

SÔBRE O *MODELO CATALÍTICO REVERSÍVEL* APLICADO
AO ESTUDO DA CINÉTICA EPIDEMIOLÓGICA
DA INFEÇÃO CHAGÁSICA ⁽¹⁾

Guilherme Rodrigues da SILVA

SILVA, G. R. da — Sôbre o *modelo catalítico reversível* aplicado ao estudo da cinética epidemiológica da infecção chagásica. *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 3(1):23-29, jun. 1969.

RESUMO — O “*modelo catalítico reversível*” foi aplicado à análise de dados de prevalência da infecção chagásica em população de duas comunidades de Salvador, Bahia, Brasil e, para efeito de comparação, a dados recentemente publicados e referentes à população de uma localidade venezuelana. Apesar dos numerosos pressupostos básicos ao modelo, o mesmo descreve bem a cinética da infecção chagásica nas populações. A força da infecção de 35 contatos anuais efetivos por mil habitantes na localidade rural venezuelana revelou-se de magnitude aproximadamente três vezes maior que a força atuante nos grupos populacionais de Salvador, os quais são constituídos, na sua maioria, de migrantes internos oriundos de áreas endêmicas do Estado da Bahia. Foram apontadas algumas das possíveis aplicações práticas do *modelo catalítico reversível* ao estudo da história natural da doença de Chagas.

I N T R O D U Ç Ã O

À semelhança do fenômeno químico, o qual reflete a interação entre moléculas e sub-moléculas, o fenômeno epidemiológico, particularmente de referência à infecção chagásica, pode ser considerado como o resultado da complexa interação entre o agente infeccioso, o artrópode vetor e os hospedeiros. Os modelos matemáticos determinísticos descritos por MUENCH ² (1959), os *modelos catalíticos*, derivam-se de equações diferenciais aplicadas originalmente do estudo das reações químicas catalíticas ¹.

O presente trabalho consiste na aplicação de uma das curvas catalíticas — *a*

curva catalítica reversível — à análise de dados de prevalência instantânea da infecção chagásica, obtidos em um estudo da história natural da doença de Chagas que está sendo realizado em duas comunidades para-marginais da cidade do Salvador, Bahia ³, e em investigações também em andamento em uma localidade rural da Venezuela ⁴.

RACIONAL DO MODELO CATALÍTICO
REVERSÍVEL

Consideremos uma fração α da população constituída de indivíduos susceptíveis

Recebido para publicação em 21-2-1969.

(1) Do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da USP — São Paulo, Brasil.

e uma fração b de indivíduos infectados. É possível presumir que o tamanho da população a seja uma função do tempo passível de diferenciação $x(t)$ e que o total da fração b , de modo análogo, seja a função diferenciável $y(t)$. As variáveis x e y podem, admitidamente, assumir valores contínuos.

Iniciado o processo de transformação de a em b , à semelhança do processo químico de autocatálise, a transformação de um número crescente de susceptíveis em infectados, em momentos sucessivos, é catalizada pela presença de um número cada vez maior destes na população. No particular da infecção chagásica, bem como em outras situações, é conveniente, esquecer por um momento a influência de outros fatores condicionantes do processo epidemiológico.

O número de novos indivíduos infectados que ocorre no intervalo infinitesimal de tempo $(t, t + \Delta t)$, é $rx y \Delta t$ em que r é a constante do processo, a força média de infecção que atua continuamente sobre a população de susceptíveis.

Admitamos agora que nem toda a população está sujeita à ação da força r de infecção, porém apenas uma fração da mesma que se pode denotar por K , e que ao lado da transformação de indivíduos susceptíveis em infectados ocorra simultaneamente, a reversão de uma determinada fração dos infectados ao estado original ou, alternativamente, que em uma fração dos indivíduos infectados nós deixamos de demonstrar a presença de infecção em um dado momento, na decorrência de falhas dos métodos de diagnóstico utilizados, de características do próprio fenômeno biológico ou por outro motivo qualquer. Neste caso, r passa a representar o efeito da interação de duas forças, as quais atuam sobre a população em ritmos distintos porém constantes — a força a a qual representa o número anual de casos de infecção por unidade da população e a força b , a qual denota a proporção dos casos que, embora portadores de infecção, deixam de ser detectados

na mesma unidade do tempo. Nestas circunstâncias $a = Kr$ e $b = r-a$.

O modelo que à primeira vista melhor se presta à descrição da cinética da infecção chagásica é o expresso pela seguinte equação diferencial³:

$$\begin{aligned} dy/dt &= a-ay-by \\ dy/dt &= a(1-y) -by \end{aligned} \quad (1)$$

em que y é a fração da população na qual se demonstra a presença de infecção no período de tempo t , a é o número anual (ou em outro período de tempo qualquer) de novos casos que ocorrem na população e reflete a força de infecção supostamente constante e b é a proporção anual de casos que deixam de ser detectados pelos métodos utilizados. A solução da equação (1) conduz à seguinte função exponencial:

$$\begin{aligned} y &= \frac{a}{a+b} \left\{ 1 - e^{-(a+b)t} \right\} \\ y &= 0, t = 0 \end{aligned} \quad (2)$$

em que e é a base dos logaritmos naturais e os demais símbolos são como acima definidos.

AJUSTE DO MODELO AOS DADOS DE OBSERVAÇÃO

MUENCH³ (1959) descreve minudentemente a técnica de ajuste da curva descrita pela equação (2) a dados de prevalência obtidos em estudos de campo. As constantes a e b são calculadas pelo método dos momentos e o referido autor³ apresenta um ábaco que simplifica a tarefa.

A Tabela 1 apresenta os dados de prevalência instantânea (razão entre o número de casos e a população em um dado momento) da infecção chagásica, por idade, demonstrada através da fixação de complemento com antígeno específico, em dois grupos populacionais de Salvador, Ba. Estes dados de prevalência foram obtidos como parte de um estudo epidemio-

TABELA 1

Proporções de indivíduos com infecção chagásica, amostras casualizadas de duas áreas restritas de Salvador (prevalências observadas) e ajuste do "modelo catalítico reversível" (esperadas)

Idade (ano)	N.º de indiv.	Proporção de positivos		N.º de positivos (*)	
		Observ.	Esper.	Observ.	Esper.
0- 4	160	0,050	0,027	8	4,3
5- 9	162	0,074	0,071	12	11,5
10-19	215	0,121	0,135	26	29,0
20-29	222	0,189	0,194	42	43,1
30-39	79	0,241	0,259	19	20,5
40-49	52	0,327	0,303	17	15,8
TOTAL	890	0,139	—	124	124,2

(*) $\chi^2 = 3,83$; 5 g.l.; $P > 0,50$

lógico longitudinal em andamento. Os métodos utilizados, bem como as características das áreas e populações estudadas, foram descritos alhures⁵. As prevalências esperadas de acordo com a equação

$$y = \frac{0,011}{0,011 + 0,010} \left\{ 1 - e^{-(0,011 + 0,010)t} \right\} \quad (3)$$

às quais se observam também na Tabela 1, são bem semelhantes, quanto à magnitude, aos valores observados, o que se pode apreciar, nitidamente, na Figura (a). Com efeito, as distribuições por grupos de idade dos números de casos observados e esperados (Tabela 1, 4.ª e 5.ª colunas) são bastantes concordantes. A prova de concordância do ajuste conduz a um valor χ^2 perfeitamente compatível com a hipótese de identidade das duas distribuições (Tabela 1).

Na Tabela 2 reproduzimos dados de prevalência semelhantes, obtidos em distinta região geográfica e recentemente publicados por PUIGBÓ et al.⁴ (1966). Foram utilizados apenas os dados referentes a uma das duas comunidades estudadas pe-

los referidos autores na Venezuela (Belén). As prevalências esperadas, as quais foram obtidas a partir da equação

$$y = \frac{0,035}{0,035 + 0,008} \left\{ 1 - e^{-(0,035 + 0,008)t} \right\} \quad (4)$$

também não diferem significativamente dos valores esperados, quando se apreciam os dados em conjunto. As distribuições por idade, dos números de casos observados e aqueles obtidos a partir da curva catalítica levam-nos à obtenção, na prova de concordância do ajuste, de um valor de χ^2 associado a uma probabilidade maior que 90%. Na Figura (b) todavia, nota-se que as prevalências observadas para os grupos de idade acima dos quarenta anos são um pouco mais baixas que as obtidas pela aplicação do modelo matemático. Talvez, o excesso de cardiopatia crônica entre portadores da infecção nesta faixa de idade^{2, 4, 5} e os maiores índices de letalidade específica por idade, nestes grupos etários², sejam as causas da discordância entre valores teóricos e observados

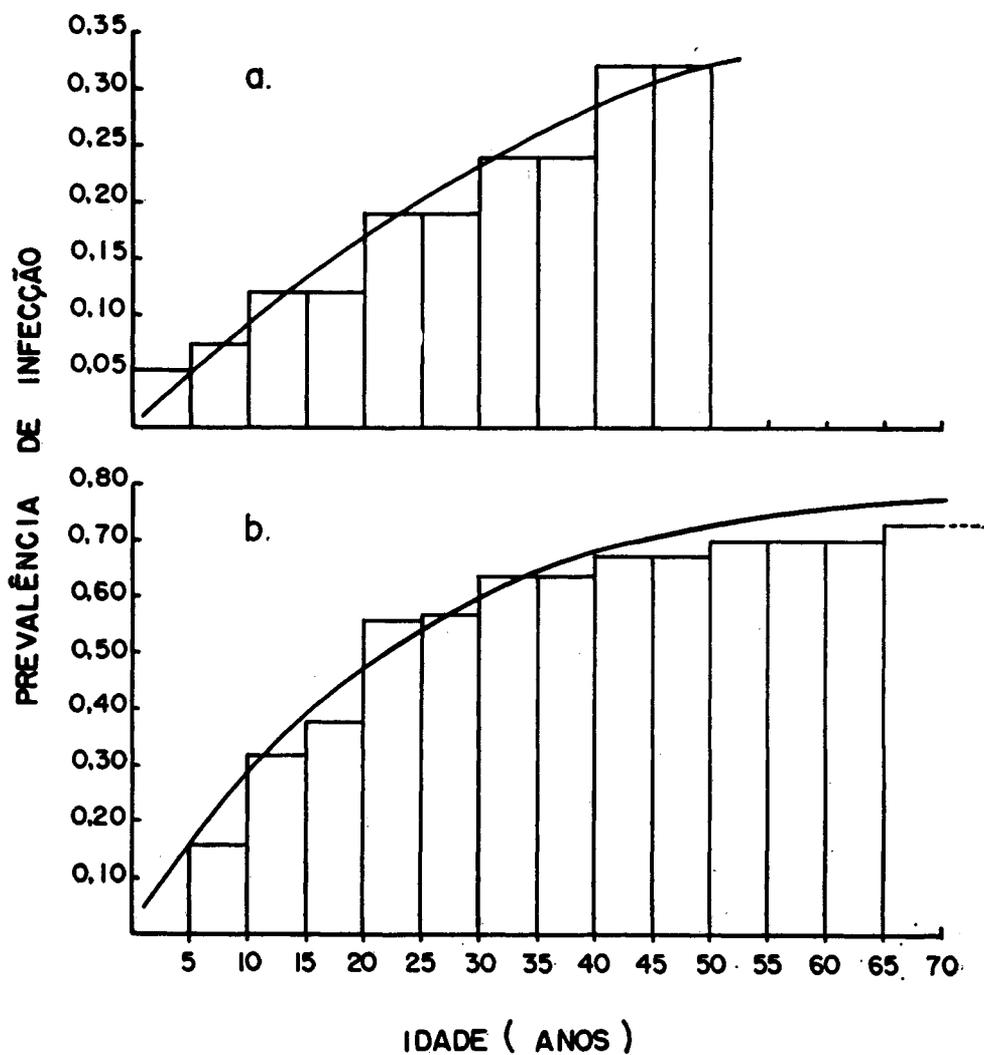


Fig. — Prevalência de infecção chagásica (reações de fixação de complemento positivos), (a) em duas comunidades da Cidade do Salvador, Ba., (b) em uma comunidade rural da Venezuela e ajuste das "curvas catalíticas reversíveis".

nesta porção final da curva. O excesso de mortalidade específica acima dos 40 anos produziria, por assim dizer, uma depleção acentuada de casos de infecção na população. Não se observa, no entanto, o mesmo fenômeno em relação aos dados para os grupos de Salvador, acima apresentados.

DISCUSSÃO

A utilização do modelo catalítico reversível para a descrição da cinética epidemiológica da infecção chagásica (bem como a de qualquer outra doença) implica em admitir certos pressupostos básicos essenciais³. Em primeiro lugar, a situa-

TABELA 2

Proporção de indivíduos com infecção chagásica observada (*) e esperada (modelo catalítico reversível), em uma comunidade rural venezuelana (Belén)

Idade (anos)	N.º de indiv.	Proporção positiva		N.º de positivos (**)	
		Observ.	Esper.	Observ.	Esper.
0-4	—	—	0,084	—	—
5-9	198	0,162	0,228	32	45,1
10-14	225	0,324	0,340	73	76,5
15-19	123	0,382	0,432	47	53,1
20-24	129	0,558	0,507	72	65,4
25-29	106	0,566	0,567	60	60,1
30-39	184	0,644	0,637	119	117,2
40-49	126	0,674	0,700	85	88,2
50-59	70	0,700	0,743	49	52,0
60-64	30	0,700	0,763	21	22,8
65+	19	0,737	0,774	14	14,7
TOTAL	1210	0,473	—	572	—

(*) Fonte: PUIGBÓ *et al.*⁴ (1966)

(**) $\chi^2 = 3,51$; g.l. = 9; $P > 0,90$

ção epidemiológica deve ter permanecido a mesma durante todo o período de tempo equivalente ao intervalo entre as idades do mais jovem e do mais idoso dos indivíduos estudados. Postula-se assim a existência de uma força constante de infecção atuando continuamente sôbre a população, mensurável através dos seus efeitos em termos do número anual de *contatos efetivos*. Na realidade, porém, esta força deve conter numerosas variáveis relacionadas aos diversos elementos do complexo epidemiológico. No caso da doença de Chagas, deve refletir a interação de fatores ligados ao tripanosoma, aos hospedeiros vertebrados, ao hospedeiro humano, e aos transmissores. Contudo a força pressupostamente constante no modelo pode ser considerada como o efeito médio das variáveis em ação. Em segundo lugar, deve a infecção deixar de ser evidenciada em um ritmo anual também constante. Em terceiro lugar as migrações devem ser negligíveis ou se processarem de modo apreciável apenas dentro de ampla região onde

a área estudada, mais restrita em extensão, se insere. Finalmente pressupõe o modelo, que a mortalidade em consequência da doença seja relativamente pequena.

É evidente que alguns destes pressupostos básicos são de difícil manutenção no caso da infecção chagásica. Não obstante, como vimos acima, o modelo catalítico reversível descreve razoavelmente bem a cinética da infecção chagásica na população.

Uma das aplicações práticas do modelo matemático visa permitir a comparação das forças de infecção que atuam entre grupos de áreas distintas ou entre estratos da mesma população, segundo o sexo, idade, ocupação ou outra característica de relêvo.

Na Tabela 3 encontram-se as constantes das curvas aplicadas a dois grupos populacionais de regiões bem distantes e distintas. O ajuste do mesmo modelo aos dados obtidos sugere sem dúvida ser a infecção chagásica processo de natureza idêntica nas duas regiões. No entanto, as

TABELA 3

Constantes das curvas catalíticas ajustadas a dados de prevalência da infecção chagásica em localidade da Venezuela (Belén) e em duas comunidades de Salvador, Ba. (TM + VC)

Constante	Belén (*)	TM + VC
r	0,043	0,022
k	0,820	0,482
a	0,035	0,011
b	0,008	0,010

(*) FONTE: PUIGBÓ⁴ et al. (1966)

fôrças de infecção que atuam nas populações diferem em magnitude. Esta fôrça é de aproximadamente 35 contatos anuais efetivos por 1000 habitantes na localidade rural venezuelana e de 11 por 1000 na população dos dois bairros de Salvador, a qual é constituída, na sua maioria, por migrantes internos, oriundos de regiões do Estado da Bahia próximos da Capital⁵.

O ajuste das curvas matemáticas aos dados de observação sugere que, ao menos em comunidades semelhantes às estudadas, o número de novos casos se acumula progressiva e constantemente com o progredir da idade dos indivíduos expostos ao risco da infecção. De certo modo, estas evidências são incompatíveis com a idéia generalizada de que a primo-infecção chagásica se processa predominantemente nos grupos de baixa idade.

As "constantes de reversão" (*b*) das equações (3) e (4) não são tão fáceis de interpretar, uma vez que devem refletir numerosas causas de transformação das reações positivas em negativas. Os índices anuais médios de 8 por 1000 nas comunidades de Salvador devem ser comparados com cautela, uma vez que a constante *b* está mais sujeita às flutuações casuais de amostragem que a constante *a*, e as amostras por nós estudadas são pe-

quenas. Dentre as possíveis causas destas falhas em detectar os indivíduos infectados, convém considerar determinadas características do método de diagnóstico sorológico utilizado nos inquéritos, particularmente de referência à sua sensibilidade e reprodutibilidade. O sistema imunológico da infecção chagásica, todavia, é peculiar, e pode se responsabilizar por parte, pelo menos, desta reversão de positivo para negativo.

A validade das deduções em epidemiologia depende muito do grau de concordância entre os pressupostos das hipóteses submetidas à análise e à realidade dos fatos. O processo epidemiológico é essencialmente dinâmico e envolve um cem número de variáveis. Os modelos determinísticos pressupõem fôrças constantes, cujas magnitudes são estimadas a partir de pontos fixos. Além disto, estes pontos são examinados retrospectivamente. A despeito de tudo isto, os pressupostos básicos ao modelo catalítico reversível conduzem-nos a um instantâneo dos efeitos da infecção chagásica na população que não parece descrepar da realidade.

SILVA, G. R. da — A study on the epidemiologic cynetics of the human infection by *Trypanosoma cruzi* through the application of the "reversible catalytic model". *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 3(1):23-29, jun. 1969.

SUMMARY — The so called "reversible catalytic model" was applied to the study of certain epidemiological aspects of the human infection by *Trypanosoma cruzi*. The deterministic model was fitted to prevalence data obtained from populations living in two distinct geographical areas in South America. In spite of the numerous assumptions, which are basic to the model, it was shown that, in general, it describes reasonably well the epidemiologic cynetics of Chagas' infection. The force of infection reflected in 35 effective

contacts a year per 1,000 people in a rural area of Venezuela was about three times as large as the force acting upon the population groups living in two small fringe areas of Salvador City, in Brazil. The A. suggests some of the possible further applications of the mathematical model to investigations on the natural history of Chagas' disease.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HITCHCOCK, F. L. & ROBINSON, C. S. — *Differential equations in applied chemistry*. 2nd ed. New York, Wiley, 1930.
2. LARANJA, F. S. et al. — Chagas' disease. A clinical epidemiological and pathological study. *Circulation*, 14:1035-1060, Dec. 1956.
3. MUENCH, H. — *Catalytic models in epidemiology*. Cambridge, Mass., Harvard University Press, 1959.
4. PUIGBÓ, J. J. et al. — Clinical and epidemiological study of chronic heart involvement in Chagas' disease. *Bull. Wld Hlth Org.*, 34:655-669, 1966.
5. SILVA, G. R. da — *Doença de Chagas em duas áreas restritas da Cidade do Salvador, Bahia*. São Paulo, 1965. (Tese — Faculdade de Medicina da USP).