



**UTILIZAÇÃO DO FILTRO DE PARTÍCULAS COM REAMOSTRAGEM POR
IMPORTÂNCIA SEQUENCIAL (SIR) NA SIMULAÇÃO DE DOENÇA
RESPIRATÓRIA**

Camilly Murrieta Vasconcelos Oliveira Bezerra

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Processos – Mestrado Profissional, PPGEP/ITEC, da Universidade Federal do Pará, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Engenharia de Processos.

Orientador: Clauderino da Silva Batista

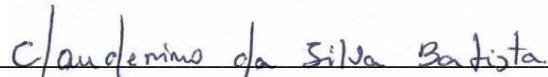
Belém-PA
Dezembro de 2017

**UTILIZAÇÃO DO FILTRO DE PARTÍCULAS COM REAMOSTRAGEM POR
IMPORTÂNCIA SEQUENCIAL (SIR) NA SIMULAÇÃO DE DOENÇA
RESPIRATÓRIA**

Camilly Murrieta Vasconcelos Oliveira Bezerra

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO PROGRAMA DE
PÓSGRADUAÇÃO EM ENGENHARIA PROCESSOS – MESTRADO
PROFISSIONAL (PPGEP/ITEC) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ COMO
PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE
MESTRE EM ENGENHARIA DE PROCESSOS.

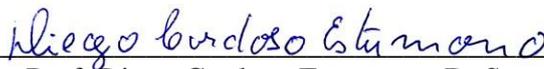
Examinada por:



Prof. Clauderino da Silva Batista, D. Eng.
(PPGEP/ITEC/UFPA - Orientador)



Prof. Edison Marques Magalhães, D. Eng.
(PPGEP/ITEC/UFPA - Membro)



Prof. Diego Cardoso Estumano, D. Sc.
(FBIOTEC/ICB/UFPA – Membro)

BELÉM, PA - BRASIL

DEZEMBRO DE 2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Bezerra, Camily Murrieta Vasconcelos Oliveira, 1991-
Utilização do filtro de partículas com reamostragem por
importância sequencial (SIR) na simulação de doença
respiratória / Camily Murrieta Vasconcelos Oliveira
Bezerra.- 2017.

Orientador: Clauderino da Silva Batista

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará.
Instituto de Tecnologia. Programa de Pós-Graduação em
Engenharia de Processos, Belém, 2017

1. Teoria Bayesiana de decisão estatística 2.
Estatística matemática 3. Tuberculose- Estatística 4.
Modelos matemáticos I. Título

CDD 22.ed.519.542

Este trabalho é dedicado à minha família e amigos que sempre apoiaram, incentivaram e de alguma forma contribuíram para a elaboração do mesmo. Em particular ao meu marido pelo incentivo e perseverança.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à Deus, por me capacitar e permitir chegar até o final desse desafio.

Minha eterna gratidão à minha família, especialmente ao meu marido e minhas filhas por me darem total apoio.

Ao amigo Professor Clauderino da Silva Batista pela orientação, incentivo e ajuda na elaboração e composição do trabalho.

Ao colega e amigo Professor Jandecy Cabral Leite pela ajuda, incentivo e colaboração para o trabalho.

Aos colegas do PPGEp pelo incentivo e colaboração.

Aos funcionários da Secretaria Municipal de Saúde, que de alguma forma contribuíram com informações e dados para a elaboração do trabalho.

Resumo da Dissertação apresentada ao PPGEP/UFPA como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Engenharia de Processos (M. Eng.)

UTILIZAÇÃO DO FILTRO DE PARTÍCULAS COM REAMOSTRAGEM POR IMPORTÂNCIA SEQUENCIAL (SIR) NA SIMULAÇÃO DE DOENÇA RESPIRATÓRIA

Camilly Murrieta Vasconcelos Oliveira Bezerra

Dezembro/2017

Orientador: Clauderino da Silva Batista

Área de Concentração: Engenharia de Processos

Há uma década, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a tuberculose (TB) em estado de emergência no mundo, onde ainda é a maior causa de morte por doença infecciosa em adultos. Segundo estimativas da OMS, dois bilhões de pessoas correspondendo a um terço da população mundial está infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Destes, 8 milhões desenvolverão a doença e 2 milhões morrerão a cada ano. A tuberculose ainda é um sério problema de saúde pública, reconhecido pelo governo brasileiro. Portanto, em razão de propósitos de suas políticas públicas, assumiu compromissos com seus cidadãos e com a comunidade internacional de controlar sua evolução, procurando reduzir sua prevalência na população. Na Amazônia, onde vive cerca de 60% da população indígena do país, a incidência média da tuberculose atingiu 75,1 casos por 100.000 habitantes no período 1980 a 2000, a mais elevada dentre as regiões geopolíticas brasileiras (a média nacional para esse período foi de 59,2). Com o intuito de verificar estatisticamente a quantidade de casos de tuberculose que podem ocorrer no município de Capanema/PA baseado no número de casos da doença nos anos anteriores (2003 a 2014) foram utilizados os softwares Mathematica e Fortran para realizar as simulações e análises gráficas dos resultados. Um método Bayesiano foi usado para resolver o modelo gerado, e estimar o número de casos da doença, e assim prever o comportamento dinâmico do problema para o ano de 2014. Especificamente o

filtro de partículas com amostragem e reamostragem por Importância Sequencial (SIR) foi utilizado como metodologia de solução do problema. Através dessas soluções, resultados numéricos foram obtidos e comparados com os dados obtidos na secretária de saúde do município em questão, permitindo uma avaliação crítica da presente metodologia de solução.

Abstract of Dissertation presented to PPGE/UFPA as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Process Engineering (M. Eng.)

USE OF PARTICLE FILTER WITH SEQUENTIAL RESAMPLING (SIR) IN RESPIRATORY DISEASE SIMULATION

Camilly Murrieta Vasconcelos Oliveira Bezerra

December/2017

Advisor: Cláuderino da Silva Batista

Research Area: Process Engineering

A decade ago, the World Health Organization (WHO) declared tuberculosis (TB) a state of emergency in the world, where it is still the largest cause of death due to infectious disease in adults. According to WHO estimates, two billion people accounting for one-third of the world's population are infected with *Mycobacterium tuberculosis*. Of these, 8 million will develop the disease and 2 million will die each year. Tuberculosis is still a serious public health problem, recognized by the Brazilian government. Therefore, because of the purposes of its public policies, it has made commitments to its citizens and the international community to control its evolution, seeking to reduce its prevalence in the population. In the Amazon, where 60% of the country's indigenous population lives, the average incidence of tuberculosis reached 75.1 cases per 100,000 inhabitants between 1980 and 2000, the highest among the Brazilian geopolitical regions (the national average for this period was of 59.2). In order to statistically verify the number of cases of tuberculosis that may occur in the municipality of Capanema / PA, based on the number of cases of the disease in previous years (2003 to 2014), the software Mathematica and Fortran were used to perform the simulations and graphical analyzes results. A Bayesian method was used to solve the generated model, and to estimate the number of cases of the disease, and to predict the dynamic behavior of the problem for the year 2014. Specifically, the particle filter with Sampling and Resample Sequential Resampling (SIR) was used as methodology to solve the problem. Through these solutions, numerical results were obtained and compared with the data obtained in

the health secretary of the municipality in question, allowing a critical evaluation of the present solution methodology.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO.....	1
1.1 - MOTIVAÇÃO.....	1
1.2 - OBJETIVOS.....	3
1.2.1 - Objetivo geral.....	3
1.2.2 - Objetivos específicos.....	3
1.3 - CONTRIBUIÇÃO E RELEVÂNCIA DO TEMA.....	3
1.4 - ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO.....	4
CAPÍTULO 2 – REVISÃO DA LITERATURA.....	6
2.1 - TUBERCULOSE LATENTE: AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.....	6
2.1.1 - Epidemiologia.....	6
2.1.2 - Fisiopatologia da infecção tuberculosa.....	8
2.1.2.1 - O modelo estático.....	8
2.1.2.2 - O modelo dinâmico.....	10
2.1.3 - Tuberculose e reativação latente.....	12
2.1.4 - Diagnóstico latente da tuberculose.....	14
2.2 - AVANÇOS RECENTES NA IMUNOPATOGENESE DA INFECÇÃO.....	14
2.2.1 - Manifestações clínicas da pneumonia por A. Baumannii.....	15
2.2.2 - Resistência multirresistente e tratamento antibiótico.....	16
2.2.3 - Modelos experimentais de pneumonia de A. Baumannii.....	17
2.3 - INFECÇÕES PULMONARES.....	20
2.3.1 - Infecção Viral.....	21
2.3.2 - Infecção Bacteriana.....	21
2.3.2.1 - Inflamação granulomatosa.....	22
2.4 - RESPOSTAS IMUNOLÓGICAS DOS HOSPEDEIROS CONTRA PATIGÊNICOS DO FUNGO PULMONAR.....	24
2.4.1 - Respostas adaptativas contra patógenos fúngicos pulmonares.....	25
2.5 - INFECÇÕES MICOBACTERIANAS PULMONARES TUBERCULOSAS NO MUNDO, BRASIL E NOS ESTADOS DO NORTE.....	25
2.5.1 - Tuberculose no Mundo.....	25
2.5.2 - Tuberculose no Brasil.....	27

2.5.3 - Tuberculose no Estado do Pará.....	28
CAPÍTULO 3 – FILTRO DE PARTÍCULAS.....	30
3.1 - DEFINIÇÕES BÁSICAS.....	31
3.2 - PROBLEMAS DE ESTIMAÇÃO DE ESTADO.....	31
3.3 - FILTROS BAYESIANOS.....	33
3.3.1 - Integração de Monte Carlo.....	34
3.3.2 - Filtro Monte Carlo Amostragem Sequencial (SMC).....	34
3.3.3 - Amostragem por Importância (SI).....	38
3.3.4 - Amostragem por Importância Sequencial (SIS).....	39
3.3.5 - Filtro com Amostragem por Importância e Reamostragem Sequencial (SIR).....	41
CAPÍTULO 4 – METODOLOGIA.....	46
4.1 - TIPO DE ESTUDO.....	46
4.2 - ÁREA E POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	46
4.3 - FONTE E COLETA DE DADOS.....	47
4.4 - VARIÁVEIS DE ESTUDO.....	48
4.5 - ANÁLISE DE DADOS.....	48
4.6 - DESENVOLVIMENTO DO CÓDIGO COMPUTACIONAL.....	50
CAPÍTULO 5 - RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	53
CAPÍTULO 6 - CONCLUSÕES E SUGESTÕES.....	56
6.1 - CONCLUSÕES.....	56
6.2 - SUGESTÕES	56
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1	Progressão natural da tuberculose.....	13
Figura 2.2	Folhas de células inflamatórias agudas na inflamação supurativa (MGG, 10X).....	22
Figura 2.3	Coleta de células epitelioides e linfócitos que formam um granuloma (MGG, 40X).....	23
Figura 2.4	Coleções de células epitelióides em um caso de tuberculose (H & E, 40X).....	23
Figura 2.5	Estimativa de taxa de incidência de tuberculose por região (1990-2010).....	26
Figura 2.6	Taxas de incidência nas capitais do Brasil em 2010.....	27
Figura 3.1	Passos da previsão e atualização para filtros Bayesianos.....	33
Figura 3.2	Algoritmo do Filtro Monte Carlo Amostragem Sequencial.....	37
Figura 3.3	Reamostragem.....	42
Figura 3.4	Algoritmo do filtro de Partícula SIR.....	44
Figura 4.1	Dados, média e estimativa usando o software Excel.....	50
Figura 4.2	Comparação da média dos dados com os valores estimados.....	50
Figura 4.3	Declaração das variáveis utilizadas nas rotinas de cálculo do programa.....	51
Figura 4.4	Rotinas de cálculo do Filtro de Partícula SIR.....	52
Figura 5.1	Comparação entre os valores estimados e a média dos dados obtidos usando o software Excel.....	53
Figura 5.2	Comparação entre os valores estimados e os dados reais cedidos pela Secretaria de Saúde.....	54
Figura 5.3	Comparação entre os dados reais, valores estimados e o filtro SIR.....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1	Fatores de virulência identificados de <i>A. baumannii</i>	17
Tabela 2.2	Fatores identificados do hospedeiro que são importantes na resistência à infecção por <i>A. baumannii</i>	18
Tabela 2.3	Metas, alvos e indicadores para o controle de tuberculose.....	26
Tabela 4.1	Número de casos de Tuberculose totais no período de 2003 a 2014.....	48
Tabela 4.2	Valores das constantes da equação do desvio padrão.....	49

NOMENCLATURA

ABNC	ASPERGILOSE BRONQUIAL NECROSANTE CRÔNICA
AFP	FILTRO AUXILIAR DE PARTÍCULA
AIDS	SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA
API	ASPERGILOSE PULMONAR INVASIVA
APNC	ASPERGILOSE PULMONAR NECROSANTE CRÔNICA
ASIR	ALGORITMO DO FILTRO AUXILIAR DE PARTÍCULA
BCG	BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN
DVS	DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
EBUS	ULTRA-SONOGRAFIA ENDOSCÓPICA
ESAT-6	ALVO ANTIGÊNICO SECRETOR CEDO DE 6 KDA PRODUZIDO POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS
FNA	PUNÇÃO ASPIRATIVA TRANSBRÔNQUICA POR AGULHA
GF	FUNGO DE GRIDLEY
GMS	METENAMINA DE PRATA DE GROCOTT-GOMORI
HIV	VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA
HSV	VÍRUS HERPES SIMPLEX
IDH	ÍNDICE DE DESENVOLVIMENTO HUMANO
IGRA	ENSAIOS DE LIBERAÇÃO DE INTERFERON- γ
<i>IID</i>	INDEPENDENTE E IDENTICAMENTE DISTRIBUÍDO
MCMC	MONTE CARLO BASEADO EM CADEIAS DE MARKOV
MS	MINISTÉRIO DA SAÚDE
MT	<i>MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS</i>
OMS	ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE
ORM	ORGANIZAÇÃO RÔMULO MAIORANA
PAS	ÁCIDO PERIÓDICO-SCHIFF
PCR	CADEIA DA POLIMERASE REAÇÃO
PPD	DERIVADO PROTEICO PURIFICADO
RD1	REGIÃO DA DIFERENÇA 1
RPFS	FATORES DE PROMOÇÃO DA RESSUSCITAÇÃO
SI	AMOSTRAGEM POR IMPORTÂNCIA
SINAN	SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO

SIR	FILTRO COM AMOSTRAGEM POR IMPORTÂNCIA E REAMOSTRAGEM SEQUENCIAL
SIS	AMOSTRAS DE IMPORTÂNCIA SEQUENCIAL
SMC	MONTE CARLO SEQUENCIAL
TB	TUBERCULOSE
TST	TESTES CUTÂNEOS DE TUBERCULINA
UTI	UNIDADE DE TRATAMENTO INTENSIVO

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

1.1 - MOTIVAÇÃO

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa crônica provocada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* ou Bacilo de Koch (BK), descoberto por Koch, em 1882, que afeta principalmente os pulmões, mas, também pode ocorrer em outros órgãos do corpo, como rins, meninges e ossos (COUTINHO *et al.*, 2012).

Há uma década, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a tuberculose (TB) em estado de emergência no mundo, onde ainda é a maior causa de morte por doença infecciosa em adultos. Segundo estimativas da OMS, dois bilhões de pessoas correspondendo a um terço da população mundial está infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Destes, 8 milhões desenvolverão a doença e 2 milhões morrerão a cada ano.

Segundo RUFFINO-NETTO (2002) que cerca de 95% dos casos de TB ocorrem no terceiro mundo, e, aí ocorrem 98% dos óbitos. Em 22 países concentram-se 80% dos casos estimados para o mundo, entre os quais encontra-se o Brasil ocupando o 10º lugar (em 1997). O Brasil ocupa o 15º lugar entre os 22 países responsáveis por 80% do total de casos de tuberculose no mundo. Estima-se uma prevalência de 50 milhões de infectados com cerca de 111.000 casos novos e 6.000 óbitos, ocorrendo anualmente.

Diante da atual situação, há necessidade de investimentos na qualificação dos serviços de saúde, na capacitação dos recursos humanos para as atividades de vigilância, avaliação e controle, de modo a ampliar a capacidade de diagnóstico por meio da baciloscopia, promover a cura, intensificar a busca do sintomático respiratório e dos contatos dos pacientes, nos municípios brasileiros e especialmente nos municípios prioritários para o Programa Nacional de Controle da Tuberculose.

A tuberculose ainda é um sério problema de saúde pública, reconhecido pelo governo brasileiro. Portanto, em razão de propósitos de suas políticas públicas, assumiu compromissos com seus cidadãos e com a comunidade internacional de controlar sua evolução, procurando reduzir sua prevalência na população.

Na Amazônia, onde vive cerca de 60% da população indígena do país, a incidência média da tuberculose atingiu 75,1 casos por 100.000 habitantes no período

1980 a 2000, a mais elevada dentre as regiões geopolíticas brasileiras (a média nacional para esse período foi de 59,2) (NATAL, 2002).

O impacto dessa epidemia sobre as populações indígenas tem sido de grande magnitude, conforme apontam vários estudos realizados nas regiões amazônica e Centro-Oeste (AMARANTE e COSTA, 2000; BARUZZI *et al.*, 2001; MARQUES e CUNHA, 2003; SANTOS e COIMBRA, 2003). Análise recente evidenciou incidências de tuberculose de 286,8 e 326,8 casos por 100.000 habitantes para a população indígena na Amazônia, em 2000 e 2001, respectivamente (GARNELO *et al.*, 2003). Em Rondônia e regiões vizinhas, a tuberculose não apenas contribuiu para o significativo declínio populacional verificado em diversas etnias ao longo do século XX, como também permanece como proeminente causa de morbimortalidade (ESCOBAR e COIMBRA JR, 2001).

Na última metade do século XVIII, Daniel Bernoulli parece ter sido o primeiro a estudar epidemiologia matemática. Mas foi somente em meados do século XIX, que ocorreu o desenvolvimento da teoria matemática para processos epidemiológicos, em consequência do avanço de conhecimento médico sobre as causas de doenças infecciosas.

A modelagem matemática em epidemiologia é feita através do estudo de equações que descrevem a interação entre a população e o ambiente, resultando numa análise detalhada a respeito da doença. A importância desse estudo se dá pelo fato de quanto mais se conhece a respeito da doença e o modo como ela se propaga, mais eficazes serão os métodos para impedir sua transmissão, e até mesmo o estudo de ações preventivas, como por exemplo, programas sociais e campanhas de vacinação.

Neste contexto, a Matemática pode ser de grande utilidade ao possibilitar o cálculo de estimativas do número de casos da doença, a partir de dados coletados ao longo dos anos. Dentre os métodos de previsão disponíveis, aplicou-se a técnica de filtro bayesiano do tipo Amostragem e Reamostragem por Importância Sequencial (SIR).

1.2 - OBJETIVOS

1.2.1 - Objetivo geral

Realizar projeções sobre a ocorrência de casos de tuberculose no município de Capanema, no Estado do Pará, para o ano de 2014.

1.2.2 - Objetivos específicos

- Propor um modelo matemático que permita avaliar o comportamento das principais variáveis e seus parâmetros;
- Aplicar técnicas estatísticas de filtro Bayesiano com a Amostragem e Reamostragem por Importância Sequencial (SIR).

1.3 - CONTRIBUIÇÃO E RELEVÂNCIA DO TEMA

O comportamento da tuberculose como o de tantas outras endemias está sujeito às influências do meio onde ela incide. A associação entre tuberculose e precárias condições socioeconômicas, estando intimamente ligada à má distribuição de renda, por exemplo, é uma observação que data dos primórdios da epidemiologia dessa doença. Há muito, vem-se chamando a atenção para a necessidade de estudá-la e, sobre ela intervir, segundo uma visão microrregional, local e até focal.

Por conta disso, essa enfermidade continua a merecer especial atenção dos profissionais de saúde e da sociedade como um todo, pois obedece a todos os critérios de priorização de um agravo em saúde pública, ou seja, grande magnitude, transcendência e vulnerabilidade.

Entretanto, por não ter sido efetivamente controlada pelas políticas públicas, é, hoje, reconhecida como doença negligenciada e estigmatizante, cuja visibilidade reemergiu com a epidemia de AIDS, que, pelo abandono e não adesão ao tratamento sem alcançar a cura efetiva, tem gerado formas, potencialmente letais, pela resistência à quimioterapia.

Atualmente, as maiores incidências da doença estão nos estados do Rio de Janeiro (68,64 casos por 100 mil habitantes), Amazonas (67,88 por 100 mil habitantes), Pernambuco (47,6 por 100 mil habitantes) e Pará (43,72 por 100 mil habitantes).

BARREIRA e GRANGEIRO (2007), estimaram que um em cada quatro brasileiros estivesse infectado pelo bacilo de Koch e, todo ano, cerca de 90.000 novos casos da doença são notificados ao Ministério da Saúde. Desses casos, pouco mais da metade (53%) encontrava-se relacionado à forma pulmonar bacilífera. E as maiores taxas de incidência estavam concentradas nas regiões Norte, Nordeste e Sudeste.

O Brasil, por se tratar de um País de dimensões continentais, com uma diversidade geográfica e cultural de sua população necessita da implementação de um sistema de vigilância em saúde pública estruturado nos serviços de saúde, localizados e organizados, construídos na perspectiva de mudança das práticas sanitárias e capazes de identificar dentro de “bases populacionais definidas”, áreas ou situações de risco.

Quando se trabalha com a organização e análise de dados espaciais no setor saúde, esses eventos como nascimento, infecção, adoecimento e morte se manifestam em pessoas. Essas pessoas não estão distribuídas aleatoriamente no espaço e, devido a isso, ao se trabalhar com registros de saúde para avaliar riscos, deve-se estimar a probabilidade de um evento ocorrer sendo ponderada pela distribuição de população.

1.4 - ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO

Esta dissertação está organizada em seis capítulos. O capítulo 1 apresenta a motivação, os objetivos, as contribuições da dissertação e a forma de organização do trabalho.

O capítulo 2 apresenta uma revisão da literatura sobre a tuberculose, bem como as características, método de contágio e o tratamento.

O capítulo 3 trata as definições de filtros Bayesianos com ênfase nos filtros de partículas. Os filtros de partículas são técnicas estocásticas usadas para estimar o comportamento de um fenômeno ao longo de uma trajetória utilizando dados de medidas reais e pontuais.

O capítulo 4 descreve o procedimento metodológico para aplicação de filtros de partículas. Em seguida o capítulo descreve o desenvolvimento dos algoritmos para criação do programa que simulará o processo de previsão com base nas equações desenvolvidas.

O capítulo 5 apresenta o estudo de caso e os resultados obtidos para a simulação e análises estatísticas.

Finalmente, no capítulo 6 são apresentadas as conclusões, sugestões e contribuições para trabalhos futuros.

CAPÍTULO 2

REVISÃO DA LITERATURA

2.1 – TUBERCULOSE LATENTE: AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

A tuberculose (TB) é uma das doenças mais antigas que se sabe que afetam os seres humanos. É causada por bactérias pertencentes ao complexo *Mycobacterium Tuberculosis (MT)* e cepas dessas bactérias. Foram encontrados em ossos humanos datados da era neolítica. Era conhecido pelo antigo Gregos, índios e inca, tornando-se uma doença com uma distribuição global mesmo de tempos antigos. A infecção por tuberculose latente refere-se a um período de tempo em que o hospedeiro foi exposto e infectado pela bactéria ainda não apresenta sinais ou sintomas de infecção. Estima-se que um terço do mundo, quase 2 bilhões de pessoas sofrem infecção tuberculosa latente (BASOULIS *et al.*, 2012).

2.1.1 - Epidemiologia

A tuberculose é uma infecção multissistêmica com inúmeras apresentações e manifestações. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que um terço da população mundial está atualmente infectada pelo bacilo e dessas pessoas 5-10% exibem sintomas em algum momento da vida. A OMS estima que os maiores números de novos casos de tuberculose em 2008 ocorreram na região do Sudeste da Ásia, que representaram 35% dos casos de incidentes globalmente. No entanto, a taxa de incidência estimada na África subsaariana é quase o dobro da região do Sudeste da Ásia com mais de 350 casos por 100.000 habitantes (OMS, 2011).

A tuberculose continua a ser a causa mais comum de doenças infecciosas relacionadas à mortalidade mundial. É evidente por isso que a tuberculose latente é um sério problema público de saúde, não só devido à possibilidade de os próprios pacientes eventualmente desenvolverem tuberculose ativa, mas também por causa do risco de saúde pública que eles impõem (BASOULIS *et al.*, 2012).

O *Mycobacterium tuberculosis* é mais comumente transmitido de um paciente com tuberculose pulmonar infecciosa através de núcleos de gotículas, aerossolizado por

tosse, espirros ou mesmo fala. As pequenas gotas secam rapidamente, mas as mais pequenas delas (<10µm de diâmetro) podem permanecer suspensa na atmosfera por várias horas. Quando inalados, estas gotículas podem atingir os espaços aéreos terminais do pulmão (BASOULIS *et al.*, 2012).

Os fatores de risco para transmissão incluem a proximidade do contato, a duração do contato, o grau de infecciosidade do caso e o ambiente compartilhado do contato. Deve-se notar que os pacientes com baciloscopia negativa e tuberculose positiva para a cultura são menos infecciosos, enquanto os pacientes com escarro negativo na cultura não apresentam essencialmente nenhum risco de transmissão. Estima-se que até 20 pessoas possam ser infectadas por um único paciente antes que a tuberculose possa ser identificada em países de alta prevalência. A transmissão é mais comum em populações bem embaladas (ou seja, sobre áreas populosas, pessoal militar, etc.) em países com maior incidência (BASOULIS *et al.*, 2012).

Demonstrou-se que grandes grupos de TB estão associados a um aumento do número de contatos testados na pele do tuberculoso, mesmo depois de ajustar outros fatores de risco para a transmissão. Os números de contatos positivos foram significativamente menores para casos com TB com resistência à isoniazida em comparação com casos com TB totalmente suscetível. Esse resultado foi interpretado para sugerir alguma conexão entre a resistência da isoniazida e a virulência micobacteriana (VERHAGEN *et al.*, 2011).

Após a exposição à bactéria, o paciente tem 5-10% de chance de desenvolver tuberculose ativa. Os fatores de risco que determinam essa progressão incluem a idade, a susceptibilidade natural do indivíduo à doença e o nível de função da imunidade mediada por células. A indisposição clínica imediatamente após a infecção é classificada como tuberculose primária, e é mais comum em crianças (BASOULIS *et al.*, 2012).

A maioria dos pacientes infectados desenvolverá doença dentro de um ano enquanto o resto desenvolverá tuberculose latente. A ativação de bacilos de tuberculose em qualquer ponto posterior é denominada tuberculose secundária. Várias doenças predisõem o paciente a desenvolver tuberculose ativa com o principal envolvimento da co-infecção pelo HIV (BASOULIS *et al.*, 2012).

Estima-se que quase todos os indivíduos infectados que são HIV positivos, em algum momento, desenvolverão tuberculose ativa; esse risco depende do nível de imunossupressão e da contagem de células *CD4+* do paciente infectado. Pacientes com

diabetes têm 2-5 vezes maior risco de desenvolver doença ativa, enquanto o risco relativo para pacientes com insuficiência renal crônica sobe para 10-25 (BASOULIS *et al.*, 2012).

2.1.2 - Fisiopatologia da infecção tuberculosa

Foram sugeridos dois modelos para a fisiopatologia da infecção tuberculosa e a formação de granulomas. O primeiro é o modelo estático, é considerado o tradicional. O segundo foi sugerido alguns anos atrás, é o modelo dinâmico de infecção (BASOULIS *et al.*, 2012).

2.1.2.1 - O modelo estático

As micobactérias pertencem à família *Mycobacteriaceae* e à ordem *Actinomycetales*. O membro mais importante do complexo *Mycobacterium tuberculosis* é o organismo homônimo, *MT*, *Mycobacterium tuberculosis*. O complexo também inclui *M. bovis* (o bacilo tuberculoso bovino), *M. africanum* (isolado dos casos na África Ocidental, Central e Oriental), *M. Microti* (um bacilo mais raro e menos virulento), *M. Pinnipedii* e *M. Canettii* (isolados muito raros). A *MT* é um aeróbio de crescimento lento e patógeno (HARADA, 1976; HARADA *et al.*, 1977).

Na maioria das vezes, é neutro na coloração de Gram, no entanto, uma vez manchado, os bacilos não podem ser descoloridos pelo álcool ácido, daí a caracterização como ácido-rápido e a razão pela qual eles são melhor vistos usando a mancha de *Ziehl-Neelsen*. Esta capacidade de micobactérias é derivada do alto teor de ácidos micólicos, ácidos graxos de cadeia longa e outros lipídios encontrados em abundância na parede celular de Micobactérias (HARADA, 1976; HARADA *et al.*, 1977).

Na parede celular micobacteriana, os lipídios estão ligados ao arabinolactano subjacente e peptidoglicano, o que confere alta resistência aos antibióticos devido à baixa permeabilidade desta estrutura. Outro elemento da estrutura da parede celular é o lipoarabinomanano, que é crucial para a sobrevivência da micobactéria no interior dos macrófagos do hospedeiro. Todas estas proteínas, características de *MT* estão incluídas no derivado proteico purificado (PPD, um precipitado de antígenos não específicos da espécie obtidos a partir de filtrados de culturas de caldo concentrado esterilizado por calor) (BASOULIS *et al.*, 2012).

A maioria dos bacilos inalatórios está presa no nível das vias aéreas superiores e expulsão. Uma pequena fração (<10%) descerá mais abaixo da árvore brônquica. Quando os núcleos de gotícula inalados atingem os espaços aéreos terminais do pulmão, os bacilos, transportados com as gotículas, começam a crescer por 2-12 semanas antes de qualquer resposta imune do hospedeiro poder ser provocada. O sistema imunológico do hospedeiro responde quando a carga bacilar atinge 1000-10000 células. Os macrófagos alveolares não ativados especificamente acabarão por ingerir os bacilos e sequestrá-los do hospedeiro (BASOULIS *et al.*, 2012).

Os fagócitos possuem 2 métodos para lidar com as micobactérias. Fundir os fagossomas contendo as micobactérias com lisossomas eles criam fagolisossomos. Fagolisossomos são os produtos de um processo de fusão-fissão entre os lisossomas, os fagossomas e outras vesículas intracelulares. A via de sinalização de Ca^{+2} e o recrutamento de próton- vacuolar no transporte de ATPase (vH + -ATPase) conduz a uma diminuição do pH do fagolisossoma, que por sua vez, permite que as hidrolases ácidas funcionem de forma eficiente por seu efeito microbicida (BEISIEGEL *et al.*, 2009; BERMUDEZ e GOODMAN, 1996; CHAN e FLYNN, 2004; COOPER, 2009; PIETERS, 2008; AHMAD, 2010).

Outra forma como os fagócitos lidam com a micobactéria é através da ubiquitinação da parede celular microbacteriana e dos componentes da membrana, o que, por sua vez, leva ao aumento da susceptibilidade a óxido nítrico produzido pelos fagócitos. Este processo leva à apoptose de fagócitos (BEISIEGEL *et al.* 2009; BERMUDEZ e GOODMAN, 1996; CHAN e FLYNN, 2004; COOPER, 2009; PIETERS, 2008; AHMAD, 2010).

Esta forma de defesa, no entanto, se revela ineficaz à medida que os bacilos têm a capacidade de sobreviver dentro dos macrófagos, modulando o comportamento do seu fagossoma, evitando sua fusão com lisossomas ácidos, hidroliticamente ativos (PIETERS, 2008; RUSSEL *et al.*, 2009).

A evasão de *Mycobacterium tuberculosis* por destruição de macrófagos é dependente do sistema de secreção de proteína antigénica (ESAT-6) e proteína de ESX-1 codificada pela região da diferença 1 (RD1) de 6-kDa. A proteína ESAT-6 associa-se a lipossomas contendo dimyristoilfosfatidilcolina e colesterol e provoca desestabilização e lise de lipossomas. Também pode infiltrar a membrana do fagossoma e causar a lise do fagossoma, permitindo que as micobactérias escapem (BRODIN *et al.*, 2004; de JONGE *et al.*, 2007; DERRICK e MORRIS, 2007; KINHIKAR *et al.*, 2010).

2.1.2.2 - O modelo dinâmico

Mais recentemente, propôs-se um modelo dinâmico de infecção capaz de fornecer algumas explicações lógicas a algumas falhas do modelo estático. A primeira questão colocada foi como é possível que as micobactérias permaneçam dormentes no ambiente tuberculoso quando o hospedeiro está tentando reestruturar os tecidos danificados. Os macrófagos alveolares têm uma vida útil de 3 meses, porém, de acordo com o modelo estático, eles existem em impasse com a micobactéria por um período de tempo mais longo, seja como parte da camada intermediária do granuloma ou como parte do centro caseoso com bacilos fagocitados e sustentando-os em seu estado adormecido (CARDONA, 2009).

A segunda questão foi como os bacilos se reativaram de seu estado adormecido, já que demonstrou que os fatores de ressuscitação necessários para isso são produzidos apenas por bacilos ativos (CARDONA, 2009; SHLEEVA *et al.*, 2002).

A terceira questão colocada procura uma explicação baseada em um modelo fisiológico em relação à capacidade da isoniazida para tratar a tuberculose latente quando se sabe que a isoniazida só pode produzir efeitos sobre os bacilos que se multiplicam ativamente (CARDONA, 2009; TBNET, 2009).

De acordo com o modelo dinâmico que foi sugerido, os granulomas não são formações estáticas, mas no interior do granuloma, existe um equilíbrio entre bacilos adormecidos inativos, multiplicando rapidamente, bacilos moribundos e detritos celulares constantemente sendo removido do lugar (TBNET, 2009). A natureza exata do estado metabólico das micobactérias dentro dos macrófagos no granuloma é uma questão de grande debate e investigação (BASOULIS *et al.*, 2012).

O tamanho da carga micobacteriana que se multiplica ativamente no granuloma determina a reestimulação específica de antígenos de linfócitos T de memória. Por outro lado, se as micobactérias estão na maior parte contidas nos macrófagos no estado latente, é mais provável que a imunidade das células T começará a diminuir. Isso, por sua vez, explicaria por que o teste cutâneo de tuberculoso pode reverter após a exposição a uma taxa de cerca de 5% ao ano (TBNET, 2009).

Talvez o elemento mais importante neste modelo proposto seja o papel da célula espumosa, isto é, macrófagos alveolares no final de seu ciclo de vida e preenchidos com lipídios, devido à fagocitose de detritos extracelulares, consistindo principalmente em restos de membrana celular ricos em lipídios. As micobactérias fagocadas por essas

células podem sobreviver através dos mecanismos explicados anteriormente. O modelo dinâmico sugere que as micobactérias podem continuar a crescer, embora em taxas muito lentas em vez de ficar adormecidas. A taxa metabólica mais lenta proporciona resistência ao estresse e reduz as necessidades nutricionais dos bacilos, permitindo assim sua sobrevivência (CARDONA, 2009; MUÑOZ-ELIAS *et al.*, 2005).

Não foi totalmente pesquisado, mas as evidências sugerem que as micobactérias podem escapar dos fagossomas das células espumosas e alcançar a árvore brônquica e tornar-se em aerossol (BASOULIS *et al.*, 2012).

As células espumosas fornecem um ambiente estressante que condiciona os bacilos a se tornarem mais resistente. Isso, por sua vez, confere-lhes a capacidade de sobreviver melhor ao ar livre e de acordo com alguns estudos, explica por que eles são mais virulentos. Além disso, o alto teor de lipídios das células espumosas também fornece triglicerídeos aos bacilos que, por sua vez, fornecerão nutrientes em novos locais de infecção em caso de fome. De fato, as cepas agressivas de Pequim também foram encontradas para conter grandes quantidades de lipídios, que, pelo menos em parte, respondem pela maior virulência (GARTON *et al.*, 2002; NEYROLLES *et al.*, 2006; PEYRON *et al.*, 2008).

Finalmente, o alto teor de lipídio das células espumosas quando expostas aos espaços alveolares contribuirá para aumentar a concentração de surfactante e assim facilitará a aerossolização da bactéria (CARDONA, 2009).

As bactérias crescentes são fáceis de combater, uma vez que não podem sobreviver em ambientes estressantes. O modelo dinâmico oferece uma explicação diferente do mecanismo, com o qual o sistema imunológico do hospedeiro concentra-se nas bactérias não replicantes. Os bacilos fagocitados, como explicado no modelo estático, acabará levando a lise ou apoptose dos macrófagos. Esses detritos celulares e as bactérias extracelulares formarão a população da bactéria não replicante no centro caseoso. (CARDONA, 2009).

A atração de macrófagos e neutrófilos específicos proporcionará um novo terreno fértil para as bactérias ativas e também material para a formação das células espumosas, pois fagocitarão os restos da membrana celular para limpar os detritos do centro caseoso do granuloma. Os bacilos, dentro das células espumosas, sob estas circunstâncias, acabarão por encontrar-se dentro dos espaços brônquicos e depois de estarem aerossolizados, irão reintroduzir o hospedeiro em novos locais (CARDONA, 2009).

Devido à sua maior virulência, eles conseguirão superar a resposta imune inicial e formar um novo granuloma para repetir a mesma sequência de eventos (CARDONA, 2009). No novo local de infecção, os bacilos estão se multiplicando ativamente novamente e, portanto, são suscetíveis à isoniazida. Isso explicaria por que um o tratamento com um único medicamento de nove meses é eficaz na maioria dos casos de tuberculose latente (BASOULIS *et al.*, 2012).

2.1.3 - Tuberculose e reativação latente

As micobactérias são completamente erradicadas apenas em cerca de 10% dos casos, enquanto na restante, os bacilos sobrevivem nos próximos anos, através dos processos explicados. Este estado tem sido denominado pela infecção tuberculosa latente. Em qualquer caso em que a resposta imune do hospedeiro diminui, existe o risco de os bacilos se reativarem e levar a uma infecção ativa na tuberculose (LEYTEN *et al.*, 2006; LIN e OTTENHOFF, 2008).

A maioria dos novos casos de tuberculose em países de baixa incidência são o resultado dessa reativação de infecções de tuberculose latente. É interessante notar que a expressão dos antígenos de dormência regulados por DosR continua mesmo neste estágio latente de infecção, proporcionando um novo alvo promissor para as vacinas que ajudará a combater as infecções latentes da tuberculose no futuro (LEYTEN *et al.*, 2006; LIN e OTTENHOFF, 2008). Também é provável que MT, durante o estágio latente da infecção, possa formar estruturas semelhantes a esporos, tipicamente vistos com outras micobactérias, em resposta à fase estacionária prolongada ou à inanição de nutrientes, para sua sobrevivência (GHOSH *et al.*, 2009).

A reativação da infecção latente requer MT para sair da dormência. Isto é obtido principalmente através dos efeitos de uma família de cinco proteínas, denominadas fatores de promoção da ressuscitação (RPFs), que têm o efeito de uma transglicilossilidade lítica. Verificou-se que essas moléculas podem causar degradação nos componentes da parede celular das micobactérias (HETT *et al.*, 2007; TUFARIELLO *et al.*, 2006).

Não se sabe exatamente como esta atividade se relaciona com o processo de ressuscitação, no entanto, é teorizado que o resultado final dessa atividade enzimática é mudanças na parede celular micobacteriana, superando as restrições ambientais à multiplicação bacteriana. Outra teoria afirma que a mudanças trazidas para a parede

celular, levam à produção e secreção de peptidoglicanos com a capacidade de modular o ambiente e a resposta imune do hospedeiro (HETT *et al.*, 2007; TUFARIELLO *et al.*, 2006). É preciso notar que os bacilos de MT encontrados no escarro de pacientes com infecção latente e após a deleção dos genes que codificam RPFs, só podem ser cultivados quando RPFs são introduzidos no material de crescimento e, portanto, a ressuscitação é possível (MUKAMOLOVA *et al.*, 2010), no entanto, para micobactérias não dormentes, parece que o RPFs não é importante para a sua multiplicação (KANA *et al.*, 2008).

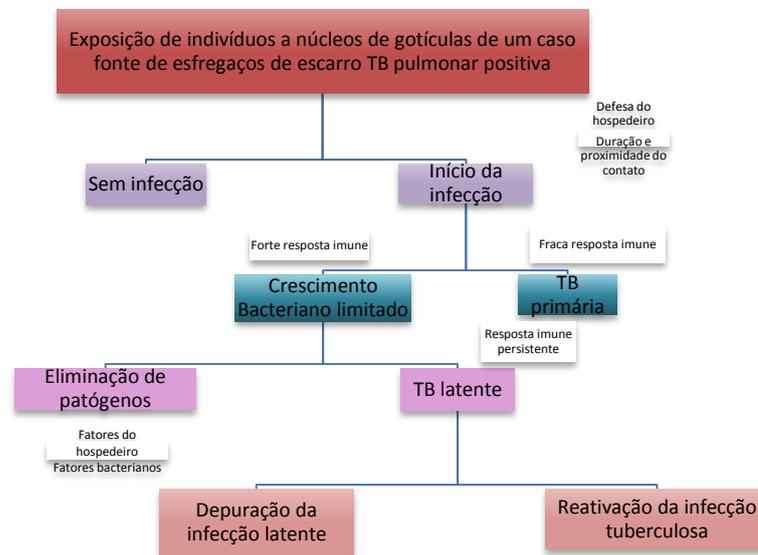


Figura 2.1 – Progressão natural da tuberculose.
Fonte: Adaptado de AHMAD (2010).

Na Figura 2.1 é possível visualizar as etapas da progressão natural da tuberculose após a exposição de indivíduos a núcleos de gotículas de um caso fonte de esfregaços de escarro TB pulmonar positiva.

Também foi demonstrado que entre os RPFs, aqueles que parecem ser os mais importantes são RpfA e RpfB. Os ratos infectados com cepas de micobactérias com exclusão dos genes que codificam esses RPFs específicos, foram mais resistentes à reativação da TB e os macrófagos produziram maiores quantidades de TNF- α e IL6

(RUSSEL-GOLDMAN *et al.*, 2008). Esses fatores de ressuscitação são outro alvo possível para futuras vacinas contra a tuberculose latente (ZVI *et al.*, 2008).

2.1.4 - Diagnóstico latente da tuberculose

O diagnóstico de tuberculose latente é uma questão de pesquisa atual ativa devido às dificuldades apresentadas na identificação de pacientes com infecção latente. Não há dúvida de que o controle de contatos e a identificação de pessoas que transportam os bacilos seria o melhor plano de prevenção. No entanto, devido à falta de sinais ou sintomas físicos e ao fato de que todos ou a maioria dos bacilos durante este estado permanecem adormecidos, é muito difícil induzir uma resposta do sistema imunológico que seria evidente para o observador. Isso, por sua vez, significa que é difícil identificar indivíduos com infecção latente. Um teste ideal para o diagnóstico de infecção por tuberculose latente deve atender aos seguintes critérios:

- (i) Alta sensibilidade em todas as populações em risco;
- (ii) Alta especificidade, independentemente da vacinação com BCG e infecção com micobactérias ambientais;
- (iii) Confiabilidade e estabilidade ao longo do tempo;
- (iv) Critérios objetivos para resultado positivo, acessibilidade e administração fácil;
- (v) Capacidade de distinguir indivíduos recentemente infectados com maior risco de progressão para tuberculose ativa.

Existem atualmente dois grupos de testes para diagnóstico de infecção por tuberculose latente: testes cutâneos de tuberculina (TST) e ensaios de liberação de interferon- γ (IGRA) (BASOULIS *et al.*, 2012).

2.2 - AVANÇOS RECENTES NA IMUNOPATOGENESE DA INFECÇÃO

Os organismos pertencentes à espécie *Acinetobacter baumannii* são coccobacilares capsulados, bactérias gram negativas. Eles podem ser encontrados no meio ambiente, irão colonizar vários corpos tecidos e produtos alimentares e podem persistir em objetos inanimados por um período de tempo prolongado (LÉSÉLEUC e CHEN, 2012).

Entre o gênero *Acinetobacter*, *A. baumannii* é o melhor descrito e mais frequentemente associado a doenças e baixas humanas. É considerado um patógeno

oportunista (BERGOGNE-BEREZIN e TOWNER, 1996) e principalmente hospedeiros suscetíveis onde causa pneumonia, infecções do trato urinário, ferida Infecções e meningite. Ao longo da última década, assistimos a um aumento significativo no número e gravidade dos casos de infecções por *A. baumannii* de surtos hospitalares, bem como casos esporádicos associados à comunidade e feridos (VAN LOOVEREN e GOOSSENS, 2004).

Acredita-se que a capacidade de *Acinetobacter Baumannii* (*A. Baumannii*) persistir no meio ambiente, notadamente formando por biofilmes protetores, bem como o seu notável espectro de resistência a antibióticos permitiu que ele emergisse como um patógeno humano particularmente problemático (GO *et al.*, 1994; VILLERS *et al.*, 1998).

Embora estes os atributos parecem explicar a resiliência deste micróbio, é preciso lembrar que uma grande variedade de espécies bacterianas inócuas, incluindo membros não patogênicos do *Acinetobacter* Gênero, pode resistir antibióticos e formar biofilmes. Daí a questão de por que *A. Baumannii* é um patógeno bem-sucedido e letal torna-se mais pertinente. Ele exibe características adicionais únicas em suas interações com o hospedeiro que favorecem a colonização bem-sucedida ou infecção (LÉSÉLEUC e CHEN, 2012).

2.2.1 - Manifestações clínicas da pneumonia por *A. Baumannii*

O principal fator de risco para a infecção com *Acinetobacter Baumannii*, também visto como aquele que aumenta a susceptibilidade geral do hospedeiro, é o uso de um procedimento invasivo, como a ventilação mecânica durante cuidados intensivos (BARAN *et al.*, 2008).

Os pacientes primeiro ficam infectados após a colonização do meio ambiente. As fontes de contaminação incluem equipamentos cirúrgicos, endotraqueais ou tubos nasogástricos, cateteres e pessoal de saúde previamente colonizado. A duração da estadia na UTI tem sido repetidamente associada a um risco aumentado de colonização e infecção (BARAN *et al.*, 2008; JAMULITRAT, THONGPIYAPOOM e SUWALAK, 2007; LEE SO *et al.*, 2004).

A colonização geralmente é assintomática, mas aumentará a probabilidade de subsequente infecção, que pode ocorrer quando as barreiras naturais do hospedeiro são

enfraquecidas pelo trauma, cirurgia ou outros procedimentos invasivos (LÉSÉLEUC e CHEN, 2012).

As infecções respiratórias constituem um importante portal de entrada que leva a *A. baumannii* bacteremia e quase sempre são adquiridas no hospital. As culturas de sangue positivas não são comumente reconhecidas em pacientes com pneumonia nosocomial. No entanto, pneumonia causada por este organismo são significativamente mais frequentemente associadas à bacteremia e resultam em maiores taxas de mortalidade (até 50% dos casos) (MAGRET *et al.*, 2011).

As manifestações clínicas da infecção pulmonar por *A. baumannii*, tanto em pacientes quanto em modelos animais, combinam as da pneumonia bacteriana típica, com congestionamento alveolar, edema e infiltrações leucocíticas. As bactérias extracelulares podem ser facilmente identificadas e cultivadas a partir de biópsias pulmonares e amostras pós-morte (MAGRET *et al.*, 2011). Por isso, é alegado que bactérias e sepsis são, na maioria dos casos, a causas finais de morte, não asfixia e hipoxemia causada por pneumonia per se, embora comorbidade contribui significativamente para a mortalidade (CISNEROS e RODRIGUEZ-BANO, 2002).

2.2.2 - Resistência multirresistente e tratamento antibiótico

Acinetobacter Baumannii adquiriu resistência a muitos antibióticos nas últimas duas décadas (FOURNIER e RICHET, 2006) e a incidência de infecções causadas por cepas resistentes a múltiplos fármacos de *A. baumannii* aumentaram significativamente em todo o mundo. Isso coincidiu com a aparência de Cepas de *A. baumannii* resistentes a carbapenem na América do Norte, Ásia, América do Sul, Sul África e Austrália. A disseminação global de cepas resistentes ao carbapenem de *A. Baumannii* demonstra o sucesso deste patógeno para provocar surtos epidêmicos (HIGGINS, 2010).

A. Baumannii parece capaz de adquirir resistência aos antibióticos através de múltiplos mecanismos, tais como sobre expressão de bombas de e fluxo bacteriano, mudanças nos canais de parede celular (porins), aquisição de lactamases- β de espectro estendido, mutações genéticas e expressão de certas enzimas que modificam o metabolismo do antibiótico (MUNOZ-PRICE e WEINSTEIN, 2008; GAYNES e EDWARDS JR, 2005). Além disso, é relatado que o genoma *A. baumannii* contém uma "ilha de resistência" com 45 genes de resistência (FOURNIER *et al.*, 2006).

A. Baumannii também pode adquirir rapidamente entidades genéticas para resistência, incluindo alguns genes derivado de outras espécies bacterianas (RIBERA, RUIZ e VILA, 2003). Até à data, as cepas de A. baumannii demonstraram resistência não só a lactamas- β , aminoglicosídeos, fluoroquinolonas, cloranfenicol, tetraciclina e rifampicina, mas também a alguns antibióticos relativamente novos como a tigeciclina, uma nova glicilciclina de amplo espectro (NAVON-VENEZIA, LEAVITT e CARMELI, 2007).

2.2.3 - Modelos experimentais de pneumonia de A. baumannii

Muitos casos clínicos de A. baumannii foram rigorosamente descritos e são muito informativos sobre o curso da doença, fatores de risco e a prevalência de resistência a antibióticos e outros traços genéticos nos isolados. No entanto, esses estudos não são de natureza experimental e são com base na análise retrospectiva de casos hospitalares. Assim, eles geralmente não conseguem estabelecer uma relação causal entre os atributos de um dado isolado e a transmissibilidade da doença, gravidade e curso clínico, que definem a virulência (BRESLOW *et al.*, 2011; EVEILLARD *et al.*, 2010).

O conhecimento dos fatores de virulência pode ajudar a identificar patógenos potencialmente perigosos antes de atacar e ajudar a desenvolver novos métodos de controle ou tratamentos. Infelizmente, até à data, além dos genes de resistência aos antibióticos, alguns fatores de virulência foram identificados em A. Baumannii, conforme são apresentados na Tabela 2.1. Apesar da grande variação na capacidade de diferentes estirpes laboratoriais e isolados clínicos para causar doenças em modelos experimentais (BRESLOW *et al.*, 2011; EVEILLARD *et al.*, 2010).

Tabela 2.1 - Fatores de virulência identificados de *A. baumannii*.

Fatores Contribuintes	Modelo	Rota de Infecção	Leitura	Referência
LPS	Sensibilidade ao soro	<i>in vitro</i>	Resistência ao soro humano normal	Garcia <i>et al.</i> , 2000
LPS	Tecido mole de rato	Subcutâneo	Crescimento / sobrevivência bacteriana	Luke <i>et al.</i> , 2010
Muitos genes e loci incluindo urease	Caenorhabditis elegans Dictyostelium discoideum	<i>in vitro</i>	Matança, contagem de ovos Ensaio de placas	Smith <i>et al.</i> , 2007
OmpA	Células epiteliais A549	<i>in vitro</i>	Aderência, apoptose	Gaddy JA., Tomaras AP, Actis LA, 2009
OmpA	Células epiteliais A549 de rato	<i>in vitro</i> intratraqueal	Contagem sanguínea de invasão	Choi CH <i>et al.</i> , 2008
PBP-7/8	Tecido mole de rato Pneumonia de rato Soro humano	Intratraqueal subcutâneo <i>in vitro</i>	Crescimento / sobrevivência bacteriana	Russo <i>et al.</i> , 2009
Fosfolipase D	Sérum humano Células epiteliais Rato	<i>in vitro</i> Intranasal	Invasão de crescimento Contagem de sangue	Jacobs <i>et al.</i> , 2010
pmrB	Rato	intraperitoneal	Sobrevivência, crescimento microbiano no baço	Lopez-Rojas <i>et al.</i> , 2011
ptk, epsA, cápsula	Fluido de ascite humano Tecido macio de rato	Subcutâneo <i>in vitro</i>	Crescimento / sobrevivência bacteriana	Russo <i>et al.</i> , 2010
RecA	Macrófagos de ratos	Intraperitoneal	Sobrevivência bacteriana Mortalidade	Aranda <i>et al.</i> , 2011

Fonte: LÉSÉLEUC e CHEN (2012).

Além disso, embora vários fatores do hospedeiro tenham sido examinados quanto ao potencial envolvimento no controle de *A. baumannii*, apenas alguns demonstraram desempenhar um papel na resistência à infecção, conforme Tabela 2.2 (LÉSÉLEUC e CHEN, 2012).

Tabela 2.2 - Fatores identificados do hospedeiro que são importantes na resistência à infecção por *A. baumannii*.

Fatores de Resistência	Modelo	Via de Infecção	Leitura	Fatores não contributivos	Referência
Resposta de fase aguda e amilóide A sérico (efeito negativo)	Modelo de fase aguda de trepadeira e rato	Intranasal	Cargas bacterianas do pulmão	TNF-alfa	Renckens <i>et al.</i> , 2006
CD14, TLR4	Rato	Intranasal	Crescimento bacteriano	TLR2	Knapp <i>et al.</i> , 2006
Complemento	Soro humano	<i>in vitro</i>	Crescimento / sobrevivência bacteriana	N / D	Russo <i>et al.</i> , 2008; Kim <i>et al.</i> , 2009
NADPH oxidase	Rato	Intranasal	Cargas bacterianas do pulmão e do baço	NOS2	Qiu <i>et al.</i> , 2009

Tabela 2.2 - Continuação.

Fatores de Resistência	Modelo	Via de Infecção	Leitura	Fatores não contributivos	Referência
Neutrófilos	Rato, sistêmico	Intraperitoneal	Sobrevivência, carga bacteriana em órgãos	Sexo, tensão, IL-17A, KC	Breslow <i>et al.</i> , 2011
Neutrófilos, MIP-2	Rato, duas tensões	Intranasal	Cargas bacterianas do pulmão e do baço	N / D	Van Faassen <i>et al.</i> , 2007; Qiu <i>et al.</i> , 2009

Fonte: LÉSÉLEUC e CHEN (2012).

Acinetobacter baumannii apresenta uma série de características que o tornam particularmente problemático patógeno. Semelhante a outros bacilos gram negativos emergentes como *Pseudomonas aeruginosa* e pneumonia de *Klebsiella*, o rápido aumento nas últimas décadas é provavelmente o resultado da capacidade de evoluir rapidamente e adquirir novos materiais genéticos para virulência e resistência aos antibióticos. A resistência multidrogas de vários isolados de *A. baumannii* pode ser rastreada em vários eventos incluindo desregulação de porins, expressão de enzimas inativadoras de drogas e alvo alterações (GOOTZ, 2010).

A capacidade de *A. baumannii* para formar biofilmes permite que ele persista em superfícies abióticas, um primeiro passo na transmissão da doença. Quando encontrar um nicho apropriado, como o pulmão, ele se multiplica rapidamente e cria uma infecção localizada ou colonização. Se esta a infecção não está contida de forma efetiva por causa da falha do tratamento ou defesa ineficaz do mecanismo hospedeiro, a bacteremia irá progredir rapidamente, o que pode ser fatal (LÉSÉLEUC e CHEN, 2012).

De rápido crescimento na natureza e capaz de sobrecarregar as defesas do hospedeiro, *A. baumannii* tem um período limitado, mas conjunto efetivo de fatores de virulência. Um deles, AbOmpA, parece simultaneamente mediar invasão de células hospedeiras, resistência ao soro e absorção de ferro, três pré-requisitos potenciais para virulência. Esta proteína poderia, portanto, ser um excelente candidato para abordagens terapêuticas mecanismos de virulência (LÉSÉLEUC e CHEN, 2012).

A fosfolipase D e a recA são outros candidatos com um número ainda maior de espectro que poderia beneficiar tratamentos de outras infecções. Outras estratégias visando o ferro a aquisição pelo micróbio também pode ser bem-sucedida. Do lado anfitrião, aumentando a atividade de imunidade inata, como neutrófilos, ou pelo menos manter o seu próprio números e função, podem ajudar a retardar ou interromper o progresso do patógeno (LÉSÉLEUC e CHEN, 2012).

Dada a grande variação no sucesso clínico, formação de biofilmes, patogênese e perfis de resistência aos antibióticos dos isolados de *A. baumannii*, atualmente é difícil identificar quais passos e fatores são realmente essenciais para a virulência e que apenas o modulam (LÉSÉLEUC e CHEN, 2012).

Mais pesquisas precisam ser conduzidas para melhor compreender a patogênese, de preferência em condições controladas experimentalmente envolvendo hospedeiros caracterizados e bactérias. Dado informações suficientes, o objetivo final seria prever o curso e o resultado da doença ao encontrar um isolado desconhecido, para tomar medidas adequadas (LÉSÉLEUC e CHEN, 2012).

Outro benefício seria identificar novos alvos terapêuticos para complementar e talvez substituir o arsenal de agentes quimioterapêuticos que se reduzem à nossa disposição (LÉSÉLEUC e CHEN, 2012).

2.3 - INFECÇÕES PULMONARES

As infecções nas vias respiratórias são muito comuns, mas a maioria envolve a parte superior sistema respiratório. A pneumonia é geralmente causada por inalação de organismos infectantes ou ao mesmo pode chegar ao pulmão através da corrente sanguínea. Patógenos pulmonares podem causar danos nos tecidos por um processo citolítico invasivo direto ou pela liberação de toxinas (endotoxinas e/ou exotoxinas) (GUPTA e RAJWANSHI, 2012).

A inflamação aguda pode levar à resolução completa, pneumonia destrutiva com a formação de abscesso, cura por fibrose ou inflamação crônica. Vários agentes infecciosos causando a pneumonia inclui vírus, bactérias, *Mycobacteria*, fungos, *Chlamydiae*, *Mycoplasmas* ou *Parasitas* (GUPTA e RAJWANSHI, 2012).

O diagnóstico de várias infecções pulmonares é inicialmente baseado em avaliação radiológica dependendo da radiografia de tórax, tomografia computadorizada ou ressonância magnética (ressonância magnética). Citológico as técnicas utilizadas para a detecção de infecções pulmonares incluem exame de escarro, lavagem e escovação brônquica, lavagem broncoalveolar, punção aspirativa transbrônquica por agulha (FNA) e EBUS (ultra-sonografia endobrônquico) guiada FNA (GUPTA e RAJWANSHI, 2012).

As biópsias pulmonares transbrônquicas são realizadas para detecção histopatológica de várias infecções e evidências histológicas de invasão. O tecido pode

ser obtido por estas técnicas para cultura ou outras técnicas de diagnóstico molecular, como a cadeia da polimerase reação (PCR). A mancha especial mais comumente usada para bactérias é a mancha de Gram e para fungos são a metenamina de Gomori (GMS), o fungo de Gridley (GF) e o ácido periódico-Schiff (PAS) manchas (GUPTA e RAJWANSHI, 2012).

2.3.1 - Infecção viral

Vários vírus envolvidos na pneumonia viral incluem influenza, parainfluenza, adenovírus, coxsackie, echovirus, varicela, vaccinia e sarampo. A maioria das pneumonias virais é leve, mas pode seja mais grave ou pode ser complicada por infecção bacteriana secundária (RUUSKANEN *et al.*, 2011).

Microscopicamente, pode haver uma pneumonia pan-lobular difusa caracterizada por material exsudável proteínaceo extenso em alvéolos com espessamento de parede alveolar e infiltração por linfócitos. As membranas hialinas podem ser formadas alinhando os alvéolos. Pode haver pneumonia intersticial focal. A infecção por citomegalovírus é caracterizada por citomegalia com uma grande inclusão intranuclear eosinofílica cercada por um halo pálido que dá uma aparência de olho de coruja (MILES, BAUGHMAN e LINNEMANN, 1990).

A pneumonia do vírus herpes simplex (HSV) é caracterizada por inclusões intranucleares com nucleomegalia e alterações basófilas no vidro da base no nucleoplasma (CHICHE, FOREL e PAPAZIAN, 2011).

2.3.2 - Infecção bacteriana

A infecção bacteriana no pulmão geralmente começa com a introdução de organismos nas vias aéreas. As rotas através das quais as bactérias podem atingir espaços aéreos são a inalação de um aerossol, aspiração de secreções respiratórias ou gastrointestinais ou disseminação bacteriana. (GRINÑAN *et al.*, 1990; PALMER, DAVIDSON e LUSK, 1980).

Os bacilos comuns incluem *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, bactérias anaeróbicas, *Staphylococcus aureus*, bacilos enteros gram-negativos, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Mycobacterium tuberculosis* e *Legionella spp.*

Isso geralmente leva a inflamação aguda caracterizada por folhas de neutrófilos polimorfonucleares (Figura 2.2), histiocitos, detritos nucleares e necrose o que resulta na destruição de tecido sob a forma de pneumonia necrosante extensiva com abscessos pulmonares (GUPTA e RAJWANSHI, 2012).

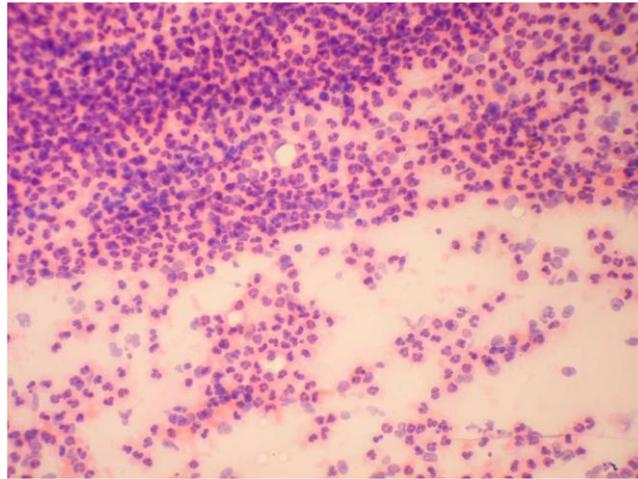


Figura 2.2 - Folhas de células inflamatórias agudas na inflamação supurativa (MGG, 10X).
Fonte: GUPTA e RAJWANSHI (2012).

A infecção prolongada pode levar a inflamações crônicas não específicas predominadas por linfócitos e histiocitos. A pneumonia crônica é mais comumente causada por micobactérias e fungos. *Actinomyces* spp., *Nocardia* spp., e *Pseudomonas pseudomallei* podem produzir tais infecções. A doença do legionário é uma infecção respiratória aguda causada por *Legionella pneumophila*, que mancha melhor em tecido com uma mancha Dieterle à base de prata em vez de uma mancha de Gram. A pneumonia organizadora é caracterizada pela proliferação intra-alveolar de fibroblastos produzindo estruturas nodulares denominados corpos de Masson (GUPTA e RAJWANSHI, 2012).

2.3.2.1 - Inflamação granulomatosa

A inflamação granulomatosa é caracterizada pela coleta de histiocitos epiteliais e células gigantes multinucleadas. Essas células epitelióides podem ter um cone alongado como formas ou podem parecer pequenas cenouras no escarro. Estes precisam ser diferenciados das células epiteliais brônquicas, uma vez que estas são células colunares alongadas que podem imitar células epiteliais (RAJWANSHI e GUPTA, 2011).

A Tuberculose (TB) pode envolver vários órgãos, mas o órgão mais comum envolvido é o pulmão. TB é mais comum nos países de terceiro mundo/países em desenvolvimento e é muito mais raro na Europa Ocidental e América do Norte. A tuberculose pulmonar primária geralmente afeta os lobos inferiores do pulmão ou o segmento anterior de um lobo superior, conhecido como foco Ghon. Microscopicamente, existem granulomas epitelióides caseosos com o tipo de células e linfócitos gigantes multinucleadas de Langhan (Figuras 2.3 e 2.4) (RAJWANSHI, BHAMBHANI e DAS, 1987).

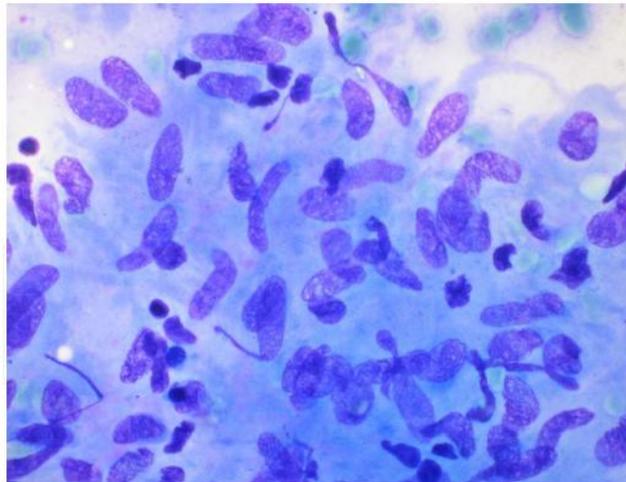


Figura 2.3 - Coleta de células epitelioides e linfócitos que formam um granuloma (MGG, 40X).

Fonte: GUPTA e RAJWANSHI (2012).

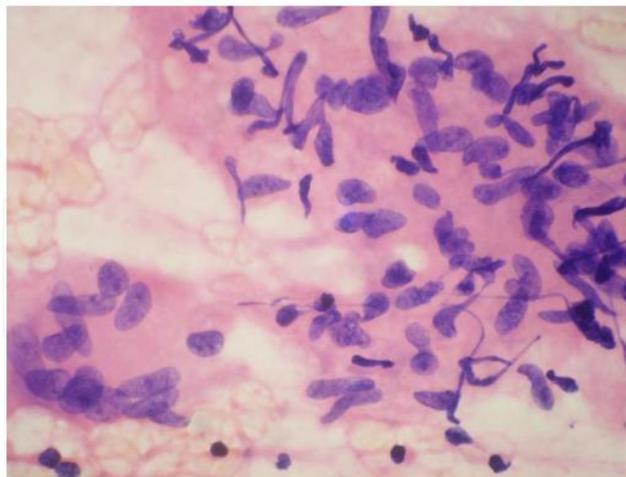


Figura 2.4 - Coleções de células epitelióides em um caso de tuberculose (H e E, 40X).

Fonte: GUPTA e RAJWANSHI (2012).

Na tuberculose, os histiócitos epitelióides podem ser encontrados em cerca de 25% a 50% dos espécimes de escarro. (TANI *et al.*, 1987). As micobactérias são identificadas como ácido diluído ascidiforme bacilos (AFB) pela coloração de Ziehl-Neelsen. Auramine-rodamina é outro corante fluorescente usado para identificar esses bacilos. A cultura microbiológica é feita usando Lowenstein-Jensen médio ou cultura bacteca (GUPTA e RAJWANSHI, 2012).

Os granulomas necrosantes podem ser vistos em infecções fúngicas ou na granulomatose de Wegener. A sarcoidose é caracterizada por granulomas epitelióides não caseosos. A tuberculose pulmonar secundária geralmente é devida a reinfecção e a lesão é quase sempre encontrada na região subapical de um lobo superior. A TB mortal resulta da sementeira dos bacilos através da corrente sanguínea (GUPTA e RAJWANSHI, 2012).

2.4 - RESPOSTAS IMUNOLÓGICAS DOS HOSPEDEIROS CONTRA PATOGÊNICOS DO FUNGO PULMONAR

As infecções fúngicas pulmonares podem ser agrupadas em patógenos fúngicos primários e patógenos fúngicos oportunistas. Os organismos que podem causar doenças em hospedeiros imunes competentes são considerados patógenos primários, incluindo *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis* e *Blastomyces dermatitidis*. Todos os patógenos fúngicos pulmonares primários são endêmicos dos Estados Unidos e/ou da América Central e do Sul. *Histoplasma* e *Blastomyces* são endêmicos dos Vales do Rio Ohio e do Rio Mississippi dos Estados Unidos e também de certas regiões da América Central e do Sul (KLEIN *et al.*, 1986; DEEPE, 2000).

O *coccidioides* é prevalente no deserto sudoeste dos Estados Unidos (FISHER *et al.*, 2007) e *Paracoccidioides* é endêmico na América Central e do Sul, particularmente no Brasil (FRANCO, 1987; FRANCO *et al.*, 1989; BRUMMER *et al.*, 1993). Estas infecções são adquiridas por inalação de fungos de solo contaminado e gravidade da doença geralmente se correlaciona com a quantidade de exposição ao patógeno (WOSNIAK, OLSZEWSKI e WORMLEY JR., 2012).

2.4.1 - Respostas adaptativas contra patógenos fúngicos pulmonares

Quando desafiado com fungos patogênicos, o sistema imune adaptativo é capaz de montar uma resposta efetiva contra a maioria das espécies de fungos para eliminar infecções fúngicas e manter a memória imunológica que impede a sua recorrência. No entanto, os fungos são onipresentes no ambiente do hospedeiro, incluindo saprófitas e oportunistas que sobrevivem nas superfícies do corpo do hospedeiro e, assim, o sistema imune adaptativo é constantemente desafiado por antígenos fúngicos. A resposta excessiva a estes antígenos pode levar a respostas alérgicas ou a outros tipos de reações imunopatológicas (ROMANI e PUC CETTI, 2008; DE LUCA *et al.*, 2010; LITTMAN e RUDENSKY, 2010).

Espera-se que o equilíbrio entre a exposição do antígeno fúngico ao dia-a-dia e o sistema imunológico conduza a um estado homeostático definido como tolerância protetora. A tolerância protetora permite ao hospedeiro mantenha possíveis patógenos fúngicos “sob controle”, preservando a integridade das barreiras naturais, que são potenciais portais para infecções fúngicas (ROMANI e PUC CETTI, 2008; DE LUCA *et al.*, 2010; LITTMAN e RUDENSKY, 2010).

2.5 - INFECÇÕES MICOBACTERIANAS PULMONARES TUBERCULOSAS NO MUNDO, BRASIL E NOS ESTADOS DO NORTE

2.5.1 - Tuberculose no Mundo

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a taxa de incidência da tuberculose vem diminuindo desde 2002 em 1,3% ao ano. A estimativa de novos casos de tuberculose no mundo e de 8,8 milhões em 2010, equivalente a 128/100.000 habitantes. Desse total, 59%, 26%, 7%, 5% e 3%, respectivamente, estão na Ásia, África, região do Mediterrâneo, Europa e Américas (Figura 2.5). Entre 1 e 1,2 milhões de casos são de pessoas vivendo com HIV/AIDS. A África é responsável por 82% dos casos de coinfeção tuberculose/ HIV no mundo (OMS, 2011). Na Figura 2.5, a linha superior indica a tendência estimada da taxa de incidência de tuberculose, a linha inferior indica a taxa estimada de incidência de coinfeção tuberculose/HIV. As áreas sombreadas representam margens de incerteza (OMS, 2011).

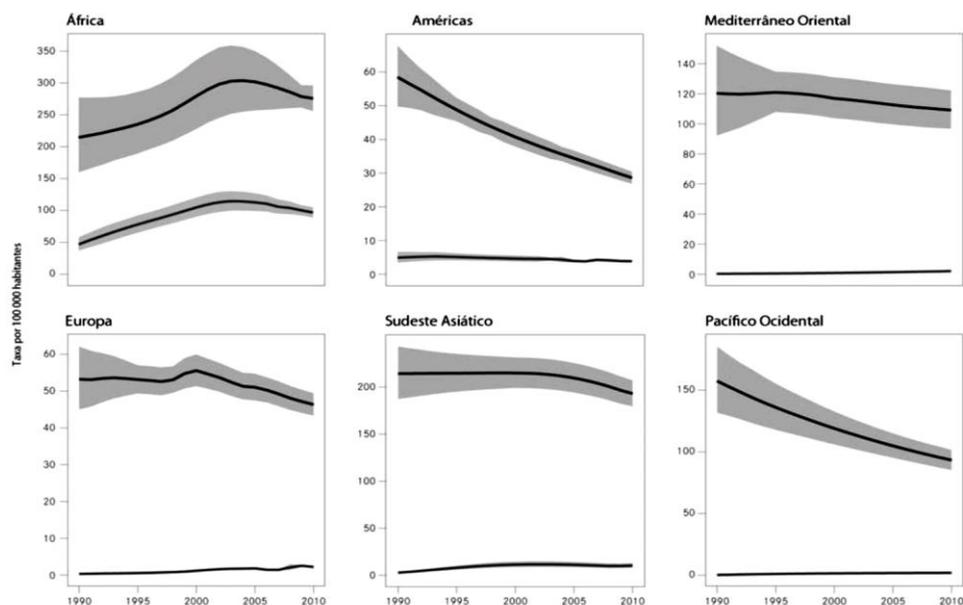


Figura 2.5 – Estimativa de taxa de incidência de tuberculose por região (1990-2010).
Fonte: OMS (2011).

São responsáveis por 81% de todos os casos de tuberculose no mundo 22 países, sendo os cinco primeiros a Índia (um quarto dos casos), China, África do Sul, Indonésia e Paquistão. O Brasil está em 17º lugar nesse ranking (OMS, 2011).

Autoridades em saúde por todo o mundo tem se preocupado com a tuberculose. A Organização Mundial de Saúde declarou a tuberculose como emergência sanitária mundial em 1993. A iniciativa chamada Stop TB veio a seguir, estabelecendo metas para 2005 (detecção de 70% e cura de 85% dos casos), para 2015 e para 2050 (Tabela 2.3). Em 2000, a Organização das Nações Unidas estabeleceu as “Metas do Milênio”, que incluíram o controle da tuberculose até 2015 (OMS, 2011).

Tabela 2.3 – Metas, alvos e indicadores para o controle de tuberculose.

Metas do Milênio Estipuladas para 2015
Meta 6: Combater o HIV/AIDS, malária e outras doenças.
Meta 6c: Para reverter a incidência da malária e de outras doenças importantes.
Indicador 6.9: Incidência, prevalência e taxas de mortalidade associadas à tuberculose.
Indicador 6.10: Proporção de casos de tuberculose detectados e curados dentro do tratamento diretamente supervisionado.
Parceria Stop TB estipula metas para 2015 e 2050
Até 2015: Reduzir a prevalência e taxa de mortalidade em 50%, comparada com seus níveis em 1990.
Até 2050: Reduzir a incidência global de casos ativos de tuberculose para menos de 1 caso por 1 milhão de habitantes por ano.

Fonte: OMS (2011).

2.5.2 - Tuberculose no Brasil

A tuberculose é considerada uma prioridade do Ministério da Saúde do Brasil desde 2003, e é uma das cinco doenças mais em foco atualmente. Está presente no programa Mais Saúde, na Programação das Ações de Vigilância em Saúde, no Pacto pela Vida, entre outros. Esta sendo discutida a inclusão da incidência de tuberculose como um indicador para o programa Brasil sem Miséria. O orçamento para o enfrentamento da tuberculose é 14 vezes maior daquele em 2002 (MS, 2010).

Estima-se que 57 milhões de pessoas estejam infectadas por *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil (Figura 2.6). Anualmente, são notificados 85 mil casos, sendo 71 mil casos novos, com uma incidência de 37,2/100.000 habitantes. A tuberculose tem o dobro da incidência nos homens (49,6/100.00 habitantes) em relação as mulheres (24,6/100.000 habitantes). No Brasil, o grupo na faixa etária que vai dos 20 aos 49 anos é o mais atingido pela tuberculose, abrangendo em torno de 63% dos casos novos da doença registrados em 2009 (MS, 2010).

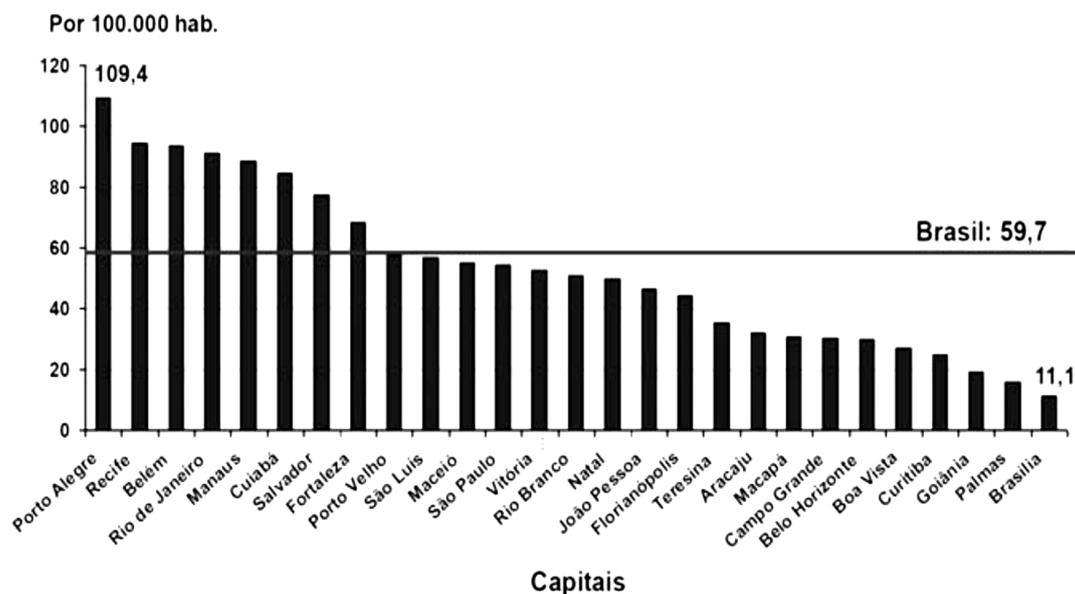


Figura 2.6 - Taxas de incidência nas capitais do Brasil em 2010.

Fonte: MS (2010).

Nas populações mais vulneráveis, as taxas de incidência são maiores do que a média nacional da população geral. E duas vezes maior na população negra e quatro vezes maior na indígena. Na população carcerária, a taxa é 25 vezes maior e, entre os portadores de HIV é 30 vezes maior. Na população vivendo em situação de rua, a taxa

chega a ser 67 vezes maior (MS, 2010; ZUIM, 2011; SANCHÉZ *et al.*, 2007; SANCHÉZ *et al.*, 2006).

Quanto ao risco anual de desenvolvimento de tuberculose ativa, a desnutrição e o diabetes elevam o risco em 2 a 4 vezes, o uso de imunossupressores eleva o risco em 2 a 12 vezes, a silicose o aumenta em 8 a 34 vezes, e a infecção por HIV o aumenta em 50 a 100 vezes (MS, 2010).

2.5.3 - Tuberculose no estado do Pará

Metade dos casos de Tuberculose da Região Norte está no Pará. O estado ocupa o terceiro lugar no ranking nacional com maiores índices de novos casos da doença, segundo o Ministério da Saúde. Apesar do anúncio do Ministério de que os casos diminuíram, o panorama da doença local ainda é preocupante (MS, 2010).

Segundo o DIÁRIO DO PARÁ, em 2011 foram 3.637 novos casos da doença e 79 mortes apenas no nosso território. Para ter uma ideia, em todos os estados da Região, houve 7.282 casos. Se comparar a proporção por habitante, o Pará ocupa a terceira colocação entre aqueles com maiores índices de novos casos da doença.

O portal ORM diz que, o levantamento também indica que, em dez anos, aumentou em 5% os casos de tuberculose no estado. Ao longo dessa década, foi observado movimento contrário na média nacional: decréscimo de cerca de 10%. Em 2002, foram 3.278 novos casos no território paraense, 165 ocorrências a menos. Em compensação, 2012 indicou a primeira redução dos últimos cinco anos no Pará. Em 2008, foram identificadas 3.340 pessoas infectadas; em 2009, 3.587; em 2010, 3.601; e no ano seguinte, 3.797. Na comparação entre 2011 e 2012, os novos casos paraenses de tuberculose caíram 10,2%. No País, a redução de um ano para o outro, foi de 5,2% e foram 73.748 em 2011.

Segundo SOUZA (2012), no Estado do Pará foi verificado para o ano de 2012 que a distribuição da Tuberculose não é homogênea, evidenciando a maioria dos casos em regiões próximas a região metropolitana da capital abrangendo 49,42% dos casos e, que a tendência de acometer pessoas de baixa escolaridade acompanha a tendência mundial.

O município de Belém é a capital do Estado do Pará, norte do Brasil, o país esta na categoria de país emergente, porém o Pará ainda apresenta o menor Índice de Desenvolvimento Humano (IDH). Dentro do contexto locacional, é importante

equiparar a preconização da OMS que ressalta que doenças infectocontagiosas têm aumento significativo nos países em desenvolvimento, este quadro afeta vida de pessoas com menor condição socioeconômica (BRASIL, 2000).

O locus foi escolhido pela constância nos números de casos de TB, onde o acesso às informações dos números de caso em nível de cidade (Capanema) se deu pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), mas também, levando em consideração os registros do Ministério da Saúde (MS), em nível de Brasil para dados comparativos.

CAPÍTULO 3

FILTRO DE PARTÍCULA

Neste capítulo serão discutidas algumas metodologias propostas em artigos seminais na área de Filtro de Partículas. A notação utilizada nos mesmos apresenta discrepâncias. No entanto, pode-se considerar que estas limitações não interferem na compreensão do problema.

Para iniciar este capítulo é interessante discorrer sobre a definição do termo partícula. Tal definição auxiliará a compreensão da técnica abordada nessa dissertação.

Na física, define-se partícula subatômica a designação genérica de algo cuja dimensão é muito menor do que a de um átomo (o todo). No contexto a ser abordado, além de existir o todo (átomo) e uma parte dele (partícula), há outra parte do todo, desconhecida e que se deseja estimar.

No contexto estatístico, a partícula pode ser considerada como uma realização de um experimento, na tentativa de estimar características desconhecidas (parâmetros), e cada realização do experimento designa um valor hipotético (possível) para a característica a ser estimada. Em resumo, partículas são realizações de um experimento cujos valores possíveis estão definidos no espaço paramétrico do valor desconhecido.

O Método Sequencial Monte Carlo (SMC), também denominado de filtro de partícula, foi originalmente introduzido no início dos anos 50 pelos físicos e se tornaram muito populares nos últimos anos em estatística e campos relacionados. Por exemplo, eles são amplamente utilizados para resolver problemas sequenciais de Inferência Bayesiana como em séries temporais aplicada em finanças, processamento de sinais e robótica. O método SMC é uma aproximação de sequência de distribuição de probabilidade de interesse utilizando um grande conjunto de amostras aleatórias, nomeadas de partículas.

Estas partículas são propagadas ao longo do tempo, junto com uma Amostragem por Importância (SI) e com mecanismo de reamostragem. O número de partículas quando tende ao infinito, têm-se uma convergência assegurada pela Lei Fraca dos Grandes Números. Por isso, muitas pesquisas são dedicadas para as estratégias eficientes de amostragem, a fim de levar essas amostras para regiões de alta probabilidade.

3.1 - DEFINIÇÕES BÁSICAS

Seja $\{x_t, t \in N\}$ a variável de estado, não observável, que segue um processo de Markov. Seja $\{y_t, t \in N\}$ a variável observável. Suponha que $p(x_0)$ é a distribuição inicial das variáveis de estado e $p(x_t|x_{t-1})$ a distribuição de probabilidade que descreve a transição da variável de estado. A distribuição marginal da variável de observação (Verossimilhança) é dada por $p(y_t|x_t)$. E sendo, as observações $\{y_t, t \in N\}$ são condicionalmente independentes dado $\{x_t, t \in N\}$. Ou seja:

- (i) $p(x_0)$ Distribuição inicial da variável de estado;
- (ii) $p(x_t|x_{t-1})$ Equação de transição da variável de estado;
- (iii) $p(y_t|x_t)$ Distribuição marginal da variável de observação.

3.2 - PROBLEMAS DE ESTIMAÇÃO DO ESTADO

Para analisar ou fazer inferência sobre sistemas dinâmicos ou modelos de evolução do estado, faz-se uso de dois modelos: Um que descreve a evolução do sistema no decorrer do tempo e o outro relacionado com a medida, que pode ser indireta, da variável do estado.

Considerando-se aqui o modelo evolução da variável de estado, dado pelo vetor \mathbf{x} seguido a Eq. (3.1)

$$\mathbf{x}_t = f_t(x_{t-1}, v_{t-1}) \quad (3.1)$$

Onde o subscrito t representa o tempo em um instante, que varia de um tempo inicial até um tempo final no sistema dinâmico. O vetor $\mathbf{x} \in \mathbf{R}^{n_x}$ é chamado de vetor de estado, que contém as variáveis que serão estimadas. Esse vetor avança de acordo com a evolução do estado dado pela Eq. (3.1), onde f é considerada nos casos mais gerais, uma função não-linear das variáveis de estado e do vetor $\mathbf{v} \in \mathbf{R}^{n_v}$, que representa o ruído do estado na forma de uma distribuição independente e identicamente distribuído (*iid*).

Considere-se o modelo de observação dado pela Eq. (3.2), abaixo:

$$z_t = h_t(x_t, n_t) \quad (3.2)$$

Onde as medidas são dadas por $\mathbf{z} \in \mathbf{R}^{n_z}$ avaliadas no tempo. As medidas são relacionadas com a variável de estado \mathbf{x} através da função \mathbf{h} que pode ser não-linear. Também, têm-se os ruídos dos dados observados, que são representados pelo vetor $\mathbf{n} \in \mathbf{R}^{n_n}$.

A avaliação do modelo de evolução do estado dado pelas Eq. (3.1) e (3.2) acima, são baseados nas seguintes suposições:

- (i) A seqüência x_t $t = 1, 2, \dots$, é um processo Markoviano, isto é,

$$\pi(x_t | x_0, x_1, \dots, x_{t-1}) = \pi(x_t | x_{t-1}) \quad (3.3)$$

- (ii) A seqüência z_t $t = 1, 2, \dots$, é um processo Markoviano com respeito a historia de x_t , isto é,

$$\pi(z_t | x_0, x_1, \dots, x_t) = \pi(z_t | x_t) \quad (3.4)$$

- (iii) A sequencia x_t depende somente da sua observação passada, somente através da sua própria história, isto é

$$\pi(x_t | x_{t-1}, z_{1:t-1}) = \pi(x_t | x_{t-1}) \quad (3.5)$$

Onde $\pi(\mathbf{a}|\mathbf{b})$ denota a probabilidade condicional de um determinado \mathbf{a} dado \mathbf{b} .

Além disso, para a evolução do modelo de observação dado pelas Eq. (3.1) e (3.2) presume-se $i \neq j$ para os vetores de ruído \mathbf{v}_i e \mathbf{v}_j , assim como \mathbf{n}_i e \mathbf{n}_j , e são mutuamente independentes entre si. Os vetores \mathbf{v}_i e \mathbf{n}_j são também independentes para todo i e j (KAPIO E SOMERSALO, 2004).

Diferentes problemas podem ser considerados como modelo de observação e evolução, a saber, (KAPIO E SOMERSALO, 2004):

- (i) O problema de previsão de estado cujo objetivo é estimar $\pi(x_t | z_{1:t-1})$;
- (ii) O problema de filtro de estado cujo objetivo é estimar $\pi(x_t | z_{1:t})$;
- (iii) O problema de suavização com retardo fixo (*fixed-lag domain smoothing problem*) de estado cujo objetivo é estimar $\pi(x_t | z_{1:t+p})$, onde $p \geq 1$ é o retardo fixo;

(iv) O problema de suavização com domínio inteiro (*whole-domain smoothing problem*) de estado cujo objetivo é estimar $\pi(x_t|z_{1:t})$, onde $z_{1:t} = \{z_i, i = 1, \dots, t\}$ é toda seqüência medidas.

Assumindo que $\pi(x_0|z_0) = \pi(x_0)$ é uma informação conhecida (a priori), a densidade de probabilidade a posteriori $\pi(x_t|z_{1:t})$, é o objetivo do problema de filtro. Ela pode ser obtida através dos filtros “Bayesianos” através de duas etapas (ANDRIEU *et al.*, 2004): previsão e atualização, como mostra a figura 3.1 que ilustra o processo.

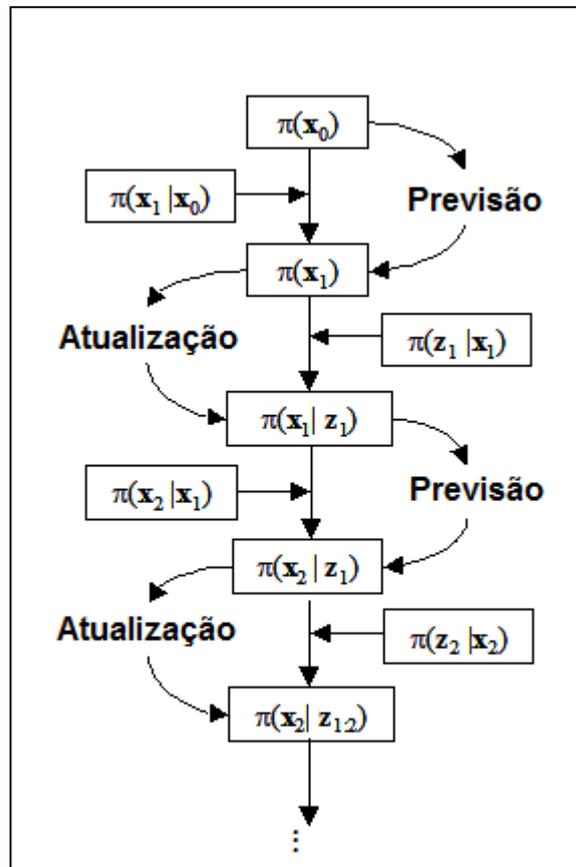


Figura 3.1 - Passos da Predição e atualização para filtros Bayesianos.
 Fonte: KAPIO e SOMERSALO (2004).

3.3 - FILTROS BAYESIANOS

A estratégia dos filtros bayesianos é usar uma informação disponível para gerar uma densidade de probabilidade a priori, $p(x_{t-1})$, sobre o modelo de espaços de estados, e em seguida formular uma função de verossimilhança, $p(z_t|x_{t-1})$, que relaciona os estados de observações com os dados simulados. Assim, o cálculo dos

estados é realizado pela função de densidade de probabilidade a posteriori, $p(x_t|z_t)$, dada pelo teorema de Bayes, abaixo:

$$p(x_t|z_t) = \frac{p(z_t|x_{t-1})p(x_{t-1})}{p(z_t)} \quad (3.6)$$

Na qual $p(z_t)$ é dado pela Eq. (3.7)

$$p(z_t) = \int p(z_t|x_{t-1})p(x_{t-1})dx_{t-1} \quad (3.7)$$

Onde o objetivo é calcular para cada tempo, a distribuição a posteriori $p(x_{t-1}|z_t)$ correspondente.

3.3.1 - Integração de Monte Carlo

A ideia da integração de Monte Carlo é encontrar a solução da integral $I = \int f(x)dx$ utilizando uma grande quantidade de amostras do integrando, como mostra a Eq. (3.8)

$$I = \int f(x)dx = \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{f(\xi_i)}{p(\xi_i)} \quad (3.8)$$

Onde as amostras ξ_i estão distribuídas de acordo com a função de distribuição de probabilidade $p(x)$ (i.e. $p(x) \geq 0, \int p(x) = 1$) (KALOS, M.H. *et al.*, 1986). Em que, é necessário que a função de distribuição de probabilidade seja não nula em partes do domínio Ω , e que $f(x)$ seja não nula também. Pela lei dos grandes números, tem-se que a probabilidade apresenta seu valor exato da integral convergindo para 1, através da aproximação usando N grande, como mostra a Eq. (3.9)

$$P = \left(\left| \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{f(\xi_i)}{p(\xi_i)} - I \right| < \epsilon \right) \rightarrow 1 \text{ Para } \epsilon > 0, N \rightarrow \infty \quad (3.9)$$

3.3.2 - Filtro Monte Carlo Amostragem Sequencial (SMC)

O filtro Monte Carlo Amostragem Sequencial (DEL MORAL, *et al.*, 2006) é uma generalização dos métodos SMC ou filtro de partículas. Esses métodos facilitam a eficiência da amostragem das sequências de uma distribuição $\{\pi_t\}_{t \in N^+}$, na qual a

distribuição pode ser definida em diferentes espaços, mas posteriormente tem-se uma distribuição de uma forma fechada no sentido de propor uma boa eficiência da amostragem de π_t . Na qual essa distribuição foi construída pela amostra de π_{t-1} .

A ideia chave é definir uma distribuição artificial $\tilde{\pi}_t$, a fim de aumentar a dimensão do espaço, admitindo que a distribuição marginal de interesse seja π_t , como mostra a Eq. (3.10):

$$\tilde{\pi}_t(x_{1:t}) = \pi_t(x_t) \prod_{i=t-1}^1 L_i(x_{i+1}|x_i) \quad (3.10)$$

Onde L_i é um kernel atrasado de Markov.

A demonstração dessa Eq. (3.10) é visto em detalhe em DEL MORAL, *et al.*, 2006.

O filtro Monte Carlo Amostragem Sequencial começa com a utilização de um kernel de mutação dado pelo método de Monte Carlo baseado em Cadeias de Markov (MCMC) k_t . Esse kernel MCMC adota a função de distribuição a posteriori $p(x_t|z_t)$ como a densidade objetivo $p(x)$. A idéia do kernel de mutação é gerar um conjunto de partículas $\{x_{t-1}^{(i)}\}_{i=1,N}$, utilizando o passeio aleatório, conforme mostrado na Eq. (3.11)

$$x_t = x_{t-1} + \varepsilon_i \quad (3.11)$$

Onde ε_i é um ruído dado por uma distribuição normal com média zero e covariância W_t . Depois, calcula-se a função de distribuição Verossimilhança $p(z_t|x_{t-1}^i)$ e, por fim, tem-se a função do objetivo $g(x_{t-1}^i)$. Agora gere um conjunto de partículas candidatas $\{y_{t-1}^{(i)}\}_{i=1,N}$, também utilizando o passeio aleatório (3.11). Seguindo os passos de $p(x_{t-1}^i)$, encontre a função $g(y_{t-1}^i)$. Continuando o método, tem-se a seleção das partículas, feita pelo algoritmo de *Metropolis Hasting* (1953), como mostra a Eq. (3.12).

$$x_t^i = \begin{cases} y_{t-1}^{(i)} & \text{se } u \leq \rho \\ x_{t-1}^i & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (3.12)$$

Onde $u \sim U(0,1)$ e $\rho = \frac{g(x_{t-1}^i)}{g(y_{t-1}^i)}$ para $i = 1, \dots, N$. Após várias iterações do kernel MCMC, espera-se que as partículas x_t^i localizem-se em regiões de alta probabilidade. Agora com as partículas selecionadas é feito o cálculo dos pesos baseados na Eq. (3.13):

$$W_t = W_{t-1} \tilde{w}_t(x_1, \dots, x_t) \quad (3.13)$$

Em que W_{t-1} são os pesos das partículas no tempo $t-1$ e \tilde{w}_t são os pesos de acréscimos ou diferencial dado pela Eq. (3.14)

$$\tilde{w}_t = \frac{\pi_t(x_t)L_t(x_t, x_{t-1})}{\pi_{t-1}(x_{t-1})K_t(x_{t-1}, x_t)} \quad (3.14)$$

Onde $L_t(x_t, x_{t-1})$ é dado pela Eq. (3.15), abaixo:

$$\tilde{w}_t = \frac{\pi_t(x_t)L_t(x_t, x_{t-1})}{\pi_{t-1}(x_{t-1})K_t(x_{t-1}, x_t)} \quad (3.15)$$

Onde $\pi_t(x_t)$ é a distribuição a posteriori e $\gamma_t(x_t)$ foi considerado a função de verossimilhança no tempo t usando o vetor de estado do tempo t e $\pi_t(x_{t-1})$ é a distribuição a posteriori no tempo t , usando o vetor de estado do tempo $t-1$ e $\gamma_{t-1}(x_{t-1})$ foi considerado a função de verossimilhança no tempo $t-1$, usando as variáveis de estado do tempo $t-1$. Pode-se usar também uma sugestão dada por DEL MORAL *et al.*, (2006), na qual $L_t(x_t, x_{t-1}) = K_t(x_{t-1}, x_t)$, e com isso têm-se os pesos dados por (3.16)

$$\tilde{w}_t = \frac{\pi_t(x_t)L_t(x_t, x_{t-1})}{\pi_{t-1}(x_{t-1})K_t(x_{t-1}, x_t)} \quad (3.16)$$

Em resumo, o algoritmo do filtro Monte Carlo Amostragem Sequencial envolve três etapas: Etapa Amostragem por importância (Mutação), na qual as partículas são movidas de x_{t-1} para x_t através de um kernel de transição ou mutação $K(x_{t-1}, x_t)$ como visto em (DOUCET E JOHANSEN, 2009; DEL MORAL *et al.*, 2006). A Etapa de Correção, onde as partículas têm seus pesos calculados e normalizados. Etapa de Seleção, na qual os pesos podem entrar em um processo de reamostragem, a fim de realizar uma seleção das partículas de maior peso ou de maior importância (ESS, KITIGAWA, 1996; LIU E CHEN, 1998).

É muito importante escolher cuidadosamente os kernels L e k para obter uma pequena variância da importância dos pesos (KUCK *et al.*, 2006). A Figura 3.2 resume as principais etapas do filtro Monte Carlo Amostragem Sequencial.

Algoritmo do filtro Monte Carlo Amostragem Sequencial

1. **Inicialização**
 - a. Faça $t=1$
 - b. Para $i = 1, \dots, N$, amostre $x_1^{(i)} \approx p(x_1|x_0)$
 - c. **Avaliação dos Pesos**
 - i. Calcule a função de verossimilhança $p(z_1|x_1^{(i)})$
 - ii. Calcule os novos pesos: $W_1^{(i)} = p(z_1|x_1^{(i)})$
 - iii. Normalize os pesos: $W_1^{(i)} = \frac{W_1^{(i)}}{\sum_{i=1}^N W_1^{(i)}}$
 - d. **Reamostragem ou Seleção**
 - i. Reamostre
 - ii. Se $\hat{N}_{eff} < N_T$, onde $N_T = \frac{N}{2}$. Então faça:
 $W_1^{(i)} = \frac{1}{N}$, onde $i = 1, \dots, N$.
 - e. **Cálculo da Estimativa do Estado Atual**

$$p(x_1|y_1) \approx \sum_{i=1}^N x_1^{(i)} * W_1^{(i)}$$
2. **Etapas da Importância de Amostragem**
 - a. Faça $t = t + 1$, se $t = t_{final} + 1$, então pare.
 - b. **Geração da população de Partículas**
 - i. Para $j = 1, \dots, M$
 1. Para $i = 1, \dots, N$, amostre $x_t^{(i,j)} \approx K_t(x_{t-1}^{(i)}, \cdot)$
 - c. Calcule o kernel atrasado $L_{t-1}(x_t, x_{t-1})$
 - d. **Avaliação dos Pesos**
 - i. Calcule os novos pesos:

$$\tilde{w}_t(x_1, \dots, x_t) = \frac{\gamma_t(x_t)L_{t-1}(x_t, x_{t-1})}{\gamma_{t-1}(x_{t-1})K_t(x_{t-1}, x_t)}$$
 - e. Normalize os pesos: $W_t^{(i)} = \frac{w_{t-1}^{(i)} \tilde{w}_t^{(i)}}{\sum_{i=1}^N w_{t-1}^{(i)} \tilde{w}_t^{(i)}}$
3. **Reamostragem ou Seleção**
 - i. Reamostre
 - ii. Se $\hat{N}_{eff} < N_T$, onde $N_T = \frac{N}{2}$. Então faça: $W_t^{(i)} = \frac{1}{N}$, onde $i = 1, \dots, N$.
4. **Calculo da Estimativa do Estado Atual**
 - a. $p(x_t|z_t) \approx \sum_{i=1}^N x_t^{(i)} * W_t^{(i)}$
 - b. Retorne a Segunda Etapa.

Figura 3.2 - Algoritmo do Filtro Monte Carlo Amostragem Sequencial.

Inicialmente amostre N partículas aleatoriamente da distribuição inicial $p(x_0)$. Denomine estas partículas candidatas como representantes da distribuição posterior no primeiro instante denotando-as por x_{t-1} . Depois calcule a verossimilhança $p(y_t|x_{t-1})$.

Com isso, os pesos por importância podem ser calculados, e normalizados obtendo $\hat{w}_t^{(i)}$. Assim as partículas de maior peso representam as regiões de maior importância da distribuição.

Em seguida, faça a reamostragem e por fim obtenha então as partículas que representam a distribuição posterior. Repare que no tempo inicial o algoritmo é bem similar ao filtro SIR. Passando para o tempo $t > 1$, gere as partículas utilizando o kernel de mutação MCMC dado pelo *passeio aleatório* criando uma população, onde as melhores partículas serão selecionadas.

Em seguida, calcule $L_{t-1}(x_t, x_{t-1})$ pela Eq. (3.15). Com isso, calcule os pesos de acréscimos \tilde{w}_t , e depois, calcule os pesos das partículas e posteriormente normalize-os. A seguir o algoritmo entra no processo de reamostragem das partículas. Por fim, encontre a distribuição posteriori do tempo atual, e volte ao passo de geração das partículas com o kernel de mutação. Repita o procedimento até o tempo final.

O principal problema do filtro Monte Carlo Amostragem Sequencial está na escolha do kernel de Markov, pois este é responsável pela geração de novas partículas e pela eficiência do algoritmo. Por isso, utilizou-se um kernel de transição MCMC, a fim de conseguir superar esse problema.

3.3.3 - Amostragem por importância (SI)

O cálculo da distribuição a posteriori e das estimativas I usando a Eq. (3.8), que geralmente são complexos para problemas não-lineares e com erros não gaussianos, despertam um grande desafio para os pesquisadores. Por isso, a fim de superar esse problema os filtros de partículas apresentaram uma abordagem baseada na *amostragem por importância* (MARSHALL, A. 1956), na qual o objetivo é estimar a distribuição a posteriori, usando um conjunto de partículas e uma distribuição (denominada de distribuição por importância) que aproxime a distribuição a posteriori.

Adotando $\pi(x_{0:t}|z_{0:t})$ como a distribuição por importância, a amostragem será realizada a partir desta distribuição, que é gerada por uma amostra independente e identicamente distribuída (iid). Assim, tomando a integral I igual a

$$I = \int f_t(\bar{X}_{0:t})p(\bar{X}_{0:t}|Z_{0:t}) d\bar{X}_{0:t} \quad (3.17)$$

Onde $f_t: \mathbb{R}^t \rightarrow \mathbb{R}$ é integrável com respeito à $p(\bar{X}_{0:t}|Z_{0:t})$ e $\bar{X}_t = \{x_j, j = 0, \dots, t\}$ representante de todos os estados a serem estimados no tempo t . Normalmente usa-se $f_t(\bar{X}_{0:t}) = \bar{X}_{0:t}$. Agora suponha que a identidade (3.17) seja válida

$$I = \frac{\int f_t(\bar{X}_{0:t})p(\bar{X}_{0:t}|Z_{0:t})d\bar{X}_{0:t}}{\int p(\bar{X}_{0:t}|Z_{0:t})d\bar{X}_{0:t}} \quad (3.18)$$

Multiplicando o numerador e o denominador da Eq. (3.18), por $\frac{\pi(x_{0:t}|Z_{0:t})}{\pi(x_{0:t}|Z_{0:t})}$, tem-se a nova integral (3.19)

$$I = \frac{\int f_t(x_{0:t})\frac{p(\bar{X}_{0:t}|Z_{0:t})}{\pi(x_{0:t}|Z_{0:t})}\pi(x_{0:t}|Z_{0:t})d\bar{X}_{0:t}}{\int p(\bar{X}_{0:t}|Z_{0:t})\frac{\pi(x_{0:t}|Z_{0:t})}{\pi(x_{0:t}|Z_{0:t})}d\bar{X}_{0:t}} \quad (3.19)$$

Tomando $w(x_{0:t}) = \frac{p(\bar{X}_{0:t}|Z_{0:t})}{\pi(x_{0:t}|Z_{0:t})}$, tem-se a Eq. (3.20):

$$I = \frac{\int f_t(\bar{X}_{0:t})w(x_{0:t})\pi(x_{0:t}|Z_{0:t})dX_{0:t}}{\int w(x_{0:t})\pi(x_{0:t}|Z_{0:t})dX_{0:t}} \quad (3.20)$$

Na qual $w(x_{0:t})$ é denominado peso de importância. Em seguida, pode-se obter um estimador da integral (3.20), que é dado por (3.21)

$$I = \frac{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^N f_t(x_{0:t}^i)w(x_{0:t}^i)}{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^N w(x_{0:t}^i)} = \sum_{i=1}^N f_t(x_{0:t}^i)w_t^*(x_{0:t}^i) \quad (3.21)$$

Em que $w_t^* = \frac{w(x_{0:t}^i)}{\sum_{i=1}^N w(x_{0:t}^i)}$ são denominados pesos de importância normalizados.

3.3.4 - Amostragem por importância sequencial (SIS)

A amostragem por importância sequencial (HAMMERSLEY e HANSCOMB, 1964) é uma técnica que utiliza a implementação dos filtros bayesianos recursivos com simulação Monte Carlo. Nesta técnica, a ideia chave é representar a função densidade posteriori por um conjunto de amostras randômicas associadas com seus pesos para computar as estimativas baseadas nessas amostras e pesos.

Seja $\bar{X}_t = \{x_j, j = 0, \dots, t\}$ representante de todos os estados a serem estimados no tempo t . Os pontos da densidade posteriori no tempo t são dados por $p(x_t|z_t)$ e a distribuição marginal é dada por $p(x_t|z_t)$. E tomando $\{X_k^i, w_k^i\}_{i=1}^N$ medidas randômicas que caracterizam os pontos da posteriori $p(x_t|z_t)$, onde $\{\bar{X}_t^i, i = 0, \dots, N\}$ são os pontos ou as partículas com pesos $\{w_t^i, i = 0, \dots, N\}$ (RISTIC *et al.*, 2004).

Portanto como visto anteriormente, tem-se a aproximação dos pesos da posteriori dado por $p(x_t|z_t)$, em que os pesos são calculados usando o princípio da amostragem por importância mostrada também pela Eq. (3.22).

$$w_t^i = \frac{p(\bar{X}_t^i|z_t)}{\pi(\bar{X}_t^i|z_t)} \quad (3.22)$$

Suponha que no tempo $t-1$, tem-se amostra da aproximação para $p(\bar{X}_{t-1}|z_{t-1})$. Com as medidas de z_t no tempo t , então se deseja aproximar $p(x_t|z_t)$ com as novas partículas. Se a densidade de importância é decomposta como (RISTIC *et al.*, 2004).

$$\pi(\bar{X}_t|z_t) \triangleq \pi(x_t|\bar{X}_{t-1}, z_t)\pi(\bar{X}_{t-1}|z_{t-1}) \quad (3.23)$$

Podendo obter as amostra de $\bar{X}_t^i \sim \pi(\bar{X}_t|z_t)$, supondo que existe a amostra $\bar{X}_{t-1}^i \sim \pi(\bar{X}_{t-1}|z_{t-1})$ como novo estado $x_t^i \sim \pi(x_t|\bar{X}_{t-1}, z_t)$.

Agora baseado no teorema de Bayes, tem se as Eq. (3.24-28)

$$p(\bar{X}_t|z_t) = \frac{p(z_t|\bar{X}_t)p(\bar{X}_t)}{p(z_t)} \quad (3.24)$$

$$p(\bar{X}_t|z_t) = \frac{p(z_t|\bar{X}_t, z_{t-1})p(\bar{X}_t|z_{t-1})}{p(z_t, z_{t-1})} \quad (3.25)$$

$$p(\bar{X}_t|z_t) = \frac{p(z_t|\bar{X}_t, z_{t-1})p(x_t|\bar{X}_{t-1}, z_{t-1})p(\bar{X}_{t-1}|z_{t-1})}{p(z_t, z_{t-1})} \quad (3.26)$$

$$p(\bar{X}_t|z_t) = \frac{p(z_t|x_t)p(x_t|x_{t-1})}{p(z_t, z_{t-1})}p(x_{t-1}|z_{t-1}) \quad (3.27)$$

$$p(\bar{X}_t|z_t) \propto p(z_t|x_t)p(x_t|x_{t-1})p(x_{t-1}|z_{t-1}) \quad (3.28)$$

Substituindo as Eq. (3.23) e (3.28) em (3.22), tem-se a Eq. (3.30) para os pesos

$$w_t^i = \frac{p(z_t|x_t^i)p(x_t^i|x_{t-1}^i)p(x_t^i|z_{t-1})}{\pi(x_t^i|x_{t-1}^i, z_t)\pi(x_{t-1}^i|z_{t-1})} \quad (3.29)$$

$$w_t^i = w_{t-1}^i \frac{p(z_t|x_t^i)p(x_t^i|x_{t-1}^i)}{\pi(x_t^i|x_{t-1}^i, z_t)} \quad (3.30)$$

A escolha da distribuição por importância é extremamente importante, pois é ela que determina a eficiência e a complexidade do filtro de partícula e minimiza a variância dos pesos por importância. E encontrar as melhores estimativas seria escolher a distribuição por importância igual à distribuição a posteriori, ou seja, $\pi(\bar{X}_t|z_t) = p(\bar{X}_t|z_t)$. Porém, o cálculo dos pesos seria muito complicado, porque envolveria a avaliação de $p(z_t|x_t, z_{t-1})$ através de inúmeras integrações.

Por isso que normalmente é adotada a distribuição por importância igual à distribuição a priori. Logo tem-se a Eq. (3.31)

$$\pi(\bar{X}_t|z_t) = p(\bar{X}_0) \prod_{k=1}^t p(\bar{X}_k|\bar{X}_{k-1}) \quad (3.31)$$

Esse é um artifício utilizado, porque a implementação é mais fácil. Pois a Eq. dos pesos (3.30) é substituída para a Eq. (3.32), abaixo:

$$w_t^i = w_{t-1}^i p(z_t|x_t^i) \quad (3.32)$$

3.3.5 - Filtro com Amostragem por Importância e Reamostragem Sequencial (SIR)

O filtro com amostragem por importância reamostragem sequencial SIR (GORDON *et al.*, 1993) pode ser derivado a partir do algoritmo SIS, qual foi criada uma etapa adicional para evitar o problema de degeneração das partículas. Esse fenômeno ocorre quando toda a amostra exceto uma tem um peso muito pequeno após algumas iterações do algoritmo do filtro de partícula padrão. A degeneração faz com que um grande esforço computacional seja feito para atualizar amostras que contribuem muito pouco para a aproximação de $\pi(X_t|z_t)$ uma medida de degeneração do algoritmo do filtro de partícula padrão é dada pelo tamanho amostral efetivo N_{eff} foi introduzido por (BERGMAN, 1999) e (LIU E CHEN, 1998) é definido pela Eq. (3.33).

$$N_{eff} = \frac{N}{1 + \text{var}(w_t^i)} \quad (3.33)$$

Valores de N_{eff} pequenos significam uma severa degeneração. Sabendo que o fenômeno da degeneração é indesejável, tem-se como objetivo tentar reduzi-lo. Um modo de tentar reduzir este efeito é escolher um valor elevado para N , o que é em muitos casos impraticável. Por isso, o modo mais comum de reduzir este efeito é a utilização da reamostragem.

A Figura 3.3 apresenta o processo de seleção das partículas através da reamostragem. Onde (1) são as Partículas com peso uniforme no momento $t = 0$; (2) são os pesos das partículas atualizados após as medições; (3) Re-Amostragem: Embora a quantidade total de partículas seja a mesma, aquelas com menor peso são descartadas e aquelas com maior peso dão origem a mais partículas próximas às regiões de maior probabilidade e (4) são as partículas com pesos uniformes no momento $t+1$.

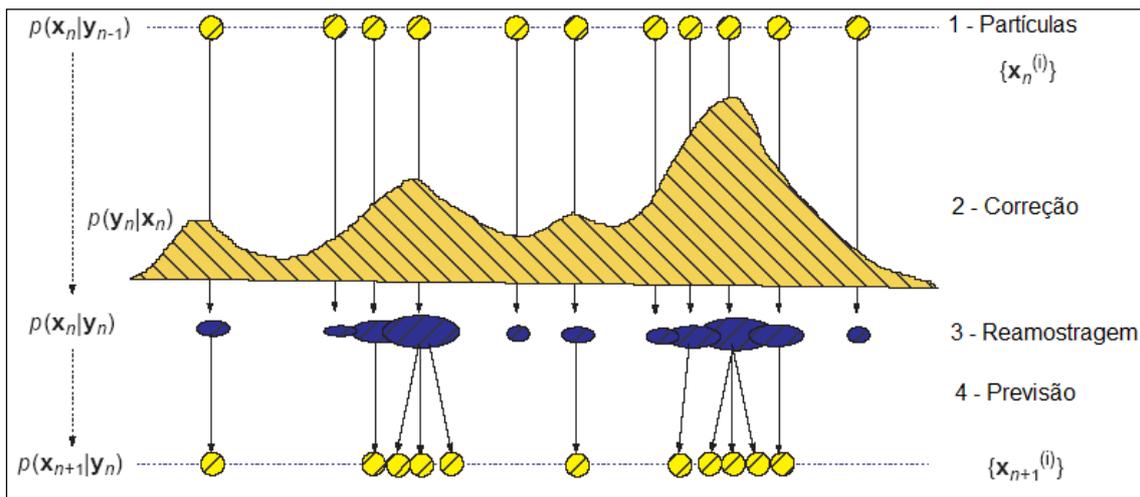


Figura 3.3 - Reamostragem.
Fonte: ZHE (2002).

Este procedimento foi inicialmente proposto por GORDON *et al.*, (1993), denominado filtro de partículas *bootstrap* (FPB), que ao amostrar proporcionalmente à verossimilhança, o filtro de partículas (FP) focaliza nas regiões da distribuição onde a verossimilhança é maior, ou seja, onde as boas aproximações significam possuir maior importância.

Como foi dito anteriormente, a ideia da reamostragem é eliminar as partículas com pequenos pesos normalizados. Desta forma, ocorre uma seleção pelas partículas de

maior peso ou de maior importância. Uma medida da degeneração do algoritmo é o tamanho efetivo da amostra $(N_{eff})(N)$

Porém, é impossível avaliar precisamente N_{eff} . Então, utiliza-se uma aproximação \hat{N}_{eff} para o valor de N_{eff} . Esta aproximação é dada por:

$$\hat{N}_{eff} = \frac{1}{\sum_{i=1}^N (w_t(i))^2} \quad (3.34)$$

A reamostragem pode ser realizada quando o tamanho amostral efetivo \hat{N}_{eff} for menor que uma constante N_T , onde essa constante seria um indicador da ocorrência de degeneração. Portanto, a idéia básica da reamostragem é eliminar as amostras que têm um peso muito pequeno, mantendo apenas as amostras que têm um peso grande. Porém a reamostragem reduza os efeitos da degeneração, ela introduz outros problemas no filtro de partícula.

O principal problema é que as amostras com pesos maiores serão selecionadas estatisticamente muitas vezes. Isso gera uma perda de diversidade amostral, já que a amostra resultante apresentará muitos pontos repetidos. Esse problema é conhecido como empobrecimento amostral, e é significativo nos processos com baixo nível de ruído (ARULAMPALAM, 2002). A Figura 3.3 resume as principais etapas do filtro *SIR*.

Algoritmo do filtro SIR

1. Inicialização

- a. Tome um conjunto de partículas da distribuição inicial $p(x_0)$ e obtenha $\{(X_0^i, w_0^i); i = 1, \dots, N\}$;
- b. Faça $t=1$;

2. Avaliação dos Pesos

- a. Calcule os novos pesos: $w_t^i = w_{t-1}^i p(z_t | x_{t-1}^i)$
- b. Normalize os pesos: $\hat{w}_t^i = \frac{w_t^i}{\sum_{i=1}^N w_t^i}$

3. Reamostragem ou Seleção

3.1 Reamostragem das partículas é dado abaixo:

3.1.1 Construindo a soma dos pesos acumulativos (CSW), sendo computada por $c_i = c_{i-1} + w_t^i$ para $i = 1, \dots, N$, com $c_0 = 0$.

3.1.2 Tome $i = 1$ e gere u_1 de uma distribuição uniforme $U[0, N^{-1}]$.

3.1.3 Para $j = 1, \dots, N$, faça:

- Calcule $u_j = u_1 + N^{-1}(j - 1)$.
- Enquanto $u_j > c_i$ faça $i = i + 1$.
- Designe as partículas $x_t^j = x_t^i$.
- Designe os pesos para $w_k^j = N^{-1}$.

4. Calculo da Estimativa do Estado Atual

$$p(x_t | z_t) \approx \sum_{i=1}^N x_t(i) * \hat{w}_t^{(i)}$$

5. Evolução do Modelo

- a. Avance os estados no tempo $t-1$ para o tempo t usando a equação de estado:
 $x_t = p(x_t | x_{t-1}^i)$ para $i = 1, \dots, N$.
- b. Faça $t = t + 1$, se $t = t_{final} + 1$, então pare.

Com as novas partículas, retorne ao segundo passo.

Figura 3.4 - Algoritmo do filtro de Partícula SIR.

Inicialmente, amostre as N partículas aleatoriamente da distribuição inicial $p(x_0)$. Denomine estas partículas de candidatas para representar a distribuição posterior no instante inicial $t - 1$ denotando-as por x_{t-1} . A segunda etapa consiste em avaliar estas partículas, por isso essa etapa é conhecida como etapa da avaliação. Para tal, calcule o valor correspondente, denominado \mathbf{T}_{t-1}^i , de acordo com o modelo utilizado.

Depois, considere que neste instante $t - 1$ seja observado um valor de y_{t-1} . Verifique a proximidade destes valores, isto é calcule a verossimilhança $p(z_t|x_{t-1}^i)$. Com isso, tem-se o peso por importância das partículas. Em seguida, normalize os pesos obtendo $\hat{w}_t^{(i)}$. As partículas de maior peso representam as regiões de maior importância da distribuição. Depois, tem-se a etapa da seleção, ou seja, faça a Reamostragem da distribuição anterior $p(x_t|x_{t-1}^i)$ das N partículas de acordo com os pesos $\hat{w}_t^{(i)}$.

Obtenha então as partículas em $t - 1$ que representam a distribuição posterior, denomine-as por \mathbf{x}_{t-1}^i , com pesos iguais a $\frac{1}{N}$. E por fim, tem-se a etapa de evolução, que a partir da equação de transição $p(x_t|x_{t-1}^i)$, gera as partículas candidatas a representar a distribuição posterior no instante t . Repete-se o procedimento, e prossegue-se até o tempo final.

O filtro de partícula padrão tem seu principal problema na sua função de densidade de probabilidade que não depende dos dados observados. Assim, o espaço de estado é explorado sem o conhecimento das observações e o filtro poderá ser ineficiente. Com a reamostragem sendo feita em cada iteração do algoritmo, pode-se ter uma rápida perda de diversidade amostral.

CAPÍTULO 4

METODOLOGIA

4.1 - TIPO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo do tipo epidemiológico, quantitativo, observacional e retrospectivo, que a partir dos dados secundários dos casos de tuberculose (TB) notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) do Ministério da Saúde (MS), no período de 2003 a 2014. O método quantitativo se torna oportuno ao presente trabalho na medida em que permite avaliar a relevância a gravidade o risco e a tendência de agravos e ameaças, o qual ao se utilizar de probabilidades e associações estatisticamente significantes possibilita conhecer uma determinada realidade (SILVA, 2016).

As pesquisas quantitativas buscam ainda garantir por meio de técnicas estatísticas a precisão dos resultados, evitando distorções de análises e interpretação, propiciando uma margem de segurança as inferências feitas, sendo frequentemente aplicada a estudos que procuram descobrir e classificar a relação entre variáveis e a relação de causalidade entre os fenômenos, buscando entender por meio de uma amostra o comportamento de uma determinada população (SILVA, 2016).

Concomitante ao método quantitativo pode-se definir como pesquisa observacional aquela em que não há manipulação das variáveis, ou seja, o fato a ser estudado acontece ou aconteceu independente da influência do pesquisador, o qual observa os eventos para posterior análise, sendo, portanto, os indivíduos ou acontecimentos observados em seu ambiente natural sem interferência do investigador (SAMPIERI, 2006).

Além do mais, trata-se de um estudo retrospectivo na medida em que se busca entender um determinado fenômeno a partir de acontecimentos prévios, os quais supostamente possam manter uma relação com o mesmo (POLIT, 1995).

4.2 - ÁREA E POPULAÇÃO DE ESTUDO

O estudo abrangeu a área do Município de Capanema, no estado do Pará, localiza-se a uma latitude 01°11'45" sul e a uma longitude 47°10'51" oeste, estando a

uma altitude de 24 metros, ocupando a região Norte do Brasil. Sua população estimada em 2017 é de 67.150 habitantes.

4.3 - FONTE E COLETA DE DADOS

O Departamento de Vigilância em Saúde (DVS) da Secretaria Municipal de Saúde do Município de Capanema – PA é um órgão que organiza o sistema de vigilância epidemiológica, sendo o programa de controle de TB uma das divisões que o compõe. É, portanto, o responsável por diversas ações do controle da TB no município, tais como: monitoramento e avaliação dos indicadores epidemiológicos e operacionais gerados por fichas de notificação e acompanhamento de casos, previsão de medicamentos e outros insumos.

O Sinan é um dos sistemas mais importantes para a vigilância epidemiológica. Foi desenvolvido entre 1990 e 1993, para tentar sanar as dificuldades do Sistema de Notificação Compulsória de Doenças (SNCD) e substituí-lo, tendo em vista o razoável grau de informatização já disponível no país (CAMARGO JÚNIOR KR, 2000).

A entrada de dados no Sinan é feita mediante a utilização de alguns formulários padronizados estabelecidos pelo MS e suas áreas técnicas. Com os seguintes instrumentos:

- Ficha Individual de Notificação – FIN – é preenchida para cada paciente quando da suspeita da ocorrência de problema de saúde de notificação compulsória como é o caso da TB e do HIV (Portaria SVS/MS no 5, de 21 de fevereiro de 2006) de interesse nacional, estadual ou municipal e encaminhada, pelas unidades assistenciais, aos serviços responsáveis pela informação e/ou vigilância epidemiológica. Este mesmo instrumento é utilizado para notificação negativa;
- Notificação Negativa – é a notificação da não ocorrência de doenças de notificação compulsória, na área de abrangência da unidade de saúde. Indica que os profissionais e o sistema de vigilância da área estão alerta para a ocorrência de tais eventos.

Para as informações relativas aos casos de tuberculose foram utilizados os bancos de dados do Sistema de Informações sobre Agravos de Notificação do Ministério da Saúde (SINAN), do período de 2003 a 2014, fornecidos pela Secretaria de Saúde do Município de Capanema - PA. O SINAN contempla o tratamento informatizado dos dados provenientes da Ficha de Notificação/Investigação de Casos de

Tuberculose.

Foram considerados para o estudo todos os casos de TB que foram notificados, entre 01 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2014.

4.4 - VARIÁVEIS DE ESTUDO

Dentre as variáveis de interesse deste estudo destacaram-se o mês e o ano da notificação.

4.5 - ANÁLISE DE DADOS

Para o desenvolvimento do estudo, as variáveis foram organizadas da seguinte forma: mês e ano de notificação.

A Tabela 4.1 mostra os dados obtidos a cerca dos casos de tuberculose totais no período de janeiro/2003 a dezembro/2014, aos quais foram usados para dar consistência ao presente estudo.

Tabela 4.1 – Número de casos de Tuberculose totais no período de 2003 a 2014.

Mês/Ano	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
jan	7	4	6	1	3	4	0	0	1	2	7	4
fev	5	3	4	5	5	3	2	1	1	4	1	3
mar	1	1	7	3	6	2	3	4	0	7	0	4
abr	3	6	8	6	3	4	3	2	5	2	1	1
mai	2	4	3	7	2	2	3	2	1	0	1	2
jun	3	2	7	3	3	1	3	2	2	3	2	0
jul	6	2	6	4	6	7	3	3	3	1	7	4
ago	1	5	6	4	6	7	4	0	3	2	5	5
set	1	2	3	3	2	4	1	4	3	0	3	5
out	5	4	3	0	4	3	3	2	5	2	7	0
nov	1	4	2	1	4	3	5	1	2	2	2	3
dez	2	2	3	1	2	3	4	5	0	3	2	3

O banco de dados do estudo foi armazenado em planilha Excell e para análise

estatística, foi utilizado o programa Mathematica e Fortran.

Em princípio, todo o banco de dados foi analisado utilizando-se a estatística descritiva, calculando-se média e o desvio padrão.

Foram utilizados os valores de janeiro de 2003 a dezembro de 2013, para obter a média e posteriormente validar a acurácia do modelo comparando com os valores de janeiro a dezembro de 2014.

Em uma análise preliminar dos dados históricos, percebe-se que os maiores valores são no período de maior incidência pluviométrica e maior umidade do ar.

Os dados foram tratados com a finalidade de obter a média e um modelo matemático que representasse a tendência para casos futuros.

Após calcular a média para os meses de janeiro a dezembro, utilizou-se a Eq.4.1 da biblioteca do software Mathematica, e para conseguir resolver problemas de valor inicial, foi inserido o comando FindFit, que o mesmo encontra valores numéricos dos pares de parâmetros e faz com que a expressão encontre um melhor ajuste aos dados como uma função de variáveis.

Usando o comando FindFit, obteve-se os parâmetros para as constantes da Eq. 4.1.

$$\text{infectados} = a * \text{Exp}[-b * (x - c)^2] + d * \text{Sin}[\omega * x + \phi] \quad (4.1)$$

os qual são mostrados na Tabela 4.2.

Tabela 4.2 – Valores das constantes da Eq. 4.2.

Constantes	Valores
a	3,3174
b	0,006866
c	6,73417
d	-0,49566
ω	-1,0320
ϕ	6,3350

Utilizou-se o software Excel para dar suporte na sequência do trabalho e os resultados são mostrados nas Figuras 4.1 e 4.2.

Na Figura 4.1 estão os valores usados para validar o estudo, a média e a estimativa.

Mês/Ano	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Média	Estimativa
JAN	7	4	6	1	3	4	0	0	1	2	7	4	3,181818	3,058719
FEV	5	3	4	5	5	3	2	1	1	4	1	3	3,090909	3,292412
MAR	1	1	7	3	6	2	3	4	0	7	0	4	3,090909	3,062704
ABR	3	6	8	6	3	4	3	2	5	2	1	1	3,909091	2,752712
MAI	2	4	3	7	2	2	3	2	1	0	1	2	2,454545	2,792296
JUN	3	2	7	3	3	1	3	2	2	3	2	0	2,818182	3,234592
JUL	6	2	6	4	6	7	3	3	3	1	7	4	4,363636	3,700702
AGO	1	5	6	4	6	7	4	0	3	2	5	5	3,909091	3,746638
SET	1	2	3	3	2	4	1	4	3	0	3	5	2,363636	3,295302
OUT	5	4	3	0	4	3	3	2	5	2	7	0	3,454545	2,712852
NOV	1	4	2	1	4	3	5	1	2	2	2	3	2,454545	2,454992
DEZ	2	2	3	1	2	3	4	5	0	3	2	3	2,454545	2,627472

Figura 4.1 – Dados, média e estimativa usando o software Excel.

A Figura 4.2 compara graficamente a média e os valores estimados usando o software Excel, os quais deram suporte para a geração de um código na linguagem Fortran.

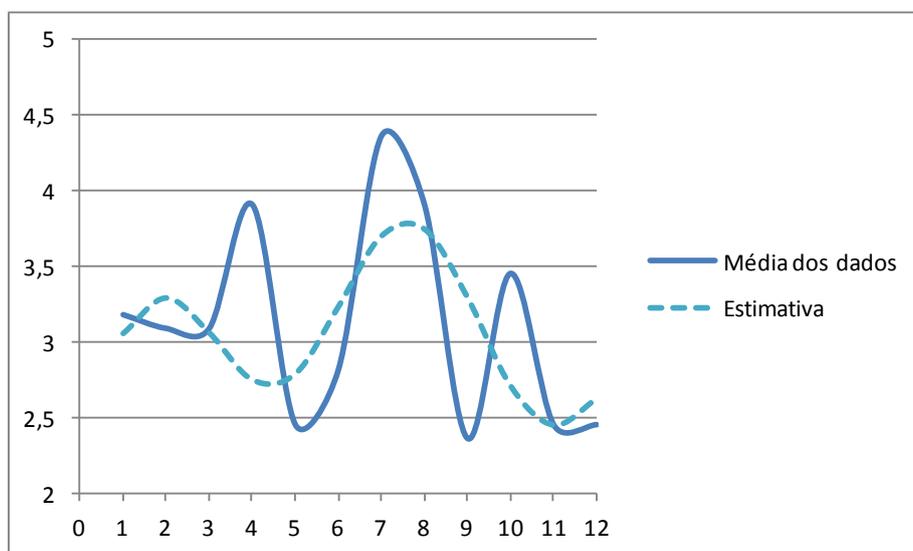


Figura 4.2 – Comparação da média dos dados com os valores estimados.

4.6 - DESENVOLVIMENTO DO CÓDIGO COMPUTACIONAL

Para solução do problema de estimativa usando o Filtro de Partículas SIR, optou-se em escrever o código em FORTRAN.

A família de linguagem de programação conhecida globalmente como Fortran foi desenvolvida a partir da década de 1950 e continua a ser usada hoje em dia. O nome é um acrônimo da expressão "IBM Mathematical FORMula TRANslation System".

As versões iniciais da linguagem eram conhecidas como FORTRAN, mas a capitalização foi ignorada em versões recentes da linguagem começando a partir do Fortran 90. Os padrões oficiais da linguagem referem-se a ela atualmente como "Fortran".

A linguagem Fortran é principalmente usada em Ciência da Computação e Análise Numérica .

As figuras abaixo mostram parte do código desenvolvido em FORTRAN. A Figura 4.3 mostra a declaração das variáveis.

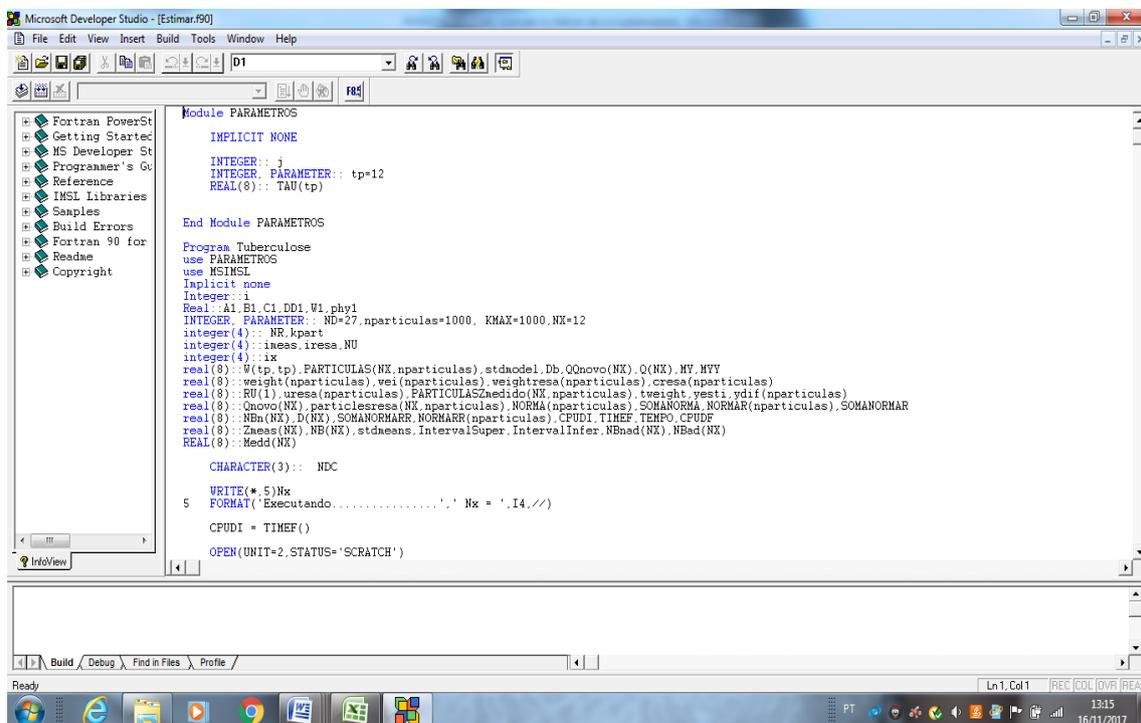
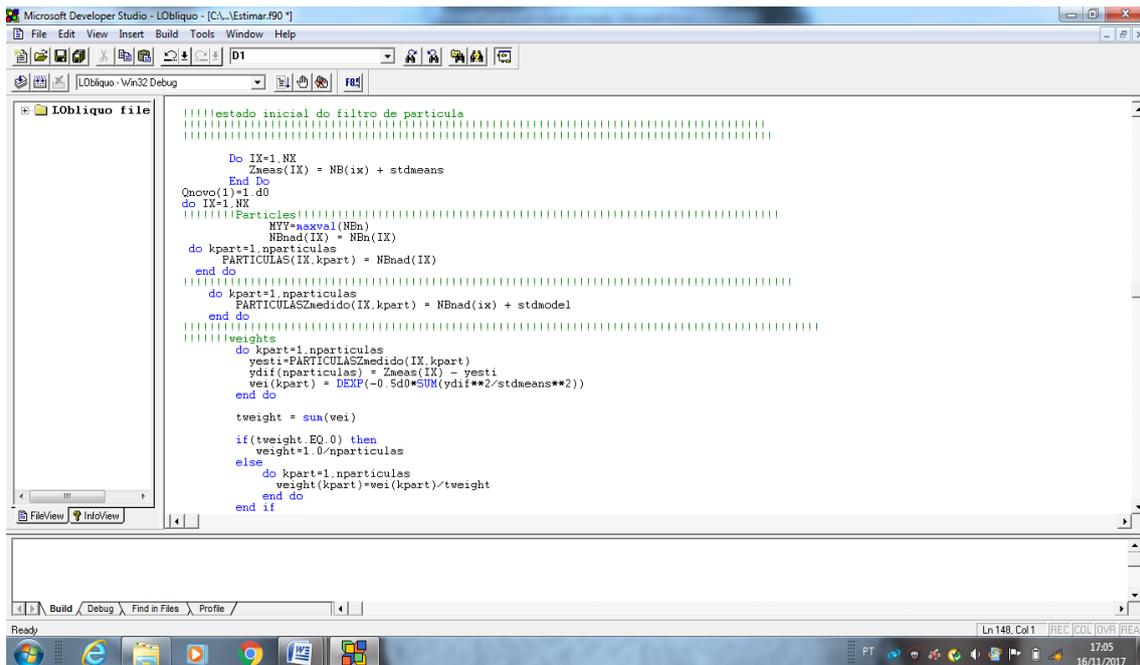


Figura 4.3 - Declaração das variáveis utilizadas nas rotinas de cálculo do programa.

Parte das rotinas de cálculo para o filtro SIR, desenvolvidas no FORTRAN são mostradas na Figura 4.4. Nessa etapa tomou-se também o cuidado de destacar qual a etapa de cálculo estava sendo realizada. A descrição da etapa do processo está em comentário em verde no código do programa.

Todas essas descrições são importantes para tornar o código de fácil entendimento para que possíveis atualizações e modificações possam ser realizadas sem dificuldades em trabalhos futuros.



```
Microsoft Developer Studio - LOblquo - [C:\...\Estimar.f90 *]
File Edit View Insert Build Tools Window Help
|L0blquo - Win32 Debug
+ LOblquo file
!!!!estado inicial do filtro de particula
Do IX=1,NY
  Zneas(IX) = NB(ix) + stdmeans
End Do
Onovo(1)=1 d0
do IX=1,NY
  !!!!Particulas!!!!
  MYT=MAXVAL(NBn)
  NBnad(IX) = NBn(IX)
  do kpart=1,nparticulas
    PARTICULAS(IX,kpart) = NBnad(IX)
  end do
  do kpart=1,nparticulas
    PARTICULASZmedido(IX,kpart) = NBnad(ix) + stdmodel
  end do
  !!!!weights
  do kpart=1,nparticulas
    yest1=PARTICULASZmedido(IX,kpart)
    ydif(nparticulas) = Zneas(IX) - yest1
    wei(kpart) = DEXP(-0.5d0*SUM(ydif**2/stdmeans**2))
  end do
  tweight = sum(wei)
  if(tweight.EQ.0) then
    weight=1.0/nparticulas
  else
    do kpart=1,nparticulas
      weight(kpart)=wei(kpart)/tweight
    end do
  end if
end do
```

Figura 4.4 - Rotinas de cálculo do Filtro de Partícula SIR.

Após a programação das rotinas em FORTRAN os cálculos foram validados utilizando as médias dos dados de janeiro de 2003 a dezembro de 2013.

CAPÍTULO 5

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesse capítulo serão apresentados os resultados do código computacional para o cálculo dos valores estimados para o ano de 2014, usando como média os valores dos anos de 2003 a 2013, assim como o resultado do filtro de partícula SIR.

O algoritmo do filtro Bayesiano e a solução do modelo estatístico foram implementados em Fortran 90 e o resultado foi gerado em um notebook com processador Intel(R) Core (TM) i7 com 2.13 GHz.

Para validar o código os resultados da simulação foram comparados com a média dos dados coletados a partir do banco de dados da Secretaria de Saúde do município de Capanema – PA. Utilizou - se a média de dados dos meses de 2003 a 2013 para validação do código computacional.

O filtro SIR foi usado para estimar os valores de casos de tuberculose para os meses de janeiro a dezembro, com o número de partículas $N_p = 20000$ para as variáveis de estado estimadas e desvio padrão do modelo e das medidas (σ) de 3%.

A Figura 5.1 mostra a validação do código computacional usando o modelo de regressão representado pela Eq. 4.1, onde os coeficientes foram calculados pelo software Mathematica e seus respectivos valores encontra-se na Tabela 4.2. O modelo matemático representado pela Eq. 4.1 foi resolvido utilizando o software Fortran. A média dos dados foi obtida usando o software Excel.

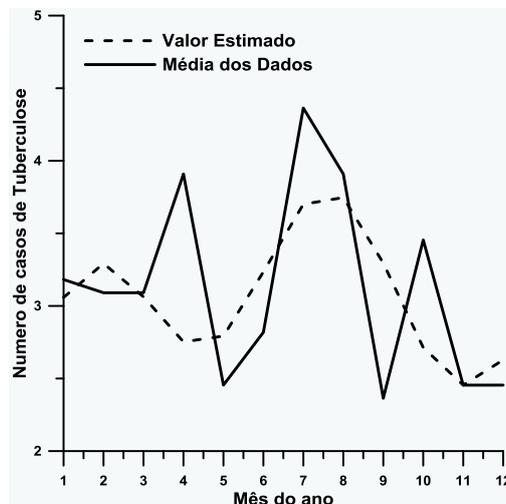


Figura 5.1 – Comparação entre os valores estimados e a média dos dados obtidos usando o software Excel.

Na Figura 5.2 são comparados os valores estimados com os dados reais do ano de 2014. Observa-se que os resultados estimados através do modelo matemático, o qual foi obtido através das médias dos valores entre os meses de janeiro de 2003 a dezembro de 2013 apresentam uma suave tendência em relação aos dados de 2014. Porém o modelo matemático foi obtido por média e isso explica as diferenças dos picos entre as curvas do valor estimado com os valores reais.

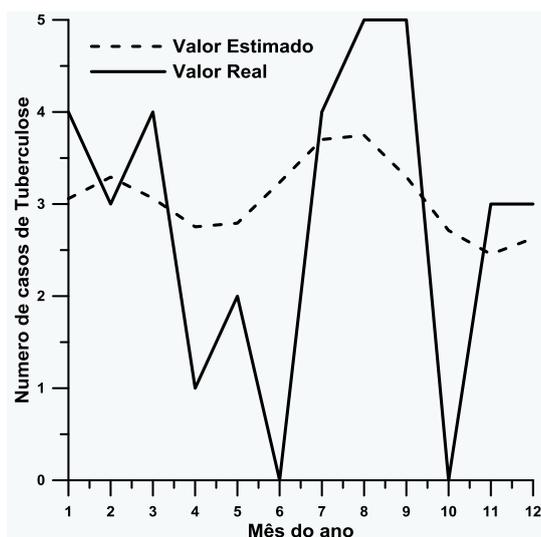


Figura 5.2 – Comparação entre os valores estimados e os dados reais cedidos pela Secretaria de Saúde.

A Figura 5.3 mostra a comparação da Figura 5.2 com os resultados obtidos usando o filtro de partícula SIR. Observa-se que os valores usando o filtro SIR se aproximam mais dos valores reais quando comparados com os estimados pelo modelo estatístico. Uma das características dessa técnica é que aumentando o desvio padrão do modelo as medidas tendem aos valores medidos e se for aumentado o desvio padrão dos valores medidos as medidas tendem aos valores estimados.

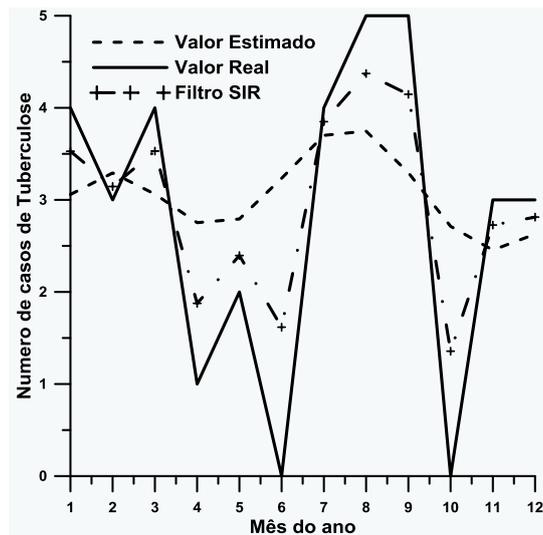


Figura 5.3 – Comparação entre os dados reais, valores estimados e o filtro SIR.

Nota-se que no caso de estimar novos casos de tuberculose, o filtro com amostragem e Reamostragem por Importância Sequencial (SIR) obteve melhor aproximação para prever os números de casos da doença para o período de janeiro a dezembro de 2014.

CAPÍTULO 6

CONCLUSÕES E SUGESTÕES

6.1 – CONCLUSÕES

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa e, quando diagnosticada o quanto antes, maior é a sua chance de cura. A incidência de casos de TB vem diminuindo ao passar dos anos devido aos investimentos dos governos no tratamento da doença.

Dados estatísticos de previsão de dados de como a doença vem atingindo a população ao longo dos anos são de grande importância para que se possa prever recursos para o diagnóstico e/ou tratamento desta.

Os coeficientes da equação empírica foram obtidos a partir das avaliações estatísticas e do estudo de efeitos das variáveis independentes sobre as respostas do sistema. Portanto, o modelo matemático para cada um dos resultados do sistema foi alcançado, e dessa forma, tornou-se possível aplicar métodos de otimização.

O filtro Bayesiano usado neste trabalho foi o filtro com Amostragem e Reamostragem por Importância Sequencial (SIR), o qual é aplicado em um modelo estatístico com o intuito de estimar o número de casos para o período de janeiro a dezembro do ano de 2014. O filtro SIR conseguiu estimar a melhor aproximação para esse período e observa-se que os resultados usando o filtro SIR se aproxima mais dos valores reais quando comparados com os estimados pelo modelo estatístico.

Portanto, nota-se que o filtro Bayesiano SIR é uma importante ferramenta na simulação das medidas quando comparado aos dados experimentais com os resultados simulados.

6.2 – SUGESTÕES

Para trabalhos futuros que terão linhas de pesquisa similares a este estudo, recomenda-se:

- Propor mais modelos;
- Variar a quantidade de partículas, desvios de medida e evolução de modelo;
- Aplicar outros filtros de partículas;

- Aumentar o banco de dados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMAD S. (2010). **New approaches in the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection.** *Respir Res.* Vol 11 No 1 Dec 2010 pp169.

ANA L. O. SOARES. **Modelagem Alternativa para Sistemas Epidemiológicos.** Dissertação de Mestrado, UFABC, 2010.

ARANDA J, BARDINA C, BECEIRO A, RUMBO S, CABRAL MP, BARBE J, *et al.*, **The Acinetobacter baumannii RecA protein in the repair of DNA damage, antimicrobial resistance, general stress response, and virulence.** *J Bacteriol.* 2011 Jun 3.

BARAN G, ERBAY A, BODUR H, ONGURU P, AKINCI E, BALABAN N, *et al.*, **Risk factors for nosocomial imipenem-resistant Acinetobacter baumannii infections.** *Int J Infect Dis.* 2008 Jan;12(1):16-21.

BEISIEGEL M, MOLLENKOPF HJ, HAHNKE K, KOCH M, DIETRICH I, REECE ST, KAUFMANN SH (2009). **Combination of host susceptibility and Mycobacterium tuberculosis virulence define gene expression profile in the host.** *Eur J Immunol.* Vol 39 No 12 Dec 2009 pp3369-84.

BERGOGNE-BEREZIN E, TOWNER KJ. **Acinetobacter spp. as nosocomial pathogens:** microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev.* 1996 Apr;9(2):148-65.

BERMUDEZ LE, GOODMAN J (1996). **Mycobacterium tuberculosis invades and replicates within type II alveolar cells.** *Infect Immun.* Vol 64 No 4 Apr 1996 pp1400-6.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Controle da tuberculose: Uma proposta de integração ensino serviço. 5 ed. BRASIL Rio de Janeiro: CRPHF/SBPT, FUNASA, Brasil, 2000.

BRESLOW JM, MEISSLER JJ, JR., HARTZELL RR, SPENCE PB, TRUANT A, GAUGHAN J, *et al.*, **Innate Immune Responses to Systemic Acinetobacter baumannii infection in Mice: Neutrophils, but not IL-17, Mediate Host Resistance.** *Infect Immun.* 2011 May 16.

BRODIN P, ROSENKRANDS I, ANDERSEN P, COLE ST E BROSCH R. (2004). **ESAT-6 proteins: protective antigens and virulence factors?** *Trends Microbiol.* Vol 12 No11 Nov 2004 pp500-8.

CAMARGO JÚNIOR KR, COELI CM. **Sistemas de informação e banco de dados em saúde: uma introdução.** Rio de Janeiro: IMS, UERJ; 2000.

CARDONA PJ. (2009). **A dynamic reinfection hypothesis of latent tuberculosis infection.** *Infection.* Vol 37 No 2 Apr 2009 pp80-6 Review.

CHAN J E FLYNN J. **The immunological aspects of latency in tuberculosis.** (2004) *Clin Immunol.* Vol 110 No 1 Jan 2004 pp2-12.

CHOI CH, LEE JS, LEE YC, PARK TI, LEE JC. **Acinetobacter baumannii invades epithelial cells and outer membrane protein A mediates interactions with epithelial cells.** *BMC Microbiol.* 2008;8:216.

CISNEROS JM, RODRIGUEZ-BANO J. **Nosocomial bacteremia due to Acinetobacter baumannii: epidemiology, clinical features and treatment.** *Clin Microbiol Infect.* 2002 Nov;8(11):687-93.

COOPER A.M. **Cell-mediated immune responses in tuberculosis.** *Annu Rev Immunol.* Vol 27 2009 pp393-422.

COUTINHO, LUIZ ALBERTO S.R., DANIEL S. O., GIÁCOMO F.S., GILSON M.C.F., MATHEUS G.S. **Perfil Epidemiológico da Tuberculose no Município de João Pessoa – PB, entre 2007 – 2010.** Ver. Bras. De Ciências da Saúde. Paraíba, 2012.

DE JONGE MI, PEHAU-ARNAUDET G, FRETZ MM, ROMAIN F, BOTTAI D, BRODIN P, HONORÉ N, MARCHAL G, JISKOOT W, ENGLAND P, COLE ST E BROSCH R.J (2007). **ESAT-6 from M. tuberculosis dissociates from its putative chaperone CFP-10 under acidic conditions and exhibits membrane-lysing activity.** *Bacteriol.* Vol 189 No 16 Aug 2007 pp6028-34.

DERRICK SC, MORRIS SL (2007) **The ESAT6 protein of Mycobacterium tuberculosis induces apoptosis of macrophages by activating caspase expression.** *Cell Microbiol.* Vol 9 No 6 Jun 2007 pp1547-55.

DIMITRIOS BASOULIS, GEORGIA VRIONI, VIOLETTA KAPSIMALI, ARISTEIDIS VAIPOULOS AND ATHANASIOS TSAKRIS (2012). **Latent**

Tuberculosis: Advances in Diagnosis and Treatment, Pulmonary Infection, Dr. Amer Amal (Ed.), ISBN: 978-953-51-0286-1

EVEILLARD M, SOLTNER C, KEMPF M, SAINT-ANDRE JP, LEMARIE C, RANDRIANARIVELO C, *et al.*, **The virulence variability of different *Acinetobacter baumannii* strains in experimental pneumonia.** J Infect. 2010 Feb;60(2):154-61.

FOURNIER PE, RICHET H. **The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities.** Clin Infect Dis. 2006 Mar 1;42(5):692-9.

FOURNIER PE, VALLENET D, BARBE V, AUDIC S, OGATA H, POIREL L, *et al.*, **Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*.** PLoS Genet. 2006 Jan;2(1):e7.

GADDY JA, TOMARAS AP, ACTIS LA. **The *Acinetobacter baumannii* 19606 OmpA protein plays a role in biofilm formation on abiotic surfaces and in the interaction of this pathogen with eukaryotic cells.** Infect Immun. 2009 Aug;77(8):3150-60.

GARCIA A, SOLAR H, GONZALEZ C, ZEMELMAN R. **Effect of EDTA on the resistance of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* to the bactericidal activity of normal human serum.** J Med Microbiol. 2000 Nov;49(11):1047-50.

GARTON NJ, CHRISTENSEN H, MINNIKIN DE, ADEGBOLA RA, BARER MR (2002). **Intracellular lipophilic inclusions of mycobacteria in vitro and in sputum.** Microbiology Vol 148 No 10 Oct 2002 pp2951-8.

GAYNES R, EDWARDS JR. **Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli.** Clin Infect Dis. 2005 Sep 15;41(6):848-54.

GHOSH J, LARSSON P, SINGH B, PETTERSSON BM, ISLAM NM, SARKAR SN, DASGUPTA S E KIRSEBOM LA (2009). **Sporulation in mycobacteria.** Proc Natl Acad Sci U S A. Vol 106 No 26 Jun 2009 pp10781-6.

GO ES, URBAN C, BURNS J, KREISWIRTH B, EISNER W, MARIANO N, *et al.*, **Clinical and molecular epidemiology of acinetobacter infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam.** Lancet. 1994 Nov 12;344(8933):1329-32.

GOOTZ TD. **The global problem of antibiotic resistance.** Crit Rev Immunol. 2010;30(1):79-93.

GRIÑAN NP, LUCENA FM, ROMERO JV, *et al.*, **Yield of percutaneous needle lung aspiration in lung abscess.** Chest. 1990; 97:69-74.

HARADA K (1977). **Staining mycobacteria with periodic acid-carbol-pararosanilin:** principle and practice of the method. *Microsc Acta*. Vol 79 No 3 May 1977 pp224-36.

HARADA K, GIDOH S, TSUTSUMI S (1976). **Staining mycobacteria with carbolfuchsin:** properties of solutions prepared with different samples of basic fuchsin. *Microsc Acta*. Vol 78 No 1 Mar 1976 pp21-27.

HETT EC, CHAO MC, STEYN AJ, FORTUNE SM, DENG LL E RUBIN EJ (2007). **A partner for the resuscitation-promoting factors of Mycobacterium tuberculosis.** *Mol Microbiol*. Vol 66 No 3 Nov 2007 pp658-68.

HIGGINS PG, DAMMHAYN C, HACKEL M, SEIFERT H. **Global spread of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii.** J Antimicrob Chemother. 2010 Feb;65(2):233-8.

JACOBS AC, HOOD I, BOYD KL, OLSON PD, MORRISON JM, CARSON S, *et al.*, **Inactivation of phospholipase D diminishes Acinetobacter baumannii pathogenesis.** *Infect Immun*. 2010 May;78(5):1952-62.

JAMULITRAT S, THONGPIYAPOOM S, SUWALAK N. **An outbreak of imipenem-resistant Acinetobacter baumannii at Songklanagarind Hospital:** the risk factors and patient prognosis. J Med Assoc Thai. 2007 Oct;90(10):2181-91.

KANA BD, GORDHAN BG, DOWNING KJ, SUNG N, VOSTROKTUNOVA G, MACHOWSKI EE, TSENOVA L, YOUNG M, KAPRELYANTS A, KAPLAN G E MIZRAHI V. (2008). **The resuscitationpromoting factors of Mycobacterium tuberculosis are required for virulence and resuscitation from dormancy but are collectively dispensable for growth *in vitro*.** *Mol Microbiol*. Vol 67 No 3 Feb 2008 pp672-84.

KAREN L. WOZNAK, MICHAL OLSZEWSKI AND FLOYD L. WORMLEY JR. **Host Immune Responses Against Pulmonary Fungal Pathogens .** 2012

KIM SW, CHOI CH, MOON DC, JIN JS, LEE JH, SHIN JH, *et al.*, **Serum resistance of *Acinetobacter baumannii* through the binding of factor H to outer membrane proteins.** FEMS Microbiol Lett. 2009 Dec;301(2):224-31.

KINHIKAR AG, VERMA I, CHANDRA D, SINGH KK, WELDINGH K, ANDERSEN P, HSU T, JACOBS WR JR E LAAL S (2010). **Potential role for ESAT6 in dissemination of *M. tuberculosis* via human lung epithelial cells.** *Mol Microbiol.* Vol 75 No 1 Jan 2010 pp92–106.

KNAPP S, WIELAND CW, FLORQUIN S, PANTOPHLET R, DIJKSHOORN L, TSHIMBALANGA N, *et al.*, **Differential roles of CD14 and toll-like receptors 4 and 2 in murine *Acinetobacter pneumonia*.** Am J Respir Crit Care Med. 2006 Jan 1;173(1):122-9.

LEE SO, KIM NJ, CHOI SH, HYONG KIM T, CHUNG JW, WOO JH, *et al.*, **Risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a case-control study.** Antimicrob Agents Chemother. 2004 Jan;48(1):224-8.

LEYTEN EM, LIN MY, FRANKEN KL, FRIGGEN AH, PRINS C, VAN MEIJGAARDEN KE, VOSKUIL MI, WELDINGH K, ANDERSEN P, SCHOOLNIK GK, AREND SM, OTTENHOFF TH, KLEIN MR (2006). **Human T-cell responses to 25 novel antigens encoded by genes of the dormancy regulon of *Mycobacterium tuberculosis*.** *Microbes Infect* Vol 8 No 8 Jul 2006 pp2052–2060.

LIN MY E OTTENHOFF TH. (2008). **Not to wake a sleeping giant: new insights into hostpathogen interactions identify new targets for vaccination against latent *M. tuberculosis* infection.** *Biol Chem.* Vol 389 No 5 May 2008 pp497-511.

LOPEZ-ROJAS R, DOMINGUEZ-HERRERA J, MCCONNELL MJ, DOCOBO-PEREZ F, SMANI Y, FERNANDEZ-REYES M, *et al.*, **Impaired virulence and in vivo fitness of colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*.** J Infect Dis. 2011 Feb 15;203(4):545-8.

LOUIS DE LÉSÉLEUC AND WANGXUE CHEN (2012). **Recent Advances in the Immunopathogenesis of *Acinetobacter baumannii* Infection,** Pulmonary Infection, Dr. Amer Amal (Ed.), ISBN: 978-953-51-0286-1

LUKE NR, SAUBERAN SL, RUSSO TA, BEANAN JM, OLSON R, LOEHFELM TW, *et al.*, **Identification and characterization of a glycosyltransferase involved in *Acinetobacter baumannii* lipopolysaccharide core biosynthesis.** Infect Immun. 2010 May;78(5):2017-23.

MAGRET M, LISBOA T, MARTIN-LOECHES I, MANEZ R, NAUWYNCK M, WRIGGE H, *et al.*, **Bacteremia is an independent risk factor for mortality in nosocomial pneumonia: a prospective and observational multicenter study.** Crit Care. 2011 Feb 16;15(1): R62.

MÔNICA H. R. LUIZ. **Modelos Matemáticos em Epidemiologia.** Dissertação de Mes- trado, UNESP, 2012.

MUKAMOLOVA GV, TURAPOV O, MALKIN J, WOLTMANN G E BARER MR (2010). **Resuscitation promoting factors reveal an occult population of tubercle Bacilli in Sputum.** *Am J Respir Crit Care Med.* Vol 181 No 2 Jan 2010 pp174-80.
Munoz-Price LS, Weinstein RA. **Acinetobacter Infection.** N Engl J Med. 2008 March 20, 2008;358(12):1271-81.

NAVON-VENEZIA S, LEAVITT A, CARMELI Y. **High tigecycline resistance in multidrugresistant Acinetobacter baumannii.** J Antimicrob Chemother. 2007 Apr;59(4):772-4.

NEYROLLES O, HERNÁNDEZ-PANDO R, PIETRI-ROUXEL F, FORNES P, TAILLEUX L, BARRIS PAYAN JA,PIVERT E, BORDAT Y, AGUILAR D, PRÉVOST M-C, PETIT C E GICQUEL B (2006). **Is adipose tissue a place for Mycobacterium tuberculosis persistence?** *Pub Lib of Sci One* Vol 1 Dec 2006 pp1-9.

PALMER DL, DAVIDSON M, LUSK R. **Needle aspiration of the lung in complex pneumonias.** Chest. 1980; 78:16-21.

PEYRON P, VAUBOURGEIX J, POQUET Y, LEVILLAIN F, BOTANCH C, BARDOU F, DAFFÉ M, EMILE JF,MARCHOU B, CARDONA PJ, DE CHASTELLIER C, ALTARE F (2008). **Foamy macrophages from tuberculous patients' granulomas constitute a nutrient-rich reservoir for M. tuberculosis persistence.** *PLoS Pathog.* Vol 4 No 11 Nov 2008.

PIETERS J (2008). **Mycobacterium tuberculosis and the macrophage: maintaining a balance.** *Cell Host Microbe.* Vol 3 No6 Jul 2008 pp399-407.

POLIT, D.F. **Fundamentos de pesquisa em enfermagem.** Porto Alegre: Artes Médicas, 1995.

QIU H, KUOLEE R, HARRIS G, CHEN W. **High susceptibility to respiratory Acinetobacter baumannii infection in A/J mice is associated with a delay in early**

pulmonary recruitment of neutrophils. *Microbes Infect.* 2009 Oct;11(12):946-55.

QIU H, KUOLEE R, HARRIS G, CHEN W. **Role of NADPH phagocyte oxidase in host defense against acute respiratory *Acinetobacter baumannii* infection in mice.** *Infect Immun.* 2009 Mar;77(3):1015-21.

RAJWANSHI A, GUPTA N. **Role of FNAC in lung lesions.** In: *Textbook of Pulmonary e Critical Care Medicine.* Jindal SK (editor); Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, New Delhi, 2011; p399-416.

RENCKENS R, ROELOFS JJ, KNAPP S, DE VOS AF, FLORQUIN S, VAN DER POLL T. **The acute-phase response and serum amyloid A inhibit the inflammatory response to *Acinetobacter baumannii* Pneumonia.** *J Infect Dis.* 2006 Jan 15;193(2):187-95.

RIBERA A, RUIZ J, VILA J. **Presence of the Tet M determinant in a clinical isolate of *Acinetobacter baumannii*.** *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Jul;47(7):2310-2.

RUSSELL DG, CARDONA PJ, KIM MJ, ALLAIN S E ALTARE F (2009). **Foamy macrophages and the progression of the human tuberculosis granuloma.** *Nat Immunol.* Vol 10 No 9 Sep 2009 pp943–948.

RUSSO TA, BEANAN JM, OLSON R, MACDONALD U, LUKE NR, GILL SR, *et al.*, **Rat pneumonia and soft-tissue infection models for the study of *Acinetobacter baumannii* biology.** *Infect Immun.* 2008 Aug;76(8):3577-86.

RUSSO TA, LUKE NR, BEANAN JM, OLSON R, SAUBERAN SL, MACDONALD U, *et al.*, **The K1 capsular polysaccharide of *Acinetobacter baumannii* strain 307-0294 is a major virulence factor.** *Infect Immun.* 2010 Sep;78(9):3993-4000.

RUSSO TA, MACDONALD U, BEANAN JM, OLSON R, MACDONALD IJ, SAUBERAN SL, *et al.*, **Penicillin-binding protein 7/8 contributes to the survival of *Acinetobacter baumannii* in vitro and in vivo.** *J Infect Dis.* 2009 Feb 15;199(4):513-21.

SAMPIERI, R.H.; COLLADO, C.F.; LUCIO, P.B. **Metodologia de Pesquisa.** São Paulo: MacgrawHill, 2006.

SHLEEVA MO, BAGRAMYAN K, TELKOV MV, MUKAMOLOVA GV, YOUNG M, KELL DB E KAPRELYANTS AS (2002). **Formation and resuscitation of “non-**

culturable” cells of *Rhodococcus rhodochrous* and *Mycobacterium tuberculosis* in prolonged stationary phase. *Microbiology* Vol 148 No 5 May 2002 pp1581–1591.

SILVA, DAIANE ALVES DA. **Fatores associados á internação hospitalar por tuberculose.** São Carlos :UFSCar, 2016.

SMITH MG, GIANOULIS TA, PUKATZKI S, MEKALANOS JJ, ORNSTON LN, GERSTEIN M, *et al.*, **New insights into *Acinetobacter baumannii* pathogenesis revealed by high-density pyrosequencing and transposon mutagenesis.** *Genes Dev.* 2007 Mar 1;21(5):601-14.

TANI EM, SCHMITT FC, OLIVEIRA ML *et al.*, **Pulmonary cytology in tuberculosis.** *Acta Cytol.* 1987; 31:460-3.

TBNET Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, Bossink A, Magdorf K, Hölscher C, Kampmann B, Arend SM, Detjen A, Bothamley G, Zellweger JP, Milburn H, Diel R, Ravn P, Cobelens F, Cardona PJ, Kan B, Solovic J, Duarte R, Cirillo DM, e Lange C for the TBNET (2009). **LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement** *Eur Respir J* Vol 33 No5 May 200 pp956-973.

TUFARIELLO JM, MI K, XU J, MANABE YC, KESAVAN AK, DRUMM J, TANAKA K, JACOBS WR JR E CHAN J (2006). **Deletion of the *Mycobacterium tuberculosis* resuscitation-promoting factor Rv1009 gene results in delayed reactivation from chronic tuberculosis.** *Infect Immun.* Vol 74 No 5 May 2006 pp2985-95.

VAN FAASSEN H, KUOLEE R, HARRIS G, ZHAO X, CONLAN JW, CHEN W. **Neutrophils play an important role in host resistance to respiratory infection with *Acinetobacter baumannii* in mice.** *Infect Immun.* 2007 Dec;75(12):5597-608.

VAN LOOVEREN M, GOOSSENS H. **Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe.** *Clin Microbiol Infect.* 2004 Aug;10(8):684-704.

VERHAGEN LM, VAN DEN HOF S, VAN DEUTEKOM H, HERMANS PW, KREMER K, BORGDORFF MW E VAN SOOLINGEN D (2011). **Mycobacterial factors relevant for transmission of tuberculosis.** *J Infect Dis.* Vol 203 No 9 May 2011 pp1249-55.

VILLERS D, ESPAZE E, COSTE-BUREL M, GIAUFFRET F, NININ E, NICOLAS F, *et al.*, **Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: microbiological and clinical epidemiology.** *Ann Intern Med.* 1998 Aug 1;129(3):182-9.

WHO (2001). **WHO warns against the use of inaccurate blood tests for active tuberculosis.**http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2011/tb_20110720/en/index.html.