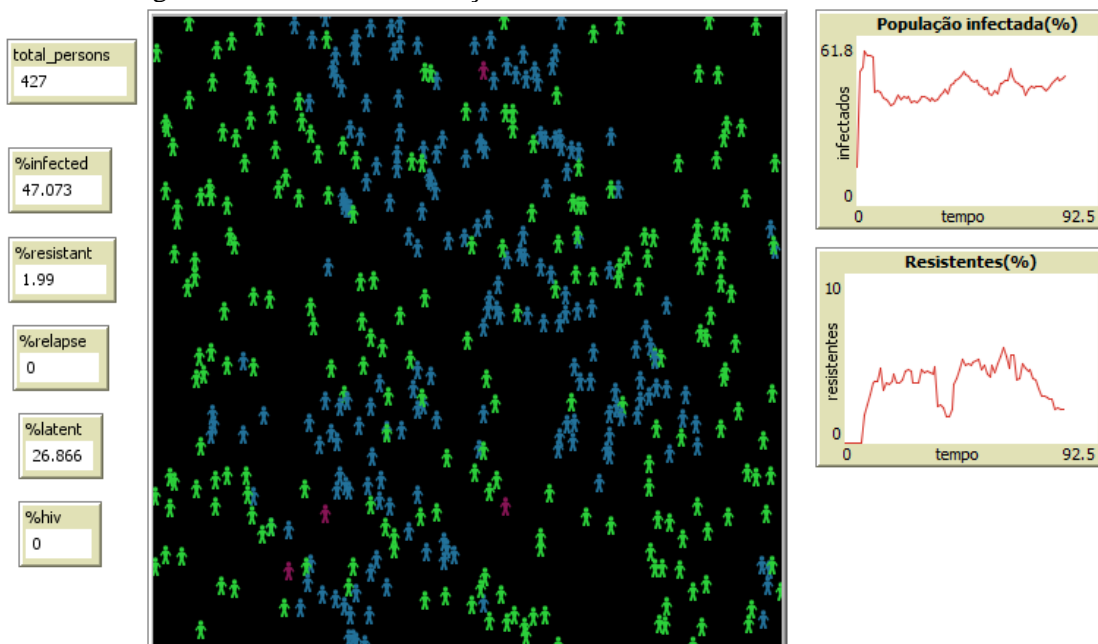
Figura 15 – Entradas das variáveis – Modelo de Transmissão



Fonte: Autoria própria. Gerada com o software NetLogo.

Na figura 16, podemos visualizar as formas de saída resultantes da simulação.

Figura 16 – Saídas da simulação da cadeia de transmissão da tuberculose



Fonte: Autoria própria, gerada com o software NetLogo.

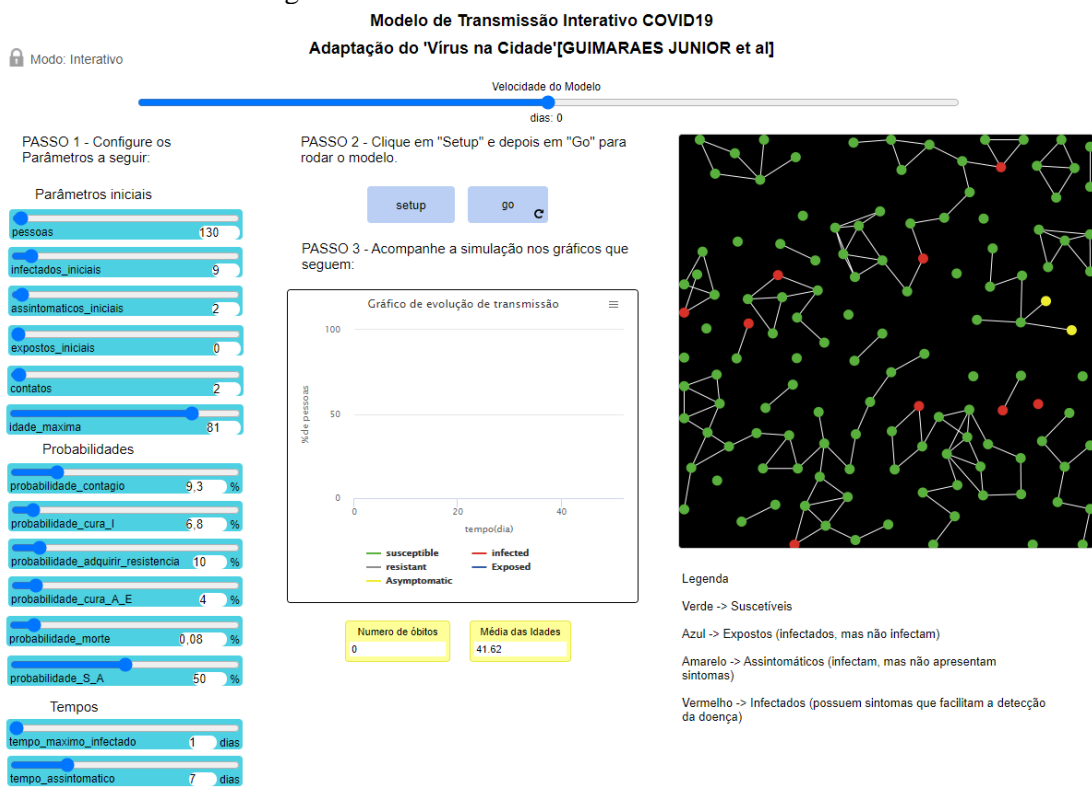
Podemos então acompanhar o status da população por meio das porcentagens, ter uma noção visual pelo gráfico de indivíduos, além dos gráficos de evolução da epidemia.

3.6 Modelo de simulação de espalhamento do SARS-Cov-2

Durante a chegada da pandemia no Brasil, foi desenvolvido um modelo interativo baseado em grafos para avaliar tendências de evolução da doença dados os parâmetros solicitados (COSTA, 2020a). O link de acesso se encontra nas referências e a Figura 17 ilustra o modelo, disponível via web para todos.

O modelo foi desenvolvido explorando o conceito de links do Netlogo, que pode também ser utilizado para o modelo operacional em trabalhos futuros.

Figura 17 – Modelo de Transmissão da COVID19



Fonte: Costa (2020a).

4 OUTROS ENVOLVIMENTOS

Durante o curso de Mestrado foram desenvolvidos trabalhos adicionais que serão arrolados a seguir.

4.1 Co-autoria do VDOT - Sistema de telemonitoramento de pessoas acometidas de tuberculose

A terapia diretamente observada (TDO) melhora a adesão e os desfechos para pessoas em tratamento de tuberculose (TB). No entanto, o TDO requer visitas frequentes e tempo dos profissionais de saúde, os quais estão em alta demanda, especialmente com o advento da pandemia de Covid-19. Com o objetivo de favorecer o distanciamento físico imposto pela pandemia e diminuir custo e demanda de consultas presenciais do TDO, foi criado o VDOT - plataforma de telecuidado de pessoas acometidas por TB (LINARDO, COSTA, SANTOS, 2020). O VDOT está em uso na cidade de Ribeirão Preto/SP produzindo resultados promissores, compatíveis com os encontrados na literatura internacional.

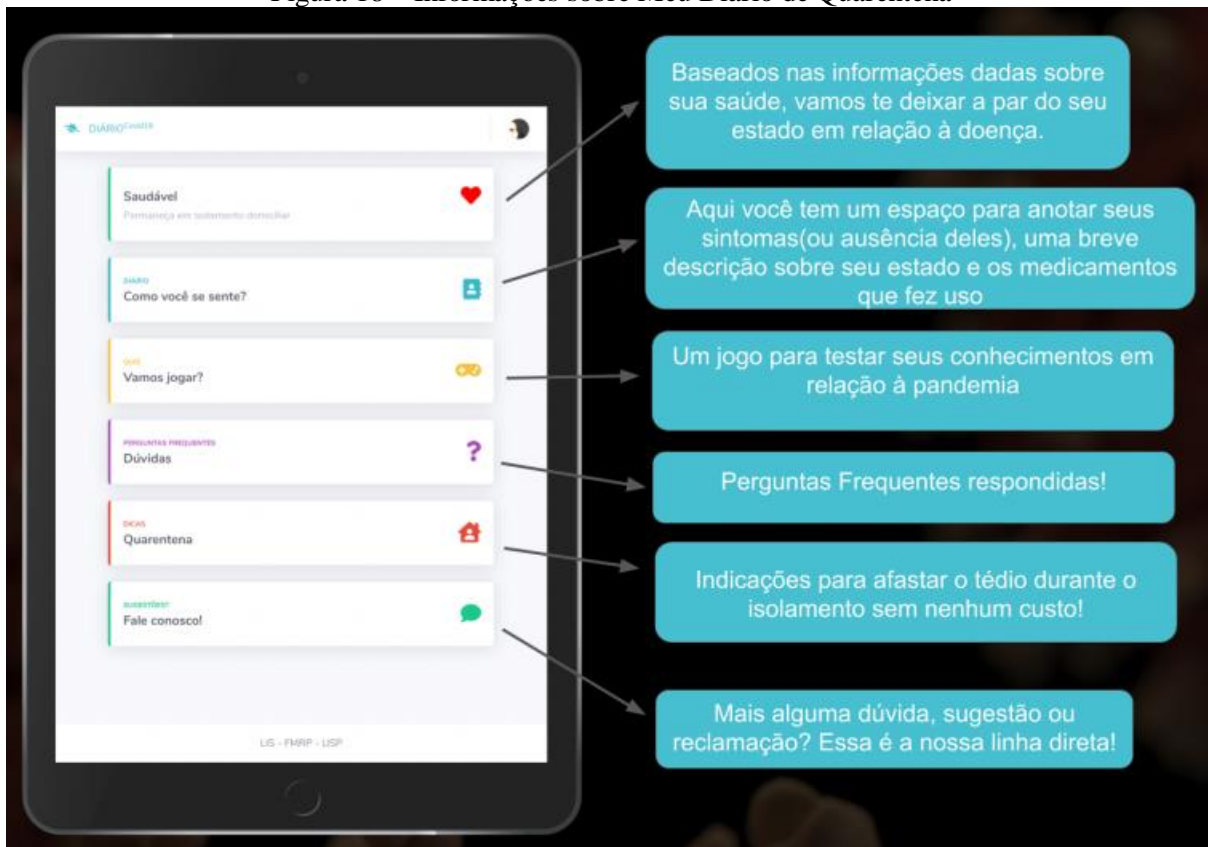
Em 2020, considerando os meses de maio a dezembro, quando começamos a ter desfechos de pessoas em acompanhamento pelo sistema, tivemos um resultado de 43% de redução no número de visitas e 0% de abandono no Centro de Referências em Especialidades Central. Ao fim do ano, já estávamos implantados em todas as unidades básicas que realizam o tratamento diretamente observado na cidade de Ribeirão Preto.

Em 2021, o VDOT foi selecionado pelo Ministério da Saúde e pela OMS para compor um report com as melhores iniciativas mundiais de combate à tuberculose no contexto da pandemia da Covid-19 (GREPI, 2021).

4.2 Co-autoria do Meu diário de Quarentena

Também no contexto da pandemia, foi desenvolvido um aplicativo: Meu diário de Quarentena (ALVES et al, 2020), disponível na PlayStore, para autocuidado durante a quarentena. Além de possibilitar acompanhamento de sintomas e instruir a pessoa baseado na condição informada por ela, é disponibilizado um quiz para educação em saúde e dicas para entretenimento em casa, sozinho ou em família. Vide Figura 18.

Figura 18 – Informações sobre Meu Diário de Quarentena



Fonte: Santos et al. (2021).

5 CONCLUSÕES

Seguindo os objetivos propostos, foi realizada uma análise bibliográfica das publicações relacionadas com o projeto, e levantamento das variáveis e parâmetros dentro da literatura. Também são apresentados nos resultados os primeiros modelos que foram desenvolvidos para familiarização com o tema.

O principal resultado deste trabalho foi o desenvolvimento de um modelo operacional baseado em agentes que simule o sistema de transmissão e tratamento da TB no Brasil, levando em conta as ferramentas de diagnóstico e seu impacto na incidência da doença no país. Além disso, o modelo operacional que desenvolvemos leva em conta os exames diagnósticos de baciloscopia, Xpert MTB RIF e Next Generation Sequencing considerando tempo e sensibilidade específicos de cada teste. Esse modelo passou pelo teste de validação quando, com a parametrização buscada em literatura, confirmou os resultados esperados.

Por fim, método proposto para este estudo mostrou-se bastante satisfatório, considerando a curva de aprendizado e entendendo que o tempo para a execução da pesquisa é limitado, conseguimos cumprir com os objetivos propostos, além de trabalhar questões marginais que não deixaram de ser pertinentes à nossa investigação. Acima de tudo, conseguimos obter resultados de acordo com a tendência esperada considerando os trabalhos da literatura.

6 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Primeiramente sugere-se atualizar os dados com bases reais para comparação de diferentes cenários, por exemplo em alguns países. Depois, refinar a análise de sensibilidade com mais amostras e outros parâmetros (Apêndices B e C), pois é sabido que alguns desses parâmetros são controversos. Para isso, recomenda-se utilizar técnicas para otimização no Netlogo.

Devido à proximidade gerada com o aumento da população em uma simulação real no mundo limitado do Netlogo, faz-se necessário utilizar o conceito de links abordado no modelo da Covid19 apresentado anteriormente.

Para uma simulação com muitos indivíduos (população em quantidade real), recomenda-se utilizar outra ferramenta, visto que o NetLogo é para fins didáticos, pouco otimizado. Sabe-se que existe outra plataforma, a biblioteca Mesa do Python, que pode cumprir esta função, pois esta linguagem é conhecida pela sua rapidez e eficiência. Com isto, será possível aumentar o número de variáveis no modelo.

As variáveis que não foram consideradas no modelo a fim de simplificação foram: populações mais vulneráveis à infecção por TB (HIV, imunossuprimidos, crianças de < 5 anos) e eficiência da fase diagnóstica entre os setores público e privado. Além disso, a variável de probabilidade de começar o tratamento ainda pode ser substituída pelo abandono primário (~10%), em vez de ser modificada na análise de sensibilidade.

Por último, o método de validação pode ainda ser refinado com dados de bancos reais. Por exemplo, podemos configurar a população inicial com dados de cinco anos atrás e rodar a simulação por cinco anos, conferindo com os dados atuais. Este método demanda muito tempo de desenvolvimento, processamento e uma ferramenta melhor otimizada, o que não era hábil de ser feito e fugia do escopo de um mestrado, podendo ser implementado a nível de doutorado.

REFERÊNCIAS

- ALVES, D.; GAGLIARDI, H. F. **Técnicas de modelagem de processos epidêmicos e evolucionários**. São Carlos: SBMAC, 2006. (Notas em Matemática Aplicada, v. 26).
- ALVES, D. et al. **Meu diário de quarentena**. Depositante: Luiz Ricardo Albano dos Santos. BR 51 2020 002254 5. Depósito: 20 out. 2020. Concessão: 27 out. 2020.
- BANKS, J.; BLUNDELL, R.; TANNER, S. Is There a retirement-savings puzzle?. **The American Economic Review**, v. 88, n. 4, p. 769-788, 1998.
- BADMUS, O.; CAMORLINGA, S.; SIMPSON, O. Poverty and the emergence of tuberculosis: an agent-based modelling approach. *In*: IEEE EMBS INTERNATIONAL CONFERENCE ON BIOMEDICAL AND HEALTH INFORMATICS, 3., 2016, Las Vegas. **Proceedings [...]**. Piscataway: IEEE, 2016.
- BISHAI, J. D.; BISHAI, W. R.; BISHAI, D. M. Heightened vulnerability to MDR-TB epidemics after controlling drug-susceptible TB. **PLoS ONE**, v. 5, n. 9, p. 1–11, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Tuberculose - diagnóstico laboratorial - baciloscopia**. 2005. Disponível em: https://telelab.aids.gov.br/moodle/pluginfile.php/22142/mod_resource/content/1/manualTuberculose.pdf. Acesso em: 24 jul. 2020.
- CENTRO DE INFORMAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O BRASIL. **Transformando nosso mundo: a agenda 2030 para o desenvolvimento sustentável**. 2015. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/wp-content/uploads/2015/10/agenda2030-pt-br.pdf>. Acesso em: 24 jul. 2020.
- CHEN, P.; SUN, W.; HE, Y. Comparison of metagenomic next-generation sequencing technology, culture and GeneXpert MTB/RIF assay in the diagnosis of tuberculosis. **Journal of Thoracic Disease**, v.12, n.8, p. 4014–4024, 2020.
- COMPUTATIONAL SOCIAL SCIENCE POST. **PyNetlogo tutorial**. 2020. Disponível em: <https://youngjoon5.github.io/post-01.html>. Acesso em: 18 abr. 2021.
- COSTA, L. M. A. et al. **Modelo de transmissão interativo COVID19**. 2020a. Disponível em: https://ciis.fmrp.usp.br/models/modelo_interativo_usp.html. Acesso em: 24 jul. 2020.
- COSTA, L. M. A. et al. Operational modeling for testing diagnostic tools impact on tuberculosis diagnostic cascade: a model design. **Procedia Computer Science**, v.181, p.650-657, 2020b.
- DUNBAR, R. et al. Operational modelling: the mechanisms influencing TB diagnostic yield in an Xpert MTB RIF base algorithm. **The International Journal Tuberculosis and Lung Disease**, v. 21, n. 4, p. 381-388, 2017.

ESPINDOLA, A. L. et al. An Agent-based computational model of the spread of tuberculosis. **Journal of Statistical Mechanics: theory and experiment**, May 2011. DOI: 10.1088/1742-5468/2011/05/P05003.

ESPINDOLA, A. L. et al. 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**, v. 23, n. 6, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1142/S0129183112500465>.

FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA DOURADO. **Um novo teste para tuberculose**. 2012. Disponível em: http://www.fmt.am.gov.br/layout2011/diversos/XPert%20Word_22Fev2012.pdf. Acesso em: 24 jul. 2020.

GRACIANI RODRIGUES, C. C.; ESPÍNDOLA, A. L.; PENNA, T. J. P. An agent-based computational model for tuberculosis spreading on age-structured populations. **Physica A: statistical mechanics and its applications**, v. 428, p. 52–59, 2015.

GREPI, G. Aplicativo permite acompanhar tratamento para tuberculose a distância. **Jornal da USP**. Disponível em: <https://jornal.usp.br/universidade/aplicativo-permite-acompanhar-tratamento-para-tuberculose-a-distancia/>. Acesso em: 5 jun. 2021.

KWAKKEL, J. H. **pyNetLogo documentation**. 2018. Disponível em: <https://readthedocs.org/projects/pynetlogo/downloads/pdf/latest/>. Acesso em: 18 abr. 2021.

LATHI, B P. **Signal processing and linear systems**. Berkeley: Berkeley-Cambridge, 1998.

LINARDO, A. C. M.; COSTA, L. M. A.; SANTOS, L. R. A. VDOT - sistema de telemonitoramento de pessoas acometidas por tuberculose. Depositante: Luiz Ricardo Albano dos Santos. BR 51 2020 002254 5. Depósito: 24 nov. 2020. Concessão: 29 nov. 2020.

MONTANOLA-SALES, C. et al. Modeling tuberculosis in Barcelona. A solution to speed-up agent-based simulations. *In*: WINTER SIMULATION CONFERENCE, 2016, Huntington Beach. **Proceedings [...]**. DOI: 10.1109/WSC.2015.7408254.

MOSEF, Y. **Complex simulation systems**. Ghent: Society of Computer Simulation, 1997.

PARUNAK, V. D. **Practical and industrial applications of agent-based systems**. Computer Science. 1998. Disponível em: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.86.9475&rep=rep1&type=pdf>. Acesso em: 24 jul. 2020.

RAGONNET, R. et al. Profiling mycobacterium tuberculosis transmission and the resulting disease burden in the five highest tuberculosis burden countries. **BMC Medicine**, v. 17, n. 1, p. 208, 2019.

SALJE, H. et al. The Importance of implementation strategy in scaling up xpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculosis in the indian health-care system: a transmission model. *Plos Medicine*, v. 11, n.7. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001674.

SANTOS, L. R. A. et al. **Meu diário de quarentena**. Disponível em: <https://ciis.fmrp.usp.br/covid19/diario-de-quarentena/>. Acesso em: 8 jun. 2021.

SHARMA, A. Estimating the future burden of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in India, the Philippines, Russia, and South Africa: a mathematical modelling study. **Lancet Infectious Diseases**. v. 17, n. 7, p. 707-715, 2017.

SCHRIBER, T. J. **Simulation using GPSS**. Nova Jersey: Wiley, 1974.

SILVA, J. B. Tuberculose: guia de vigilância epidemiológica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 30, p. S57-S86, 2004.

SRINIDHI, D.; SUJATHA, N. Genetic markers, genotyping methods & next generation sequencing in Mycobacterium tuberculosis. **Indian Journal of Medical Research**, v. 141, n. 6, p. 761-774, 2015.

TUITE, A. R. et al. Stochastic agent-based modeling of tuberculosis in Canadian Indigenous communities. **BMC Public Health**, v. 17, n. 1, p. 73, 2017.

UMAIR, M.; SIDDIQUI, S.; FAROOQ, M. Diagnostic accuracy of sputum microscopy in comparison with GeneXpert in pulmonary tuberculosis. **Cureus**, v. 12, n. 11, 2020. DOI: 10.7759/cureus.11383.

WILENSKY, U. **NetLogo**. 2016. Disponível em: <https://ccl.northwestern.edu/netlogo/>. Acesso em: 24 jul. 2020.

WILENSKY, U.; RAND, B. **An Introduction to agent-based modeling**. Londres: MIT, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Tuberculosis overview**. 2020. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_1. Acesso em: 24 jul. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report**. 2017. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Acesso em: 10 Aug. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Manual de diagnóstico e tratamento de tuberculose resistente e multi-droga resistente**. Mozambique: [s. n.], 2009. Disponível em: https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/mozambique_tb2.pdf. Acesso em: 24 jul. 2020.

YANG, C; WILENSKY, U. **NetLogo epiDEM basic model**. 2011. Disponível em: <https://ccl.northwestern.edu/netlogo/models/epiDEMBasic>. Acesso em: 24 jul. 2020.

APÊNDICE A – Variáveis da interface do modelo operacional

Descrição	Nome da variável	Valores utilizados
Probabilidade de infecção	p_i*	0.01-0.3
Probabilidade de desenvolver sintomas	p_s*	0.7-1
Probabilidade de um indivíduo que tem sintomas de ir ao médico	p_m*	0.3-1
Probabilidade de dar um diagnóstico correto	p_dc*	0.4-1
Sensibilidade da ferramenta diagnóstica	sensibility	Xpert - 0.9118 ¹ Baciloscopia - 0.6 ² NGS - 1 ³
Probabilidade de começar um tratamento	p_ct*	0.6-1
Atribui ao indivíduo a capacidade de se movimentar pelo mundo	move?	On
Capacidade de movimento pelo mundo	movement_capacity*	0.1-0.4
time2results	Tempo em dias para liberação do resultado do exame	Xpert - 0 ¹ Baciloscopia - 1 ² NGS - 0 ³
No modelo, será considerada como a idade máxima dos agentes	life_expectancy	70
Pessoas dentro do mundo	initial_people	313
Porcentagem inicial de infectados	%initial_infected	0.1
Probabilidade de um indivíduo latente ter a doença ativada	lat2act	0.1

Fonte – Própria. Valores inseridos na interface com o usuário. *Variáveis consideradas na análise de sensibilidade. Valores extras retirados dos artigos do Sharma.

¹<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7359684/>.

²<https://redetb.org.br/diagnostico/>.

³https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-47572019000200197.

APÊNDICE B – Parâmetros de entrada pelo arquivo ‘.csv’ do modelo operacional

Descrição	Nome da variável	Valores
Probabilidade de evoluir de susceptível para monorresistente	ds2mono	0.146
Probabilidade de evoluir de monorresistente para polirresistente	mono2poli	0.540
Probabilidade de evoluir de polirresistente para multidrogas resistente	poli2mdr	0.54
Probabilidade de evoluir de multidrogas resistente para resistência extensiva	mdr2xdr	0.033
Probabilidade de morrer sendo susceptível	die_ds	0.044
Probabilidade de morrer sendo monorresistente	die_mono	0.085
Probabilidade de morrer sendo polirresistente	die_poli	0.085
Probabilidade de morrer sendo multidrogas resistente	die_mdr	0.066
Probabilidade de morrer sendo resistência extensiva	die_xdr	0.117
Probabilidade de morrer sem tratamento	die_not_treat	0.77
Probabilidade de infectar com TB ativa	infect_act	0.044
Probabilidade de abandonar sendo susceptível	ltfu_ds	0.035
Probabilidade de abandonar sendo monorresistente	ltfu_mono	0.035
Probabilidade de abandonar sendo polirresistente	ltfu_poli	0.2
Probabilidade de abandonar sendo multidrogas resistente	ltfu_mdr	0.2
Probabilidade de abandonar sendo resistência extensiva	ltfu_xdr	0.165
Probabilidade de cura sendo susceptível	sucess_ds	0.830
Probabilidade de cura sendo monorresistente	sucess_mono	0.748
Probabilidade de cura sendo polirresistente	sucess_poli	0.612
Probabilidade de cura sendo multidrogas resistente	sucess_mdr	0.612
Probabilidade de cura sendo resistência extensiva	sucess_xdr	0.460
Probabilidade de cura sendo TB recidiva	sucess_previous_tb	0.9
Número de vizinhos que irão interferir para adquirir a infecção	n_neighbors	2

Fonte – Própria. Valores extraídos dos artigos do Sharma e Salje

APÊNDICE C – Parâmetros de entrada pelo arquivo csv do modelo de transmissão

Descrição	Nome da variável	Valor
Taxa de contato para indivíduos com tuberculose * (<i>Contact rate for individuals with tuberculosis*</i>)	n_neighbors	2.3
Probabilidade de sucesso do tratamento para tuberculose DS *, indivíduos HIV negativos, DOTS * (<i>Probability of treatment success for DS* tuberculosis, HIV-negative individuals, DOTS *</i>)	sucess_ds	0.79
Probabilidade de sucesso do tratamento para tuberculose DS e tuberculose resistente à INH ou RR, PVHIV em TARV, DOTS * (<i>Probability of treatment success for DS tuberculosis and INH-resistant or RR tuberculosis, PLHIV on ART, DOTS *</i>)	sucess_art	0.66
Probabilidade de morte sem tuberculose, indivíduos HIV negativos * (<i>Probability of death without tuberculosis, HIV-negative individuals*</i>)	die_not_treat	0.63
Probabilidade de sucesso do tratamento para tuberculose resistente a INH ou RR, indivíduos HIV negativos, DOTS * (<i>Probability of treatment success for INH-resistant or RR tuberculosis, HIV-negative individuals, DOTS *</i>)	sucess_inhrr	0.63
Probabilidade de adquirir tuberculose resistente a INH ou RR para tuberculose MDR entre falhas de tratamento * (<i>Probability of ADR from INH-resistant or RR tuberculosis to MDR tuberculosis among treatment failures *</i>)	inhrr2mdr	0.54
Probabilidade de sucesso do tratamento para tuberculose MDR, GLC * (<i>Probability of treatment success for MDR tuberculosis, GLC *</i>)	sucess_mdr_glc	0.5
Taxa efetiva de contato para PVHIV * (<i>Effective contact rate for PLHIV *</i>)	n_neighbors_plhiv	0.5
Probabilidade de adquirir LTBI de caso índice, contato HIV-negativo * (<i>Probability of acquiring LTBI from index case, HIV-negative contact *</i>)	infect_lat	0.47
Probabilidade de morte sem tratamento para tuberculose, PVHIV sem TARV * (<i>Probability of death without tuberculosis treatment, PLHIV not on ART *</i>)	die_plhiv_nart	0.45
Probabilidade de sucesso do tratamento para tuberculose MDR, não GLC * (<i>Probability of treatment success for MDR tuberculosis, non-GLC *</i>)	sucess_mdr	0.45
Probabilidade de sucesso do tratamento para tuberculose pré-XDR, GLC * (<i>Probability of treatment success for pre-XDR tuberculosis, GLC *</i>)	sucess_prexdr_glc	0.42
Probabilidade de morte durante o tratamento para tuberculose XDR, não GLC (*Probability of death during treatment for XDR tuberculosis, non-GLC *)	die_xdr	0.42
Probabilidade de adquirir LTBI do caso índice, contato de PVHIV * (<i>Probability of acquiring LTBI from index case, PLHIV contact *</i>)	infect_lat_plhiv	0.41
Probabilidade de ADR para tuberculose XDR durante o tratamento para tuberculose pré-XDR, não GLC * (<i>Probability of ADR to XDR tuberculosis during treatment for pre-XDR tuberculosis, non-GLC *</i>)	prexdr2xdr	0.28
Probabilidade de RAM de tuberculose DS para tuberculose MDR entre falhas de tratamento *	ds2mdr	0.22

<i>(Probability of ADR from DS tuberculosis to MDR tuberculosis among treatment failures *)</i>		
Probabilidade de sucesso do tratamento para tuberculose XDR, GLC * <i>(Probability of treatment success for XDR tuberculosis, GLC *)</i>	sucess_xdr_glc	0.19
Probabilidade de perda de acompanhamento durante o tratamento para tuberculose MDR, pré-XDR ou XDR, GLC * <i>(Probability of being lost to follow up during treatment for MDR, pre-XDR, or XDR tuberculosis, GLC *)</i>	ltfu_mdr_glc	0.17
Probabilidade de RAM de tuberculose DS para tuberculose resistente a INH ou tuberculose RR entre falhas de tratamento * <i>(Probability of ADR from DS tuberculosis to INH-resistant or RR tuberculosis among treatment failures *)</i>	ds2inhrr	0.15
Probabilidade de sucesso do tratamento para tuberculose pré-XDR, não GLC * <i>(Probability of treatment success for pre-XDR tuberculosis, non-GLC *)</i>	sucess_prexdr	0.13
Probabilidade de perda de acompanhamento durante o tratamento para tuberculose MDR, pré-XDR ou XDR, não GLC * <i>(Probability of being lost to follow up during treatment for MDR, pre-XDR, or XDR tuberculosis, non-GLC *)</i>	ltfu_mdr_dots	0.12
Probabilidade de morte durante o tratamento para tuberculose XDR, GLC * <i>(Probability of death during treatment for XDR tuberculosis, GLC *)</i>	die_xdr_glc	0.12
Probabilidade de morte durante o tratamento para tuberculose pré-XDR, não GLC * <i>(Probability of death during treatment for pre-XDR tuberculosis, non-GLC *)</i>	die_prexdr	0.11
Probabilidade de perda de acompanhamento durante o tratamento para tuberculose DS e resistente à INH ou tuberculose RR, PVHIV * <i>(Probability of being lost to follow-up during treatment for DS tuberculosis and INH-resistant or RR tuberculosis, PLHIV *)</i>	ltfu_ds_plhiv	0.11
Probabilidade de recaída entre indivíduos com tuberculose recuperada espontaneamente em 1,5 anos * <i>(Probability of relapse among individuals with spontaneously recovered tuberculosis in 1.5 years *)</i>	Relapse_1.5years	0.09
Probabilidade de adquirir tuberculose ativa de caso índice, contato de PVHIV * <i>(Probability of acquiring active tuberculosis from index case, PLHIV contact *)</i>	infect_act_plhiv	0.09
Probabilidade de morte durante o tratamento para tuberculose DS e tuberculose resistente a INH ou tuberculose RR, PVHIV em TARV * <i>(Probability of death during treatment for DS tuberculosis and INH-resistant or RR tuberculosis, PLHIV on ART *)</i>	die_ds_plhiv	0.09
Probabilidade de morte, PVHIV sem TARV * <i>(Probability of death, PLHIV not on ART *)</i>	die_hiv_nart	0.08
Probabilidade de morte durante o tratamento para tuberculose MDR, não GLC * <i>(Probability of death during treatment for MDR tuberculosis, non-GLC *)</i>	die_mdr	0.08
Probabilidade de RAM para tuberculose pré-XDR durante o tratamento para tuberculose MDR, não GLC <i>(Probability of ADR to pre-XDR tuberculosis during treatment for MDR</i>	mdr2prexdr	0.07

<i>tuberculosis, non-GLC)</i>		
Probabilidade de morte durante o tratamento para tuberculose MDR, GLC * (<i>Probability of death during treatment for MDR tuberculosis, GLC *</i>)	die_mdr_glc	0.07
Probabilidade de RAM para tuberculose XDR durante o tratamento para tuberculose pré-XDR, GLC * (<i>Probability of ADR to XDR tuberculosis during treatment for pre-XDR tuberculosis, GLC *</i>)	prexdr2xdr_glc	0.06
Probabilidade de morte durante o tratamento para tuberculose pré-XDR, GLC * (<i>Probability of death during treatment for pre-XDR tuberculosis, GLC *</i>)	die_prexdr_glc	0.06
Probabilidade de morte durante o tratamento para tuberculose pré-XDR, GLC * (<i>Probability of death during treatment for DS tuberculosis and INH-resistant or RR tuberculosis *</i>)	die_ds	0.04
Probabilidade de sucesso do tratamento para tuberculose XDR, não GLC * (<i>Probability of treatment success for XDR tuberculosis, non-GLC *</i>)	sucess_xdr	0.04
Probabilidade de RAM para tuberculose pré-XDR durante o tratamento para tuberculose MDR, GLC * (<i>Probability of ADR to pre-XDR tuberculosis during treatment for MDR tuberculosis, GLC *</i>)	mdr2prexdr_glc	0.04
Probabilidade de reativação de ILTB em 1 ano, PVHIV sem TARV * (<i>Probability of reactivation of LTBI in 1 year, PLHIV not on ART *</i>)	reactivation_1year_nart	0.04
Probabilidade de perda de acompanhamento durante o tratamento para tuberculose DS e resistente à INH ou tuberculose RR * (<i>Probability of being lost to follow-up during treatment for DS tuberculosis and INH-resistant or RR tuberculosis *</i>)	ltfu_ds	0.04
Probabilidade de morte, PVHIV em TARV * (<i>Probability of death, PLHIV on ART *</i>)	die_hiv_art	0.03
Probabilidade de recidiva para tuberculose tratada com sucesso, PVHIV sem TARV * (<i>Probability of relapse for successfully treated tuberculosis, PLHIV not on ART *</i>)	sucess_relapse_nart	0.03
Risco de interromper a TARV, PVHIV em TARV * (<i>Risk of stopping ART, PLHIV on ART *</i>)	stop_art	0.03
Risco de interromper a TARV, PVHIV em TARV * (<i>Probability of acquiring active tuberculosis from index case, HIV-negative contact *</i>)	infect_act	0.02
Probabilidade de RAM para tuberculose XDR durante o tratamento para tuberculose MDR, não-GLC * (<i>Probability of ADR to XDR tuberculosis during treatment for MDR tuberculosis, non-GLC *</i>)	mdr2xdr	0.02
Probabilidade de recaída para tuberculose tratada com sucesso, PVHIV em TARV * (<i>Probability of relapse for successfully treated tuberculosis, PLHIV on ART *</i>)	sucess_relapse_art	0.02
Probabilidade de reativação de ILTB em 5 anos, indivíduos HIV negativos * (<i>Probability of reactivation of LTBI in 5 years, HIV-negative individuals *</i>)	reactivation_5years	0.01

Probabilidade de recaída para tuberculose tratada com sucesso, indivíduos HIV negativos * <i>(Probability of relapse for successfully treated tuberculosis, HIV-negative individuals *)</i>	sucess_relapse	0.01
Probabilidade de RAM para tuberculose XDR durante o tratamento para tuberculose MDR, GLC * <i>(Probability of ADR to XDR tuberculosis during treatment for MDR tuberculosis, GLC *)</i>	mdr2xdr_glc	0.01
Probabilidade de PVHIV com tuberculose que se recuperam espontaneamente * <i>(Probability of PLHIV with tuberculosis who spontaneously recover *)</i>	self_cure_hiv	0

Fonte – Própria. *Valores extraídos dos artigos do Salje e Sharma.