

MODELOS EPIDEMIOMETRICOS EM TUBERCULOSE — DEFINIÇÃO DE “ESTADOS” E RISCO DE INFECÇÃO *

Antonio Ruffino-Netto **

RSPU-B/351

RUFFINO-NETTO, A. *Modelos epidemiométricos em tuberculose — definição de “estados” e risco de infecção.* Rev. Saúde públ., S. Paulo, 11:188-98, 1977.

RESUMO: São definidos “estados” ou delimitados “compartimentos” na história natural da tuberculose. Baseado nas alterações macroscópicas do sistema de compartimentos (copiando raciocínio da termodinâmica) é feita a tentativa de quantificar a dinâmica das mudanças dos “estados”: “virgem de infecção”, “infectados” e “doentes”. Na evidenciação das leis que regem a variação do conteúdo dos compartimentos, é proposto um novo caminho para o cálculo do risco de infecção tuberculosa. São apresentados os esquemas do interrelacionamento entre os “estados”, as equações que regem a dinâmica entre os mesmos e a fórmula que permite o cálculo do risco de infecção.

UNITERMOS: Tuberculose, modelos matemáticos. Tuberculose, risco de infecção. Epidemiologia.

1. INTRODUÇÃO

É possível construir modelos matemáticos para a tuberculose, baseados na situação epidemiológica presente, que poderá prever a tendência a longo prazo de infecção ou da doença. Com auxílio de tais modelos, é possível simular várias situações epidemiológicas e série de intervenções e medir o seu efeito em termos de redução do problema. Poderíamos assim quantificar qualquer resultado esperado das atividades das frentes de prevenção e de diagnóstico. Estes modelos preditivos (previsão epidemiológica) podem, portanto, ajudar administradores em saúde pública com informações sobre a dinâmica do problema da tuberculose.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) ¹⁸ (1973) assinala que se espera que novas pesquisas venham aumentar o conhecimento da dinâmica da tuberculose, esclarecendo parâmetros epidemiológicos, os quais poderão ser utilizados para quantificar a relação entre risco de infecção e risco de desenvolver a doença.

K. Styblo *** comenta que para se estudar a epidemiologia da tuberculose e focar de forma racional o problema da doença, é necessário conhecer o risco de transmissão da infecção tuberculosa de um hospedeiro para outro; tal conhecimento é necessário tanto em países com alta como com baixa prevalência da doença. A *tendên-*

* Trabalho desenvolvido durante estágio na Harvard School of Public Health (USA) com bolsa de pesquisa da FAPESP. Constituiu parte da tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto — USP para o concurso de Livre-Docência, em 1975. Foi apresentado na 28ª Reunião da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC) — Brasília — 1976.

** Do Departamento de Medicina Social da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — Fazenda Monte Alegre — Ribeirão Preto, SP — Brasil.

*** Informe sobre la situación epidemiológica de la tuberculosis en la Republica Argentina, apresentado no Curso de Epidemiologia de la Tuberculosis, realizado em Rosario, de 18 de outubro a 23 de novembro, 1973. Dados inéditos.

cia anual do risco de infecção é ainda mais importante que o nível real deste risco. Estudos realizados em Uganda, Lesotho e em vários outros países do Norte da África revelam que antes que tais países adotassem uma política intensiva de controle da tuberculose, havia pequena tendência descendente do risco, e esta também poderia ser a situação em muitos outros países em desenvolvimento. Talvez esta seja a principal diferença nas modalidades da tuberculose nos países desenvolvidos e nos em via de desenvolvimento, quando não se aplicam medidas específicas de controle. Nos países desenvolvidos parece que o problema da tuberculose vai se eliminando de uma maneira natural em 4 a 5%, anualmente (sem aplicar métodos de controle); nos países em desenvolvimento não há essa tendência da doença eliminar-se por si só.

Assim, o risco de infecção é importante para o planejamento de uma política de controle. Antes de qualquer programa de controle em um país é fundamental determinar o nível da taxa atual de infecção e o que é mais importante, sua tendência. Se a taxa de infecção tuberculosa está diminuindo em 5% ou mais anualmente, deve-se continuar o programa atual de controle; caso contrário, deve-se reconsiderá-lo ou intensificá-lo.

Em vários estudos sobre o risco anual de infecção levados a efeito com a assistência da WHO¹⁵ (1973), foram encontrados 3 tipos principais de situações: em poucos países, tecnicamente avançados, encontrou-se que o risco de infecção caiu abaixo de 0,5% (0,5 por mil) e está caindo mais ou menos 10% por ano. Em outros países onde se verificou o risco de infecção ser significativamente maior, o decréscimo anual foi muito menor, variando entre 2,5 a 7,5%, somente por ano. Em uma terceira categoria de países, onde o risco anual de infecção foi encontrado excedendo 2%, não foi observada variação sobre um período maior que 10 anos.

Na última década, vários métodos para estimar o parâmetro “risco de infecção” têm

surgido, cada um com suas exigências, qualidades, dificuldades e limitações (Narain & col.⁵, 1963; Narain & col.⁶, 1966; Styblo & col.⁸, 1971; Goyet⁴, 1974).

No presente trabalho pretendemos apresentar alguns modelos que tentam definir “estados” dentro da história natural da tuberculose e quantificar a dinâmica do seu relacionamento. Nessa busca do relacionamento dinâmico entre os “estados”, proporemos também um novo caminho para o cálculo do risco de infecção.

2. MODELO

A palavra “estado” entre os vários significados que tem, apresenta aquele que significa modo de ser ou estar, disposição, situação em que se acha uma pessoa ou coisa.

Assim poderíamos entender que todas as pessoas ou coisas se acham sempre em um determinado estado, ou que também estão inseridas num certo estágio, entendendo-se esta última palavra no sentido de época, período ou fase.

Refletindo-se um pouco sobre a natureza de todos os fenômenos biológicos que ocorrem ao nosso redor, perceberemos que todos eles estão orientados sempre no sentido de manter o equilíbrio de um complexo e grande número de estados.

Em alguns destes estados, o nosso conhecimento já permitiu elucidar e evidenciar que leis regem os fenômenos; outros continuam ainda à espera de elucidação.

Sabemos pela termodinâmica que quando se altera o estado de um sistema, a variação que experimenta qualquer função de estado, depende somente dos estados inicial e final do sistema e não da forma que se produz a variação. Exemplo — se comprimíssemos um gás submetido a uma pressão P_1 inicial, para uma pressão P_2 final, a variação total seria dada por

$$\Delta P = P_2 - P_1$$

sendo que qualquer valor de pressão intermediária não teria importância. Geralmente

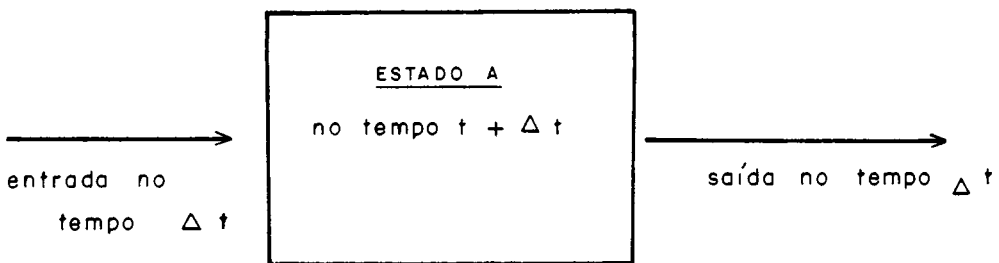
os aparelhos utilizados em termodinâmica, detectam uma propriedade geral produzida pelo comportamento médio de todas as partículas do sistema e estão assim aparelhados com instrumentos de sensibilidade macroscópica, sendo que os detalhes microscópicos fogem do seu terreno.

Tentaremos da mesma forma levar este tipo de raciocínio macroscópico para o campo da biologia, ou mais especificamente

para o terreno da epidemiologia da tuberculose.

Seja um sistema ou um comportamento delimitado, caracterizado pelo estado A, que seja dinâmico no sentido de permitir alterações internas, assim como intercâmbio com outros compartimentos e que estejamos interessados no conteúdo deste estado no intervalo de tempo $t + \Delta t$ (esquema 1).

Esquema 1

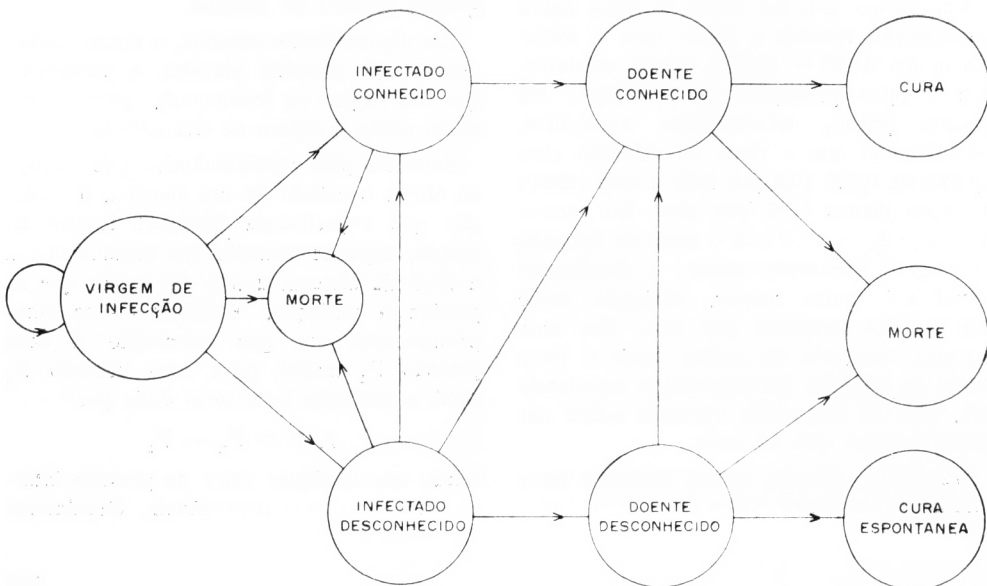


Teremos:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Conteúdo do estado} \\ \text{A no tempo} \\ \text{t + } \Delta \text{ t} \end{array} \right\} = \left\{ \begin{array}{l} \text{Conteúdo no tempo t} \\ \text{+ o que entra no} \\ \text{tempo } \Delta \text{ t + o que} \\ \text{é criado no tempo } \Delta \text{ t} \end{array} \right\} - \left\{ \begin{array}{l} \text{o que sai no tempo} \\ \Delta \text{ t + o que é des-} \\ \text{truído no tempo } \Delta \text{ t.} \end{array} \right\}$$

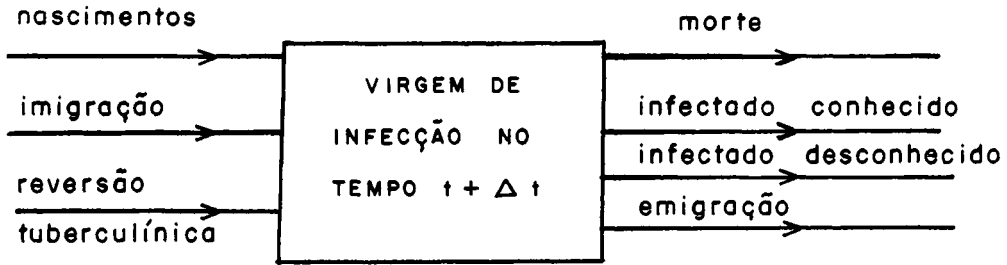
Tomemos o inter-relacionamento entre alguns dos "estados" no caso da tuberculose (esquema 2).

Esquema 2 — Alguns dos estados na história natural da tuberculose



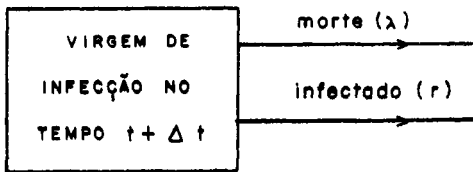
Vejam, a título de exemplo, os fatores que poderiam causar a mudança do conteúdo do estado virgem de infecção no intervalo de tempo $(t + \Delta t)$ (esquema 3).

Esquema 3



A título de simplificação, suponhamos que no compartimento do esquema 3 não esteja ocorrendo nenhuma entrada e apenas as saídas “via morte” ou “infectado conhecido”, isto é, (esquema 4):

Esquema 4



Chamando-se:

$N_{(t)}$ = número de pessoas virgens de infecção no tempo t ;

λ = taxa constante de mortalidade no intervalo Δt ;

r = taxa constante de infecção (risco de infecção) no intervalo Δt ;

$N_{(t + \Delta t)}$ = número de pessoas virgens de infecção no tempo $t + \Delta t$.

Teremos portanto:

$$N_{(t + \Delta t)} = N_{(t)} - N_{(t)} \cdot r \cdot \Delta t - N_{(t)} \cdot \lambda \cdot \Delta t \quad (1)$$

$$N_{(t + \Delta t)} - N_{(t)} = - N_{(t)} \cdot \Delta t (r + \lambda) \quad (2)$$

$$\frac{N_{(t + \Delta t)} - N_{(t)}}{\Delta t} = - N_{(t)} (r + \lambda) \quad (3)$$

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{N_{(t + \Delta t)} - N_{(t)}}{\Delta t} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} - N_{(t)} (r + \lambda) \quad (4)$$

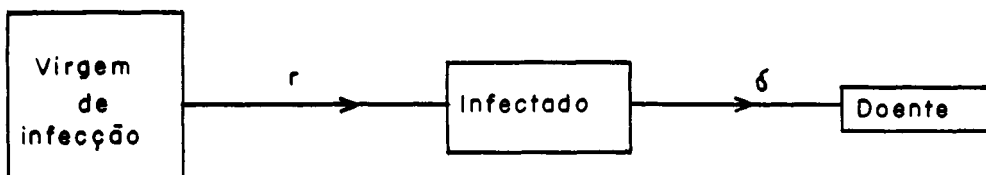
$$\boxed{\frac{d N}{d t} = - N (r + \lambda)} \quad (5)$$

Monta-se assim a equação diferencial (5). A solução desta equação mostrará o valor de N em função de r, λ e do tempo.

Focalizando-se agora o compartimento

que define o estado infectado (do esquema 2), poderíamos de uma forma bem simplificada representá-lo como no esquema seguinte (esquema 5).

Esquema 5



Vejamos as variações ocorridas no estado infectado no tempo $(t + \Delta t)$

Chamando-se:

$I(t)$ = número de pessoas infectadas no tempo $t = 0$

$I(t + \Delta t)$ = número de pessoas infectadas no tempo $(t + \Delta t)$

δ = taxa constante de morbididade no intervalo Δt .

teremos:

$$I(t + \Delta t) = I(t) + N(t) \cdot r \cdot \Delta t - I(t) \cdot \delta \cdot \Delta t \quad (6)$$

$$I(t + \Delta t) - I(t) = \Delta t (N(t) \cdot r - I(t) \cdot \delta) \quad (7)$$

$$\frac{I(t + \Delta t) - I(t)}{\Delta t} = N(t) \cdot r - I(t) \cdot \delta \quad (8)$$

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{I(t + \Delta t) - I(t)}{\Delta t} = \lim_{t \rightarrow 0} N(t) \cdot r - I(t) \cdot \delta \quad (9)$$

$$\frac{dI}{dt} = N \cdot r - I \cdot \delta \quad (10)$$

$$\text{ou } \boxed{\frac{dI}{dt} + I \delta = N r} \quad (11)$$

Monta-se assim a equação diferencial (11) cuja solução evidenciará o valor de I em função de N, r, δ e do tempo.

3. SOLUÇÃO e DISCUSSÃO

A equação (5) trata-se de uma equação diferencial de primeira ordem, linear, de variáveis separáveis, podendo ser colocada sob a forma

$$\frac{dN}{N} = - (r + \lambda) dt \quad (12)$$

cuja solução é imediata através de integração dos dois membros, ou seja, (Ayres Jr. ³, 1966):

$$\int \frac{dN}{N} = - \int (r + \lambda) dt \quad (13)$$

mas $\left| \begin{array}{l} \int \frac{dN}{N} = \ln N + C_1 \\ \int - (r + \lambda) dt = - (r + \lambda) \int dt = - (r + \lambda) t + C_2 \end{array} \right. \quad (14)$

Tem-se

$$\ln N + C_1 = - (r + \lambda) t + C_2 \quad (15)$$

onde C_1 e C_2 são duas constantes de integração que poderiam ser escritas sob a forma

$$\ln N = - (r + \lambda) t + C$$

Lembrando a definição de logaritmo, podemos escrever:

$$N = e^{-t(r + \lambda) + C} = e^C e^{-t(r + \lambda)} \quad (16)$$

Para determinar o valor de C , vamos definir

$$N = N_0 \text{ para } t = 0 \quad (17)$$

Assim

$$N = N_0 = e^C \cdot e^{-0(r + \lambda)} = e^C \cdot e^0 = e^C \cdot 1 = e^C \quad (18)$$

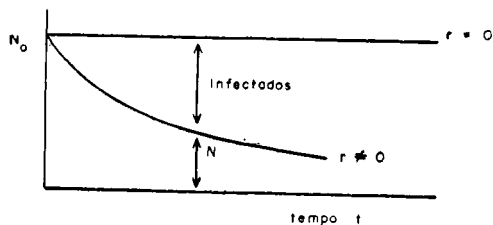
(18) na (16), portanto,

$$N = N_0 e^{-t(r + \lambda)} \quad (19)$$

que é a solução da equação diferencial. Se imaginarmos, por exemplo, o coeficiente de mortalidade igual a zero no intervalo de tempo, isto é, $\lambda = 0$ a (19) fica:

$$N = N_0 e^{-t r} \quad (20)$$

A representação gráfica desta função exponencial será (esquema 6):



Os infectados (I) serão iguais a $N_0 - N$

ou seja

$$I = N_0 - N \quad (21)$$

$$(20) \rightarrow (21) \quad I = N_0 - N_0 e^{-rt} \quad (22)$$

$$I = N_0 \left[1 - e^{-rt} \right] \quad (23)$$

A partir da equação (20) poderemos determinar a taxa de infecção ou o risco de infecção dessa população no intervalo de tempo, ou seja:

$$\frac{N}{N_0} = e^{-rt} \quad (24)$$

tomando-se logaritmo natural dos dois lados tem-se:

$$\ln \frac{N}{N_0} = \ln e^{-rt} \quad \ln \frac{N}{N_0} = -rt \quad (25)$$

pois $\ln e = 1$

Assim

$$r = -\frac{1}{t} \ln \frac{N}{N_0} \quad (26)$$

ou também

$$r = \frac{1}{t} \ln \frac{N_0}{N} \quad (27)$$

que nos fornecerá o risco de infecção.

Mesmo que λ seja diferente de zero, a partir da equação (19) podemos também tirar o valor de r, que será

$$r = \frac{1}{t} \ln \frac{N_0}{N} - \lambda \quad (28)$$

A fórmula (20) é equivalente àquela proposta por Narain & col.⁶ (1966), qual seja:

$$q' = q e^{-rt} \quad (29)$$

onde q e q' são as percentagens de pessoas não infectadas em dois grupos etários consecutivos, r é a taxa anual de infecção e n é o intervalo entre os pontos médios dos

dois grupos etários. Ainda Narain & col.⁵ (1963) propõem outros três métodos para calcular o risco de infecção, quais sejam: “método logarítimo”; “método aproximação binomial” e “método dos mínimos quadrados”.

Focalizando agora o “estado infectado” que é evidenciado no *esquema 5*, chegamos a montar a equação

$$\frac{dl}{dt} + l \delta = Nr \quad (11)$$

que é uma equação linear de primeira ordem, pois é do tipo

$$\frac{dy}{dx} + y p(x) = Q(x) \quad (30)$$

cuja solução será (Ayres Jr., 1966) ¹:

$$y = C. e^{-\int P(x) dx} + e^{-\int P(x) dx} \int e^{\int P(x) dx} Q(x) dx \quad (31)$$

Identificando os termos teremos

$$\left. \begin{aligned} \frac{dy}{dx} &= \frac{dl}{dt} \\ y &= l \\ P(x) &= \delta \\ Q(x) &= Nr \end{aligned} \right\} \quad (32)$$

ou seja, a solução da equação (11) será portanto:

$$l = C. e^{-\int \delta dt} + e^{-\int \delta dt} \int e^{\int \delta dt} Nr dt \quad (33)$$

Sendo:

$$\left. \begin{aligned} N &= N_0 e^{-rt} \\ -\int \delta dt &= -\delta \int dt = -\delta t \end{aligned} \right\} \quad (34)$$

tem-se

$$l = C. e^{-\delta t} + e^{-\delta t} \int e^{\delta t} N_0 r e^{-tr} dt \quad (35)$$

$$l = C. e^{-\delta t} + N_0 r e^{-\delta t} \int e^{t(\delta - r)} dt \quad (36)$$

a solução da integral para os intervalos 0 a t dará

$$l = C e^{-\delta t} + N_0 r e^{-\delta t} \left[\frac{e^{t(\delta - r)} - 1}{(\delta - r)} \right] \quad (37)$$

Para definir a constante C, seja

$l = 0$ para $t = 0$, portanto

$$l = N_0 r e^{-\delta t} \frac{(e^{t(\delta - r)} - 1)}{(\delta - r)} = \frac{N_0 r}{\delta - r} (e^{-tr} - e^{-\delta t}) \quad (38)$$

$$\boxed{l = \frac{N_0 r}{\delta - r} (e^{-tr} - e^{-\delta t})} \quad (39)$$

que é a solução geral da equação que regula o “estado infectado” em função do número de pessoas virgens de infecção, da taxa de infecção r , da taxa de morbididade δ e do tempo.

Observar que se a taxa de morbididade for igual a zero, isto é, $\delta = 0$, a equação (39) ficará

$$I = \frac{N_0}{0-r} (e^{-tr} - e^0) = -N_0 (e^{-tr} - 1) \quad (40)$$

ou seja:

$$I = N_0 (1 - e^{-tr}) \quad (41)$$

sendo a (41) = (23) como já tínhamos mostrado anteriormente.

O modelo como “representação simbólica da vida real” deverá ser o mais simplificado possível para ser tratado de forma lógica. Evidentemente, para ser representativo da vida real, necessita estar ajustado à realidade, ou seja, a distância entre sua previsão e a realidade deverá ser mínima possível; sabemos que nem sempre isto é atingido e antes da aceitação destes modelos é necessário submetê-los a um teste do quanto os mesmos são realmente preditivos. Porém, o esforço gasto na sua montagem é de particular interesse para o epidemiologista, pois, facilita o entendimento da estrutura dos fatores envolvidos na epidemiologia da tuberculose; se associados a modelos de recursos passam a ser extremamente importantes para o administrador em Saúde Pública, permitindo avaliar custo-benefício de programas atualmente aplicados, avaliar tendências do problema a longo prazo.

Nos últimos 15 anos, grande número de autores tem proposto modelos na área de tuberculose, simulando parâmetros, simulando programas, analisando e quantificando os instrumentos de controle da doença, tentando aplicá-los de forma racional (Waalers,¹¹⁻¹⁴, 1965, 1967, 1968, 1970; Waaler & Piot^{16, 17}, 1969, 1970; Waaler &

col.¹⁵, 1962; Trauger⁸, 1964; Veneziano¹⁰, 1964; Brogger², 1965; Piot⁷, 1967; Feldstein & col.³, 1973).

Avaliação da nossa proposição — a equação $q' = qe^{-rn}$ (29) foi utilizada e já testada por Narain e col.⁶ (1966) para estudar a variação do número de pessoas não infectadas e para calcular o risco de infecção em tuberculose. Dada sua semelhança com aquela por nós deduzida $N = N_0 e^{-t(r+\lambda)}$ (19) ou $N = N_0 e^{-rt}$ (20) (embora por caminhos diversos) contribui para nos assegurar que estamos focalizando a variação do estado virgem de infecção através de uma equação adequada.

Quanto à variação do estado infectado, traduzido pela (39) ainda não conseguimos dados reais e diretos para avaliar sua adequação; estamos tentando buscar estes dados de forma indireta para avaliar seu valor preditivo, ficando, portanto, sua apresentação como uma descrição do problema. Posteriormente, assim que testarmos a equação (39) e tivermos confiança em seu poder de previsão, passaremos a focalizar e quantificar outros estados.

RUFFINO-NETTO, A. [*Epidemiometric models in tuberculosis — definition of “states” and risk of infection.*] *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 11:188-98, 1977.

ABSTRACT: *Through a rationale used in thermodynamics some “states” or “compartments” in the natural history of Tuberculosis are defined. Based on macroscopic changes observed in the total system an attempt is made to quantify the dynamics of these changes in the following “states”: “virgin of infection”, “infected” and “sick”. A new way to calculate the risk of becoming infected by Tuberculosis, following the laws which govern the variation of the contents in a system of compartments, is presented. A sketch showing the relationships among the considered “states”, the equations of the dynamics of them and a formula to calculate the risk of infection is also presented.*

UNITERMS: *Tuberculosis, epidemiometric models. Tuberculosis, risk of infection. Epidemiology.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AYRES JR., F. Equações diferenciais. Rio de Janeiro, Ao Livro Técnico, 1966.
2. BROGGER, S. *A model of tuberculosis and of tuberculosis control in a community.* Ginebra, World Health Organization, 1965. (WHO/TB/Technical Information/43).
3. FELDSTEIN, M. S. et al. Resource allocation model for public health planning. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 48 (Suppl.), 1973.
4. GOYET, C. de V. Annual risk of tuberculosis infection in the Transkei. *S. Afr. Med. J.*, 48:957-60, 1974.
5. NARAIN, R. et al. Tuberculosis prevalence survey in Tunkur district. *Indian J. Tuberc.*, 10:85-116, 1963.
6. NARAIN, R. et al. Problems connected with estimating the incidence of tuberculosis infection. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 34:605-22, 1966.
7. PIOT, M. A. *A simulation model of case-finding and treatment in tuberculosis control programmes.* Ginebra, World Health Organization, 1967. (WHO/TB/Technical Information/67. 53).
8. STYBLO, K. et al. The transmission of tubercle bacilli. *Selected Papers, The Royal Netherlands Tuberculosis Association*, 13:5-104, 1971.
9. TRAUGER, D. A. A model for the epidemiology of tuberculosis. *Amer. Rev. resp. Dis.* 90:582-7, 1964.
10. VENEZIAN, E. C. *Quantitative planning tool for tuberculosis control and eradication: interim report to Seton Hall College of Medicine and Dentistry -C-65961.* Washington, D.C. U.S. Department of Health Education and Welfare Public Health Service, 1964.
11. WAALER, H. T. *A note on the formulation of antituberculosis programmes.* Ginebra, World Health Organization, 1965. (WHO/TB/Technical Information/29. Rev. 1-65).
12. WAALER, H. T. Cost-benefit analysis of BCG vaccination under various epidemiological situations. In: *International Tuberculosis Conference, 19th.* Amsterdam, 1967. *Proceedings.* Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1967, p. 42-52. (International Congress Series, 164).
13. WAALER, H. T. A dynamic model for the epidemiology of tuberculosis. *Amer. Rev. resp. Dis.*, 95:591-600, 1968.

14. WAALER, H. T. Model simulation and decision-making in tuberculosis programmes. *Bull. int. Un. Tuberc.*, 43: 337-44, 1970.
15. WAALER, H. T. et al. The use of mathematical models in the study of the epidemiology of tuberculosis. *Amer. J. publ. Hlth.*, 52:1002-13, 1962.
16. WAALER, H. T. & PIOT, M. A. The use of an epidemiological model for estimating the effectiveness of tuberculosis control measures — sensitivity of the effectiveness of tuberculosis control measures to the coverage of the population. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 41:75-93, 1969.
17. WAALER, H. T. & PIOT, M. A. Use of an epidemiological model for estimating the effectiveness of tuberculosis control measures: sensitivity of the effectiveness of tuberculosis control measures to the social time preference. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 43:1-16, 1970.
18. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Expert Committee on Tuberculosis. *A decision model for tuberculosis control*. Ginebra, 1973. (WHO/TE/WP/73.3).

Recebido para publicação em 21/10/1976.

Aprovado para publicação em 17/12/1976.