



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Cinthya Bellido

**Simulação de cenários para análise de intervenções em
hipertensão arterial: uma aplicação de modelos baseados em
agentes**

Rio de Janeiro

2017

Cinthy Bellido

**Simulação de cenários para análise de intervenções em hipertensão arterial:
uma aplicação de modelos baseados em agentes**

Defesa de Tese apresentada, como requisito para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Washington Leite Junger

Rio de Janeiro

2017

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CB/C

B443 Bellido, Cinthya
Simulação de cenários para análise de intervenções em hipertensão arterial : uma aplicação de modelos baseados em agentes / Cinthya Bellido. – 2017. 134f.

Orientador: Washington Leite Junger.

Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Hipertensão arterial – Tratamento - Teses. 2. Hipertensão arterial – Epidemiologia - Teses. 3. Doenças crônicas – Programas de saúde – Teses. I. Junger, Washington Leite. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. III. Título.

CDU 616.12-008.331.1

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Cinthy Bellido

**Simulação de cenários para análise de intervenções em hipertensão arterial:
uma aplicação de modelos baseados em agentes**

Defesa de Tese apresentada, como requisito final para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovada em 23 de maio de 2017.

Banca Examinadora: _____

Prof. Dr. Washington Leite Junger (Orientador)
Instituto de Medicina Social - UERJ

Prof^a. Dr^a. Cláudia Medina Coeli
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Claudio José Struchiner
Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof. Dr. Michael Eduardo Reichenheim
Instituto de Medicina Social - UERJ

Prof. Dr. Oswaldo Gonçalves Cruz
Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro

2017

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Edison e Therezinha,
ao meu marido Alfredo
e aos meus filhos Petra, Patsy e Erick

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais amados pela genética e pelo investimento de amor, carinho, educação, confiança e incentivo que me dedicaram.

Agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para essa conquista, especialmente ao meu marido Alfredo que sempre me incentivou e apoiou e aos meus filhos Petra, Patsy e Erick pela paciência e compreensão nos muitos momentos de ausência durante os quatro anos deste trabalho.

Agradeço a Eduardo Bahia que, durante sua gestão optou por apoiar e investir no meu projeto de doutorado desde sua concepção, tornando viável esta aspiração.

Agradeço ao Professor Michael Reichenheim pelas conversas extremamente produtivas e leitura criteriosa de todos os textos produzidos, essenciais para organização do meu pensamento e produção de um texto com encadeamento e coerência.

Agradeço aos colegas do NPEA pelo apoio e incentivo durante nossos seminários e principalmente na elaboração da apresentação da defesa da tese.

Em conclusão, gostaria de registrar um agradecimento especial ao Professor Washington Junger por acolher minha compulsão por desafios e proporcionar a oportunidade de expandir minha capacidade intelectual em um tema ousado e inovador. Usufruí de orientação no sentido mais amplo da palavra.

Knowing is not enough; we must apply.

Willing is not enough; we must do.

Johann Wolfgang von Goethe

RESUMO

BELLIDO, Cinthya. **Simulação de cenários para análise de intervenções em hipertensão arterial: uma aplicação de modelos baseados em agentes** 2017, 134 f. Tese de Doutorado em Saúde Coletiva - Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), especificamente as DCV estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade no mundo. Diversos estudos evidenciaram que a HAS é um dos fatores de risco mais comum e modificável para DCV e por este motivo é objeto de intervenções de prevenção. Os estudos epidemiológicos tradicionais sobre os fatores de risco da HAS são imprescindíveis para o planejamento e implementação de intervenções, mesmo assim, observa-se que os resultados obtidos até o momento ainda oferecem oportunidades de melhorias. A simulação tem sido utilizada na saúde, porém a análise de cenários de intervenções em saúde populacional ainda possui lacunas. Neste estudo, em sua primeira parte, foi realizada uma revisão narrativa de 85 estudos publicados entre 2004 e 2016 que usaram métodos de simulação para avaliar o efeito das intervenções em DCNT e seus fatores de risco. Os artigos revisados abordavam intervenções em tabagismo, as doenças cardiovasculares (DCV), obesidade, diabetes (DI), dieta, atividade física, câncer (CA), uso de álcool e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Os estudos foram analisados em relação aos métodos de simulação utilizados e qualidade da descrição. Na segunda parte deste estudo, simulou-se 4 cenários para análise do efeito de intervenções para redução do índice de massa corpórea (IMC) na média de incidência de HAS de uma coorte virtual, aplicando-se o modelo baseado em agentes. As curvas das médias de incidência de HAS resultantes dos diferentes cenários mostraram diferenças consistentes. O modelo desenvolvido proporcionou uma estrutura básica para a análise de cenários de intervenções em HAS.

Palavras-chave: Simulação. Modelo baseado em agentes. Doenças crônicas. Hipertensão arterial sistêmica. Intervenção em saúde.

ABSTRACT

BELLIDO, Cinthya Bellido. **Simulation for analysis of hypertension intervention scenarios using model-based agents**, 2017, 134 f. Tese de Doutorado em Saúde Coletiva - Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

The chronic non-communicable diseases (NCD), specifically the CVD are among the leading causes of morbidity and mortality in the world. It was evidenced that a CVD risk factors more common and modifiable is hypertension, which is the subject of prevention interventions. The traditional epidemiological studies on the risk factors of SAH are indispensable for planning and implementation of interventions. Even so, the results obtained so far still offer opportunities for improvement. The simulation has been used in health, but the analysis of scenarios of population health interventions still has gaps. In this study, in your first part, a narrative review 85 studies published between 2004 and 2016 simulation methods used to evaluate the effect of interventions on NCD and their risk factors. The articles reviewed addressed interventions in smoking, cardiovascular disease (CVD), obesity, diabetes (DI), diet, physical activity, cancer (CA), use of alcohol and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The studies were analyzed in relation to simulation methods used and the quality of the description. In the second part of this study, 4 scenarios were simulated for analysis of the effect of interventions to reduce body mass index (BMI) in average incidence of hypertension in a virtual cohort, applying agent based model. The curves of the average incidence of hypertension from different scenarios showed consistent differences. The developed model provided a basic framework for the analysis of scenarios of intervention in hypertension.

Keywords: Simulation. ABM. Agent based model. Chronic disease. Hypertension. Intervention.

LISTAS DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BIREME	Biblioteca Virtual em Saúde
CDM	<i>Chronic Disease Model</i>
CDPM	<i>Cardiovascular Disease Prevention Model</i>
CHD	<i>Coronary Heart Disease</i>
CISNET	<i>Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network</i>
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DYNAMO-HIA	<i>Dynamic Model for Health Impact Assessment</i>
EPIC	<i>European Prospective Investigation of Cancer</i>
EUA	Estados Unidos da América
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IMC	Índice de massa corpórea
JSTOR	<i>Journal Storage</i>
LILACS	<i>Latin American and Caribbean Health Science Literature</i>
MISCAN	Microsimulation Screening Analysis
NYAM-CHS	New York Academy of Medicine - Cardiovascular Health Simulation
ODD	<i>Overview, Design concepts and Details</i>
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PRISM	<i>Prevention Impacts Simulation Model</i>
RISC	<i>Rotterdam Ischemic Heart Disease and Stroke Computer</i>
RIVM	<i>Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu - Instituto Nacional de Saúde Pública e Ambiente</i>
SPECTRUM	<i>Simulating Population Effects of Cancer Control Interventions Race and Understanding Mortality</i>
WSC	<i>Winter Simulation Conference</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Palavras e expressões utilizadas na busca para a revisão.....	38
Tabela 2 -	Artigos revisados por ano, tema, método e aplicação.....	45
Tabela 3 -	Quantitativo de artigos com detalhes dos modelos por método	58
Tabela 4 -	Principais diferenças entre métodos de simulação.....	58
Tabela 5 -	Limites de idade das faixas etárias.....	69
Tabela 6 -	Limites de valor das categorias de IMC.....	69
Tabela 7 -	Coeficientes das variáveis da equação de cálculo de risco de HAS.....	72
Tabela 8 -	Dados para obtenção dos coeficientes de atualização do IMC.....	73
Tabela 9 -	Coeficientes da equação de atualização do IMC por sexo.....	74
Tabela 10 -	Coeficientes para o cálculo de incremento de NP com a idade.....	75
Tabela 11 -	Valores de redução do IMC com intervenções.....	77
Tabela 12 -	Resultados dos estudos epidemiológicos realizados na população.....	93

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma das etapas de inclusão e exclusão dos artigos	40
Figura 2 -	Diagrama do modelo conceitual de incidência de HAS.....	65
Figura 3 -	Diagrama do modelo operacional.....	66
Figura 4 -	Fluxograma de 1 iteração do modelo de simulação.....	79
Figura 5 -	Curvas de incidência de HAS com 250 e 1000 replicações da execução da simulação.....	84
Figura 6 -	Curvas de média de incidência de HAS obtidas nos cenários testados.....	85
Figura 7 -	Curvas de atualização do IMC com a idade.....	86
Figura 8 -	Curvas de atualização dos níveis de PAS e PAD	87
Figura 9 -	Efeito da adesão às intervenções na média de incidência de HAS	88
Figura 10 -	Efeito do tamanho da população-alvo na média de incidência de HAS.....	89
Figura 11 -	Distribuição dos indivíduos nas faixas etárias ao longo de uma execução da simulação.....	90
Figura 12 -	Distribuição dos indivíduos nas categorias de IMC ao longo de uma execução da simulação.....	91

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO.....	14
1	MARCOS TEÓRICOS.....	16
1.1	Aspectos conceituais.....	16
1.2	Aplicações de simulação em saúde.....	26
1.3	Métodos de simulação.....	29
2	JUSTIFICATIVA.....	34
3	OBJETIVOS.....	36
3.1	Objetivo geral	36
3.2	Objetivos específicos.....	36
4	REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA.....	37
4.1	Desenho de estudo.....	37
4.2	Escopo	37
4.3	Estratégia de busca.....	37
4.4	Critérios de inclusão/exclusão.....	38
4.5	Análise.....	39
4.6	Resultados.....	40
4.7	Discussão.....	59

5	UMA APLICAÇÃO COM MODELO BAEADO EM AGENTES PARA ANÁLISE DOS EFEITOS DE INTERVENÇÕES NA INCIDÊNCIA DE HAS.....	62
5.1	Objetivo do modelo	62
5.2	Agentes e variáveis	62
5.3	Visão geral e execução do processo	63
5.4	Modelo conceitual.....	63
5.5	Modelo operacional	67
5.6	Implementação	67
5.7	Inicialização	67
5.8	Submodelos	72
5.8.1	<u>Atualização do IMC</u>	72
5.8.2	<u>Atualização dos níveis pressóricos</u>	74
5.9	Intervenções.....	75
5.10	Execução do modelo.....	78
5.10.1	<u>Pressupostos.....</u>	80
5.10.2	<u>Verificação.....</u>	80
5.10.3	<u>Análise de sensibilidade.....</u>	80
5.10.4	<u>Validação.....</u>	81
5.11	Cenários analisados.....	82
5.12	Resultados	83
5.13	Discussão.....	94
	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	100

REFERÊNCIAS	102
APÊNDICE A – Código fonte do modelo.....	121
APÊNDICE B – Atributos da população.....	132
APÊNDICE C –Tabela de mortalidade.....	133

INTRODUÇÃO

A grande alavanca da ciência é o desejo de ultrapassar as fronteiras do conhecimento. Experimentar novas abordagens e desenhos de estudo proporciona, indubitavelmente, perspectivas diferentes de temas que ainda necessitam avançar em entendimento. Quando há sinais de que as fronteiras do nosso pensamento estão retraídas, o pensamento inovador traz viço e frescor aos assuntos. Avança à medida que vai sendo testado, validado através de estudos experimentais e reconhecido mediante a obtenção de evidências confiáveis.

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortes no mundo, sendo responsáveis por aproximadamente 17 milhões de mortes por ano, quase um terço do total. A Organização Mundial da Saúde estima que 23,6 milhões de pessoas vão morrer de doença cardiovascular em 2030. Entre essas condições, as complicações da hipertensão arterial (HAS) são responsáveis por 9,4 milhões destas mortes no mundo, todo ano. Globalmente, 51% das mortes por acidentes vasculares cerebrais e 45% das mortes por doença cardíaca isquêmica são atribuídas à pressão arterial sistólica alta (RADOVANOVIC et al., 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

Os estudos epidemiológicos tradicionais sobre a relação dos fatores de risco e a HAS são imprescindíveis para o planejamento e implementação de intervenções em saúde pública (BEAGLEHOLE; HORTON, 2010; FRIEDEN, 2010). Mesmo assim, observa-se que os resultados obtidos até o momento ainda oferecem oportunidades de melhorias (EL-SAYED et al., 2013; GALEA, 2013; KAPLAN, 2004).

Diversos pesquisadores caracterizam o desenvolvimento de casos novos de HAS na população como um sistema complexo (BRAILSFORD, 2008; CHIÊM; MACQ; SPEYBROECK, 2012; DIEZ ROUX, 2015; GALEA; HALL; KAPLAN, 2010; HAMMOND, 2009; HOMER; HIRSCH, 2006). Esse sistema é caracterizado pela heterogeneidade de seus componentes com variáveis interdependentes que variam ao longo do tempo, pela presença de retroalimentação e pela não linearidade das respostas. Além disso, no caso de sistemas complexos na área da saúde, lidar com

os fatores presentes em vários níveis pode ser um desafio para o planejamento de intervenções para redução da incidência de HAS.

Para se entender melhor os sistemas complexos, é necessário ter a visão de todo (LUKE; STAMATAKIS, 2012; YANG et al., 2011). Os modelos computacionais de simulação baseados neste tipo de abordagem têm se mostrado úteis para entender seu comportamento e estimar desfechos futuros. Com o desenvolvimento tecnológico e o aumento da velocidade de processamento, os diversos métodos de modelagem computacional avançaram em qualidade e quantidade, estimulando sua utilização em diversas áreas de pesquisa, inclusive na saúde.

Apesar de diversas metodologias de simulação estarem sendo utilizadas cada vez mais na área de saúde, sua aplicação em Epidemiologia para fins de análise de cenários de intervenções pode ser mais explorada.

Buscando preencher uma parte dessa lacuna, este trabalho é composto por duas partes, que compartilham o tema “a utilização de simulação em análise de intervenções em doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e seus fatores de risco”. A primeira parte descreve a realização de revisão bibliográfica descritiva dos principais métodos de simulação utilizados em estudos de intervenções em DCNT e seus fatores de risco; e a segunda descreve a simulação de cenários para avaliação do efeito de intervenções na incidência de HAS aplicando modelo baseado em agentes.

O texto da tese está estruturado da seguinte forma: no capítulo 1, são apresentadas a situação atual da HAS no mundo e as intervenções utilizadas; e ainda, de forma sucinta, são colocados os conceitos teóricos de simulação, as principais aplicações em saúde e seus principais métodos. O capítulo 2 descreve a importância do tema e da utilização do método escolhido para a saúde populacional. Os objetivos do estudo são apresentados no capítulo 3. No capítulo 4, é descrita a metodologia utilizada na revisão descritiva, apresentados os resultados desta revisão e a discussão sobre estes resultados. Por fim, no capítulo 5, descreve-se a implementação do modelo com a apresentação do modelo conceitual, do modelo operacional, dos detalhes da implementação do modelo com o método de modelo baseado em agentes (MBA) e dos cenários avaliados, discutem-se a metodologia utilizada na implementação do modelo, suas limitações e pontos fortes.

1 **MARCOS TEÓRICOS**

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) estão entre as principais causas de mortalidade no mundo. Em 2012, aproximadamente 68% (38 milhões) das mortes no mundo foram por DCNT, o que representa mais do que todas as outras causas combinadas. A projeção é de que essas mortes aumentem globalmente de 38 milhões para 52 milhões até 2030 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

Segundo Beaglehole (2011), o aumento das DCNT passa por uma crise global, pois atinge pessoas de todos os países, de todas as situações socioeconômicas e de todas as idades. Essas doenças, sobretudo as cardiovasculares (DCV), o câncer (CA), as doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC) e a diabetes (DI) têm impacto negativo importante tanto econômico quanto no desenvolvimento humano (BEAGLEHOLE; HORTON, 2010).

As despesas com DCNT são expressivas, e a perda de produtividade reduz a eficácia da força de trabalho da sociedade, resultando em reduções na produção econômica global e conseqüentemente no ritmo de desenvolvimento. Simultaneamente, o peso das DCNT contribui para mudanças no ambiente socioeconômico que resultam na disseminação dos fatores de risco para essas doenças (BEAGLEHOLE et al., 2011).

Entre as condições crônicas, as DCV são as principais causas de morbidade e mortalidade. As razões desse aumento são bem conhecidas e estudadas. Dentre elas, destaca-se o fluxo crescente dos indivíduos para sociedades industrializadas, onde os alimentos calóricos são abundantes, os dispositivos modernos reduzem a atividade física e os produtos derivados do tabaco estão sempre disponíveis. Neste cenário, não é difícil entender o avanço da hipertensão arterial (HAS), da dislipidemia, do diabetes, da obesidade e do tabagismo (LUEPKER, 2011).

1.1 **Aspectos conceituais**

No estudo de Kannel (2000), foi evidenciado que a HAS é um dos fatores de risco para DCV mais comum e modificável. Esta condição clínica caracterizada por níveis tensionais elevados de forma sustentada, com valores iguais ou maiores que 140 mmHg para a pressão sistólica ou 90 mmHg para a pressão diastólica tem sérias repercussões e é considerada como campo importante para a saúde pública.

A fisiopatologia da HAS é uma das mais complexas entre as doenças humanas. A interação de genes, estilo de vida e ambiente define o início, o modo de instalação da doença, as lesões em órgãos-alvo, a dinâmica de progressão da doença e o tipo de desfecho cardiovascular. Esta complexidade aumenta com o grande número de fatores de risco oriundos de múltiplos níveis, como o biológico (mecanismos fisiopatológicos, fatores constitucionais e genéticos), o comportamental (fatores de risco individuais, relações sociais) e o populacional (condições socioeconômicas, comunidade/vizinhança, políticas de saúde) envolvidos nessa doença e suas interações.

Apesar de todos os fatores de risco serem relevantes, neste estudo focalizou-se especialmente em alguns dos determinantes bem estabelecidos desta condição clínica, abarcando os fatores de risco constitucionais e genéticos - idade, sexo, níveis pressóricos basais e história familiar- e os fatores comportamentais de risco e de proteção - tabagismo, obesidade, atividade física e dieta adequada (MANCIA; GRASSI; REDON, 2014).

Visando fundamentar conceitualmente as possíveis repercussões destes fatores destacados, é importante ressaltar, de forma concisa, alguns aspectos básicos da fisiologia da HAS.

Considera-se que a pressão hidrostática no sistema arterial – pressão arterial (PA) - é função de dois processos: bombeamento de sangue pelo coração nas artérias – débito cardíaco (DC) - e da resistência contra o fluxo de sangue através do sistema vascular – resistência vascular periférica (RVP). A relação entre a PA, o DC e a RVP pode ser descrita de forma simplificada, como **PA ≈ DC x RVP**. O débito cardíaco deriva diretamente de dois componentes: o volume ejetado em cada batimento (VE) e o número de batimentos por unidade de tempo (BC). Assim, a fórmula central hemodinâmica pode ser reescrita como **PA ≈ VE x BC x RVP**

(MANCIA; GRASSI; REDON, 2014). Esta fórmula fundamenta o entendimento do papel dos fatores de risco e proteção descritos a seguir.

O valor final da pressão arterial é multifatorial já que a interação de diversos fatores constitucionais, genéticos e comportamentais podem influenciar um ou mais elementos desta última equação (CHRISTAKIS, 2004; CHRISTAKIS; FOWLER, 2007; MANCIA et al., 2013; MANCIA; GRASSI; REDON, 2014; NAVAR, 2014).

Chobanian (2003) introduziu a classificação dos níveis pressóricos basais que inclui o termo pré-hipertensão para aqueles indivíduos com PAS variando entre 120-139 mmHg e/ou a PAD entre 80-89 mmHg. Esta designação identifica aqueles indivíduos nos quais a recomendação precoce de estilos de vida saudáveis poderia reduzir a PA, reduzir a taxa de progressão da PA relacionada com a idade e, até prevenir a HAS. Esta classificação dos níveis pressóricos em adultos possui 4 categorias: Normal (ótima) < 120 ou < 80 mmHg, Normal alta (Pré-hipertensão) 120-139 ou 80-89 mmHg, HAS Estágio 1 140-159 ou 90-99 mmHg e HAS Estágio 2 \geq ou ≥ 100 mmHg.

Vasan (2001) reporta que pacientes com PAD normal alta tem probabilidade maior de progredir para a condição de HAS do que indivíduos com PAD normal (ótima). Vasan (2001) apontou também que as taxas de incidência de HAS em indivíduos sem HAS variam dependendo dos valores iniciais de PA.

As razões potenciais descritas para essa variação são que os fatores de risco de HAS são mais comuns neste grupo e que os indivíduos com PA normal alta, necessitam de um incremento menor para evoluir para HAS do que outros grupos. Está bem documentado no estudo de Vasan (2001) que a mudança na PAS varia diretamente com o nível inicial da pressão arterial do indivíduo.

Em relação ao fator idade, considera-se que a natureza cíclica de bombeamento do coração impõe uma carga pesada sobre os vasos arteriais que estão continuamente sujeitos a mudanças no volume quando a pressão hidráulica aumenta durante a sístole e cai na diástole. Vasos arteriais com paredes saudáveis acomodam o sangue bombeado pelo coração com menor aumento da pressão arterial do que ocorre em indivíduos mais velhos com a elasticidade da parede arterial diminuída. Nestes casos, a resposta para o mesmo volume bombeado na sístole pelo

ventrículo esquerdo é um aumento maior da pressão arterial e uma queda maior e mais rápida da pressão durante a diástole (NAVAR, 2014).

O controle da resistência vascular periférica é modificado com a idade, particularmente com as alterações endoteliais e neuro-humorais. Os efeitos da idade são diferentes em áreas proximais, predominantemente em artérias elásticas, do que aqueles distais, predominantemente em artérias musculares. As artérias centrais endurecem progressivamente com a idade, enquanto que as artérias musculares mudam pouco com a idade (BENETOS et al., 2002). O envelhecimento está associado com o adelgaçamento e fragmentação da elastina vascular e com o aumento do depósito de colágeno, processo degenerativo que contribui também para a rigidez vascular com elevação da pressão arterial sistólica (GRASSI et al., 1994; MAHMUD; FEELY, 2003; O'ROURKE, 1999; PARIKH et al., 2008; ROSENDORFF et al., 2015).

A relação entre a idade e a pressão arterial tem sido demonstrada em diversos estudos longitudinais. Em adultos, tanto a PAS quanto a PAD tendem a aumentar com a idade. O aumento na PAS acontece principalmente até 80-90 anos, mas o aumento na PAD atinge o pico na idade de 60 anos, estabilizando ou até diminuindo discretamente. Estudos mostraram que hemodinamicamente, o aumento na PA em idades mais avançadas é devido ao aumento na RVP, enquanto que o VE e, conseqüentemente o DC, são reduzidos com a idade. Com o aumento da idade, o aumento na PAS é primariamente responsável pelo aumento tanto na incidência quanto na prevalência de HAS (FRANKLIN S S et al., 1997; MANCIA; GRASSI; REDON, 2014).

No tocante ao sexo, estudos evidenciaram também que indivíduos do sexo feminino tem valores de PAS mais baixos do que indivíduos do sexo masculino na faixa etária de 30-44 anos, mas os níveis de PAS aumentam mais acentuadamente com a idade em indivíduos do sexo feminino do que no sexo masculino. Portanto os níveis de PAS naqueles com idade maior ou igual a 60 anos tendem a ser maiores no sexo feminino (LAWES et al., 2006).

Os mecanismos que explicam a relação da obesidade com a HAS são bem conhecidos, incluindo a ativação do sistema nervoso simpático, a retenção de sódio, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a resistência à insulina e alteração da função vascular (ROSENDORFF et al., 2015). Estudos recentes

apontaram uma forte associação entre obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) e a presença de proteinúria e/ou redução da função renal.

Um mecanismo potencial pelo qual a obesidade produz a doença renal é pela hiperfiltração glomerular e dados recentes sugerem que há uma relação muito forte entre esta condição, a adiposidade e a hipertensão arterial. Estudos evidenciam também que esta relação da HAS com a hiperfiltração é dependente do aumento da adiposidade visceral e a produção de possíveis fatores inflamatórios que estimulam a produção de aldosterona pelas glândulas adrenais. A hiperfiltração renal leva a retenção de sódio e hiperuricemia, com ativação do sistema simpático, relaxamento diastólico insuficiente e comprometimento da função sistólica (WHALEY-CONNELL; SOWERS, 2014).

Do ponto de vista epidemiológico, a relação positiva entre a obesidade e pressão arterial também está bem documentada. Tem sido demonstrado que a obesidade, aferida por vários tipos de medidas antropométricas, inclusive o IMC, aumenta os riscos à saúde, incluindo o risco de HAS. Adultos obesos tem probabilidade 3 vezes maior de se tornar hipertensos comparado com adultos não obesos. O estudo longitudinal de Hasan et al. (2012) examinou a influência de comportamento e estilos de vida na saúde do adulto jovem ao longo da vida. Este estudo mostrou que o ganho de peso em qualquer momento da vida aumenta o risco do desenvolvimento de HAS.

O tabagismo é provavelmente o fator mais complexo e menos compreendido de todos os fatores de riscos. Isto se deve ao fato da fumaça do cigarro conter aproximadamente 4000 produtos químicos em diferentes concentrações dependendo da marca do cigarro. Estes produtos químicos são modificados por sistemas biológicos de metabolização das substâncias tóxicas, entre outros processos de desintoxicação. Assim, a marca e a quantidade de cigarros fumados modulam a exposição aos diversos produtos químicos.

A relação direta entre o tabagismo e a HAS ainda não está clara. Ainda não há consenso entre a associação entre o tabagismo e o aumento da pressão arterial. Assim como estudos demonstram que o tabagismo é um fator de risco para HAS (GRASSI et al., 1994; HALIMI et al., 2002), outros estudos demonstram que fumantes apresentam pressão arterial semelhantes ou menores que não fumantes (IMAMURA

et al., 1996; OKUBO et al., 2004). Questiona-se se a divergência destes resultados poderia ser causada pela presença de fatores de confusão como a idade, obesidade, uso de álcool e atividade física.

Observa-se que a prevalência de fumantes diminui com o aumento da idade e fumantes tem uma prevalência menor de obesidade, maior prevalência de usuários de álcool e menor prevalência de ativos fisicamente do que não fumantes (OKUBO et al., 2004). A interrupção do tabagismo frequentemente leva ao aumento de peso e o aumento de peso é um fator de risco bem estabelecido para HAS. Complicando um pouco mais, o uso de álcool está associado com a HAS e com o tabagismo. Apesar da interrupção do tabagismo ser extremamente benéfico em relação ao risco cardiovascular e outros desfechos, o ganho de peso subsequente e o aumento da circunferência abdominal associado com a interrupção do tabagismo pode compensar a diminuição esperada no risco de HAS (NISKANEN et al., 2004)

Com referência à história familiar, Van Der Sande et al. (2001) e Tozawa et al. (2001) apontaram que este fator estava associado de forma significativa com um risco aumentado de HAS. Especificamente, o número de familiares de primeiro grau portadores de HAS estava quantitativamente correlacionado com o risco de HAS. Considerando-se o processo da doença, acredita-se que o aumento do risco de HAS pela história familiar positiva seja através da herança genética de fatores associados com a HAS.

Fatores como a hipercolesterolemia e diabetes, a herança de suscetibilidade ao efeito desses fatores, compartilhamento de estilos de vida e hábitos culturais/ambientais tais como dieta rica em gordura e sódio, sedentarismo, tabagismo e uso de álcool ou interação entre os fatores genéticos e os ambientais são notoriamente difíceis de se isolar.

Nos estudos citados, discute-se o fato de que a HAS é uma doença silenciosa, muitas vezes assintomática e pode passar despercebida e se tornar um viés de identificação do desfecho. Rebbeck, Turner e Sing (1996) complementaram que o risco para HAS de um indivíduo depende, além do sexo do indivíduo, também de forma diferenciada do sexo do familiar hipertenso e dos valores dos outros fatores de risco.

Além dos benefícios da atividade física que vão muito além da saúde, no tocante à HAS, Warburton et al. (2010) encontraram em sua revisão, 80 estudos que examinaram a relação entre atividade física e incidência de HAS. Todos os estudos demonstraram efeitos positivos da atividade física no risco de HAS e mostraram uma relação gradual e inversa entre a incidência de HAS e a atividade física. Existem evidências claras de que a atividade física e/ou a aptidão física reduzem o risco de HAS, tanto em indivíduos normotensos quanto em hipertensos.

Cornelissen e Fagard (2005) concluíram em seu estudo sobre o efeito de atividade aeróbica regular que a redução da PA está baseada na redução da RVP, na qual o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina parecem estar envolvidos. Sabbahi et al. (2016) apontou em seu estudo que a atividade física modula e normaliza a hiperatividade do sistema nervoso simpático observada em indivíduos com HAS.

A revisão de Cornelissen e Fagard (2005) mostrou que a atividade física além de ter efeito na redução da PA, reduziu o peso corporal, o percentual de gordura, a circunferência abdominal e as dosagens de lipídeos e reforça o entendimento de que a atividade física é importante, tanto para a prevenção de doença cardiovascular (DCV) como para o controle da HAS.

Um fator fundamental para a regulação a longo prazo, do débito cardíaco e da pressão arterial é o volume sanguíneo. A regulação homeostática do volume sanguíneo é essencial para o controle a longo prazo da pressão arterial e está fortemente relacionada com o volume de fluido extracelular. A manutenção do balanço normal de sódio, do volume de fluido extracelular e da pressão sanguínea depende da habilidade dos rins de excretar quantidade suficiente de sal. A diminuição da excreção de sal em condições de ingestão adequada ou aumentada de sal podem levar a aumentos crônicos do fluido extracelular e do volume sanguíneo. A HAS ocorre quando há um esgotamento de mecanismos hemodinâmicos, neurais e endócrinos que interagem para propiciar ajustes rápidos e manter a pressão arterial dentro dos valores normais.

Além da ingestão de sódio, outros fatores da dieta influenciam a PA. Evidências sugerem que adequações na dieta podem ajudar a prevenir a HAS, tais como o consumo moderado de sódio e álcool, o aumento no consumo de potássio, fibras,

cálcio e alimentos como salmão, nozes e vinho. Alguns estudos indicam que algumas dietas especializadas podem por si só, prevenir a HAS leve. Entre estes estudos, destaca-se o estudo da dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension – em tradução livre, “Abordagens Dietéticas para Parar a Hipertensão”) que é rica em frutas, legumes e vegetais e produtos com baixo teor de gordura.

Rodrigo et al. (2011) e Sacks et al. (2001) também demonstraram que a redução de PA observada em indivíduos sem HAS sugere que a dieta DASH pode ser uma abordagem nutricional efetiva para prevenir a HAS. Além disso, Sacks et al. (2001) e o grupo de pesquisa do estudo Intersalt (1988) sugerem que a dieta com baixa ingestão de sódio e alta ingestão de potássio atenua o aumento de PA que ocorre com a idade.

O sedentarismo e a dieta hipercalórica podem contribuir para o risco de desenvolvimento de HAS, principalmente através do aumento do IMC. No estudo de Framingham, para cada 4,5 Kg de ganho de peso corporal, havia um aumento associado na pressão sistólica de 4 mmHg tanto em homens quanto em mulheres (HIGGINS et al., 1988). As intervenções nestes fatores de risco oferecem muitas oportunidades de prevenção através de seu efeito na redução de IMC, que é sempre considerado na prevenção da HAS.

Leiter (1999) apresenta recomendações baseadas em evidências sobre a relação entre obesidade e HAS e a resposta da pressão arterial à perda de peso. Uma das recomendações é que os adultos devem ser orientados a manter o IMC entre 20 e 25 para prevenir ou postergar o desenvolvimento de hipertensão.

O conhecimento científico para a prevenção da HAS já existe e como aludido anteriormente, os principais fatores de risco são modificáveis e bem conhecidos. Estratégias populacionais englobando intervenções nestes fatores principalmente para aqueles que ainda não apresentam doença estabelecida e que apresentam risco de adoecer compõem políticas de saúde da população de muitos países, porém o crescimento global da doença não mostra os resultados esperados destas intervenções (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013a).

Políticas de saúde envolvem promoção de saúde, prevenção de doenças e redução do risco de complicações entre aqueles que já se encontram com condições adversas de saúde. No caso dos programas de prevenção de doenças, os bem-

sucedidos são aqueles que mostram alto grau de impacto sobre a população-alvo enquanto utilizam recursos de forma sensata. O gerenciamento dos recursos é de particular importância, já que delimita quanto de energia e esforço deve ser dedicado para atingir a meta desejada. Por conseguinte, o bom gerenciamento desses programas requer a disponibilização da informação necessária para atingir as metas de melhoria de saúde do programa na hora certa para quem vai tomar decisões. A informação certa inclui o tipo de dado e como esse dado pode ser utilizado (HUGHES, 1996; PRONK, 2003).

Os métodos tradicionais da Epidemiologia fundamentam-se na coleta de dados e identificação das relações entre um ou alguns fatores de risco/proteção e desfechos de doença/saúde (NESS; KOOPMAN; ROBERTS, 2007). Isola-se os itens de interesse do conjunto de relações com a desconstrução do que deve ser explicado, a formulação de explicações que deem conta do comportamento ou de propriedades dos componentes isolados e a síntese destas explicações para o entendimento do todo. Em muitos aspectos, a busca por isolar a causa das doenças, um dos focos centrais da Epidemiologia, tem sido uma iniciativa de sucesso e tem produzido muito conhecimento. (GALEA, 2013).

No entanto, o conhecimento de certa forma fragmentado, com atenção nas partes, independentemente do contexto em que se encontra, torna a missão de intervir mais complicada (BOULDING et al., 2004; LASZLO; KRIPPNER, 1998). Diez Roux (1998) afirma que um dos desafios da Epidemiologia é unir as diversas partes estudadas separadamente e reconsiderar algumas dimensões da população que podem ter sido perdidas durante os estudos de causas de doenças isoladas do contexto.

Uma solução para esta questão tem sido a extensão do ferramental epidemiológico, com a utilização de modelos de regressão multiníveis ou hierárquicos. Esses modelos permitem que se considerem fatores em vários níveis, levando em conta fatores que podem confundir a relação entre a exposição e o desfecho. Esbarra-se, porém, na maioria dos casos, na limitação fundamental dos modelos baseados em regressão, que é o pressuposto de independência entre as observações estudadas. Esses modelos não permitem levar em conta a relação dinâmica e recíproca entre

exposições e desfechos, a descontinuidade de relações ou mudanças nas relações entre exposição e desfecho ao longo do tempo (GALEA; RIDDLE; KAPLAN, 2010).

Na lógica da abordagem sistêmica, a saúde de uma população pode ser vista como um sistema complexo, onde uma população não é composta simplesmente de um conjunto de indivíduos e a saúde da população não é simplesmente a soma da saúde de cada indivíduo (DARE, 2000; DIEZ ROUX, 2011; PEARCE; MERLETTI, 2006).

Interessa destacar que a definição de sistema segundo Ackoff (1971), é um conjunto de elementos inter-relacionados. É uma entidade composta de pelo menos dois elementos e uma relação que une um elemento a pelo menos um outro elemento do conjunto. Já os sistemas complexos são definidos como “*uma coleção de agentes individuais com liberdade de agir de modos não totalmente previsíveis e cujas ações são interconectadas de tal forma que a ação de um agente muda o contexto para outros agentes*” (PLSEK, 2003). A capacidade e as regras de decisão dos agentes de um sistema complexo vão se modificando ao longo do tempo, e a adaptação ocorre quando, a partir de suas experiências, buscam novas formas de atingir seus objetivos.

Os sistemas complexos podem existir em níveis diferentes, desde o subatômico até o individual, o populacional e assim por diante. Possuem agentes heterogêneos com estruturas de ligação dinâmicas e não lineares entre si. (DIEZ ROUX, 2011). Esses sistemas não apenas respondem passivamente, mas são adaptativos, reorganizando-se em um novo equilíbrio em resposta a eventos. Nos sistemas complexos, pequenas mudanças podem ter efeitos que não são entendidos apenas analisando os componentes individuais, mas requerem uma análise conjunta; o todo é mais do que a soma de suas partes (GOLDBERGER, 1996).

Ainda é um desafio entender esses sistemas complexos e tem sido observado crescente interesse na utilização do método de simulação a fim de compreender melhor estes tipos de sistemas na área da saúde (MARSHALL; GALEA, 2014). No momento em que se deseja potencializar os resultados de intervenções de prevenção de doenças caracterizadas por processos complexos, torna-se necessário buscar métodos que englobem essas diversas relações.

Para auxiliar esse tipo de abordagem, é necessário reunir dados de diversas partes estudadas separadamente, e, para isso, várias técnicas matemáticas de

simulação e modelagem têm sido desenvolvidas. Essas técnicas estão sendo acrescentadas ao arsenal de ferramentas analíticas, para que seja possível entender as conexões complexas da estrutura de um sistema e seu comportamento ao longo do tempo (BURES et al., 2014).

A utilização de métodos de simulação tem sido proposta como complementar para preencher essa lacuna. Esta metodologia utiliza a abordagem sistêmica para lidar com a variedade, complexidade e natureza multifatorial de vários desafios associados à saúde populacional. Com o desenvolvimento da tecnologia, os diversos métodos de modelagem avançaram em qualidade e quantidade – dentre eles, os modelos computacionais de simulação que têm sido utilizados para entender o comportamento e prever os desfechos de sistemas complexos (BRAILSFORD et al., 2009).

Neste estudo utilizou-se a definição de simulação como o processo de projetar um modelo computacional de um processo ou sistema, de tal forma que o modelo imite as respostas do sistema real numa sucessão de eventos que ocorrem ao longo do tempo, com o propósito de entender seu comportamento e avaliar estratégias para sua operação. O método de simulação tem sido utilizado há pelo menos quatro décadas na área de saúde (BRAILSFORD, 2007).

1.2 Aplicações de simulação em saúde

Lagergren (1998) sugere uma classificação que agrupa as diversas aplicações de simulação em saúde em quatro grandes áreas. A aplicação na Epidemiologia, na promoção de saúde e na prevenção de doenças engloba os modelos para projeção futura de incidência, prevalência e mortalidade de grandes grupos de doenças crônicas e de doenças específicas como doenças cardiovasculares e diabetes. Em alguns casos foi feita a relação direta com a avaliação de estratégias de intervenção ou programas de controle de doenças. Outro aspecto incluído nesta utilização é a modelagem do desenvolvimento de fatores de risco como base para o planejamento de estratégias de intervenção e campanhas de informação. O autor da revisão sugere

que a simulação é importante para a tomada de decisão no contexto global de políticas públicas, mais especificamente nos programas de prevenção.

Na aplicação em projetos de sistemas de cuidados à saúde estão incluídas as previsões futuras antecipando as demandas da saúde dos usuários e focando na melhor alocação de recursos futuros.

Uma outra categoria de aplicação é na área de operação de sistemas de cuidado à saúde. Esta categoria está relacionada ao conjunto de aplicações para a melhoria do desempenho das estruturas de cuidados à saúde. Os modelos determinam como recursos já existentes podem ser utilizados de forma mais eficiente nas áreas de recepção de pacientes, planejamento de trabalho das equipes, planejamento de serviços auxiliares, etc. Os modelos desta categoria servem também para fazer diagnóstico do desempenho dos sistemas de cuidados à saúde. Tem a finalidade de auxiliar no planejamento a ser conduzido em termos de quantidade (otimização do número de leitos, por exemplo) e de qualidade (distribuição de ambulâncias para assegurar o acesso balanceado aos serviços de saúde).

A quarta e última categoria é a aplicação em tomada de decisão médica. Esta aplicação da simulação é utilizada tanto a nível clínico quanto no tratamento de pacientes. Os modelos são desenvolvidos como ferramentas que auxiliam o médico na avaliação das várias opções de tratamentos e monitoramento da evolução de doenças como síndrome de imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS), diabetes, asma ou doença coronariana.

Brailsford et al. (2009) também propõem uma taxonomia da aplicação de simulação em saúde. O autor classifica em 3 as aplicações, de acordo com o nível de aplicação. A primeira classificação é a de modelos do corpo humano ou modelo de evolução das doenças onde estão os modelos utilizados em nível de sistemas, de órgãos, nível celular ou microbiológicos. Os modelos deste grupo são usados para analisar a efetividade clínica ou custo-benefício de intervenções ou tratamentos. São utilizados também para o estudo de processos fisiológicos e do comportamento de doenças. Alguns exemplos são: a efetividade de rastreamento com exames complementares, o efeito de campanhas publicitárias para a prevenção e na prevalência de doenças e estudo do efeito bioquímico de drogas.

A segunda classificação é a de modelos táticos ou operacionais de unidades de serviço de saúde (clínicas, enfermarias, departamento de um hospital). Nesta classificação estão incluídos os modelos de fluxo de paciente dentro de uma unidade organizacional de saúde, para identificar e eliminar lentidões no atendimento. Os modelos são utilizados para planejamento, alocação de recursos e redesenho de processos dentro de unidades de saúde.

E a terceira aplicação é a de modelos estratégicos de sistemas amplos que são utilizados para sistemas de amplo espectro, como por exemplo, a configuração de serviços de emergência e de pronto-atendimento ou planejamento de quantidades de profissionais médicos necessários em determinado local, em um cenário futuro.

Além das áreas de aplicação citadas, a utilização de simulação em Epidemiologia para estudos de inferência causal foi recentemente discutida por Galea et al. (2014). Os autores apresentam diversas vantagens do método, tanto nos aspectos conceituais como nos operacionais. Argumentam que, na simulação, o pesquisador produz os atributos e condições iniciais de exposição e estados de saúde dos indivíduos. Com isso, torna possível a aleatoriedade da alocação e a comparação em todos os aspectos nos grupos exposto e de controle, sem restrições por questões éticas.

Em relação a aspectos como custos e tempo, como em um grande estudo de coorte, o modelo de simulação permite acompanhar uma população virtual com o tamanho e período de tempo desejados. Simula-se um desenho de estudo de observação longitudinal, de base populacional fixa ou dinâmica, em que toda a população predefinida pode ser observada (MARSHALL; GALEA, 2014).

Galea e Kaplan (2010) mostram que métodos de simulação utilizando podem ser extremamente úteis ao permitir uma abordagem epidemiológica em comportamentos de saúde, incorporando fatores em vários níveis de influência. Sugerem que os modelos desenvolvidos com este método podem servir como verdadeiros laboratórios virtuais para experimentação de políticas que buscam melhorar o comportamento de saúde da população.

Diversos pesquisadores publicaram revisões sobre o estado da arte da utilização de simulação na área da saúde. A mais antiga data de 1979, quando Fries encontrou 188 artigos na área da saúde e os agrupou em categorias de acordo com

a aplicação (FRIES, 1979). Em 1999, Jun et al. buscaram artigos que tratavam da utilização de simulação aplicada na dinâmica de atendimento de clínicas de saúde (JUN; JACOBSON; SWISHER, 1999). Mais à frente, Fone et al. (2003) realizaram revisão sistemática sobre a utilização de simulação em estratégias de saúde populacional e dinâmicas de serviços de saúde. Em 2006, Unal et al. publicaram revisão sistemática para avaliar os pontos fortes e as limitações da utilização de simulação para definição de políticas públicas de ações preventivas para doenças coronarianas (UNAL; CAPEWELL; CRITCHLEY, 2006). Em 2010, Mustafee publicou revisão da literatura sobre utilização de simulação em cuidados com a saúde no período de 1970 a 2007, descrevendo quatro métodos diferentes de simulação (KATSALIAKI; MUSTAFEE; TAYLOR, 2010). Mais recentemente, Nianogo et al. (2015) publicaram revisão sistemática especificamente sobre a utilização de simulação com o método de MBA em estudos de DCNT. Hoang et al. (2016) recém-publicaram revisão sistemática sobre a utilização de simulação no estudo de avaliação econômica de intervenções no uso abusivo de álcool e outras drogas.

As revisões encontradas se referem a publicações sobre a aplicação de simulação em saúde de forma ampla ou sobre a utilização de apenas um método de simulação em saúde. Não foi localizada revisão bibliográfica de publicações sobre a aplicação de vários métodos de simulação em estudos de intervenções em DCNT e seus fatores de risco.

1.3 Métodos de simulação

Dependendo dos objetivos do modelo de simulação, dos dados disponíveis e da natureza do sistema a ser modelado, define-se o método que melhor represente o sistema na vida real. Problemas diferentes exigem métodos diferentes. Os principais

métodos – entre eles, o Modelo de Markov (MM), Dinâmica de sistemas (DS)¹, Eventos discretos (ED), Microssimulação (MS) e Modelos baseados em agentes (MBA) possuem características que diferem em alguns aspectos que serão resumidamente apresentados a seguir, já que o foco do estudo não é aprofundar na descrição de todos os métodos.

No método MM, cada indivíduo é caracterizado por um estado (por exemplo, presença ou ausência de doença ou nível de fator de risco). O modelo projeta a prevalência futura dos estados através da aplicação repetida de uma matriz de transição no vetor de estados. O pressuposto central é que as probabilidades de transição dependem apenas do estado atual, e não do estado prévio. A história do indivíduo não é levada em conta. Este método foi a base da pesquisa operacional em simulação por 40 anos e é uma ferramenta analítica amplamente utilizada na área da saúde para avaliações de doenças por meio de um ponto de vista econômico. (SATO; ZOUAIN, 2010; SIEBERS et al., 2010; STANDFIELD; COMANS; SCUFFHAM, 2014).

Na metodologia DS, modela-se o sistema como um todo e não se leva em conta o fato de que é constituído de indivíduos. O modelo é construído a partir de um fluxo representado por uma combinação de três componentes: estoque representando a ideia do estado em que determinada variável se encontra ao longo do tempo; fluxo representando o processo pelo qual o indivíduo transita; e elementos auxiliares que modulam o fluxo representando as taxas de mudança. A DS lida sobretudo com os processos contínuos, utilizando um sistema com um grande número de equações diferenciais para traçar a trajetória de variáveis ao longo do tempo. Este método é utilizado principalmente para planejamento estratégico (BORSHEHEY, 2013; FERRANTI; FREITAS FILHO, 2011; NIGEL; TROITZSCH, 2001; SIEBERS et al., 2010).

¹ *Dinâmica de sistemas* se refere ao método de simulação (em inglês System Dynamics). Distingue-se de *Sistemas dinâmicos* (em inglês Dynamical Systems), que são aqueles que se modificam ao longo do tempo.

No método de ED, o foco é modelar as entidades individuais do sistema que são passivas. É criada uma coorte de entidades com características individuais no momento inicial, incorporando a heterogeneidade de indivíduos. Essas entidades são submetidas a uma série de eventos selecionados, que modificam seus atributos. O tempo desloca-se a cada evento, em uma fila de eventos programados (BORSHCHEV; FILIPPOV, 2004). Este método é útil para problemas que apresentam filas com processos bem definidos (BORSHEHEY, 2013; BRAILSFORD, 2010; MAYORGA; WHEELER, 2014; SIEBERS et al., 2010).

O método de MS é utilizado para se estimar o efeito de medidas agregadas e utiliza uma população de indivíduos com suas características e estados de saúde que transita ao longo da vida, baseado em um conjunto de probabilidades de transição. Trata os indivíduos separadamente e não há pretensão de modelar a interação entre eles (NIGEL; TROITZSCH, 2001).

O método MBA, segundo Bonabeau (2002), é mais uma forma de pensar do que uma tecnologia. O método tem como finalidade modelar sistemas complexos através de seus agentes, descrevendo o sistema na perspectiva de sua unidade estrutural, seu nível mais baixo e observando os resultados no nível agregado. Diferentemente do método de dinâmica de sistemas, modelam-se os agentes individuais, em vez de descrever um sistema com variáveis representando o estado do sistema como um todo (RAILSBACK; GRIMM, 2012). Utiliza-se este método quando agentes têm relações com outros agentes e/ou com seu ambiente, devendo ser utilizado, ainda, quando for importante a aplicação em vários níveis ou quando os agentes fazem escolhas (BONABEAU, 2002; MACAL; NORTH, 2010; MAGLIO; MABRY, 2011). Não existe o conceito de fila (SIEBERS et al., 2010) ou de fluxo (BORSHCHEV; FILIPPOV, 2004).

A ideia principal do método de MBA é expandir o modelo de simulação incluindo agentes cujos comportamentos podem ser alterados ao longo do tempo. Auchincloss e Diez Roux (2008) descrevem agentes como entidades que alteram seu comportamento em resposta a uma entrada no sistema. Em MBA, modela-se o sistema de baixo para cima, ou seja, especificam-se as características e a dinâmica que rege o comportamento dos agentes e observa-se o comportamento do sistema.

Essas características e regras de comportamento definem as ações e interações dos agentes durante a execução da simulação.

Cada agente modelado avalia individualmente sua situação, toma decisões baseadas em um conjunto de regras e pode ser influenciado pela interação com outros agentes. Em seu nível mais simples, o MBA consiste de um sistema de agentes e as relações entre eles (BONABEAU, 2002).

Segundo Macal e North (2014), os agentes podem ter propriedades ou atributos. O agente pode funcionar de forma independente do seu ambiente e das suas interações com outros agentes, caracterizando autonomia. O agente pode ser uma entidade identificável com características ou atributos, comportamentos e capacidade de tomar decisões, mostrando modularidade. O agente pode interagir com outros agentes, o que seria considerado sociabilidade. O agente pode possuir um estado que varia ao longo do tempo condicionado a um subgrupo de atributos e regras de comportamento, chamado condicionalidade.

MBA é frequentemente implementado como um modelo simples com poucos tipos de agentes, de relações e de desfechos observados, para então ser progressivamente aprimorado para um modelo mais complexo, adicionando mais elementos (AUCHINCLOSS; DIEZ ROUX, 2008). Ainda assim, modelos simples podem exibir padrões complexos de comportamento e fornecer informações valiosas sobre a dinâmica do sistema representado (BONABEAU, 2002). É possível observar padrões, estruturas, comportamentos e fenômenos que não foram previamente definidos, mas que aparecem como resultado, a partir da interação dos agentes (BORSHEHEY, 2013).

O método é bastante flexível, no sentido em que permite uma ampla gama de relações entre os agentes que podem ser bidirecionais, assimétricas, entre todos os agentes ou somente entre um agente e os demais. Essas relações podem se modificar ou mesmo deixar de existir ao longo do tempo (BORSHEHEY, 2013). MBAs permitem também incluir características como a aleatoriedade na definição das características do agente e na determinação de sua interação. Ao executar a simulação repetidamente, observam-se os desfechos sob diferentes cenários hipotéticos definidos pelo pesquisador (AUCHINCLOSS; DIEZ ROUX, 2008).

Embora suas aplicações e abordagens sejam diversas, MBAs criam “micromundos” ou mundos do “e se” no computador, com o objetivo de determinar como as interações e comportamentos dos vários agentes individuais produzem estruturas e padrões (BERRY; KIEL; ELLIOTT, 2002). A possibilidade de se definir as propriedades dos agentes permite que simulem comportamentos mais complexos característicos de pessoas na vida real (BORRILL; TESHATSION, 2010). MBA tem se revelado uma alternativa bastante promissora para estudos de sistemas com essas características, pois a grande quantidade de variáveis dinâmicas interagindo torna praticamente impossível o uso de técnicas puramente analíticas.

Quando a simulação representa um sistema constituído de indivíduos, é possível modelar a interação desses indivíduos e a alteração de seu comportamento em resposta a um parâmetro de entrada, como por exemplo uma intervenção de saúde, ao longo do tempo. Simula-se como os indivíduos se modificam e se comportam em resposta a essas intervenções (AUCHINCLOSS; DIEZ ROUX, 2008).

Comparativamente, dado que todos os indivíduos podem ser submetidos aos parâmetros de entrada sob vários cenários especificados pelo pesquisador, os resultados obtidos com o modelo são análogos aos desfechos potenciais do sistema real. MBA funciona como um laboratório *in silico*, onde o pesquisador define as características iniciais de quantos indivíduos desejar, define as regras para as interações e programa as mudanças nos estados dos indivíduos (AXELROD, 2005; BANKES, 2002; BONABEAU, 2002; BORRILL; TESHATSION, 2010; CONTE, 2002; ISERN; SÁNCHEZ; MORENO, 2010).

Diante da natureza multifatorial com interação entre os fatores e alterações ao longo do tempo, assim como os aspectos comportamentais individuais envolvidos no resultado de intervenções em HAS, a simulação através da abordagem sistêmica parece ser útil para análise deste objeto. Dentre seus diversos métodos, modelos baseados em agentes configura-se como uma ferramenta que vem complementar o ferramental epidemiológico.

2 JUSTIFICATIVA

Existe uma quantidade substancial de conhecimento sobre as causas e determinantes da hipertensão arterial. No último século, as relações entre a incidência de hipertensão arterial e variáveis modificáveis como estilos de vida, sistemas biológicos, e não modificáveis como idade, sexo e raça foram bem estabelecidas. A partir desse conhecimento, os fatores modificáveis se tornaram objeto de intervenções para prevenir a hipertensão arterial. A principal finalidade dessas intervenções é reduzir a exposição a fatores de risco comportamentais para HAS, evitando ou postergando suas complicações que tem implicações importantes e crescentes na saúde das pessoas e na economia de todos os países.

Isto posto, há que se traduzir o conhecimento atual em mais resultados ampliando os estudos sobre o efeito das intervenções, preferencialmente antes de oferece-las à população. Desta forma, é fundamental gerar evidências adicionais a partir da pesquisa, para analisar os efeitos dessas intervenções na prevenção da HAS.

Para estudar este tema com uma abordagem sistêmica, é primordial aumentar o arsenal de ferramentas metodológicas. Ainda que o método de simulação venha se mostrando adequado para este tipo de abordagem na saúde, sua utilização na pesquisa epidemiológica deve ser precedida de revisão que traga clareza sobre as características dos principais métodos, suas aplicações em análise de intervenções em DCNT e fatores de risco e a qualidade dos estudos.

Ainda com o foco na prevenção de HAS, até o momento não se identificou uma forma prática de simular cenários e analisar intervenções em HAS. A possibilidade de se antecipar informações sobre os potenciais resultados de intervenções precedendo sua implementação na população real traria ganhos relevantes para o planejamento de programas de saúde populacional. Estas melhorias no planejamento, por conseguinte, resultariam em melhor aproveitamento de recursos sem desrespeitar aspectos éticos, já que as análises seriam feitas em populações virtuais.

Este estudo visa conhecer o estado da arte do método de simulação em análise de intervenções em DCNT através de ampla revisão descritiva e apresenta a estrutura

básica de uma aplicação utilizando o método de modelos baseados em agentes para simular cenários e analisar os efeitos dessas intervenções na prevenção da HAS.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Conhecer o estado da arte do método de simulação para análise de intervenções em DCNT e desenvolver uma aplicação utilizando modelos baseados em agentes para simular cenários e analisar o efeito de intervenções para a redução do IMC na incidência de HAS.

3.2 Objetivos específicos

1. Revisar as publicações sobre utilização de simulação em intervenções nas DCNT e seus fatores de risco analisando os métodos utilizados e a qualidade da descrição (Artigo 1).
2. Desenvolver a estrutura básica com modelo baseado em agentes para simular cenários e analisar o efeito de intervenções para a redução do IMC na incidência de hipertensão arterial.

4 REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

4.1 Desenho de estudo

Este estudo apresenta uma revisão qualitativa de caráter descritivo que busca analisar as características relevantes dos estudos que utilizaram o método de simulação para avaliação de intervenções em DCNT.

4.2 Escopo

Fazem parte do escopo desta revisão artigos sobre a utilização de métodos de simulação em estudos de intervenções nas doenças cardiovasculares, doenças pulmonares obstrutivas crônicas, câncer, diabetes² e fatores de risco para essas doenças, em adultos (>18 anos) no período de 2004 até 2016. O período de busca definido foi baseado na crescente relevância que estas doenças têm representado no cenário mundial, na recente utilização dos métodos de simulação em estudos de intervenções em DCNT e no avanço tecnológico que propiciou maior velocidade de processamento necessária para a utilização do método de simulação como ferramenta para auxiliar os processos decisórios.

4.3 Estratégia de busca

² DCNT responsáveis por 82% da mortalidade por DCNT (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013b)

A busca foi realizada nas bases eletrônicas de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BIREME), Journal Storage (JSTOR), Latin American and Caribbean Health Science Literature (LILACS), U.S. National Library of Medicine (PubMed), SCIEDIRECT, SCOPUS e nos anais da Winter Simulation Conference (WSC). As palavras e expressões utilizadas na busca estão descritos na Tabela 1.

4.4 Critérios de inclusão/exclusão

Nesta revisão foram incluídos estudos que utilizaram métodos de simulação – MM, DS, ED, MS e MBA - para estudo do impacto de intervenções nas DCNT - DCV, CA, DPOC, DI e fatores de risco.

Foram excluídos os artigos que tratavam de avaliação de serviços de saúde, fisiologia, biologia celular, métodos de triagem, custo-benefício, tratamento com medicamentos e sobre DCNT diferentes daquelas do escopo da revisão por não tratarem de intervenções.

Tabela 1 – Palavras e expressões utilizadas na busca para a revisão descritiva

Termos de busca para a revisão descritiva	
health* AND intervention*	AND
public AND health	
"health planning"	
population AND health	
prevention AND intervention	
health* AND polic*	
health* AND promotion	
prevention	
health* AND impact*	
lifestyle	
chronic AND disease*	
non-communicable AND disease*	
cardiovascular AND disease*	
cancer	
chronic AND respiratory AND disease*	
pulmonary AND disease	
diabetes	
tobacco	
smoking	
alcohol	
drink*	
"blood pressure"	
"tobacco smoking"	
"blood glucose"	
"blood sugar"	
"diet**"	
eating AND behavior	
exercise	
exercise AND behavior	
overweight	
weight	
body AND weight	
obesity	
"body mass index"	
BMI	
cholesterol	
"physical activity"	
"cardiovascular risk"	
hypertension	

Nota: O caracter * foi utilizado para ampliar o significado da estrutura utilizada e "" para definir as expressões a serem utilizadas na busca. Fonte: A autora, 2017

4.5 Análise

Foram encontrados 10.648 artigos utilizando-se as palavras de busca nas bases de dados utilizadas. A primeira seleção foi feita retirando as duplicações, restando 10.007 artigos.

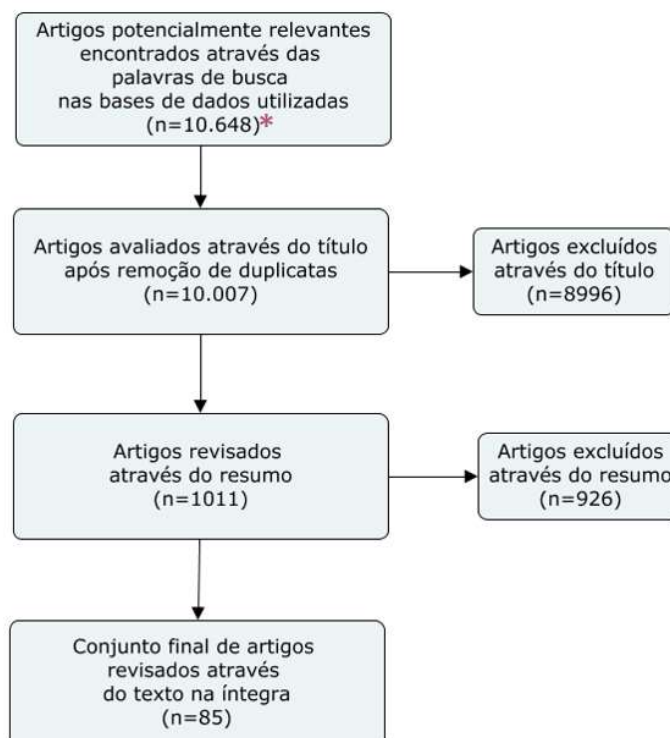
Como não foi encontrada palavra-chave que propiciasse uma seleção mais precisa dos artigos que tratassem exclusivamente de intervenções em DCNT, a segunda seleção foi feita manualmente, retirando-se os artigos que mencionavam no título termos que remetiam aos critérios de exclusão. Nesta seleção excluiu-se artigos com palavras/termos como métodos de tratamento, métodos de investigação diagnóstica, nomes de medicamentos, ensaios clínicos, nomes de doenças diferentes do escopo da revisão, custo-efetividade, orçamento de recursos de saúde, métodos de triagem para diagnóstico, termos de fisiologia, termos de biologia celular, serviços de saúde, cirurgia, treinamento, prognóstico, desempenho operacional, vacinação, rastreamento e qualidade de cuidados à saúde. Após esta etapa permaneceram 1011 artigos.

Realizou-se, então, a terceira seleção buscando as mesmas palavras/termos no texto do resumo, quando foram mantidos 85 artigos que foram integralmente revisados. O fluxograma da análise pode ser visto na Figura 1.

O conteúdo dos 85 artigos foi analisado na íntegra e foram extraídas as seguintes informações dos artigos: autor, data da publicação, instituição de origem, país, tema de estudo, método de simulação, descrição do modelo teórico, descrição do modelo operacional, informação das fontes de dados, descrição dos parâmetros, análise de sensibilidade, validade interna e externa.

Considerou-se o termo modelo teórico como o embasamento conceitual para o modelo. O termo modelo operacional referindo-se à descrição do problema a ser modelado, os componentes incluídos e regras utilizadas. O termo validade interna ou verificação como a averiguação se o que o modelo de simulação está executando corresponde ao que foi programado e validade externa compreende a comparação do desfecho obtido na simulação com dados empíricos.

Figura 1 – Fluxograma das etapas de inclusão e exclusão dos artigos



Fonte: A autora, 2017

4.6 Resultados

Foram avaliados 85 artigos publicados entre 2004 e 2016, que trataram do desenvolvimento de modelos de simulação para avaliar o impacto de intervenções em DCNT. Todos os artigos revisados encontram-se na tabela 2.

Trinta e sete (43%) artigos tratavam de intervenções para reduzir o tabagismo, 19 artigos para reduzir doenças cardiovasculares, 13 artigos para reduzir a obesidade, 6 artigos para diabetes e 3 artigos tratavam de intervenções na dieta. Os demais 7 artigos tratavam de intervenções em pessoas com mais de uma DCNT, atividade física, câncer, uso de álcool e DPOC.

Dos 85 artigos localizados, 50 foram produzidos nos EUA, 11 na Holanda e 3 no Brasil. Os artigos produzidos nestes 3 países representam 72% do total. Os demais

artigos (21) foram produzidos na Argentina, Austrália, Finlândia, Inglaterra, Irlanda, Japão, Nova Zelândia, Suécia, Tailândia, África do Sul, Albânia, Bélgica, Canadá, China, Coréia e Itália.

Foram encontrados 46 estudos utilizando o método de modelo MM, 17 estudos utilizando o método MBA, 14 estudos com o método DS, 7 utilizando MS e 1 estudo utilizando o método ED.

O método MM foi utilizado para estudo de intervenções em tabagismo, DCV, obesidade e câncer. Os principais modelos desenvolvidos, testados e validados que utilizavam este método foram os modelos SimSmoke (“CISNET Technical appendix”, 2008), Cardiovascular Disease Prevention Model (CDPM) (LIEW et al., 2006), Chronic Disease Model (CDM)(CECCHINI et al., 2010), Coronary Heart Disease Policy Model (CHD) (BIBBINS-DOMINGO et al., 2007), PREVENT (BRØNNUM-HANSEN, 1999), Dynamic Modeling for Health Impact Assessment (DYNAMIC MODEL-HIA) (LHACHIMI et al., 2012) e Ischemic Heart Disease and Stroke Computer Simulation Model (RISC) (VAN KEMPEN et al., 2012).

O modelo SimSmoke projeta a tendência da prevalência do tabagismo e das doenças relacionadas ao tabagismo e simula o efeito de intervenções de controle do tabagismo nestes desfechos (“CISNET Technical appendix”, 2008). Este modelo já foi utilizado para estudos em diversos estados dos EUA e de outros países. Foi também utilizado para avaliar a viabilidade de alcance dos objetivos relacionados ao tabagismo do projeto *Healthy People*³ (FERRANTE et al., 2007; LEVY et al., 2012a, 2008b, 2008c, 2010a, 2010b, 2010c, 2011, 2012b, 2012c, 2013, 2014, 2005a, 2005b, 2005c, 2006, 2007a, 2007b, 2008a; LEVY; CURRIE; CLANCY, 2013; LEVY; DE ALMEIDA; SZKLO, 2012; NAGELHOUT et al., 2012; NEAR et al., 2013).

O modelo CHD (Coronary Heart Disease) foi desenvolvido para prever a tendência das doenças cardiovasculares nos próximos anos. Este é um modelo epidemiológico-demográfico onde cada pessoa é caracterizada por estados de

³ U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES OFFICE OF DISEASE PREVENTION AND HEALTH PROMOTION, 2014

presença ou ausência de doença coronariana, prevendo o impacto de intervenções para controle de fatores de risco. Os parâmetros utilizados neste modelo foram baseados no estudo de Framingham (BIBBINS-DOMINGO et al., 2010, 2011; FERRANTE et al., 2012; MORAN et al., 2008; ODDEN et al., 2011).

O modelo CDPM (Cardiovascular Disease Prevention Model) tem como objetivo prever incidências futuras de doenças cardiovasculares baseando-se nos dados observados de incidência destas doenças. Sua configuração é em formato de árvore de decisão para mapear as várias alternativas e resultados de intervenções (LIEW et al., 2006).

Tabela 2 - Artigos revisados por ano, tema, método e aplicação (continua)

Referências	Ano	Tema	Método	Aplicação
MARTIN et al.	2004	DCV	Markov	Estimar o ganho potencial na expectativa de vida a partir da eliminação de DCV como causa de morte. Fornecer estimativas do impacto de diferentes intervenções e estratégias de prevenção em programas de saúde pública.
TENGS et al.	2004	Tabagismo	Markov	Estimar as implicações e prejuízos na saúde pública de mudanças na composição do cigarro através do índice QALYs.
MULDER et al.	2004	Tabagismo	Markov	Estimar a redução da mortalidade por câncer, DCV e doenças respiratórias crônicas e da mortalidade por todas as causas com a interrupção do tabagismo na União Europeia.
AHMAD et al.	2005	Tabagismo	Markov	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o tabagismo em indicadores de saúde e nos custos com cuidados à saúde.
AHMAD et al.	2005	Tabagismo	Markov	Estimar os impactos na saúde da população, através do QALYs, de intervenções no tabagismo com mudanças na composição do cigarro.
LEVY et al. (a)	2005	Tabagismo	Markov	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o tabagismo na prevalência do tabagismo.
LEVY et al. (b)	2005	Tabagismo	Markov	Estimar o impacto da intervenção de aumento de impostos para os cigarros na prevalência do tabagismo e na mortalidade atribuídas ao tabagismo.
HERMAN et al.	2005	Diabete	Markov	Estimar o impacto de intervenções para controle de diabete na progressão e complicações desta doença.

Tabela 2 - Artigos revisados por ano, tema, método e aplicação (continuação)				
LEVY et al. (c)	2005	Tabagismo	Markov	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o tabagismo na prevalência do tabagismo. Verificar a possibilidade de se atingir os objetivos do Health People 2010
LIEW et al.	2006	DCV	Markov	Estimar a incidência de DCV futura a partir de dados atuais de incidência.
GORMAN et al.	2006	Álcool	MBA	Estimar a influência dos efeitos sociais e ambientais no consumo de álcool de indivíduos.
ACKERMANN et al.	2006	Diabete	Markov	Estimar o impacto de intervenções no estilo de vida na evolução de IG a Diabete, suas complicações e morte.
HOMER et al.	2006	Doenças crônicas	Dinâmica de sistemas	Estimar o impacto de intervenções preventivas e de controle em uma população de doentes crônicos.
LEVY et al.	2006	Tabagismo	Markov	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o tabagismo na prevalência do tabagismo.
JONES et al.	2006	Diabete	Dinâmica de sistemas	Estimar o impacto de fatores de risco e intervenções de prevenção nas taxas de Diabete.
MILSTEIN et al	2007	Diabete	Dinâmica de sistemas	Estimar o impacto de fatores de risco e intervenções de prevenção nas taxas de Diabete. Verificar a possibilidade de se atingir os objetivos do Health People 2010
AKUSHEVICH et al.	2007	Tabagismo	Microsimulação	Estimar o impacto de fatores de risco na prevalência de doenças, mortalidade e fertilidade.
CAVANA et al.	2007	Tabagismo	Dinâmica de sistemas	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o tabagismo na prevalência do tabagismo.

Tabela 2 - Artigos revisados por ano, tema, método e aplicação (continuação)				
AHMAD et al.	2007	Tabagismo	Markov	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o tabagismo no ganho em qualidade de vida (QALYs) e no custo com cuidados à saúde.
LEVY et al. (a)	2007	Tabagismo	Markov	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o tabagismo na mortalidade atribuídas ao tabagismo.
FERRANTE et al.	2007	Tabagismo	Markov	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o tabagismo na prevalência do tabagismo e na mortalidade atribuídas ao tabagismo.
LEVY et al. (b)	2007	Tabagismo	Markov	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o tabagismo na prevalência do tabagismo e na mortalidade por doenças atribuídas ao tabagismo.
HOOGENVEEN et al	2008	Tabagismo	Markov	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o tabagismo na prevalência do tabagismo e na mortalidade por doenças atribuídas ao tabagismo.
HOMER et al.	2008	DCV	Dinâmica de sistemas	Estimar o impacto de intervenções para reduzir fatores de risco nas taxas de DCV.
AHMAD et al.	2008	Tabagismo	Dinâmica de sistemas	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o tabagismo na prevalência do tabagismo e na mortalidade atribuídas ao tabagismo.
BEMELMANS et al	2008	Obesidade	Markov	Estimar o impacto da intervenção de prevenção de obesidade na incidência e mortalidade de doenças crônicas.
MORAN et al	2008	DCV	Markov	Estimar o impacto do envelhecimento e crescimento da população nas taxas de doença coronariana.

Tabela 2 - Artigos revisados por ano, tema, método e aplicação (continuação)				
LEVY et al. (a)	2008	Tabagismo	Markov	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o tabagismo na prevalência do tabagismo. Verificar a possibilidade de se atingir os objetivos do Health People 2010
LEVY et al. (c)	2008	Tabagismo	Markov	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o tabagismo na prevalência do tabagismo e na mortalidade por doenças associadas ao tabagismo.
LEVY et al. (b)	2008	Tabagismo	Markov	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o tabagismo na mortalidade por doenças associadas ao tabagismo.
VAN MEIJGAARD et al.	2009	DCV	Microsimulação	Estimar o impacto de intervenções na morbidade e mortalidade por doenças coronarianas.
HIRSCH et al.	2010	DCV	Dinâmica de sistemas	Estimar o impacto de intervenções em estilo de vida e ambientais na morbidade e mortalidade por DCV
TOBIAS et al.	2010	Tabagismo	Dinâmica de sistemas	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o tabagismo na prevalência do tabagismo e mortalidade por doenças relacionadas ao tabagismo. Verificar a possibilidade de se atingir os objetivos do Health People 2010
GALEA et al. (a)	2010	Obesidade/ DCV	MBA	Estimar o impacto de intervenções na qualidade da dieta nos índices de massa corpórea, levando em consideração a qualidade da rede social do indivíduo.
LEVY et al. (b)	2010	Tabagismo	Markov	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o tabagismo na prevalência do tabagismo. Verificar a possibilidade de se atingir os objetivos do Health People 2010

Tabela 2 - Artigos revisados por ano, tema, método e aplicação (continuação)				
ENGELFRIET et al	2010	DCV	Markov	Estimar o impacto de intervenções na dieta, no número de eventos de DCV
NEOVIUS et al	2010	DCV	Markov	Estimar o número de mortes prematuras a partir das tendências da prevalência de obesidade e tabagismo.
SOERJOMATA RAM et al	2010	Câncer	Markov	Estimar o impacto de intervenções para redução de tabagismo e consumo de álcool na incidência de câncer de pulmão e de mama.
BIBBINS-DOMINGO et al	2010	DCV	Markov	Estimar o impacto da intervenção para reduzir o sal da dieta nas taxas de DCV e comparar com o impacto de intervenção clínica.
LEVY et al. (a)	2010	Tabagismo	Markov	Estimar o impacto de 3 intervenções para reduzir o tabagismo em 3 componentes do tratamento para interromper o tabagismo. Verificar a possibilidade de se atingir os objetivos do Health People 2010
LEVY et al. (c)	2010	Tabagismo	Markov	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o tabagismo na prevalência do tabagismo e na mortalidade por doenças associadas ao tabagismo.
HOMER et al.	2010	DCV	Dinâmica de sistemas	Estimar o impacto de intervenções em contextos locais nos principais fatores de risco para DCV.
KARANFIL et al.	2011	Obesidade	MBA/Dinâmica de sistemas	Estimar o impacto de interações entre os indivíduos, da mídia e intervenções aplicadas isoladamente e em conjunto, na taxa de obesidade em adolescentes.
AUCHINCLOSS et al	2011	Obesidade	MBA	Estimar o impacto de segregação na qualidade da dieta de indivíduos.

Tabela 2 - Artigos revisados por ano, tema, método e aplicação (continuação)				
FERRANTI et al.	2011	DCV	Dinâmica de sistemas	Estimar o impacto de intervenções em fatores de risco nas taxas de DCV.
MARTIKAINEN et al	2011	DCV	Markov	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o sal e gorduras poli saturadas na dieta na incidência de DCV.
LEVY et al.	2011	Tabagismo	Markov	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o tabagismo na prevalência do tabagismo.
SOERJOMATA RAM et al.	2011	Câncer	Markov	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o tabagismo em diferentes classes socioeconômicas na incidência de câncer de pulmão.
BIBBINS-DOMINGO et al.	2011	DCV	Markov	Estimar o impacto da intervenção para reduzir o sal da dieta nas taxas de DCV e comparar com o impacto de intervenção clínica.
ODDEN et al.	2011	Doença coronariana	Markov	Estimar o impacto do envelhecimento nas taxas de doenças coronarianas.
YANG et al.	2012	Atividade física	MBA	Estimar o impacto de características sociais e ambientais nos determinantes do comportamento de caminhar.
CHANG et al.	2012	Câncer	Microsimulação	Estimar o impacto da obesidade na incidência de câncer de mama.
LHACHIMI et al	2012	Tabagismo	Markov	Estimar o impacto do consumo de álcool na taxa de tabagismo.
NAJAFZADEH et al.	2012	DPOC	Dinâmica de sistemas	Estimar o impacto de intervenções na morbidade e mortalidade por DPOC.

LEVY et al. (a)	2012	Tabagismo	Markov	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o tabagismo na prevalência do tabagismo.
DE VRIES E et al.	2012	Câncer	Markov	Estimar o impacto de intervenções de prevenção de câncer de pele em 4 países em vários cenários
FERRANTE et al.	2012	DCV	Markov	Estimar o impacto da intervenção de reduzir o sal nos alimentos nas taxas de DCV.
LEVY et al. (b)	2012	Tabagismo	Markov	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o tabagismo nas taxas do tabagismo.
LEVY et al. (d)	2012	Tabagismo	Markov	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o tabagismo nas taxas do tabagismo.
PRACHAI et al.	2012	Diabete	MBA	Estudar o impacto de 3 intervenções de prevenção nas taxas de diabete
BOSHUIZEN et al.	2012	Doenças crônicas	Markov	Estudar o impacto de intervenções nas taxas de doenças crônicas.
NAGELHOUT et al.	2012	Tabagismo	Markov	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o tabagismo nas taxas do tabagismo.
LEVY et al. (c)	2012	Tabagismo	Markov	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o tabagismo nas taxas do tabagismo.
VAN KEMPEN et al.	2012	DCV	Markov	Estudar o impacto de mudanças em fatores de risco nas taxas de DCV
ZHU et al.	2013	Atividade física	MBA	Estudar o impacto do ambiente físico na prática de atividade física
EL-SAYED et al.	2013	Obesidade	MBA	Estudar os impactos de intervenções de prevenção e das redes sociais nas taxas de obesidade

Tabela 2 - Artigos revisados por ano, tema, método e aplicação (continuação)				
LEVY et al.	2013	Tabagismo	Markov	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o tabagismo nas taxas do tabagismo.
RTVELADZE et al.	2013	Obesidade	Microsimulação	Estimar a prevalência de sobrepeso, obesidade e as doenças associadas à obesidade até 2050
LEVY et al. (b)	2013	Tabagismo	Markov	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o tabagismo nas taxas do tabagismo.
NEAR et al	2013	Tabagismo	Markov	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o tabagismo nas taxas do tabagismo.
ORR et al.	2014	Obesidade	MBA	Estimar o impacto de intervenções nas taxas de obesidade
MAYORGA et al.	2014	Tabagismo	Eventos discretos	Estimar o impacto de intervenções em diversos desfechos de saúde.
BASU et al.	2014	Obesidade	Microsimulação	Estimar a ingesta de calorias e a atividade física necessária para reduzir a prevalência de obesidade até 2020. Verificar a possibilidade de se atingir os objetivos do Health People 2010.
SABOUNCHI et al.	2014	Obesidade	Dinâmica de sistemas	Estimar o ganho de peso e obesidade em mulheres em fase reprodutiva para avaliação de intervenções
LI et al. (a)	2014	DCV	MBA	Estimar o efeito de um programa de 5 intervenções no estilo de vida em 3 desfechos de saúde
ZHANG et al. (a)	2014	Obesidade	MBA	Estimar o impacto de intervenções no consumo alimentar
LEVY et al.	2014	Tabagismo	Markov	Estimar o impacto de intervenções para reduzir o tabagismo nas taxas do tabagismo.

Tabela 2 - Artigos revisados por ano, tema, método e aplicação (conclusão)				
HIRSCH et al.	2014	DCV	Dinâmica de sistemas	Estimar o impacto de 4 categorias de intervenções no risco para DCV (PRISM)
HOMER et al	2014	DCV	Dinâmica de sistemas	Estimar o impacto de 4 categorias de intervenções no risco para DCV (PRISM)
LI et al (b)	2014	Dieta/Atividade física	MBA	Estimar o impacto de intervenções na dieta e na prática de atividade física na incidência de hipertensão, diabetes e níveis altos de colesterol
LI et al.	2015	Tabagismo/Obesidade	MBA	Estimar o impacto de intervenções na prevalência de tabagismo e de sobrepeso
AUCHINCLOSS et al.	2015	Dieta	MBA	Estimar o impacto da segregação urbana no comportamento da dieta
CHAO et al.	2015	Tabagismo	MBA	Estimar o impacto das diferenças entre sexos e SES na prevalência do tabagismo
ORR et al.	2016	Obesidade	MBA	Estimar o impacto de múltiplas intervenções nas diferenças de IMC entre negros e brancos
CHERNG et al.	2016	Tabagismo	MBA	Estimar o impacto do cigarro eletrônico na prevalência do tabagismo

Fonte: A autora, 2017

O modelo PREVENT foi desenvolvido para estimar os benefícios de mudanças na prevalência de fatores de risco para a saúde de uma população. Este modelo foi utilizado para avaliar o impacto de um programa de intervenções no tabagismo e no alcoolismo na incidência de câncer de pulmão e de mama na Dinamarca (SOERJOMATARAM et al., 2010) e o impacto de intervenções no tabagismo na desigualdade social constatada na incidência de câncer de pulmão na população da Inglaterra e País de Gales (SOERJOMATARAM et al., 2011) e na incidência de câncer de pele em quatro países europeus (DE VRIES et al., 2012).

O modelo CDM (Chronic Disease Model) estima o efeito de fatores de risco na incidência e na mortalidade por doenças crônicas. Este modelo descreve o curso de vida de uma coorte em termos de transição entre classes de fatores de risco e entre estados de doença ao longo do tempo. Este modelo foi desenvolvido e utilizado na Holanda para diversos estudos de impacto de intervenções (BEMELMANS et al., 2008; ENGELFRIET et al., 2010; HOOGENVEEN et al., 2008).

O modelo DYNAMO-HIA tem como objetivo comparar o efeito de intervenções na saúde futura de populações com o cenário de referência. O modelo projeta a população em condições iniciais, assim como em cenários em que a distribuição de um fator de risco na população foi alterada. Utiliza o mesmo método do Dutch National Institute for Public Health (RIVM-CDM) (BOSHUIZEN et al., 2012; LHACHIMI et al., 2012). O modelo RISC foi desenvolvido utilizando dados do estudo de Rotterdam. Simula eventos de doença cardiovascular em indivíduos com e sem história prévia de doença cardiovascular baseado na probabilidade de transição de um estado para outro. A validade externa do modelo foi verificada utilizando os dados de acompanhamento de 10 anos do estudo EPIC (European Prospective Investigation of Cancer) em Norfolk, na Inglaterra, comparando a mortalidade por doença cardiovascular e por outras causas calculada no modelo com a do estudo realizado (VAN KEMPEN et al., 2012).

Os artigos localizados que utilizaram o método DS estudaram os temas diabetes, tabagismo, doença cardiovascular, DCNT e obesidade. Homer e Hirsch (2006) acreditam na abordagem sistêmica dos diversos aspectos que estão envolvidos em uma intervenção. Utilizaram este método para estudar contextos em que as necessidades da população se modificam ao longo do tempo e os fatores de

risco, as doenças e os recursos de saúde estão em estado contínuo de fluxo e interação. Este método foi utilizado para estudar o impacto de intervenções em doenças cardiovasculares (HOMER; HIRSCH, 2006)

O principal modelo com este método é o PRISM (Prevention Impacts Simulation Model) (HOMER et al., 2014), que busca estimar os possíveis efeitos de intervenções em situações complexas e dinâmicas cujos caminhos das intervenções aos desfechos (doença, morte e custos causados por doenças cardiovasculares, por exemplo). Este modelo é formado por subgrupos da população (não por indivíduos) divididos por idade, sexo e eventos de doença cardiovascular e pela distribuição desta população através de compartimentos de risco de doença e desfechos de saúde em cada momento (HIRSCH et al., 2014; HOMER et al., 2014).

Este método também foi utilizado para estimar o impacto de intervenções nas taxas de diabetes (JONES et al., 2006). Milstein et al. (2007) analisaram as chances de alcançar o objetivo de reduzir a prevalência de diabetes do programa *Healthy People 2020*⁴. Utilizaram um modelo que representa a dinâmica de como a população transita nos vários estados de saúde (por exemplo, pré-diabetes, diabetes sem complicações, diabetes com complicações). Este modelo avalia os efeitos das várias intervenções preventivas com as taxas nas quais as pessoas fluem de um estado para o outro (MILSTEIN et al., 2007).

Sabounchi et al.(2014) desenvolveram um modelo utilizando o método de DS para estudar a obesidade nas diversas fases do período reprodutivo da mulher e os diversos fatores que interagem e influenciam a alteração no peso.

O tabagismo também foi estudado através de simulação com o método DS em quatro artigos para auxiliar na tomada de decisão em relação a intervenções para redução do tabagismo na saúde da população (AHMAD; FRANZ, 2008; CAVANA; TOBIA, 2007; TENGS et al., 2004; TOBIAS; CAVANA; BLOOMFIELD, 2010).

⁴ U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES OFFICE OF DISEASE PREVENTION AND HEALTH PROMOTION, 2014

O método de MS foi utilizado por Chang (2012) nos modelos MISCAN (Microsimulation Screening Analysis) e SPECTRUM (Simulating Population Effects of Cancer Control Interventions -- Race and Understanding Mortality Georgetown-Einstein). Estes modelos fazem parte dos sete módulos do programa CISNET (Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network) desenvolvido, testado e utilizado para estudar as tendências da incidência e mortalidade por câncer de mama no EUA. Nestes dois módulos os indivíduos possuem estados diferentes de saúde que se modificam de acordo com uma probabilidade de transição. Neste artigo, foi estudado o efeito da obesidade na incidência e na mortalidade por câncer de mama em mulheres brancas e negras.

Basu, Seligman e Winkleby (2014), utilizam o método de MS para estudar o efeito de intervenções em consumo e gasto de energia para reduzir a prevalência de obesidade definida no programa *Healthy People 2020*⁵.

O artigo sobre a utilização do método ED avalia a efetividade de intervenção no tabagismo medida em termos da carga das doenças e em termos de qualidade e quantidade de anos de vida. Este método apresenta vantagens apenas comparando-se com o método MM (MAYORGA; WHEELER, 2014).

Os artigos localizados que utilizaram MBA estudaram os seguintes temas: obesidade, atividade física, uso de álcool, DCV, conjunto de fatores de risco para DCNT, atividade física e tabagismo.

O modelo NYAM-CHS (New York Academy of Medicine Cardiovascular Health Simulation) desenvolvido, testado e validado utilizando MBA foi utilizado em dois artigos (LI et al., 2014, 2015) . Este modelo avalia os impactos de um programa de estilo de vida com foco em dieta saudável e atividade física para redução do peso. Foram estudados os impactos nos desfechos de saúde de uma população dividida em subgrupos portadores de diabetes, hipertensão arterial e hipercolesterolemia. Cada

⁵ U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES OFFICE OF DISEASE PREVENTION AND HEALTH PROMOTION

comportamento ou condição de saúde do agente evolui simultânea e interativamente no modelo ao longo do tempo (LI et al., 2014, 2015).

Todos os 17 artigos utilizando o método de MBA estudaram efeitos da influência de fatores sociais em comportamentos relacionados a saúde. Nove artigos introduziram a dimensão espacial no modelo (AUCHINCLOSS et al., 2011; AUCHINCLOSS; GARCIA, 2015; GALEA; RIDDLE; KAPLAN, 2010; GORMAN et al., 2006; ORR et al., 2014; ORR; KAPLAN; GALEA, 2016; YANG et al., 2011; ZHANG et al., 2014; ZHU et al., 2013). Três artigos apresentam discussão detalhada do método de MBA e apresentam modelos ilustrativos do papel da metodologia no estudo de sistemas complexos de saúde (AUCHINCLOSS; GARCIA, 2015; GALEA; RIDDLE; KAPLAN, 2010; YANG et al., 2011).

Apenas 2 artigos disponibilizam o código de programação do modelo (CHAO; HASHIMOTO; KONDO, 2015; CHERNG et al., 2016). Na maioria dos artigos, os parâmetros foram baseados em evidências científicas obtidas na literatura, porém Zhu et al. (2013) desenvolveram um estudo piloto para identificar e coletar dados e parâmetros para um modelo futuro com MBA para avaliar o impacto das características do ambiente físico na participação em atividade física.

Karanfil et al. (2011) descreveram um modelo duplo, utilizando os resultados do modelo com MBA para alimentar um segundo modelo utilizando DS. Este modelo foi desenvolvido para analisar as interações entre os integrantes de uma população, as influências dos recursos da mídia e o efeito de intervenções na obesidade.

Dos 85 artigos encontrados, 54 (62%) descreveram o modelo teórico utilizando descrição textual ou diagrama. Quarenta e seis (53%) artigos utilizaram modelos desenvolvidos e testados e se referem ao modelo teórico descrito em citações incluídas nas referências. Oitenta e três (95%) dos artigos descreviam os modelos operacionais utilizados. Setenta e nove (91%) informavam a fonte dos dados utilizados no modelo, porém apenas 63 (72%) apresentavam os dados e parâmetros utilizados. Setenta e cinco (86%) descreviam os pressupostos utilizados de forma clara e objetiva. 60 (69%) descreviam a realização de procedimentos de validação. Sessenta e dois (71%) artigos descreviam a realização de análise de sensibilidade. O quantitativo de artigos, por atributo do modelo e por método, está apresentado na

tabela 3. As principais diferenças entre os métodos de simulação estão dispostas na tabela 4.

A partir desta revisão foi produzido um artigo científico **Avaliações de intervenções em DCNT utilizando simulação: Uma revisão descritiva**, a ser publicado.

Tabela 3 – Quantitativo de artigos com detalhes dos modelos por método

	MM	DS	ED	MBA
Modelo teórico	22 (47%)	11 (79%)		5 (29%)
Modelo operacional	44 (94%)	13 (93%)	1 (100%)	17 (100%)
Fonte de dados	45 (96%)	11 (79%)	1 (100%)	15 (88%)
Parâmetros	40 (85%)	7 (50%)	1 (100%)	10 (59%)
Pressupostos claros	44 (94%)	12 (86%)		14 (82%)
Análise de sensibilidade	41 (87%)	6 (43%)		9 (53%)
Validade interna	38 (81%)	9 (19%)		9 (53%)
Validade externa	35 (74%)	4 (29%)		
Total	47	14	1	17

Legenda: MM - Modelo de Markov; DS - Dinâmica de sistema; ED - Eventos discretos; MBA – Modelo baseado em agentes. Os valores apresentados referem-se à quantidade de artigos revisados que continham a descrição dos detalhes do modelo de simulação desenvolvido. Os valores entre parênteses referem-se ao percentual relativo ao número total revisado. Não foram incluídos nesta planilha os artigos com os modelos de Microsimulação.

Fonte: A autora,2017

Tabela 4 – Principais diferenças entre métodos de simulação.

Método	Número de níveis	Comunicação entre agentes	Complexidade dos agentes	Número de agentes
Modelo de Markov	1	Não	Baixa	Muitos
Dinâmica de sistemas	1	Não	Baixa	1
Eventos discretos	1	Não	Baixa	Muitos
Microsimulação	2	Não	Alta	Muitos
Modelo baseado em agentes	Mais de 2	Sim	Alta	Muitos

Fonte: Adaptado de (NIGEL; TROITZSCH, 2001)

4.7 Discussão

Como primeiro eixo deste estudo, a revisão descritiva permitiu conhecer as características dos principais métodos de simulação, propiciando o discernimento necessário para a escolha do mais adequado para a questão de pesquisa. A partir dos resultados da revisão, foi possível conhecer a relevância e a adequação dos principais métodos de simulação em estudos de intervenções em doenças crônicas não transmissíveis. Vale esclarecer que o foco da revisão foi o entendimento das metodologias utilizadas, e não especificamente o resultado dos modelos descritos nos artigos revisados.

A despeito da dificuldade na obtenção de palavras de busca que localizassem exclusivamente artigos sobre a utilização de simulação em análise de intervenções em DCNT, o número expressivo de artigos encontrados na primeira fase da revisão (10.007) mostra que o método de simulação vem suscitando interesse dos pesquisadores da área de saúde e tem sido extensamente utilizado nos últimos dez anos. Porém, apesar do crescente interesse na utilização de simulação na área da saúde, ainda não é frequente estudos onde esteja descrita a reunião das diversas áreas de conhecimento necessárias para o desenvolvimento de modelos que simulem um sistema real em seus diversos aspectos.

Além disso, observa-se na revisão que a drástica redução do número de artigos localizados com as palavras de busca de 10.007 para 85 com o critério de exclusão utilizado, sinaliza que esta aplicação da simulação não é a área de maior aplicação e ainda está em expansão.

A utilização do método de simulação para estudo de intervenções em DCNT está sendo estudada em diversos países (17), mas verificou-se a concentração em universidades e instituições de saúde pública dos EUA e da Holanda. Nesta revisão, foram encontradas três publicações nacionais.

A despeito de ser recomendado que a escolha do método de simulação seja guiada pelo tipo de problema a ser estudado (BRAILSFORD; HILTON, 2001; SIEBERS et al., 2010), a maioria dos artigos localizados não discute os motivos da escolha do método utilizado. A análise das metodologias utilizadas, em ordem

cronológica no período da revisão, mostra claramente a transição de métodos mais tradicionais como MM e DS para o método MBA.

Isto se deve, provavelmente, porque MBA, diferente dos métodos tradicionais, consegue representar algumas características do sistema real como heterogeneidade de indivíduos, retroalimentação, adaptação e interação. O MBA se torna muito atraente, especialmente para epidemiologistas, por oferecer a possibilidade de conduzir estudos epidemiológicos em populações virtuais para analisar intervenções em DCNT e seus fatores de risco. Este método demonstra ser uma ferramenta complementar útil quando se considera simular uma população com a complexidade decorrente da diversidade de atributos que influenciam o desfecho, evoluem ao longo do tempo e se modificam por influência uns dos outros. Além do que, permite que sejam levadas em conta várias escolhas individuais que podem modificar esses atributos e o desfecho. Outra qualidade conveniente é a possibilidade de se incluir aleatoriedade no modelo, tornando-o mais realístico.

A escolha das informações a serem extraídas dos artigos desta revisão foi baseada na revisão realizada por Fone et al. (2003). Devido à limitação de espaço, observou-se que a maioria dos artigos discute o conteúdo do tema do modelo, negligenciando de certa forma a discussão sobre o método. Com isso, a prática do desenvolvimento do modelo e a avaliação da qualidade dos elementos do modelo fica prejudicada (GRIMM et al., 2006, 2010). É consenso, entre vários autores (AUCHINCLOSS; DIEZ ROUX, 2008; AUCHINCLOSS; GARCIA, 2015; AXELROD, 2003; BONABEAU, 2002; BRAILSFORD, 2007; NIANOGO; ARAH, 2015; NIGEL; TROITZSCH, 2001), que os modelos de simulação devem sempre se basear em modelos teóricos que reúnam as teorias subjacentes e o conhecimento detalhado sobre o problema a ser estudado; entretanto, o modelo teórico não foi descrito em mais de um terço das publicações.

Alguns artigos não apresentam a descrição do modelo teórico, tampouco os parâmetros utilizados para o desenvolvimento do modelo descrito, com a alegação de limitação de espaço. Em geral, os artigos vêm evoluindo ao longo do tempo em relação à clareza na apresentação de pressupostos, de processos de validação e verificação e de análise de sensibilidade.

Nesta revisão, constatou-se que os processos de validação e análise de sensibilidade foram descritos em dois terços das publicações. Essa evolução traz mais confiabilidade no método e estimula sua utilização. Nas publicações referentes à utilização de modelos já desenvolvidos e validados, as informações foram extraídas tanto do artigo quanto da literatura disponível sobre o modelo citado. Os modelos já bem validados, em sua maioria, utilizam o Modelo de Markov, que é o método com mais tempo de utilização. Aproximadamente dois terços dos artigos revisados estudaram os temas tabagismo e doenças cardiovasculares utilizando todos os métodos de simulação.

O ponto forte desta revisão é o número expressivo de artigos (85), reunindo informação detalhada e relevante sobre a utilização dos métodos de simulação em análise de intervenção em DCNT. Foram localizadas revisões sobre a aplicação de simulação em saúde focando em métodos específicos de simulação (JUN; JACOBSON; SWISHER, 1999; NIANOGO; ARAH, 2015) e em utilizações específicas na área da saúde (BRAILSFORD et al., 2009; FONE et al., 2003; ISERN; SÁNCHEZ; MORENO, 2010; JUN; JACOBSON; SWISHER, 1999; MIELCZAREK; UZIALKO-MYDLIKOWSKA, 2012; NIANOGO; ARAH, 2015; SPEYBROECK et al., 2013). No entanto, da literatura de que se tem ciência, esta é a primeira revisão que abrange vários métodos de simulação nos estudos dos efeitos de intervenções nos quatro principais grupos de DCNT e seus respectivos fatores e comportamentos de risco. Outro ponto forte foi a abrangência obtida através da estratégia de busca para a localização da maior quantidade de artigos que estivessem incluídos no escopo da revisão e que tivessem sido publicados em revistas das diversas áreas de conhecimento envolvidas no tema.

Esta revisão também apresenta algumas limitações. Alguns estudos relevantes e elegíveis podem não ter sido incluídos nesta revisão por não terem sido publicados até o término da revisão e pela restrição ao idioma inglês. A segunda limitação se deve ao fato de não ter sido incluída uma avaliação formal da validade e da qualidade dos artigos incluídos. A revisão narrativa das características dos estudos pode ter causado alguma decepção ao leitor.

5 UMA APLICAÇÃO COM MODELO BASEADO EM AGENTES PARA ANÁLISE DOS EFEITOS DE INTERVENÇÕES NA INCIDÊNCIA DE HAS

5.1 Objetivo do modelo

O objetivo deste modelo foi avaliar os efeitos de duas intervenções⁶ – atividade física e dieta – para redução do Índice de massa corpórea (IMC) na incidência de HAS de uma população. Foram testadas 3 possibilidades: i) se a média de incidência de HAS reduziria com as intervenções que levam a redução do IMC, ii) se a redução da média de incidência de HAS estaria diretamente relacionada com a variação do tamanho do público-alvo⁷ e com a adesão dos indivíduos às intervenções propostas, iii) e se o efeito da redução na média de incidência de HAS seria maior na população com perfil etário mais velho.

5.2 Agentes e variáveis

Este modelo contém dois níveis hierárquicos do mesmo tipo de agente: Indivíduos e a população de indivíduos. O estado inicial dos indivíduos foi definido pelos atributos idade, sexo, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), história familiar de HAS, tabagismo e IMC, obtidos de estudos de metanálise e de censos demográficos. Os atributos foram escolhidos a partir dos elementos da equação de cálculo de risco de HAS, simulando a população do estudo de Parikh (2008) utilizada para a obtenção da probabilidade de cada indivíduo se tornar hipertenso.

⁶ Intervenções baseadas nos fatores de risco e proteção para HAS relatados na seção de Introdução.

⁷ O termo público-alvo se refere à população para a qual será oferecida a intervenção.

5.3 Visão geral e execução do processo

A unidade de tempo utilizada na simulação foi de 1 ano, de forma que a cada iteração, a idade aumentava em 1 unidade. Os valores dos atributos PAS, PAD e IMC eram atualizados com a idade do indivíduo a cada iteração. Os atributos sexo, história familiar e tabagismo não se alteravam ao longo do tempo e mantinham o mesmo valor em todas as iterações. Durante cada iteração da simulação, ou seja, a cada ano, calculou-se a probabilidade de cada indivíduo se tornar hipertenso. Para isso, utilizou-se a equação desenvolvida por Parikh (2008) para o cálculo do risco de HAS do indivíduo, onde para cada fator de risco é atribuído um coeficiente multiplicador. A partir do valor da probabilidade de se tornar hipertenso calculado para cada indivíduo, utilizava-se o experimento de Bernoulli para a classificação do indivíduo como hipertenso ou não hipertenso. A partir do quantitativo de indivíduos classificados como hipertensos, obtinha-se os valores da incidência de HAS na população (conjunto de indivíduos), a cada ano, em um horizonte de tempo de até 100 anos. Para se analisar o efeito das intervenções propostas, introduziu-se a redução do IMC após adesão às intervenções de dieta, de atividade física ou das duas intervenções durante o período de tempo (nº de iterações) desejado, comparando-se a incidência de HAS da população de indivíduos nos cenários com e sem intervenção.

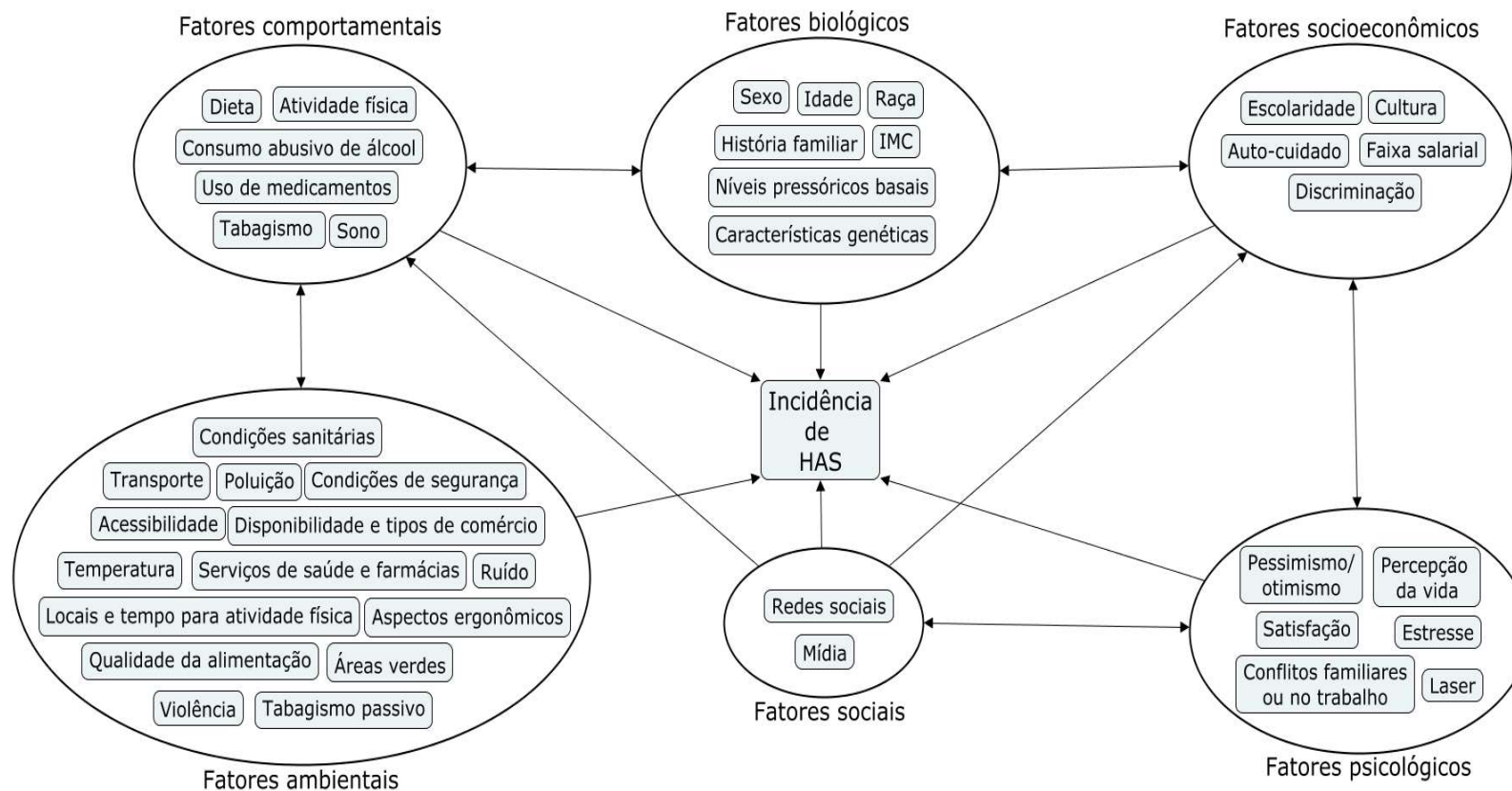
5.4 Modelo conceitual

Para o modelo conceitual das variáveis envolvidas no desenvolvimento de HAS, adotou-se uma abordagem sistêmica e abrangente de forma que não só servisse como guia das etapas e regras aplicadas no modelo operacional proposto neste estudo, mas que também permitisse a extensão do modelo com a conexão de submodelos a serem desenvolvidos em estudos futuros. A representação gráfica do modelo teórico pode ser vista no diagrama da figura 2.

A proposta de criação deste modelo foi criada inicialmente mais ampla com embasamento teórico da literatura sobre o assunto (CARVALHO et al., 2015; CHOBANIAN et al., 2003; ECKEL et al., 2014; LUFT, 2014; ROSENDORFF et al., 2015) e utilizar a descrição detalhada apresentada na seção de introdução para aqueles fatores de risco que foram incluídos no modelo operacional, destacados na cor azul no diagrama. Nesta seção, a descrição dos fatores de risco foi conduzida de forma individualizada, assim como foram apresentadas originalmente nos estudos epidemiológicos pesquisados. Mais adiante no texto, à descrição do modelo operacional, descreve-se a interação de alguns dos fatores descritos.

O modelo conceitual expressa um recorte do sistema real e possui limitações impostas pela grande quantidade de informação disponível sobre o objeto de estudo. As setas utilizadas no diagrama representam apenas o direcionamento da influência de um grupo de fatores em outro grupo de fatores. Não representam a quantidade ou a qualidade dessa influência. As setas bidirecionadas demonstram que há influência de um para outro grupo e vice-versa.

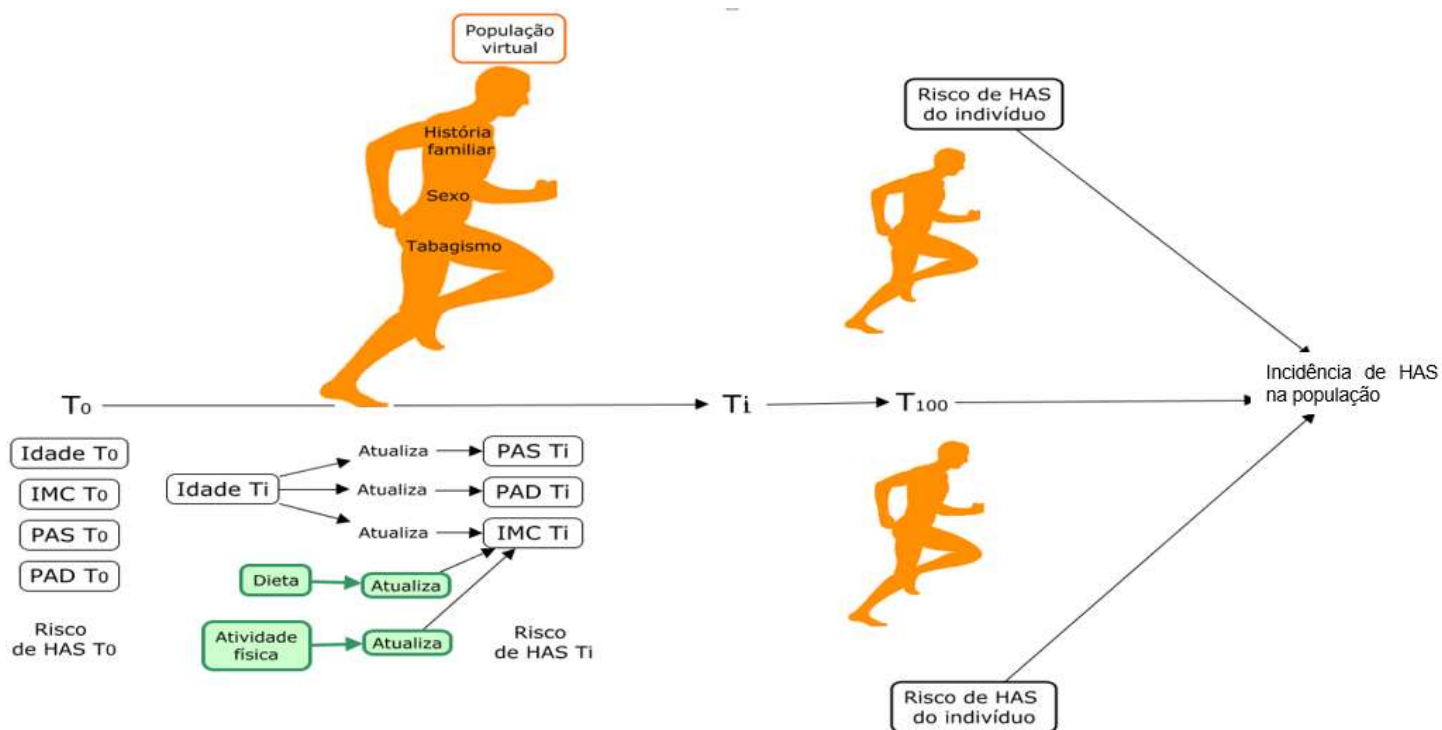
Figura 2 – Diagrama do modelo conceitual de incidência de HAS



Legenda: Modelo conceitual com proposta de fatores de risco envolvidos no desenvolvimento de HAS. As formas na cor azul representam os fatores de risco incluídos no modelo cujas relações estão descritas na seção de Introdução.

Fonte: CARVALHO et al., 2015; CHOBANIAN et al., 2003; ECKEL et al., 2014; LUFT, 2014; ROSENDORFF et al

Figura 3 – Diagrama do modelo operacional



Legenda: Modelo operacional para o desenvolvimento de simulação e avaliação do efeito de intervenções na incidência de HAS, onde a figura de cor laranja representa o agente com os atributos sexo, história familiar e tabagismo definidos e mantidos fixos durante a execução do modelo.

T_0 = instante de criação da população; T_i = instante de cada iteração

As formas na cor verde representam as intervenções introduzidas na simulação.

Fonte: A autora, 2017

5.5 Modelo operacional

A Figura 3 mostra o diagrama do modelo operacional do objeto de estudo e forma a base de todos os passos do modelo de simulação dos cenários para análise da média de incidência de HAS da população. O modelo operacional representa a simulação de uma população virtual com atributos semelhantes à população americana da cidade de Framingham evoluindo ao longo do tempo e calculando a incidência de HAS anualmente. O cálculo de risco de HAS deste modelo se baseou nos conceitos utilizados no escore de risco de HAS do estudo de *Framingham*, desenvolvido por Parikh (2008). No estudo de Parikh, os fatores idade, sexo, PAS, PAD, tabagismo, história familiar e IMC foram utilizados para desenvolver um escore de risco para calcular a probabilidade individual de desenvolver HAS de um a quatro anos. Este escore de risco com cálculo para um ano foi escolhido por ter sido desenvolvido a partir de dados obtidos em estudo prospectivo de grande coorte, de longa duração, validado etnicamente e geograficamente em diversas populações. No estudo de Parikh (2008) foram incluídos somente participantes normotensos examinados em três ciclos de quatro anos cada um entre 1979 e 2001. A partir da equação de cálculo de risco de cada indivíduo desenvolver HAS, obteve-se a taxa de incidência anual da população criada no modelo a cada ano sem intervenções e com a introdução de intervenções que modificavam o IMC.

5.6 Implementação

O método utilizado para a simulação foi o modelo baseado em agentes (MBA) desenvolvido no ambiente do aplicativo R (R CORE TEAM, 2016). O código fonte do programa desenvolvido encontra-se no apêndice A.

5.7 Inicialização

No instante $T=0$, o modelo inicia-se com a criação de uma população virtual de 10.000 indivíduos. Os atributos iniciais da população simularam os da população da cidade de Framingham e da população que participou do estudo de Parikh et al. (2008). A distribuição das características iniciais da população pode ser vista no apêndice B.

A idade dos indivíduos foi mantida entre 18 e 69 anos distribuídas em 6 faixas etárias. Por razões de facilidade operacional utilizou-se as mesmas faixas etárias da fonte de dados utilizada. A escolha da idade mínima de 18 anos e máxima de 69 anos segue as características da população de estudo de Parikh (2008). A tabela 5 apresenta os limites inferior e superior de cada faixa etária. A proporção de indivíduos alocados por sexo nas faixas etárias foi obtida a partir das informações do censo americano ⁸de 2010 e dos dados do inquérito do *CDC*⁹ referentes à cidade de Framingham, Massachusetts, EUA. A partir do quantitativo obtido, a alocação dos indivíduos nas faixas etárias seguiu uma distribuição uniforme.

O Índice de Massa corpórea dos indivíduos foi mantido entre 18 e 40, classificado em 3 categorias, nas quais a população foi distribuída. A tabela 6 apresenta os limites inferior e superior de cada faixa de IMC que seguem a classificação de IMC da Organização Mundial de Saúde (OMS). A proporção de indivíduos alocados dentro de cada faixa de IMC foi obtida a partir dos dados do censo de 1998 para o estado de Massachusetts, EUA. A alocação por sexo dentro de cada faixa de IMC seguiu a mesma proporção de indivíduos de cada sexo da população. A alocação dos indivíduos nas faixas de IMC seguiu uma distribuição uniforme.

⁸ United States Census Bureau / 2010 Demographic Profile Data

⁹ Centers for Disease Control and Prevention, National Health Interview Survey

Tabela 5 – Limites de idade das faixas etárias

Faixa etária	Limite inferior (anos)	Limite superior (anos)
FE01	18	24
FE02	25	34
FE03	35	44
FE04	45	54
FE05	55	64
FE06	65	>65

Legenda: FE = Faixa etária

Fonte: Inquérito do *CDC*, 1976

Tabela 6 – Limites de valor das categorias de IMC

IMC	Limite inferior	Limite superior
IMC01	18	25
IMC02	25	30
IMC03	30	40

Legenda: IMC = Índice de massa corpórea

Fonte: Organização Mundial de Saúde (OMS)

A proporção de indivíduos tabagistas alocados por sexo e por faixa etária foi obtida dos resultados do inquérito telefônico nacional realizado pelo *CDC* (*Centers for Disease Control*) nos EUA no ano de 1990. A alocação dos indivíduos classificados como tabagistas seguiu uma distribuição binomial.

Os níveis pressóricos médios sistólicos (PAS) e diastólicos (PAD) expressos em mmHg e seus respectivos desvios padrão por faixa etária foram obtidos do

inquérito telefônico nacional realizado pelo CDC¹⁰ (Centers for Disease Control) nos EUA, no período de 1960-1980. A alocação dos indivíduos seguiu uma distribuição normal dentro de cada faixa etária, resultando em alguns indivíduos com valores maiores que 140 mmHg de PAS e 90 mmHg de PAD. Como a finalidade era replicar a população participante do estudo de Parikh (2008) onde só participaram indivíduos normotensos, no momento da criação da população esses indivíduos eram sinalizados e excluídos da simulação, resultando em uma população de 7511 indivíduos. Como PAS e PAD não são variáveis independentes, utilizou-se a covariância de 0,75 entre estas variáveis do mesmo indivíduo, obtida no Estudo Pró-Saúde (EPS) para evitar situações inconcebíveis onde os valores de PAS e PAD variassem independentemente e fossem gerados valores de níveis pressóricos diastólicos maiores que níveis pressóricos sistólicos no mesmo indivíduo.

Para a distribuição de indivíduos com história familiar de HAS, em um dos pais, ou nos dois genitores, utilizou-se os percentuais de cada condição obtidos do estudo de Parikh (2008) conforme pode ser visto no apêndice B.

Para cada execução da simulação, gerava-se uma população seguindo as distribuições definidas para os atributos, porém mantendo a mesma semente¹¹ de números aleatórios.

A idade da população era atualizada a cada iteração (a cada ano) iniciando com idade mínima de 18 anos. O indivíduo era considerado morto e, conseqüentemente, excluído da simulação quando alcançava 85 anos ou era escolhido, de forma aleatória, para ser considerado morto de acordo com a taxa de mortalidade geral por idade e sexo, obtida na tabela de taxa de mortalidade do CDC¹². As taxas de mortalidade por sexo para cada idade definiram a proporção da população

¹⁰ Centers for Disease Control and Prevention, National Health Interview Survey

¹¹ O objetivo da utilização da mesma semente foi garantir a reprodutibilidade do estudo porém utilizar sementes diferentes seria uma forma de introduzir aleatoriedade e simular a realidade.

¹² U.S. National Center for Health Statistics

que morria e podem ser vistas na tábua de mortalidade utilizada no anexo D. Não foi levada em conta a mortalidade específica por doença tampouco alterações nas taxas de mortalidade ao longo do tempo. Se o indivíduo permanecesse vivo, verificava-se sua idade, caso fosse menor do que 85 anos, acrescentava-se 1 ano à sua idade. A população virtual do modelo era fechada. Não havia entrada de indivíduos na população e só ocorria nova iteração se a população viva fosse maior que 10% da população inicial.

O IMC de cada indivíduo era atualizado apenas com a idade. Para esta atualização foram utilizados os dados de média de IMC por faixa etária e por sexo do estudo de Macmahon (2009). Caso o indivíduo estivesse vivo, seu IMC recebia um incremento que era calculado de acordo com sua idade em cada iteração.

Os valores dos níveis pressóricos dos indivíduos utilizados na equação de cálculo de risco de HAS também eram atualizados com a idade. Foram utilizados os coeficientes das equações das curvas de evolução dos níveis pressóricos sistólicos e diastólicos com a idade obtidas no estudo de Franklin (1997). Os valores de PAD foram truncados e limitados ao valor mínimo de 45 mmHg.

Como o método de MBA modela as atualizações em cada indivíduo, acrescentou-se um termo de flutuação aleatória com distribuição normal, média zero e desvio padrão igual ao valor absoluto do incremento para cada equação de atualização de variáveis, buscando contemplar de forma mais realista as oscilações individuais.

Para cada iteração, ou seja, a cada ano, calculava-se para cada indivíduo vivo e não hipertenso a probabilidade de se tornar hipertenso através da equação de cálculo de risco do estudo de Parikh (2008) (equação 1), que utilizou o modelo de regressão de Weibull, onde β = coeficiente de regressão de cada variável, x = valor de cada variável e o intercepto = 22,94954. A tabela 7 mostra os valores dos coeficientes de cada variável utilizado na equação 1.

$$\text{Risco de HAS} = 1 - \exp \left[- \exp \left(\frac{\ln(1) - [22,94954 + \sum x\beta]}{0,87692} \right) \right] \quad (1)$$

Tabela 7 – Coeficientes das variáveis utilizados na equação de cálculo de risco de HAS

Variáveis	β	p valor	RR	IC (95%)
Idade	- 0,15641	<0,001	1,195	(1,089 - 1,312)
Sexo*	- 0,20293	0,004	1,260	(1,091 - 1,456)
PAS	- 0,05933	<0,001	1,070	(1,060 - 1,080)
PAD	- 0,12847	<0,001	1,158	(1,087 - 1,234)
Tabagismo	- 0,19073	0,013	1,243	(1,058 - 1,460)
História familiar **	- 0,16612	0,014	1,209	(1,047 - 1,395)
IMC	- 0,03388	<0,001	1,039	(1,025 - 1,054)
Idade x PAD	0,00162	0,005	0,998	(0,997 - 0,999)

Legenda: * Sexo feminino = 1 e Sexo masculino = 2

** Incremento por categoria (1 ou ambos os pais) versus ausência de história familiar de HAS

Fonte: (PARIKH et al., 2008)

5.8 Submodelos

5.8.1 Atualização do IMC

Para a atualização do IMC de cada indivíduo com a idade, utilizou-se os dados de média de IMC por faixa etária e por sexo do estudo de Macmahon (2009) que apresenta uma análise colaborativa de 57 estudos prospectivos com dados de 900.000 adultos. A Tabela 8 apresenta o quantitativo das amostras, os valores de idade média dos indivíduos de cada faixa etária e os valores das médias de IMC por faixa etária e por sexo. Optou-se por utilizar a equação cúbica porque foi a opção que graficamente melhor representava a curva obtida com os valores das médias de IMC ponderadas pelo tamanho da amostra e os valores das idades médias dos indivíduos do estudo de Macmahon (2009). A tabela 9 mostra os coeficientes obtidos na equação da curva obtida com os dados do trabalho de Macmahon (2009). A curva definida pela

equação escolhida apresentava elevação do IMC até a idade de aproximadamente 60 anos, quando então iniciava declínio suave.

Os coeficientes obtidos com a equação cúbica para $IMC_t = \beta_0 + \beta_1 t + \beta_2 t^2 + \beta_3 t^3$ e para $IMC_{t+1} = \beta_0 + \beta_1 (t+1) + \beta_2 (t+1)^2 + \beta_3 (t+1)^3$ foram utilizados para calcular o incremento no IMC a cada variação de 1 na idade do indivíduo.

Utilizando-se a equação 2, substituía-se o termo t pela idade do indivíduo a cada iteração, obtendo-se assim a atualização do IMC.

$$\text{Incremento}_{IMC} = \beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + 2\beta_2 t + 3\beta_3 t + 3\beta_3 t^2 \quad (2)$$

Tabela 8 – Dados para obtenção dos coeficientes da equação de atualização do IMC com a idade

Sexo Masculino	Idade média	Tamanho da amostra	IMC médio
	17,20	3510	19,95
	26,00	27724	23,29
	32,30	88766	24,60
	44,40	205599	25,28
	53,70	138176	25,57
	63,30	41389	25,33
	72,60	7679	24,91
	82,00	506	24,38
Sexo Feminino	Idade média	Tamanho da amostra	IMC médio
	17,20	3647	20,04
	25,70	29779	21,82
	35,10	73310	23,09
	44,50	103458	24,56
	54,20	82340	25,34
	63,30	41391	25,40
	72,70	5046	25,33
	82,10	504	24,40

Legenda: Valores de idade média, tamanho da amostra e IMC médio para o sexo masculino e sexo feminino

Fonte: (MACMAHON et al., 2009)

Tabela 9 - Coeficientes da equação de atualização do IMC por sexo

Sexo	β_0	β_1	β_2	β_3
M	2,10E+01	3,12E-01	-6,71E-03	4,29E-05
F	2,03E+01	1,86E-01	-3,30E-04	-2,69E-05

Legenda: M = Sexo masculino e F = Sexo feminino;
 $\beta_0, 1, 2$ e 3 = Coeficientes da equação cúbica utilizada para atualização do IMC por sexo

Fonte: (MACMAHON et al., 2009)

5.8.2 Atualização dos níveis pressóricos

Para a atualização dos níveis pressóricos (PAS e PAD) com a idade utilizou-se os dados do estudo de Franklin et al. (1997). Este estudo utilizou a classificação da diretriz americana JNC-VII¹³ (CHOBANIAN et al., 2003) e apresentava curvas de variação de níveis pressóricos com a idade e seus respectivos coeficientes da equação para grupos de 4 categorias. Dado que no presente estudo os indivíduos iniciam a simulação sem hipertensão arterial, utilizou-se apenas os coeficientes do grupo 1 (níveis pressóricos sistólicos iniciais até 119 mmHg) e do grupo 2 (níveis pressóricos sistólicos iniciais de 120 a 139 mmHg), por sexo.

Como o estudo de Franklin et al. (1997) não informava os valores dos interceptos para as equações, os coeficientes foram utilizados para calcular os níveis pressóricos de PAS e de PAD no momento t , $NP(t) = \beta_0 + \beta_1 t + \beta_2 t^2$ e no momento $t+1$, $NP(t+1) = \beta_0 + \beta_1 (t+1) + \beta_2 (t+1)^2$ e o incremento nos níveis pressóricos conforme a equação 3, em cada variação na idade do indivíduo. Verificava-se em que grupo estavam os níveis pressóricos sistólicos e diastólicos basais e aplicava-se os

¹³ The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure

coeficientes para o grupo do indivíduo no cálculo do incremento. A tabela 10 mostra os coeficientes utilizados na equação de incremento nos níveis pressóricos.

$$\text{Incremento}_{\text{NP}} = \beta_1 + 2\beta_2 t + \beta_2 \quad (3)$$

Tabela 10 - Coeficientes para o cálculo de incremento de NP com a idade

Sexo	Grupo	PA	β_1	β_2
M	1	SIS	0,47	0,014
		DIA	-0,21	-0,005
M	2	SIS	0,61	0,006
		DIA	-0,26	-0,01
F	1	SIS	0,62	0,013
		DIA	-0,18	-0,008
F	2	SIS	0,89	0,009
		DIA	-0,1	-0,012

Legenda: M = Sexo masculino, F = Sexo feminino, Grupo 1 = indivíduos com valores de PAS<119mmHG; Grupo 2 = indivíduos com valores de PAD<139mmHG; PA SIS = Pressão sistólica e PA DIA = Pressão diastólica

Fonte: (FRANKLIN S S et al., 1997)

5.9 Intervenções

As intervenções utilizadas na simulação foram a realização de atividade física com gasto energético e dieta com restrição calórica. Ambas objetivavam a redução do IMC que, conseqüentemente, influenciava o resultado do cálculo do risco individual de HAS e a incidência de HAS da população. A magnitude do efeito dessas duas intervenções foi obtida do estudo de Miller, Koceja e Hamilton (1997). Este estudo considerava indivíduos com IMC > 27 e idade entre 18 e 68 anos como população alvo em sua revisão. Os autores designavam atividade física como a realização de atividade aeróbica com duração de 14 a 120 minutos e frequência de 2 a 7 dias por semana e como dieta, a restrição calórica ou redução de ingesta de energia. No estudo de Miller, Koceja e Hamilton (1997), as intervenções tiveram duração de 13 a 21 semanas.

Os indivíduos que se encontravam vivos, sem HAS, com o IMC maior que o IMC mínimo ou com o IMC menor que o IMC mínimo há, no máximo, quatro iterações após uma intervenção, eram considerados sob risco para HAS. O valor do IMC mínimo escolhido para esta simulação foi de 27, da mesma forma que foi utilizado no estudo de Miller, Koceja e Hamilton (1997). Somente os indivíduos que possuíam este atributo faziam parte do objeto das intervenções, ou seja, eram elegíveis para ser aleatoriamente escolhidos para participar das intervenções.

O percentual de indivíduos a ser escolhido para participar das intervenções, dentro do total de indivíduos sob risco, podia ser modificado pelo pesquisador de acordo com o público-alvo desejado. Nesta simulação o público-alvo do programa de intervenções foi o conjunto de todos os indivíduos considerados sob risco. O indivíduo sob risco podia ser escolhido aleatoriamente para participar de uma ou outra ou das duas intervenções simultaneamente. A coincidência de adesão a uma ou duas intervenções era totalmente aleatória. Após ser escolhido para participar das intervenções, cada indivíduo possuía dois comportamentos possíveis: aderir ou não à intervenção. A probabilidade de um indivíduo escolhido aderir às intervenções podia ser modificada pelo pesquisador de acordo com seu conhecimento sobre a receptividade da população a intervenções e sobre as estratégias de comunicação e estímulo às intervenções. Neste estudo utilizou-se a probabilidade de adesão de 30 %. O indivíduo que tivesse aderido a alguma das intervenções na última iteração tinha uma probabilidade dobrada de aderir àquela intervenção na iteração seguinte.

O número de iterações (anos) em que cada indivíduo aderiria às intervenções não foi pré-determinado. O início e a interrupção da participação do indivíduo em uma ou outra ou nas duas intervenções eram escolhidos de forma totalmente aleatória, de forma a representar melhor a realidade.

Dos indivíduos escolhidos para participar e que aderiram à intervenção, 50 % era escolhido aleatoriamente para participar por um período de seis meses (metade de uma iteração) e os outros 50 % para participar de dois períodos de seis meses (uma iteração completa).

Caso aderisse à intervenção, o indivíduo tinha a probabilidade de reduzir seu IMC naquela iteração de acordo com a intervenção que participava. Os valores de redução de IMC referentes à dieta e à atividade física encontram-se na tabela 11.

Tabela 11 – Valores de redução do IMC com intervenções

Intervenção	Dieta (D)	Atividade física (AF)	D + AF
Redução do IMC	4 (0,4)	0,8 (0,1)	4,2 (0,4)

Legenda: IMC = Índice de massa corpórea. Os valores de redução de IMC são as médias e os valores entre parênteses são os valores de desvio padrão.

Fonte: (MILLER; KOCEJA; HAMILTON, 1997)

Caso o indivíduo que já tivesse participado de alguma intervenção não fosse escolhido para participar ou não aderisse a nenhuma intervenção na iteração seguinte, mantinha a mesma redução no IMC obtida na iteração anterior. Na segunda iteração seguinte àquela em que participou, caso não fosse escolhido ou não aderisse às intervenções, mantinha apenas 75% da redução no IMC que havia obtido. Na terceira iteração seguinte àquela em que participou, caso não fosse escolhido ou não aderisse às intervenções, mantinha apenas metade da redução no IMC. Na quarta iteração seguinte àquela em que participou, caso não fosse escolhido ou não aderisse às intervenções, mantinha apenas um quarto (25%) da redução no IMC. E, na quinta iteração seguinte àquela em que participou, caso não fosse escolhido ou não aderisse às intervenções, retornava ao IMC com o incremento calculado para a sua idade. Desta forma, a redução no IMC obtida na ocasião da intervenção, retornava gradualmente ao valor de IMC referente à sua idade. Durante estas iterações, o indivíduo ainda era considerado sob risco e podia aleatoriamente ser selecionado novamente para participar de uma ou das duas intervenções e caso aderisse, receberia a redução no IMC referente à intervenção que participou.

O momento de início e o número de iterações em que as intervenções eram introduzidas podia ser modificado pelo pesquisador, de acordo com o interesse da pesquisa.

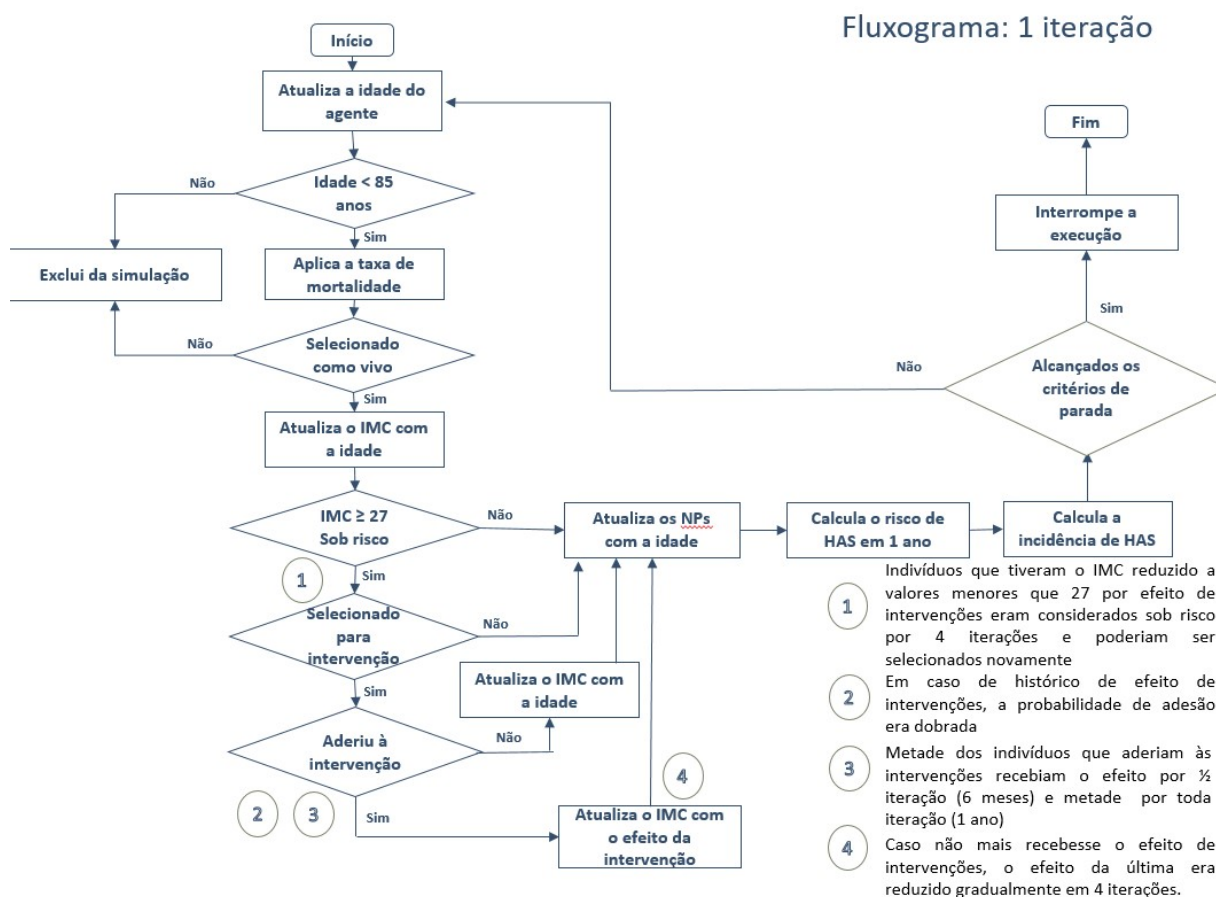
Para cada iteração, ou seja, a cada ano, com o oferecimento das intervenções que reduzem o IMC, calculava-se a probabilidade do indivíduo vivo e não hipertenso se tornar hipertenso através da equação 1 e a incidência de hipertensos na população. A incidência de hipertensos era calculada com os novos hipertensos naquela iteração como numerador e a população viva e não hipertensa da iteração anterior como denominador.

Comparou-se as curvas de média de incidência de HAS com execuções do modelo após 250 e 1000 replicações, sem intervenções, para a avaliação da magnitude da oscilação. A partir deste resultado utilizou-se 250 replicações em todos os cenários analisados.

5.10 Execução do modelo

A figura 4 apresenta o fluxograma da implementação de cada iteração da execução do modelo de simulação. Uma execução do modelo de simulação corresponde a sucessivas iterações até que a condição necessária para uma nova iteração não seja mais atendida. Após 250 replicações da execução, o resultado era a geração de um banco de dados contendo colunas com os resultados das médias de cada iteração sucessiva e linhas correspondendo a cada iteração. O conteúdo de cada célula continha os valores das médias das taxas de incidências de HAS calculada a cada iteração. Cada execução apresentou 60 ou 61 iterações quando a população continha um número de indivíduos menor que 10% da população inicial e a simulação encerrava. A execução foi replicada 250 vezes resultando na formação de matrizes sequenciais (“array”). A introdução do efeito de redução do IMC das intervenções podia dar-se em qualquer iteração, durante a quantidade de iterações desejadas e interrompido em qualquer iteração. Como a cada iteração idade dos indivíduos era aumentada em uma unidade, o momento de introdução estava diretamente relacionado com a idade da população que na iteração 1 variava de 18 a 69 anos atualizando até no máximo 85 anos

Figura 4 - Fluxograma de 1 iteração do modelo de simulação



Legenda: Este fluxograma representa as etapas da programação de uma iteração do modelo de simulação

Fonte: A autora, 2017

5.10.1 Pressupostos

Os indivíduos que foram gerados como tabagistas não alteravam seu estado durante a execução do modelo. O IMC e os níveis pressóricos se modificavam apenas de acordo com a idade.

A população de estudo era fechada. Não havia reposição de indivíduos.

Este modelo só considerou o efeito da atividade física e da dieta na redução do IMC do indivíduo. Não foram considerados os efeitos em outras variáveis. Não houve variabilidade individual quanto ao efeito das intervenções. A probabilidade de adesão às intervenções era a mesma para todos os indivíduos e não variava com sexo, idade ou IMC. Uma vez definida na iteração, esta era mantida fixa durante toda a execução.

5.10.2 Verificação

A verificação da correção da programação e da implementação do modelo consistiu em testar as funções e implementação da simulação. Para a verificação da programação efetuou-se teste estático e teste dinâmico sugerido por Nigel (2001). No teste estático percorreu-se toda a programação examinando-se as propriedades da estrutura do programa e no teste dinâmico analisou-se o comportamento das variáveis atualizáveis idade e IMC sem intervenções e com a introdução de intervenções, durante uma execução do modelo.

Para esta verificação foram realizados pequenos estudos epidemiológicos que tinham como unidade de análise, a população nas iterações 1, 20, 30, 32, 40, 50 e 60 de uma execução sem intervenções e de uma execução com intervenções introduzida a partir da iteração 31. Comparou-se a frequência de indivíduos em cada uma das categorias de IMC nas iterações 32, 40, 50 e 60 antes e depois da introdução das intervenções. Comparou-se também a frequência de indivíduos em cada uma das faixas etárias nas iterações 1, 20, 30, 40, 50 e 60. Em cada um dos estudos realizou-se análise exploratória da frequência de indivíduos hipertensos por sexo, idade, tabagismo, história familiar e IMC.

5.10.3 Análise de sensibilidade

Para avaliar a robustez verificou-se a sensibilidade do modelo a variações no percentual de adesão dos indivíduos às intervenções e a variações no percentual de indivíduos sob risco considerados como população-alvo. Conduziu-se a análise de sensibilidade variando-se a adesão de 10%, 20% e 30% mantendo o público-alvo das intervenções em 100% dos indivíduos sob risco e observou-se o comportamento das médias de incidências de HAS. Além disso, conduziu-se a análise de sensibilidade variando-se o percentual da população-alvo de 10%, 30%, 50% e 100% dos indivíduos sob risco e observou-se o comportamento das médias de incidências de HAS. Durante a análise de um parâmetro, todos os outros parâmetros eram mantidos com valor fixo. A comparação foi feita de forma subjetiva, proposto por Nigel (2001), através da comparação de exibições gráficas.

5.10.4 Validação

A validade preditiva do modelo foi verificada através de dois tipos de comparação das taxas de incidência de HAS obtidas na simulação com aquelas obtidas em estudos de incidência de HAS em populações diversas. Utilizou-se a abordagem subjetiva de comparação de exibições gráficas da evolução da incidência de HAS com a idade. Comparou-se a curva com aumento gradual da média de incidência obtida na execução do modelo com àquelas obtidas em diversos estudos de incidência de HAS em populações (ANDRE et al., 1982; CARSON et al., 2013; DANNENBERG; GARRISON; KANNEL, 1988; GARRISON et al., 1987; ZHANG et al., 2006). Utilizou-se também a abordagem objetiva de comparação dos valores de taxa de incidência de HAS obtidas no modelo com aqueles obtidos em estudos na população de Framingham (CARSON et al., 2013; DANNENBERG; GARRISON; KANNEL, 1988; GARRISON et al., 1987).

5.11 Cenários analisados

O efeito das intervenções na média de incidência de HAS foi testado em 4 cenários utilizando os seguintes parâmetros:

- a) Número de replicações da execução: 250
- b) Público-alvo: 100% dos indivíduos sob risco (IMC > IMC mínimo)
- c) Adesão às intervenções: 30% dos indivíduos para os quais eram oferecidas.
- d) Duração de cada execução: 100 anos ou até que a população viva e não hipertensa esteja com número de indivíduos maior ou igual a 10% do número inicial de indivíduos da população inicial.
- e) Idade máxima dos indivíduos: 85 anos
- f) IMC mínimo: 27

Cenário 1: Execução do modelo sem a introdução de intervenções na simulação. O cálculo de risco de HAS era feito a cada iteração levando em conta os valores dos fatores de risco não atualizáveis (sexo, história familiar, tabagismo) de cada indivíduo, os valores da idade e o valor dos fatores atualizáveis que se alteraram apenas com a idade (IMC, PAS e PAD). Os indivíduos iniciavam a execução com idade variando de 18 a 69 anos e finalizavam com idade variando de 78 a 85 anos.

Cenário 2: Execução do modelo com a introdução das intervenções para redução do IMC dando-se nas iterações de 1 a 30. Neste cenário, as intervenções foram oferecidas desde a iteração 1, quando a população tinha idade variando de 18 a 69 anos, até a iteração 30, quando a população tinha idade variando de 48 a 85 anos (idade máxima). A cada ano, o cálculo de risco de HAS levava em conta os valores dos fatores de risco não atualizáveis do indivíduo, os valores da idade e os fatores de risco atualizáveis com a idade (IMC, PAS e PAD). Para aqueles indivíduos sob risco (IMC>27) que aderiam às intervenções, os valores de IMC atualizados com a idade sofriam a redução referente aos efeitos da dieta e/ou da atividade física. A partir da iteração 30, os efeitos das intervenções cessavam e o cálculo de risco ocorria sem esses efeitos de redução do IMC até o final da execução.

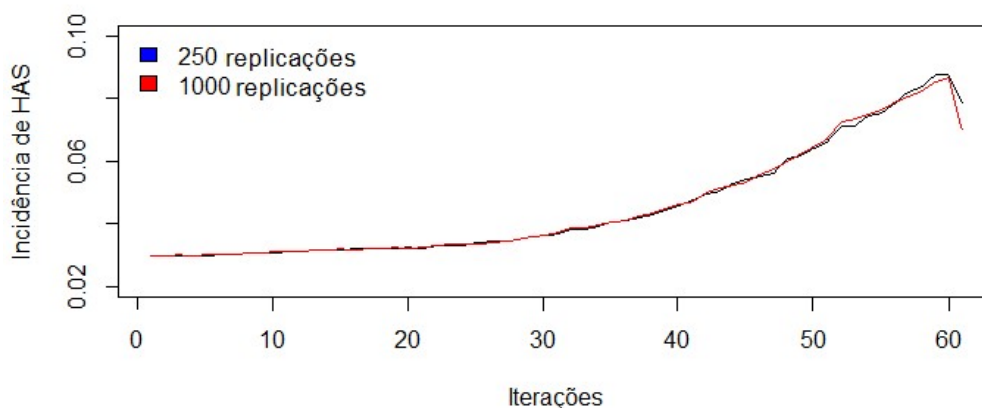
Cenário 3: Execução do modelo com a introdução de intervenções de redução do IMC dando-se nas iterações de 1 até 60. Neste cenário, as intervenções foram oferecidas desde a iteração 1, quando a população tinha idade variando de 18 a 69 anos, até a iteração 60, quando a população tinha idade variando de 78 a 85 anos (idade máxima). O cálculo do risco de HAS se dava nos mesmos moldes do cenário 2 com a diferença de que os efeitos das intervenções ocorriam durante toda a execução do modelo.

Cenário 4: Execução do modelo com a introdução das intervenções dando-se nas iterações de 31 a 60. Neste cenário, as intervenções foram oferecidas desde a iteração 31, quando a população tinha idade variando de 49 a 85 anos, até a iteração 60, quando a população tinha idade variando de 78 a 85 anos (idade máxima). O cálculo do risco de HAS se dava nos mesmos moldes do cenário 2 com a diferença de que os efeitos das intervenções ocorriam apenas durante as iterações 31 a 60.

5.12 Resultados

A comparação de execuções do modelo com 250 e com 1000 replicações não mostrou diferença relevante na estabilidade das curvas de média de incidência de HAS obtidas até a iteração 50, quando se observou oscilação discretamente menor na execução com 1000 iterações. A figura 5 mostra as curvas das médias de incidência de HAS obtidas com 250 e 1000 replicações.

Figura 5 - Curvas de incidência de HAS com 250 e 1000 replicações da execução da simulação



Legenda: Curvas de média de incidência de HAS com 250 e 1000 replicações
 Fonte: A Autora, 2017

Foram feitos experimentos com 4 cenários para análise de efeitos de um programa de intervenções para redução do IMC na incidência de HAS de uma população de 7511 indivíduos. Como a PAS e PAD dos indivíduos era gerada a partir de uma distribuição normal com a média e desvio padrão obtidos da literatura, alguns indivíduos receberam valores de PAS e PAD \geq a 140 e 90 mmHg respectivamente na criação da população, que foram excluídos da simulação. A figura 6 mostra as curvas das médias de incidência de HAS nos cenários 1,2,3 e 4.

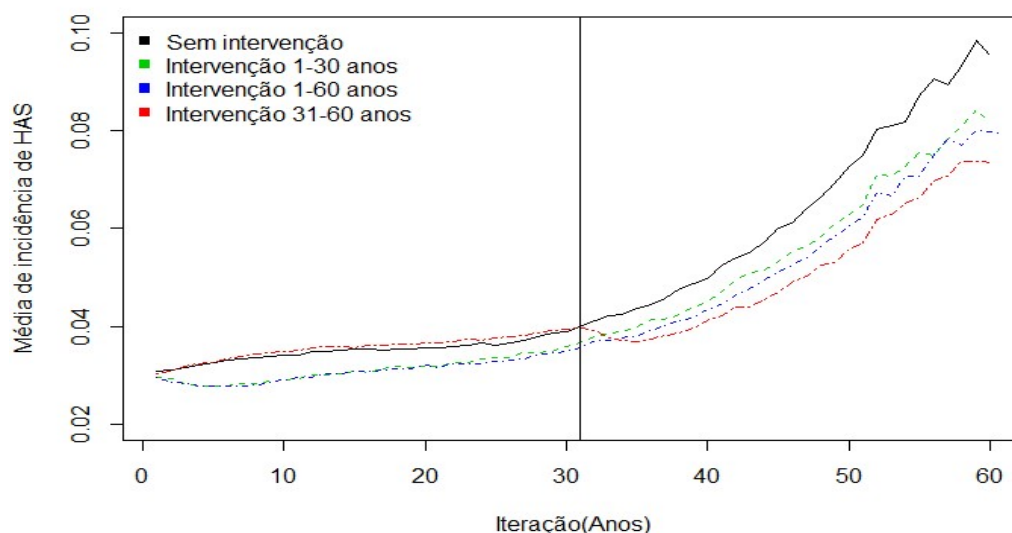
As curvas das médias de incidência de HAS resultantes dos diferentes cenários mostram diferenças consistentes durante toda a execução. O cenário 1 apresenta a curva com a maior média de incidência de HAS obtida na execução onde as variáveis IMC e níveis pressóricos são atualizadas apenas com a idade, sem a introdução de intervenções.

Os cenários 2 e 3, com o efeito da introdução das intervenções nas iterações de 1 a 30 e de 1 a 60, respectivamente, apresentam curvas semelhantes até a iteração 30. Neste momento, a curva do cenário 2 onde as intervenções são interrompidas se distancia discretamente da curva do cenário 3, que permanece com as intervenções até a iteração 60. Durante toda a execução, os valores das médias dos cenários 2 e 3 são consistentemente menores do que a média do cenário 1, sem nenhuma intervenção.

No cenário 2, onde a idade mínima varia de 18 a 45 anos, mesmo após a interrupção da aplicação de intervenções a partir da iteração 30, o efeito das intervenções permanece, mantendo a média de incidência de HAS mais baixa do que a do cenário 1, sem intervenções.

Já no cenário 4, onde as intervenções são introduzidas quando a população está com idade entre 49 e 85 anos, observou-se que a média de incidência de HAS apresentou uma redução importante a partir do momento em que as intervenções são introduzidas (iteração 31), inclusive mostrando um efeito maior na redução da média de incidência de HAS do que nos outros 3 cenários.

Figura 6 – Curvas de média de incidência de HAS obtidas nos cenários testados

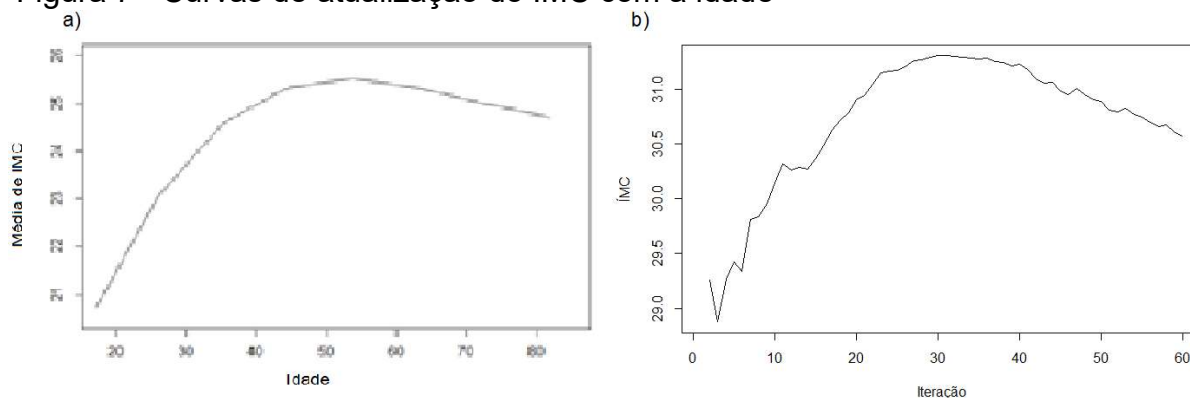


Legenda: As curvas apresentadas referem-se às médias de incidência de HAS obtidas na execução da simulação nos cenários 1 (Sem intervenção), 2 (Intervenções introduzidas nas iterações de 1 a 30), 3 (Intervenções introduzidas nas iterações de 1 a 60) e 4 (Intervenções introduzidas nas iterações 31 a 60).

Fonte: A autora, 2017

Conforme pode ser visto na figura 7, verificou-se êxito na correspondência gráfica das curvas de evolução do IMC obtidas com a atualização do IMC de um agente típico no modelo e a curva gerada com os dados do estudo de origem.

Figura 7 - Curvas de atualização do IMC com a idade



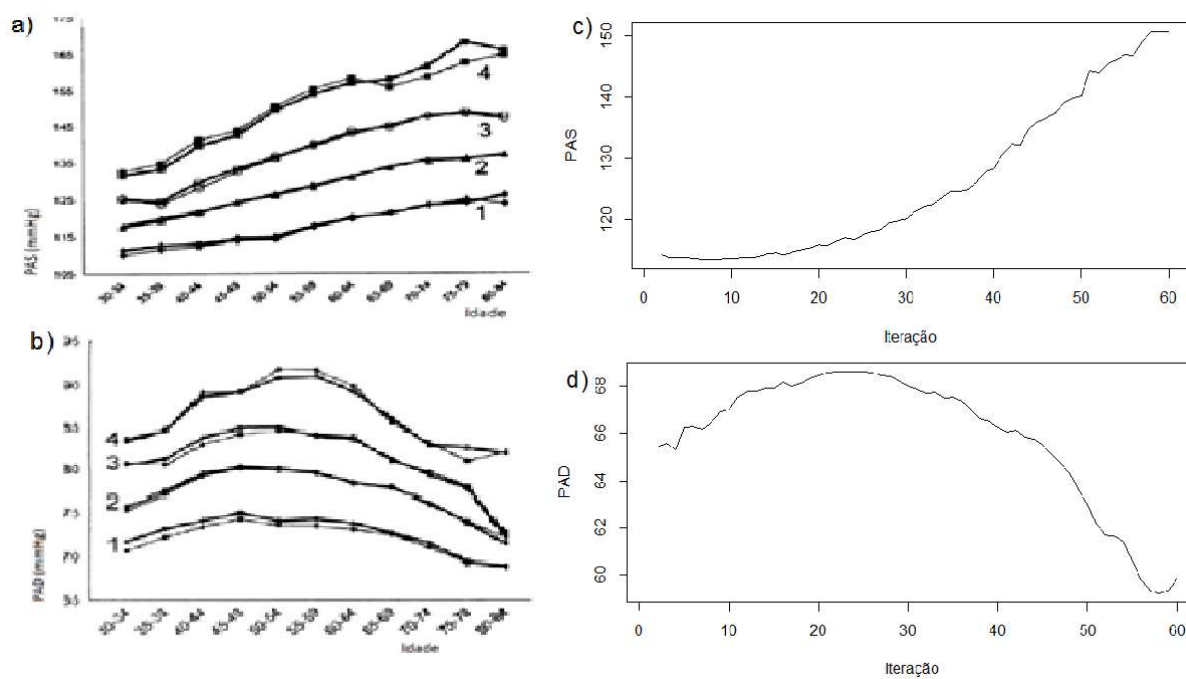
Legenda: a) Curva de evolução da média de IMC com a idade obtida com os dados do estudo de MACMAHON (2009). b) Curva de atualização do IMC com as iterações de um agente típico na execução da simulação

Fonte: A autora, 2017

Conforme pode ser visto na figura 8, obteve-se êxito na correspondência gráfica das curvas de evolução da PAS e PAD obtidas com a atualização dos níveis pressóricos de um agente típico no modelo e com a curva gerada com os dados do estudo de origem.

Os resultados da análise de sensibilidade para adesão às intervenções de 10%, 20% e 30% podem ser vistos nos gráficos das figuras 9. Em todos os percentuais de adesão testados, observou-se diferença pequena, mas consistente entre as médias de incidência de HAS com e sem intervenções. Ao se comparar os percentuais de adesão às intervenções, observou-se que não houve modificação relevante nas médias de incidência de HAS nas primeiras 30 das 60 iterações em que foram introduzidas. Quando as intervenções foram introduzidas apenas nas iterações de 31 a 60, verificou-se que as médias de incidência de HAS se mantiveram iguais até a introdução das intervenções quando então, o aumento no percentual de adesão foi acompanhado da redução na média de incidência de HAS.

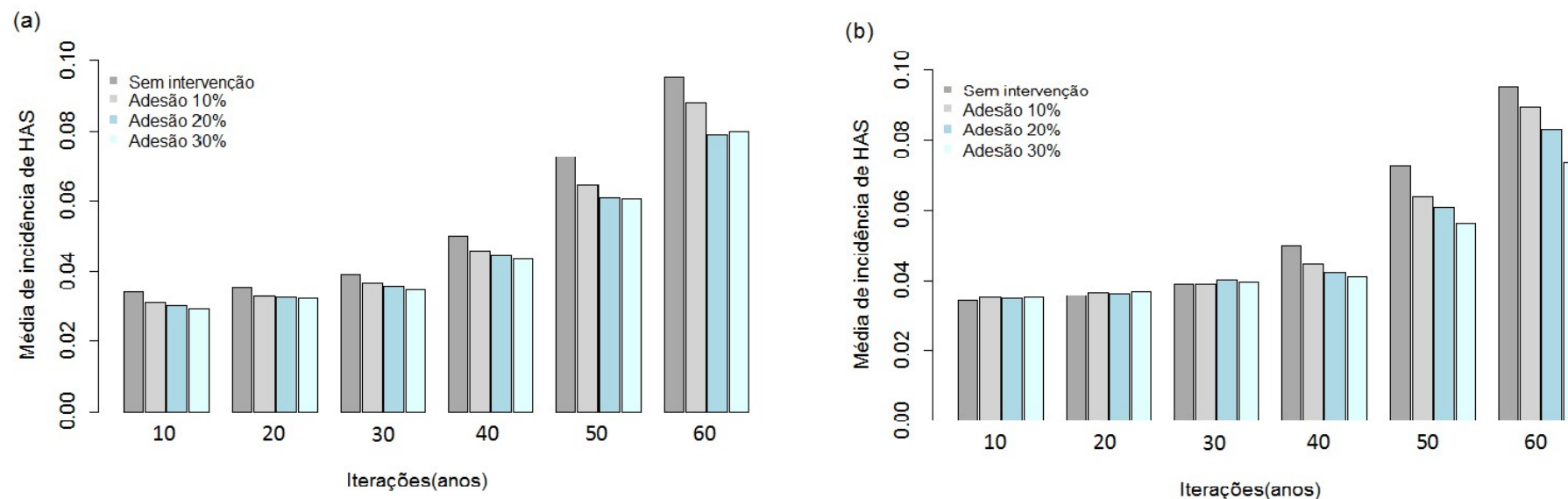
Figura 8 – Curvas de atualização dos níveis de PAS e PAD



Legenda: Os gráficos a) e b) referem-se às curvas de evolução de PAS e PAD, respectivamente, com a idade, observadas no estudo de FRANKLIN et al.(1997). Os gráficos c) e d) referem-se às curvas de atualização dos níveis pressóricos de um agente típico na execução da simulação

Fonte: A autora, 2017 e FRANKLIN et al.(1997)

Figura 9 – Efeito da adesão às intervenções na média de incidência de HAS

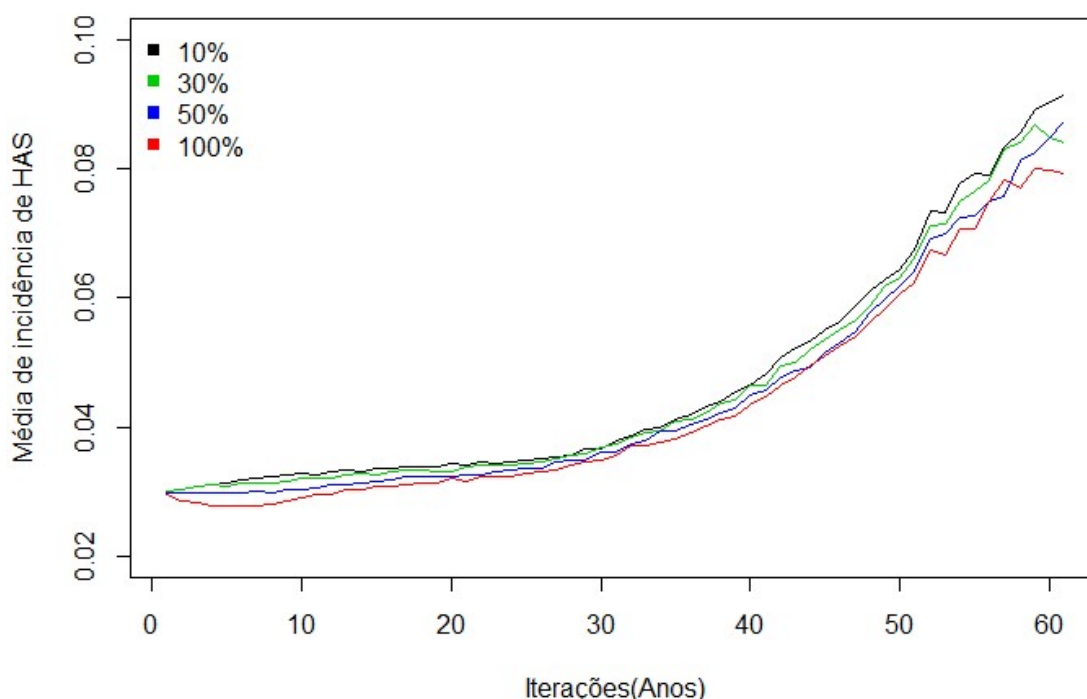


Legenda: Barras representando as médias de incidência de HAS referentes a execuções sem intervenções, com adesão de 10%, 20% e 30%. Na figura a) as intervenções foram introduzidas nas iterações de 1 a 60 e na figura b) as intervenções foram introduzidas nas iterações de 31 a 60. As execuções foram realizadas com população-alvo de 100% em ambos os gráficos.

Fonte: A autora, 2017

O resultado da análise de sensibilidade para população-alvo de 10%, 30%, 50% e 100% pode ser visto no gráfico da figura 10. Observa-se que os diferentes percentuais de público-alvo apresentam curvas de média de incidência de HAS com diferenças pequenas, mas consistentes, que se mantêm durante todo o período em que as intervenções foram aplicadas.

Figura 10 – Efeito do tamanho da população-alvo na média de incidência de HAS

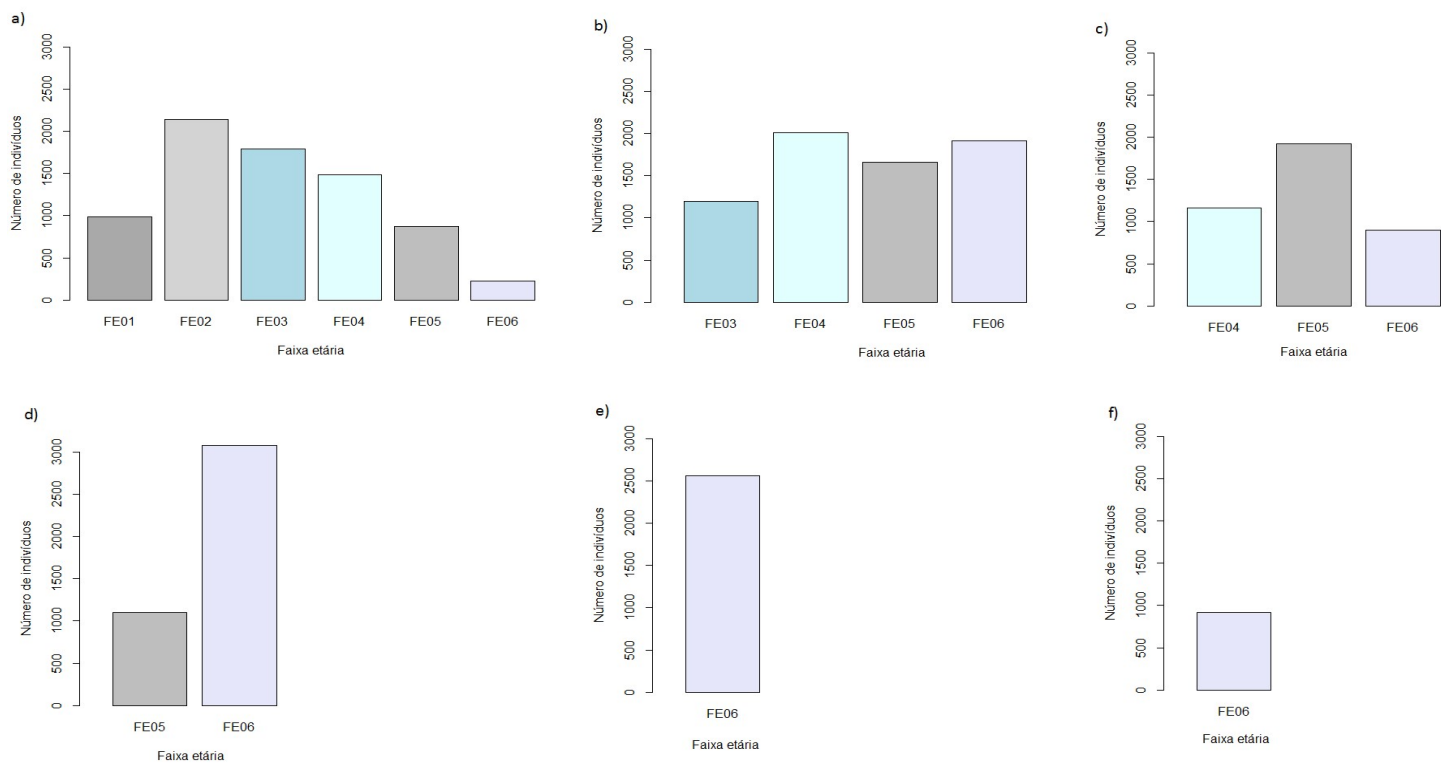


Legenda: Efeito do tamanho da população-alvo para a qual as intervenções são oferecidas na média de incidência de HAS utilizando o parâmetro de adesão de 30% da população-alvo às intervenções incluídas nas iterações de 1 a 6.

Fonte: A autora, 2017

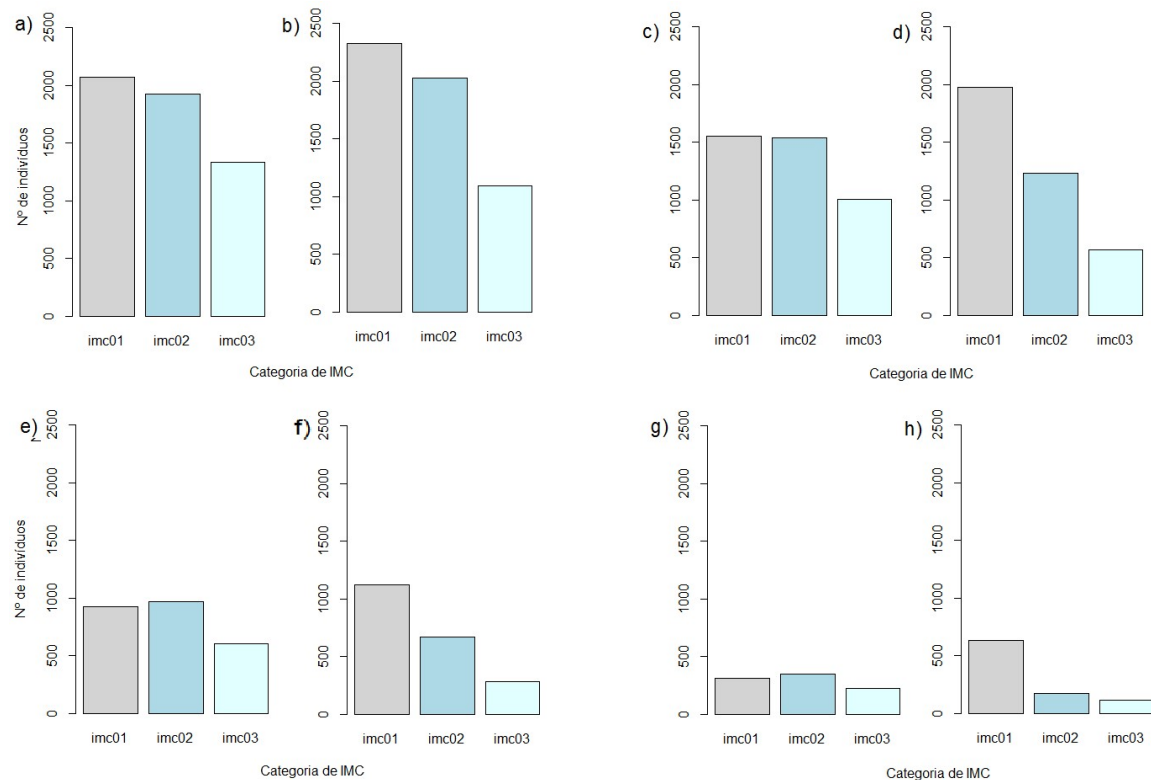
A figura 11 mostra a evolução da distribuição dos indivíduos nas faixas etárias durante uma execução do modelo. A figura 12 mostra o efeito da introdução das intervenções para redução do IMC a partir da iteração 31, nas frequências de indivíduos nas categorias de IMC. Observa-se que o efeito das intervenções na redução do IMC se manifesta com o aumento de frequência na categoria 1 de IMC com redução da frequência nas categorias 2 e 3.

Figura 11 – Distribuição dos indivíduos nas faixas etárias ao longo de uma execução da simulação



Legenda: Distribuição de frequência da população em faixas etárias de uma execução do modelo de simulação, observada na figura a) na iteração 0, na figura b) na iteração 20, na figura c) na iteração 30, na figura d) na iteração 40, na figura e) na iteração 50 e na figura f) na iteração 60.
 Fonte: A autora, 2017

Figura 12 – Distribuição dos indivíduos nas categorias de IMC ao longo de uma execução da simulação



Legenda: Distribuição de frequência de indivíduos nas categorias 1, 2, e 3 de IMC (imc 01, imc 02 e imc 03). As figuras a), c), e) e g) mostram a distribuição da população nas iterações 32, 40, 50 e 60 de uma execução sem a introdução das intervenções. As figuras b), d), f) e h) mostram a distribuição da população nas iterações 31, 40, 50 e 60 de uma execução com a introdução das intervenções a partir da iteração 31

Fonte: A autora, 2017.

Para a verificação do modelo foram realizados pequenos estudos epidemiológicos que tinham como unidade de análise, a população nas iterações 1, 20, 30, 32, 40, 50 e 60 de uma execução sem a introdução de intervenções e de uma execução com intervenções introduzidas a partir da iteração 31. Os resultados dos estudos epidemiológicos podem ser vistos na tabela 12. A diferença no número de indivíduos da população na mesma iteração com e sem intervenções ocorre pela aleatoriedade do processo, já que as execuções têm resultados semelhantes, mas não exatamente iguais.

Observa-se que a prevalência de hipertensão nas iterações da execução sem nenhuma intervenção varia de 47,3% a 86,5% e nas iterações da execução com a aplicação das intervenções varia de 47,3% a 81,1%. A introdução das intervenções na população resultou em redução de 5,4% da população hipertensa. Após a introdução das intervenções na iteração 31, apesar da redução imediata da incidência de HAS, a prevalência de HAS só apresenta redução na iteração 40 e declina a partir daí.

Observa-se também que as intervenções alcançaram o efeito esperado de redução do IMC. A partir da iteração 32, as intervenções fazem com que o número de indivíduos na categoria IMC03 ($IMC > 30$) diminua e aumente nas categorias IMC01 ($IMC < 25$) e IMC02 ($25 \geq IMC \leq 30$). A partir da iteração 40, esse efeito fica cada vez mais evidente até o final da execução, quando apenas 15% dos indivíduos estão classificados na categoria IMC03 e a maior parte dos indivíduos (63,7%) estão classificados na categoria de IMC01.

A população da execução sem as intervenções, finaliza com apenas 34,1% dos indivíduos classificados na categoria de IMC01 (normal) e com mais de 65% nas categorias de sobrepeso ou obesidade. Os atributos sexo, tabagismo e história familiar não foram atualizados durante a execução e, portanto, a distribuição das categorias na população não se altera.

Verifica-se que a distribuição dos indivíduos nas faixas etárias mostra o envelhecimento, finalizando com toda a população na última faixa etária.

Tabela 12 - Resultados dos estudos epidemiológicos realizados na população ao longo da execução

		Iterações										
		0	20	30	32 s.i.	32	40 s.i.	40	50 s.i.	50	60 s.i.	60
População total	n	7510	6788	5696	5324	4184	4098	4184	2494	2561	881	915
População Hipertensa	n		3210 (47,3%)	3417 (60,0%)	3362 (63,1%)	3370 (80,5%)	2897 (70,7%)	2815 (67,3%)	1991 (79,8%)	1898 (74,1%)	762 (86,5%)	742 (81,1%)
Sexo	Masculino		1523	1590	1619	1574	1379	1325	895	862	312	304
	Feminino		1687	1827	1743	1796	1518	1490	1096	1036	450	438
Faixa etária	FE01											
	FE02											
	FE03		284									
	FE04		700	424	388	352						
	FE05		828	1001	1028	1041	586	517				
	FE06		1398	1992	1946	1977	2311	2298	1991	1898	762	742
Tabagismo	Fumante		960	1049	1035	1040	906	860	570	1314	197	545
	Não fumante		2250	2368	2327	2330	1991	1955	1421	584	565	197
Categoria de IMC	IMC01		1306 (40,7%)	1363 (39,9%)	1293 (38,5%)	1350 (40,1%)	1083 (37,4%)	1272 (45,2%)	715 (35,9%)	996 (52,5%)	260 (34,1%)	473 (63,7%)
	IMC02		1176 (36,6%)	1256 (36,7%)	1197 (35,6%)	1241 (36,8%)	1088 (37,5%)	982 (34,9%)	778 (39,1%)	588 (31,0%)	303 (39,8%)	158 (21,3%)
	IMC03		728 (22,7%)	798 (23,4%)	872 (25,9%)	779 (23,1%)	726 (25,1%)	561 (19,9%)	498 (25,0%)	314 (16,5%)	199 (26,1%)	111 (15,0%)
História familiar	0		161	165	181	163	155	135	116	78	45	24
	1		1106	1175	1195	1156	1031	959	706	653	258	244
	2		1943	2077	1986	2051	1711	1721	1169	1167	459	474

Legenda: Estudos epidemiológicos da incidência de HAS com distribuição por sexo, faixa etária, tabagismo, categoria de IMC e história familiar da população ao longo da execução extraída na iteração 0, 20, 30, 32, 40, 50 e 60 com a introdução de intervenções na iteração 31. As colunas em verde mostram a distribuição da população da população nas iterações 32, 40, 50 e 60 sem a introdução de intervenções (s.i.). Fonte: A autora, 2017

Os indivíduos que tiveram IMC e idade maior que o valor da última faixa etária e categoria de IMC durante a execução, foram incluídos nestas últimas.

A comparação das médias de taxas de incidência de HAS encontradas no modelo e as encontradas na população do estudo de incidência de HAS de Framingham mostrou que o modelo desenvolvido previu valores de taxa de incidência semelhantes aos observados. A tendência da taxa de incidência prevista no modelo também acompanhou a observada no estudo. Ambas mostraram incidências maiores com a idade. A média da taxa prevista para a população com idade mínima a partir de 30 anos duplicou após 50 iterações, quando a população tinha idade a partir de 60 anos. Não foi possível a comparação da taxa de incidência por sexo.

5.13 **Discussão**

O segundo eixo principal deste estudo foi a apresentação do passo a passo da implementação de um modelo de simulação baseado em agentes, de forma transparente e detalhada, propiciando conteúdo para discussão sobre a aplicabilidade desse método na análise de cenários de intervenções em saúde pública.

Um grande desafio após a etapa de definição da questão de investigação foi a construção do modelo conceitual que representasse o fenômeno do desenvolvimento de HAS, extremamente complexo e multifatorial. Em virtude da complexidade do assunto e das diversas áreas de conhecimento envolvidas (Cardiologia, Clínica Médica, Medicina do esporte e exercício, Nutrição, Saúde Pública, Estatística e Programação), a necessidade de uma equipe multidisciplinar ficou evidente. A contribuição do conhecimento destas várias disciplinas certamente traria outras perspectivas das relações incluídas no modelo conceitual e operacional.

Do mesmo modo que a abordagem sistêmica se mostrou uma ferramenta útil para a construção de modelos, o recorte do sistema real para o modelo conceitual, e deste último para o modelo operacional, foi um ponto de atenção para que a simplicidade incorporasse os fatores essenciais e ignorasse aqueles que não eram relevantes. Muitos detalhes tornariam o modelo mais completo, mas dificultariam a

implementação e a interpretação dos resultados. Como o foco principal neste estudo era avaliar a aplicabilidade do método, buscou-se simplificar o modelo operacional, de forma a facilitar a avaliação do seu comportamento durante a simulação.

Em seguida à definição da questão a ser estudada e à elaboração do modelo conceitual, a escolha do método foi relativamente simples. O emaranhado de atributos individuais que influenciavam o desfecho na população mostrou que o modelo baseado em agentes era a melhor opção. O método de modelo baseado em agentes ofereceu a possibilidade de se observar um fenômeno na população a partir da modelagem dos diversos atributos do indivíduo.

Diferentemente do modelo estatístico de regressão, não havia a necessidade de se respeitar a premissa básica de independência entre as observações. Pelo contrário, com este método foi possível modelar as correlações entre idade e IMC e entre idade e níveis pressóricos do mesmo indivíduo. Destacando que tanto a idade quanto o IMC e nível pressórico (atualizados com a idade) influenciam o desfecho. Apesar do método de MBA permitir, nesta aplicação não foram incluídas inter-relação entre os indivíduos influenciando o desfecho, apenas a inter-relação entre algumas variáveis no mesmo indivíduo. Ainda assim, estas inter-relações no indivíduo impactavam o desfecho na população.

O modelo foi desenvolvido como um molde ou uma estrutura básica que possibilita sua utilização em outras populações adequando os atributos como percentual de tabagistas, níveis pressóricos basais, faixas etárias, IMC e os parâmetros como percentual de adesão e de população-alvo desejada, critério de IMC mínimo para introdução das intervenções.

Além disso, é possível acoplar outros submodelos, como por exemplo, a atualização do tabagismo com o sexo e a idade e a atualização da adesão às intervenções com o sexo, com o IMC, com a idade e com o tabagismo. O modelo possui espaço também para refinamentos, como a inclusão de outras variáveis citadas na literatura (AUCHINCLOSS et al., 2011; AUCHINCLOSS; DIEZ ROUX, 2008; CHRISTAKIS; FOWLER, 2007; ZHU et al., 2013). Alguns exemplos de variáveis de influência nos atributos do indivíduo seriam as redes sociais, as características do ambiente de moradia, desigualdades sociais e disponibilidade de comércio de alimentos saudáveis. Poderiam ser incluídas também o uso de medicamentos,

localização geográfica, escolaridade, situação socioeconômica, situação conjugal e características da rede de relacionamento. O número de variáveis que podem ainda ser incluídas é imenso, mas há que se ter sempre em mente a necessidade de se obter os parâmetros para essas variáveis na literatura ou em estudos epidemiológicos específicos para este fim. De fato, não há limites para a inclusão de variáveis e submodelos.

É oportuno destacar que a etapa de especificação dos atributos dos indivíduos e da localização dos parâmetros para as regras de atualização do IMC e dos níveis pressóricos foi um processo que consumiu bastante tempo e requereu uma revisão da literatura em grande escala. Essa etapa foi fundamental, já que o modelo dependia, na sua essência, de processos temporais e das estimativas dos parâmetros inferidas a partir da literatura existente. Apesar do reconhecimento da necessidade de uma distribuição multivariada que leve em consideração a relação entre todos os parâmetros, mas não levar em conta esta distribuição foi uma limitação deste modelo. As covariações geradas poderiam ser mais exploradas.

Neste estudo, incorporou-se a recomendação de pesquisadores que dedicam-se ao tema de utilização de MBA em saúde como Diez-Roux (2008) e Auchincloss (2015), e optou-se por adotar parâmetros da literatura empírica. Para as atualizações do IMC e dos níveis pressóricos com a idade, utilizou-se dados de estudos de metanálise com amostras representativas. Outras alternativas à utilização de parâmetros da literatura seria desenvolver um estudo projetado para obter o perfil e os parâmetros de atualização de uma população real para serem utilizados na calibração do modelo de simulação. Esta alternativa foi descartada pois envolveria maiores custos e tempo de execução, tornando-a inviável.

As características iniciais da população foram baseadas na população de Framingham, para que fosse possível a validação do modelo. Os parâmetros da modelagem foram cuidadosamente selecionados, priorizando a utilização de dados de censos e meta-análises e seguindo o referencial teórico para que a modelagem fosse representativa da realidade.

A aleatoriedade está presente em várias etapas da execução do modelo, buscando refletir o sistema real que não é de forma alguma determinístico. Um exemplo desta característica do modelo é quando o indivíduo escolhe aderir ou não a

uma e/ou outra intervenção. Esta possibilidade representa bem o sistema real onde se observa que apesar do conhecimento da importância de reduzir seu IMC para diminuir o risco de se tornar hipertenso ser amplamente divulgado, somente parte da população adere às recomendações médicas de hábitos saudáveis.

Outro momento em que a aleatoriedade está presente e reflete bem a realidade é quando, uma vez que o indivíduo adere a uma intervenção, decide ou não se manter nela por um tempo superior a seis meses. Além desses momentos citados, o cálculo do risco de hipertensão define a probabilidade de o indivíduo se tornar hipertenso. Nesta aplicação, mesmo com uma probabilidade alta, existe uma pequena chance de esse indivíduo não se tornar hipertenso, refletindo o sistema real, que não é determinístico.

Durante a validação do modelo, cabe ressaltar que a comparação entre os valores previstos e os observados da taxa de incidência de HAS não foi um processo trivial. Enquanto a incidência observada era relativa a um período de mais de dois anos entre os exames, a incidência prevista no modelo de simulação era anual. Outro fato a ser discutido foi que no modelo desenvolvido, os hipertensos só eram assim classificados de acordo com a probabilidade de se tornar hipertenso. Os indivíduos cujos níveis pressóricos alcançassem valores de PAS \geq 140 mmHg e PAD \geq 90 mmHg durante a atualização dos valores com a idade teriam uma probabilidade maior de se tornar hipertensos, mas não eram obrigatoriamente considerados hipertensos.

Na revisão bibliográfica realizada neste estudo e na revisão sistemática sobre a utilização de MBA em DCNT realizada por Nianogo e Arah (2015), observou-se que a utilização do programa R para a implementação do modelo operacional não é encontrada frequentemente. No caso deste estudo, o critério de escolha do aplicativo foi a linguagem utilizada, o fato de ser gratuito, de distribuição livre, de código aberto, disponível para diversos sistemas operacionais, e ser de fácil acesso para todos os pesquisadores. Não foram utilizados pacotes ou funções disponíveis. Todo o modelo foi implementado utilizando a linguagem de programação do R. Neste estudo, a disponibilidade do código da programação do modelo permite que todas as funções sejam examinadas e aprimoradas por outros pesquisadores. Além disso, estimula outros pesquisadores a propor novos submodelos a serem acoplados ao modelo desenvolvido.

Com a execução do modelo de simulação, observou-se que as intervenções de atividade física e exercício para redução do IMC dos indivíduos que aderem a elas diminuem a incidência de HAS da população. Quando a intervenção é introduzida apenas a partir da iteração 30, para a população com idade a partir de 48 anos, o efeito de redução na incidência de HAS foi maior do que quando o programa de intervenções foi introduzido na iteração 1 a 30 ou na iteração 1 a 60, para a população com idade variando de 18 a 48 anos ou de 18 a 69 anos, respectivamente. O efeito maior da intervenção introduzida a partir da idade de 48 anos se deve provavelmente pelo fato de que, a partir desta idade, a elevação do IMC tem impacto maior no cálculo do risco de o indivíduo se tornar hipertenso. Consequentemente, reduzindo-se o IMC, reduz-se também o risco de se tornar hipertenso e a média de incidência de HAS.

O efeito maior no cenário em que as intervenções foram introduzidas para a população de faixa etária mais velha pode ser considerado um fenômeno emergente, que não poderia ser deduzido apenas a partir da análise do agrupamento das propriedades individuais. Da mesma forma, a constatação de um legado na redução da média da taxa de incidência de HAS mesmo após a interrupção das intervenções na iteração 30 no cenário não era um fenômeno intuitivo. Esses resultados podem dar suporte à identificação de públicos-alvo para a introdução de intervenções na incidência de HAS e permitem a otimização de recursos tão escassos na saúde pública.

Uma das críticas mais frequentes à utilização de modelos de simulação é a restrição de sua aplicação apenas àquelas condições definidas pelos desenvolvedores do modelo (BRAILSFORD, 2007; FONE et al., 2003). Talvez por esta razão, os modelos desenvolvidos não serem mais utilizados em saúde pública. Por esse motivo, durante a implementação do modelo neste estudo, houve a preocupação de mantê-lo como um modelo básico passível de se adequar a outras populações com outros atributos e parâmetros de atualização. Existe a possibilidade de se modificar os atributos iniciais da população, tais como o critério de classificação de risco para HAS ($IMC > 27$), o percentual da população-alvo das intervenções e o percentual de adesão às intervenções. Desta forma, o modelo pode ser replicado e adequado às condições de estudos futuros.

Uma limitação do método é o tempo longo de processamento computacional. Neste estudo utilizou-se computador com dois processadores com 16 núcleos cada um, de forma que foi possível processar simultaneamente vários cenários do modelo, diminuindo significativamente o tempo de processamento.

Durante o processo de implementação do modelo de simulação, foi possível identificar lacunas na literatura como por exemplo, a adesão à atividade física e à dieta em indivíduos que não estejam participando de grupos de estudos epidemiológicos. Para contornar esta lacuna, o parâmetro de adesão utilizado foi baseado na adesão de uma população às orientações gerais sobre hábitos saudáveis.

Considerando-se o compromisso com a ciência de se garantir a reprodutibilidade do estudo realizado e assegurar total transparência ao processo de desenvolvimento do modelo, a tese desenvolvida cumpre esta proposta uma vez que estão disponíveis nos apêndices todas as condições iniciais da população virtual criada e o código de programação. A apresentação detalhada das etapas do desenvolvimento do modelo visou também promover o interesse de mais uma ferramenta útil na Epidemiologia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A importância da revisão realizada reside em apresentar uma descrição do cenário mundial de utilização de métodos de simulação no estudo de intervenções em DCN. Fornece aos pesquisadores que ainda não estão familiarizados com a simulação um panorama sucinto dos principais métodos e modelos utilizados na área. Apesar da complexidade envolvida no método, a revisão mostra que a simulação vem despertando interesse na comunidade científica e pode se tornar uma ferramenta valiosa para a predição de medidas futuras e a avaliação de efeito de intervenções em DCNT e seus fatores de risco. Descrições mais completas dos modelos desenvolvidos e disponibilidade dessas informações para consulta de pesquisadores, além de possibilitar a reprodutibilidade dos resultados encontrados, aumentariam a credibilidade do método.

A análise dos artigos encontrados indica ser fundamental o aperfeiçoamento das formas de avaliação dos modelos e de seus resultados. Com esta revisão, foi possível observar o expressivo progresso tanto na adequação e qualidade dos métodos de simulação quanto na extensão de sua aplicação.

O presente estudo atendeu aos objetivos propostos e os resultados indicam que o método de simulação com modelo baseado em agentes pode ser utilizado para analisar cenários de intervenções na incidência de HAS. O modelo desenvolvido, apesar de simples, foi o primeiro passo para contribuir para o entendimento do método e sua efetiva utilização para a análise de cenários de intervenções em saúde pública.

A reflexão sobre alguns aspectos da realidade do fenômeno de desenvolvimento de HAS e a utilização dos resultados obtidos na saúde pública podem criar condições mais favoráveis para que os programas sejam direcionados a públicos-alvo em que as intervenções tenham maior efeito na redução da incidência de HAS.

Para projetos futuros poderia se planejar modelos de simulação mais elaborados incluindo a interação social influenciando as decisões dos indivíduos assim como a evolução dos seus atributos. Nesta direção, outro projeto que traria contribuições à

saúde pública seria a análise da interação entre os indivíduos influenciada principalmente pelas redes sociais.

Outro aspecto a se aprofundar são as influências na adesão dos indivíduos às intervenções. Poderia se dar contornos a essa escolha, tornando-a menos aleatória e, ao contrário, dependente de outros atributos socioculturais ou de condições do ambiente, citando apenas dois exemplos. A adesão às recomendações de hábitos saudáveis ainda é um tema importante que necessita ser mais bem avaliado, principalmente em relação a formas de se intervir.

Em relação ao aprimoramento como método epidemiológico, a utilização de uma população dinâmica refletiria o sistema real de forma mais adequada.

REFERÊNCIAS

- ACKOFF, R. L. Towards a System of Systems Concept. **Management Science**, v. 17, n. 11, p. 661–671, 1971.
- AHMAD, S.; FRANZ, G. A. Raising taxes to reduce smoking prevalence in the US: a simulation of the anticipated health and economic impacts. **Preventing chronic disease**, v. 122, n. 1, p. 3–10, 2008.
- ANDRE, J. L. et al. Five-year incidence of hypertension and its concomitants in a population of 11355 adults unselected as to disease. **European Heart Journal**, v. 3(Suppl C), p. 53–58, 1982.
- AUCHINCLOSS, A. H. et al. An agent-based model of income inequalities in diet in the context of residential segregation. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 40, n. 3, p. 303–311, 2011.
- AUCHINCLOSS, A. H.; DIEZ ROUX, A. V. A new tool for epidemiology: The usefulness of dynamic-agent models in understanding place effects on health. **American Journal of Epidemiology**, v. 168, n. 1, p. 1–8, 2008.
- AUCHINCLOSS, A. H.; GARCIA, L. M. T. Brief introductory guide to agent-based modeling and an illustration from urban health research. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31 Suppl 1, p. 65–78, 2015.
- AXELROD, R. Advancing the art of simulation in the social sciences. **Journal of the Japanese and International Economies**, v. 12, n. 3, p. 16–22, 2003.
- AXELROD, R. Agent-based Modeling as a Bridge Between Disciplines. **Handbook of Computational Economics**, v. 2, n. 2002, p. 1565–1584, 2005.
- BANKES, S. C. Agent-based modeling: a revolution? **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 99 Suppl 3, p. 7199–200, 2002.
- BASU, S.; SELIGMAN, H.; WINKLEBY, M. A metabolic-epidemiological

microsimulation model to estimate the changes in energy intake and physical activity necessary to meet the Healthy People 2020 obesity objective. **American Journal of Public Health**, v. 104, n. 7, p. 1209–1216, jul. 2014.

BEAGLEHOLE, R. et al. Priority actions for the non-communicable disease crisis. **The Lancet**, v. 377, n. 9775, p. 1438–1447, 2011.

BEAGLEHOLE, R.; HORTON, R. Chronic diseases: Global action must match global evidence. **The Lancet**, v. 376, n. 9753, p. 1619–1621, 2010.

BEMELMANS, W. et al. The costs, effects and cost-effectiveness of counteracting overweight on a population level. A scientific base for policy targets for the Dutch national plan for action. **Preventive Medicine**, v. 46, n. 2, p. 127–132, fev. 2008.

BENETOS, A. et al. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. **American Journal of Hypertension**, v. 15, n. 12, p. 1101–1108, 2002.

BERRY, B. J. L.; KIEL, L. D.; ELLIOTT, E. Adaptive agents, intelligence, and emergent human organization: capturing complexity through agent-based modeling. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 99 Suppl 3, p. 7187–7188, 2002.

BIBBINS-DOMINGO, K. et al. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 23, p. 2371–2379, dez. 2007.

BIBBINS-DOMINGO, K. et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. **New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 7, p. 590–599, fev. 2010.

BIBBINS-DOMINGO, K. et al. Reductions in Cardiovascular Disease projected from modest Reductions in Dietary Salt. **National Institutes of Health**, v. 362, n. 7, p. 590–599, 2011.

BONABEAU, E. Agent-based modeling : Methods and techniques for simulating human systems. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 99 suppl.,

p. 7280–7287, 2002.

BORRILL, P. L.; TESFATSION, L. Agent-Based Modeling: The Right Mathematics for the Social Sciences? **Agent-Based Modeling**, n. 10023, p. 1–28, 2010.

BORSHCHEV, A.; FILIPPOV, A. From System Dynamics and Discrete Event to Practical Agent Based Modeling: Reasons, Techniques, Tools. **The 22nd International Conference of the System Dynamics Society**, 2004.

BORSHEHEY, A. **The Big Book of Simulation Modeling**. AnyLogic N ed. EUA: Borshehey, Andrei, 2013.

BOSHUIZEN, H. C. et al. The DYNAMO-HIA model: an efficient implementation of a risk factor/chronic disease Markov model for use in Health Impact Assessment (HIA). **Demography**, v. 49, n. 4, p. 1259–1283, nov. 2012.

BOULDING, K. E. et al. General systems theory -The skeleton of science. **Management Science**, v. 6, n. 1, p. 127–139, 2004.

BRAILSFORD, S. C. **Tutorial: Advances and Challenges in Healthcare Simulation Modeling**. Winter Simulation Conference. **Anais...2007**

BRAILSFORD, S. C. **System dynamics whats in it for healthcare simulation modelers**. Winter Simulation Conference. **Anais...2008**

BRAILSFORD, S. C. et al. An analysis of the academic literature on simulation and modelling in healthcare. **Journal of Simulation**, v. 3, p. 130–140, 2009.

BRAILSFORD, S. C. **Towards the holy grail Combinig system dynamics and discrete event simulation in healthcare**. Winter Simulation Conference. **Anais...2010**

BRAILSFORD, S. C.; HILTON, N. A comparison of discrete event simulation and system dynamics for modelling healthcare systems. **Proceedings of the 26th meeting of the ORAHS Working Group**, p. 18–39, 2001.

BRØNNUM-HANSEN, H. How good is the Prevent model for estimating the health benefits of prevention? **Journal of epidemiology and community health**, v. 53, n.

5, p. 300–305, 1999.

BURES, R. M. et al. Systems science: a tool for understanding obesity. **American Journal of Public Health**, v. 104, n. 7, p. 1156, 2014.

CARSON, A. P. et al. Evaluating the Framingham hypertension risk prediction model in young adults: The Coronary Artery risk Development in Young Adults (CARDIA) study. **Hypertension**, v. 62, n. 6, p. 1015–1020, 2013.

CARVALHO, M. S. et al. The challenge of cardiovascular diseases and diabetes to public health: A study based on qualitative systemic approach. **PLoS ONE**, v. 10, n. 7, p. 1–27, 2015.

CAVANA, R. Y.; TOBIA, M. Integrated System Dynamics: Analysis of Policy Options for Tobacco Control in New Zealand. **International System Dynamics Conference**, p. 1–24, 2007.

CECCHINI, M. et al. Tackling of unhealthy diets, physical inactivity, and obesity: Health effects and cost-effectiveness. **The Lancet**, v. 376, n. 9754, p. 1775–1784, 2010.

CHANG, Y. et al. Collaborative modeling of the impact of obesity on race-specific breast cancer incidence and mortality. **Breast cancer research and treatment**, v. 136, n. 3, p. 823–835, dez. 2012.

CHAO, D.; HASHIMOTO, H.; KONDO, N. Dynamic impact of social stratification and social influence on smoking prevalence by gender: An agent-based model. **Social Science and Medicine**, v. 147, p. 280–287, 2015.

CHERNG, S. T. et al. Modeling the Effects of E-Cigarettes on Smoking Behavior. **Epidemiology**, p. 1–16, 2016.

CHIÊM, J. C.; MACQ, J.; SPEYBROECK, N. Rule-Based Modeling of Chronic Disease Epidemiology: Elderly Depression as an Illustration. **PLoS ONE**, v. 7, n. 8, 2012.

CHOBANIAN, A. V. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.

Hypertension, v. 42, n. 6, p. 1206–1252, 2003.

CHRISTAKIS, N. A. Social networks and collateral health effects. **British Medical Journal (Clinical research ed.)**, v. 329, n. 7459, p. 184–185, 2004.

CHRISTAKIS, N. A.; FOWLER, J. H. The spread of obesity in a large social network over 32 years. **The New England journal of medicine**, v. 357, n. 4, p. 370–9, 2007.

CISNET Technical appendix. Version: HI.001.10242008.41589, 2008. Disponível em: <<https://cisnet.cancer.gov/lung/profiles.html>>

CONTE, R. Agent-based modeling for understanding social intelligence. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 99 Suppl 3, n. 1997, p. 7189–7190, 2002.

CORNELISSEN, V. A.; FAGARD, R. H. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. **Hypertension**, v. 46, n. 4, p. 667–675, 2005.

DANNENBERG, A. L.; GARRISON, R. J.; KANNEL, W. B. Incidence of hypertension in the Framingham Study. **American Journal of Public Health**, v. 78, n. 6, p. 676–679, 1988.

DARE, R. Book Review: Complexity : the Emerging Science at the Edge of Order and Chaos by M . Mitchell Waldrop. **Mit**, n. November, 2000.

DE VRIES, E. et al. Potential impact of interventions resulting in reduced exposure to ultraviolet (UV) radiation (UVA and UVB) on skin cancer incidence in four European countries, 2010-2050. **The British Journal of Dermatology**, v. 167 Suppl, n. 2, p. 53–62, ago. 2012.

DIEZ ROUX, A. V. Complex systems thinking and current impasses in health disparities research. **American Journal of Public Health**, v. 101, n. 9, p. 1627–1634, 2011.

DIEZ ROUX, A. V. Health in cities: is a systems approach needed? **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31 Suppl 1, p. 9–13, 2015.

ECKEL, R. H. et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: A report of the American College of cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. **Circulation**, v. 129, n. 25 SUPPL. 1, p. 1–46, 2014.

EL-SAYED, A. M. et al. Are network-based interventions a useful antiobesity strategy? An application of simulation models for causal inference in epidemiology. **American Journal of Epidemiology**, v. 178, n. 2, p. 287–295, 15 jul. 2013.

ENGELFRIET, P. et al. Food and vessels: the importance of a healthy diet to prevent cardiovascular disease. **European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation**, v. 17, n. 1, p. 50–55, fev. 2010.

FERRANTE, D. et al. The role of public policies in reducing smoking prevalence and deaths: the Argentina Tobacco Policy Simulation Model. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 21, n. 1, p. 37–49, 2007.

FERRANTE, D. et al. Relación costo-utilidad de la disminución del consumo de sal y su efecto en la incidencia de enfermedades cardiovasculares en Argentina. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 32, n. 4, p. 274–80, 2012.

FERRANTI, J. S. .; FREITAS FILHO, P. J. . **Dynamic mortality simulation model incorporating risk indicators for cardiovascular diseases**. Winter Simulation Conference. **Anais...**2011

FONE, D. et al. Systematic review of the use and value of computer simulation modelling in population health and health care delivery. **Journal of Public Health**, v. 25, n. 4, p. 325–335, 1 dez. 2003.

FRANKLIN S S et al. **Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study.****Circulation.**, 1997.

FRIEDEN, T. R. A Framework for Public Health Action: The Health Impact Pyramid. **American Journal of Public Health**, v. 100, n. 4, p. 590–595, 2010.

FRIES, B. E. Bibliography of operations research in health-care systems: an update. **Operations research**, v. 27, n. 2, p. 408–419, 1979.

GALEA, S. An argument for a consequentialist epidemiology. **American Journal of Epidemiology**, v. 178, n. 8, p. 1185–91, 15 out. 2013.

GALEA, S.; HALL, C.; KAPLAN, G. A. Social epidemiology and complex system dynamic modelling as applied to health behaviour and drug use research. **International Journal of Drug Policy**, v. 20, n. 3, p. 209–216, 2010.

GALEA, S.; RIDDLE, M.; KAPLAN, G. A. Causal thinking and complex system approaches in epidemiology. **International Journal of Epidemiology**, v. 39, n. 1, p. 97–106, fev. 2010.

GARRISON, R. J. et al. Incidence and precursors of hypertension in young adults: The Framingham offspring study. **Preventive Medicine**, v. 16, n. 2, p. 235–251, 1987.

GOLDBERGER, A. L. Non-linear dynamics for clinicians: Chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. **Lancet**, v. 347, n. 9011, p. 1312–1314, 1996.

GORMAN, D. M. et al. Agent-based modeling of drinking behavior: a preliminary model and potential applications to theory and practice. **American Journal of Public Health**, v. 96, n. 11, p. 2055–60, nov. 2006.

GRASSI, G. et al. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. **Circulation**, v. 90, n. 1, p. 248–253, 1994.

GRIMM, V. et al. A standard protocol for describing individual-based and agent-based models. **Ecological Modelling**, v. 198, n. 1–2, p. 115–126, 2006.

GRIMM, V. et al. The ODD protocol: A review and first update. **Ecological Modelling**, v. 221, n. 23, p. 2760–2768, 2010.

HALIMI, J.-M. et al. The risk of hypertension in men: direct and indirect effects of chronic smoking. **Journal of Hypertension**, v. 20, n. 2, p. 187–193, 2002.

HAMMOND, R. A. Complex systems modeling for obesity research. **Preventing Chronic Disease**, v. 6, n. 3, p. A97, 2009.

HIGGINS, M. et al. Hazards of Obesity-the Framing ham Experience. **Acta med.**

scand. Suppl., v. 723, n. 3, p. 23–36, 1988.

HIRSCH, G. et al. Using simulation to compare 4 categories of intervention for reducing cardiovascular disease risks. **American Journal of Public Health**, v. 104, n. 7, p. 1187–1195, jul. 2014.

HOANG, V. P. et al. A systematic review of modelling approaches in economic evaluations of health interventions for drug and alcohol problems. **BMC Health Services Research**, v. 16, n. 1, p. 127, 2016.

HOMER, J. et al. Using simulation to compare established and emerging interventions to reduce cardiovascular disease risk in the United States. **Preventive Chronic Disease**, v. 11, n. November, p. E195, 2014.

HOMER, J. B.; HIRSCH, G. B. System dynamics modeling for public health: Background and opportunities. **American Journal of Public Health**, v. 96, n. 3, p. 452–458, 2006.

HOOGENVEEN, R. T. et al. Dynamic effects of smoking cessation on disease incidence, mortality and quality of life: The role of time since cessation. **Cost effectiveness and resource allocation : C/E**, v. 6, p. 1, 2008.

HUGHES, T. Research in Managed Care Outcomes research in disease prevention and management. **Journal of Managed Care Pharmacy**, v. 2, n. 3, p. 214–222, 1996.

IMAMURA, H. et al. Relationship of cigarette smoking to blood pressure and serum lipids and lipoproteins in men. **Clinical And Experimental Pharmacology And Physiology**, v. 23, n. 5, p. 397–402, 1996.

INTERSALT COOPERATIVE RESEARCH GROU. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. **British Medical Journal**, v. 297, n. 6644, p. 319–328, 1988.

ISERN, D.; SÁNCHEZ, D.; MORENO, A. Agents applied in health care: A review. **International Journal of Medical Informatics**, v. 79, n. 3, p. 145–166, mar. 2010.

JONES, A. P. et al. Understanding diabetes population dynamics through simulation modeling and experimentation. **American Journal of Public Health**, v. 96, n. 3, p. 488–494, 2006.

JUN, J. B.; JACOBSON, S. H.; SWISHER, J. R. Application of discrete-event simulation in health care clinics : A survey. **Journal of the Operational Research Society**, v. 50, p. 109–123, 1999.

KANNEL, W. B. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. **Journal of Human Hypertension**, v. 20, n. 7–8, p. 795–796, 2000.

KAPLAN, G. A. What's wrong with social epidemiology, and how can we make it better? **Epidemiologic Reviews**, v. 26, n. 7, p. 124–135, 2004.

KARANFIL, Ö. et al. A Multi-scale Paradigm to Design Obesity Policy: Exploring the Integration of Individual- Based Modeling and System Dynamics . **Proceedings of the 29th International Conference of the System Dynamics Society**, p. 1–25, 2011.

KATSALIAKI, K.; MUSTAFEE, N.; TAYLOR, S. J. E. Profiling literature in healthcare simulation. v. 0, n. 0, p. 1–16, 2010.

LAGERGREN, M. What is the role and contribution of models to management and research in the health services? A view from Europe. **European Journal of Operational Research**, v. 105, n. 2, p. 257–266, 1 mar. 1998.

LASZLO, A.; KRIPPNER, S. Systems Theories: Their Origins, Foundations, and Development. **Systems Theories and A Priori Aspects of Perception.**, p. 47–74, 1998.

LAWES, C. et al. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part 1: estimates of blood pressure levels. **Journal of hypertension**, v. 24, n. 3, p. 413–22, 2006.

LEITER, L. A et al. Recommendations on obesity and weight loss. **Canadian Medical Association journal**, v. 160, n. 9 Suppl, p. S7-12, 1999.

LEVY, D. et al. Italy SimSmoke: the effect of tobacco control policies on smoking

prevalence and smoking attributable deaths in Italy. **BMC Public Health**, v. 12, p. 709, 2012a.

LEVY, D. et al. The potential effects of tobacco control in China: projections from the China SimSmoke simulation model. **British Medical Journal**, v. 348, p. g1134–g1134, jan. 2014.

LEVY, D. T. et al. The Healthy People 2010 smoking prevalence and tobacco control objectives: results from the SimSmoke tobacco control policy simulation model (United States). **Cancer Causes & Control**, v. 16, n. 4, p. 359–371, 1 maio 2005a.

LEVY, D. T. et al. Increasing taxes to reduce smoking prevalence and smoking attributable mortality in Taiwan: results from a tobacco policy simulation model. **Tob Control**, v. 14 Suppl 1, p. i45-50, jun. 2005b.

LEVY, D. T. et al. Recent trends in smoking and the role of public policies: results from the SimSmoke tobacco control policy simulation model. **Addiction**, v. 100, n. 10, p. 1526–1536, out. 2005c.

LEVY, D. T. et al. The role of public policies in reducing smoking and deaths caused by smoking in Vietnam: results from the Vietnam tobacco policy simulation model. **Social Science & Medicine**, v. 62, n. 7, p. 1819–1830, abr. 2006.

LEVY, D. T. et al. The role of public policies in reducing smoking prevalence and deaths caused by smoking in Arizona: results from the Arizona tobacco policy simulation model. **Journal of Public Health Management and Practice**, v. 13, n. 1, p. 59–67, 2007a.

LEVY, D. T. et al. The role of public policies in reducing smoking prevalence in California: Results from the California Tobacco Policy Simulation Model. **Health Policy**, v. 82, n. 2, p. 167–185, jul. 2007b.

LEVY, D. T. et al. The Kentucky SimSmoke tobacco policy simulation model: reaching Healthy People 2010 goals through policy change. **South Medicine Journal**, v. 101, n. 5, p. 503–507, 2008a.

LEVY, D. T. et al. The role of tobacco control policies in reducing smoking and

deaths in a middle income nation: results from the Thailand SimSmoke simulation model. **Tobacco control**, v. 17, n. 1, p. 53–59, fev. 2008b.

LEVY, D. T. et al. The role of tobacco control policies in reducing smoking and deaths caused by smoking in an Eastern European nation: results from the Albania SimSmoke simulation model. **Central European Journal of Public Health**, v. 16, n. 4, p. 189–198, dez. 2008c.

LEVY, D. T. et al. Reaching Healthy People 2010 by 2013: A SimSmoke simulation. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 38, n. 3 Suppl, p. S373-81, mar. 2010a.

LEVY, D. T. et al. Exploring scenarios to dramatically reduce smoking prevalence: a simulation model of the three-part cessation process. **American Journal of Public Health**, v. 100, n. 7, p. 1253–1259, jul. 2010b.

LEVY, D. T. et al. SimSmoke model evaluation of the effect of tobacco control policies in Korea: the unknown success story. **American Journal of Public Health**, v. 100, n. 7, p. 1267–1273, jul. 2010c.

LEVY, D. T. et al. Modeling the future effects of a menthol ban on smoking prevalence and smoking-attributable deaths in the United States. **American Journal of Public Health**, v. 101, n. 7, p. 1236–1240, 2011.

LEVY, D. T. et al. SimSmokeFinn: how far can tobacco control policies move Finland toward tobacco-free 2040 goals? **Scandinavian Journal of Public Health**, v. 40, n. 6, p. 544–552, ago. 2012b.

LEVY, D. T. et al. The role of public policies in reducing smoking: the Minnesota SimSmoke tobacco policy model. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 43, n. 5 Suppl 3, p. S179-86, nov. 2012c.

LEVY, D. T. et al. Germany SimSmoke: the effect of tobacco control policies on future smoking prevalence and smoking-attributable deaths in Germany. **Nicotine Tobacco Research**, v. 15, n. 2, p. 465–473, 2013.

LEVY, D. T.; CURRIE, L.; CLANCY, L. Tobacco control policy in the UK: blueprint for

the rest of Europe? **European Journal of Public Health**, v. 23, n. 2, p. 201–206, abr. 2013.

LEVY, D. T.; DE ALMEIDA, L. M.; SZKLO, A. The Brazil SimSmoke policy simulation model: the effect of strong tobacco control policies on smoking prevalence and smoking-attributable deaths in a middle income nation. **PLoS medicine**, v. 9, n. 11, p. e1001336, jan. 2012.

LHACHIMI, S. K. et al. DYNAMO-HIA--a Dynamic Modeling tool for generic Health Impact Assessments. **PLoS One**, v. 7, n. 5, p. e33317–e33317, 2012.

LI, Y. et al. Using systems science for population health management in primary care. **Journal of Primary Care & Community Health**, v. 5, n. 4, p. 242–246, 2014.

LI, Y. et al. Advancing the Use of Evidence-Based Decision-Making in Local Health Departments With Systems Science Methodologies. **American Journal of Public Health**, v. 105, p. e1–e6, 2015.

LIEW, D. et al. A model for undertaking effectiveness and cost-effectiveness analyses of primary preventive strategies in cardiovascular disease. **European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation**, v. 13, n. 4, p. 515–522, ago. 2006.

LUEPKER, R. V. Cardiovascular Disease: Rise, Fall, and Future Prospects. **Annual Review of Public Health**, v. 32, n. 1, p. 1–3, 2011.

LUFT, F. C. Preparation for hypertension specialists: Genomics reveals the pathogenesis of hypertension. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 8, n. 8, p. 607–611, 2014.

LUKE, D.; STAMATAKIS, K. Systems science methods in public health: dynamics, networks, and agents. **Annual Review of Public Health**, n. 137, p. 357–376, 2012.

MACAL, C. M.; NORTH, M. Introductory Tutorial: Agent-Based Modeling and Simulation. **Proceedings of the 2014 Winter Simulation Conference**, p. 6–20, 2014.

MACAL, C. M.; NORTH, M. J. Tutorial on agent-based modelling and simulation.

Journal of Simulation, v. 4, n. 3, p. 151–162, 2010.

MACMAHON, S. et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies. **The Lancet**, v. 373, n. 9669, p. 1083–1096, 2009.

MAGLIO, P. P.; MABRY, P. L. Agent-based models and systems science approaches to public health. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 40, n. 3, p. 392–394, 2011.

MANCIA, G. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **European Heart Journal**, v. 34, n. 28, p. 2159–2219, 2013.

MANCIA, G.; GRASSI, G.; REDON, J. Manual of hypertension of the European Society of Hypertension. 2014.

MARSHALL, B. D. L.; GALEA, S. Formalizing the Role of Agent-Based Modeling in Causal Inference and Epidemiology. **American Journal of Epidemiology**, v. 181, n. 2, p. 92–99, 2014.

MAYORGA, M. E.; WHEELER, S. B. **A Discrete Event Simulation Model to Estimate Population Level Health and Economic Impacts of Smoking Cessation Intervention**. Winter Simulation Conference. **Anais...**2014

MIELCZAREK, B.; UZIALKO-MYDLIKOWSKA, J. Application of computer simulation modeling in the health care sector: a survey. **Simulation**, v. 88, n. 2, p. 197–216, 2012.

MILLER, W. C.; KOCEJA, D. M.; HAMILTON, E. J. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. **International Journal of Obesity**, v. 21, n. 10, p. 941–947, 1997.

MILSTEIN, B. et al. Charting plausible futures for diabetes prevalence in the United States: a role for system dynamics simulation modeling. **Preventive Chronic Disease**, v. 4, n. 3, p. A52–A52, 2007.

- MORAN, A. et al. The future impact of population growth and aging on coronary heart disease in China: projections from the Coronary Heart Disease Policy Model-China. **BMC public health**, v. 8, p. 394, 2008.
- NAGELHOUT, G. E. et al. The effect of tobacco control policies on smoking prevalence and smoking-attributable deaths. Findings from the Netherlands SimSmoke Tobacco Control Policy Simulation Model. **Addiction**, v. 107, n. 2, p. 407–416, fev. 2012.
- NAVAR, L. G. Physiology: hemodynamics, endothelial function, renin–angiotensin–aldosterone system, sympathetic nervous system. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 8, n. 7, p. 519–524, 2014.
- NEAR, A. M. et al. Sweden SimSmoke: the effect of tobacco control policies on smoking and snus prevalence and attributable deaths. **European journal of public health**, v. 24, n. 3, p. 451–458, jun. 2013.
- NESS, R.; KOOPMAN, J.; ROBERTS, M. Causal system modeling in chronic disease epidemiology: a proposal. **Annals of Epidemiology**, v. 17, n. 7, p. 564–568, 2007.
- NIANOGO, R. A.; ARAH, O. A. Agent-based modeling of noncommunicable diseases: A systematic review. **American Journal of Public Health**, v. 105, n. 3, p. e20–e31, 2015.
- NIGEL, G.; TROITZSCH, K. G. **Simulation for the Social Scientist**. Second ed. Berkshire: Open University Press, 2001.
- NISKANEN, L. et al. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension. **Hypertension**, v. 44, n. 6, p. 859–865, 2004.
- ODDEN, M. C. et al. The Impact of the Aging Population on Coronary Heart Disease in the U.S. **American Journal of Medicine**, v. 124, n. 9, p. 827–833, 2011.
- OKUBO, Y. et al. An association between smoking habits and blood pressure in normotensive Japanese men: A 5-year follow-up study. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 73, n. 2, p. 167–174, 2004.
- ORR, M. G. et al. Reducing racial disparities in obesity: Simulating the effects of

improved education and social network influence on diet behavior. **Annals of Epidemiology**, v. 24, n. 8, p. 563–569, 2014.

ORR, M. G.; KAPLAN, G. A.; GALEA, S. Neighbourhood food, physical activity, and educational environments and black/white disparities in obesity: a complex systems simulation analysis. **Journal of Epidemiology and Community Health**, p. 1–6, 2016.

PARIKH, N. I. et al. A Risk Score for Predicting Near-Term Incidence of Hypertension: The Framingham Heart Study. **Annals of Internal Medicine**, v. 148, n. 2, p. 102–111, 2008.

PEARCE, N.; MERLETTI, F. Complexity, simplicity, and epidemiology. **International Journal of Epidemiology**, v. 35, n. 3, p. 515–519, 2006.

PLSEK, P. Complexity and the Adoption of Innovation in Health Care. **National Institute for Healthcare Management Foundation and National Committee for Quality in Health Care**, 2003.

PRONK, N. P. Designing and evaluating health promotion programs: Simple rules for a complex issue. **Disease Management Health Outcomes**, v. 11, n. 3, p. 149–157, 2003.

R CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing** Vienna, Austria R Foundation for Statistical Computing, , 2016. Disponível em: <<https://www.r-project.org/>>

RADOVANOVIC, C. A. T. et al. Arterial Hypertension and other risk factors associated with cardiovascular diseases among adults. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 22, n. 4, p. 547–553, 2014.

RAILSBACK, S. F.; GRIMM, V. Agent-Based and Individual-Based Modeling: A Practical Introduction. In: **Models, Agent-based models and the modeling cycle**. Princeton: Princeton University Press, 2012. p. 3–12.

REBBECK, T. R.; TURNER, S. T.; SING, C. F. Probability of having hypertension: Effects of sex, history of hypertension in parents, and other risk factors. **Journal of**

Clinical Epidemiology, v. 49, n. 7, p. 727–734, 1996.

REVIEW, H. On genes, individuals, society, and epidemiology. **American Journal of Epidemiology**, v. 148, n. 11, p. 1027–1032, 1998.

RODRIGO, R.; GONZÁLEZ, J.; PAOLETTO, F. The Role of oxidative Stress in the Pathophysiology of Hypertension. **Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension**, v. 34, n. 4, p. 431–440, 2011.

ROSENDORFF, C. et al. Treatment of Hypertension in Patients With Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. **Hypertension**, v. 65, n. 6, p. 1372–1407, 2015.

SABBAHI, A. et al. Exercise and Hypertension: Uncovering the Mechanisms of Vascular Control. **Progress in Cardiovascular Diseases**, p. 1–9, 2016.

SABOUNCHI, N. S. et al. A Novel System Dynamics Model of Female Obesity and Fertility. **American Journal of Public Health**, v. 104, n. 7, p. 1240–1246, jul. 2014.

SACKS, F. M. et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. **The New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 1, p. 3–10, 2001.

SATO, R. C.; ZOUAIN, D. M. Modelos de Markov aplicados a saúde. **Einstein**, v. 8, n. 3 Pt 1, p. 376–379, 2010.

SHIHAB, H. M. et al. Body Mass Index and Risk of Incident Hypertension over the Life Course: The Johns Hopkins Precursors Study. **Circulation**, v. 126, n. 25, p. 2983–2989, 2012.

SIEBERS, P. O. et al. Discrete-event simulation is dead, long live agent-based simulation! **Journal of Simulation**, v. 4, n. 3, p. 204–210, 2010.

SOERJOMATARAM, I. et al. Impact of a smoking and alcohol intervention programme on lung and breast cancer incidence in Denmark: An example of dynamic modelling with Prevent. **European Journal of Cancer**, v. 46, n. 14, p.

2617–2624, set. 2010.

SOERJOMATARAM, I. et al. Reducing inequalities in lung cancer incidence through smoking policies. **Lung cancer**, v. 73, n. 3, p. 268–73, set. 2011.

SPEYBROECK, N. et al. Simulation models for socioeconomic inequalities in health: a systematic review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 10, n. 11, p. 5750–5780, dez. 2013.

STANDFIELD, L.; COMANS, T.; SCUFFHAM, P. Markov Modeling and Discrete Event Simulation in Health Care: a Systematic Comparison. **International Journal of Technology Assessment in Health**, v. 30, n. 2, p. 165–172, 2014.

TENGS, T. O. et al. Federal Policy Mandating Safer Cigarettes: A Hypothetical Simulation of the Anticipated Population Health Gains or Losses. **Journal of Policy Analysis and Management**, v. 23, n. 4, p. 857–872, 1 out. 2004.

TOBIAS, M. I.; CAVANA, R. Y.; BLOOMFIELD, A. Application of a system dynamics model to inform investment in smoking cessation services in New Zealand. **American Journal of Public Health**, v. 100, n. 7, p. 1274–1281, jul. 2010.

TOZAWA, M. et al. **Family history of hypertension and blood pressure in a screened cohort. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension**, 2001.

UNAL, B.; CAPEWELL, S.; CRITCHLEY, J. A. Coronary heart disease policy models: a systematic review. **BMC Public Health**, v. 6, p. 213, 2006.

VAN DER SANDE, M. A. et al. Family history: an opportunity for early interventions and improved control of hypertension, obesity and diabetes. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 79, n. 4, p. 321–8, 2001.

VAN KEMPEN, B. J. H. et al. Validation of a model to investigate the effects of modifying cardiovascular disease (CVD) risk factors on the burden of CVD: the rotterdam ischemic heart disease and stroke computer simulation (RISC) model. **BMC Med**, v. 10, p. 158, 2012.

VASAN, R. S. et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-

hypertensive participants in the Framingham Heart Study : a cohort study. **The Lancet**, v. 358, p. 1682–1686, 2001.

WARBURTON, D. E. et al. A systematic review of the evidence for Canada's Physical Activity Guidelines for Adults. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 7, p. 39, 2010.

WHALEY-CONNELL, A.; SOWERS, J. R. Basic science: Pathophysiology: the CardioRenal metabolic syndrome. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 8, n. 8, p. 604–606, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Health Risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks**, 2009. Disponível em: <http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **High blood pressure - Country experiences and effective interventions utilized across the European Region**, 2013a. Disponível em: <<http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cardiovascular-diseases/publications/2013/high-blood-pressure-country-experiences-and-effective-interventions-utilized-across-the-european-region>>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020.**, 2013b. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Status Report on Noncommunicable Diseases**, 2014. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf>

YANG, Y. et al. A spatial agent-based model for the simulation of adults' daily walking within a city. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 40, n. 3, p. 353–361, mar. 2011.

ZHANG, D. et al. Impact of different policies on unhealthy dietary behaviors in an urban adult population: an agent-based simulation model. **American Journal of**

Public Health, v. 104, n. 7, p. 1217–1222, jul. 2014.

ZHANG, H. et al. Progression to hypertension in the non-hypertensive participants in the Flemish Study on Environment, Genes and Health Outcomes. **Journal of Hypertension**, v. 24, n. 9, p. 1719–27, 2006.

ZHU, W. et al. Agent-based modeling of physical activity behavior and environmental correlations: an introduction and illustration. **Journal of Physical Activity & Health**, v. 10, n. 3, p. 309–322, mar. 2013.

APÊNDICE A - Código fonte do modelo

Funções para gerar a população:

```
# funções para abm
require(MASS)
#Idade
gera_idade=function(fxetaria,limites)
{
  li=sapply(fxetaria,function(x)limites$li[limites$FE==x])
  ls=sapply(fxetaria,function(x)limites$ls[limites$FE==x])
  #idade=mapply(function(x1,x2)sample(seq(x1,x2),1,replace=TRUE),li,ls)
  idade=floor(runif(length(fxetaria),li,ls))
}
#IMC
gera_imccat=function(fxetaria,sexo,probs,peso=NULL)
{
  do_draw=function(x,probs,peso)
  {
# fxetaria : 1 e sexo : 2
if(!is.null(peso))
pr=probs[probs$FE==x['fxetaria'] & probs$sexo==x['sexo'],3:5]*peso[x['sexo'],x['fxetaria']]
else
pr=probs[probs$FE==x['fxetaria'] & probs$sexo==x['sexo'],3:5]
draw=rmultinom(1,1,pr)
imc=c('IMC01','IMC02','IMC03')[which(draw==1)]
return(imc)
  }
vars=data.frame(fxetaria,sexo)
imc_todos=apply(vars,1,do_draw,probs,peso)
return(imc_todos)
}
```

```

#História familiar
gera_histfam=function(id,probs)
{
draw=sample(probs$pais,length(id),replace=TRUE,prob=probs$prob)
return(draw)
}
gera_fxetaria_sexo=function(id,probs)
{
draw=sample(probs$ident,length(id),replace=TRUE,prob=probs$prop)
sexo=substring(draw,1,1)
fxetaria=substring(draw,3,6)
return(data.frame(fxetaria,sexo))
}
gera_imc=function(imccat,limites)
{
li=sapply(imccat,function(x)limites$li[limites$imc==x])
ls=sapply(imccat,function(x)limites$ls[limites$imc==x])
imc=runif(length(imccat),li,ls)
}
#Fumantes
gera_fumante=function(fxetaria,sexo,probs,peso=NULL)
{
do_draw=function(x,probs,peso)
{
# fxetaria : 1 e sexo : 2
if(!is.null(peso))
probs=probs*peso
pr=probs[x['sexo'],x['fxetaria']]
fuma=rbinom(1,1,pr)
return(fuma)
}
}

```

```

    }
vars=data.frame(fxetaria,sexo)
fuma_todos=apply(vars,1,do_draw,probs,peso)
return(fuma_todos)
}
#Níveis pressóricos
gera_np=function(fxetaria,sexo,np,corsd=0.75)
{
  do_draw=function(x,np,corsd)
  {
    # fxetaria : 1 e sexo : 2
    m=unlist(np[np$FE==x['fxetaria'] & np$sexo==x['sexo'],c('pas','pad')])
    dp=unlist(np[np$FE==x['fxetaria'] & np$sexo==x['sexo'],c('dp_pas','dp_pad')])
    covsd=dp[1]*dp[2]*corsd
    s=matrix(c(dp[1]^2,covsd,covsd,dp[2]^2),nrow=2,ncol=2,byrow=TRUE)
    pressao=mvrnorm(1,m,s)
    return(pressao)
  }
vars=data.frame(fxetaria,sexo)
pressao_todos=t(apply(vars,1,do_draw,np,corsd))
has=ifelse(pressao_todos[,1]>=140 | pressao_todos[,2]>=90,9,0) # código 9 para hipertensos
na geração da população
return(data.frame(pressao_todos,has))
}
gera_id=function(n)
{
  id=seq(1,n)
  return(id)
}
#Criando a população:

```

```

#Carrega as funções
#Carrega as tabelas com os dados da população
N=10000
id=gera_id(N)
# variáveis brutas
fe_sx=gera_fxetaria_sexo(id,pop_sexo_idade)
fxetaria=fe_sx$fxetaria
sexo=fe_sx$sexo
idade=gera_idade(fxetaria,idade_limites)
# pesos amostrais - manter proporções entre estratos
peso=N/table(sexo,fxetaria)
#histórico familiar
histfam=gera_histfam(id,histfam)
# imc por idade e sexo
imccat=gera_imccat(fxetaria,sexo,sexo_fe_imc_norm,peso)
# converte para numérico
imc=gera_imc(imccat,imc_limites)
# tabagismo por sexo e idade
fumante=gera_fumante(fxetaria,sexo,tabag_sexo_idade,peso)
# pressão arterial
pressao=gera_np(fxetaria,sexo,np_sexo_idade,0.75)
# juntando as variáveis
sexonum=ifelse(sexo=='M',1,2) # substitui sexo por uma variável numérica
gruposis=ifelse(pressao[, 'pas']<120,119,139)
popsim=data.frame(id,sexo=sexonum,idade,imc,fumante,histfam,pressao,grupo=gruposis)
# limpeza
rm(id,sexonum,idade,imc,fumante,histfam,pressao,gruposis,fxetaria,imccat,peso,sexo,N)
rm(fe_sx,idade_limites,imc_limites,np_sexo_idade,pop_sexo_imc,pop_sexo_idade,sexo_fe_i
mc_norm,tabag_sexo_idade)
# salva em arquivo

```

```

# write.csv2(popsim,file='..\tabelas_sim\popsim.csv',row.names=FALSE)
#print('Fim!!!')

# Funções de atualização da simulação
atualiza_agentes=function(x,funcao,...)
# wrapper para apply
{
val= t(apply(x,1,funcao,...))
return(val)
}
sim_atualiza_idade=function(x,probs,idademax)
# "id" "sexo" "idade" "imc" "fumante" "histfam" "pas" "pad" "has" "pas0"
"pad0" "morto" "ativfis" "dieta"
{
  if(x['morto']==0)
  {
    # mata agente
    idade=ifelse(x['idade']>100,100,x['idade'])
    sex=ifelse(x['sexo']==1,'M','F')
    prob=with(probs,probs[idade==idade,sex])
    x['morto']=rbinom(1,1,prob)
    # atualiza idade dos sobreviventes
    if(x['morto']==0)
      x['idade']=x['idade']+1
    if (x['idade']>idademax) # idade máxima
      x['morto']=1
  }
  return(x)
}
sim_atualiza_imc=function(x,coefs)

```

```

{
  # atualiza IMC
  if(x['morto']==0)
  {
    t=x['idade']-18
    betas=with(coefs,coefs[sexo==x['sexo'],c('Beta0','Beta1','Beta2','Beta3')])
    varimc=betas[[2]]+betas[[3]]+betas[[4]]+2*betas[[3]]*t+3*betas[[4]]*t+3*betas[[4]]*t^2
    x['imc']=x['imc']+varimc+rnorm(1,0,abs(varimc))
  }
  return(x)
}

sim_atualiza_np=function(x,coefs)
{
  # atualiza níveis pressóricos
  if(x['morto']==0)
  {
    t=x['idade']-60
    # sistÃ³lica
    beta_sis=with(coefs,coefs[sexo==x['sexo'] & grupo==x['grupo'] &
PA=='SIS',c('Beta1','Beta2')])
    varsis=beta_sis[[1]]+beta_sis[[2]]+2*beta_sis[[2]]*t
    x['pas']=x['pas']+varsis+rnorm(1,0,abs(varsis))
    # diastÃ³lica
    beta_dia=with(coefs,coefs[sexo==x['sexo'] & grupo==x['grupo'] &
PA=='DIA',c('Beta1','Beta2')])
    vardia=beta_dia[[1]]+beta_dia[[2]]+2*beta_dia[[2]]*t
    x['pad']=x['pad']+vardia+rnorm(1,0,abs(vardia))
    x['pad']=ifelse(x['pad']<45,45,x['pad']) # garante que a PAD > 45
  }
  return(x)
}

```

```
sim_atualiza_risco=function(x,imcmin,tempo)
{
  if(x['morto']==0 & x['has']==0 & x['imc'] > imcmin)
  {
    x['risco']=1
  }
  else
  {
    if (x['imc'] < imcmin & x['tdiimc'] > 0 & x['tdiimc'] <= tempo)
    {
      x['risco']=1
      x['tdiimc']=x['tdiimc']+1
    }
    else
    {
      x['risco']=0
      x['tdiimc']=0
    }
  }
  return(x)
}
```

```
sim_gera_selecao=function(id,risco,meta)
{
  nr=sum(risco)
  nsel=round(nr*meta,0)
  idrisco=id[risco==1]
  sel=sample(idrisco,nsel)
  return(sel)
}
```

```

sim_atualiza_intervencao=function(x,pars,sel,probaf,probdieta,imcmin,t0,tini,tfim,wearoff)
{
  if((x['id'] %in% sel) & (t0>=tini) & (t0<=tfim))
  {
    # decide AF
    if(x['ativfis']==0)
    {
      x['ativfis']=rbinom(1,1,probaf)
    }
    else
    {
      x['ativfis']=rbinom(1,1,2*probaf)
    }

    # decide dieta
    if(x['dieta']==0)
    {
      x['dieta']=rbinom(1,1,probdieta)
    }
    else
    {
      x['dieta']=rbinom(1,1,2*probdieta)
    }

    # 2 semestres?
    aftodoano=rbinom(1,1,0.5)
    dtodoano=rbinom(1,1,0.5)

    # atualização do IMC
    if(x['ativfis']==1 & x['dieta']==1)

```

```

    {

red=rnorm(1,pars[pars['interv']=='D+AF','media'],pars[pars[pars['interv']=='D+AF','dp']])

red2=rnorm(1,pars[pars['interv']=='D+AF','media'],pars[pars[pars['interv']=='D+AF','dp']])*
aftodoano*dtodoano

x['imc']=x['imc']-red-red2
x['ured']=red+red2

}
else if(x['ativfis']==1 & x['dieta']==0)
{

red=rnorm(1,pars[pars['interv']=='AF','media'],pars[pars[pars['interv']=='AF','dp']])

red2=rnorm(1,pars[pars['interv']=='AF','media'],pars[pars[pars['interv']=='AF','dp']])*aftodo
ano

x['imc']=x['imc']-red-red2
x['ured']=red+red2

}
else if(x['ativfis']==0 & x['dieta']==1)
{

red=rnorm(1,pars[pars['interv']=='D','media'],pars[pars[pars['interv']=='D','dp']])

red2=rnorm(1,pars[pars['interv']=='D','media'],pars[pars[pars['interv']=='D','dp']])*dtodoano

x['imc']=x['imc']-red-red2
x['ured']=red+red2

}
else
{

if (x['tdi']>0 & x['tdi']<=wearoff)
{

x['imc']=x['imc0']-x['ured']/x['tdi']

```

```

        x['tdi']=x['tdi']+1
    }

    if (x['tdi']>wearoff)
    {
        x['tdi']=0
    }
}

if(x['ativfis']==1 | x['dieta']==1)
{
    x['cont']=x['cont']+1
    if (x['imc'] < imcmin & x['tdiimc']==0)
    {
        x['tdiimc']=1
    }

    x['tdi']=1

    if (x['tdi']==1)
    {
        x['imc0']=x['imc']
    }
}
}
return(x)
}
sim_atualiza_has=function(x)
{
    # atualiza níveis pressóricos

```

```
if(x['morto']==0 & x['has']==0)
{
  # define as variáveis
  sex=ifelse(x['sexo']==2,1,0)
  hf=ifelse(x['histfam']==0,0,1)
  # calcula o modelo
  eta=22.94954-0.15641*x['idade'] -0.20293*sex -0.19073*x['fumante'] -
0.16612*hf -0.03388*x['imc'] -0.05933*x['pas'] -0.128468*x['pad']
+0.001624*x['pad']*x['idade']
  # calcula probabilidade de HAS
  prob=1-exp(-exp((log(1)-eta)/0.87692))
  # draw
  x['has']=rbinom(1,1,prob)
}
return(x)
```

APÊNDICE B – Atributos da população

SEXO	% da população					
	FE01	FE02	FE03	FE04	FE05	FE06
F	0,054	0,111	0,112	0,113	0,088	0,030
M	0,047	0,117	0,113	0,107	0,082	0,026

TABAGISMO	FE01	FE02	FE03	FE04	FE05	FE06
F	0,014	0,032	0,028	0,033	0,019	0,003
M	0,013	0,037	0,038	0,034	0,021	0,004

Categoria de IMC	FE01	FE02	FE03	FE04	FE05	FE06
IMC01	0,682	0,519	0,499	0,465	0,399	0,453
IMC02	0,244	0,347	0,37	0,326	0,427	0,413
IMC03	0,074	0,134	0,131	0,21	0,174	0,134

	imc01	imc02	imc03
F	0,310	0,142	0,056
M	0,191	0,215	0,087

sexo	FE	imc01	imc02	imc03
F	FE01	0,422	0,097	0,029
F	FE02	0,321	0,138	0,053
F	FE03	0,309	0,147	0,051
F	FE04	0,288	0,130	0,082
F	FE05	0,247	0,170	0,068
F	FE06	0,280	0,165	0,053
M	FE01	0,260	0,147	0,045
M	FE02	0,198	0,209	0,081
M	FE03	0,190	0,223	0,080
M	FE04	0,177	0,196	0,128
M	FE05	0,152	0,257	0,106
M	FE06	0,173	0,248	0,081

HISTORIA FAMILIAR	%
NO	0,057
1	0,340
2	0,603

sexo	FE	pas	dp	pad	dp
F	FE01	111	11.6	70	8.3
F	FE02	112	12.1	73	9.4
F	FE03	119	16.4	77	10.7
F	FE04	127	18.7	81	11.1
F	FE05	137	20.4	82	11.3
F	FE06	145	23.5	81	11.7
M	FE01	124	13.7	76	8.3
M	FE02	125	13.7	79	9.4
M	FE03	126	14.3	82	10.7
M	FE04	131	18.1	85	11.1
M	FE05	137	18.9	84	11.3
M	FE06	142	22.0	82	11.7

IMC - Índice de massa corpórea; FE - Faixa etária; F - Sexo feminino e M - Sexo masculino; História familiar NO - Nenhum dos pais, 1 - um dos pais e 2 - ambos os pais; pas - pressão arterial sistólica e pad - pressão arterial diastólica; dp - desvio padrão

APÊNDICE C – Tabela de mortalidade

Idade	M	F
Ao nascimento	0,00611882	0,00500711
1	0,00039560	0,00038769
2	0,00029378	0,00023242
3	0,00022497	0,00016904
4	0,00018068	0,00014698
5	0,00016979	0,00013349
6	0,00015947	0,00012321
7	0,00014711	0,00011430
8	0,00012626	0,00010331
9	0,00009941	0,00009070
10	0,00007824	0,00008091
11	0,00008175	0,00008172
12	0,00013137	0,00010195
13	0,00023839	0,00014600
14	0,00038648	0,00020611
15	0,00054387	0,00027352
16	0,00069191	0,00033499
17	0,00083758	0,00038303
18	0,00097508	0,00041149
19	0,00110163	0,00042541
20	0,00123343	0,00043715
21	0,00135399	0,00045207
22	0,00142671	0,00046410
23	0,00143689	0,00047371
24	0,00140128	0,00048198
25	0,00134938	0,00049088
26	0,00130640	0,00050123
27	0,00127414	0,00051299
28	0,00126308	0,00052710
29	0,00127070	0,00054530
30	0,00128737	0,00056982
31	0,00130751	0,00060209
32	0,00134212	0,00064331
33	0,00137421	0,00068807
34	0,00142211	0,00074046
35	0,00147921	0,00079722
36	0,00155442	0,00086254
37	0,00165849	0,00094190

38	0,00179735	0,00103836
39	0,00196550	0,00114927
40	0,00214760	0,00126552
41	0,00233855	0,00138593
42	0,00254731	0,00151777
43	0,00277333	0,00166172
44	0,00301373	0,00181477
45	0,00326197	0,00197651
46	0,00351963	0,00214168
47	0,00379824	0,00230721
48	0,00410819	0,00247506
49	0,00445175	0,00265282
50	0,00482798	0,00284622
51	0,00522430	0,00306203
52	0,00562418	0,00330286
53	0,00600508	0,00356558
54	0,00636743	0,00384444
55	0,00672737	0,00413248
56	0,00711084	0,00443830
57	0,00753850	0,00478402
58	0,00805075	0,00519703
59	0,00866756	0,00569174
60	0,00940452	0,00629234
61	0,01022306	0,00696291
62	0,01106866	0,00763809
63	0,01185891	0,00824665
64	0,01259161	0,00880131
65	0,01336440	0,00939592
70	0,01825000	0,01365000
75	0,02577000	0,02102000
80	0,03257000	0,03017000
85	0,03406000	0,03736000
90	0,02627000	0,03607000
95	0,01262000	0,02312000
100	0,00804000	0,02373000