MARIA LÚCIA FERNANDES PENNA

Q

DINÂMICA EPIDEMIOLÓGICA DA TUBERCULOSE

**UM MODELO MATEMÁTICO PARA SIMULAÇÃO DA EFETIVIDADE DO
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DOS CASOS**

Tese apresentada à FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA da Universidade de São Paulo, em
cumprimento às exigências para obtenção do
Grau de Doutor

GILBERTO RIBEIRO ARANTES

Orientador

SÃO PAULO

1994

**A meu pai, MAURO PENNA, exemplo
de integridade, seriedade e ética
pessoal e intelectual.**

**A um certo anjo, pela paz ao
entardecer e pelo que der e vier.**

**“El cual autor no pide á los que la (la
história) leyeren, en premio del inmenso
trabajo que le costó inquirir y buscar todos los
archivos manchegos, por sacarla á luz, sino
que le den el mesmo crédito que suelen dar los
discretos á los livros de caballerías, que tan
validos andan en el mundo; que con esto se
tendrá por bien pagado y satisfecho.”
(CERVANTES, 1605, na conclusão do
primeiro volume de Don Quijote de la
Mancha)**

AGRADECIMENTOS

A todos que direta ou indiretamente colaboraram para que este trabalho pudesse se concretizar, meus sinceros agradecimentos. Desejo expressar minha gratidão especialmente a:

. Prof. Dr. Gilberto Ribeiro Arantes, pela orientação e pelo exemplo como professor e investigador;

. Demais professores da Faculdade de Saúde Pública da USP pela acolhida, estímulo e ajuda em momentos difíceis, particularmente à Prof. Margarida Brito de Almeida e ao Prof. Ruy Laurenti;

. Prof. Eduardo Massad pelo fornecimento do programa de computador utilizado e pela execução dos cálculos do capítulo 7.

. Todos os colegas do Instituto de Medicina Social, UERJ, pelo apoio recebido, em particular ao Prof. Joaquim Valente, sempre efetivamente solidário e ao Prof. Sérgio Carrara, companheiro no trajeto de dissertações e teses;

. Milena Duchiade, chefe do Departamento de Epidemiologia da Escola Nacional de Saúde Pública e grande amiga de muito tempo, pelo apoio e compreensão.

. Meus alunos, mestrandos do Instituto de Medicina Social, Mônica Clemente Machado, Antônio José Leal e Josué Laguardia pela compreensão nas ausências necessárias, e por tornarem o meu trabalho docente compensador, justificando deste modo o presente esforço;

. Rebeca Otero, coordenadora de análise de situação de saúde do CENEPI, pelo apoio oportuno e imprescindível na fase final de redação desta tese;

. Regina Coeli, pela revisão do texto.

SUMMARY

This study develops a mathematical model for the dynamics of tuberculosis, as a system of ordinary differential equations. The model includes the treatment of infectious cases as a control measure, allowing for simulation of non compliance, besides the natural behavior of the disease. The most important model's assumptions are bacillary sensibility to drugs, absence of HIV circulation, and treatment of new and old cases at the same rate. The parameters were estimated from data published in the medical literature.

The simulation of the introduction of disease in a susceptible population leads to growing morbidity followed by an equilibrium point. The model did not reproduce the decreasing mortality observed in many countries before drugs were available.

The simulation of the infectious cases treatment results in a rapid decrease of morbidity in the first few years, followed by a new steady state or by a constant decrease at lower rate. The non compliance to the treatment reduce its effectivity as a control measure. Depending on certain parameters values, the non compliance may lead to an equilibrium point with higher morbidity than in the absence of any control measure, but in most of the simulations there was remaining treatment effectivity even with very high non compliance rates.

This model may be considered only a step in the work of modeling the natural tuberculosis dynamics, but it is already an important tool for the simulation of the effectivity of the control programmes.

RESUMO

O presente trabalho desenvolve um modelo matemático multicompartimental, representado por um sistema de equações diferenciais ordinárias, da dinâmica epidemiológica da tuberculose. Modela-se, além do comportamento natural da doença, o tratamento de casos infectantes, enquanto medida de controle. Este último aspecto da modelagem leva em conta a duração do tratamento e a possibilidade de não adesão. Entre as premissas do modelo, destacam-se a ausência de resistência do bacilo ao esquema terapêutico, a mesma probabilidade de entrada em tratamento de casos já tratados anteriormente e casos novos e a ausência de circulação do HIV. Utilizou-se dados publicados na literatura para a estimativa dos parâmetros.

A simulação da introdução da doença em uma população de suscetíveis leva ao equilíbrio, não tendo sido reproduzido o comportamento de queda duradoura da morbidade, observada em várias regiões do mundo.

A simulação do tratamento dos casos infectantes produz uma redução acelerada da morbidade nos primeiros anos após o que, dependendo da taxa de entrada em tratamento, pode levar tanto a um novo equilíbrio, como produzir uma queda lenta, porém constante da morbidade tuberculosa, com tendência à extinção. O abandono do tratamento reduz a sua efetividade epidemiológica, mas na maioria das situações simuladas não anula completamente o impacto desta atividade de controle, mesmo no caso de taxas de abandono muito elevadas. É possível produzir soluções em que o abandono do tratamento leve a um prejuízo epidemiológico em relação ao comportamento da doença na ausência de intervenção, alterando-se parâmetros.

O modelo proposto é apenas uma etapa na modelagem da dinâmica de transmissão da tuberculose na ausência de intervenção, se prestando, no entanto, enquanto instrumento lógico para simulações da efetividade de programas de controle.

SUMÁRIO

	PAG.
APRESENTAÇÃO.....	01
OBJETIVO.....	05
1. INTRODUÇÃO.....	06
1.1. Estratégias de Controle da Tuberculose.....	06
1.2. Comportamento Epidemiológico da Tuberculose.....	13
1.3. Modelos Matemáticos em Epidemiologia.....	19
2. HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA.....	32
3. REVISÃO DOS MODELOS MATEMÁTICOS EM TUBERCULOSE ENCONTRADOS NA LITERATURA.....	41
4. CONSTRUÇÃO DO MODELO.....	55
4.1. Modelo Básico.....	55
4.2 Modelagem do Tratamento de Casos.....	62
4.3. Parâmetros do Modelo Básico.....	66
4.4. Parâmetros da Modelagem do Tratamento de Casos.....	73
5. REALIZAÇÃO DAS SIMULAÇÕES.....	79
6. RESULTADO DAS SIMULAÇÕES	81
6.1. Robustez do Modelo Básico.....	81
6.2. Resultados da Modelagem da Intervenção.....	109
7. ANÁLISE DO EQUILÍBRIO E DA SENSIBILIDADE AOS PARÂMETROS.....	165
7.1. Análise da estabilidade do equilíbrio.....	166
7.2. Análise da sensibilidade aos parâmetros.....	165
8. DISCUSSÃO.....	169
8.1. Modelagem da Tuberculose na Ausência de Intervenção.....	169
8.2. Robustez do Modelo.....	180
8.3. Modelagem do Tratamento de Casos.....	184
8.4. Considerações Finais.....	194
9. CONCLUSÕES.....	197
10. BIBLIOGRAFIA.....	198
ANEXO 1.....	212
ANEXO 2.....	223

APRESENTAÇÃO

APRESENTAÇÃO

“Que trata de cosas tocantes a esta historia, y no a otra alguna.”
(CERVANTES, 1615)¹.

A tuberculose foi a principal causa de morte no século passado e no início deste século em várias partes do mundo. O decréscimo do problema se inicia antes das principais descobertas científicas na área e esta redução do coeficiente de mortalidade por tuberculose contribuiu de forma importante no aumento da esperança de vida. Como exemplo, citamos a situação dos EUA, onde a diminuição da mortalidade por tuberculose contribuiu com 16,4% da queda global da mortalidade entre 1900 e 1973 (McKinlay & McKinlay, 1980).

Este decréscimo foi menos acelerado ou inexistente em países subdesenvolvidos, como o Brasil, onde a tuberculose permaneceu como relevante problema de saúde pública. No Brasil, notificou-se cerca de 85000 casos por ano, nos últimos 10 anos.

Recentemente, a redução da taxa de decréscimo da morbidade ou mesmo a reversão desta tendência em alguns países desenvolvidos atraiu para esta doença maior interesse científico, já que este havia diminuído muito em decorrência de uma visão otimista quanto a seu comportamento epidemiológico. Este interesse se expressa em vários editoriais publicados nas principais revistas científicas ao redor do mundo.

A tuberculose volta a ser uma preocupação. As novas questões epidemiológicas colocadas são:

- a explicação das tendências recentemente observadas; e

¹ Título do capítulo XXIV do volume 2 de Don Quijote de la Mancha.

-quais as conseqüências da articulação da dinâmica de transmissão da tuberculose com a epidemia de AIDS.

Entretanto, alguns passos precisam ser dados antes se obter respostas conclusivas quanto às questões anteriores.

O presente trabalho retoma a modelagem matemática da tuberculose, no sentido de contribuir para o estudo de sua dinâmica de transmissão e do impacto do binômio diagnóstico-tratamento de casos, enquanto principal atividade de controle, sem incorporar ainda a influência da AIDS.

Trata-se de um trabalho epidemiológico, realizado por epidemiologista, em um campo de interface com a matemática aplicada. Esta sem dúvida é uma interface tumultuada.

“Epidemiologistas freqüentemente encaram a teoria matemática das doenças infecciosas como um exercício teórico, e não como um corpo de conhecimento com relevância prática. Analisando o trabalho em sua totalidade é fácil ver porque esta atitude é dominante. Muito do trabalho realizado por matemáticos tem na realidade maiores conseqüências na construção do conhecimento matemático do que na compreensão da transmissão da doença.” (BECKER, 1989, p.6).

A universalidade da matemática, como da música, se deve ao fato de ser uma linguagem sem significado. Na matemática aplicada, impõe-se um significado às expressões matemáticas e às propriedades destas últimas. Assim, é importante na construção dos modelos que as expressões matemáticas possam ser reconhecidas enquanto representação do objeto epidemiológico. Para tanto, é necessária precisão conceitual sobre o que deve ser representado matematicamente.

“Se os modelos de doenças transmissíveis puderem ser desenvolvidos de forma que os epidemiologistas tenham alguma confiança na sua habilidade preditiva, então estes modelos podem ser usados na avaliação do custo-efetividade de várias medidas de controle.” (HETHCOTE, 1976, p.355) (grifo nosso).

A confiança dos epidemiologistas está ligada a um maior realismo dos modelos, que, em geral, tem como custo a intratabilidade matemática, o que os torna menos interessantes para os matemáticos. A possibilidade de abordar modelos complexos através de simulações parece atraente para a epidemiologia, no sentido de explorar a possível contribuição desta abordagem no desenvolvimento do conhecimento em doenças transmissíveis.

Procurou-se apresentar o modelo e seus resultados em uma linguagem epidemiológica, da forma mais clara possível. O grande número de gráficos, a serem apresentados, assim como as limitações dos programas de computador utilizados forçaram a apresentação de gráficos cuja total compreensão não prescinde da leitura do texto. Também procurou-se respeitar a língua portuguesa e suas notações numéricas, o que nem sempre foi possível por limitações dos programas utilizados.

Ao estudar-se um sistema dinâmico, tem-se como objetivo caracterizar completamente sua solução, e as alterações desta última com a variação dos parâmetros. Quando se aborda tal sistema através de simulações, corre-se o risco de, levando em consideração o número infinito de alterações possíveis, não se concluir nunca esta tarefa. A autora escapou por pouco deste risco. As simulações apresentadas nesta tese são apenas parte das simulações realizadas, e a bem da verdade, o conjunto de simulações que pode ser sistematizado de forma

epidemiologicamente inteligível. De toda maneira, este tipo de trabalho não pode ser considerado nunca como indubitavelmente concluído.

Na introdução apresenta-se um breve histórico das tecnologias disponíveis para o controle da tuberculose, seguido da descrição do comportamento epidemiológico conhecido da doença e, finalmente, uma discussão da inserção da modelagem matemática na epidemiologia.

O segundo capítulo aborda a história natural da doença, ressaltando os aspectos que interessam à modelagem.

O terceiro capítulo é uma revisão dos modelos matemáticos em tuberculose já publicados.

No quarto capítulo são descritos os modelos propostos, apresentando suas premissas, seu diagrama estrutural, sistemas de equações diferenciais, e são apresentados dados de literatura que subsidiam a escolha dos parâmetros.

O quinto capítulo descreve o método de realização das simulações.

O sexto capítulo apresenta os resultados das simulações realizadas, e o sétimo discute as limitações dos modelos propostos e os resultados obtidos, propondo caminhos para o desenvolvimento do estudo da dinâmica epidemiológica da tuberculose.

OBJETIVO

Objetivo Geral

Estudar a dinâmica de transmissão da tuberculose, com base em modelagem matemática.

Objetivos específicos

- Rever os modelos matemáticos em tuberculose na literatura.
- Elaborar um modelo matemático da dinâmica de transmissão da tuberculose na ausência de intervenção.
- Incluir no modelo anterior o tratamento dos casos, permitindo simular a não adesão ao tratamento.
- Explorar, com parâmetros baseados nos dados da literatura, o comportamento dos modelos elaborados.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

"Acima de tudo, as fontes de onde flui o material infeccioso devem ser extintas logo que seja humanamente possível. Uma destas fontes, e certamente a mais essencial, é o escarro dos tuberculosos, cuja remoção e redução não foi até agora realizada." (KOCH, 1882).

Atualmente, entre as medidas de eficácia comprovada e factíveis de serem implementadas para o controle da tuberculose, a descoberta precoce dos casos infectantes e seu tratamento são consideradas como capazes de modificar a tendência da doença, por reduzirem sua transmissão (ROUILLON, PERDRIZET, PARROT & WAALER, 1977; STYBLO, 1980; OMS, 1983; PIO, 1984; OPS, 1993). Assim, pode-se dizer que utilizando recursos terapêuticos modernos, apenas segue-se a orientação de Koch, quando da descoberta do *Mycobacterium tuberculosis*.

1.1. Estratégias de controle da tuberculose

A primeira medida específica de controle da tuberculose foi a vacina BCG, desenvolvida, em 1921 por Calmette e Guérin, pela atenuação do *Mycobacterium Bovis*. Foi aplicada em massa, por via oral, em recém-nascidos a partir de 1924, na Europa, e introduzida, no Brasil, em 1927. Após terem sido superadas dúvidas quanto à sua segurança (devido à acidente ocorrido na Alemanha, em 1930, com a morte de 73 crianças), quanto à sua eficácia e quanto à via adequada de aplicação (intradérmica),

por volta de 1945, o BCG foi incorporado às ações de controle da tuberculose, em diversas partes do mundo (CAMARGOS, 1985). Entretanto, os resultados de estudo profilático controlado realizado no sul da Índia e divulgados em 1980 (TUBERC. PREV. TRIAL) mostraram ausência de eficácia vacinal, reacendendo a discussão em torno de sua eficácia.

Hoje, a vacina é considerada eficaz contra as formas graves da doença, pois impede a progressão do complexo primário e a disseminação hematogênica, não evitando, porém, as formas de reinfecção (IWASAKI, 1980). Evita, assim, as formas de tuberculose pós-primárias, não interferindo, no entanto, na circulação do *M. tuberculosis* em populações humanas. Evidências empíricas reforçam a posição acima, pois embora não haja evidência de impacto sobre o comportamento epidemiológico da doença em países onde o BCG foi amplamente aplicado, como Dinamarca e Noruega (STYBLO & MEIJER, 1976), existe evidência de proteção contra as formas graves e disseminadas da doença, como a modificação da tendência da taxa de incidência de meningite tuberculosa em grupos de baixa idade, em países que suspenderam a vacinação em massa, como a Suécia (ROMANUS, 1984), e mais recentemente na República Tcheca (TRNKA, DANKOVÁ & SVANDOVA, 1993). A vacina BCG é, portanto, um instrumento complementar de controle da tuberculose, possuindo efeito direto de proteção das crianças vacinadas, mas não produzindo um efeito indireto significativo sobre a transmissão (OPS, 1993).

Em 1944 foi descoberta a estreptomicina; em 1949, o ácido para-aminosalicílico (PAS); e em 1952, a isoniazida. O conhecimento de drogas eficazes contra o *M. tuberculosis* gerou, além do tratamento dos doentes, outro recurso técnico para o controle da tuberculose: a quimioprofilaxia.

Surgida da constatação da eficácia, boa tolerância e baixo custo da isoniazida, a quimioprofilaxia foi pensada, inicialmente, como forma de evitar a infecção em indivíduos expostos a casos bacilíferos (quimioprofilaxia primária), e, mais tarde, como "tratamento" da tuberculose-infecção, visando diminuir o risco de adoecimento dos já infectados (quimioprofilaxia secundária).

A quimioprofilaxia foi utilizada em massa em algumas partes do mundo, com impacto sobre a taxa de incidência da doença (LEVIN & MOODIE, 1976). Efeitos colaterais, como a hepatite, entretanto, levaram à reavaliação da relação risco-benefício do seu uso em nível individual (RISKA, 1976; EDWARDS, 1976). Este seria um exemplo de medida sanitária com efeito indireto positivo (diminuição da circulação do bacilo) e efeito direto negativo (risco de hepatite tóxica, não justificado frente ao risco de reativação tuberculosa). Outros autores, como Comstock (1986), reavaliando dados de estudos anteriores encontram uma relação risco-benefício aceitável para sua aplicação. De toda forma, o risco de efeitos colaterais e principalmente a ausência de factibilidade administrativa de um programa de massa, em países subdesenvolvidos, levou à restrição de seu uso a comunicantes infectados e jovens de casos bacilíferos (OMS, 1982).

Na década de 50, passaram a ser disponíveis tanto medicamentos eficazes para quimioprofilaxia e tratamento, como técnica diagnóstica para aplicação em massa, a abreugrafia. Desenvolvida em 1936, por Manoel de Abreu, a roentgen-fotografia introduziu a idéia de diagnóstico precoce, enquanto ação de saúde pública (ABREU, 1939). Devido à capacidade desta técnica de diagnosticar casos bacteriologicamente negativos, acreditou-se ser possível, através do tratamento destes últimos, detectados

a partir do exame periódico de toda a população, evitar o desenvolvimento de casos bacilíferos, principais responsáveis pela transmissão.

Esta estratégia se mostrou inefectiva nos países onde pode ser plenamente implementada, como Holanda, Canadá e Tchecoslováquia, provavelmente devido ao intervalo entre os exames, cuja periodicidade ideal seria em torno de 3 (três) meses, o que não é factível nem do ponto de vista administrativo, nem técnico, pela exposição excessiva à radiação (TOMAN, 1979). Já nos países subdesenvolvidos, esta estratégia de controle tinha baixa cobertura, o que resultava na falta de acesso a diagnóstico e tratamento de grande parte da população. Por estes motivos, a abreugrafia enquanto técnica de "screening" para a tuberculose aplicada à população geral foi abandonada, não sem resistências, na maior parte do mundo.

Uma solução para o mundo subdesenvolvido, onde o problema da tuberculose é mais relevante, foi proposta por Banerji & Andersen (1963). Em investigação efetuada no sul da Índia, estes autores demonstraram que cerca de 70% dos casos bacteriologicamente confirmados e mais da metade dos casos sem confirmação bacteriológica apresentavam, ao menos, um sintoma. A partir de tais achados, propuseram um programa integrado à rede de serviços de saúde, descentralizado e baseado no exame dos indivíduos com sintomas respiratórios (BANERJI, 1970). Este novo enfoque, que privilegia as necessidades sentidas e não o exame compulsório da população assintomática, provocou importantes mudanças nas estratégias de controle da tuberculose, inicialmente, na Índia e, mais tarde, em todos os países subdesenvolvidos, uma vez que passou a ser recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 1974).

Como método diagnóstico adequado a esta estratégia, optou-se pela baciloscopia de escarro, por sua simplicidade técnica e baixo custo, permitindo sua implantação em unidades periféricas da rede de serviços de saúde, também capazes de administrar tratamento ambulatorial padronizado aos casos descobertos.

Vale ressaltar que o abandono da abreugrafia significou abandonar, também, o objetivo de se evitar diretamente o aparecimento de casos bacilíferos, adotando-se como novo objetivo o tratamento precoce de tais casos, visando a eliminação de fontes de infecção. As técnicas diagnósticas podem variar segundo os recursos disponíveis, incluindo ou não o exame radiológico de sintomáticos (ARANTES & RUFFINO-NETTO, 1980; BALASANGAMESHWARA & CHAKRABORTY, 1993), mas a primeira prioridade epidemiológica é o tratamento dos casos com baciloscopia positiva, principais fontes de infecção, seguidos daqueles positivos apenas à cultura. Mesmo em países desenvolvidos, como a Dinamarca, o tratamento da tuberculose é geralmente recomendado apenas quando confirmado bacteriologicamente (NARREGARRD, GRODE & VISKUM, 1993).

Dentro desta perspectiva, a demora entre o início dos sintomas e o tratamento, assim como sua efetividade, tornam-se questões centrais para a redução da transmissão. Logo após o descobrimento dos primeiros quimioterápicos, observou-se importante redução da letalidade da doença, que se refletiu na taxa de mortalidade, em várias partes do mundo. No decorrer da década de 50, no entanto, as falências terapêuticas se acumularam, reduzindo a velocidade de queda da mortalidade, fenômeno observado em todo o mundo. No Brasil, o coeficiente de mortalidade se tornou estável a partir de 1954 (ALBUQUERQUE & BOAS, 1956), até os

primeiros anos da década seguinte (ROCHA, 1968). O uso isolado da estreptomicina desde a década de 40 havia selecionado bacilos resistentes e, em lugar de curar os pacientes, havia apenas aumentado sua sobrevivência. Os casos de tuberculose se cronificavam, com formas resistentes às drogas conhecidas, sendo tais casos responsáveis por grande aumento da prevalência de casos e pela manutenção do coeficiente de mortalidade estável, a partir da segunda metade da década de 50.

Os mecanismos responsáveis pelas falências terapêuticas foram, então, estudados. Tais mecanismos são a resistência e persistência bacteriana, e sua ação, diminuindo a efetividade do tratamento, pode ser evitada pela aplicação de várias drogas durante uma fase inicial do tratamento e pelo prolongamento deste por tempo suficiente. A administração correta da poliquimioterapia, ou seja, a adesão dos pacientes ao tratamento, é fundamental para sua efetividade.

A persistência bacteriana é responsável por recaídas da doença, exigindo um tratamento prolongado, que, desde a década de 80, foi reduzido a 6 meses pela combinação de drogas altamente eficazes. A resistência bacteriana é responsável por falências terapêuticas, e a transmissão de bacilos multi-resistentes dentro da comunidade pode vir a prejudicar toda a estratégia de controle, por tornar o arsenal terapêutico existente ineficaz. A preocupação com a circulação intensa de cepas resistentes, existente nas décadas de 50 e 60, volta a ser atual, com a constatação, por exemplo, de que 33% das culturas de pacientes da cidade de Nova York eram resistentes a uma ou mais drogas, sendo de 23% a resistência primária a uma ou mais drogas (FRIEDEN, STERLING, PABLOS-MENDEZ, KILBURN et alii, 1993). Alguns autores especulam que, ao menos em parte, o aumento da circulação de bacilos multi-

resistentes pode ser explicado como consequência da epidemia de AIDS, uma vez que o ciclo da infecção à doença e, portanto, à infectibilidade é mais acelerado no caso de pacientes com AIDS (GLASSROTH, 1992; BLOOM, 1992; SMALL, SHAFER, HOPEWELL, SAMIR et alii, 1993). No entanto, a estimativa acima de resistência primária é criticável pois a amostragem adotada está sujeita a vieses (GENSHEIMER, 1993), e a prescrição de tratamentos inadequados, responsável pelo aparecimento dos casos resistentes ao tratamento na década de 50, é ainda hoje um fator importante na seleção de bacilos resistentes nos EUA (ANNAS, 1993). O aumento da resistência bacteriana certamente não é universal, existindo evidências de sua diminuição, na Coreia, por exemplo (SHIMAO, 1993). Sua prevenção através da indisponibilidade de apresentações farmacêuticas de um único tuberculostático, impedindo a monoterapia, como adotado pelo programa nacional de controle da tuberculose e disponível comercialmente no mundo, parece ser a iniciativa mais eficiente. A adoção de tratamento supervisionado é também uma estratégia operacional possível para atingir o mesmo objetivo. Vale ressaltar que o tratamento supervisionado não garante a adesão ao tratamento, mas apenas impede a monoterapia, podendo mesmo vir a provocar maior abandono, já que obriga o deslocamento regular do paciente para receber a droga.

Na década de 80, o aparecimento da epidemia de AIDS produziu modificações importantes no comportamento da tuberculose, sem, no entanto, modificar as estratégias de controle recomendadas. A prioridade, hoje, continua a ser a detecção e tratamento correto dos casos; a quimioprevenção está indicada para infectados com alto risco de adoecimento, particularmente crianças em contato íntimo com casos

bacilíferos; e a vacinação com BCG ao nascer é usada para proteção das crianças contra formas graves da doença, como a meningite tuberculosa (PORTER, MCADAM & FEACHEM, 1993).

1.2. Comportamento epidemiológico da tuberculose

Os primeiros registros conhecidos sobre o comportamento epidemiológico da tuberculose, taxas de mortalidade na Inglaterra e no País de Gales a partir de 1850, já mostravam uma tendência ao declínio. Dados brasileiros de mortalidade a partir dos últimos anos do século XIX para a cidade do Rio de Janeiro, também registravam tendência declinante (RUFFINO-NETTO, 1981).

A magnitude do fenômeno era extremamente alta: taxa de mortalidade por tuberculose, em torno do ano 1900, de 380 por 100.000 habitantes, na Tchecoslováquia; 200 por 100.000 habitantes, na Holanda; 300 por 100.000 habitantes, na Noruega (STYBLO, 1980); e 390 por 100.000, na cidade do Rio de Janeiro em 1906². A circulação do bacilo era muito alta no fim do XIX e início deste século. Esta doença era a principal causa de mortalidade na cidade do Rio de Janeiro, no início deste século, exceto nos anos quando ocorreram epidemias de febre amarela (ALBUQUERQUE & RODRIGUES, 1952). Este nível de circulação bacilar determinou a infecção de praticamente gerações inteiras. Como exemplo,

² Este coeficiente foi obtido a partir do número de casos apresentado por Albuquerque & Rodrigues (1952) e da população observada no censo demográfico de 1906 (DIRECTORIA GERAL DE ESTATÍSTICA, 1929).

estimou-se que o coorte de nascidos na Holanda, em 1910, atingiu a idade de 50 anos, em 1960, com um coeficiente de prevalência de infecção de 86% (STYBLO, MEIJER & SUTHERLAND, 1969).

A distribuição da doença na população não é, no entanto, homogênea. A tuberculose atinge mais intensamente as classes sociais desfavorecidas. As estatísticas de mortalidade por profissão, tanto na França como na Inglaterra, nas últimas décadas do século XIX, mostravam a concentração da doença entre os trabalhadores menos qualificados (THEBAUD & LERT, 1985). Se alguns se apressavam em atribuir este fato à falta de higiene e ao alcoolismo, outros já identificavam sua causa na exploração do trabalho operário (HERLICH & PIERRET, 1984).

No Brasil, como reflexo da organização escravocrata da sociedade, os escravos eram os mais atingidos pela doença, apresentando um coeficiente de mortalidade maior do que a população livre (GUIMARÃES, 1985). Esta distribuição relativa da tuberculose por classe social se mantém, tanto nos países desenvolvidos como subdesenvolvidos. Em Buenos Aires, na década de 70, o coeficiente de incidência estava associado a indicadores sociais, como escolaridade, condições de habitação e origem do chefe de família (FERNÁNDEZ, FERNÁNDEZ, JOROLINSKY & MÍGUEZ, 1984). Nos EUA, na década de 80, a tuberculose era mais incidente entre os sem teto ("*homeless*"), trabalhadores rurais móveis (bóia-frias) e outros grupos desfavorecidos, como negros e latino-americanos (CIESIELSKI, SEED, ESPOSITO & HUNTER, 1991; BRUDNEY & DOBKIN, 1991).

A tendência à redução observada nas taxas de mortalidade, desde o século passado e anteriores ao advento da quimioterapia, é explicada como conseqüente ao aumento da produção agrícola e à melhoria dos meios de

transporte desta produção, nos séculos XVIII e XIX, resultando em uma melhor nutrição, que mesmo atingindo apenas parte da população, reduziu a morbidade neste grupo e, portanto, a circulação do bacilo no conjunto da população (MCKEOWN, 1972). Com a introdução do tratamento, a taxa de mortalidade perdeu sua importância enquanto indicador epidemiológico do comportamento da doença, pois, se por um lado, pode-se afirmar que a aceleração de sua queda se deveu a uma importante redução da letalidade, não se pode inferir qual o comportamento da morbidade.

Tendo sido a monitorização da mortalidade, até a introdução do tratamento, o principal meio de acompanhamento da endemia, torna-se difícil avaliar com segurança o real impacto das medidas de controle sobre a morbidade por tuberculose. A monitorização da taxa de incidência de casos novos bacilíferos notificados passou a ser a forma de acompanhamento rotineira da endemia. No entanto, tais dados, além de sofrerem influências importantes da operação do programa de controle, como, por exemplo, de sua cobertura real, não estão disponíveis para a primeira metade do século, na maioria dos países.

Styblo et alii (1969) propuseram o acompanhamento da tendência da tuberculose através do risco anual de infecção, estimado a partir da prevalência de infecção por faixa etária, em diferentes períodos de tempo. Neste artigo, estudaram o caso da Holanda, onde uma grande quantidade de dados de prevalência de infecção era disponível, tornando as estimativas muito confiáveis. O risco de infecção na Holanda apresentava um decréscimo de 5% ao ano, até 1940, quando passou a decair em cerca de 13% ao ano, tendência esta mantida até 1966. Os autores atribuíram a alteração da velocidade de queda do risco de infecção à pasteurização obrigatória do leite. Vale salientar que a descoberta da estreptomina

ocorreu em 1944 e não foi provavelmente aplicada em massa, neste país, antes do final da II Guerra.

Alguns autores citam que, em vários países desenvolvidos, observou-se uma aceleração do decréscimo do risco de infecção tuberculosa em meados dos anos 40, e a atribuem à introdução do tratamento específico (ROUILLON et alii, 1977; OMS, 1981; PIO, 1984). No entanto, tais artigos não publicam ou analisam dados que possam corroborar tal afirmativa, nem fazem referência a sua fonte. As evidências empíricas de grande impacto sobre a morbidade dos programas de controle baseados no diagnóstico e tratamento de casos são frágeis (PENNA, 1988).

A introdução da quimioterapia, no final dos anos 40, reduziu significativamente a taxa de mortalidade, aumentou inicialmente a prevalência de casos infectantes e depois a reduziu (já na década de 50, quando começou a ser empregada a poliquimioterapia) e, onde há dados, não teve influência importante na queda do risco de infecção.

"A eliminação repentina de fontes de infecção com a introdução da quimioterapia deveria trazer uma grande redução do risco de infecção em pouco tempo, seguida de decréscimo gradual. Isto no entanto não foi observado, e a explicação possível é que o nível do risco de infecção já era baixo, e a aplicação da quimioterapia eficaz foi gradual." (STOTT, PIO, LEOWSKI & TENDAN, 1982).

Note-se que o risco de infecção nos países desenvolvidos, quando da introdução da quimioterapia, não pode ser considerado baixo: 0,7% na Holanda, em 1948 (STYBLO et alii, 1969); na Finlândia, 2,9% em 1949

(HARO, 1984); e na Suécia, cerca de 0,8% em 1948 (SJÖGREN, 1984). Para ter-se um parâmetro de comparação, o risco anual de infecção estimado para o Brasil, em 1985, é de 0,7% (CAMPANHA NACIONAL CONTRA TUBERCULOSE, 1987). De toda maneira, o que é indiscutível é a ausência de evidências confiáveis do impacto esperado do tratamento de casos sobre a transmissão.

Até meados da década de 80, não havia também documentação de nenhuma situação em que a tuberculose estivesse aumentando. Em quase todas as áreas com informação disponível, observava-se uma queda da transmissão e morbidade, mais acelerada nos países desenvolvidos, e uma estabilidade endêmica em alguns países africanos, como Uganda e Lesoto (STYBLO, 1980). Mesmo entre nativos americanos, vítimas de grandes epidemias de tuberculose, não existe documentação sobre a fase de crescimento da doença, existindo apenas estudos e registros após a doença ter definitivamente se estabelecido com altos riscos de infecção e morbidade (GRZYBOWSKI, STYBLO, & DORKEN, 1976).

Na última década, no entanto, uma tendência ao aumento da morbidade tuberculosa foi observada em várias partes do mundo desenvolvido e subdesenvolvido, neste último caso especialmente na África, ao sul do Saara. Observou-se um aumento 33,3%, na Suíça; de 30,7%, na Dinamarca; de 28%, na Itália; e de 11%, nos EUA, nos anos recentes (BLOOM, 1992). Na cidade de Nova York, a taxa de incidência notificada cresceu 132% de 1980 a 1990, representando 14% dos casos notificados em todo os EUA (FRIEDEN et alii, 1993). Na Tanzânia, os casos detectados em 1991 são mais que o dobro daqueles detectados em 1983 (GRAF & CHUM, 1993), enquanto na Argélia, por exemplo, a taxa de incidência continua a mostrar-se em queda (AMRANE, DJILLALI, L'HADAJ,

OUARTSI & CHAKOU, 1993). A epidemia de AIDS está certamente relacionada ao ressurgimento da tuberculose, não se podendo, no entanto, ignorar outros fatores, como o aumento da desigualdade social, criando grupos de alto risco para o desenvolvimento da doença.

Os recursos disponíveis para o controle da tuberculose permanecem sendo os advogados pela saúde pública há muitos anos. A contracapa do periódico *World Health*, vol.4, 1993, estampa os dizeres:

"A maior verdade de programas de controle da tuberculose deve ser curar adultos com tuberculose infecciosa e assim interromper sua transmissão na comunidade".

Trabalhando com o conceito clássico de ciclo biológico do bacilo, a reprodução da doença depende de que este se complete, com o bacilo se multiplicando em um novo hospedeiro. O ciclo começa com a transmissão a partir de fontes de infecção, sendo este o elo da cadeia epidemiológica há muito eleito como o mais frágil e, portanto, objeto de intervenções de controle. Diante deste modo simplificado de abordar a dinâmica de transmissão, parece fácil deduzir que a eliminação de fontes de infecção produz importante impacto sobre todo o ciclo. Entretanto, a transmissão não depende apenas da existência de fontes, como também da de suscetíveis. A cadeia epidemiológica é influenciada por outros fatores, que podem ser melhor compreendidos se forem admitidos modelos mais elaborados, como o são os modelos matemáticos.

A dificuldade de avaliar a efetividade epidemiológica das medidas de controle com estudos experimentais ou observacionais justifica a aplicação

de modelos matemáticos, que permite a simulação de diferentes situações (WALLER & PIOT, 1969).

1.3. Modelos matematicos em epidemiologia

Pode-se dividir a modelagem matemática das ocorrência de doenças nas populações, segundo dois tipos de abordagem: a abordagem empírica e a abordagem conceitual (GILCHRIST, 1984).

A abordagem empírica diz respeito ao ajuste de expressões matemáticas ao conjunto de dados empíricos disponíveis, com objetivo descritivo, explicativo ou preditivo. Esta abordagem foi inaugurada por Willian Farr, em 1840, ao ajustar uma curva normal aos dados alisados do número de óbitos por varíola na Inglaterra e no País de Gales, no período de 1837 a 1939 . Ela se constituiu na abordagem dominante da epidemiologia, tanto descritiva como analítica, expressando-se nos modelos estatísticos de análise dos dados epidemiológicos.

A abordagem conceitual, que corresponde ao que Bailey (1975) denomina de modelos a priori, trata da derivação da forma do modelo matemático a partir do conhecimento da situação, como o fez, pela primeira vez no campo da epidemiologia, Hammer (1906) que, baseado em conhecimentos bacteriológicos sobre a transmissão de doenças, considerou que o curso de uma epidemia dependia da taxa de contatos entre suscetíveis e infectantes, sendo o número de novos casos diretamente proporcional ao produto da densidade de pessoas suscetíveis e da densidade de infectantes. Vale ressaltar que esta expressão

matemática, conhecida como lei de ação das massas³, transformou-se em um dos mais importantes conceitos na modelagem matemática de doenças transmissíveis (ANDERSON & MAY, 1991).

Os modelos desta abordagem podem ser determinísticos ou probabilísticos. O desenvolvimento de novos métodos matemáticos no campo dos processos estocásticos, nas décadas de 40 e 50, estimulou a produção de modelos probabilísticos, embora os modelos determinísticos continuem sendo adequados a populações grandes e quando a premissa da mistura homogênea⁴ é uma assunção razoável (BAILEY, 1975). Os modelos probabilísticos consideram a probabilidade de ocorrência de um determinado número de casos, expressa, por exemplo, por uma função geratriz de probabilidade, enquanto os determinísticos consideram o número exato destes casos. Entre estes últimos, predominam os modelos compartimentais, expressos por sistemas de equações diferenciais (serão descritos mais detalhadamente abaixo).

Esta divisão perde sentido no caso de recentes modelos compartimentais que incorporam aspectos probabilísticos ao substituírem taxas de transferência constantes entre compartimentos por funções de densidade de probabilidade destes parâmetros. Assim, modelos, "ligando o comportamento de equações diferenciais a quantidades estatísticas, sugerem que as duas abordagens podem ser proveitosamente combinadas." (BOYLAN, 1991). Trata-se, na verdade, do abandono da premissa da uniformidade da população de cada compartimento com

³ Em uma reação química, a taxa de reação é diretamente proporcional ao produto das massas de substâncias ativas.

⁴ A premissa da mistura homogênea assume que qualquer indivíduo da população tem a mesma taxa de contato com qualquer outro indivíduo, como se todos os elementos de uma população humana se misturassem homogeneamente.

respeito a um determinado parâmetro, o que obrigava a criação de um novo compartimento para incorporar qualquer heterogeneidade da população, para substituí-la pela assunção de que tal parâmetro se comporta segundo uma distribuição probabilística. Anderson & May (1991) incorporam esta abordagem na modelagem da AIDS.

Os modelos, tanto determinísticos quanto probabilísticos, podem ser modelos de tempo discreto, isto é, a variável tempo em lugar de ser considerada como contínua, o é como discreta, tendo como unidade um determinado intervalo de tempo. Soper (1929) e Reed-Frost em 1928 (ABBEY, 1952) tomaram o período de incubação como unidade de tempo, representando, portanto, o modelo sucessivas gerações de casos. Ambos supõem que o período infectante é relativamente pequeno diante do período de incubação, de forma que cada geração de casos se constitui como fonte de infecção em apenas um intervalo de tempo considerado. O modelo de Reed-Frost é estocástico e do tipo cadeia binomial, enquanto o de Soper é expresso por uma equação de diferença. A assunção do tempo como variável discreta é mais apropriada para descrever a dinâmica de populações cujas gerações não se sobrepõem (EDELSTEIN-KESHET, 1988), o que não é o caso das doenças transmissíveis.

Nos modelos determinísticos, a adoção do tempo como variável contínua significa sua expressão enquanto um sistema de equações diferenciais, o que traz as vantagens do uso da teoria matemática correspondente. Tais modelos ditos compartimentais ou de múltiplos estados, uma vez que seu diagrama estrutural representa a população dividida em compartimentos segundo seu estado em relação à doença em questão (suscetível, infectado, infectante, imune, etc) e as equações expressam o fluxo entre estes compartimentos segundo taxas de

transferência específicas, são matematicamente problemas de valor inicial de um sistema de equações diferenciais, ordinárias ou parciais. É este o tipo de modelo adotado neste trabalho.

Inicialmente, para permitirem uma solução simbólica, ou seja, serem matematicamente tratáveis, estes modelos eram bastante simples. A partir da década de 60, surgiram modelos determinísticos de múltiplos estados que tentavam "ser, mais realistas que os modelos até então investigados por métodos puramente matemáticos. Este realismo epidemiológico é habitualmente pago pela intratabilidade matemática." (BAILEY, 1975, p.17).

Soluções numéricas e simulações realizadas por computadores permitem, nestes casos, avaliar o comportamento do modelo, frente a diferentes parâmetros ou premissas. Em outras palavras, em lugar de uma dedução das propriedades do sistema através de solução simbólica, as simulações permitem conhecê-las a partir de um processo de experimentação, simulando o efeito de diferentes parâmetros ou condições iniciais. Propriedades como existência de equilíbrio, estabilidade do equilíbrio, existência e condições para um comportamento caótico podem então ser conhecidas.

Apesar dos recentes avanços na produção acadêmica de modelos matemáticos, segundo Anderson & May (1991), estes tiveram pequeno impacto na abordagem empírica dos estudos epidemiológicos e nas decisões de saúde pública, objetivo último da modelagem. Para estes autores uma das causas deste fato é o caráter eminentemente matemático da maior parte da produção, que não leva em conta dados empíricos. Bailey (1975) também se coloca a favor do desenvolvimento de modelos que possam ter aplicabilidade na epidemiologia e saúde pública. A aplicação de modelos na interpretação de tendências ou nas decisões de

estratégias de controle de doenças depende não só do motivo levantado acima, mas também, ao menos em parte, da inteligibilidade desta produção por epidemiologistas e sanitaristas. Se faltam conhecimentos básicos entre tais especialistas para permitir a avaliação e a escolha de modelos adequados e sua operação (realização de simulações, por exemplo), isto se deve ao fato deste campo não ser atualmente amplamente reconhecido como parte da epidemiologia enquanto disciplina.

Esta disciplina, por largo período, baseou-se no indutivismo, como explicitaram MacMahon & Pugh (1970) em seu livro, cuja primeira edição em 1960, segundo Susser (1985), constitui-se em um marco da maturação da epidemiologia enquanto disciplina acadêmica. Estes autores apontaram a concepção do filósofo John Stuart Mill do método indutivo como base para a abordagem epidemiológica.

No final da década de 70, esta visão do caráter puramente empírico da disciplina foi contestada por Buck (1975), que, com base na filosofia de Karl Popper, apontou a necessidade de explicitação de hipóteses nos estudos epidemiológicos e, portanto, da incorporação de conhecimentos prévios na formulação dos modelos estatísticos, que são o instrumento básico de análise dos dados empíricos. Esta contestação, que foi seguida de polêmica (JACOBSEN, 1976), colaborou, sem dúvida, para que a epidemiologia se desenvolvesse em direção do que Gilchrist (1984) denomina abordagem eclética, na qual se utilizam informações prévias para checar a informação empírica e vice-versa. Alguns autores, como Rothman (1986), são exemplos da adoção desta perspectiva no campo dos estudos epidemiológicos. Diante desta tradição, compreende-se a existência de alguma resistência a uma abordagem conceitual dos problemas epidemiológicos.

Bailey, no prefácio da primeira edição de seu livro, em 1957, inscreveu o que então denomina de teoria matemática das epidemias como um ramo da matemática aplicada, na qual deve haver intensa colaboração entre matemáticos e epidemiologistas (BAILEY, 1975, p.xi). Já Anderson & May (1991) utilizam o termo epidemiologia matemática, designação esta também utilizada por Massad (1992), que alerta que, em nosso meio, muitos acreditam que "o único instrumento quantitativo necessário e aplicável à epidemiologia é a estatística." (p.424). Este reconhecimento da modelagem matemática das doenças transmissíveis como parte da epidemiologia não se restringe a estes autores, uma vez que pode-se encontra-lo em artigos recentes sobre modelagem, em expressões como "os modelos clássicos da epidemiologia" (ANDREASEN & CHRISTIANSEN, 1989), ou antigos, como o de Serfling, de 1952, que considera a teoria aplicada das epidemias parte da epidemiologia. Cabe certamente lembrar que Wade Hampton Frost, um dos responsáveis pelo desenvolvimento do primeiro modelo de cadeia binomial, foi um renomado epidemiologista, com vasta produção no campo, tendo discutido questões centrais, como o efeito coorte na distribuição etária das doenças (FROST, 1939) e realizado o primeiro estudo de coorte retrospectivo (FORST, 1933).

Certamente a pouca atenção dada à epidemiologia das doenças transmissíveis nos países desenvolvidos, nas últimas décadas até o aparecimento da AIDS, período este que também corresponde ao de consolidação da disciplina (SUSSER, 1985), contribuiu para a existência de uma visão que exclui a epidemiologia matemática do campo epidemiológico. Nos anos recentes, foi a ecologia de populações que se constituiu como área de desenvolvimento da modelagem matemática, inclusive das doenças transmissíveis dos homens. Roy Anderson e Robert

May, dois autores com grande produção na área de modelagem em doenças transmissíveis, apontaram, no prefácio de seu recente livro (1991), que devido à motivação originalmente ecológica de sua produção, esta foi em sua maioria publicada em periódicos primariamente ecológicos.

Problemas de saúde pública, como a erradicação do sarampo e a prevenção da rubéola congênita através da vacinação vêm obtendo na modelagem matemática subsídios fundamentais para decisões e avaliações de diferentes estratégias. Assim, cabe, sem dúvida, rejeitar a visão de que a epidemiologia matemática não se inscreve dentro da disciplina da epidemiologia, o que não significa prescindir da matemática aplicada, assim como o restante da epidemiologia não prescinde do desenvolvimento da estatística.

Um modelo é "um bem definido, bem organizado retrato ou descrição de algum aspecto do mundo real", sendo que "um modelo matemático é essencialmente uma formulação matemática do problema" (BAILEY, 1977, p.91). Naturalmente, como em qualquer outro tipo de abordagem científica do mundo real, a modelagem pressupõe uma simplificação da realidade.

Pode-se construir modelos com finalidades preditivas ou enquanto um instrumento lógico para a compreensão das conseqüências quantitativas de um conjunto de relações conhecidas, determinantes do fenômeno, ou seja, prever as conseqüências de um conjunto amplo de conhecimentos sobre a determinação de um dado comportamento epidemiológico da doença. Neste caso, pode-se discutir quais fatores ou condições são os principais responsáveis por este comportamento.

"Nosso maior objetivo é uma maior compreensão da interrelação entre as variáveis que determinam o curso da infecção no indivíduo, e as variáveis

que controlam um padrão da infecção em comunidades de pessoas." (ANDERSON & MAY, 1991, p.9).

Um exemplo muito importante da possível contribuição dos modelos é o teorema do limiar de Kermack e McKendrick (1927). Estes autores construíram um modelo bastante simplificado das infecções com imunidade definitiva, com três compartimentos - suscetíveis, infectantes e resistentes - modelo SIR, sem considerar a letalidade pela doença ou qualquer fenômeno demográfico, sem possibilidade de solução simbólica. Mas, a análise do equilíbrio do sistema de equações diferenciais possibilitou concluir que o fenômeno epidêmico dependia, para seu início e término, de uma densidade crítica de suscetíveis, diferentes nos dois casos. Vale ressaltar que, à época, outros autores, como Brownlee and Greenwood (1926), defendiam a tese de modificações no poder infectante dos microrganismos produtores das doenças. O modelo, embora simplificado, permitiu detectar qual o fenômeno responsável pelo comportamento epidêmico da doença, ou seja, um determinado comportamento quantitativo. Traduzido para uma linguagem biológica, o teorema do limiar⁵ afirma que a densidade de suscetíveis, ou usando a expressão atual de seu contrário, a imunidade de grupo, é responsável tanto pelo aparecimento de epidemias, como pelo seu aspecto auto-limitado. Tais conclusões, obtidas a partir de um modelo extremamente simples, não foram refutadas por nenhum outro modelo, mesmo por aqueles que incorporam estrutura etária, outros dados biológicos ou demográficos, ou por alguma evidência

⁵ Bailey (1977) aponta para a necessidade das conclusões matemáticas serem traduzidas, via modelo, para a linguagem ordinária (p.93). Assim, o modelo é a tradução para linguagem matemática de conhecimentos biológicos/epidemiológicos, e suas conclusões matemáticas devem então ser retraduzidas para uma linguagem biológica/epidemiológica.

empírica, no caso das doenças com imunidade completa, temporária ou permanente.

Outro exemplo é a variação cíclica não sazonal de algumas doenças de transmissão direta, como o sarampo. Bailey, em 1975, apontou que apenas os modelos estocásticos eram capazes de reproduzir este comportamento, enquanto os modelos puramente determinísticos reproduziam ciclos que tendiam ao achatamento ("damped oscillations"), ou seja, atribuíam este fenômeno à aleatoriedade dos eventos envolvidos no processo. Outros modelos (YORKE & LONDON, 1973; LONDON & YORK, 1973) investigaram a ação de variação sazonal das taxas de transmissão, resultantes do calendário escolar e do clima. A sazonalidade da taxa de transmissão foi também capaz de reproduzir a variação cíclica não sazonal. Outro aspecto investigado foi considerar a taxa de transmissão segundo a idade de infectado e infectante, ou seja, segundo a estrutura etária (ANDERSON & MAY, 1991). Este modelo é capaz de reproduzir as oscilações esperadas, com um achatamento muito pequeno. Assim, o mecanismo responsável pelo comportamento cíclico de algumas doenças permanece controverso, podendo ser explicado pela aleatoriedade ou sazonalidade, com alguma contribuição da estrutura etária no processo de transmissão (ANDERSON & MAY, 1991).

A tentativa de construir modelos com um maior realismo epidemiológico não só complexifica o modelo em termos matemáticos, como aumenta o número de parâmetros a serem estimados. Um grande número de parâmetros atuando ao mesmo tempo pode dificultar ou mesmo impossibilitar a estimativa de alguns deles, a partir de dados empíricos (SWARTZMAN & KALUZNY, 1987).

A estimativa dos valores dos parâmetros é, mesmo nos casos dos modelos mais simples, uma tarefa complexa. Sefling (1952) aponta que

"a inclinação prática de Ross o possibilitou contornar as dificuldades de obtenção de estimativas quantitativas exatas das constantes e seguir em frente usando estimativas arbitrárias que ele acreditava serem razoáveis." (p.151).

Embora reconhecendo o valor da iniciativa de Ross⁶, este autor acreditava que o avanço da teoria das epidemias dependia da alimentação dos modelos com dados mais completos e exatos, tanto parâmetros, como condições iniciais. No entanto, o processo de estimativa de parâmetros é ainda hoje uma mistura de estimativas diretas através de estudos empíricos especialmente desenhados, da utilização de técnicas estatísticas a partir de diferentes conjuntos de dados, da extrapolação de outros modelos e "*plain educated guesswork*" (SWARTZMAN & KALUZNY, 1987).

A imprecisão na estimativa dos parâmetros acarreta uma inexatidão nas previsões quantitativas do modelo, mas não invalida necessariamente conclusões quanto ao comportamento do sistema, na medida que o modelo seja testado quanto à sua robustez frente à variação de parâmetros. Se um resultado é robusto diante de uma certa margem de variação dos parâmetros, tem-se alguma independência em relação ao conhecimento exato dos valores destes parâmetros, ao utilizar-se o modelo enquanto um instrumento lógico. Isto é, um resultado robusto é aquele que não é sensível à variação dos parâmetros.

⁶ Ross foi citado por Sefling (1952) por ser um dos que iniciaram a construção de modelos matemáticos em epidemiologia, trabalhando com a malária (ROSS, 1911).

A mesma questão de precisão pode ser levantada em relação às condições iniciais, ou seja, à proporção da população que pertence à cada compartimento. Variando-se as condições iniciais, pode-se observar se o comportamento do modelo é dependente delas, ou seja, se o equilíbrio é estável ou não. No caso do estudo de epidemias, é rotineiro definir como condição inicial a introdução de um caso infectante em uma população completamente suscetível. Esta situação pode ser considerada epidemiologicamente irreal para determinadas doenças, como a tuberculose⁷, mas o que se observa é o comportamento do sistema de equações diferenciais até o equilíbrio. Considera-se que qualquer ação de controle é uma modificação do sistema, alterando seu comportamento em direção a outro equilíbrio. A extinção ou erradicação corresponde ao equilíbrio trivial, ou seja, com zero casos infectantes, que por sua vez pode ser estável ou não.

Modelos representados por sistemas de equações diferenciais ordinárias de primeiro grau, por exemplo, podem mostrar um comportamento de equilíbrio em um ponto estável, ciclos estáveis ou se comportar com flutuações aparentemente aleatórias (MAY, 1978). Este último tipo de comportamento corresponde a um comportamento caótico. Um sistema caótico possui a propriedade de ser sensível a qualquer variação nas condições iniciais, ou seja, trajetórias próximas divergirem rapidamente. Assim, em modelos com comportamento caótico, só se pode concluir por certa imprevisibilidade do comportamento do sistema, dada à incapacidade de estimativa exatas das condições iniciais. Alguns autores atribuem epidemias recorrentes de algumas doenças a comportamentos

⁷ Existem evidências sólidas de tuberculose óssea em uma múmia egípcia de 1000 anos a.C., além de dados discutíveis de sua presença em fósseis pré-históricos (TAMAYO, 1985).

caóticos, não sendo uma opinião consensual, já que o comportamento caótico depende do valor estimado dos parâmetros (OLSEN & SCHAFFER, 1990).

Wimsatt (1982) acredita que o comportamento caótico se constitui em uma força seletiva da natureza, ou seja, uma população cujo tamanho se comporte de forma caótica tem maior possibilidade de extinção, portanto a seleção natural tenderia a selecionar espécies cujos parâmetros não permitissem este tipo de comportamento. Este autor observa que comportamentos menos estáveis são mais freqüentes em laboratórios do que na natureza, embora a modelagem do comportamento da densidade populacional de uma única espécie mostre menos freqüentemente um comportamento caótico do que a modelagem de múltiplas espécies interagindo. A não observação deste tipo de comportamento em populações, na natureza, pode ser atribuída a mecanismos de co-evolução das espécies, que reduziriam as oscilações do sistema.

Concluindo, a modelagem não pretende uma previsão quantitativa exata do fenômeno estudado, mas sim uma compreensão geral de sua possibilidade de comportamento e sua dependência de premissas, valores de parâmetros ou condições iniciais, dependências estas retraduzíveis em termos biológicos, de forma a aumentar a compreensão existente a cerca do fenômeno.

Comentando os primeiros modelos matematicamente intratáveis desenvolvidos, Bailey (1975) aponta a tuberculose como um assunto no qual tais estudos foram extensamente desenvolvidos, citando treze artigos entre 1962 e 1973. Este autor salienta ainda que "com uma doença como a tuberculose ou febre tifóide, até o modelo mais simples parece requerer nove ou dez categorias, com muito maior número de taxas de transferência

entre categorias" (p.301), ou seja, reconhece que a complexidade da história natural desta doença impõe modelos mais complexos. A produção de modelos matemáticos em tuberculose se concentra nas décadas de sessenta e setenta, com a finalidade de avaliar diferentes estratégias de controle quanto a seu impacto epidemiológico e custos, incluindo aí a questão do impacto da detecção e tratamento de casos e o da vacinação, qual combinação destes dois componentes do controle seria ideal. Os autores destes modelos, que serão revistos no capítulo 3, os encaram ainda como quantitativamente preditivos, iniciando as simulações a partir de condições iniciais estimadas para determinada região ou país, sem se preocupar com o comportamento geral do sistema.

O objetivo desta tese é retomar a modelagem matemática da tuberculose, propondo um novo modelo enquanto um instrumento lógico para analisar a efetividade epidemiológica dos programas de controle baseados no diagnóstico e tratamento de casos.

2. HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

2. HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

"Só o conhecimento da história natural da doença pode dirigir o desenvolvimento de modelos com aplicabilidade." (MASSAD, 1992) p.449.

A primeira infecção de um indivíduo pelo *Mycobacterium tuberculosis* resulta no aparecimento de uma lesão primária que na maioria dos casos evolui para a cura, iniciando um período de latência da infecção, que tanto pode durar para sempre, como culminar no aparecimento da doença muitos anos depois. Este adoecimento tardio, por sua vez, pode resultar tanto da reativação do foco inicial (tuberculose de reativação endógena), como de nova infecção (tuberculose de reinfeção exógena). Em uma minoria dos casos, a primo-infecção evolui para uma forma ativa de doença (tuberculose primária) (SUTHERLAND, 1976).

Individualmente, a condição de maior risco é a infecção recente, ou seja, o momento de risco de desenvolvimento da doença primária. Epidemiologicamente, a doença de reinfeção endógena é muito importante, devido ao grande número de infectados antigos existentes na população.

A importância relativa do ponto de vista epidemiológico dos três mecanismos de adoecimento relatados acima depende, fundamentalmente, da relação entre o risco atual de infecção e a história de infecção vivida pela população em questão, que determina a prevalência de infectados antigos. Assim, Sutherland & Svandová (1972) propõem a subdivisão dos infectados em três categorias: (i) infecção primária recente; (ii) infecção

primária distante e ausência de reinfecção recente; e (iii) infecção primária distante mais reinfecção recente. Como medida de simplificação, adotar-se-á a seguinte denominação para as três categorias acima: infecção recente, infecção antiga e reinfecção, respectivamente. Os autores citados consideraram recente todo acontecimento ocorrido no período de cinco anos, o que se aplica para a primeira e terceira categorias acima. Esta escolha se baseou em estudos de risco de adoecimento após a primoinfecção, onde "virtualmente todos os casos de tuberculose se desenvolveram nos cinco anos após a infecção primária" (SUTHERLAND, 1976). Entretanto, o próprio autor aponta que os artigos revistos revelam, de forma consistente, que a grande maioria dos casos de adoecimento primário se deu em 1 ou 2 anos após a infecção.

A classificação da doença tuberculose em primária e secundária justifica-se por serem expressões de diferentes mecanismos fisiopatogênicos, embora Holm (1969) tenha proposto, como hipótese de trabalho, considerar-se toda doença ocorrendo nos primeiros cinco anos após a infecção como tuberculose primária e, após estes cinco anos, como tuberculose secundária. Assim, a título de exercício de reflexão, pode-se pensar no adoecimento primário como ocorrendo segundo uma determinada distribuição de seu período de incubação, uma vez que este é descrito como "uma progressão da lesão primária, sem interrupção aparente, para o estágio ativo" (SUTHERLAND, 1976). O mesmo pode ser pensado para a tuberculose de reinfecção exógena. Assim, ocorrendo a infecção (primária ou reinfecção), há o início da multiplicação bacilar concomitantemente com as reações de defesa do organismo, que tendem a limitar esta multiplicação. São dois processos que ocorrem simultaneamente, um no sentido do adoecimento e outro no de retirar o

indivíduo da condição de risco de adoecimento primário ou por reinfeção. Uma modelagem adequada dos aspectos discutidos acima é de grande relevância, pois determinará a importância relativa da infecção atual e da infecção passada na geração de casos, influenciando, portanto, também na avaliação do impacto de medidas que reduzam a infecção.

O processo de modelagem é, na verdade, um processo de tradução do que é dito epidemiologicamente ou biologicamente para uma linguagem matemática. Faz-se necessário, portanto, uma grande precisão da linguagem que deve ser traduzida. Deve-se investigar outras alternativas de descrição dos mesmos fenômenos, com o sentido de encontrar formas cuja tradução matemática seja mais simples. Assim, enquanto no primeiro tipo de descrição seria forçoso modelar de forma a garantir uma permanência de cinco anos nos compartimentos de infectados recentes e re infectados, na segunda descrição feita, pode-se modelar uma saída destes compartimentos para o de doentes e o de casos, de forma a garantir que praticamente todos os casos de uma coorte que entre nestes compartimentos ocorram no período de 5 anos.

Outro aspecto importante para a modelagem é a não homogeneidade dos casos de tuberculose quanto a sua infecciosidade⁸. A infecciosidade de um caso de tuberculose depende da quantidade de bacilos que é eliminada por via respiratória, o que pode ser medido

⁸ Infecciosidade ou comunicabilidade é a capacidade do agente invadir e se multiplicar em um novo hospedeiro. Pode ser avaliada através da taxa de ataque secundário entre contatos íntimos (MAUSNER & KRAMER, 1985). É discutível se é um atributo do microorganismo, pois depende das condições de transmissão (YOUNG, PATERSON & SOMMERS, 1975). Assim, usa-se o termo infecciosidade como característica da fonte de infecção, expressando sua capacidade de infectar uma maior ou menor proporção de seus contatos, e o termo comunicabilidade como atributo do agente.

indiretamente pelo resultado de exames bacteriológicos com diferentes sensibilidades. Tal medida permite, portanto, classificar os casos segundo sua condição bacteriológica em:

(i) casos com baciloscopia positiva, isto é, as antigas formas "abertas"; (ii) casos com baciloscopia negativa e cultura positiva, ou positivos apenas à cultura; e (iii) casos com baciloscopia e cultura negativas ou não confirmados bacteriologicamente. Dados de prevalência de infecção entre os comunicantes de pacientes de cada um destes grupos demonstram a grande importância na transmissão dos casos positivos à baciloscopia. Também se evidenciou que os indivíduos infectados por um destes casos têm maior risco de adoecer do que os infectados por pacientes positivos apenas à cultura ou por pacientes sem confirmação bacteriológica, relacionando-se o risco de adoecer à quantidade de bacilos infectantes (ROUILLON et alii, 1977). Grosset (1976) estima que os casos positivos à baciloscopia representem somente um terço do total de casos de tuberculose ativa, mas sejam responsáveis por 86,9% da transmissão. Existe pouca informação sobre o fluxo entre estas três categorias de casos. Estudos sobre a efetividade da abreugrafia em massa, demonstrando a ausência de alteração significativa do coeficiente anual de incidência de casos bacilíferos apesar do diagnóstico e tratamento de casos não bacilíferos detectados pelo exame de massa, como ocorreu no estudo de Kolin, Tchecoslováquia (TOMAN, 1979), sugerem que a progressão da doença não bacilífera para a tuberculose bacilífera seja pequena. Amberson (1937) verificou que menos de 10% das formas ativas detectadas pela abreugrafia evoluíam para formas "abertas" em 5 ou 10 anos.

Anteriormente se acreditava que um caso positivo à baciloscopia era o resultado de longo tempo de doença detectável apenas ao exame radiológico (caso com baciloscopia e cultura negativas), o que justificou o exame em massa para sua detecção. Estudos posteriores demonstraram que os casos bacilíferos podem ter a mesma duração de lesões pequenas positivas apenas à cultura, e que 50% destes evoluem em menos de 1 anos, sendo que 21% o fazem em menos de 4 meses (TOMAN, 1979).

Alguns autores, como Grosset (1976), sugerem que em seu aparecimento a proporção de cada uma das categorias de casos entre o total de casos é constante. Se for considerado desprezível o fluxo entre elas, a modelagem de um só compartimento de casos produzindo uma infecciosidade média (a média ponderada das três categorias) é adequada, significando também uma grande simplificação do modelo. Outra alternativa, escolhida para a construção do modelo, é a inclusão apenas dos casos com baciloscopia positiva.

Isto representa certamente uma simplificação, pois sabe-se que a proporção de casos bacilíferos varia segundo o tipo de adoecimento. Quanto ao adoecimento primário, na faixa etária de 0 a 14 anos, a proporção de baciloscopia positiva, detectada por Barnett *et alii*, foi de 1%, e a de apenas cultura positiva de 28%. Já na faixa etária de 15 a 19 anos, os autores encontraram uma proporção de 24% para casos com baciloscopia positiva, e 19% para casos positivos apenas à cultura. Nesta mesma faixa etária, os autores encontraram, entre os casos de tuberculose secundária, 46% positivos à baciloscopia e 13% positivos apenas à cultura. Tal realidade dificilmente poderá ser adequadamente modelada em um modelo que não trabalhe com equações diferenciais parciais, de forma a poder incluir, além da variável tempo, a variável idade.

Outro aspecto importante na modelagem é o alto risco de reativação dos casos curados naturalmente, que chega a 30% em 10 anos (GRZYBOWSKI, 1980). Da mesma forma que o risco de adoecimento primário e por reinfeção, o risco de reativação é maior nos cinco primeiros anos após a cura. Antes do advento da quimioterapia, um caso diagnosticado como tuberculose pulmonar não recebia alta, da mesma forma que os casos de hanseníase virchowiana, até recentemente. Assim, eram considerados inativos e não curados, dado o alto risco de reativação, o que dificulta o conhecimento quantitativo deste fenômeno. A maior parte das informações existentes sobre risco de recaída após cura espontânea deriva de observação de seqüelas pulmonares diagnosticadas.

O controle da tuberculose baseia-se no diagnóstico e tratamento dos casos infectantes. Assim, enquanto modelagem de intervenção, é de interesse a modelagem do binômio diagnóstico-tratamento. A complexidade do tratamento da tuberculose não permite modelá-lo como um simples fluxo dos casos para a cura. Sendo a não adesão ao tratamento a principal causa de seu fracasso, o fenômeno do abandono⁹ deve estar contemplado no modelo.

Considera-se que a infecciosidade dos casos desapareça assim que é iniciado o tratamento. Embora o paciente siga apresentando bacilos capazes de crescerem em cultura e infectarem cobaias no escarro, após o início do tratamento, o que perdura geralmente por dois meses, com os esquemas terapêuticos atuais. Entretanto, não se documentou que pacientes sob tratamento fossem capazes de infectar outro ser humano.

⁹ A denominação de abandono à não adesão ao tratamento é criticada por culpabilizar os pacientes. Propõe-se, para substituí-la a expressão perdidos de vista, que responsabiliza os serviços de saúde. Neste trabalho será utilizada a expressão abandono, por ser amplamente utilizada no nosso meio.

Uma interpretação possível para este fato é que a inibição da divisão bacilar provocada pela droga permite que os mecanismos normais de defesa da árvore respiratória dos indivíduos infectados eliminem os bacilos. Baseando-se nestes dados acredita-se que, a partir de 15 dias de tratamento, os pacientes já não são infecciosos (OPS, 1993).

O tratamento pode falhar por persistência ou resistência bacilar. A persistência do bacilo é o fenômeno responsável pelas recaídas, sendo diferentes as taxas de recaída dos casos curados espontaneamente, curados após tratamento incompleto ou após tratamento adequado. A resistência bacilar aos quimioterápicos é responsável pela falência do tratamento. Esta resistência pode ser primária, quando o indivíduo é infectado com bacilos resistentes, ou secundária, quando há a seleção de bacilos resistentes às drogas, fenômeno habitualmente associado à monoterapia. Tais casos estão relacionados à cronificação da doença, uma vez que os casos tratados inadequadamente sofrem uma menor taxa de letalidade em comparação com os casos não tratados, o que ocorre também com casos que abandonaram o tratamento e possuem bacilos sensíveis. O tratamento atualmente recomendado no Brasil é o esquema tríplice, composto por pirazinamida, isoniazida e rifampicina, por 2 meses, seguido de 4 meses de isoniazida e rifampicina. Em casos de abandono de tratamento, ou seja, de não cumprimento do tempo de tratamento ou sua interrupção por mais de 60 dias, recomenda-se o reinício do tratamento com o mesmo esquema terapêutico. Nos casos de falência deste esquema terapêutico, recomenda-se o retratamento, por um ano, com novo conjunto de drogas (DNPS/MS, 1986).

Para o modelo construído, ignorou-se o fenômeno da resistência bacteriana, considerando-se curados todos os casos que completam o

tratamento. Isto porque o interesse do estudo da resistência tornaria o modelo muito mais complexo. Se se avaliar que a proporção de casos infectados com bacilos poli-resistentes é estável, o que geraria uma taxa de falência do tratamento constante, esta simplificação não é importante. No entanto, o interesse no estudo da resistência bacteriana às drogas diz respeito à circulação de cepas poli-resistentes e aos mecanismos que favorecem seu aparecimento, ou a progressão da resistência a uma droga à poli-resistência.

A preocupação com o aumento da resistência bacteriana às drogas, já comentada na introdução, vem reforçando a recomendação de tratamento totalmente supervisionado (OPS, 1993). A supervisão não impede, no entanto, o abandono do tratamento e sim a monoterapia. Isto pode ser também evitado utilizando-se apresentações com vários quimioterápicos em um único comprimido ou cápsula, como já é feito no Brasil, há mais de uma década.

Assim, o modelo representa um programa de diagnóstico e tratamento de casos infectantes em condições biológicas ideais, com o arsenal terapêutico disponível altamente eficaz. Os pontos críticos de um tal programa são, portanto, a capacidade de diagnosticar precocemente os casos e assegurar seu tratamento completo.

Também ignorou-se a interação tuberculose-AIDS, embora, como já visto na introdução, sejam atribuídas à epidemia de AIDS mudanças do comportamento epidemiológico da tuberculose em várias partes do mundo. Os indivíduos com AIDS têm maior risco de adoecer por tuberculose, seja por adoecimento primário, reativação endógena ou reinfeção exógena, não só aumentando diretamente o número de doentes, como a circulação do bacilo. As evidências existentes indicam que casos de tuberculose em

portadores de HIV ou doentes de AIDS possuem a mesma infecciosidade dos demais casos de tuberculose (KLAUNER, RYDER, BAENDE, LELO et alii, 1993). No entanto, abordar este aspecto significaria modelar também a dinâmica de transmissão da AIDS e sua relação com a dinâmica de transmissão da tuberculose, o que foge ao escopo deste trabalho.

3. REVISÃO DOS MODELOS MATEMÁTICOS EM TUBERCULOSE

3. REVISÃO DOS MODELOS MATEMÁTICOS EM TUBERCULOSE

ENCONTRADOS NA LITERATURA:

Existem, na literatura, vários modelos matemáticos em tuberculose, desenvolvidos com objetivos distintos. Entre aqueles desenvolvidos com o objetivo de utilizar o conhecimento epidemiológico para instrumentalizar o planejamento de programas de controle, nota-se que existem diferenças importantes na valorização das diversas técnicas disponíveis para intervir no problema, refletindo o estado da arte do controle de tuberculose à época da produção de cada um.

Elegeram-se alguns deles para uma descrição e análise mais detalhada, com base na frequência com que são citados na literatura sobre epidemiologia da tuberculose. São eles os modelos desenvolvidos por WAALER, GESER & ANDERSEN (1962), REVELLE, LYNN & FELDMANN (1967), WAALER (1968a) e AZUMA (1975).

Por uma questão de sistematização, aponta-se que a análise tomará em consideração três conjuntos de aspectos:

- aspectos da epidemiologia da tuberculose, que se traduzem na escolha dos compartimentos e dos fluxos existentes entre eles, na ausência de intervenções;
- formulação matemática do fluxo entre os vários compartimentos, que traduzem as relações quantitativas entre os diversos estados e também destes com os parâmetros; e
- aspectos do controle, que se traduzem na modelagem das intervenções.

O modelo de Waaler *et alii* (1962) trabalha com as três categorias básicas¹⁰ -não infectados, infectados e casos-, construindo cinco equações de diferença para expressar a variação no tempo destes três compartimentos, da população e do número de mortes. Não estando incluídas no modelo as atividades de controle da tuberculose, estas podem ser simuladas pela alteração da taxa de cura dos casos (atividade de diagnóstico e tratamento) ou redução da "taxa de infecção" (vacinação). Os casos curados retornam ao compartimento dos infectados, contemplando, portanto, a recidiva com taxa igual a de adoecimento dos infectados.

Definido pelos próprios autores como um "esqueleto de modelo", este se baseia em um sistema linear de equações de diferença, sendo o número de novos infectados em um intervalo de tempo função apenas do número de casos e de um parâmetro constante, não sendo função do número de suscetíveis. Tal opção, pode em situações extremas desequilibrar o modelo, levando ao aparecimento de um número de novos infectados maior do que o de não infectados existentes, sendo esta premissa a principal crítica à este modelo feita por Bailey (1975).

Em 1968(a), Waaler propôs um modelo mais complexo, também baseado em um sistema de equações de diferença, com 8 estados (diagrama 1) e idade-dependente, sendo a população dividida em 20 faixas etárias de 5 anos. Note-se que 5 anos também foi usado como critério para categorizar os infectados recentes e antigos, permitindo que intervalo de tempo utilizado no cálculo fosse também de 5 anos. O modelo, sendo idade-dependente, permite o cálculo dos nascimentos a partir da fecundidade e não da natalidade. Neste modelo existem

¹⁰ Para homogeneizar a terminologia com a usada no campo dos modelos matemáticos em geral, referir-se-a a: não infectados ou suscetíveis; infectados ou expostos; casos ou doentes ou infectantes (sempre que casos ou doentes forem considerados não infectantes, tal fato deverá ser claramente exposto).

relações não lineares, estimando-se o número de novos infectados como proporcional ao produto do número de casos infectantes pela proporção suscetíveis de na população, o mesmo acontecendo para o número de reinfetados (taxa de transferência de infectados antigos para os compartimentos de casos é multiplicada por $1 + cte \cdot \text{proporção de casos infectantes na população}$), admitindo a existência de reinfecção exógena.

DIAGRAMA 1
MODELO DE WAALER et alii, 1968

Este modelo, como mostra o diagrama 1, contempla os diferentes aspectos da epidemiologia da tuberculose: diferença do risco de adoecimento segundo a duração da condição de infectado, diferentes capacidades de transmissão dos doentes, diferentes susceptibilidades ao adoecimento por faixa etária, recaída e

reinfeção exógena. Em consequência deste detalhamento, exige como entrada um grande número de parâmetros.

Quanto à simulação dos efeitos das medidas de controle, a simulação da atividade de diagnóstico e tratamento de casos se dá pela alteração da taxa de cura, como no modelo anterior, tendo sido criado um compartimento de vacinados, facilitando a avaliação do impacto da vacinação. Note-se que se supõe que o compartimento dos vacinados esteja protegido da infecção, havendo uma taxa de perda desta proteção, com o retorno de vacinados ao compartimento dos não infectados.

Este modelo foi aplicado em simulações com diferentes objetivos (WAALER, 1968b; WAALER & PIOT, 1969; WAALER & PIOT, 1970; FELDSTEIN, PIOT, & SUDARESAN, 1973; WAALER, GOTH, BAILY & NAIR, 1974).

Em 1967, Revelle, Lynn & Feldmann publicaram um modelo descritivo da dinâmica epidemiológica da tuberculose, como base para construção de um modelo de otimização de alocação de recursos. O modelo de otimização visa que, dado um objetivo em termos de número de casos ativos em um momento no futuro, seja possível determinar que conjunto de medidas de controle atinge este padrão de redução com menor custo. Este modelo foi republicado em 1969 (REVELLE, FELDMANN & LYNN, 1969), com um maior detalhamento das questões matemáticas envolvidas na otimização.

Este modelo é descrito por um sistema de 9 equações diferenciais, representando a variação de seus compartimentos (diagrama 2). Observe-se que cinco destes compartimentos correspondem a estados que são resultantes da aplicação de medidas de controle, sendo o comportamento da doença na ausência de intervenção descrito pelos três compartimentos básicos (não infectados, infectados e casos infectantes), acrescidos de um compartimento dos casos curados espontaneamente. À semelhança do modelo anteriormente

descrito, a taxa instantânea de novas infecções é proporcional ao produto do número de casos pela fração de susceptíveis na população e, ao contrário deste, os vacinados também podem ser infectados, sendo as novas infecções entre vacinados expressas de forma semelhante a descrita para não infectados/não vacinados. O que diferencia os não vacinados dos vacinados é que, uma vez infectados, os últimos têm menor taxa de adoecimento.

DIAGRAMA 2
MODELO DE REVELLE et alii, 1969 *

* sem representação dos nascimentos e mortes

Quanto à modelagem das intervenções de controle, o número de pessoas vacinadas, tratadas ou submetidas à quimioprofilaxia não é função do número existente nos seus compartimentos de origem (não infectados, casos ou infectados). Tal escolha provavelmente se deve ao objetivo de transformar este modelo em um modelo de otimização de custos. As intervenções, portanto, não

são baseadas na composição da população quanto às categorias epidemiológicas, já que se objetiva a comparação de diferentes padrões de operação das atividades de controle. Assim, as intervenções são representadas no modelo como a transferência de um número fixo de indivíduos para compartimentos que representam o resultado de cada intervenção.

**DIAGRAMA 3
MODELO CONSENSUAL**

Em 1968, foi realizada uma oficina de trabalho reunindo os pesquisadores da área de modelagem, tendo como um dos objetivos "rever o estado atual da metodologia de modelagem aplicada ao planejamento de programas de controle da tuberculose" (LYNN & REVELLE, 1968). Esta oficina desenvolveu um diagrama estrutural como proposta de um "modelo

consensual" (diagrama 3), sem no entanto elaborar as equações correspondentes.

Note-se que este é o único entre os modelos revisados que inclui um compartimento para os infectados por micobactérias atípicas, tratando a vacinação com o BCG também como uma infecção por micobactéria. Há a sugestão de que a transferência para as classes infectantes possa se dar por reativação endógena ou reinfeção exógena, sem, no entanto, discutir a possível expressão matemática do fenômeno. Sugere-se ainda considerar a duração do estado de infectado entre os fatores que influenciam o adoecimento. Foram propostas três categorias de casos infectantes, de acordo com a classificação bacteriológica dos casos: negativos bacteriologicamente, positivos apenas à cultura e positivos à baciloscopia. Acrescendo-se aos compartimentos acima os de curados espontaneamente e curados após tratamento de cada classe de casos e os infectados que receberam quimioterapia, o modelo proposto possui 16 compartimentos. Não se encontrou na literatura o desenvolvimento e aplicação desta proposta, provavelmente devido à sua complexidade e dificuldade de estimativas de parâmetros, principalmente quanto às micobactérias atípicas.

Azuma (1975) desenvolveu um modelo com o objetivo de produzir simulações sem o uso de grandes computadores (diagrama 4). Naturalmente para se ter clareza sobre a importância desta iniciativa, deve-se estar atento aos recursos computacionais da ocasião.

DIAGRAMA 4
AZUMA, 1975

Sua publicação apresenta 15 equações em linguagem de diferença: 4 expressam a variação de 3 compartimentos (infectados, vacinados pelo BCG e casos) e da população total; 7 expressam componentes dos fluxos entre os estados; duas equações refletem a tendência temporal dos coeficientes de mortalidade e natalidade; e outras duas a tendência temporal da cobertura e regularidade do tratamento. O quinto compartimento - não infectados- é obtido por diferença em relação à população total.

O modelo define dois sub-compartimentos: o de protegidos pelo BCG, contido no de vacinados, e o de casos em tratamento, contido no de casos. Estes sub-compartimentos poderiam ser expressos como compartimentos separados, sem alteração do sistema, mas o autor optou

por tratá-los como sub-compartimentos quer no diagrama estrutural, quer na formulação das equações. Os protegidos pelo BCG não são submetidos à infecção e os casos em tratamento não são considerados infectantes.

O modelo admite apenas o adoecimento por reinfecção endógena e não admite a cura espontânea dos casos de tuberculose.

Enquanto os modelos anteriormente descritos trabalham com dois componentes de mortalidade - taxa de mortalidade por todas as causas, exceto tuberculose, e taxa de letalidade por tuberculose, este concebe a dinâmica da população como independente da dinâmica da tuberculose, ou seja, os parâmetros demográficos são independentes da prevalência de tuberculose e, portanto, também da mortalidade específica. Como consequência, um erro lógico é cometido, sendo pouco visível pela ausência de uma equação explícita para o compartimento dos não infectados, que seria calculado pela diferença entre a população geral e o somatório dos demais estados. Este erro refere-se ao destino dos óbitos por tuberculose (que não afetam a mortalidade geral) e dos casos curados (que são retirados do compartimento de casos, mas não são acrescentados a nenhum outro). Como o compartimento de não infectados é obtido por diferença do somatório dos demais compartimentos e da população total, este é de fato o destino destes óbitos e curas¹¹.

Outra falha encontrada é uma subestimação da saída por curas. Considerando a duração do tratamento de 1 ano, a oitava equação considera a possibilidade de cura apenas da metade dos casos que

¹¹ Tal erro pode ser quantitativamente irrelevante se a mortalidade por tuberculose for muito pequena em relação à mortalidade geral, no caso dos óbitos. No caso das curas, este erro também pode ser numericamente pouco importante, ou pode-se aceitar este fluxo, se concebe-se o tratamento como capaz de eliminar qualquer possibilidade de recaída. No entanto pode interferir significativamente no comportamento geral do sistema.

entraram em tratamento no ano anterior ($t-1$), não incluindo, portanto, a possibilidade de cura da outra metade do ano antepassado ($t-2$), ou seja, esta equação deveria ser uma equação de diferença de segunda ordem, e não de primeira, seguindo a lógica de saídas por cura proposta pelo autor.

Apesar de todos estas restrições, e do modelo conceber o comportamento 'natural' da tuberculose da forma mais simples possível (sem considerar a diferença de risco de adoecimento segundo o tempo de infecção, a reinfeção exógena ou a recaída), há um detalhamento da modelagem da intervenção -diagnóstico e tratamento de casos- inédito, pois introduz os conceitos de cobertura de tratamento e de regularidade como variáveis sujeitas não só à modelagem, mas também a modificações conseqüentes a alterações na operação de programas de controle.

O presente modelo foi aplicado às situações epidemiológicas da Coreia do Sul (JIN, 1973) e da Índia (SIVARAMAN & UMSANKAR, 1979), além da do Japão, descrita no artigo original, com bom ajustamento dos seus resultados aos dados obtidos em inquéritos.

Os parâmetros de cobertura e adesão ao tratamento são retomados no modelo de Joesoef, Remington & Jiptoherijanto (1989), como base para o cálculo de curas devidas ao tratamento. Este modelo (diagrama 5) se constitui em um sistema de equações diferenciais, sendo utilizado o mês como intervalo de tempo. Nele a tuberculose também não influi na mortalidade geral, sendo, no entanto, evitada a distorção do modelo anterior através da dedução da taxa de mortalidade por tuberculose da taxa de mortalidade geral aplicada a todos os compartimentos. Este modelo admite a infecção dos vacinados pelo BCG, a recaída dos casos curados, um compartimento de casos não infectantes como uma etapa anterior aos casos infectantes, e inclui a atividade de tratamento como uma taxa de cura

por tratamento dos casos igual ao produto da cobertura do tratamento, sua regularidade e sua eficácia, não levando, portanto, em conta sua duração.

DIAGRAMA 5
JOESOEUF et al., 1989

Vale ainda citar o modelo de Brogger (1967). Apesar do autor não considerar resolvido o problema de "estabelecer quantitativamente a interação entre variações da prevalência de casos e variações resultantes da incidência de infecção", este artigo apresenta algumas propostas interessantes. Por exemplo, trata os casos primários como um fluxo direto do compartimento dos não infectados ao de casos. Esta solução é semelhante à empregada por Cvjetanovic (1982) em modelagens de outras doenças bacterianas, e também à adotada por Waaler (1968a) para o adoecimento por reinfecção exógena, como vimos acima.

Entre os modelos revisados, encontrou-se apenas um modelo probabilístico, do tipo cadeia binomial, que tinha como objetivo avaliar a possibilidade epidemiológica de existência da tuberculose em populações pré-históricas americanas (McGRATH, 1988), sendo este também o único que não se inscreve no campo da epidemiologia aplicada ao planejamento dos programas de controle.

Encontra-se ainda na literatura um modelo sobre a transmissão aérea da tuberculose e sua relação com a carga parasitária do caso primário e com a ventilação de edifícios (NARDELL, KEEGAN, CHENEY & ETKIND, 1991). E em 1992 foi publicado um artigo intitulado "Uso de método matemático no prognóstico da efetividade do tratamento da tuberculose pulmonar", infelizmente em língua russa (PETRENKO, BOBARYKIN & NEDLINSKAIA, 1992).

Finalmente, vale citar a existência na literatura nacional de modelagem de alguns aspectos específicos da dinâmica epidemiológica da tuberculose, como a transmissão (RUFFINO-NETTO, 1976 e 1977), e da intervenção, como a vacinação BCG (RUFFINO-NETTO & ARANTES, 1977).

Para ser possível discutir os modelos descritos acima, é necessário retomar a questão dos objetivos e usos dos modelos matemáticos. A modelagem em epidemiologia visa não só construir um instrumento de simulações do efeito de intervenções, como também determinar quais aspectos da biologia/epidemiologia da doença são os principais determinantes de seu comportamento quantitativo. Nenhum dos modelos acima apresentados discute o seu comportamento geral e sua capacidade de reproduzir padrões epidemiológicos conhecidos da tuberculose na ausência de intervenções.

Quanto à modelagem dos aspectos da epidemiologia da tuberculose na ausência de intervenção, o modelo desenvolvido por WAALER (1968) é o mais completo, incluindo quase a totalidade do conhecimento existente sobre os diferentes estados biológicos da doença, com exceção da infecção por micobactérias atípicas que foi proposta no "modelo consensual" (REVELLE & LYNN, 1969). Por outro lado, este modelo é bastante complexo, por ser um modelo com estrutura etária, exigindo a estimativa de um número muito grande de parâmetros.

Quanto à modelagem das intervenções de controle, nota-se que os modelos são voltados para o planejamento, enfatizando a eleição de um conjunto de medidas de controle, com a priorização de algumas delas com base na efetividade e custo. Com exceção dos modelos de Azuma (1975) e Joesoef *et alii* (1989), os demais não tratam a operação de cada uma das intervenções, mas assumem apenas suas conseqüências. Na verdade, este fato reflete uma preocupação existente na época em que estes modelos foram desenvolvidos, quanto à priorização de medidas de controle na operação dos programas. Esta preocupação refletia, por um lado, a impossibilidade de alguns países pobres desenvolverem as atividades de diagnóstico e tratamento dos casos de forma abrangente em relação à população, o que gerava a necessidade de avaliar a efetividade do investimento nesta medida, embora de forma restrita, conjuntamente com o investimento em vacinação; e por outro lado, a possibilidade dos países desenvolvidos aplicarem quimioprofilaxia em massa ou em grupos considerados de maior risco.

Atualmente, a utilização da quimioprofilaxia em massa foi abandonada com base na ausência de factibilidade de sua aplicação e os resultados do último estudo profilático controlado, realizado na Índia,

alteraram de forma marcante a efetividade epidemiológica esperada como resultado da vacinação BCG.

Assim, hoje a questão da eleição de um conjunto de medidas parece ter superado a necessidade de um modelo matemático, sendo consensual, no campo do controle da tuberculose, a eleição do diagnóstico e tratamento dos casos como intervenção prioritária para alterar o comportamento epidemiológico da doença. Esta medida, por outro lado, é sujeita à uma variação operacional muito grande, como consequência a dificuldades operacionais. Daí, a modelagem dos diversos passos componentes desta intervenção poder ser muito útil para os gerentes dos programas de controle.

4. CONSTRUÇÃO DO MODELO

4. CONSTRUÇÃO DO MODELO

Optou-se pela construção de dois modelos multicompartimentais, expressos por sistemas de equações diferenciais ordinárias de primeiro grau: um representando a dinâmica de transmissão da tuberculose na ausência de intervenção (modelo 1 ou básico) e outro adicionando a atividade de diagnóstico e tratamento de casos ao primeiro modelo (modelo 2 ou com intervenção). Como em todos os modelos deste tipo, assume-se que a população é suficientemente grande para que o tamanho de cada compartimento possa ser considerado como uma variável contínua em lugar de uma variável discreta, e que não existe interferência da estrutura etária da população. Além disto, assume-se que a população é uniforme e se mistura homogeneamente.

4.1. Modelo básico (modelo 1)

A construção de um primeiro modelo matemático, que visa reproduzir o comportamento da doença na ausência de intervenção, baseou-se nos seguintes pontos:

- a tuberculose é uma doença de transmissão direta, pessoa a pessoa, dependendo portanto do contato entre suscetível e infectante;
- todo indivíduo da população nasce não infectado;
- os casos pulmonares bacilíferos são os principais responsáveis pela manutenção da transmissão, sendo por esta razão representados no modelo como os casos infectantes. Os demais casos de tuberculose não

serão representados no modelo;

- uma vez adquirida a infecção, ela pode evoluir para a doença primária ou para a infecção latente;
- os já infectados podem sofrer reinfecção, que pode evoluir para tuberculose de reinfecção exógena;
- os com infecção latente podem adoecer por reativação endógena;
- os casos curados espontaneamente podem recair durante um determinado período depois da cura, após o que passam a ter um comportamento semelhante aos infectados que nunca adoeceram;
- os doentes são submetidos a uma taxa de mortalidade específica, em excesso à mortalidade geral, e a uma taxa de cura espontânea;
- a taxa de mortalidade geral é a mesma em toda a população não doente, tratando-se a rigor da taxa de mortalidade por todas as causas, exceto tuberculose; e
- o número de nascimentos é proporcional ao tamanho da população.

O diagrama 6 representa o modelo, expresso pelo sistema de equações diferenciais do quadro 3. A definição dos símbolos utilizados para os estados e parâmetros se encontram nos quadros 1 e 2, respectivamente.

DIAGRAMA 6 MODELO 1

QUADRO 1

SÍMBOLOS UTILIZADOS PARA OS ESTADOS

s1	susceptíveis ou não infectados
s2	infectados recentes
s3	infectados antigos
s4	reinfectados
s5	casos infectantes
s6	curados espontaneamente
s7	população geral (soma de todos os outros compartimentos)
s8	casos em tratamento
s9	abandonos positivos ou casos infectantes com tratamento incompleto
s10	curados por tratamento completo
s11	abandonos negativos ou curados por tratamento incompleto

QUADRO 2
SÍMBOLOS UTILIZADOS PARA OS PARÂMETROS

C ₁	taxa de natalidade
C ₂	parâmetro de contágio
C ₃	taxa de adoecimento primário
C ₄	taxa de adoecimento por reativação endógena
C ₅	taxa de adoecimento por reinfecção exógena
C ₆	taxa de letalidade específica por tuberculose
C ₇	taxa de cura espontânea dos casos infectantes
C ₈	taxa de recaída dos curados espontaneamente
C ₉	taxa de passagem do compartimento dos infectados recentes ao dos infectados antigos
C ₁₀	taxa de retorno do compartimento dos reinfetados ao dos infectados antigos
C ₁₁	taxa de retorno do compartimento dos curados espontaneamente ao dos infectados antigos
C ₁₂	taxa de início de tratamento dos casos
C ₁₃	taxa de letalidade por tuberculose dos casos em tratamento
C ₁₄	taxa de abandono do tratamento.
C ₁₅	taxa de letalidade por tuberculose dos casos infectantes com tratamento incompleto (abandonos positivos)
C ₁₆	taxa de cura espontânea dos casos infectantes com tratamento incompleto (abandonos positivos)
C ₁₇	proporção dos abandonos que são infectantes no momento do abandono
C ₁₈	taxa de recaída dos curados por tratamento completo
C ₁₉	taxa de recaída dos curados por tratamento incompleto (abandonos negativos)
C ₂₀	taxa de passagem dos curados por tratamento completo para o compartimento de infectados antigos
C ₂₁	taxa de passagem dos curados com tratamento incompleto (abandonos negativos) para o compartimento de infectados antigos
C ₂₂	duração do tratamento em anos
C ₂₃	ou μ taxa de mortalidade geral, exceto por tuberculose

O número de novos infectados foi expresso como diretamente proporcional ao produto do número de não infectados (S_1) pelo número de casos infectantes (S_5), dividido pela população total (S_7), como no modelo de Waaler (1968a) e no de Revelle *et alii* (1967). Se a população total fosse constante, tratar-se-ia da aplicação da clássica lei da ação das massas em epidemiologia. Como a população é variável, o uso desta expressão é interpretada por Bailey (1975) como uma “restrição à premissa da mistura homogênea” (p.304). Neste caso, pode-se interpretar o parâmetro C_2 como a taxa de realização de contatos adequados por qualquer indivíduo da população, independente do seu estado em relação à tuberculose. Cada infectante realiza por unidade de tempo C_2 contatos adequados. Destes contatos, uma proporção igual à proporção de suscetíveis na população geral é com não infectados, dando origem, portanto, a uma nova infecção (BAILEY, 1975). Contato adequado é o tipo de contato capaz de efetivar a transmissão (ROJAS, 1974).

QUADRO 3
Dinâmica de Transmissão da Tuberculose na Ausência de
Intervenção
Sistema de Equações Diferenciais

$S'_1 = C_1 * S_7 - \mu * S_1 - C_2 * S_1 * S_5 * (1/S_7);$	(1)
$S'_2 = C_2 * S_1 * S_5 * (1/S_7) - (\mu + C_3 + C_9) * S_2;$	(2)
$S'_3 = C_9 * S_2 - (\mu + C_4) * S_3 - C_2 * S_5 * S_3 * (1/S_7) + C_{10} * S_4 + C_{11} * S_6;$	(3)
$S'_4 = C_2 * S_5 * S_3 * (1/S_7) - (\mu + C_5 + C_{10}) * S_4;$	(4)
$S'_5 = C_3 * S_2 + C_4 * S_3 + C_5 * S_4 + C_8 * S_6 - (\mu + C_6 + C_7) * S_5;$	(5)
$S'_6 = C_7 * S_5 - (\mu + C_8 + C_{11}) * S_6;$	(6)
$S'_7 = (C_1 - \mu) * S_7 - C_6 * S_5;$	(7)

OBS: Neste sistema, os compartimentos estão expressos em números absolutos.

A variação do compartimento dos não infectados (S_1) depende então do número de novas infecções e das mortes, enquanto saídas, e dos nascimentos, enquanto entrada (equação 1, quadro 3).

Os infectados passam para o compartimento de infectados recentes (S_2), de onde saem por morte, por adoecimento ou para o compartimento dos infectados antigos (S_3) (equação 2, quadro 3). Este último fluxo é determinado por uma taxa estimada segundo a duração média da condição de infectado recente, ou seja, uma taxa de passagem para o compartimento dos infectados antigos que determine uma dada duração média da condição de infectado recente. Embora a taxa de adoecimento seja constante, a existência de um fluxo também constante para o compartimento de infectados antigos reproduz o risco decrescente no tempo para cada coorte de infectados.

A reinfecção foi modelada da mesma forma que a primo-infecção, como proporcional ao produto do número de casos infectantes (S_5) pelo número de infectados antigos (S_3) dividido pela população total (S_7). O parâmetro C_2 é o mesmo, tanto para a primo infecção como para a reinfecção, o que se justifica pela interpretação dada acima para este parâmetro. Assim, os reinfectedos entram no compartimento de mesmo nome (S_4), cuja saída se dá por morte, adoecimento ou retorno ao compartimento dos infectados antigos (equação 4, quadro 3).

A entrada para o compartimento dos doentes (S_5) se produz a partir dos três compartimentos de infectados (S_2 , S_3 , S_4), com suas taxas específicas de adoecimento, e do compartimento dos curados espontaneamente (S_6), sob ação da taxa de recaída. A saída deste compartimento se faz por cura, morte por todas as causas e morte por tuberculose (equação 5, quadro 3).

A variação do compartimento de curados espontaneamente (S_6) se dá pela entrada dos curados, a partir do compartimento de doentes (S_5), e pelas saídas por morte, recaída e por um fluxo para o compartimento de infectados antigos (S_3), que determina a duração média desta condição (equação 6, quadro 3).

A alimentação do compartimento dos infectados antigos (S_3) se faz, como já descrito acima, a partir dos compartimentos dos infectados recentes (S_2), reinfetados (S_4) e curados espontaneamente (S_6), sendo as saídas, determinadas por reinfeção, adoecimento ou morte (equação 3, quadro 3).

A variação da população (S_7) é determinada pelas taxas de natalidade, mortalidade geral e mortalidade específica por tuberculose (equação 7, quadro 3). Optou-se, portanto, por um modelo que não só incorpora a dinâmica vital, como leva em conta a mortalidade específica por tuberculose. Os resultados em números absolutos, portanto, expressam não só o efeito da dinâmica de transmissão da tuberculose, como também o efeito total da dinâmica vital. Assim, para permitir uma melhor comparação entre os resultados de simulações com diferentes tamanhos de população, optou-se por trabalhar com coeficientes instantâneos de prevalência, em lugar de números absolutos. O mesmo modelo é apresentado no quadro 4, onde os diferentes estados são expressos em coeficientes de prevalência, ou seja, como proporção da população total, e as equações diferenciais expressam a variação instantânea destes coeficientes para os diferentes estados, e não o número absoluto de indivíduos em cada compartimento. Note-se que esta transformação faz desaparecer a taxa de mortalidade por todas as causas, exceto tuberculose, do modelo.

QUADRO 4
Dinâmica de Transmissão da Tuberculose na Ausência de
Intervenção
Sistema de Equações Diferenciais

$$S'_1 = C_1 * (1 - S_1) + S_1 * S_5 * (C_6 - C_2); \quad (1)$$

$$S'_2 = C_2 * S_1 * S_5 - (C_3 + C_9 + C_1 - C_6 * S_5) * S_2; \quad (2)$$

$$S'_3 = C_9 * S_2 + C_{10} * S_4 + C_{11} * S_6 - (C_4 + C_2 * S_5 + C_1 - C_6 * S_5) * S_3; \quad (3)$$

$$S'_4 = C_2 * S_3 * S_5 - (C_5 + C_{10} + C_1 - C_6 * S_5) * S_4; \quad (4)$$

$$S'_5 = C_3 * S_2 + C_4 * S_3 + C_5 * S_4 + C_8 * S_6 - (C_6 + C_7 + C_1 - C_6 * S_5) * S_5; \quad (5)$$

$$S'_6 = C_7 * S_5 - (C_8 + C_{11} + C_1 - C_6 * S_5) * S_6; \quad (6)$$

OBS: Neste sistema, os compartimentos estão expressos como proporção da população.

4.2. Modelagem do tratamento de casos (modelo 2)

A modelagem do tratamento baseou-se nos seguintes pontos:

- todos os casos positivos à bacterioscopia estão submetidos a uma mesma taxa de entrada em de tratamento, o que significa que a probabilidade de um caso entrar em tratamento, em um determinado período de tempo, é a mesma, independente deste caso ser novo, abandono ou recaída;
- os casos deixam de ser infectantes logo que iniciam o tratamento;
- os casos que completam o tratamento são considerados curados com tratamento completo, isto é, as falências não são consideradas;
- os casos que não completam a quimioterapia são considerados como abandono. Parte dos casos que abandonam o tratamento volta a ser infectante, e parte se cura com tratamento incompleto;

- os casos curados com tratamento completo ou incompleto sofrem taxas de recaída específicas durante um determinado período depois da cura, após o que voltam a ter o mesmo comportamento dos infectados antigos; e
- os casos durante o tratamento estão submetidos a uma taxa de letalidade específica, menor do que a dos casos não tratados.

A modelagem da atividade de tratamento de casos introduz mais 4 compartimentos no modelo básico (diagrama 7 e quadro 5).

**DIAGRAMA 7
MODELO 2**

Uma parte dos casos entra em tratamento a cada instante (taxa de entrada em tratamento), passando portanto do compartimento de casos (S5) para o compartimento de casos em tratamento (S8). Sobre este último compartimento, age uma taxa de letalidade específica e uma taxa de

abandono. Aqueles que não abandonam nem morrem, permanecendo em tratamento pelo tempo esperado, saem deste compartimento como curados. A expressão matemática desta última saída contém uma variável histórica, pois expressa os que entraram no compartimento no tempo t menos a duração esperada do tratamento, e aí permaneceram (equação 8, quadro 5).

QUADRO 5

Dinâmica de Transmissão da Tuberculose com Tratamento de Casos Sistema de Equações Diferenciais

$$S'_1 = C_1 * S_7 - \mu * S_1 - C_2 * S_1 * (S_5 + S_9) * (1/S_7); \quad (1)$$

$$S'_2 = C_2 * S_1 * (S_5 + S_9) * (1/S_7) - (\mu + C_3 + C_9) * S_2; \quad (2)$$

$$S'_3 = C_9 * S_2 - (\mu + C_4) * S_3 - C_2 * (S_5 + S_9) * S_3 * (1/S_7) + C_{10} * S_4 + C_{11} * S_6 + C_{21} * S_{11} + C_{20} * S_{10}; \quad (3)$$

$$S'_4 = C_2 * (S_5 + S_9) * S_3 * (1/S_7) - (\mu + C_5 + C_{10}) * S_4; \quad (4)$$

$$S'_5 = C_3 * S_2 + C_4 * S_3 + C_5 * S_4 + C_8 * S_6 - (\mu + C_6 + C_7) * S_5 - C_{12} * S_5 + C_{18} * S_{10} + C_{19} * S_{11}; \quad (5)$$

$$S'_6 = C_7 * S_5 - (\mu + C_8 + C_{11}) * S_6 + C_{16} * S_9; \quad (6)$$

$$S'_7 = (C_1 - \mu) * S_7 - C_6 * S_5 - C_{13} * S_8 - C_{15} * S_9; \quad (7)$$

$$S'_8 = C_{12} * (S_5 + S_9) - (C_{13} + \mu + C_{14}) * S_8 - C_{12} * (S_{5,t-c[22]} + S_{9,t-c[22]}) * \text{EXP}(-(C_{13} + C_{14} + C_{23}) * C_{22}); \quad (8)$$

$$S'_9 = C_{17} * C_{14} * S_8 - (\mu + C_{12} + C_{15} + C_{16}) * S_9; \quad (9)$$

$$S'_{10} = C_{12} * (S_{5,t-c[22]} + S_{9,t-c[22]}) * \text{EXP}(-(C_{13} + C_{14} + C_{23}) * C_{22}) - (\mu + C_{18} + C_{20}) * S_{10}; \quad (10)$$

$$S_{11} = (1 - C_{17}) * C_{14} * S_8 - (\mu + C_{19} + C_{21}) * S_{11}; \quad (11)$$

OBS: Neste sistema, os compartimentos estão expressos em números absolutos.

Dos casos que abandonam, uma proporção é ainda infectante e a proporção complementar é não infectante.

Os casos que abandonam ainda infectantes integram na verdade o "pool" de casos infectantes, permanecendo porém em compartimento distinto (S_9), pois sua letalidade por tuberculose, admite-se, é menor do que a dos casos não tratados, uma vez, que o tratamento mesmo inadequado reduz a gravidade da doença. A saída deste compartimento se dá por morte por tuberculose e outras causas, cura espontânea ou reinício de tratamento (equação 9, quadro 5).

Os casos de abandono não infectantes passam para o compartimento de abandonos negativos (S_{11}). Os integrantes deste compartimento podem ser considerados como curados após tratamento incompleto. Estes estão submetidos a uma taxa de recaída específica, passando portanto para o compartimento dos casos infectantes (S_5), podendo, neste caso, reentrar em tratamento com a mesma taxa dos demais casos infectantes. Há uma taxa de saída para o compartimento de infectados antigos (S_3), que determina a duração média desta condição de maior risco de recaída (equação 11, quadro 5).

Os curados com tratamento completo (S_{10}) sofrem a mortalidade geral, uma taxa de recaída específica e são submetidos a uma taxa de passagem para o compartimento dos infectados antigos (S_3), que determina a duração média na condição anterior.

Neste caso, também optou-se por trabalhar com coeficientes instantâneos de prevalência, e não com número absoluto em cada estado, embora a complexidade das equações devida à expressão das curas não tenha permitido a simplificação do sistema, eliminando a população geral, como foi feito para o modelo 1 (quadro 4). Como solução, trabalhou-se com

os valores dos estados gerados pela solução numérica do sistema de equações do quadro 5, divididos pelo valor da população (S_7).

4.3. Parâmetros do Modelo Básico:

Para a escolha dos parâmetros a serem utilizados no modelo, realizou-se uma revisão da literatura.

Vale ressaltar as dificuldades envolvidas na definição de parâmetros relativos à história natural da doença. Dado tratar-se de doença letal, cujo tratamento é conhecido há várias décadas, tais parâmetros devem basear-se em informações de estudos antigos, quando a definição de caso de tuberculose era diversa da utilizada hoje, uma vez que não se considerava a possibilidade de cura definitiva, ou no estudo indiano (NATIONAL TUBERCULOSIS INSTITUTE, BANGALORE, 1974), o único a acompanhar a evolução de casos sem tratamento, após o advento da quimioterapia. A diferença na definição de caso, com a ausência de alta no período anterior à quimioterapia, influencia de forma importante as estimativas de letalidade, de duração média da doença e de recaída. Por exemplo, na Dinamarca, ainda na década de 70, cura significava "doença inativa e não bacilar por um período de 3 anos desde o fim da terapia" (GROTH-PETERSEN, 1976, P.109).

Além deste aspecto, outra dificuldade que se apresenta é a determinação dos diferentes riscos de adoecimento, uma vez que só recentemente técnicas de hibridização de DNA permitem a detecção de reinfecção. Assim, a determinação do risco de adoecimento por reativação endógena ou reinfecção exógena exigem o ajustamento a modelos, sendo

as estimativas muito sensíveis a variação do valor de risco de infecção incluído no ajuste (VENEZIAN, 1964). Como ponto de partida, a tabela 1 apresenta os parâmetros utilizados pelos modelos matemáticos descritos no capítulo 3, para os artigos que trazem os parâmetros utilizados de forma explícita.

TABELA 1
PARÂMETROS UTILIZADOS POR DIVERSOS AUTORES

	WAALER	REVELLE	AZUMA	FEREBE	JOESOEF
	1962	1972	1975	1967	1989
Parâmetro de Contágio	-	3,45	4,9144	3,4545	-
Adoecimento Primário	-	-	-	0,0833	-
Adoecimento Pós-Primário	0,0085	0,0076	0,001135	0,0016	0,0072
Letalidade	0,07	0,07	0,1515	-	0,18
Cura Expontânea	0,1	-	-	-	-
Recaída	-	0,017	-	-	-

Para o parâmetro de contágio, C_2 , Styblo (1991) estima, com base em dados de inquérito de prevalência em Uganda e Lesoto e com base em dados secundários para a Holanda na era pré-quimioterapia, valores mais altos, entre 10 e 14. Vale assinalar a consistência de tais valores, já que

foram estimados com base em dados secundários de vários anos no caso da Holanda.

Por outro lado, a estimativa da taxa de adoecimento (forma bacilífera) por reinfecção endógena de Styblo (1991), com base em dados da Holanda na década de 70 e em revisão da literatura, é de 0,00015 a 0,0002, que coincide com a estimativa de Sutherland (1976) de 0.000104, também para a Holanda. Note-se que ambos os autores aqui citados defendem a importância da reinfecção exógena como geradora de casos, principalmente em áreas de altos riscos de infecção, ao contrário de alguns modelos da tabela 1.

Dados publicados por Grzybowski (1976) apontam para uma taxa anual de adoecimento dos infectados antigos de 0,01721 para os esquimós do Canadá, na década de 60; de 0,0062 para o mesmo grupo, na década de 70, comparado com 0,00047 para a população branca na mesma época. Dados publicados por Horwitz, Payne e Wilbek (1966) para os esquimós na Groenlândia, mostram uma taxa de 0,01. Se, por um lado, taxas tão elevadas podem ser explicadas pela existência de reinfecção exógena, também podem estar expressando maiores riscos de adoecimento das populações nativas da América. Dada à impossibilidade de distinção laboratorial da tuberculose de reativação endógena e reinfecção exógena, a taxa de reativação endógena só pode ser estimada diretamente nas áreas onde o risco de infecção é baixo e a reinfecção pode ser desconsiderada, ou seja, entre populações com maior resistência à tuberculose.

Quanto ao adoecimento primário, estudos produzem valores de risco de adoecimento bastante diversos, sendo que coincidem quanto ao fato da maioria dos casos que evoluem para uma forma progressiva de doença pulmonar, o faz em 1 ou 2 anos após a infecção (SUTHERLAND, 1976).

Gedde-Dall (1952) mostraram que o risco total de adoecimento (forma pulmonar) entre conversores da população geral de um distrito da Noruega, em um acompanhamento de 7 anos, foi de 12,13% (33 de 272), sendo o risco no primeiro ano de 7,35%, e tendo 91% dos casos ocorrido nos dois primeiros anos após a infecção. Madsen *et alii* (MADSEN, HOLM & JENSEN, 1942) encontraram um risco de adoecimento pós-primário de 12,84% entre estudantes; e Bergqvist & Ernberg (1943), de 11%, também entre estudantes. Nestes dois últimos estudos, a maioria das lesões foram observadas através de raio X, no mesmo momento do diagnóstico da infecção. Sutherland (1968), com base em dados relativos aos componentes do estudo profilático controlado do British Medical Research Council, seguidos por um período de 10 anos após a infecção primária, estimou o risco de adoecimento em 8,1%, sendo que 54% dos casos se desenvolveu no primeiro ano após a infecção e 80%; nos dois primeiros. Destes casos, 90% foram de forma pulmonar. Barnett *et alii* (BARNETT, GRZYBOWSKI & STYBLO, 1971), trabalhando com estimativas a partir de dados de notificação em uma área do Canadá, estimaram em 2,6% o risco dos recém-infectados de desenvolver tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva e em 6,4% para todas as formas de tuberculose, em um período de 5 anos. Tais resultados refletem diversidades da população de estudo quanto à faixa etária e diversidades de método e critério diagnóstico. Com base em revisão desta bibliografia e de dados da Holanda, SUTHERLAND (1976) estimou que o risco de adoecimento por forma pulmonar bacilífera seja de 6% nos 5 anos seguintes à infecção.

No caso do risco de adoecimento pós-reinfecção, devido à inexistência de estudos que o meçam diretamente, mesmo que em grupos restritos, conta-se apenas com a estimativa de Sutherland (1976) de 3%

nos cinco anos seguintes à reinfecção, para a forma pulmonar bacilífera, e 5%, para a todas as formas pulmonares.

Quanto à letalidade e cura espontânea em ausência de quimioterapia, dados da Dinamarca entre 1925 e 1930, indicam uma letalidade (risco de morrer) de 31% no primeiro ano da doença; de 43%, após 3 anos; e 48%, após 5 anos, para todas as formas pulmonares. Para as formas pulmonares bacilíferas, a letalidade foi estimada em 44% para o primeiro ano; 61%, após 3 anos; e 66%, após 5 anos (LINDHART, 1939). Dados da Grã-Bretanha mostram uma letalidade de 55% e uma proporção de cura de 25%, para caso de tuberculose pulmonar bacilífera (SPRINGETT, 1971). Os dados acima se baseiam em registros de controle da tuberculose, referindo-se, portanto, à casos prevalentes e com critérios de cura distintos e bastante diferentes dos atuais.

Estudo realizado na Índia, na década de 60, acompanhou, por 5 anos, casos detectados por baciloscopia e cultura de escarro em um inquérito de prevalência, que receberam pouca ou nenhuma quimioterapia. Destes, 27,8% estavam curados e 30,2% estavam mortos após um ano e meio. Após 3 anos, 34,9% estavam curados e 40,5%, mortos; e, após 5 anos, 32,5% estavam curados e 49,2%, mortos (NATIONAL TUBERCULOSIS INSTITUTE, BANGALORE, 1974). Neste mesmo estudo, 56 casos incidentes acompanhados por 2 anos, que seguramente não receberam nenhuma quimioterapia, apresentaram taxa anual de cura espontânea de 24,96% e de letalidade de 24,71% (OAKOWSKI, 1973).

Grzybowski *et alii* (GRZYBOWSKI, McKINNON, TUTERS & PINKUS, 1966) encontraram uma taxa de recaída para pacientes com forma pulmonar bacilífera que não receberam nenhuma quimioterapia de 4,8 por 100 pessoas-ano, nos primeiros 5 anos após a cura; de 1,8, no segundo

período de cinco anos após a cura; e 1,2 e 0,5, no terceiro e quarto períodos de cinco anos de acompanhamento após a cura (inativação). Estes valores para os que receberam quimioterapia inadequada (tratamento com duas ou mais drogas por menos de um ano, ou tratamento com cursos curtos, totalizando mais de um ano, ou tratamento por mais de um ano com uma única droga) foram de 2,5, 1,2, 0,3 e 0, respectivamente. Para os que receberam quimioterapia adequada (pelo menos duas drogas por mais de um ano), os valores foram de 0,1 e 0,3 nos dois primeiros períodos de 5 anos de acompanhamento e zero, nos dois períodos seguintes.

Assim, no caso dos que não receberam nenhuma quimioterapia havia um risco de recaída de 34% em vinte anos, sendo que 90% dos casos ocorreram nos primeiros 10 anos.

Note-se que no caso de três parâmetros - parâmetro de contágio, taxa de adoecimento primário e taxa de reativação endógena - a literatura aponta estimativas cuja ordem de valores é muito diversa. O parâmetro de contágio varia de 1,78 a 14; a taxa de reativação endógena, de 0,000104 a 0,0085.

Uma taxa de adoecimento primário de 0,06 e uma taxa de passagem para o compartimento de infectados antigos de 0,94 (duração média da condição de um ano) reproduzem um risco total de adoecimento primário de 6% para uma coorte de infectados, sendo que 90% dos casos ocorrem em 2,3 anos. Uma taxa de adoecimento, após reinfecção, de 0,03 e uma duração média no compartimento dos reinfectedos de um ano, ou seja, uma taxa de retorno para o compartimento dos infectados antigos de 0,97, conduzem a um risco total de adoecimento após a reinfecção para uma coorte de reinfectedos de 3%, sendo que 90% dos casos de adoecimento em uma coorte de reinfectedos ocorreriam em 2,3 anos.

A taxa de adoecimento por reativação endógena também apresenta valores muito variados, de 0,0085 (WAALER et alii, 1962) a 0,000104 (SUTHERLAND, 1976). Optou-se por trabalhar com estas duas alternativas para esta taxa (C_4): 0,008 e 0,0001, como consequência dos resultados de simulações realizadas com diferentes valores para os parâmetros (cap 6).

Quanto à letalidade e cura espontânea, optou-se por considerar os valores de 0,25 e 0,25, baseados no acompanhamento dos casos incidentes sem nenhuma quimioterapia do estudo indiano, o que produz uma duração média da doença de 2 anos.

No caso da recaída após cura espontânea, uma taxa de 0,078 com uma taxa de retorno ao compartimento dos infectados antigos de 0,15 gera um risco total de recaída de 34%, com 70% dos casos ocorrendo nos primeiros cinco anos e 90%, em 10 anos, sendo a permanência média nesta condição de, aproximadamente, 4,386 anos.

Uma coorte de casos infectantes, submetido às taxas de cura, letalidade e recaída após cura espontânea acima relatadas, apresentará, ao cabo de 5 anos, uma proporção de 48,4% de mortos e de 39,92% de casos curados. Ao cabo de 25 anos, haverá 60% de óbitos e quase 40% de curados, sendo 0,2% os casos ainda ativos.

O modelo inclui ainda um parâmetro demográfico, taxa de natalidade. Utilizar-se-á para as simulações com uma taxa de 0,03 valor já observado em diversas populações humanas. A tabela 2, apresenta os valores dos parâmetros selecionados para o modelo e sua fonte na literatura.

TABELA 2
VALORES DOS PARÂMETROS SELECIONADOS E FONTE
MODELO 1

Parâmetro	Fonte	Valor	Dimensão
C ₁	---	0,03	tempo ⁻¹
C ₂	Styblo, 1991	10	tempo ⁻¹
C ₃	Sutherland, 1976	0,06	tempo ⁻¹
C ₄	Waalder et alii, 1962	0,008	tempo ⁻¹
C ₅	Sutherland, 1976	0,03	tempo ⁻¹
C ₆	Olakowski, 1973	0,25	tempo ⁻¹
C ₇	Olakowski, 1973	0,25	tempo ⁻¹
C ₈	Grzybowski, 1966	0,078	tempo ⁻¹
C ₉	valor calculado	0,94	tempo ⁻¹
C ₁₀	valor calculado	0,97	tempo ⁻¹
C ₁₁	valor calculado	0,15	tempo ⁻¹

4.4. Parâmetros da modelagem do tratamento de casos

A modelagem da intervenção - diagnóstico e tratamento de casos - introduz novos parâmetros. Destes, a taxa de tratamento dos casos (C₁₂) e a taxa de abandono dos casos em tratamento (C₁₄) são parâmetros determinados pela operação do programa de controle da tuberculose e serão definidos arbitrariamente, buscando examinar o efeito de diferentes

valores sobre o comportamento da doença. Já os parâmetros taxa de letalidade dos casos em tratamento (C_{13}), taxa de recaída dos casos com tratamento completo (C_{18}), taxa de retorno dos casos curados após tratamento completo ao compartimento de infectados antigos (C_{20}) e duração do tratamento (C_{22}) são determinados pelo esquema terapêutico utilizado. Para as simulações considerar-se-á o esquema terapêutico de curta duração indicado pelo Ministério da Saúde. Este esquema, de 6 meses de duração, apresentou no país uma proporção de mortes por tuberculose durante os seis meses de tratamento de 3,3% (GERHARDT, G., 1990), o que corresponde a uma taxa de 0,067. Quanto a recidivas, estudos especiais realizados no país mostraram taxas de recidivas de 0,020 a 0,012 por ano-pessoa de observação, entre pacientes bacilíferos tratados ambulatorialmente com o esquema terapêutico preconizado pelo Ministério da Saúde. O grupo com maior tempo de observação - 66 meses - apresentou uma proporção total de recaída de 6,6%, enquanto que, em estudo clínico controlado, o risco de recaída durante um ano foi de 1,4% (PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DA TUBERCULOSE, 1992). Em estudo clínico controlado com esquemas terapêuticos semelhantes, observou-se uma taxa de recaída de 0,0216 por ano-pessoa nos primeiros 18 meses após a cura; e de 0,00512 por ano-pessoa, dos 18 meses até 4 anos após a cura, com um total de 2,1% de risco neste período (HONG KONG CHEST SERVICE/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL, 1987). Em pacientes tratados ainda com esquema de longa duração em serviços de rotina na Índia, observou-se uma taxa de recaída de 0,02307 em 5 anos de acompanhamento (PAMRA, PRASAD & MATHUR, 1976). Toman (1979) estimou as recaídas dos esquemas de curta duração entre 3 e 5%. Tripathy (1981), revendo a questão da recaída nos esquemas de

curta duração, apontou que a maioria destas ocorre no primeiro ano após a alta. Na Dinamarca, nenhum caso com tratamento adequado apresentou recaída após 3 anos do término da quimioterapia (GROTH-PETERSEN, 1976).

Assim, com base nestes dados optou-se por uma taxa de recaída de 0,02 e uma taxa de retorno ao compartimento dos infectados antigos de 0,63, o que reproduz para um coorte de curados um risco total de recaída de 3%, com 85,8% destas ocorrendo nos três primeiros anos após a cura e 96,1% nos cinco primeiros anos, com duração média desta condição de aproximadamente 1,5 anos.

Dados relativos aos casos com tratamento incompleto são escassos, pela própria natureza do evento. Um estudo indiano investigou 3357 pacientes que haviam se tratado, todos inicialmente positivos à baciloscopia e tendo 69% deles recebido quimioterapia de curta duração. Foram obtidas informações sobre 2557, dos quais 727 estavam mortos (28,4%). Entre os 983 pacientes que receberam menos que 80% de seu esquema terapêutico de curta duração, 39,25% estavam mortos e 42,12% positivos à baciloscopia (DATTA, RADHAMANI, SELVARAJ, PARAMASIVAN, *et alii*, 1992). Note-se a proximidade destes achados com o estudo do Nacional Tuberculosis Institute (1974), onde os pacientes não receberam quimioterapia. Outro aspecto importante é o fato de tratar-se de estudo transversal, obtendo dados de prevalência de doença e mortes acumuladas, sem controle do período de risco, pois este foi muito variável (admissão no estudo dos casos registrados entre abril de 1986 e março de 1988 e as entrevistas realizadas entre novembro de 1988 e julho de 1989). Outra investigação semelhante, foi realizado por Ribeiro (1994), que buscou os casos registrados como abandono durante um período de 6

meses, em um hospital especializado do Rio de Janeiro, com tempo máximo desde o abandono de um ano. Dos casos localizados, 10,7% estavam mortos e dos vivos 50% apresentavam positividade à baciloscopia. Também, neste caso, pode existir viés de prevalência. Dos abandonos, 65,33% ocorreram após o segundo mês de tratamento.

Um estudo clínico controlado testa esquema terapêutico de 4 meses, cujo período inicial de dois meses é o mesmo do esquema padronizado no Brasil, seguido de dois meses de uso apenas de isoniazida (EAST AFRICAN AND BRITISH MEDICAL COUNCILS, 1978). Neste estudo, as percentagens de negatificação do primeiro ao quarto mês foram, respectivamente, de 41% , 79%, 93% e 93%, mas a taxa de recaída foi de 32% nos seis meses de seguimento. Pode-se considerá-lo como uma demonstração do que ocorre com os pacientes que não completam o tratamento. Assim, em sua maioria estes pacientes são inicialmente negativos à baciloscopia, mas sofrem altas taxas de recaída precocemente.

Groth-Petersen (1976) encontrou que, após três anos do término do tratamento, os casos com tratamento de longa duração incompleto sofriam uma taxa de recaída semelhante aos que não haviam recebido tratamento (11 e 10 por 1000 anos-pessoa, respectivamente). Pearce e Horne (1976) registraram 40% de recaídas entre pacientes com tratamento incompleto, das quais 76%, aproximadamente, ocorreram nos primeiros cinco anos. Vale ressaltar que, embora este estudo não trate apenas de pacientes com tratamento incompleto, o período de observação foi grande, com 45% dos casos seguidos por mais de 10 anos e com um período máximo de observação de 18 anos. Note-se que o comportamento das recaídas entre os pacientes com tratamento incompleto é muito próximo do de casos de cura espontânea. No entanto, no caso dos esquemas terapêuticos de curta

duração, estas parecem ser mais precoces (32% em seis meses no estudo citado acima), levando a crer que o risco total de recair seja maior.

Assim, optou-se por estimar que, aproximadamente, 50% dos pacientes que abandonam são negativos à baciloscopia neste momento, já que 65% o fazem após o segundo mês de tratamento. Estabeleceu-se o risco total de recaída em uma coorte de curados com tratamento incompleto em 60%, sendo 50% destas ocorrendo nos primeiros 6 meses. Uma taxa de recaída de 0,60 e uma taxa de retorno ao compartimento dos infectados antigos de 0,40 geram aproximadamente o estabelecido acima, com um risco de recaída nos primeiros 6 meses de, aproximadamente, 26% e uma duração média da condição de 1 ano.

Quanto ao comportamento dos casos que abandonam o tratamento ainda positivos à baciloscopia, não se encontrou referências na literatura, embora seja razoável supor que o tratamento mesmo incompleto favoreça a cura espontânea e diminua a letalidade.

Pode-se fazer uma correlação entre o que acontece com estes pacientes e o que ocorreu quando da introdução da estreptomicina, quando não eram conhecidos os princípios do tratamento da tuberculose e pacientes receberam tratamentos com uma única droga e de pequena duração. Fraga (1961) relatou que era nítido o aumento da cronicidade da doença, embora não a tenha quantificado. Também não se pode avaliar se este referido aumento de cronicidade diz respeito a todos os casos ou apenas àqueles que não se curavam e terminavam por morrer. Existem também referências a um aumento global da prevalência de casos na década de 50, levando a crer que a duração média da doença tenha aumentado. De toda forma, como já comentado, as definições da época eram distintas, devido a diferentes critérios de alta.

De forma especulativa, estabeleceu-se um aumento de 20% da taxa de cura espontânea para os casos bacilíferos tratados, e uma redução de 40% da letalidade, em relação aos que nunca receberam qualquer tipo de tratamento, resultando em uma taxa de cura espontânea de 0,3 e de letalidade de 0,1.

A tabela 3 apresenta os parâmetros selecionados para o modelo com intervenção.

TABELA 3

PARÂMETROS SELECIONADOS

MODELO 2

SÍMBOLO	FONTE	VALOR	DIMENSÃO
C ₁₂	operacional	-	tempo ⁻¹
C ₁₃	Gerhardt, 1990	0,067	tempo ⁻¹
C ₁₄	operacional	-	tempo ⁻¹
C ₁₅	-	0,2	tempo ⁻¹
C ₁₆	-	0,3	tempo ⁻¹
C ₁₇	Ribeiro, 1994	0,5	sem dimensão
C ₁₈	Toman, 1979	0,02	tempo ⁻¹
C ₁₉	East African Coucil, 1979	0,6	tempo ⁻¹
C ₂₀	calculado	0,63	tempo ⁻¹
C ₂₁	calculado	0,4	tempo ⁻¹
C ₂₂	operacional	0,5	tempo

5. REALIZAÇÃO DAS SIMULAÇÕES

5. REALIZAÇÃO DAS SIMULAÇÕES

As soluções numéricas dos sistemas de equações diferenciais dos quadros 4 e 5 foram obtidas pelo método de Runge-Kutta de quarta ordem, utilizando-se o programa para microcomputadores SOLVER rev 2.02, desenvolvido pela Universidade de Strathclyde, Glasgow, Reino Unido, com um intervalo de integração de 0,01. A unidade de tempo considerada no sistema foi o ano.

Este intervalo de integração foi determinado pela economia de tempo nas simulações, relativamente a intervalos menores, conservando no entanto uma precisão adequada em relação ao menor intervalo admitido pelo programa (0,0001). O erro de truncamento representado por esta escolha foi de, no máximo, 1,00000008274E-10. Para esta avaliação simulou-se, para o modelo 1, a introdução da doença em uma população de suscetíveis, de t zero a t 120, registrando-se os valores com intervalo igual a 1 (hum).

Nas simulações da introdução da tuberculose em uma população virgem de infecção, apresentadas nos próximos capítulos, optou-se por um conjunto de valores iniciais de 10 por 100000, de prevalência de infectantes, sendo o restante da população de não infectados. Para as simulações envolvendo a intervenção, utilizou-se, como valores iniciais, os valores do estado de equilíbrio do modelo na ausência de intervenção.

Todos os resultados apresentam a proporção de população por compartimento e não em números absolutos.

Considerou-se como em equilíbrio a ocorrência de variações menores do que 0,00001 entre os valores da prevalência de casos infectantes com intervalo de 1 ano.

Trabalhou-se com saídas numéricas com 11 dígitos, embora apresente-se um número menor de dígitos em algumas tabelas, apenas para facilitar a apresentação e leitura.

6. RESULTADO DAS SIMULAÇÕES

6. RESULTADO DAS SIMULAÇÕES

6.1. Robustez do modelo do modelo básico

6.1.1. Resposta do modelo a alterações dos parâmetros

A literatura aponta valores muito diversos para os parâmetros incluídos no modelo (ver cap. 4, 4.3), o que obriga a analisar o modelo variando os parâmetros com base na literatura, e não apenas segundo uma variação relativa dos valores destes parâmetros.

Para analisar a resposta do modelo básico proposto (modelo 1) à variação dos parâmetros, realizaram-se 2 conjuntos de simulações. No primeiro conjunto (conjunto 1 de simulações) variaram-se os parâmetros C_1 a C_8 individualmente, segundo os valores apresentados na tabela 4.

TABELA 4
VALORES ALTERNATIVOS DOS PARÂMETRO DO CONJUNTO 1 DE
SIMULAÇÕES

Parâmetros				
C_1	0,01	0,02	0,04	0,05
C_2	3,45	6	14	-
C_3	0,04	0,05	0,08	0,1
C_4	0,0001	0,001	0,004	0,0172
C_5	0,01	0,02	0,04	0,05
C_6	0,1	0,3	0,4	0,5
C_7	0,1	0,3	0,4	0,5
C_8	0,01	0,02	0,04	0,05

No segundo conjunto de simulações (conjunto 2 de simulações), foram escolhidos valores alternativos para cinco parâmetros (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 e C_5), realizando-se 32 simulações referentes a todas as combinações possíveis destes valores alternativos com os valores básicos dos parâmetros (tabela 5). Neste conjunto estão incluídas simulações já apresentadas no conjunto anterior, que não foram retiradas para não se perder a noção de que se trata de todas as combinações possíveis das duas séries de parâmetros da tabela 5. Os valores destes cinco parâmetros utilizados em cada uma das simulações são apresentados na tabela 6.

TABELA 5

Modelo 1: Valores dos Parâmetros Utilizados no Conjunto 2 de Simulações

Parâmetro	Valor alternativo	Valor Nominal
C_1	0,01	0,03
C_2	14	10
C_3	0,1	0,06
C_4	0,0001	0,008
C_5	0,01	0,03
C_6	---	0,25
C_7	---	0,25
C_8	---	0,078
C_9	0,912	0,94
C_{10}	0,9912	0,97
C_{11}	---	0,15

¹² Valores Calculados

TABELA 6
Valores de C_1 a C_5 de Cada Simulação do Conjunto 2

SIMULAÇÃO	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5
SIM. 1	0,03	10	0,06	0,008	0,03
SIM. 2	0,01	10	0,06	0,008	0,03
SIM. 3	0,03	14	0,06	0,008	0,03
SIM. 4	0,01	14	0,06	0,008	0,03
SIM. 5	0,03	10	0,1	0,008	0,03
SIM. 6	0,01	10	0,1	0,008	0,03
SIM. 7	0,03	14	0,1	0,008	0,03
SIM. 8	0,01	14	0,1	0,008	0,03
SIM. 9	0,03	10	0,06	0,0001	0,03
SIM. 10	0,01	10	0,06	0,0001	0,03
SIM. 11	0,03	14	0,06	0,0001	0,03
SIM. 12	0,01	14	0,06	0,0001	0,03
SIM. 13	0,03	10	0,1	0,0001	0,03
SIM. 14	0,01	10	0,1	0,0001	0,03
SIM. 15	0,03	14	0,1	0,0001	0,03
SIM. 16	0,01	14	0,1	0,0001	0,03
SIM. 17	0,03	10	0,06	0,008	0,01
SIM. 18	0,01	10	0,06	0,008	0,01
SIM. 19	0,03	14	0,06	0,008	0,01
SIM. 20	0,01	14	0,06	0,008	0,01
SIM. 21	0,03	10	0,1	0,008	0,01
SIM. 22	0,01	10	0,1	0,008	0,01
SIM. 23	0,03	14	0,1	0,008	0,01
SIM. 24	0,01	14	0,1	0,008	0,01
SIM. 25	0,03	10	0,06	0,0001	0,01
SIM. 26	0,01	10	0,06	0,0001	0,01
SIM. 27	0,03	14	0,06	0,0001	0,01
SIM. 28	0,01	14	0,06	0,0001	0,01
SIM. 29	0,03	10	0,1	0,0001	0,01
SIM. 30	0,01	10	0,1	0,0001	0,01
SIM. 31	0,03	14	0,1	0,0001	0,01
SIM. 32	0,01	14	0,1	0,0001	0,01

Em todos os 2 conjuntos, as condições iniciais foram as descritas para a introdução da tuberculose em uma população onde não existia a infecção. As simulações incluíram um período de 200 anos. Quando não foi alcançado o equilíbrio neste intervalo, se considerado importante, repetiram-se estas simulações para um intervalo maior, de forma a se poder observar o equilíbrio. Os parâmetros C_9 , C_{10} e C_{11} (taxas de passagem ao compartimento dos infectados antigos) foram alterados em função das alterações de C_3 (taxa de adoecimento primário), C_5 (taxa de adoecimento por reinfecção exógena), e C_8 (taxa de recaída), respectivamente, já que representam o retorno ao compartimento dos infectados antigos, determinando a duração média dos compartimentos sobre os quais atuam (S_2 -infectados recentes, S_4 -reinfectados e S_6 -curados espontaneamente). Assim, foram modificados de forma a manter a duração média de permanência nos compartimentos envolvidos, sempre que necessário. As alterações de C_3 são sempre acompanhadas de uma variação em C_9 , sendo $C_3+C_9=1$, o mesmo ocorrendo com C_4 e C_{10} , sendo $C_4+C_{10}=1$, e com C_8 e C_{11} , sendo $C_8+C_{11}=0,228$.

Os resultados destes 2 conjuntos de simulações estão apresentados nos gráficos do comportamento da prevalência de casos infectantes, contidos nas figuras 1 a 6 e nas tabelas 7 e 8, que apresentam os valores do equilíbrio para os 6 compartimentos do modelo, também apresentados graficamente nas figuras 7 e 8.

As figuras de 1 a 4 apresentam gráficos resultantes da variação individual de cada parâmetro do conjunto 1 de simulações. No caso do conjunto 2 de simulações, separou-se o total de 32 simulações, para fim de apresentação, em 4 grupos de oito, com base nos valores de C_4 (taxa de adoecimento por reativação endógena) e C_5 (taxa de adoecimento por

reinfeção exógena): Grupo I, onde $C_4=0,008$ e $C_5=0,03$; Grupo II, onde $C_4=0,008$ e $C_5=0,01$ (figura 5); Grupo III, onde $C_4=0,0001$ e $C_5=0,03$; e Grupo IV, onde $C_4=0,0001$ e $C_5=0,01$ (figura 6).

No conjunto 1 de simulações (figuras 1 a 4), observa-se que, com exceção de duas simulações destacadas no gráfico 1, as formas das curvas são semelhantes, revelando um mesmo comportamento qualitativo do modelo até alcançar o equilíbrio. Na figura 1, no gráfico que corresponde à variação de C_2 (parâmetro de contágio) existe uma simulação ($C_2=3,343$) que não atingiu ainda o equilíbrio no período observado. Simulação por período mais prolongado demonstra que seu comportamento é qualitativamente semelhante ao das demais curvas deste gráfico, apenas com maior demora em atingir o equilíbrio. Na figura 7¹³, observa-se a variação dos valores de suscetíveis no equilíbrio, que é maior como consequência da variação de C_2 (parâmetro de contágio) e C_4 (taxa de adoecimento endógeno), cujos valores também foram muito variáveis. Note-se que as variações de C_6 (taxa de letalidade por tuberculose) e C_7 (taxa de cura espontânea) têm efeito maior sobre o valor da prevalência de casos do que sobre o de suscetíveis, o que não é surpreendente, já que estes parâmetros determinam a duração média da doença.

¹³ Nesta figura respeita-se a ordem da tabela 6.

Figura 1: Análise de Robustez

Variação de $c[1]$

Variação de $c[2]$

Figura 2: Análise de robustez

Variação de $c[3]$

Variação de $c[4]$

Figura 3: Análise de Robustez

Variação de $c[5]$

Variação de $c[6]$

Figura 4: Análise de robustez

Variação de $c[7]$

Variação de $c[8]$

Figura 5: Análise de Robustez

Grupo I de 8 simulações

Grupo II de 8 simulações

Figura 6: Análise de robustez

Grupo III de 8 simulações

Grupo IV de 8 simulações

TABELA 7

VALORES DO EQUILIBRIO - CONJUNTO 1 DE SIMULACOES

	parametro	S1	S2	S3	S4	S5	S6
c[1]	0.01	0.03398	0.009881	0.693669	0.201716	0.029158	0.031596
	0.02	0.06858	0.01886	0.671214	0.184591	0.02786	0.028896
	0.04	0.139408	0.034156	0.624022	0.152891	0.025326	0.024197
	0.05	0.175558	0.040498	0.599444	0.138281	0.024083	0.022137
c[2]	3.43	0.50624	0.018795	0.437216	0.016034	0.011121	0.010593
	6	0.206645	0.02423	0.652762	0.076539	0.020031	0.019794
	14	0.064537	0.027956	0.589085	0.255182	0.031625	0.031614
c[3]	0.04	0.110412	0.026736	0.654874	0.158574	0.024791	0.024613
	0.05	0.106963	0.026845	0.651471	0.163503	0.025689	0.025528
	0.08	0.097873	0.027136	0.640726	0.177646	0.028361	0.028258
	0.1	0.092676	0.027304	0.633258	0.186571	0.030124	0.030068
c[4]	0.0001	0.532995	0.014004	0.436211	0.01146	0.002705	0.002625
	0.001	0.313092	0.020554	0.612791	0.040228	0.006751	0.006584
	0.004	0.154727	0.025354	0.67581	0.110741	0.016809	0.016558
	0.0172	0.064537	0.027956	0.589085	0.255182	0.031625	0.031614
c[5]	0.01	0.145244	0.025647	0.674109	0.119033	0.018108	0.017859
	0.02	0.124007	0.026307	0.665297	0.141139	0.021736	0.021515
	0.04	0.085327	0.027545	0.620745	0.200384	0.032983	0.033016
	0.05	0.069612	0.028074	0.584118	0.235569	0.041124	0.041503
c[6]	0.1	0.054029	0.027847	0.53664	0.276586	0.052896	0.052002
	0.3	0.119337	0.026621	0.661041	0.147459	0.022824	0.022719
	0.4	0.152091	0.025901	0.672681	0.114555	0.017422	0.01735
	0.5	0.186488	0.02511	0.670618	0.090295	0.013776	0.013715
c[7]	0.1	0.07051	0.028043	0.604218	0.240304	0.040561	0.016364
	0.3	0.115203	0.026584	0.655253	0.151205	0.023632	0.028123
	0.4	0.138534	0.025855	0.662593	0.12366	0.019134	0.030225
	0.5	0.162264	0.025123	0.662837	0.102624	0.015885	0.031267
c[8]	0.01	0.115437	0.026577	0.659251	0.151777	0.023578	0.023381
	0.02	0.112347	0.026674	0.656638	0.155904	0.024311	0.024125
	0.04	0.10007	0.027065	0.643577	0.174066	0.027671	0.027552
	0.05	0.097023	0.027163	0.639575	0.179062	0.028636	0.02854

TABELA 8**VALORES DO EQUILIBRIO - CONJUNTO 2 DE SIMULACOES**

	S1	S2	S3	S4	S5	S6
sim. 1	0.103738	0.026948	0.647968	0.168322	0.026584	0.02644
sim. 2	0.03398	0.009881	0.693669	0.201716	0.029158	0.031596
sim. 3	0.064537	0.027956	0.589085	0.255182	0.031625	0.031614
sim. 4	0.020973	0.009953	0.609088	0.289057	0.033949	0.03698
sim. 5	0.092676	0.027304	0.633258	0.186571	0.030124	0.030068
sim. 6	0.032571	0.009899	0.685632	0.208376	0.030464	0.033058
sim. 7	0.058343	0.028166	0.568494	0.274454	0.035215	0.035328
sim. 8	0.020202	0.009964	0.600096	0.295988	0.035273	0.038477
sim. 9	0.532995	0.014004	0.436211	0.01146	0.002705	0.002625
sim. 10	0.353626	0.00651	0.624554	0.011501	0.001861	0.001949
sim. 11	0.204517	0.023639	0.676833	0.078233	0.008486	0.008291
sim. 12	0.094972	0.009139	0.804233	0.077392	0.00693	0.007333
sim. 13	0.263427	0.02205	0.643638	0.053874	0.008603	0.008407
sim. 14	0.184087	0.008272	0.763988	0.034333	0.004534	0.004786
sim. 15	0.123207	0.0261	0.676566	0.143324	0.015527	0.015275
sim. 16	0.063759	0.009463	0.787823	0.116931	0.010679	0.011345
sim. 17	0.145244	0.025647	0.674109	0.119033	0.018108	0.01786
sim. 18	0.050875	0.009684	0.755906	0.143889	0.019135	0.020512
sim. 19	0.035697	0.009578	0.717625	0.196382	0.019646	0.021072
sim. 20	0.035654	0.009769	0.717275	0.196532	0.019671	0.021099
sim. 21	0.128808	0.026157	0.667993	0.135651	0.020811	0.020581
sim. 22	0.048527	0.00971	0.749995	0.150078	0.02011	0.02158
sim. 23	0.048527	0.00971	0.749995	0.150078	0.02011	0.02158
sim. 24	0.034027	0.009788	0.70933	0.204041	0.020646	0.022168
sim. 25	0.69506	0.009229	0.289181	0.003838	0.001367	0.001325
sim. 26	0.56283	0.004427	0.427753	0.003364	0.000795	0.00083
sim. 27	0.447106	0.016423	0.512329	0.018818	0.002701	0.002624
sim. 28	0.351269	0.006482	0.627925	0.01159	0.00133	0.001404
sim. 29	0.398859	0.017965	0.549289	0.024742	0.004634	0.004511
sim. 30	0.336409	0.006577	0.640433	0.012531	0.001976	0.002075
sim. 31	0.259552	0.021992	0.651005	0.055159	0.006224	0.006068
sim. 32	0.213115	0.00796	0.74555	0.027844	0.002692	0.002838

Figura7: Conjunto 1 de Simulacoes

Prevalencia de Suscetiveis no Equilibrio Prevalencia de Casos no Equilibrio

Figura 8: Conjunto 2 de Simulacoes

Prevalencia de Suscetiveis no Equilibrio Prevalencia de Casos no Equilibrio

Grafico 1: Simulacoes selecionadas do Conjunto 1

$C[4]=0,001$ e $c[3]=0,1$

(X 1E-3)

As duas curvas destacadas no gráfico 1 correspondem à alteração individual de C_3 (taxa de adoecimento primário) e C_4 (taxa de adoecimento endógeno) ($C_3= 0,1$ e $C_4=0,0001$). Observa-se uma pequena e única oscilação antes de alcançado o equilíbrio, rápida no primeiro caso e mais lenta no segundo. Note-se que os valores de prevalência de casos no equilíbrio é mais que 10 vezes maior na primeira do que na segunda simulação (a primeira está representada na escala do eixo y à esquerda, e a segunda à direita).

Quanto ao conjunto 2 (figuras 5 e 6), observa-se que as simulações nos dois primeiros grupos (grupo I e II) tendem a apresentar valores de equilíbrio próximos. Nestes grupos, o comportamento apresentado é de um crescimento contínuo até o ponto de equilíbrio, ou um crescimento seguido de uma pequena oscilação para então atingir o equilíbrio. Esta oscilação é mais importante nos casos em que $C_3=0,1$, confirmando o que já tinha sido observado no conjunto 1 de simulações, no qual se variou apenas um parâmetro por vez. No grupo II, outras duas simulações (sim. 19 e sim. 20) também apresentam esta oscilação, embora menos pronunciada, e correspondem não a exemplos em que $C_3=0,1$ e sim nos quais $C_2=14$.

Os grupos III e IV apresentam esta oscilação inicial em todas as curvas, que têm uma variabilidade maior quanto à forma e ao valor de equilíbrio. Três curvas apresentam uma segunda oscilação menor após esta primeira (sim. 29, sim. 31 e sim. 32) e são destacadas no gráfico 2.

GRÁFICO 2

SIMULAÇÕES 29, 31 e 32 DO CONJUNTO 2

A simulação 1 da tabela 8 corresponde aos valores do equilíbrio da simulação com o conjunto de parâmetros básicos (tabela 2). Note-se, que no equilíbrio, a prevalência de casos infectantes é de 2658,4 por 100 000 habitantes, a prevalência de infecção de quase 90%, a taxa de mortalidade de 664,6 por 100 000 habitantes e o risco anual de infecção de 23,34% entre os não infectados (taxa instantânea de infecção de 0,2658).

Estes valores são compatíveis com períodos que correspondem ao ápice da endemia tuberculosa, como o início do século XIX, em alguns países europeus, como a Inglaterra (REDEKER, 1958); o fim do século XIX, na cidade do Rio de Janeiro (RUFFINO-NETTO, 1981); ou a década de 50, entre os esquimós do Canadá (GRZYBOWSKI et alii, 1976) ou do Alaska

(JOHNSON, 1973). Neste último exemplo, a doença parece ter estado em equilíbrio endêmico há algumas décadas (STYBLO, 1991).

Já a simulação 9 (tabela 8), que corresponde apenas à alteração da taxa de adoecimento por reativação endógena (C_4), apresenta, no equilíbrio, uma prevalência de casos infectantes de 270,5 por 100 000 habitantes, uma prevalência de infecção de 46,67%, uma taxa de mortalidade de 67,62 por 100 000 habitantes e um risco anual de infecção de 2,7%.

Estes valores são compatíveis com os apresentados por países onde o problema tuberculose ainda é importante, em anos recentes. Inquérito de prevalência na Coreia, em 1980, revelou uma prevalência de casos positivos à baciloscopia de 280 por 100 000 habitantes, uma prevalência de infecção entre os menores de 30 anos de 41,1%. Em Uganda, inquérito realizado em 1971/72 mostrou uma prevalência de casos positivos à baciloscopia de 216 por 100 000 habitantes e um risco anual de infecção de 2,3%, este último praticamente constante desde 1950 (STTOT, PATEL & SUTHERLAND, 1973), indicando um possível equilíbrio endêmico.

Assim, este estudo passará a trabalhar, também com o parâmetro $C_4=0,0001$, por este apresentar resultados mais realistas para a modelagem da intervenção. Esta questão será retomada na discussão.

6.1.2. Resposta do modelo a alteração de algumas premissas

Mais dois conjuntos de simulações apresentam os resultados de modificações de algumas premissas do modelo: ausência de adoecimento primário; ausência de reinfeção exógena; ausência de ambos (apenas a ação do adoecimento endógeno); ausência de adoecimento por reativação

endógena; e ausência desta última e da reinfeção exógena (apenas a ação do adoecimento primário), para C_4 igual a 0,008 e 0,0001, respectivamente. Os gráficos 3 a 5 apresentam estes resultados.

Note-se que, para $C_4=0,008$, a retirada do mecanismo de adoecimento primário produz apenas uma demora maior até o equilíbrio, com pequena modificação neste valor, e a retirada do mecanismo de adoecimento por reinfeção exógena produz o mesmo efeito, apenas com valor de equilíbrio menor (gráfico 3). Para $C_4=0,0001$, a retirada do mecanismo de adoecimento primário não permite o estabelecimento da doença na população, enquanto a retirada do mecanismo de adoecimento por reinfeção exógena gera o mesmo efeito de apenas reduzir os valores do equilíbrio, sem modificações importantes na forma da curva (gráfico 4).

Mas a ausência do mecanismo de adoecimento endógeno, além de diminuir de forma importante os valores, modifica o comportamento do modelo até atingir o equilíbrio, incluindo duas oscilações, uma maior, seguida de uma pequena (gráfico 5). Vale comparar este último gráfico com o gráfico 2.

**Grafico 3: Efeito dos Mecanismos de
Adoecimento - $c[4] = 0,008$**

Grafico 4: Efeito dos Mecanismos de Adoecimento

(X 1E-3)

$c[4]=0,0001$

Grafico 5: Efeito da Ausencia de Adoecimento Endogeno

6.1.3. Resposta do modelo a alterações das condições iniciais

Simulou-se a introdução da doença em uma população de susceptíveis usando-se, além das condições iniciais já descritas, as condições alternativas de 0,0001 de prevalência de infectados recentes; 0,0001 de prevalência de infectados antigos; 0,00005 de prevalência de casos, sempre com o restante da população não infectada. Também simulou-se a existência de populações completamente infectadas, pertencentes ao compartimento de infectados antigos ou ao compartimento de infectados recentes. Os resultados apresentados nos gráficos 6 e 7 mostram o comportamento do modelo convergindo para o equilíbrio, no caso de C_4 igual a 0,008 e igual a 0,0001, respectivamente.

Os gráficos 6 e 7, que mostram resultados de simulações nas quais variou-se o valor da prevalência de casos no equilíbrio em duas vezes, duplicando-se e reduzindo-se à metade, também apontam para a estabilidade do equilíbrio.

Note-se que, para $C_4=0,008$, o equilíbrio é atingido mais rapidamente do que nas simulações com $C_4=0,0001$.

Grafico 6: Variacao das Condicoes Iniciais

$c[4]=0,008$

Grafico 7: Variacao das Condicoes Iniciais

$c[4]=0,0001$

Grafico 8: Variacao das Condiçoes Iniciais

$c[4]=0,008$

Grafico 9: Variacao das Condicoes Iniciais

6.2. Resultados da modelagem da intervenção (modelo 2)

Para avaliar as consequências epidemiológicas das atividades de diagnóstico e tratamento de casos infectantes previsíveis pelo modelo, iniciou-se pela avaliação das consequências de um programa de controle ideal, para, posteriormente, introduzir dificuldades operacionais como o abandono do tratamento. Utilizou-se a situação de equilíbrio gerada pelo modelo na ausência de intervenção como base para comparação do efeito de um programa de controle ideal, e este último comportamento como base de comparação para o efeito do abandono do tratamento, considerado, então, como um fator redutor do efeito do tratamento.

6.2.1. Efeito do tratamento na ausência de abandono

Os gráficos 10, 11 e 12 mostram o comportamento da prevalência de suscetíveis, de casos e da taxa de incidência de casos novos, respectivamente, com taxas de entrada em tratamento que variam de 9 a 0,01¹⁴, sendo C_4 , taxa de adoecimento endógeno, de 0,008. Os gráficos 13, 14 e 15 apresentam o mesmo, sendo C_4 igual a 0,0001. As tabelas 9 e 10 apresentam a proporção de variação em relação aos valores do equilíbrio da prevalência de suscetíveis, prevalência de casos infectantes, taxa de incidência de casos novos, taxa de incidência de recaídas e taxa de

¹⁴ 9; 8; 7; 6; 5; 4; 3; 2; 1; 0,5; 0,25; 0,125; 0,06; 0,03; 0,01.

mortalidade aos 5, 10, 20 e 40 anos¹⁵, para C_4 igual a 0,008 e igual a 0,0001, respectivamente.

Nota-se que, quando a taxa de tratamento é alta, existe uma queda permanente porém lenta da endemia, com tendência à extinção, expressa mais claramente no gráfico 13, no qual se observa a prevalência de suscetíveis tendendo a 1. Taxas menores de entrada em tratamento levam o sistema a um novo equilíbrio não trivial. No período de tempo apresentado, observa-se que para $C_4=0,008$, simulações com taxas de entrada em tratamento (C_{12}) igual ou menor do que 2 entraram em equilíbrio. Para $C_4=0,0001$, taxas de entrada em tratamento igual ou menores que 0,125 levaram o sistema ao equilíbrio. O efeito do tratamento é relativamente maior no sistema com taxa de adoecimento endógeno (C_4) menor.

A queda inicial é rápida, reduzindo-se a seguir, mesmo nos casos que não apresentam equilíbrio. A figura 9 apresenta, em dois gráficos semi-logarítmicos, a taxa de incidência de casos novos : o primeiro para $C_4=0,008$, sendo $C_{12}=9$ e $C_{12}=3$, e o segundo para $C_4=0,0001$ e C_{12} igual a 9, 0,5 e 0,25. Desta forma, apresenta-se o maior valor simulado de taxa de entrada em tratamento e os menores valores que não geram equilíbrio, no período calculado. Observe-se que, após uma queda mais acelerada, apresenta-se uma queda exponencial mais lenta. Esta queda inicial é relativamente menor nas simulações com $C_4=0,008$, nas quais esta fase também dura muito pouco.

Com a finalidade de descrever este comportamento, além dos dados apresentados nas tabelas 10 e 11, ajustou-se os resultados das simulações

¹⁵ Os valores que deram origem a este quadro são apresentados no anexo 1.

citadas no parágrafo anterior a partir de $t=40$ a um modelo exponencial. Nos exemplos com $C_4=0,008$, os ajustes a um modelo exponencial dos resultados após 40 anos apresentam para $c_{12}=9$ e $c_{12}=3$ coeficiente de correlação de, respectivamente, $-0,9999$ e $-0,9944$ e estimativas de b de $-0,02198$ e $-0,00861$. Nas simulações com $C_4=0,0001$, no caso de $C_{12}=9$, após os primeiros 40 anos, os números se ajustam, com coeficiente de correlação igual a -1 , a um modelo exponencial com estimativa de b de $-0,02987$, o que corresponde a um decaimento anual de aproximadamente 3%. No caso de $C_{12}=0,5$ o coeficiente de correlação é de $-0,9999$ e com aproximadamente a mesma taxa de queda anual.

Vale ainda observar que as simulações com $C_4=0,0001$ e C_{12} igual a $0,01$; $0,03$ e $0,06$ apresentam uma oscilação antes de atingirem o equilíbrio (figura 10).

Grafico 10

Prevalencia de Suscetíveis com Diferentes Taxas de Tratamento

$C[4]=0,008$

Grafico 11

Prevalencia de Casos Infectantes com Diferentes Taxas de Tratamento
 $C[4]=0,008$

Grafico 12

Taxa de Incidencia de Casos Novos com Diferentes Taxas de Tratamento

$C[4]=0,008$

(X 1E-3)

Grafico 13

Prevalencia Suscetíveis com Diferentes Taxas de Tratamento

$$c[4]=0,0001$$

(x 0.01)

Grafico 14

Prevalencia de Casos Infectantes com Diferentes Taxas de Tratamento

(X 1E-3)

$c[4]=0,0001$

Grafico 15

Incidencia de Casos Novos com Diferentes Taxas de Tratamento

$c[4]=0,0001$

(X 1E-4)

TABELA 9: RESULTADO DO TRATAMENTO DE CASOS - C[4]=0,008
PROPORCAO DE VARIACAO EM RELACAO AO EQUILIBRIO

12]	ANO	SUSCET.	PREVAL.	INC.NOVS	RECAIDAS	MORTAL.
9	5	1.116680455	-0.97154154	-0.46825044	-0.57868612	-0.94515434
	10	2.086169789	-0.97663745	-0.53444691	-0.81523595	-0.95357029
	20	3.614399052	-0.98243152	-0.64030554	-0.91469815	-0.96338661
	40	5.590545719	-0.9892997	-0.78018972	-0.95194685	-0.97688329
8	5	1.106230801	-0.96800597	-0.46549063	-0.57494502	-0.94079286
	10	2.067664977	-0.97369477	-0.53132318	-0.81191202	-0.95008285
	20	3.579601206	-0.9801274	-0.63621969	-0.91194489	-0.9607726
	40	5.532850062	-0.98774314	-0.77486491	-0.94969697	-0.97506981
7	5	1.092982342	-0.96346801	-0.4619559	-0.57015375	-0.93543904
	10	2.044174891	-0.96990635	-0.52732943	-0.80765217	-0.94574736
	20	3.53532271	-0.97713375	-0.63099014	-0.90839386	-0.95744161
	40	5.458690182	-0.98567262	-0.76797903	-0.94674932	-0.97267937
6	5	1.07564732	-0.95743213	-0.45727578	-0.56380934	-0.92860185
	10	2.013392767	-0.96484839	-0.52205103	-0.80199838	-0.94013952
	20	3.477126026	-0.97309063	-0.62406555	-0.90364266	-0.95302206
	40	5.359987438	-0.98279326	-0.75874255	-0.94272745	-0.96938752
5	5	1.052008436	-0.94901291	-0.45079932	-0.55502803	-0.91940468
	10	1.971336254	-0.95775914	-0.51476122	-0.79413672	-0.93249804
	20	3.397318733	-0.96733896	-0.61447577	-0.8969662	-0.94683604
	40	5.222472779	-0.9785416	-0.7457393	-0.93693238	-0.96458001
4	5	1.017901896	-0.93645968	-0.44126829	-0.54210361	-0.90611616
	10	1.910500713	-0.94712171	-0.50406125	-0.78247048	-0.92131028
	20	3.281344641	-0.9585353	-0.6003465	-0.88691637	-0.93750846
	40	5.018579525	-0.97170798	-0.72617508	-0.92791673	-0.95695341
3	5	0.964511189	-0.91576673	-0.42589729	-0.52127519	-0.88478069
	10	1.814915306	-0.92943597	-0.48687905	-0.76339129	-0.90309668
	20	3.098137924	-0.94348559	-0.57755224	-0.87014196	-0.92179115
	40	4.688314029	-0.95922791	-0.69377657	-0.91218179	-0.94325529
2	5	0.869565925	-0.87538194	-0.39707937	-0.48242122	-0.84401609
	10	1.643890574	-0.89451938	-0.45495814	-0.72672851	-0.86778072
	20	2.768844044	-0.91252981	-0.53506062	-0.83687916	-0.88995176
	40	4.078999748	-0.93111927	-0.63171137	-0.87903136	-0.9131112
1						

TABELA 9: RESULTADO DO TRATAMENTO DE CASOS - C[4]=0,008
PROPORCAO DE VARIACAO EM RELACAO AO EQUILIBRIO

C[12]	ANO	SUSCET.	PREVAL.	INC.NOVS	RECAIDAS	MORTAL.
0.5	5	0.65906766	-0.76399323	-0.32491529	-0.38785588	-0.73352172
	10	1.259110938	-0.79689305	-0.37675	-0.62965741	-0.77070733
	20	2.035449414	-0.82048921	-0.43234087	-0.74386186	-0.79715215
	40	2.740689128	-0.83791709	-0.48357028	-0.77987965	-0.81672311
0.25	5	0.431155209	-0.59185755	-0.23097656	-0.27188415	-0.5652206
	10	0.830093279	-0.642025	-0.2755371	-0.48788277	-0.61877507
	20	1.262288691	-0.66786063	-0.30697076	-0.59852907	-0.64620723
	40	1.51305527	-0.67815076	-0.32379572	-0.62411891	-0.6571021
0.125	5	0.249382991	-0.39651577	-0.14266531	-0.16746435	-0.37678806
	10	0.478665638	-0.45265375	-0.17607304	-0.3301601	-0.43482401
	20	0.686083198	-0.47775672	-0.19278875	-0.42388853	-0.46070822
	40	0.761465907	-0.48352382	-0.19755767	-0.44239831	-0.46662757
0.06	5	0.133968607	-0.23537935	-0.0799106	-0.09411082	-0.22289741
	10	0.254679682	-0.2807768	-0.1011543	-0.19837574	-0.26905022
	20	0.350582702	-0.30140139	-0.11040223	-0.26530695	-0.28998934
	40	0.376561795	-0.30539977	-0.11227778	-0.27882583	-0.29403374
0.03	5	0.066656861	-0.12448696	-0.0407493	-0.04818245	-0.11763651
	10	0.125541184	-0.15308244	-0.05239003	-0.1059118	-0.14645246
	20	0.168757752	-0.16673286	-0.05730651	-0.14593973	-0.1601962
	40	0.179001762	-0.16941351	-0.05823797	-0.15459136	-0.162888
0.01	5	0.033870388	-0.06521196	-0.02095674	-0.02484079	-0.061558
	10	0.063426889	-0.08150266	-0.02714981	-0.05577796	-0.07790734
	20	0.084289019	-0.08954928	-0.02976646	-0.07813933	-0.08597747
	40	0.089010493	-0.09118375	-0.03026793	-0.08320657	-0.08761317
	5	0.011413249	-0.02242962	-0.00711971	-0.00845217	-0.02115671
	10	0.02127467	-0.02836233	-0.00927094	-0.01926333	-0.02709456
	20	0.028051255	-0.03137276	-0.01018515	-0.02731599	-0.0301059
	40	0.029550245	-0.03200411	-0.01036439	-0.02921062	-0.03073628

TABELA 10: RESULTADO DO TRATAMENTO DE CASOS - C[4]=0,0001
PROPORCAO DE VARIACAO EM RELACAO AO EQUILIBRIO

C[12]	ANO	SUSCET.	PREVAL.	INC.NOVOS	RECAIDAS	MORTAL.
9	5	0.117575164	-0.99493477	-0.95331499	-0.65914797	-0.99610007
	10	0.222773547	-0.99774921	-0.96891475	-0.90624161	-0.99966589
	20	0.391662199	-0.99883527	-0.97761803	-0.98818728	-0.99920923
	40	0.609788809	-0.99938885	-0.98768914	-0.99711074	-0.99891686
8	5	0.117009136	-0.99423206	-0.9521362	-0.65646311	-0.99446745
	10	0.222226665	-0.99745204	-0.96853177	-0.90523379	-0.99882895
	20	0.391200428	-0.99868548	-0.97742452	-0.98793819	-0.99885696
	40	0.60947372	-0.99931025	-0.9875795	-0.99701469	-0.99880747
7	5	0.116281716	-0.99330289	-0.95057693	-0.65296769	-0.99258481
	10	0.221521528	-0.99706439	-0.96803158	-0.90392198	-0.99789781
	20	0.390603808	-0.99849147	-0.97717389	-0.98761481	-0.99845978
	40	0.609066144	-0.99920844	-0.98743756	-0.99689032	-0.99867429
6	5	0.115313123	-0.99201711	-0.94841966	-0.64824444	-0.99030715
	10	0.220578769	-0.99653744	-0.9673507	-0.90214492	-0.99682072
	20	0.389804294	-0.99823025	-0.97683654	-0.98717806	-0.99799399
	40	0.608519192	-0.99907139	-0.9872466	-0.99672296	-0.99850493
5	5	0.11396084	-0.99012198	-0.94524489	-0.64153355	-0.98735339
	10	0.219255341	-0.99577955	-0.96636961	-0.89960312	-0.99550044
	20	0.388678806	-0.99785956	-0.97635813	-0.98655568	-0.99741606
	40	0.607747828	-0.99887699	-0.98697602	-0.99648572	-0.99827664
4	5	0.111943375	-0.98705569	-0.94013304	-0.6312973	-0.98310079
	10	0.217264751	-0.99459585	-0.96483322	-0.8956712	-0.9937301
	20	0.386979495	-0.9972923	-0.97562688	-0.98559737	-0.9966362
	40	0.606580186	-0.99857974	-0.98656309	-0.99612331	-0.99794263
3	5	0.108619069	-0.9812882	-0.93065	-0.61392052	-0.9758638
	10	0.213937805	-0.99248564	-0.96208245	-0.88879458	-0.99097779
	20	0.384122094	-0.99631546	-0.97437014	-0.98393066	-0.9954348
	40	0.604608759	-0.99806894	-0.98585573	-0.99550146	-0.9973891
2	5	0.102165071	-0.96698587	-0.90810587	-0.57875324	-0.95930258
	10	0.207271016	-0.98765437	-0.95573913	-0.87381262	-0.98533643
	20	0.378323273	-0.99423218	-0.97169985	-0.98031046	-0.99309288
	40	0.600576322	-0.99698717	-0.98436681	-0.99418801	-0.99624887

TABELA 10: RESULTADO DO TRATAMENTO DE CASOS - C[4]=0,0001
PROPORCAO DE VARIACAO EM RELACAO AO EQUILIBRIO

C[12]	ANO	SUSCET.	PREVAL.	INC.NOVS	RECAIDAS	MORTAL.
1	5	0.085079157	-0.90314509	-0.82093168	-0.48098098	-0.89034183
	10	0.187572401	-0.96636224	-0.92792975	-0.82023743	-0.96229686
	20	0.360341672	-0.98661953	-0.96202565	-0.96659002	-0.98503895
	40	0.587762733	-0.99320635	-0.9792461	-0.98962047	-0.99233931
0.5	5	0.061710978	-0.74698392	-0.64707197	-0.34585327	-0.729985
	10	0.152981963	-0.89178139	-0.83841065	-0.70025461	-0.88469909
	20	0.323020829	-0.96108057	-0.93044784	-0.92296047	-0.95858713
	40	0.558773153	-0.98249712	-0.96520855	-0.97662901	-0.98135864
0.25	5	0.038833156	-0.52271153	-0.43330745	-0.21600919	-0.50684568
	10	0.107521078	-0.71609183	-0.65141935	-0.51358028	-0.70671613
	20	0.25578637	-0.86678221	-0.82256587	-0.79749682	-0.86240783
	40	0.49022558	-0.94011159	-0.91286982	-0.92596468	-0.93814735
0.125	5	0.021954166	-0.31756761	-0.25549715	-0.12188537	-0.3063371
	10	0.065657512	-0.48486921	-0.42770409	-0.32416687	-0.47640136
	20	0.17163957	-0.66412478	-0.61108184	-0.58259526	-0.65860855
	40	0.362161808	-0.79174948	-0.74546416	-0.76592581	-0.78833505
0.06	5	0.011113725	-0.16969873	-0.13404381	-0.0620612	-0.16318111
	10	0.034982868	-0.27781887	-0.23967653	-0.1772658	-0.27214489
	20	0.096944343	-0.41590207	-0.37146513	-0.35203422	-0.41130939
	40	0.213894041	-0.53067538	-0.47857944	-0.50581462	-0.52698813
0.03	5	0.005535554	-0.08896239	-0.06959225	-0.03144003	-0.0853979
	10	0.018071945	-0.15090855	-0.12861327	-0.09363175	-0.1475808
	20	0.051749819	-0.23674831	-0.20754885	-0.19624282	-0.23375229
	40	0.115491228	-0.31115661	-0.27195503	-0.29421638	-0.30845251
0.01	5	0.001593875	-0.03006452	-0.02330116	-0.00986201	-0.02880229
	10	0.005673839	-0.0522746	-0.04414121	-0.03116142	-0.05103855
	20	0.017111825	-0.08486692	-0.07336136	-0.06861512	-0.08367084
	40	0.03880403	-0.11378122	-0.09701208	-0.10634819	-0.11262195

Figura 9

Tratamento de Casos sem Abandono

$c[4]=0,008$

$c[4]=0,0001$

Figura 10

C[12] 0,06 0,03 e 0,01 com C[4]=0,0001

6.2.2. Efeito do abandono do tratamento

Optou-se por avaliar o efeito do abandono em simulações que incluíssem os valores extremos de taxa de entrada em tratamento já estudadas (C_{12} igual a 9 e igual a 0,01) e aqueles, cuja implementação na realidade dos programas de controle, fossem factíveis (C_{12} igual a 4, 3, 2 e 1). A taxa de entrada em tratamento de 9 expressa um risco dos casos infectantes entrarem em tratamento de, aproximadamente, 90% em 3 meses, e uma duração média de doença anterior ao tratamento, para um coorte que entre em tratamento, de, aproximadamente, 40 dias, enquanto $C_{12}=0,01$ expressa um risco de entrar em tratamento de 1% em 1 ano. A duração média da doença anterior ao tratamento, para um coorte que entre em tratamento, para C_{12} igual a 4 é de 3 meses; para $C_{12}=3$ é de 4 meses; para $C_{12}=2$ é de 6 meses; e para $C_{12}=1$ é de um ano.

Para cada valor de C_{12} citado no parágrafo anterior, simulou-se taxas de abandono (C_{14}) de 0,1; 0,2; 0,4; 1,5 e 20, correspondendo a um risco de abandono durante o tratamento de 6 meses de, aproximadamente, 5%, 10%, 20%, 50% e 100%. Em alguns casos simulou-se também C_{14} igual a 5 e 15.

As taxas de incidência de casos novos resultantes destas simulações são apresentadas nos gráficos 16 a 21, utilizando-se uma taxa de adoecimento endógeno (C_4) de 0,008, e nos gráficos 22 a 27 para $C_4=0,0001$. As tabelas 11 e 12 apresentam a proporção de variação em relação aos resultados das simulações com ausência de abandono, no mesmo momento, da prevalência de suscetíveis, prevalência de casos

infectantes¹⁶, taxa de incidência de casos novos, taxa de incidência de recaídas e taxa de mortalidade aos 5, 10, 20 e 40 anos¹⁷, para C_4 igual a 0,008 e igual a 0,0001 respectivamente.

Observa-se nas tabela 11 que, sendo, $C_4=0,008$, o efeito redutor do abandono sobre o impacto possível do tratamento aumenta com o tempo, exceto com relação à taxa de mortalidade por tuberculose, quando C_{12} é igual a 9 ou 4. Sendo $C_4=0,0001$ (tabela 12), este efeito ora aumenta com o tempo, ora diminui, ou mesmo aumenta e diminui no período registrado. Apenas quando $C_{12}=0,01$, o efeito redutor do abandono aumenta no tempo para todos os indicadores apresentados.

Em nenhuma das simulações o abandono produziu uma situação epidemiológica mais grave do que a existente na ausência de tratamento. Os gráficos de 28 a 32 destacam, entre as simulações anteriores, as curvas com $C_4=0,008$ e $C_{14}=20$, no sentido de avaliarmos o máximo efeito redutor do abandono. Note-se que, apenas no caso da taxa de incidência de recaídas, o sistema atinge valores acima do equilíbrio na ausência de intervenção. Os gráficos 33 a 38 destacam as curvas com $C_4=0,0001$ e $C_{14}=20$, com o mesmo objetivo acima. Como nos exemplos anteriores, apenas a taxa de incidência de recaídas atinge valores acima do equilíbrio na ausência de intervenção, e o faz apenas temporariamente. Os gráficos

¹⁶ Quando existe abandono a prevalência de casos infectantes apresentada corresponde a $(s_5+s_9)/s_7$.

¹⁷ Os valores que deram origem a este quadro são apresentados no anexo 2.

38 e 39 destacam os resultados da simulação com $C_4=0,008$, $C_{12}=0,01$ e $C_{14}=20$, cujo comportamento não ficou muito claro nos gráficos anteriores devido à escala. Os gráficos 40 e 41 apresentam as curvas com $C_4=0,0001$ e $C_{14}=20$, no sentido de possibilitar uma melhor observação do comportamento desta simulação. Vale observar, nestes quatro últimos gráficos, que as variações são muito pequenas em relação aos valores do equilíbrio.

Quanto aos parâmetros incluídos nesta extensão do modelo, quatro deles são bastante imprecisos: C_{15} - taxa de letalidade dos casos de abandono infectantes; C_{16} - taxa de cura espontânea dos casos de abandono infectantes; C_{17} - proporção de infectantes no momento do abandono; e C_{19} - taxa de recaída entre os abandonos não infectantes. No sentido de avaliar se a variação dos 3 últimos destes parâmetros poderia levar a uma solução que significasse o deterioro epidemiológico da tuberculose provocado por um programa com altas taxas de abandono, utilizou-se para simulações os seguintes valores alternativos: $C_{16}=0,25$; $C_{17}=0,9$; e $C_{19}=0,9$, em todas as combinações possíveis para valores de $C_{14}=20$ (taxa máxima de abandono até aqui incluída nas simulações) e de C_{12} de 1 e 9, para C_4 igual a 0,008 e 0,0001.

A proporção de casos infectantes no momento do abandono (C_{17}) de 0,9 se mostrou capaz de produzir resultados com deterioro epidemiológico da doença para taxas de entrada em tratamento de 1, com taxa de adoecimento endógeno de 0,008 (gráfico 42) e 0,0001 (gráfico 43), pois

produz resultados com um equilíbrio onde a prevalência de casos infectantes é maior do que na ausência de tratamento. É necessário que a taxa de abandono seja muito alta para obter este tipo de efeito, uma vez que ele não se reproduz para taxas de abandono de 1,5 ou de 3,2 que correspondem a um risco total de abandono em 6 meses de aproximadamente 53% e 80%, respectivamente.

Grafico 16

Incidencia de Casos Novos com Diferentes Taxas de Abandono

(X 1E-3)

Taxa de entrada em tratamento 9 e $C[4]=0,008$

Grafico 17

Incidencia de Casos Novos com Diferentes Taxas de Abandono

(X 1E-3)

Taxa de entrada em tratamento 4 e $C[4]=0,008$

Grafico 18

Incidencia de Casos Novos com Diferentes Taxas de Abandono
(X 1E-3) Taxa de entrada em tratamento 3 e C[4]=0,008

Grafico 19

Incidencia de Casos Novos com Diferentes Taxas de Abandono

(X 1E-3)

Taxa de entrada em tratamento 2 e $C[4]=0,008$

Grafico 20

Incidencia de Casos Novos com Diferentes Taxas de Abandono

(X 1E-4) Taxa de entrada em tratamento 1 e $C[4]=0,008$

Grafico 21

Incidencia de Casos Novos com Diferentes Taxas de Abandono
(X 1E-4) Taxa de entrada em tratamento 0,01 e $C[4]=0,008$

Grafico 22

Incidencia de Casos Novos com Diferentes Taxas de Abandono

(X 1E-3) Taxa de entrada em tratamento 9 e C[4]=0,0001

Grafico 23

Incidencia de Casos Novos com Diferentes Taxas de Abandono

(X 1E-4) Taxa de entrada em tratamento 4 e $C[4]=0,0001$

Grafico 24

Incidencia de Casos Novos com Diferentes Taxas de Abandono

(X 1E-4)

Taxa de entrada em tratamento 3 e $C[4]=0,0001$

Grafico 25

Incidencia de Casos Novos com Diferentes Taxas de Abandono

(X 1E-4) Taxa de entrada em tratamento 2 e C[4]=0,0001

Grafico 26

Incidencia de Casos Novos com Diferentes Taxas de Abandono
(X 1E-4) Taxa de entrada em tratamento 1 e C[4]=0,0001

Grafico 27

Incidencia de Casos Novos com Diferentes Taxas de Abandono

(X 1E-4) Taxa de entrada em tratamento 0,01 e $C[4]=0,0001$

TABELA 11

RESULTADO DO TRATAMENTO COM DIFERENTES TAXAS DE ABANDONO

PROPORCAO DE VARIACAO EM RELACAO A AUSENCIA DE ABANDONO - C[4]=0,008

C[12]	C[14]	ANO	SUSCET.	PREVAL.	INC.NOVO	RECAIDAS	MORTAL.
9							
0.1		5	-0.00131912	0.034498189	0.001080972	0.105633195	0.071409599
		10	-0.00158635	0.036782626	0.001408837	0.203388191	0.082022556
		20	-0.00208238	0.040357001	0.002901124	0.353436054	0.062903307
		40	-0.00257928	0.045075848	0.007040717	0.392315335	0.035757116
0.2		5	-0.00275436	0.074296394	0.002410624	0.227323594	0.125802333
		10	-0.00340972	0.078339677	0.003273601	0.434198709	0.127718893
		20	-0.00447675	0.083377266	0.006393864	0.728255351	0.091345617
		40	-0.00540686	0.092353629	0.014748936	0.800815118	0.062016448
0.4		5	-0.00585953	0.162607544	0.00553172	0.498970547	0.206988333
		10	-0.00738306	0.165798272	0.007503231	0.920862222	0.186131564
		20	-0.00956415	0.172908265	0.013829578	1.5061271	0.138710163
		40	-0.01134111	0.192285153	0.03094054	1.664810553	0.116289557
1.5		5	-0.02528912	0.742904852	0.027161545	2.302376316	0.529553795
		10	-0.03230853	0.718222557	0.034676535	3.989877139	0.458666654
		20	-0.04128885	0.753018333	0.060700167	6.549250129	0.418152058
		40	-0.04898472	0.872112984	0.134888961	7.589144223	0.460581368
5		5	-0.07776346	2.729700268	0.095975937	8.325843362	1.278293577
		10	-0.10706577	2.677877396	0.123766498	14.89097644	1.178728756
		20	-0.14055597	2.89379928	0.214455793	25.26103217	1.19965722
		40	-0.17380523	3.749472276	0.494785541	33.27418697	1.588234169
20		5	-0.1067522	3.882388904	0.13721473	11.75612865	1.110454256
		10	-0.14880769	3.918031314	0.178988596	21.755584	1.063731682
		20	-0.19707072	4.339163228	0.308952455	37.94147559	1.137864208
		40	-0.24750179	5.937814288	0.72066571	53.19184574	1.680591943

TABELA 11**RESULTADO DO TRATAMENTO COM DIFERENTES TAXAS DE ABANDONO**

PROPORCAO DE VARIACAO EM RELACAO A AUSENCIA DE ABANDONO - C[4]=0,008

C[12]	C[14]	ANO	SUSCET.	PREVAL.	INC. NOVO	RECAIDAS	MORTAL.
4							
0.1	5	-0.00302627	0.038064268	0.003023108	0.110434481	0.035621077	
	10	-0.00381653	0.038840817	0.003768794	0.188573632	0.038526915	
	20	-0.00507583	0.042388004	0.00653461	0.292010399	0.035906373	
	40	-0.00657644	0.050052068	0.013899662	0.321730102	0.034909517	
0.2	5	-0.00617183	0.079134204	0.006278583	0.229556196	0.067717753	
	10	-0.0078678	0.080446225	0.007888044	0.39094019	0.068421762	
	20	-0.01044836	0.086801632	0.013505761	0.597519445	0.063624076	
	40	-0.01343123	0.102468119	0.028404108	0.658943663	0.068622444	
0.4	5	-0.01271001	0.167237285	0.013267862	0.485568224	0.12672164	
	10	-0.01633829	0.167553315	0.01659434	0.815032367	0.120987529	
	20	-0.02157342	0.179637895	0.027983985	1.23635094	0.118123791	
	40	-0.0276246	0.213856011	0.058570051	1.380067769	0.139343009	
1.5	5	-0.05064375	0.736377154	0.057199136	2.140172222	0.445691089	
	10	-0.06665926	0.719057586	0.069919402	3.505591867	0.420575398	
	20	-0.08790559	0.782952389	0.116263206	5.42065459	0.45461943	
	40	-0.11384905	0.983591481	0.246055527	6.509372715	0.602862403	
20	5	-0.18024898	3.434190063	0.236538744	9.776334044	1.343481099	
	10	-0.25805316	3.653890457	0.307714512	17.91311253	1.44635853	
	20	-0.34644085	4.263629654	0.503065675	30.30666524	1.735215609	
	40	-0.44578272	6.110577838	1.050742238	43.85649992	2.661807003	

TABELA 11

RESULTADO DO TRATAMENTO COM DIFERENTES TAXAS DE ABANDONO

PROPORCAO DE VARIACAO EM RELACAO A AUSENCIA DE ABANDONO - C[4]=0,008

C[12]	C[14]	ANO	SUSCET.	PREVAL.	INC. NOVO	RECAIDAS	MORTAL.
3							
0.1		5	-0.00388886	0.038657801	0.003936167	0.108727117	0.031382502
		10	-0.00498595	0.039124267	0.004813569	0.178148944	0.033112517
		20	-0.00670888	0.042888122	0.008070398	0.265214849	0.03297124
		40	-0.0089765	0.051527129	0.016483222	0.292209305	0.036274256
0.2		5	-0.00789027	0.079834303	0.008100656	0.224533116	0.060998585
		10	-0.01020308	0.080584237	0.009953752	0.367222554	0.061354997
		20	-0.01370954	0.087647256	0.016539196	0.541944052	0.061419582
		40	-0.01823873	0.105407987	0.033530182	0.598963615	0.072468147
0.4		5	-0.01611762	0.167473217	0.016910387	0.471259537	0.117963375
		10	-0.02100319	0.167210565	0.020699299	0.762697455	0.114168399
		20	-0.02809747	0.181184351	0.034021206	1.121292519	0.118624787
		40	-0.03727765	0.219801298	0.068772173	1.256369145	0.148386741
1.5		5	-0.06236914	0.725947168	0.070605616	2.04112779	0.438987237
		10	-0.08356439	0.712664792	0.085321428	3.262424902	0.423063111
		20	-0.11168655	0.785189103	0.138475345	4.909255743	0.472143673
		40	-0.14892253	1.001617945	0.281273417	5.934076457	0.641360368
20		5	-0.2061318	3.16947955	0.26882748	8.76707794	1.364842605
		10	-0.29843931	3.44284828	0.349243408	15.9110234	1.514724792
		20	-0.40011838	4.051298243	0.551998031	26.2781503	1.840856158
		40	-0.50851513	5.663377341	1.062408155	37.0768174	2.728121126

TABELA 11**RESULTADO DO TRATAMENTO COM DIFERENTES TAXAS DE ABANDONO**

PROPORCAO DE VARIACAO EM RELACAO A AUSENCIA DE ABANDONO - C[4]=0,008

C[12]	C[14]	ANO	SUSCET.	PREVAL.	INC. NOVO	RECAIDAS	MORTAL.
2							
0.1	5	-0.00529173	0.038902986	0.005359876	0.103598605	0.028350737	
	10	-0.00699199	0.038987005	0.006365775	0.159888483	0.029110297	
	20	-0.00959383	0.042988369	0.010154874	0.225502762	0.031083888	
	40	-0.01340301	0.0521555	0.019189378	0.248393777	0.037606238	
0.2	5	-0.01066553	0.079751831	0.010926297	0.212408042	0.05622616	
	10	-0.01419017	0.079814634	0.013017837	0.327577806	0.056263053	
	20	-0.01944264	0.087597413	0.020634455	0.459928805	0.060456483	
	40	-0.02702907	0.106415529	0.038777873	0.508958585	0.075801494	
0.4	5	-0.02154156	0.165733322	0.022487209	0.441529582	0.111753649	
	10	-0.02888468	0.164765774	0.026748007	0.677043937	0.109610645	
	20	-0.03943298	0.180532704	0.042052521	0.950377939	0.120340069	
	40	-0.05459362	0.220846971	0.078718093	1.066346205	0.155398614	
1.5	5	-0.0795428	0.695728548	0.08930401	1.851602298	0.427842412	
	10	-0.11023783	0.690551157	0.106599495	2.855008848	0.424195573	
	20	-0.14988105	0.768018123	0.164940025	4.114931747	0.484795115	
	40	-0.20445085	0.972298491	0.304105779	4.939588001	0.652383366	
20	5	-0.23531485	2.701334133	0.299194092	7.145902562	1.300030619	
	10	-0.34708838	3.021984352	0.387758004	12.69686451	1.500580459	
	20	-0.46212401	3.553576984	0.576612504	20.02471826	1.824395114	
	40	-0.57023357	4.64715629	0.961064449	26.50941637	2.49498143	

TABELA 11**RESULTADO DO TRATAMENTO COM DIFERENTES TAXAS DE ABANDONO**

PROPORCAO DE VARIACAO EM RELACAO A AUSENCIA DE ABANDONO - C[4]=0,008

C[12]	C[14]	ANO	SUSCET.	PREVAL.	INC.NOVO	RECAIDAS	MORTAL.
1							
0.1	5		-0.00750861	0.036511331	0.007344619	0.08742503	0.025168225
	10		-0.01080576	0.036473662	0.008461375	0.122581693	0.025738191
	20		-0.01524987	0.039982933	0.012042668	0.158983303	0.028653336
	40		-0.02152389	0.046355397	0.018343296	0.172823722	0.034277946
0.2	5		-0.01496258	0.073918908	0.014756912	0.177214152	0.05030363
	10		-0.02165883	0.074003577	0.017077978	0.248980609	0.051219572
	20		-0.03049937	0.080923754	0.024181406	0.322600449	0.057117651
	40		-0.04273092	0.093724604	0.036575298	0.351703823	0.068880324
0.4	5		-0.02960364	0.150485008	0.029622117	0.361510032	0.100522995
	10		-0.04320928	0.151019367	0.034461298	0.509122192	0.102424615
	20		-0.0605671	0.164943255	0.048415263	0.661141951	0.114865697
	40		-0.08388946	0.19108915	0.072476451	0.726376117	0.139170554
1.5	5		-0.10001926	0.575624375	0.105952179	1.394589235	0.365354686
	10		-0.15091128	0.597683985	0.12738481	2.037180568	0.390062692
	20		-0.2082693	0.657929982	0.174671936	2.712665819	0.442786821
	40		-0.27329681	0.761379029	0.249078967	3.071310141	0.532312058
20	5		-0.24887539	1.768951861	0.286348348	4.35721587	0.966599355
	10		-0.38458324	2.088548282	0.372446211	7.306232817	1.197064912
	20		-0.50482702	2.396339841	0.490662527	10.48188262	1.416037753
	40		-0.58841671	2.733363726	0.633403132	12.2082543	1.654689144

TABELA 11**RESULTADO DO TRATAMENTO COM DIFERENTES TAXAS DE ABANDONO**

PROPORCAO DE VARIACAO EM RELACAO A AUSENCIA DE ABANDONO - C[4]=0,008

C[12]	C[14]	ANO	SUSCET.	PREVAL.	INC. NOVO	RECAIDAS	MORTAL.
0.01							
0.1	5	-0.0003924	0.000865432	0.000257892	0.002048566	0.000549078	
	10	-0.0008368	0.001192632	0.000375291	0.002605015	0.000838974	
	20	-0.00117311	0.00136082	0.000427162	0.003044173	0.001000821	
	40	-0.00125161	0.001395729	0.000437216	0.00315036	0.001034079	
0.2	5	-0.00076719	0.001692487	0.00050431	0.004007233	0.00107218	
	10	-0.00163577	0.002332774	0.000733981	0.005095661	0.00163851	
	20	-0.00229131	0.002660146	0.000834781	0.005951187	0.001954348	
	40	-0.00244271	0.002727098	0.000853864	0.006156262	0.002019502	
0.4	5	-0.00146629	0.00323532	0.000963992	0.00766114	0.00204497	
	10	-0.00312304	0.004457899	0.001402131	0.009738311	0.003125639	
	20	-0.00436838	0.005080558	0.001593103	0.011368471	0.003728373	
	40	-0.00465433	0.005207577	0.001628992	0.011758762	0.003853567	
1.5	5	-0.00432163	0.009523376	0.002838492	0.02253461	0.005980517	
	10	-0.00914565	0.013105867	0.004113316	0.028650546	0.009146575	
	20	-0.01274598	0.014941432	0.004669214	0.033465737	0.010923592	
	40	-0.01356998	0.015319107	0.004774254	0.034625874	0.011297933	
15	5	-0.00771925	0.016889822	0.00504722	0.039855733	0.010474783	
	10	-0.01610922	0.023159703	0.007256397	0.050676904	0.016010052	
	20	-0.02232472	0.02640498	0.008226157	0.059204798	0.019140664	
	40	-0.02374461	0.027080114	0.008411272	0.061275452	0.019807904	
20	5	-0.00875057	0.01885925	0.005673186	0.044257737	0.011478904	
	10	-0.01788981	0.025629869	0.008047631	0.056081197	0.017468294	
	20	-0.02461293	0.029150249	0.009094698	0.0653701	0.020862816	
	40	-0.02614648	0.02988533	0.009295601	0.067625847	0.021588528	

TABELA 12**RESULTADO DO TRATAMENTO COM DIFERENTES TAXAS DE ABANDONO**

PROPORCAO DE VARIACAO EM RELACAO A AUSENCIA DE ABANDONO - C[4]=0,0001

C[12]	C[14]	ANO	SUSCET.	PREVAL.	INC.NOVS	RECAIDAS	MORTAL.
9							
0.1		5	-0.00012913	0.023980948	0.006673812	0.023257649	0.787230073
		10	-9.8256E-05	0.014162436	0.001297539	0.0140428	8.750267922
		20	-5.9824E-05	0.0326533	0.001991313	0.138555531	1.96683181
		40	-3.3856E-05	0.040439996	0.002622612	0.376495312	0.253944874
0.2		5	-0.00027222	0.074547064	0.016317749	0.064992288	1.336000733
		10	-0.00022499	0.065882314	0.005882583	0.072629919	12.41337676
		20	-0.00015627	0.081048306	0.005205206	0.355680468	2.312021279
		40	-9.2595E-05	0.082914756	0.005532568	0.771761607	0.284308737
0.4		5	-0.00058736	0.215850034	0.041041469	0.179341123	2.048051203
		10	-0.00051776	0.181974917	0.016850149	0.208694848	15.03673008
		20	-0.0003791	0.17293277	0.011409716	0.7648042	2.501462177
		40	-0.00022523	0.171104491	0.01162795	1.590897203	0.337598692
1.5		5	-0.00264153	1.403289645	0.240852207	1.141322944	4.389378579
		10	-0.00248794	0.925978988	0.090810506	1.093566189	21.06981751
		20	-0.00187004	0.759974627	0.051069219	3.36944769	3.377407121
		40	-0.001107	0.743352968	0.05127779	6.905240235	0.659163994
20		5	-0.01220936	11.25503073	1.55448492	8.269086828	12.14796544
		10	-0.01359561	9.141334014	0.868414149	10.70276563	55.58755776
		20	-0.01107448	5.26127068	0.357409336	23.71893619	6.677008239
		40	-0.00666236	4.481518731	0.308525483	41.67189599	1.579287975

TABELA 12

RESULTADO DO TRATAMENTO COM DIFERENTES TAXAS DE ABANDONO

PROPORCAO DE VARIACAO EM RELACAO A AUSENCIA DE ABANDONO - C[4]=0,0001

C[12]	C[14]	ANO	SUSCET.	PREVAL.	INC.NOVS	RECAIDAS	MORTAL.
4							
0.1	5		-0.00032776	0.053955796	0.020806273	0.04514385	0.122521835
	10		-0.00029345	0.036180328	0.007488761	0.040828	0.233477077
	20		-0.0002141	0.039282792	0.005497115	0.147383511	0.226672334
	40		-0.00012798	0.042437795	0.006117275	0.303817319	0.079259823
0.2	5		-0.00067194	0.121737808	0.044822252	0.100607012	0.226420115
	10		-0.00061741	0.090254578	0.018315704	0.10196851	0.354849085
	20		-0.00046252	0.086784247	0.012279762	0.328923361	0.288651516
	40		-0.00027729	0.086733986	0.012596635	0.620715098	0.107420626
0.4	5		-0.00139717	0.284667912	0.099974252	0.232750297	0.408467182
	10		-0.00131682	0.210660322	0.043038272	0.23939023	0.495260681
	20		-0.00099793	0.182775909	0.026067256	0.695153211	0.361979622
	40		-0.00059661	0.179524847	0.026193052	1.283994657	0.163847235
1.5	5		-0.0058171	1.634989277	0.51573901	1.30099717	1.489945411
	10		-0.00585333	1.122777454	0.234745884	1.282130097	1.253446816
	20		-0.00451646	0.830818675	0.119118633	3.173969358	0.812781088
	40		-0.00270078	0.797733043	0.116545765	5.704701849	0.526193198
20	5		-0.02355389	11.10837777	2.810265358	8.205486236	6.146587306
	10		-0.02963974	12.05799323	2.28627956	13.22420381	7.70011004
	20		-0.02669467	7.668632476	1.085250318	29.67865326	4.42844076
	40		-0.01692772	5.652392669	0.810933956	40.6196938	2.589407731

TABELA 12

RESULTADO DO TRATAMENTO COM DIFERENTES TAXAS DE ABANDONO

PROPORCAO DE VARIACAO EM RELACAO A AUSENCIA DE ABANDONO - C[4]=0,0001

C[12]	C[14]	ANO	SUSCET.	PREVAL.	INC.NOVS	RECAIDAS	MORTAL.
3							
0.1	5	-0.0004392	0.062752649	0.02809945	0.051602072	0.091476471	
	10	-0.00040967	0.042822641	0.011502442	0.047935245	0.139439259	
	20	-0.00030567	0.041489686	0.007562652	0.144412637	0.138451094	
	40	-0.00018364	0.043544936	0.008126305	0.274131108	0.059082637	
0.2	5	-0.00089566	0.136988514	0.059479368	0.112059702	0.175824211	
	10	-0.00085235	0.099986138	0.026480705	0.111755956	0.223767386	
	20	-0.00064742	0.089835623	0.016488058	0.314707424	0.187592112	
	40	-0.00038938	0.089000598	0.016688014	0.560095228	0.088535206	
0.4	5	-0.00184757	0.310526301	0.129920868	0.252574059	0.337784824	
	10	-0.0017981	0.227829895	0.060546315	0.254956344	0.344490234	
	20	-0.00137778	0.189145693	0.034898078	0.664405632	0.259322017	
	40	-0.00082685	0.184584564	0.034702233	1.161094138	0.148839793	
1.5	5	-0.00749681	1.70906018	0.640519056	1.360188823	1.38660155	
	10	-0.00787588	1.254267453	0.336121305	1.39577003	1.138804654	
	20	-0.00618412	0.88102051	0.163129013	3.11090223	0.731900187	
	40	-0.00372378	0.831585469	0.156124668	5.232766212	0.545775962	
20	5	-0.02846432	10.40843831	3.163831083	7.867092715	5.76454867	
	10	-0.03816254	13.12763964	3.11518315	13.98031848	8.027264589	
	20	-0.03654757	9.363645587	1.682401328	33.27097362	5.455687467	
	40	-0.02419701	6.600641482	1.20650483	41.88930956	3.363159846	

TABELA 12

RESULTADO DO TRATAMENTO COM DIFERENTES TAXAS DE ABANDONO

PROPORCAO DE VARIACAO EM RELACAO A AUSENCIA DE ABANDONO - C[4]=0,0001

C[12]	C[14]	ANO	SUSCET.	PREVAL.	INC.NOVS	RECAIDAS	MORTAL.
2							
0.1	5	-0.00063915	0.072991175	0.038925929	0.060058049	0.074277897	
	10	-0.00064225	0.053391457	0.020235215	0.057744444	0.085118533	
	20	-0.00049436	0.045249203	0.011729212	0.137415136	0.080339725	
	40	-0.00029956	0.045722176	0.012009731	0.232543264	0.045476349	
0.2	5	-0.00129491	0.154791717	0.080935684	0.127427684	0.148410262	
	10	-0.00132261	0.118149726	0.044375691	0.127490058	0.151646741	
	20	-0.00103028	0.096247098	0.025036394	0.293177335	0.123406128	
	40	-0.00062459	0.093547479	0.0246293	0.475659052	0.078064373	
0.4	5	-0.00264235	0.339461029	0.172423359	0.27955879	0.3008246	
	10	-0.0027602	0.264456151	0.09921442	0.284479609	0.273618573	
	20	-0.00216837	0.203421829	0.053073031	0.620826916	0.200734549	
	40	-0.00131358	0.194805909	0.051331258	0.990363975	0.146184513	
1.5	5	-0.01026895	1.717833955	0.785012483	1.409853321	1.298133825	
	10	-0.01182301	1.510994088	0.556086846	1.597329894	1.217491193	
	20	-0.00969338	1.003137762	0.262081653	3.075767881	0.763898715	
	40	-0.00593531	0.902579383	0.236673811	4.596322759	0.613496925	
20	5	-0.03506641	8.581985449	3.277520823	6.970021983	4.960195079	
	10	-0.0522972	13.82809883	4.409030399	14.18517357	8.599839536	
	20	-0.05607155	12.58733557	3.089284215	38.40891651	7.768248154	
	40	-0.04113152	9.143358017	2.290475852	47.342038	5.332568978	

TABELA 12**RESULTADO DO TRATAMENTO COM DIFERENTES TAXAS DE ABANDONO**

PROPORCAO DE VARIACAO EM RELACAO A AUSENCIA DE ABANDONO - C[4]=0,0001

C[12]	C[14]	ANO	SUSCET.	PREVAL.	INC.NOVS	RECAIDAS	MORTAL.
1							
0.1		5	-0.00102153	0.072353927	0.046295555	0.067959672	0.059695054
		10	-0.00129263	0.075211746	0.045169826	0.074528266	0.070686145
		20	-0.00110843	0.057488235	0.025625155	0.126078941	0.056522223
		40	-0.00069651	0.052311582	0.022894842	0.172193966	0.043483867
0.2		5	-0.00204615	0.148418352	0.093954116	0.140274306	0.120386805
		10	-0.00262926	0.159284683	0.095019942	0.157881746	0.142817435
		20	-0.00227976	0.121139008	0.05402068	0.265569735	0.108393491
		40	-0.0014357	0.107577343	0.047088767	0.354200073	0.085700544
0.4		5	-0.00408995	0.309176378	0.192160908	0.295179496	0.244556028
		10	-0.00539454	0.347936453	0.205597901	0.344588874	0.297813524
		20	-0.00475503	0.261821316	0.116735975	0.573522875	0.219812282
		40	-0.00300796	0.226897503	0.099196124	0.74775753	0.17649243
1.5		5	-0.01452765	1.287599305	0.744286076	1.274142846	0.947944805
		10	-0.0215677	1.838803982	1.029779798	1.829317468	1.456607446
		20	-0.02102975	1.503449465	0.660102499	3.273630328	1.188389084
		40	-0.01396821	1.156127161	0.499513073	3.840580094	0.876976957
20		5	-0.04105353	4.461800827	2.313758036	4.629598486	2.827684228
		10	-0.07577111	10.54415666	5.191855022	10.8593629	7.18814707
		20	-0.10305714	16.73751388	6.578566566	36.84469411	11.65405622
		40	-0.10081244	18.02080506	7.075725709	62.53097283	12.51250641

TABELA 12

RESULTADO DO TRATAMENTO COM DIFERENTES TAXAS DE ABANDONO

PROPORCAO DE VARIACAO EM RELACAO A AUSENCIA DE ABANDONO - C[4]=0,0001

C[12]	C[14]	ANO	SUSCET.	PREVAL.	INC.NOVS	RECAIDAS	MORTAL.
0.01							
0.1	5	-6.6444E-05	0.00115721	0.000867272	0.002158238	0.000842577	
	10	-0.00024161	0.002227117	0.001858544	0.003159977	0.001874946	
	20	-0.00073633	0.003870465	0.003323334	0.005007604	0.003511984	
	40	-0.00167026	0.005436745	0.004606522	0.007013583	0.005077867	
0.2	5	-0.00012995	0.002263244	0.001696033	0.004222259	0.001646258	
	10	-0.00047256	0.004357337	0.003635719	0.006184132	0.003665607	
	20	-0.00144015	0.007574024	0.006501452	0.009802753	0.006869829	
	40	-0.00326454	0.010637148	0.00900733	0.013732084	0.00993238	
0.4	5	-0.00024854	0.004327463	0.003242798	0.008074444	0.003143257	
	10	-0.00090351	0.008333053	0.006951447	0.011830751	0.007004123	
	20	-0.00275267	0.01449247	0.012432976	0.018771261	0.013138225	
	40	-0.00623436	0.020358847	0.017220146	0.026317541	0.019000879	
1.5	5	-0.00073556	0.012763594	0.009569505	0.023785744	0.009235427	
	10	-0.002664	0.024583368	0.020486451	0.034962432	0.020613887	
	20	-0.00810935	0.042911095	0.036723466	0.055766805	0.038823648	
	40	-0.01832442	0.060418584	0.050871586	0.078527796	0.05627131	
20	5	-0.00152213	0.025604648	0.019331952	0.04699609	0.018234527	
	10	-0.00533224	0.048664796	0.04053383	0.069225337	0.040408612	
	20	-0.01599547	0.084818251	0.072330368	0.110761661	0.076183997	
	40	-0.03577783	0.119358308	0.099819363	0.156405938	0.11044818	

Grafico 28: Prevalencia de Suscetiveis com Diferentes Taxas de Entrada em Tratamento - $c[14]=20$ e $c[4]=0,008$

Grafico 29: Prevalencia de Casos com Diferentes Taxas de Entrada em Tratamento - $c[14]=20$ e $c[4]=0,008$

Grafico 30: Incidencia de Casos Novos com Diferentes Taxas de Entrada em Tratamento - $c[14]=20$ e $c[4]=0,008$

Grafico 31: Taxa de Mortalidade com Diferentes
Taxas de Entrada em Tratamento - $c[14]=20$ e $c[4]=0,008$

**Grafico 32: Taxa de Recaidas com Diferentes
Taxas de Entrada em Tratamento - $c[14]=20$ e $c[4]=0,008$**

Grafico 33: Prevalencia de Suscetiveis com Diferentes Taxas de Entrada em Tratamento - $c[14]=20$ e $c[4]=0,0001$

Grafico 34: Prevalencia de Casos com Diferentes Taxas de Entrada em Tratamento - $c[14]=20$ e $c[4]=0,0001$

Grafico 35: Incidencia de Casos Novos com Diferentes Taxas de Entrada em Tratamento - $c[14]=20$ e $c[4]=0,0001$

**Grafico 36: Taxa de Mortalidade com Diferentes
Taxas de Entrada em Tratamento - $c[14]=20$ e $c[4]=0,0001$**

**Grafico 37: Taxa de Recaida com Diferentes
Taxas de Entrada em Tratamento - $c[14]=20$ e $c[4]=0,0001$**

Grafico 38: Prevalencia de Suscetiveis e de Casos

Taxa de Tratamento 0,01 e de abandono 20 - $c[4]=0,008$

Grafico 39: Taxas de Recaida e de Mortalidade

Taxa de Tratamento 0,01 e de Abandono 20 -c[4]=0,008

Grafico 40: Prevalencia de Suscetiveis e de Casos

Taxa de Tratamento 0,01 e de Abandono 20 - $c[4]=0,0001$

Grafico 41: Taxas de Recaida e de Mortalidade

Taxa de Tratamento 0,01 e de abandono 20 - $c[4]=0,0001$

Grafico 42: Prevalencia de Casos Infectantes

(X 1E-3)

$C[17]=0,09$ $C[12]=1$ $C[4]=0,008$

Grafico 43: Prevalencia de Casos Infectantes

(X 1E-3)

$C[17]=0,9$; $C[12]=1$; $C[4]=0,0001$

7. ANÁLISE DO EQUILÍBRIO E DA SENSIBILIDADE AOS PARÂMETROS

7. ANÁLISE DO EQUILÍBRIO E SENSIBILIDADE AOS PARÂMETROS

7.1. Análise da estabilidade do equilíbrio:

No equilíbrio o sistema não apresenta variações, sendo as derivadas dos estados igual a zero. Este equilíbrio é dito estável se qualquer solução iniciada próxima aos valores do equilíbrio em um dado momento do tempo, permanece próxima ao equilíbrio nos tempos seguintes. Interessa, portanto, na análise do equilíbrio, determinar se qualquer desvio de seus valores levam a mudanças importantes de comportamento ou não, uma vez que na realidade sempre ocorreram perturbações. Próximo ao equilíbrio pode-se aproximar o problema a um sistema linear, sendo o equilíbrio estável se todos as partes reais dos valores próprios da matriz Jacobiana associada ao sistema forem negativas (EDELSTEIN-KEHET, 1988).

Para a análise do equilíbrio do modelo com intervenção introduziu-se uma modificação no sistema apresentado no quadro 5, uma vez que este sistema apresenta os valores dos estados em números absolutos, e que os valores que apresentam equilíbrio são as proporções dos estados na população. Tal modificação foi no sentido do sistema passar a representar a dinâmica de transmissão da tuberculose em uma população estável, ou seja, substituiu-se a taxa de natalidade pelo total de óbitos. Força-se assim que a natalidade seja igual à mortalidade, e, portanto, a variação da população geral igual a zero. Importa notar que com esta modificação a mortalidade por todas as causas exceto tuberculose e a mortalidade específica por tuberculose passam a determinar a natalidade, ou seja, a renovação da população.

Avaliando-se o equilíbrio a partir dos valores dos parâmetros das tabelas 2 e 3 e taxa de mortalidade por todas as causas exceto tuberculose de 0,008, o equilíbrio não trivial se mostrou estável na ausência de tratamento, tanto para taxa de reativação endógena (C_4) igual a 0,008

quanto igual a 0,0001. Admitindo-se o tratamento dos casos com uma taxa (C_{12}) igual a 1, com taxas de abandono (C_{14}) de 0,1 e 0,8, o equilíbrio não trivial se mostrou estável para C_4 igual a 0,008 e o equilíbrio trivial (ausência da doença) também se mostrou estável para C_4 igual a 0,0001.

7.2. Análise da sensibilidade aos parâmetros:

Quando um modelo tem um número grande de parâmetros é impossível, através de simulações, examinar o efeito da alteração de valores de todos eles simultaneamente. A escolha de um pequeno número deles para análise pode ser influenciada por visões. Assim, propõe-se trabalhar com uma abordagem matemática do problema (BAILEY, 1982).

No presente trabalho nos limitaremos a analisar a sensibilidade dos valores do equilíbrio aos parâmetros. Trata-se portanto de uma análise local.

No sistema modificado descrito no item anterior, existem 11 funções, dadas por um vetor coluna $\mathbf{s} \equiv \{s_i\}$, $i = 1, \dots, 11$; e 22 parâmetros indicados por $\mathbf{c} \equiv \{c_j\}$, $j = 1, \dots, 22$. Temos apenas 22 parâmetros pois não se incluiu a duração do tratamento entre os parâmetros, considerando-a como uma constante biológica.

Assim, existe uma matriz $\mathbf{H}$, chamada de matriz de sensibilidade, tal que

$$\delta \mathbf{s} = \mathbf{H} \delta \mathbf{c}, \quad (1)$$

onde

$$\mathbf{H} \equiv \{h_{ij}\} \equiv \left\{ \frac{\partial s_i}{\partial c_j} \right\} \equiv \frac{\partial \mathbf{s}}{\partial \mathbf{c}} \quad (2)$$

Os elementos h_{ij} da matriz de sensibilidade são funções de sensibilidade, representadas pelas derivadas parciais dos estados em relação aos parâmetros.

Supondo que o vetor $\mathbf{c}$ está sujeito a uma distribuição multidimensional com uma matriz de covariância $\mathbf{V}(\mathbf{c})$, a matriz de covariância correspondente $\mathbf{V}(\mathbf{s})$ para a distribuição multinomial do vetor $\mathbf{s}$ é dada por

$$\mathbf{V}(\mathbf{s}) = \mathbf{H}\mathbf{V}(\mathbf{c})\mathbf{H}^T \quad (3)$$

Assumindo que os valores dos parâmetros não são correlacionados, o que parece razoável uma vez que foram estimados a partir de diferentes fontes da literatura, então a matriz de covariância tem forma diagonal

$$\mathbf{V}(\mathbf{c}) = \begin{bmatrix} \sigma_1^2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_2^2 & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \sigma_{22}^2 \end{bmatrix} \quad (4)$$

Onde $\sigma^2 = \text{var} (c_j)$, $j=1,\dots,22$, e todos os elementos não diagonais são iguais a zero.

Substituindo (4) em (3) temos

$$\text{var} (s_i) = \sum_{j=1}^{22} h_{ij}^2 \sigma_j^2 \quad (5)$$

A equação (5) permite identificar os parâmetros para os quais um dado s_i é mais sensível. Na presente análise assume-se, para simplificar, que a variância de todos os parâmetros seja igual.

Mais duas matrizes são necessárias para esta análise

$$\mathbf{F} = \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{s}} = \left\{ \frac{\partial f_i}{\partial s_j} \right\}, \quad \mathbf{G} = \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{c}} = \left\{ \frac{\partial f_i}{\partial c_j} \right\},$$

onde as funções f_i refletem a estrutura do modelo.

No equilíbrio a matriz de sensibilidade é

$$\mathbf{H} = -\mathbf{F}^{-1}\mathbf{G} \quad (6)$$

Utilizou-se o programa "Análise de Sensibilidade de Parâmetros" desenvolvido por Hyun Mo Yang no Laboratório de Informática da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que calcula a contribuição individual de cada parâmetro na variância de cada estado, ordenando os quatro mais sensíveis.

Para os valores dos parâmetros apresentados nas tabelas 2 e 3 e taxa de mortalidade por todas as causas exceto tuberculose de 0,008, a prevalência de casos de tuberculose é mais sensível aos seguintes parâmetros em ordem decrescente, quando simulamos a ausência de tratamento: parâmetro de contágio (C_2); taxa de retorno do compartimento dos reinfetados ao dos infectados antigos (C_{10}); mortalidade geral exceto tuberculose (C_{23}); taxa de passagem do compartimento dos infectados recentes ao dos infectados antigos (C_9). Se, na mesma situação de ausência de tratamento, substituimos C_4 - taxa de reativação endógena - por 0,0001, a prevalência de casos será sensível aos mesmos quatro parâmetros, mas em diferente ordem: C_{23} , C_{10} , C_9 e C_2 .

A partir do conjunto básico de parâmetros (ver acima), com a introdução do tratamento de casos (taxa de entrada em tratamento - C_{12} - igual a 1), com uma taxa de abandono (C_{14}) igual a 0,8, todas os estados são sensíveis a estes mesmos 4 parâmetros, em ordens diversas, sendo a ordem da sensibilidade da prevalência de casos de tuberculose nunca tratados C_{10} , C_2 , C_{23} e C_9 .

Se, no entanto, substituirmos C_4 (taxa de adoecimento por reativação endógena) por 0,0001, a prevalência de casos é sensível aos parâmetros C_{17} - proporção de abandonos que são infectantes -, C_{23} , C_2 e C_9 , em ordem decrescente. Vale lembrar que este conjunto de parâmetros leva ao equilíbrio com ausência de doença.

Ressalta-se ainda que esta análise de sensibilidade é válida apenas para pequenas alterações dos valores dos parâmetros e localmente no equilíbrio.

8. DISCUSSÃO

8. DISCUSSÃO

“Uma razão se apoia no fato de que a busca de um modelo que se ajuste adequadamente (aos dados) permite esclarecer os mecanismos biológicos e sociológicos subjacentes ao processo de propagação da doença. Sobre esta busca é importante constatar que não só o modelo final, mas todos os modelos inadequados descartados no caminho, têm um papel importante em ajudar a apontar as características que são essenciais para o modelo ser adequado.” (BECKER, 1989, p.5).

8.1. Modelagem da tuberculose na ausência de intervenção

O primeiro problema que se coloca, ao se tentar modelar a história natural da tuberculose em uma comunidade humana, é o tempo em que os fenômenos ocorrem. Ao contrário das doenças transmissíveis de caráter agudo, que produzem epidemias que duram meses, foi certamente a tuberculose que forjou o termo “tendência secular”. Não se tratando de doença de ciclo curto, as variações dos indicadores epidemiológicos se fazem lentamente, abrangendo o período de várias gerações humanas, no qual modificações sócio-econômicas importantes, de fecundidade, migrações intensas, entre outras, não podem ser desprezadas. Assim, sem dúvida, pode-se considerar como excessivamente pretensiosa a predição ou reconstrução da história natural da tuberculose através de uma modelagem que se baseia em parâmetros constantes e estimados com

base em dados recentes. No entanto, reforçando a citação do início deste capítulo, este tipo de modelagem, além de necessária para o estudo de possíveis impactos dos programas de controle, pode revelar aspectos interessantes sobre o comportamento da doença.

O modelo proposto, apesar de incluir características relevantes da biologia da tuberculose, como os três mecanismos de adoecimento e a recaída, não é capaz de reproduzir o fenômeno de queda lenta, porém contínua por mais de 100 anos, dos indicadores epidemiológicos, após um período de grande incidência da doença, observado nos países desenvolvidos. Este fato, embora esperado tendo em vista a estrutura do modelo proposto, indica que a queda da morbidade tuberculosa observada não se deveu a características incluídas na modelagem.

Um aspecto também não incorporado ao modelo foi a diferença de taxa de adoecimento por formas infectantes da doença e de letalidade segundo a idade, o que aponta, como próximo passo a ser dado, a elaboração de um modelo que incorpore a estrutura etária da população, expresso por um sistema de equações diferenciais parciais. Embora este passo não possa ser descartado na continuação deste tipo de investigação, é improvável que um modelo que incorpore apenas a estrutura etária reproduza um longo período de queda da doença, uma vez que a infecção precoce produz, relativamente, menos casos de tuberculose primária infectantes do que a infecção primária tardia.

Outro aspecto não incorporado, a queda da fecundidade humana, não se constitui em hipótese explicativa provável para o fenômeno de queda da morbidade tuberculosa, de forma direta¹, uma vez que, nas simulações apresentadas, taxas de natalidade menores resultaram em maior prevalência de casos infectantes

No entanto, o comportamento secular da tuberculose depende não só das características biológicas da doença, como também de outros fatores. A literatura em epidemiologia da tuberculose levanta como importantes determinantes da magnitude da doença e sua tendência em populações humanas a organização social e a resistência geneticamente determinada. Embora haja consenso quanto à importância de se considerar a influência destes fatores, há grandes divergências quanto à relevância de cada um deles.

Quanto aos fatores sócio-econômicos, já abordados brevemente na introdução, é importante frisar que a organização social modela a epidemiologia da tuberculose distribuindo a doença segundo as classes sociais, além de determinar diferentes tendências temporais. A tendência epidemiológica da tuberculose está articulada ao desenvolvimento sócio-econômico no aspecto do incremento da produção de bens e riquezas e da

¹ A mortalidade por tuberculose entre as mulheres jovens era maior do que no sexo masculino no século XIX, na Inglaterra e em Gales (MCKEOWN & RECORD, 1962). A queda de mortalidade específica entre as mulheres foi mais acelerada do que entre os homens nos EUA, entre 1924 a 1944 (DEMPSEY, 1947). Carecendo estes fatos de explicação na literatura sobre o assunto, não se pode descartar a hipótese de relação com o estresse reprodutivo.

distribuição social do que é produzido. É esta articulação que determina diferentes velocidades de queda da morbidade, observadas em várias áreas do mundo. Resta saber se esta articulação da dinâmica da doença com os fatores sócio-econômicos se faz através da alteração das condições de transmissão, o que implica em modificações do parâmetro de transmissão, ou da resistência ao adoecimento, o que implica em modificações nas taxas de adoecimento. McKeown (1972) acredita que a redução da morbidade não se deveu a uma menor transmissão, dado tratar-se de infecção por via respiratória, e sim à redução da taxa de adoecimento, determinada por uma melhor alimentação em geral. Reforçam esta idéia alguns fatos: a existência de infecção de grupo (micro-epidemias), na década de 80, em uma freqüência de 10 a 15 cada ano na Holanda, onde o coeficiente de incidência é muito baixo e com tendência decrescente (LAVIEREN *et alii*, 1984); e os relatos recentes de infecções de grupo nos EUA (NARDELL *et alii*, 1991; DALEY, SMALL, SCHECTER, SCHOOLNIK, *et alii*, 1992). Tais infecções de grupo revelam que as condições de transmissão para tuberculose são adequadas à circulação do bacilo, mesmo em áreas onde vem sendo observada pequena morbidade e tendência à queda, fazendo da hipótese de que a influência das condições sócio-econômicas na dinâmica de transmissão se faça através de modificações das taxas de adoecimento.

Este aspecto epidemiológico da tuberculose poderia ser incorporado à modelagem, incluindo taxas de decréscimo das taxas de adoecimento de

forma arbitrária, com experimentação de vários valores. No entanto, o que parece de interesse, como será discutido a seguir, é a determinação da possível contribuição de outros fatores, na queda da morbidade e da mortalidade da doença no período anterior à quimioterapia, uma vez que a existência de um componente sócio-econômico na determinação da tendência da doença é praticamente consensual entre os estudiosos da questão, e sua tradução em linguagem matemática muito difícil, o que obriga a uma certa arbitrariedade ao incorporá-la em um modelo.

A experiência do homem com *M. tuberculosis* é bastante antiga, significando a interação entre duas espécies de seres vivos, sujeitos portanto a mecanismos de seleção, como a retroalimentação genética. A retroalimentação genética ("*genetic feed-back*") é um mecanismo, descrito em 1961 por Pimentel, que inclui parasita e hospedeiro. Em um primeiro momento, o parasita de alta virulência elimina os indivíduos mais sensíveis, selecionando os mais resistentes. A população de hospedeiros mais resistentes seleciona os parasitas menos virulentos, pois estes são mais hábeis para sobreviver. Este modelo não considera os indivíduos da mesma espécie iguais, pois leva em conta variações genotípicas (KREBS, 1978). Isto poderia levar a pensar, em um primeiro momento, que todo parasitismo evolui no sentido de se tornar comensalismo. Mas, a co-evolução de parasitas e hospedeiros não se dá sempre nesta direção, uma vez que muitas vezes, como no caso da tuberculose, a patogenicidade está ligada à infecciosidade (LEVIN, 1982).

Vários autores reforçam a importância deste tipo de resistência ao adoecimento, designado muitas vezes como resistência natural, na determinação da magnitude da tuberculose nas populações humanas e sua tendência, como Grzybowski (1983), que afirma que “a atual magnitude do problema da tuberculose em qualquer país depende das taxas reais observadas no ponto máximo da epidemia e do tempo transcorrido desde então”. A observação da grande dizimação que esta doença provocou entre populações que não tinham contato anterior com seu agente etiológico, como os índios americanos, é uma evidência de que tal mecanismo atua na determinação de sua dinâmica de transmissão. Entre os esquimós da Groenlândia registrou-se taxas de prevalência de 7% de tuberculose pulmonar bacilífera (GRZYBOWSKI *et alii*, 1976), e entre os do Canadá, a mais alta taxa de mortalidade por tuberculose conhecida - 9% - enquanto a maior taxa registrada na Europa foi de 1% em Varsóvia, durante a I Guerra Mundial (GRZYBOWSKI, 1983). Outro fato que fala a favor da existência de uma pressão seletiva importante dos mais resistentes é que a mãe tuberculosa foi, na era pré-quimioterápica, responsável pela infecção de seus filhos recém-nascidos, que dificilmente sobreviviam à doença, de alta letalidade nesta faixa etária. Este fato levou à criação dos preventórios, que abrigavam crianças filhas de tuberculosos.

A título de especulação, alterou-se o modelo 1 para permitir a queda no tempo das várias taxas de adoecimento e recaída em função da mortalidade por tuberculose, mantendo-se a relação entre as taxas de

adoecimento (razão de densidade de incidência constante para os diversos grupos de infectados). Em outras palavras, simulou-se um aumento de resistência homogênea ao adoecimento para todos os compartimentos com risco de adoecer. A figura 11 mostra o resultado da introdução da doença em uma população, no intervalo de 2000 anos.

O modelo produz uma queda muito lenta, após atingir um ponto máximo. Este modelo, cujo detalhamento matemático está descrito no

anexo 2, é extremamente simplificado, e não incorpora a demora entre o efeito da mortalidade e a variação de suscetibilidade da população.

O desafio neste caso é, na verdade, a construção de um modelo que incorpore um componente realmente genético, no curso de várias gerações humanas, mesmo diante de um conhecimento ainda incompleto sobre o controle genético da suscetibilidade à tuberculose no homem.

Embora saiba-se que a suscetibilidade ao estabelecimento da infecção em ratos é controlada por um único gene autossômico dominante, deve-se levar em conta os diferentes processos envolvidos, como a suscetibilidade ou resistência ao estabelecimento da infecção, progressão ou cura desta infecção, ou suscetibilidade à reinfecção, que são determinados por mecanismos de defesa diferentes, sendo provável sua determinação por genes diferentes (SKAMENE, 1989).

Cabe observar que um modelo que inclua a co-evolução homem-bacilo pressupõe a estabilidade das populações humanas por gerações, ou seja, um grupo populacional é definido pela experiência pretérita com a doença de seus ascendentes. Isto não ocorre quando a migração é intensa, com mistura de pessoas de diversas origens, portadores, portanto, de uma experiência diversa com o bacilo, tanto durante sua própria vida (taxas de infecção a que foram submetidos antes da migração), como em gerações anteriores (diferentes graus de resistência natural).

De todo modo valeria investigar, através da modelagem, se tal mecanismo é capaz de produzir uma prolongada queda na morbidade da

tuberculose, que se mantenha mesmo após um grande período de convivência de determinadas populações humanas com a doença. McKeown & Record (1962) discutem esta questão e especulam que a co-evolução entre o homem e bacilo não poderia manter a queda observada por mais de 100 anos na Inglaterra e no País de Gales, após a população inglesa ter convivido com doença por vários séculos.

Além dos fatores discutidos acima, a presença de outras patologias que induzam imuno-depressão ou facilitem o desenvolvimento de doença pulmonar e a circulação de micobactérias atípicas enquanto fator protetor podem influenciar a dinâmica epidemiológica da tuberculose.

Mesmo antes do aparecimento da AIDS, que gera grande preocupação por sua articulação com a dinâmica epidemiológica da tuberculose, era conhecido o fato de que várias doenças predispunham ao desenvolvimento da tuberculose, quer através de depressão imunológica (sarampo, influenza, fomes coletivas), quer através de lesões pulmonares (silicose, histoplasmose). Neste último exemplo, a influência sobre a circulação do bacilo se dá em populações particulares, dado ao carácter focal destas duas patologias, enquanto epidemias de sarampo², vírus influenza e fome atingiam grande parcela da humanidade. Pode-se considerar estes fenômenos como perturbações temporárias do sistema. Styblo *et alii* (1969) relataram o aumento de casos e óbitos de tuberculose

² A circulação do vírus do sarampo só é importante no sentido de aumentar o número de casos infectantes de tuberculose quando atinge a população adulta, o que só ocorre em populações isoladas, como, por exemplo, populações insulares.

pulmonar bacilífera durante a fome que se abateu sobre a Holanda, no fim da II Guerra Mundial, sem repercussão detectável na tendência da doença nos períodos posteriores. Estes autores levantaram a hipótese de que uma maior letalidade poderia explicar este fato. Outra hipótese é que a estabilidade do sistema pode ser a responsável por este tipo de resposta a perturbações localizadas no tempo.

Uma preocupação importante atualmente é o efeito da difusão da AIDS sobre a dinâmica de transmissão da tuberculose. Pessoas HIV positivas³ têm maior taxa de adoecimento por tuberculose, tanto primária, como por reativação endógena ou reinfeção exógena; e sua infecciosidade, nos casos com formas pulmonares⁴ com baciloscopia positiva é igual a dos pacientes HIV negativos (KLAUSNER, RYDER, BAENDE, LELO *et alii*, 1993). Assim, existe um aumento, em relação ao esperado, do número de casos de tuberculose, sendo parte deste excesso ligado à AIDS. Ainda não se tem claro qual o impacto deste fato sobre a circulação do bacilo na população em geral e qual o nível de circulação do vírus da AIDS que provocaria algum impacto. Este fenômeno, ignorado

³ Já com diagnóstico da doença ou não.

⁴ Tradicionalmente define-se forma pulmonar como qualquer forma de tuberculose que atinja o pulmão. Esta definição é utilizada pelos programas de controle da tuberculose e visa distinguir os casos que são possivelmente infectantes. Já os programas de controle da AIDS em geral se referem a formas extra-pulmonares sempre que ocorrem manifestações extra-pulmonares, no sentido de distinguir as formas generalizadas (incluídas no critério diagnóstico do adoecimento) e de descrever as manifestações clínicas consideradas atípicas. Neste trabalho utiliza-se a definição já consagrada pelos programas de controle da tuberculose.

propositalmente no presente trabalho, exige um particular esforço de modelagem com a construção de modelos que envolvem a circulação conjunta de dois patógenos, causadores de doenças bastante complexas do ponto de vista biológico. (MASSAD, BURATTINI, COUTINHO, YANG & RAIMUNDO, 1993).

Finalmente, muito pouco se sabe sobre o papel das micobactérias atípicas na epidemiologia da tuberculose, embora já tenha sido recomendada sua inclusão na modelagem da doença (LYNN & REVELLE, 1968). A preocupação com a circulação das micobactérias atípicas teve inicialmente sua motivação na sua influência sobre a proteção conferida pela vacina BCG (BRITISH MEDICAL COUNCIL, 1972). Mas se a infecção por micobactérias atípicas interfere na vacinação BCG, sua ampla circulação em certas populações humanas deverá modificar os diversos riscos de adoecimento. Assim, trata-se de mais um aspecto em aberto, e que pode ser explorado através da modelagem, sendo interessante enfatizar seu importante papel também em relação à AIDS.

“Atualmente sabemos remarcavelmente pouco sobre a epidemiologia das micobactérias ou como estes organismos são difundidos na comunidade. ... A distribuição destes organismos entre os membros sadios da comunidade pode ser surpreendentemente alta, com até 50% de amostras fecais de indivíduos sadios mostrando uma ou mais destas micobactérias isoladas.” (COLLINS, 1991).

Apesar da simplificação do modelo aqui construído, em relação aos aspectos acima levantados, a situação de equilíbrio endêmico, com altas

taxas de morbidade, produzida pelas simulações já foi observada em populações reais, como em Uganda, onde foram realizados inquéritos tuberculínicos em 1958 e 1970, revelando um risco de infecção estável em torno de 2,5% (STOTT *et alii*, 1973), ou entre os esquimós do Alaska, como já citado anteriormente.

Em algumas simulações, observa-se uma oscilação inicial do coeficiente de prevalência de casos infectantes, com uma queda de duração curta em relação ao observado na Europa e Estados Unidos, a partir do século XIX.

8.2. Robustez do modelo:

A análise de robustez de um modelo tem como principal objetivo conhecer o impacto possível sobre o seu comportamento, tanto no aspecto quantitativo como qualitativo, da imprecisão das estimativas dos parâmetros, da inclusão de determinadas premissas e das condições iniciais. Não deve ser encarada como critério de realidade e sim como uma avaliação do quanto as incertezas existentes sobre os valores dos parâmetros e sobre as premissas do modelo afetam seu resultado e portanto as conclusões possíveis. A robustez não é um conceito absoluto, podendo variar segundo o resultado de interesse. Um modelo robusto nos permite uma certa independência em relação às incertezas existentes,

enquanto um modelo não robusto pode lançar luz sobre questões importantes do problema (WIMSATT, 1982).

Um estudo completo de robustez do modelo se confunde com o objetivo do estudo de sistemas dinâmicos que segundo Wiggins (1990) é a caracterização completa de sua solução, e das mudanças desta solução quando os parâmetros variam. Esta é uma tarefa para a matemática aplicada, existindo diversas técnicas matemáticas para se atingir este objetivo. Inscrevendo-se este trabalho no campo da epidemiologia, optou-se por explorar o modelo através de simulações, com uma pequena incursão em técnicas matemáticas de análise de propriedades do modelo no capítulo 7, como a análise do equilíbrio através da linearização e a análise de sensibilidade descrita por Bailey (1982).

No presente caso, trabalhou-se com parâmetros estimados por diversos autores, cujos valores apresentaram uma variação muito importante, principalmente quanto aos parâmetros relacionados aos diferentes mecanismos de adoecimento. Os resultados das simulações com alterações de parâmetros devem ser encarados mais como uma exploração do efeito destes parâmetros, do que como uma tentativa de demonstrar a robustez quanto à predição quantitativa do modelo, já que a taxa de adoecimento por reativação endógena (C_4), por exemplo, foi experimentada com valores que variaram mais de 10 vezes. Esta grande imprecisão em relação a este parâmetro altera por exemplo o impacto do tratamento de casos, o que aponta para a necessidade de estudos

empíricos que esclareçam seu real valor. Os resultados obtidos na análise de sensibilidade apontam a necessidade de que estudos também estimem com precisão o parâmetro de contágio (C_2) e as relações entre a infecção ou reinfeção recentes e o adoecimento por reativação endógena, uma vez que esta apontou que os valores do equilíbrio são sensíveis à taxa de passagem do compartimento dos infectados recentes ao dos infectados antigos (C_9) e à taxa de retorno do compartimento dos reinfectados ao dos infectados antigos (C_{10}). A sensibilidade à taxa de mortalidade por todas as causas exceto tuberculose deve ser cuidadosamente avaliada, uma vez que para esta análise modificou o modelo no sentido de forçar que a natalidade fosse igual à mortalidade. Assim, nesta análise tal taxa também determina a natalidade, ou seja, a renovação da população. Com base nas simulações pode-se afirmar que a sensibilidade apresentada a este parâmetro se deve a esta modificação e não à mortalidade propriamente.

Importa ainda salientar, que os valores do equilíbrio se mostraram sensíveis um parâmetro relacionado à intervenção através do tratamento de casos, que foi a proporção de casos positivos à baciloscopia no momento do abandono no caso de uma situação com equilíbrio com ausência de intervenção. Vale ressaltar que as simulações apontaram que valores altos para este parâmetro pode levar a um equilíbrio com prevalência de casos maior do que o equilíbrio na ausência de intervenção.

Associando-se os resultados das simulações com alterações de parâmetros e com alterações nas premissas do modelo, pode-se observar

alguns fenômenos relevantes. O modelo no qual atua apenas o mecanismo de adoecimento primário é, na verdade, um modelo SEIR⁵ com dinâmica populacional; e aquele onde atua também o mecanismo de adoecimento exógeno, se aproxima da concepção de um modelo SEIS (gráfico 5). Note-se que, na avaliação da alteração dos parâmetros, a relação entre os valores das diferentes taxas de adoecimento aproximam o comportamento do modelo àqueles que excluem a reinfeção endógena. Quando o valor da taxa de reinfeção endógena é alto e a taxa de adoecimento primário é baixa, a prevalência de casos infectantes tende a crescer até o equilíbrio, sem oscilações. Já os comportamentos destacados no gráfico 2 correspondem aos valores da taxa de adoecimento primário mais alta e de taxas de adoecimento endógeno e exógeno mais baixas, e apresentam oscilações antes de alcançarem o equilíbrio. Os comportamentos apresentados em relação à prevalência de casos infectantes já foram encontrados em outros modelos mais simples, como SIS (crescimento até o ponto de equilíbrio) ou SEIR (oscilações achatadas) (HETHCOTE, 1976)

A análise de estabilidade do equilíbrio realizada aponta para equilíbrios assintoticamente estáveis. Matematicamente, o equilíbrio é considerado estável se uma solução iniciada próxima do equilíbrio em um dado tempo permanece próxima para todos os tempos subseqüentes, sendo assintoticamente estável se esta solução convergir para os valores do equilíbrio quando o tempo tende ao infinito. As simulações com

⁵ Suscetíveis Expostos Infectantes Removidos

diferentes condições iniciais reforçam esta propriedade do sistema (gráficos 6 a 9). Note-se que, quando a taxa de adoecimento endógena é 0,0001, a convergência para o valor do equilíbrio é mais lenta do que quando este parâmetro é 0,008 (gráficos 8 e 9). Esta propriedade matemática da estabilidade do equilíbrio se traduz epidemiologicamente como um comportamento endêmico de difícil modificação. Esta propriedade pode explicar a ausência de efeitos duradouros sobre o comportamento epidemiológico da doença de modificações transitórias nas taxas de adoecimento, por exemplo.

8.3. Modelagem do tratamento de casos

A complexidade do controle da tuberculose é justamente a capacidade de realmente curar os pacientes, uma vez que é necessária a adesão do paciente a um tratamento prolongado, que só é possível se os serviços de saúde dispuserem de estrutura para fornecer a atenção adequada. Há muito é sabido que a baixa adesão ao tratamento é mais importante que sua eficácia na determinação da efetividade final desta atividade (ROUILLON *et alii*, 1977). Muito debatida verbalmente, e raramente escrita (DATTA *et alii*, 1993), é a idéia de que, além de anular a efetividade do programa de controle, o tratamento incompleto pode vir a trazer um deterioro epidemiológico, uma vez que favorece a cronificação da doença, havendo mesmo quem advogue que a inexistência de um

programa de diagnóstico e tratamento é preferível a um programa com taxas de abandono muito altas (GRZYBOWSKI, 1983). Este é um dos argumentos que apoia a indicação de tratamento completamente supervisionado (OPS, 1993).

Encarando a modelagem como um instrumento lógico de grande utilidade para o planejamento das ações de controle, não tem sentido uma modelagem cuidadosa da história natural da doença, sem o mesmo cuidado na modelagem da intervenção, quando esta tem a complexidade do tratamento da tuberculose. Assim, procurou-se explicitar o melhor possível esta operação no modelo, expressa aqui pela taxa de entrada em tratamento e pela taxa de abandono.

Outros modelos que procuram incorporar os aspectos acima, como Azuma (1975) e Josoeef (1989), utilizam o conceito de cobertura em lugar de taxa de entrada em tratamento. A cobertura trata da proporção de tratados no total de casos, e não se pode considerá-la constante a não ser em situações de equilíbrio do sistema, sendo um parâmetro que só é possível estimar através de inquéritos de prevalência de tuberculose. Uma taxa de entrada em tratamento constante pode ser interpretada como expressão de uma dada cobertura populacional do sistema de saúde e, portanto, da capacidade de diagnóstico de tuberculose pulmonar infectante, em outras palavras, da estrutura dos serviços de saúde determinando um acesso do paciente ao diagnóstico e tratamento. Este parâmetro pode ser estimado a partir da duração média dos sintomas em coortes de pacientes que iniciam

tratamento. Sua variabilidade está condicionada a variações da operação do sistema de saúde, com aumento ou diminuição de sua cobertura populacional e capacidade diagnóstica para tuberculose.

Enquanto para a análise do modelo na ausência de intervenção utilizou-se como principal variável resposta a prevalência de casos infectantes, na análise do efeito do tratamento, elegeu-se a taxa de incidência de casos novos, uma vez que é este o indicador de acompanhamento atualmente incorporado aos programas de controle. É importante notar que, ao contrário de outros modelos, a prevalência de casos exclui os casos em tratamento, uma vez que não são considerados como infectantes.

Os resultados mostram que, enquanto taxas de entrada em tratamento mais baixas apenas alteram o equilíbrio do sistema, taxas mais altas são capazes de produzir soluções que mostram uma queda lenta, porém permanente, dos indicadores de morbidade, com tendência à extinção da doença a longo prazo (figura 12). Importa notar que, quando a taxa de adoecimento endógeno incluída na simulação é 0,008, o impacto do tratamento é menor do que quando este parâmetro é 0,0001.

Figura 12: Tratamento de Casos com C[12]-9

A queda acentuada inicial produzida pelas simulações não foi observada quando da introdução em massa da quimioterapia, há cerca de 40 anos, em nenhum conjunto de dados empíricos disponíveis para a análise. Provavelmente a quimioterapia foi introduzida lentamente, com aumento gradual das taxas de entrada em tratamento eficaz, o que para alguns autores explica o fato dos dados coletados em vários países não serem capazes de demonstrar seu impacto (STOTT *et alii*, 1982). Vale ressaltar que o modelo de Waaler (1968) e o de Azuma (1975) aplicados a

dados indianos também mostraram esta queda inicial mais rápida, concentrada nos primeiros 10 anos (SIVARAMAN *et alii*, 1979).

Importa ainda notar que após esta fase de queda acelerada, a velocidade de queda é bastante lenta, no máximo de cerca de 3% ao ano para altas taxas de entrada em tratamento (C_{12}), o que certamente dificulta a observação empírica do efeito do tratamento.

Nem todas as taxas de entrada em tratamento simuladas podem ser consideradas factíveis de serem implementadas na realidade dos programas de controle da tuberculose. Tendo em vista a necessidade do paciente apresentar tosse produtiva pelo período de 3 ou 4 semanas para ser considerado sintomático respiratório e, portanto, ser submetido aos exames diagnósticos, e a duração requerida para estes últimos, pode-se considerar que o tempo mínimo do início dos sintomas ao início do tratamento é de cerca de 8 semanas. Assim, um programa que atinja o objetivo de um tempo médio de sintomas de 3 meses do coorte que inicia tratamento pode ser considerado ótimo, o que corresponde a uma taxa de entrada em tratamento de 4, o que, com os parâmetros estudados, imprime uma queda constante na morbidade da doença, com tendência a sua eliminação.

O abandono, como era esperado, reduziu o efeito do tratamento, sem no entanto produzir soluções que caracterizassem um deterioro epidemiológico, com o conjunto de parâmetros básicos utilizados. A taxa de entrada em tratamento permanece sendo um parâmetro importante na

determinação do comportamento do modelo, mesmo diante de altas taxas de abandono.

Vale a pena aqui discutir algumas premissas do modelo, que, sendo simplificações da realidade, podem ter influenciado nos resultados acima. A modelagem do tratamento supôs que sua eficácia era de 100% e ignorou a existência de resistência secundária. Os esquemas terapêuticos atuais têm uma altíssima eficácia, o que faz com que a ausência de falências terapêuticas seja uma assunção bastante razoável em meios com baixa circulação de bacilos resistentes, ou seja, com pequena resistência primária. Estes esquemas também garantem o retratamento eficaz dos casos de abandono, que não fizeram uso de monoterapia durante o período de tratamento, ou seja, daqueles que têm pequena probabilidade de terem induzido a seleção de bacilos resistentes (resistência secundária), sendo, portanto, esta última assunção razoável quando existem mecanismos operacionais que evitem a monoterapia, como a supervisão do tratamento ou a indisponibilidade de tuberculostáticos em formulações farmacêuticas com uma única droga.

Esta condição é relevante para a validade do presente modelo, uma vez que este também assume que a taxa de entrada em tratamento dos casos infectantes tratados anteriormente é a mesma dos casos novos, uma premissa que merece também ser discutida. Cabe perguntar se a taxa de entrada em tratamento dos casos já tratados seria igual, maior ou menor que a taxa de entrada em tratamento dos demais casos. No meio urbano e

para a média dos abandonos, nada leva a crer que seria menor, podendo-se especular que esta pudesse ser até maior, dado o conhecimento do paciente de seu diagnóstico e o acesso aos serviços de saúde. No entanto, quando o abandono é motivado por dificuldades importantes de acesso aos serviços de saúde, como em algumas áreas rurais, e também quando é motivado por problemas de exclusão social, como o alcoolismo, mendicância, etc., esta taxa tende a ser menor. Uma pequena alteração no modelo pode ser introduzida para contemplar esta possibilidade, cuja exploração tem sentido para casos particulares, onde existam evidências desta diferença. De todo modo, há de se ter presente que o modelo apresentado, quanto ao efeito do abandono, representa programas de controle cujas condições operacionais permitam a incorporação das premissas discutidas acima, e que os resultados aqui apresentados dependem não só destas premissas, como, também, do conjunto de parâmetros trabalhados.

Quanto a estes parâmetros, como foi visto anteriormente, existe muito pouca informação na literatura sobre C_{15} (taxa de letalidade dos abandonos positivos), C_{16} (taxa de cura espontânea dos abandonos positivos) e C_{19} (taxa de recaída dos abandonos negativos). A estimativa utilizada para a letalidade de 0,1 favorece ao aumento da morbidade da doença, uma vez que se trata de uma estimativa de letalidade entre casos de tuberculose ativa bastante baixa. As outras duas estimativas são bastante arbitrárias (ver capítulo 5). Para a proporção de abandonos com

baciloscopia positiva (C_{17}), pode-se especular se seu valor na realidade não é função da taxa de abandono do tratamento, uma vez que o tempo médio de permanência em tratamento para os que o abandonam é o inverso desta taxa. Assim, este parâmetro depende do tempo em que permanecem em tratamento os abandonos, como também da capacidade que a fase inicial do esquema terapêutico tem de esterilizar o escarro. Os esquemas terapêuticos atuais produzem uma negatificação do escarro precoce, o que leva a afirmar que o valor de 0,5 utilizado é pessimista para taxas de abandono menores que 6 (duração média do tratamento de 2 meses). A importância de uma estimativa mais precisa deste parâmetro é clara, considerando os resultados dos testes de sensibilidade.

A constatação, em uma rápida exploração, de que alguns valores destes parâmetros pode produzir soluções que representem um aumento de morbidade tuberculosa como consequência a um programa de controle desorganizado, faz com que esta inexistência de dados para a estimativa precisa de parâmetros represente um vazio importante no conhecimento. Este vazio pode vir a ser preenchido por estudos de coortes históricos de casos que abandonaram o tratamento, com amostragem e análise adequados, que superem portanto o viés de prevalência dos poucos estudos disponíveis. Sem dúvida, a dificuldade de localizar estes pacientes é um fator que encarece tais estudos, pois o esforço para tanto deve ser cuidadosamente planejado, de modo a evitar perdas excessivas em relação a amostra definida.

Certamente, qualquer gerente de programa de controle da tuberculose estranharia o período de tempo em que foram apresentados os resultados da introdução do tratamento de casos, pois seu interesse na utilização deste tipo de modelo, enquanto instrumento de auxílio lógico, é quanto a soluções a curto e médio prazo. É importante salientar que soluções que levam à redução constante dos indicadores de morbidade, soluções que levam a um equilíbrio menor do que na ausência de intervenção ou soluções que levam a um equilíbrio maior do que este último representam situações não só matematicamente distintas, mas epidemiologicamente diferentes. Em outras palavras, um planejamento de ações de controle deve levar em conta não só a que magnitude o problema de saúde pode ser levado através de uma intervenção, como também sua tendência a longo prazo, como consequência desta intervenção. De todo modo, a atenção principal, nestes casos, é com a resposta epidemiológica à intervenção a curto prazo. Isto aumenta a importância de existir uma base adequada de comparação, ou seja, valores produzidos pelo próprio modelo com o mesmo conjunto de parâmetros na ausência de intervenção. Esta é a motivação básica de considerar os valores do equilíbrio na ausência de intervenção, como valores iniciais para a simulação do tratamento de casos infectantes.

Alguns autores utilizaram dados obtidos em inquéritos como condições iniciais em simulações cujos parâmetros também foram obtidos através dos resultados destes mesmos inquéritos (JIN, 1973; AZUMA,

1975; WAALER *et alii*, 1974; SIVARAMAN *et alii*, 1979). A base de comparação para o efeito das diferentes intervenções é então o resultado de uma simulação sem intervenção a partir das mesmas condições iniciais, que representa a chamada tendência natural. Waaler *et alii* (1969) chamam atenção de que tais condições iniciais podem ser resultantes de medidas anteriores de controle, o que torna a tendência natural obtida pelo modelo um comportamento artificial, mas válido enquanto base de comparação para estudar os efeitos das diferentes intervenções. É importante ressaltar que, com este tipo de procedimento, a tendência natural calculada é apenas uma referência numérica, uma vez que seu comportamento, principalmente a curto prazo, provavelmente reflete apenas a dinâmica interna do sistema ou, em palavras, dadas condições iniciais imprecisas ou que não seriam geradas pelo sistema na ausência de intervenção, o sistema, se possuir ponto equilíbrio assintoticamente estável, produz soluções que se aproximam deste equilíbrio. Não se pode então avaliar que tipo de distorção este fato introduz na avaliação dos resultados no período simulado. Daí a presente escolha de partir de valores gerados pelo próprio sistema após simulação da introdução da doença como condições iniciais para simulação do tratamento. Em resumo, é preciso conhecer o comportamento geral do sistema com o conjunto de parâmetros escolhidos, antes de tirar conclusões de qualquer resultado em intervalos de tempo curto.

8.4. Considerações finais

A persistência bacteriana, responsável pela reativação endógena, “é crucial para as características epidemiológicas da tuberculose, e sem ela a doença poderia provavelmente não existir” (GRANGE, 1992). A resistência ao adoecimento dos infectados e o adoecimento endógeno são dois aspectos de um mesmo fenômeno de interação parasita-hospedeiro - persistência do bacilo/capacidade limitadora do seu crescimento pelo organismo (premunição) - que seria fundamental tanto para a limitação do crescimento da população de bacilos, como para sua manutenção (PENNA, 1988). O tratamento de casos infectantes é uma intervenção que não tem influência sobre este fenômeno, mas sim sobre a cronicidade da forma infectante da doença.

As simulações com o modelo proposto mostram que esta cronicidade é um mecanismo fundamental para a manutenção da circulação do *M. tuberculosis*, podendo o tratamento de casos induzir uma queda lenta, porém constante, na morbidade. Por outro lado, simulações com taxa de adoecimento endógeno de 0,0001 mostram que, neste exemplo, o mecanismo de reativação endógeno não é capaz de manter, sozinho, a circulação do bacilo. A resposta do sistema à modificação de outros parâmetros e o impacto do tratamento são maiores para taxa de

adoecimento por reativação endógena de 0,0001 do que para taxa de 0,008, e a convergência para o equilíbrio, quando existe perturbação, mais lenta. Assim, as simulações apontam que a cronicidade da condição de infectante é um mecanismo importante de manutenção da circulação da doença e que a persistência/premunição, responsável tanto pelo menor risco de adoecimento dos infectados antigos em relação a outras categorias de infectados quanto pelo adoecimento por reativação endógena, é certamente um mecanismo limitador do crescimento da população bacilar em geral, sendo seu papel na manutenção da circulação do bacilo dependente da taxa de adoecimento endógeno.

A sensibilidade do sistema às taxas de entrada no compartimento dos infectados antigos a partir dos compartimentos dos infectados recentes e reinfectados (C_9 e C_{10}) também aponta para a importância das relações entre os diversos mecanismos de adoecimento na determinação da dinâmica do sistema.

Como já discutido anteriormente, a premissa de que as taxas de adoecimento são constantes é uma simplificação não realista e um motivo para que o modelo não reproduza o comportamento de queda duradoura da doença na ausência de intervenção. Sendo influenciadas pela ação de aspetos sócio-econômicos e pela co-evolução, estas taxas, nas populações que vinham apresentando redução da mortalidade da doença na era pré-quimioterápica, certamente "já atingiram o estágio no qual o balanço biológico é contra a sobrevivência do bacilo da tuberculose"(FROST, 1937).

A preocupação atual com a observação de aumentos da morbidade tuberculosa em várias partes, mais de três décadas após o advento da quimioterapia e portanto do fim dos mecanismos de co-evolução entre homem e bacilo, levanta a questão da endemia assumir um comportamento epidemiológico de expansão mantida, articulada ou não à epidemia de AIDS, ou ser esta observação conseqüente apenas a uma perturbação que convergirá lentamente ao comportamento epidemiológico anterior ou a um equilíbrio, devido a valores baixos da taxa de adoecimento por reativação endógena.

Assim, no esforço de esclarecer estas questões, além do desenvolvimento de modelos mais complexos, como sugerido acima, é importante uma maior precisão na estimativa dos parâmetros de adoecimento, tarefa da epidemiologia, assim como o esclarecimento da diferença fisiopatológica dos mecanismos de adoecimento, tarefa da imunologia. A relação entre a tuberculose e a AIDS, certamente, incentiva estudos imunológicos e o desenvolvimento de novas técnicas de detecção tanto da infecção, como da doença, que podem facilitar estudos empíricos para estimativa dos parâmetros em questão.

9. CONCLUSÕES

9. CONCLUSÕES

As presentes conclusões têm aspecto teórico, dado que são baseadas em modelo elaborado segundo uma abordagem conceitual do problema da tuberculose, sendo dependentes da adequação das premissas do modelo.

1. Os mecanismos envolvidos na dinâmica de transmissão da tuberculose incluídos no modelo, adoecimento primário, reativação endógena, reinfeção exógena e recaídas, não são responsáveis pela queda da morbidade tuberculosa observada desde a segunda metade do século XIX, em várias partes do mundo.
2. Além da persistência bacteriana, a cronicidade dos casos infectantes é importante para a manutenção da circulação do bacilo.
3. Na ausência de resistência bacteriana importante ao esquema terapêutico, e quando os casos com tratamento anterior têm a mesma probabilidade de iniciar tratamento que os casos novos, a taxa de entrada em tratamento é um parâmetro operacional importante para determinar a efetividade epidemiológica do programa de controle.
4. Um programa com altíssimas taxas de abandono de tratamento pode produzir piora da situação epidemiológica da tuberculose. Esta possibilidade depende de parâmetros do modelo, que refletem o efeito da fase inicial do esquema terapêutico, sendo portanto função de sua capacidade bacteriostática.

10. BIBLIOGRAFIA

10. BIBLIOGRAFIA

001. ABBEY, H. An examination of the Reed-Frost theory of epidemics. *Human Biology* 24: 201-233, 1952.
002. ABREU, M. Exame sistemático pela roentgen-fotografia. In: *1º Congresso Nacional de Tuberculose*. Rio de Janeiro, Sociedade Brasileira de Tuberculose, 1939, pp. 59-129.
003. ALBUQUERQUE, A.F.R. & RODRIGUES, B.A. Evolução secular da mortalidade da tuberculose no Distrito Federal. *Rev. Bras. Tuberc.* 81-144, 1952.
004. ALBUQUERQUE, A.F.R. & BOAS, A.V. *Aspectos epidemiológicos da tuberculose no Brasil*. Trabalho apresentado no IX Congresso Nacional de Tuberculose, 1956, (mimeo).
005. AMBERSON, J.B., Jr. *J. Am. Med. Assoc.* 109: 1949, 1937. (citado por K. TOMAN, *Tuberculosis-case-finding and chemotherapy-questions and answers*, Geneva, WHO, 1979. p. 58).
006. AMRANE, R; DJILLALI, A.; L'HADAJ, M.; OUARTSI, Z. & CHAKOU, A. La morbidite tuberculeuse de 1982 a 1990 en Algerie./Tuberculosis morbidity between 1982 and 1990 in Algiers/. *Tuber. Lung Dis.* 74 (2): 106-12, 1993.
007. ANDERSON, R.M. & MAY, R.M. *Infections Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford, Oxford University Press. 1991.
008. ANDREASEN, V. & CHRISTIANSEN, F.B. Persistence of an Infections Disease in a Subdivided Population. *Mathematical Biosciences* 96: 239-253, 1989.
009. ANNAS, G.J. Control of Tuberculosis -the Law and the Public Health. *New Engl. J. Med.* 328:585-588, 1993.
010. ARANTES, G.R. & RUFFINO NETTO, A. Busca de casos de tuberculose pulmonar - Abreugrafia em sintomáticos respiratórios seguida de exames bacteriológicos nos suspeitos. *Rev. Saúde Públ.* 14: 185-193, São Paulo, 1980.
011. AZUMA, Y. A simple simulation model of tuberculosis epidemiology for use without large-scale computers. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 52: 313-322, 1975.

012. BAILEY, N.T.J. *The Mathematical Theory of Infections Diseases and its Applications*. 2^a. Ed. London, Charles Griffin & Co., L.T.D. 1975.
013. BAILEY, N.T.J. *Mathematics, Statistics and Systems for Health*. Chichester, John Wiley and Sons, 1977.
014. BAILEY, N.T.J. Sensitivity theory. In: BAILEY, N.T.J *The Biomathematics of Malaria* , 2^a Ed., London, Charles Griffin & Co., L.T.D., 1982, Chap.11, pp.175-187.
015. BALASANGAMESHWARA, V. H. & CHAKRABORTY, A.K. Validity of case-finding tools in a national tuberculosis programme. *Tuber. Lung. Dis.* 74 (1): 52-8, 1993.
016. BANERJI, D. & ANDERSEN, S. A sociological study of awareness of symptoms among persons with pulmonary tuberculosis. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 29: 665-683, 1963.
017. BANERJI, D. Tuberculosis programme as an integral component of the general health services. *J. Indian Med. Assoc.* 54 (1): 36-39, 1970.
018. BARNETT, G.D.; GRZYBOWSKI, S. & STYBLO, K. Present risk of developing active tuberculosis in Saskatchewan according to previous tuberculin and X-ray status. *Bull. Int. Tuberc.* 45: 51-74, 1971. (citado por STYBLO, K. Epidemiology of tuberculosis. Selected Papers, Royal Netherlands, 24: 9-129, 1991).
019. BECKER, N.G. *Analysis of Infectious Disease Data*. London, Chapman and Hall, 1989.
020. BERQVIST, S.; ERNBERG, T. Zur frage der tuberkulosen primarinfection bei jungen erwachsenen. *Acta Med. Scand.* 11: 57-82, 1943. (Citado por STYBLO, K. Epidemiology of tuberculosis. Selected Papers. Royal Netherlands, 24: 9-129, 1991).
021. BLOOM, B.R. Tuberculosis. Back to a frigh-tening future [news; comment]. *Nature* 358 (6387): 538-9, 1992.
022. BOYLAN, R.D. A note on Epidemics in Heterogeneous Population. *Mathematical Biosciences* 105: 133-137, 1991.
023. BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL. BCG and Vole Baciluuus Vaccines in the Prevention of Tuberculosis in adolescence and early adult life. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 46: 371-385, 1972.
024. BROGGER, S. Systems analysis in tuberculosis control - a model. *Am. Rev. Respir. Dis.* 95 (3): 419-434, 1967.

025. BROWNLEE, J. & GRENEWOOD, M. Epidemiology. Citado por SERFLING, R.E. Historical Review of Epidemic Theory. *Human Biology* 24 (3): 145-166, 1952.
026. BRUDNEY, K. & DOBKIN, J. Resurgent tuberculosis in New York City. Human immunodeficiency virus, homelessness, and the decline of tuberculosis control programs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 144 (4): 745-9, 1991.
027. BUCK, C. Poper's Philosophy for Epidemiologists. *Inst. F. Epidemiol.* 4: 159-68, 1975.
028. CAMARGOS, P.A.M. *BCG intradérmico e meningite tuberculosa: risco de adoecimento em crianças não vacinadas verificado através de um estudo epidemiológico*. (Tese, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, mimeografada), 1985, 105 pp.
029. CAMPANHA NACIONAL CONTRA TUBERCULOSE. *Controle da tuberculose - uma proposta de integração ensino-serviço*. Rio de Janeiro CNCT/NUTES, 1987, 104 pp.
030. CIESIELSKI, S.D.; SEED, J.R.; ESPOSITO, D.H & HUNTER, N. The epidemiology of tuberculosis among North Carolina migrant farm workers. *JAMA* 265 (13): 1715-9, 1991.
031. COLLINS, F.M. Antituberculous Immunity: new solutions to an old problem. *Rev. Inf. Dis.* 13: 940-950, 1991.
032. COMSTOCK, G.W. Prevention of Tuberculosis among Tuberculin Reactors: Maximizing Benefits, Minimizing Risks. *JAMA* 256:2729-2730, 1986.
033. CVETANOVIC, B. The dynamics of bacterial infections. In: ANDERSON, R.M. (ed.) *The population dynamics of infectious diseases: teory and applications*. London, New York, Chapman and Hall, 1982.
034. DALEY, C.L.; SMALL, P.M.; SCHECTER, G.F.; SCHOOLNIK, G.K.; McADAM, R.A.; JACOBS, W.R.; HOPEWELL, P.C. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. *The New England Journal of Medicine* 326 (4): 231-235, 1992.
035. DATTA, M.; RADHAMANI, M.P.; SELVARAJ, R.; PARAMASIVAN, C.N.; GOPALAN, B.N.; SUDEENDRA, C.R. & PRABHAKAR, R. Critical assessment of smear-positive pulmonary tuberculosis patients after chemoterapy under the district tuberculosis programme. *Tubercle and Lang Disease* 74(3): 187-190, 1993.

036. DEMPSEY, M. Decline in tuberculosis: the death rate fails to tell the entire story. *Am. Rev. Tuberc* 56: 157-164, 1947.
037. DIRECTORIA GERAL DE ESTATÍSTICA. *Ressenciamento do Brasil*. Rio de Janeiro, Ministério da Agricultura, Ind. e Comércio, 1929.
038. DIVISÃO NACIONAL DE PNEUMOLOGIA SANITÁRIA. *Programa Nacional de Controle da Tuberculose - avaliação das atividades realizadas em 1985*, 1986. 57 pp. (mimeo).
039. EAST AFRICAN AND BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCILS. Controlled clinical trial of five short-course (4-month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis. *The Lancet*, 1979.
040. EDELSTEIN - KESHET, L. *Mathematical Models in Biology*. New York, random House, Inc., 1988.
041. EDWARDS, P.Q. Isoniazid - associated hepatitis. *Bull. Inter. Un. Tuberc.* 51 (1): 209-212, 1976.
042. FARR, W. Progress of Epidemics. *Second Report of the Registrar General of England and Wales*, 91-8, 1940 (citado por BAILEY, N.T.J. *The Mathematical Theory of Infections Diseases and its Applications*. 2ª. Ed. London, Charles Griffin & Co., L.T.D. 1975.)
043. FELDSTEIN, M.S.; PIOT, M.A & SUDARESAN, T.K. Resource allocation model for public health planning. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 48 (Suppl.): 3-108, 1973.
044. FERNÁNDEZ, G.; FERNÁNDEZ, I.; JOROLINSKY, S. & MÍGUEZ, N. Los determinantes sociales de la tuberculosis en la ciudad de Buenos Aires. *Medicina y Sociedad* 7 (3): 64-70, 1984.
045. FRAGA, H. *Contribuição ao Estudo da Quimioterapia da Tuberculose Pulmonar*. Tese de Livre Docência da Faculdade Nacional de Medicina, Rio de Janeiro, GB, 1961.
046. FRIEDEN, T.R.; STERLING, T.; PABLOS-MENDEZ, A.; KILBURN, J.O.; CAUTHEN, G.M. & DOOLEY, S.W. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N. Engl. J. Med.* 328 (8): 521-6, 1993.
047. FROST, W. H. Risk of Persons in Familial Contact with Pulmonary Tuberculosis. *American Journal of Public Health and the Nation's Health* 23: 426-432, 1933.
048. FROST, W.H. How much control of tuberculosis? . *American Journal of Public Health and the Nation's Health* 27: 759-766, 1937.

049. FROST, W.H. The Age Selection of Mortality from Tuberculosis in Sucessive Decades. *American Journal of Hygiene* 30: 91-96, 1939.
050. GEDDE-DALL, T. Tuberculosis infection in the light of tuberculin matriculation. *Am. J. Hyg.* 56: 139-214, 1952.
051. GENSHEIMER, K.F. Drug-resistant tuberculosis in New York city. *The New England Journal of Medicine* 329: 134, 1993.
052. GERHARDT, G. Treatment of tuberculosis with Rifampicina (R), Isoniazid (H) and Pirazinamid (Z), daily, 6 months, in Brazil. *World Conference on Lung Health*. IVATLD, ALA, ATS, 1990.
053. GILCHRIST, W. *Statistical Modelling*. Page Bras, Ltd., Nerwich (G.B.), 1984.
054. GLASSROTH J. Tuberculosis in the United States: looking for a silver lining among the clouds. *Am. Rev. Respir. Dis.* 146: 278-279, 1992.
055. GRAF, P. & CHUM, H.T. Challenge in Tanzania. *World Health* 4: 16-18, July-August, 1993.
056. GRANGE, J. M. The Mistery of Micobacterial "Persistor". *Tubercle and Lung Disease* 73: 249-251, 1992.
057. GROSSET, J. *The role of laboratory in the identification of the sources of tuberculosis infection*, 1976, (mimeo).
058. GROTH-PETERSEN, B. The significance of chemotherapy for relapses from respiratory tuberculosis. *Scand. J. Resp. Dis.* 57: 108-112, 1976.
059. GRZYBOWSKI, S.; McKINNON, N.E; TUTERS, L.; PINKUS, G. & PHILIPPS, R. Reactivation of inactive pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Diseases* 93: 352-360, 1966.
060. GRZBOWSKI, S. Tuberculosis in Eskimos. *Bull. Int. Union Tuberc.* 51, 1976
061. GRZYBOWSKI, S.; STYBLO, K. & DORKEN, E. Tuberculosis in eskimos. *Tubercle* 57 (Supl.): 1-58, 1976.
062. GRZBOWSKI, S. Epidemiology of tuberculosis and the role of BCG. *Clinics in Chest Medicine* 1 : 175- 187, 1980.
063. GRZBOWSKI, S. Tuberculosis: examen de la situación mundial. *Chest* 84: 756-761, 1983.

064. GUIMARÃES, R. Determinação social e doença endêmica - o caso da tuberculose. In: *Textos de Apoio Epidemiologia* 1. Rio de Janeiro, PEC/ENSP/ABRASCO, 1985, pp. 211-233.
065. HAMMER, W.H. *Epidemic disease in England*. Lancet, 1: 733-9, 1906. (Citado por BAILEY, N.T.J. TApplications, London, Charles Griffin & Co. LTD. 1975.
066. HARO, S.A. Medición y utilización del indicador riesgo de infección en las poblaciones vacunadas con BCG. *Bol. Un. Intern. Tuberc.* 59 (3): 126-130, 1984.
067. HERZLICH, C. & PIERRET, J. De la phtisie à la tuberculose. In: *Maladies d'hiers, malades aujourd'hui - la mort collective au devoir de la guérison*. Paris, Payot, chap II, 1984 pp. 48-64.
068. HETHCOTE, H. W. Qualitative Analysis of Communicable Disease Models. *Mathematical Biosciences* 28: 335-356, 1976.
069. HOLM, J. Development from tuberculosis infection to tuberculosis disease. *TSRU Progress Report* (KNVC, The Hague, The Netherlands), 1969.
070. HONG KONG CHEST SERVICE/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL. Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Respir.* 136: 1339-1342, 1987.
071. HORWITZ, O., PAYNE, P.G. & WILBEK, E. Epidemiological Basis of Tuberculosis Eradication. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 35: 509-526, 1966.
072. IWASAKI, T. Pathogenesis of Tuberculosis In: *Tuberculosis Control*, WHO/Japan International Tuberculosis Course, Japan Anti-Tuberculosis Association, Tokyo, 1980.
073. JACOBSEN, M. Against Popperized Epidemiology. *Int. J. Epidemiol.* 5: 9-11, 1976.
074. JIN, B. Estimated trends of tuberculosis prevalence (1970-2030) by epidemiological simulation model in Korea. *Journal of Korean Tuberculosis Academy* 20: 19-32, 1973.
075. JOESOEF, M.R.; REMINGTON, P.L.; JIPTOHERIJANTO, P.T. Epidemiological model and cost-effectiveness analysis of tuberculosis treatment programmes in Indonesia. *Int. J. Epidemiol.* 18 (1): 174-179, 1988.

076. JOHNSON, M. W. Results of 20 years of Tuberculosis Control in Alaska. *Heath Services Report 88*: 247-254, 1973 (citado por STYBLO, K. Epidemiology of tuberculosis. *Selected Papers Royal Netherlands Tuberculosis Association 24*: 9-129, 1991).
077. KERMACK, W.O. & MCKENDRICK, A.G. *Contributions to the mathematical theory of epidemics*. Citado por BAILEY, N.T.J. The Mathematical Theory of Infections Disease and its Applications. London, Charles Griffin & Co. LTD. 1975. 2ª. ed.
078. KLAUSNER, J.D.; RYDER, R.W.; BAENDE, E.; LELO, U.; WILLIAME, J.C.; NGAMBOLI, K.; PERRIENS, J.C.; KABOTO, M. & PRIGNOT, J. Mycobacterium tuberculosis in household contacts of human immunodeficiency virus type 1-seropositive, patients with active pulmonary tuberculosis in Kiushasa, Zaire. *J. Infect. Dis.* 168 (1) : 106-111, 1993.
079. KLEINBAUM, D. KUPPER, L & MORGENSTERN, H. *Epidemiology Research Principles and Quantitative Methods*. California, Wardsworth, 1982.
080. KOCH, R. Die Aetiologie der Tuberculoserli. *Berliner Klinische Wochenschrift*, XIX : 221, 1882. (Tradução ao espanhol, Bol. Un. Int. Tuberc. 56 (3-4): 95-109, 1981).
081. KREBS, C.J. Natural Regulation of Population Size. In: _____. *Ecology*, New York, Haper and Row, Chap. 14, 1978.
082. LAVIEREN, S. H. & MEIJER, J. Isoniazid Prophylaxis and Deaths in Baltimore, Maryland, 1972. *Bull. Intern. Un. Tuberc.* 59(3): 131-132, 1984.
083. LEVIN, M.L. & MOODIE, A.S. Isoniazid prophylaxis and deaths in Baltimore, Maryland, 1972. *Bull. Intern. Un. Tuberc.* 51 (1) 213-218, 1976.
084. LEVIN, B.R. Evolution of Parasites and Host In: ANDERSON, R.M. & MAY, R. M. *Population Biology of Infectious Diseases*, Spring-Verlag, Berlin, 1982.
085. LINDHART, M. *The statistics of pulmonary tuberculosos in Denmark, 1925-1934. A statistical investigation on the occurrence of pulmonary tuberculosis in the period 1925-1934, worked out on the basis of the Danish National Health Service file of notified cases and deaths*. E. Munksgaard, Copenhagen, 1939. (Citado por STYBLO. K. Epidemiology of tuberculosis. *Selected Papers. Royal Netherlands Tuberculosis Association 24*: 9-129, 1991).

086. LONDON, W.P. & YORKE, J.A. Recurrent out breaks of measles chickenpox and mumps-I. Seasonal variation in contact rates. *Am. J. Epidemiol.* 98: 453-468, 1973.
087. LYNN, W.R. & REVELLE, C.S. Workshop an model methodology for health planning, with particular reference to tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 98 (4): 687-691, 1968.
088. MADSEN, T.H.; HOLM, J.; JENSEN, K.A. *Acta Therc. Scand.* (Supplementum VI), E. Munksgaard, Copenhagen, 1942. (Citado por STYBLO, K. Epidemiology of tuberculosis. Selected Papers, Royal Netherlands Association 24: 9-129, 1991).
089. MASSAD, E. Modelos matemáticos. In: FORATTINI, O.P. *Ecologia, Epidemiologia e Sociedade*. Livraria Artes Médicas Ltda. São Paulo, 1992.
090. MASSAD, E. Epidemiologia Computacional. *Rev. Brasil. Inform. Saúde* 2:26-32, 1993.
091. MASSAD, E.; BURATTINI, M.N.; COUTINHO, F.A.B.; YANG, H.M. & RAIMUNDO, S.M. Modeling the interation between aids and tuberculosis. *Mathl. comput. Modelling* 17(9):7-21, 1993.
092. MAC MAHON, B. & PUGH, T.F. *Epidemiology - Principles and Methods*. Boston, Little, Brown and Co. 1970.
093. MAUSNER, J.S & KRAMER, S. Epidemiologic aspects of infections disease. In: _____. *Epidemiology - an introductory text*. 2a. Ed. Philadelphia, Saunders Co. Chap 11, 1985.
094. MAY, R.M. Dynamical diseases. *Nature* 272: 673-674, 1978.
095. McGRATH, J. Social networks of disease spread in the lower Illinois valley: a simulation approach. *Am. J. Physical Anthropol.* 77: 483-496, 1988.
096. McKEOWN, T. & RECORD, R.G. Reasons for the decline of mortality in England and Wales during the nineteenth century. *Population Studies* 16: 94-122, 1962.
097. MCKEOWN, T. *The role of medicine-dream, mirage or nemesis?* Oxford, Basil Blackwell Ltd., 1972. 207 pp.
098. MCKINLAY, J.B. & MCKINLAY, S.M. The questionalble contribution of medical measures on the decline of mortality in the United States in the twentieth century. In: WILLIAMS, S.J. (org.) *Issues in Health services*. New York, John Wiley and Sons, 1980. pp.3-16.

099. NACIONAL TUBERCULOSIS INSTITUTE BANGALORE. Tuberculosis in a rural population of south India: a five-year epidemiological study. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 51: 473-488, 1974.
100. NARDELL, E.A., KEEGAN, J., CHENEY, S.A. & ETKIND, S.C. Theoretical Limits of protection Achievable by Building Ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 144: 302-306, 1991.
101. NARREGAARD, J.; GRODE, G. & VISKUM, K. Restrictive treatment policy for pulmonary tuberculosis in a low prevalence country. *Eur. Respir. J.* 6 (1): 23-6, 1993.
102. NUNN, P.; MUNGAI, M.; NYAMWAYA, J.; GICHEHA, C.; BRINDLE, R.J.; DUNN, D.T.; GITHUI, W.; WERE, J.O.; McADAM, K.P.W.J. The effect of the man immunodeficiency virus type-1 on the infectiousness of tuberculosis. *Tuberc. Lung Dis.* 75: 25-32, 1994.
103. OLAKOWSKI, T. *Assignment report on a tuberculosis longitudinal survey.* Nacional Tuberculosis Institute, Bangalore, SEA/TB/129. (WHO Project: India 0103), 1973.
104. OLSEN, L.F. & SCHAFFER, W.M. Chaoes Versus Noisy Periodicity: Alternative Hypotheses for Childhood Epidemics. *Science* 249: 499-504, 1990.
105. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. *Comité de expertos de la OMS en tuberculosis - noveno informe.* (Série de Informes Técnicos 552) Ginebra, OMS, 1974.
106. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. *Magnitude of tuberculosis problem in the world.* Ginebra, OMS, 1981.
107. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. *Lucha antituberculosa - Informe de un grupo mixto de estudio UICT/OMS.* (Série Informes Técnicos 671). Ginebra, OMS, 1982.
108. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. *La lucha antituberculosa en el mundo - analisis de la situación - Informe del Director General sobre la marcha de las actividades* (EB71/7). Ginebra, OMS, 1983 (mimeo).
109. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. *Plan de acción para el control de la tuberculosis en America Latina* P.N.S.P/93. Washington, OPS, Julio, 1993.
110. PAMRA, S.P.; PRASAD, G. & MATHUR, G.P. Relapse in pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease* 113: 67-72, 1976.

111. PEARCE, S. & HORNE, N.W. Follow-up of patients with pulmonary tuberculosis adequately treated by chemotherapy: is really necessary? *The Lancet* 14: 641-643, 1976.
112. PENNA, M.L.F. *Tuberculose: Assistência ou controle? Discussão sobre a efetividade epidemiológica dos programas de controle baseados no diagnóstico e tratamento de casos*. Dissertação de Mestrado, Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 1988. (mimeo).
113. PETRENKO, V.M., BOBARYKIN, V.S. & NEDLINSKAIA, N. N. "Use of mathematical method in prognostication of effectiveness of the treatment of recurrences in pulmonary tuberculosis". *Probl. Tuberk.* 1-2: 42-44, 1992.
114. PIO, A. El futuro de la lucha antituberculosa - problemas y perspectivas. *Bol. Of. Sanit. Panam.* 96 (2): 108-118, 1984.
115. PORTER, J. MCADAM, K. & FEACHEM, R. The challenge is international. *World Health* 4: 10-12, 1993.
116. PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DA TUBERCULOSE. *Reunião de avaliação operacional e epidemiológica do PNCT na década de 80*. Centro Nacional Hélio Fraga. Brasília, 1992.
117. REDECKER, F. Epidemiologie und Statistik der Tuberculose. In: *Handbuch der Tuberculose, vol 1*, pp. 407-498, Thieme Verlag, Stuttgart, 1958. (Citado por STYBLO, K. Epidemiology of tuberculosis. *Selected Papers Royal Netherlands Tuberculosis Association* 24: 9-129, 1991).
118. REVELLE, C.; LYNN, W.R. & FELDMAN, F. Mathematical models for the economic allocation of tuberculosis control activities in developing countries. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 96: 893-909, 1967.
119. REVELLE, C.; FELDMAN, F. & LYNN, W. An optimization model of tuberculosis epidemiology. *Management Science* 16: B 190-B 211, 1969.
120. RIBEIRO, S.N. *Abandono do tratamento da Tuberculose: aspectos do tratamento mal conduzido*. (Dissertação de Mestrado, Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 1994 mimeo).
121. RISKA, N. Hepatitis cases in isoniazid treated groups and in a control group. *Bull. Intern. Un. Tuberc.* 51 (1): 203-208, 1976.
122. ROCHA, E.P. A mortalidade por tuberculose no estado da Guanabara. *Rev. Serv. Nac. Tuberc.* 12: 26-40, 1968.

123. ROJAS, R.A. Las Epidemias. In: _____. *Epidemiologia*. (Volume I). Buenos Aires, Intermédica. cap. 6, 1974, pp. 67-88.
124. ROMANUS, V. La tuberculosis del niño en Suecia - estudio epidemiológico efectuado seis años después del case de la vacunación BCG generalizada de los recién-nacidos. *Bol. Un. Intern. Tuberc.* 59 (4): 193-197, 1984.
125. ROSS, R. *The prevention of malaria*. London, Jhn Murray, 1911.
126. ROTHMAN, K.J. *Modern epidemiology*. Little Brown Co. Boston, 1986.
127. ROUILLON, A. PERDRIZET, S. PARROT, R. & WAALER, H. *Métodos de controle de la tuberculosis* (Publicación científica 346). Washington, OPS/OMS, 1977.
128. RUFFINO NETTO, A. Cálculo do risco de infecção tuberculosa levando em consideração pessoas perdidas de seguimento. *Rev. Div. Nac. Tuberc.* 20(80): 383-390, 1976.
129. RUFFINO NETTO, A. Modelos epidemiométricos em tuberculose- definição de estados e risco de infecção. *Rev. Saúde Públ., São Paulo* 11: 188-198, 1977.
130. RUFFINO NETTO, A. & ARANTES, G.R. Modelo matemático para estimar impacto epidemiológico da vacinação BCG. *Rev. Saúde Públ., São Paulo* 11: 502-509, 1977.
131. RUFFINO NETTO, A. Mortalidade por tuberculose e condições de vida: o caso do Rio de Janeiro. *Rev. Saúde em Debate* 12: 27-34, 1981.
132. SERFLING, R.E. Historical Review of Epidemic Theory. *Human Biology* 3: 144-165, 1952.
133. SHIMAO, T. Measuring tuberculosis: the role of the Tuberculosis Prevalence survey as developed in Eastern Countries. *Tubercle and Lung Disease* 74: 293-4, 1993.
134. SIVARAMAN, V. & UMASANKAR, V. A Simulation Model of Tuberculosis Epidemiology Adaptability to Indian Conditions. *Ind. J. Tub.* 26(1): 4-10, 1979.
135. SJÖGREN, I. Consecuencias prácticas de la estimación del riesgo de infección tuberculosa para la formulación de la política de salud en Suecia. *Bol. Union. Intern. Tuberc.* 59 (3): 133-134, 1984.
136. SKAMENE, E. Genetic control of susceptibility to mycobacterial infections. *Rev. Inf. Dis.* 11: (suppl 2) 394-399, 1989.

137. SMALL, P.M.; SHAFER, R.W.; HOPEWELL, P.C.; SINGH, S.P.; MURPHY, M.J.; DESMOND, E.; SIERRA, M.F & SCHOOLNIK, G. K. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium Tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N. Engl. J. Med.* **328** (16): 1137-44, 1993, April.
138. SOPER, H.E. The Interpretation of Periodicity in Disease Prevalence. *Journal Royal Statistical Society* **92**: 34-73, 1929. Citado por SERFLING, R.E. Historical Review of Epidemic Theory. *Human Biology* **24** (3): 145-166, 1952, Sept.
139. SPRINGETT, V. H. Ten-year results during the introduction of chemotherapy for tuberculosis *Tubercle* **52**: 73-87, 1971. (Citado por STYBLO, K. Epidemiology of tuberculosis. Selected Papers, The Royal Netherlands Tuberculosis Association, **24**: 9-129, 1991).
140. STOTT, H.; PIO, A.; LEOWISKI, J. & TENDAN, H. O. *Tuberculosis control-current situation: summary of the views of workers involved in tuberculosis control programmes throughout the world.* (WHO/TB/82 - 133), 1982 (mimeo).
141. STOTT, H., PATEL, A., SUTHERLAND, I., THORUP, I. SMITH, P.G., KENT, P.W. & RYKUSHIN, Y.P. The Risk of Tuberculous Infection in Uganda, Derived from the Findings of National Tuberculosis Surveys in 1958 and 1970. *Tubercle* **54**(1): 1-22, 1973.
142. STYBLO, K.; MEIJER, J. & SUTHERLAND, I. The Transmission of Tubercle Bacilli: Its trend in a human Population. Selected Papers, *The Royal Netherlands Tuberculosis Association* **13**: 5-104, 1969.
143. STYBLO, K. & MEIJER, J. Impact of BCG vaccination programmes in children and young adults on the tuberculosis problem. *Tubercle* **57**: 17-43, 1976.
144. STYBLO, K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis. Selected Papers, *The Royal Netherlands Tuberc. Ass.* **20**: 19-91, 1980.
145. STYBLO, K. Epidemiology of tuberculosis. *Selected Papers Royal Netherlands Tuberculosis Association* **24**: 9-129, 1991.
146. SUSSER, M. Epidemiology in the United States after World War II: the Evolution of Technique. *Epidemiology Reviews* **7**: 147-177, 1985.
147. SUTHERLAND, I. The ten-year incidence of clinical tuberculosis following "conversion" in 2,550 individuals aged 14 to 19 years. *TSRU Progress Report 1968* (KNCV, The Hague, The Netherlands). (Citado por

STYBLO, K. Epidemiology of tuberculosis. Selected Papers . Royal Netherlands Tuberculosis Association 24: 9-129, 1991).

148. SUTHERLAND, I & SVANDOVÁ, E. Endogenous reactivation and exogenous reinfection. Their relative importance with regard to the development of non-primary tuberculosis. *Bull. Un. Intern. Tuberc.* 47: 123-134, 1972.
149. SUTHERLAND, I. Recent study in the epidemiology of tuberculosis, based on the risk of being infected with tubercle bacilli. *Adv. Tuberc. Res.* 19:1-63, 1976.
150. SWARTZMAN, G.L. & KALUZNY, S.P. *Ecological simulation primer*. New York, Macmillan Publ. Co., 1987.
151. TAMAYO, R.P. *Enfermedades Viejas y Enfermedades Nuevas*, México, Siglo Veintiuno Ed., 1985.
152. THEBAUD, A. & LERT, F. Maladie subie, maladie domineé, industrialization et technologie medicale: le cas de tuberculose. *Soc. Scie. Med.* 21 (29): 129-137, 1985.
153. TOMAN, K. *Tuberculosis case-finding and chemotherapy - questions and answers*. Geneva, WHO, 1979. 239 pp.
154. TRIPATHY, S.P. Relapse in Tuberculosis. *Ind. J. Tub.* 28 (2): 45-57, 1981.
155. TRNKA, L; DANKOVA, D. & SVANDOVÁ, E. Six Years 'experience with the discontinuation of BCG vaccination: 1. Risk of tuberculosis infection and disease. *Tubercle and Lung Disease* 74 (3): 167-172, 1993.
156. TUBERCULOSIS PREVENTION TRIAL, MADRAS. Trial of BCG Vaccines in South India for Tuberculosis Prevention. *Indian J. Med. Res.* 72 (Suppl.): 1-74, 1980.
157. VENEZIAN, E.C. *Mathematical Models in Tuberculosis*. Internal Report to Seton Hall College of Medicine and Dentistry. c-65961 U.S. Dep. of Health Education and Welfare Communicable Disease Center Atlanta, Georgia 30333, 1964. (mimeo).
158. WAALER, H.T.; GESER, A. & ANDERSEN, S. The use of mathematical models in the study of epidemiology of tuberculosis. *Am. J. Public. Health* 52 (6): 1002-1013, 1962.
159. WAALER, H.T. A dynamic model for the epidemiology of tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 98: 581-600, 1968 a.

160. WAALER, H.T. Cost-benefit analysis of BCG vaccination under various epidemiological situation. *Bull. Un. Intern. Tuberc.* 41: 42-52, 1968 b.
161. WAALER, H.T. & PIOT, M.A. The use of epidemiologic model for estimating the effectiveness of tuberculosis control measures - sensitivity of the effectiveness of tuberculosis control measures to converage of the population. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 41: 75-93, 1969.
162. 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 social time preference. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 43: 1-16, 1970.
163. WAALER, H.T.; GOTH, G.D.; BAILY, G.V.J. & NAIR, S.S. Tuberculosis in rural South India. A study of possible trends and the potencial impact of antituberculosis programmes. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 51: 263-271, 1974.
164. WIGGINS, S. *Introdution to applied nonlinear dynamical systems and chaos*. New York, Springer-Verlag, 1990.
165. WINSATT, W.C. Randomness and perceived - randomness in evolutionary biology. In: *ESA SAARINEN (ed). Conceptual Issues in Ecology*. D. Reidel Publishing Co. Dordrecht (Holland), '1982.
166. YOUMANS, G.P.; PATERSON, P.Y & SOMMERS, H.M. *The biological and clinical basis of infections diseases*. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1975.
167. YORKE, J.A. & LONDON, W.P. Recurrent out breaks of measles, chickenpox and mumps - II Systematic differences in contact rates and stochastic effects. *Am. J. Epidemiol.* 98: 469-482, 1973.

ANEXO 1

TABELA A1: RESULTADO DO TRATAMENTO DE CASOS - C[4]=0,008

VALORES EM TEMPOS SELECIONADOS COM DIFERENTES TAXAS DE ENTRADA EM TRATAMENTO

C[12]	ANO	SUSCETIVEIS	CASOS INFECTANT	INCID. CASOS NOV	RECAIDAS	MORTALIDADE
9	0	0.103738	0.026583	0.011850292	0.00206232	0.00664575
	5	0.219580197	0.0007565112817	0.0063013875797	0.00086888404602	0.0003644905652
	10	0.32015308152	0.00062104666189	0.0055169399994	0.00038104259822	0.00030856027744
	20	0.47868852882	0.00046702298888	0.0042624843751	0.00017591971715	0.00024332342493
	40	0.68369003179	0.00028444607047	0.0026048159971	9.9100974858E-05	0.00015362786643
8	5	0.21849617084	0.00085049723117	0.0063340920618	0.00087659938951	0.00039347583176
	10	0.31823342941	0.0006992719871	0.0055539571506	0.00038789760997	0.00033173690245
	20	0.47507866995	0.00052827342391	0.0043109028946	0.00018159780569	0.00026069552061
	40	0.67770479969	0.00032582413567	0.0026679166106	0.00010374094324	0.0001656798244
7	5	0.21712180219	0.00097112983719	0.0063759797254	0.00088648052012	0.00042905600563
	10	0.3157966148	0.00079997950135	0.005601284259	0.00039668278265	0.00036054950225
	20	0.47048530729	0.00060785362067	0.0043728746372	0.00018892118494	0.00028283241069
	40	0.67001160208	0.00038086471267	0.0027495162604	0.00010981993491	0.00018156605303
6	5	0.21532350168	0.0011315817688	0.0064314404891	0.0008995647162	0.00047449427834
	10	0.31260333883	0.00093443535153	0.0056638348554	0.00040834270797	0.00039781778481
	20	0.46444809973	0.0007153318321	0.0044549329713	0.00019871967924	0.00031220367363
	40	0.65977237688	0.00045740686653	0.0028589711906	0.00011811433537	0.00020344291293
5	5	0.21287125116	0.0013553898391	0.0065081884021	0.00091767458412	0.00053561635942
	10	0.30824048031	0.0011228888279	0.0057502212764	0.00042455595739	0.00044860114135
	20	0.45616905068	0.00086822841333	0.0045685746714	0.00021248865856	0.00035331437045
	40	0.64550688119	0.0005704286107	0.0030130634814	0.00013006560497	0.0002353923993
4	5	0.20933310686	0.0016890922739	0.0066211338938	0.00094432889133	0.00062392850683
	10	0.30192952301	0.0014056636869	0.0058770189865	0.00044861547378	0.00052295218711

TABELA A1: RESULTADO DO TRATAMENTO DE CASOS - C[4]=0,008

VALORES EM TEMPOS SELECIONADOS COM DIFERENTES TAXAS DE ENTRADA EM TRATAMENTO

C[12]	ANO	SUSCETIVEIS	CASOS INFECTANT	INCID. CASOS NOV	RECAIDAS	MORTALIDADE
3	20	0.4441381304	0.0011022562182	0.0047360106465	0.00023321462314	0.00041530315783
	40	0.62435540279	0.00075208670483	0.0032449052712	0.00014865876022	0.00028607690681
	5	0.20379446173	0.002239172954	0.0068032848092	0.00098728374287	0.00076571875266
	10	0.29201368399	0.0018758036265	0.0060806330301	0.00048796287187	0.00064399520765
	20	0.42513263191	0.0015023225631	0.0050061293181	0.00026780883941	0.00051975644051
2	40	0.59009432076	0.0010838444148	0.0036288370939	0.00018110925981	0.00037711115015
	5	0.19394502994	0.0033127219165	0.0071447855362	0.0010674130745	0.0010366301018
	10	0.2742719204	0.0028039912475	0.0064589051385	0.00056357325896	0.00087869630766
	20	0.3909723434	0.0023252200189	0.0055096674568	0.00033640738009	0.00073135311732
	40	0.52688527586	0.0018310565503	0.0043643278386	0.00024947604073	0.00057744122181
1	5	0.17210836091	0.0062737679815	0.007999950965	0.0012624370687	0.001770948046
	10	0.23435565047	0.0053991921614	0.0073856944365	0.00076376493312	0.0015238217941
	20	0.31489145135	0.0047719354521	0.0067269263901	0.00052823880074	0.0013480761296
	40	0.38805160875	0.0043086499098	0.0061198429697	0.00045395859499	0.0012180124057
0.5	5	0.1484651791	0.010849650786	0.0091131523159	0.0015016078763	0.0028894352145
	10	0.1898502166	0.0095160494124	0.0085850969038	0.0010561496093	0.0025335255527
	20	0.23468530424	0.0088292608409	0.0082125988766	0.00082796153298	0.0023512182908
	40	0.2606993276	0.0085557183456	0.0080132182263	0.00077518709255	0.002278813695
0.25	5	0.1296084927	0.01604242121	0.010159666403	0.0017169549293	0.0041417107694
	10	0.15339381599	0.014550105307	0.0097637750236	0.0013814242135	0.0037560183244
	20	0.17491089884	0.013882793036	0.0095656890619	0.0011881261994	0.0035839983248
	40	0.1827309503	0.013729486173	0.0095091759234	0.0011499531191	0.0035446598431
0.125						

TABELA A1: RESULTADO DO TRATAMENTO DE CASOS - C[4]=0,008

VALORES EM TEMPOS SELECIONADOS COM DIFERENTES TAXAS DE ENTRADA EM TRATAMENTO

C[12]	ANO	SUSCETIVEIS	CASOS INFECTANT	INCID. CASOS NOV	RECAIDAS	MORTALIDADE
0.06	5	0.1176356354	0.020325910685	0.010903328086	0.0018682333827	0.0051644295519
	10	0.13015796087	0.019119110349	0.010651584037	0.00165320574	0.0048577095147
	20	0.14010674839	0.018570846852	0.010541993284	0.0015151721786	0.0047185533462
	40	0.14280176745	0.018464557857	0.010519767555	0.0014872919243	0.0046916752935
0.03	5	0.11065284941	0.023273763243	0.011367400906	0.0019629523783	0.0058639671624
	10	0.11676139132	0.022513609564	0.011229454803	0.0018438959816	0.0056724635499
	20	0.12124459163	0.022150740399	0.011171193155	0.0017613455672	0.0055811260775
	40	0.12230728476	0.022079480538	0.01116015502	0.0017435031419	0.0055632370463
0.01	5	0.10725164626	0.024849470464	0.011601948543	0.0020110903376	0.0062366509474
	10	0.11031777856	0.024416414814	0.011528558778	0.0019472879984	0.0061279972993
	20	0.11248197427	0.024202511436	0.011497550779	0.0019011717002	0.0060743652401
	40	0.11297177052	0.02415906239	0.011491608191	0.0018907214297	0.0060634947613
	5	0.10492198763	0.025986753512	0.011765921385	0.002044888923	0.0065051477686
	10	0.10594499176	0.025829044154	0.011740428673	0.0020225928421	0.0064656863051
	20	0.10664798113	0.025749017831	0.011729594975	0.0020059856777	0.0064456736905
	40	0.10680348336	0.025732234848	0.011727470993	0.002002078363	0.0064414843901

TABELA A2: RESULTADO DO TRATAMENTO DE CASOS - C[4]=0,0001
VALORES EM TEMPOS SELECIONADOS COM DIFERENTES TAXAS DE ENTRADA EM TRATAMENTO

C[12]	ANO	SUSCETIVEIS	CASOS INFECTANT	INCID. CASOS NOV	RECAIDAS	MORTALIDADE
9	0	0.532995	0.002705	0.0012276611	0.00020475	0.00067625
	5	0.59566197445	1.3701441533E-05	5.7313375694E-05	6.9789454056E-05	2.637327269E-06
	10	0.65173218685	6.088399303E-06	3.8162155417E-05	1.9197029935E-05	2.259435534E-07
	20	0.74174899361	3.1505955709E-06	2.7477469026E-05	2.4186549873E-06	5.3475807797E-07
	40	0.85800938602	1.6531521413E-06	1.5113563145E-05	5.9157540569E-07	7.3247541054E-07
8	5	0.59536028436	1.5602289761E-05	5.8760524808E-05	7.0339178026E-05	3.7413856436E-06
	10	0.65144070152	6.8922218687E-06	3.8632325205E-05	1.940338251E-05	7.9192416168E-07
	20	0.74150287232	3.5557688435E-06	2.7715039029E-05	2.4696554787E-06	7.729781006E-07
	40	0.85784144558	1.8657801206E-06	1.5248161299E-05	6.1124285423E-07	8.0644801707E-07
7	5	0.59497257332	1.811569604E-05	6.0674781548E-05	7.1054866323E-05	5.0145232778E-06
	10	0.65106486705	7.9408206324E-06	3.9246385913E-05	1.9671975323E-05	1.4216037827E-06
	20	0.74118487669	4.0805732389E-06	2.8022731548E-05	2.5358684111E-06	1.0415747143E-06
	40	0.85762420956	2.1411649312E-06	1.5422424406E-05	6.3670762715E-07	8.9650905785E-07
6	5	0.59445631785	2.1593704388E-05	6.3323182597E-05	7.2021951634E-05	6.5547899565E-06
	10	0.65056238111	9.3662136988E-06	4.0082273878E-05	2.0035827612E-05	2.1499855388E-06
	20	0.74075873982	4.7871816365E-06	2.8436884557E-05	2.6252922696E-06	1.3565635452E-06
	40	0.85733268651	2.5118827853E-06	1.5656856701E-05	6.7097321361E-07	1.0110388292E-06
5	5	0.5937355579	2.6720053251E-05	6.7220716E-05	7.3396004669E-05	8.5522725777E-06
	10	0.64985700074	1.1416320875E-05	4.1286727286E-05	2.0556261281E-05	3.0428297023E-06
	20	0.74015886033	5.7898954941E-06	2.9024206528E-05	2.7527249091E-06	1.7473916168E-06
	40	0.85692155366	3.0377532211E-06	1.5989027971E-05	7.1954939532E-07	1.1654227185E-06
4						

TABELA A2: RESULTADO DO TRATAMENTO DE CASOS - C[4]=0,0001
VALORES EM TEMPOS SELECIONADOS COM DIFERENTES TAXAS DE ENTRADA EM TRATAMENTO

C[12]	ANO	SUSCETIVEIS	CASOS INFECTANT	INCID. CASOS NOV	RECAIDAS	MORTALIDADE
3	5	0.59266025936	3.5014367303E-05	7.3496333899E-05	7.5491877051E-05	1.1428092715E-05
	10	0.64879602592	1.4618217915E-05	4.3172883484E-05	2.1361322573E-05	4.2400195833E-06
	20	0.73925313588	7.3243164332E-06	2.9921930989E-05	2.9489385402E-06	2.2747670637E-06
	40	0.8562992061	3.8418054611E-06	1.6495973633E-05	7.9375259836E-07	1.391294116E-06
	5	0.59088842091	5.0615414301E-05	8.5138296695E-05	7.9049773521E-05	1.6322102009E-05
	10	0.64702278049	2.0326348889E-05	4.6549898722E-05	2.2769310218E-05	6.101268047E-06
	20	0.73773015559	9.9666845718E-06	3.1464778464E-05	3.2901978576E-06	3.0872196339E-06
	40	0.85524844538	5.2235136894E-06	1.7364365703E-05	9.2107508906E-07	1.7656204986E-06
2	5	0.5874484719	8.9303219717E-05	0.00011281484414	8.6250273525E-05	2.7521629648E-05
	10	0.64346941525	3.3394939026E-05	5.4337348957E-05	2.5836866504E-05	9.9162405661E-06
	20	0.73463941285	1.5601940848E-05	3.4742987569E-05	4.0314329033E-06	4.6709369545E-06
	40	0.85309917667	8.1497116797E-06	1.9192256149E-05	1.1900053777E-06	2.5367042385E-06
	5	0.57834176543	0.00026199253168	0.00021983521117	0.00010626914485	7.4156334334E-05
	10	0.63297015191	9.0990134792E-05	8.8477838149E-05	3.6806386996E-05	2.5496746517E-05
	20	0.72505530954	3.6194166113E-05	4.6619629244E-05	6.8406928958E-06	1.0117409662E-05
	40	0.84626959803	1.8376814635E-05	2.5478755936E-05	2.125208561E-06	5.1805414645E-06
1	5	0.56588664253	0.00068440849906	0.00043327601705	0.00013393654335	0.00018259764709
	10	0.61453362136	0.00029273134635	0.00019837696362	6.1372868513E-05	7.7972240428E-05
	20	0.70516348658	0.00010527704668	8.5386486057E-05	1.5773844449E-05	2.8005456696E-05
	40	0.83081829655	4.7345285712E-05	4.2712109258E-05	4.7852105734E-06	1.2606216546E-05
0.5	5	0.5536928779	0.0012910653222	0.00069570639662	0.00016052211921	0.00033349560712
	10					
	20					
	40					
	5					
	10					
	20					
	40					
0.25	5					
	10					
	20					
	40					
	5					
	10					
	20					
	40					

TABELA A2: RESULTADO DO TRATAMENTO DE CASOS - C[4]=0,0001
VALORES EM TEMPOS SELECIONADOS COM DIFERENTES TAXAS DE ENTRADA EM TRATAMENTO

C[12]	ANO	SUSCETIVEIS	CASOS INFECTANT	INCID. CASOS NOV	RECAIDAS	MORTALIDADE
0.125	10	0.59030319701	0.00076797159823	0.00042793890112	9.9594438444E-05	0.00019833321727
	20	0.66932785602	0.00036035412376	0.00021782897582	4.1462525466E-05	9.3046703391E-05
	40	0.79428278315	0.00016199815965	0.00010696633329	1.5158731448E-05	4.182785654E-05
	5	0.54469646049	0.0018459796109	0.00091399718909	0.0001797939715	0.00046908953385
0.06	10	0.56799012585	0.0013934287907	0.00070258542285	0.00013837683308	0.00035408358273
	20	0.62447803251	0.00090854246956	0.00047745970186	8.5463620335E-05	0.00023086596849
	40	0.72602543262	0.00056331766963	0.00031248374767	4.7926689491E-05	0.00014313841996
	5	0.53891856001	0.0022459649247	0.0010631007318	0.00019204296995	0.00056589877223
0.03	10	0.55164069385	0.001953499955	0.0009334195428	0.00016845482663	0.000492212016
	20	0.58466585006	0.0015799848901	0.00077162781571	0.0001326709931	0.00039810202473
	40	0.64699945439	0.0012695230844	0.00064012774024	0.00010118445712	0.00031987427472
	5	0.53594542274	0.0024643567441	0.0011422254042	0.00019831265334	0.00061849967111
0.01	10	0.54262725652	0.002296792365	0.0010697675944	0.00018557889912	0.00057644848495
	20	0.5605773946	0.0020645958296	0.00097286145125	0.00016456928253	0.00051817501139
	40	0.59455124703	0.0018633213616	0.000893792483	0.000144509197	0.00046765899101
	5	0.53384452734	0.0026236754614	0.0011990551776	0.00020273075353	0.00065677245026
	10	0.53601912781	0.00256359722	0.0011734706506	0.00019836969858	0.00064173517937
	20	0.54211551737	0.0024754349743	0.0011375982182	0.00019070105452	0.00061966759585
	40	0.55367735381	0.0023972218007	0.0011085631389	0.00018297520885	0.00060008940688

C[4]=0,008

TABELA A3: RESULTADO DO TRATAMENTO DE CASOS COM DIFERENTES TAXAS DE ABANDONO
VALORES EM TEMPOS SELECIONADOS COM DIFERENTES TAXAS DE ENTRADA EM TRATAMENTO

C[12]	C[14]	ANO	SUSCETIVEIS	PREV. CASOS INF.	INC. CASOS NOVOS	RECAIDAS	MORTALIDADE
9							
0.1	5	0.21929054386	0.00078260955058	0.0063081992028	0.00096066704347	0.00039051869017	
	10	0.31964520606	0.00064389038898	0.0055247124671	0.00045854216301	0.00033386917994	
	20	0.47769171921	0.00048587063617	0.0042748503726	0.00023809608772	0.00025862927302	
	40	0.68192660484	0.00029726771839	0.0026231557692	0.00013797980699	0.00015912115592	
0.2	5	0.21897539357	0.00081271734177	0.0063165778531	0.0010664018904	0.00041034432853	
	10	0.31906144861	0.00066969925701	0.0055350002604	0.00054649080247	0.00034796925436	
	20	0.47654556062	0.00050596208892	0.0042897381189	0.00030403419247	0.00026554995327	
	40	0.67999341449	0.00031071569723	0.0026432342619	0.00017846253377	0.00016315532107	
0.4	5	0.21829356114	0.0008795257231	0.006336245093	0.0013024315934	0.00043993585977	
	10	0.31778937073	0.00072401512543	0.0055583348739	0.00073193033199	0.00036599308443	
	20	0.47411027972	0.00054777512349	0.0043214327337	0.00044087717053	0.00027707485692	
	40	0.67593622739	0.00033914082661	0.0026854104111	0.00026408532358	0.00017149318297	
1.5	5	0.21402720671	0.0013185271838	0.0064725430013	0.0028693820947	0.00055750792716	
	10	0.30980940614	0.0010670963834	0.0057082483631	0.0019013557499	0.00045008658753	
	20	0.45892402996	0.00081869986153	0.004521217889	0.0013280619474	0.00034506961592	
	40	0.65019967034	0.00053251518179	0.00295617692	0.00085119256574	0.00022438599925	
5	5	0.20250488019	0.0028215603301	0.0069061691562	0.0081030765131	0.00083041651348	
	10	0.28587564604	0.0022841334797	0.0061997523412	0.0060551389491	0.00067226914929	
	20	0.41140599601	0.0018184937777	0.0051765988414	0.004619833352	0.00053522812841	
	40	0.56486112824	0.0013509687257	0.0038936412904	0.003396605341	0.00039762489314	
20	5	0.19613952707	0.0036935822879	0.0071660307728	0.011083596669	0.00076924066468	
	10	0.27251183952	0.0030543269306	0.0065044093464	0.0086708468495	0.00063678562051	
	20	0.38435303816	0.0024935119687	0.0055793893853	0.0068505733714	0.00052019244103	

TABELA A3: RESULTADO DO TRATAMENTO DE CASOS COM DIFERENTES TAXAS DE ABANDONO
VALORES EM TEMPOS SELECIONADOS COM DIFERENTES TAXAS DE ENTRADA EM TRATAMENTO

C[12]	C[14]	ANO	SUSCETIVEIS	PREV. CASOS INF.	INC. CASOS NOVOS	RECAIDAS	MORTALIDADE
		40	0.51447552841	0.0019734340118	0.0044820175674	0.0053704647418	0.0004118136209
	0.1	5	0.20869960742	0.0017533863343	0.0066411502994	0.0010486153628	0.00064615351237
		10	0.30077719953	0.0014602608134	0.0058991682603	0.00053321252293	0.00054309992176
		20	0.44188375912	0.0011489786592	0.0047669586286	0.00030131571824	0.00043021518805
		40	0.62024936403	0.00078973019994	0.0032900083584	0.00019648675832	0.00029606371338
	0.2	5	0.2080411381	0.0018227572458	0.0066627052351	0.0011611054393	0.00066617954345
		10	0.29955400112	0.0015187440247	0.0059233771707	0.00062399729221	0.00055873349741
		20	0.43949761502	0.0011979338564	0.004799974076	0.00037256489531	0.00044172643757
		40	0.61596954137	0.00082915161443	0.0033370739122	0.00024661650823	0.00030570820347
	0.4	5	0.20667248017	0.0019715714799	0.0067089821839	0.0014028649943	0.0007029937502
		10	0.29699651203	0.0016411872969	0.0059745442364	0.00081425160546	0.00058622288007
		20	0.43455655104	0.0013002632048	0.0048685430985	0.00052154974165	0.00046436034132
		40	0.6071078357	0.00091292496734	0.0034349595385	0.00035381792372	0.00032593972372
	1.5	5	0.19873169398	0.0029329012355	0.0069998570286	0.002965355353	0.00090200788259
		10	0.28180312356	0.0024164168237	0.0062879366412	0.0020212782301	0.00074289301135
		20	0.40509590477	0.0019652703576	0.0052866344299	0.0014973905406	0.00060410804262
		40	0.55327313405	0.0014918327808	0.0040433321474	0.0011163340379	0.00045854191826
	20	5	0.17160102878	0.0074897561768	0.0081872885919	0.01017640358	0.0014621646628
		10	0.2240156549	0.0065418048181	0.0076854630161	0.0084847149364	0.0012793285437
		20	0.29027054026	0.0058018685168	0.0071185350376	0.0073011721349	0.0011359436797
		40	0.34602855108	0.0053477710558	0.0066544642991	0.0066683116665	0.0010475584208
	0.1	5	0.2030019345	0.0023257344562	0.0068300636729	0.001094628258	0.00078974892283
		10	0.29055771886	0.001949193068	0.0061099025761	0.00057489294243	0.00066531950996

TABELA A3: RESULTADO DO TRATAMENTO DE CASOS COM DIFERENTES TAXAS DE ABANDONO
VALORES EM TEMPOS SELECIONADOS COM DIFERENTES TAXAS DE ENTRADA EM TRATAMENTO

C[12]	C[14]	ANO	SUSCETIVEIS	PREV. CASOS INF.	INC. CASOS NOVOS	RECAIDAS	MORTALIDADE
		20	0.42228046898	0.0015667543571	0.0050465307718	0.00033883572025	0.00053689345482
		40	0.58479733647	0.0011396918053	0.0036886520231	0.00023403107082	0.0003907905765
0.2		5	0.20218646864	0.0024179357651	0.0068583958783	0.0012089616379	0.00081242651289
		10	0.28903424447	0.0020269638311	0.0061411581421	0.00066715384382	0.00068350753145
		20	0.41930426043	0.001633997013	0.0050889266699	0.00041294624713	0.00055167966401
		40	0.57933174866	0.0011980902725	0.0037505126605	0.00028958711674	0.00040443969651
0.4		5	0.20050978082	0.0026141744516	0.0069183309853	0.0014525506226	0.00085604552069
		10	0.28588046409	0.0021894578102	0.0062064978724	0.00086013091257	0.00071751910963
		20	0.41318748255	0.0017745199019	0.0051764438764	0.00056810088759	0.00058141243762
		40	0.56809699078	0.001322074824	0.0038784001049	0.00040864934571	0.00043306944467
1.5		5	0.19108397543	0.0038646942178	0.0072836349262	0.0030024560271	0.0011018595122
		10	0.2676117395	0.0032126228273	0.0065994413226	0.0020799050962	0.00091644582351
		20	0.37765103434	0.0026819298692	0.0056993548029	0.0015825509223	0.00076515615542
		40	0.50221598254	0.0021694424307	0.0046495325028	0.0012558254546	0.00061897529633
20		5	0.16178594177	0.0093361858397	0.0086321947191	0.0096428772654	0.0018108043297
		10	0.20486532203	0.0083339109147	0.0082042540349	0.0082519515429	0.0016194707145
		20	0.25502925132	0.0075886793238	0.0077695028469	0.0073053297725	0.0014765532845
		40	0.29002242922	0.0072220643148	0.0074841432155	0.0068960642145	0.0014059160456
2							
0.1		5	0.19291872474	0.0034415966899	0.0071830806972	0.0011779955798	0.0010660193297
		10	0.2723542146	0.002913310469	0.0065000210778	0.00065368213255	0.00090427541814
		20	0.38722141989	0.0024251774355	0.005565617433	0.00041226817334	0.00075408641565
		40	0.51982342621	0.0019265562211	0.0044480765764	0.00031144433665	0.00059915661377
0.2		5	0.19187650432	0.0035769175555	0.0072228515819	0.001294140196	0.0010949158318

TABELA A3: RESULTADO DO TRATAMENTO DE CASOS COM DIFERENTES TAXAS DE ABANDONO
VALORES EM TEMPOS SELECIONADOS COM DIFERENTES TAXAS DE ENTRADA EM TRATAMENTO

C[12]	C[14]	ANO	SUSCETIVEIS	PREV. CASOS INF.	INC. CASOS NOVOS	RECAIDAS	MORTALIDADE
		10	0.27037995532	0.0030277907839	0.0065429861129	0.00074818735048	0.00092813444473
		20	0.38337080804	0.0025289032772	0.0056233564433	0.00049113082457	0.00077556815496
		40	0.51264405629	0.0020259094009	0.0045335671913	0.00037644901345	0.0006212121289
0.4		5	0.18976715112	0.0038617503252	0.0073054518244	0.0015387075229	0.0011524772981
		10	0.266349665	0.003265993036	0.0066316679775	0.00094513711675	0.00097501077702
		20	0.37555513828	0.0027449982766	0.0057413628638	0.00065612153279	0.00081936420228
		40	0.49812070294	0.0022354398425	0.004707879405	0.00051550387009	0.0006671747873
1.5		5	0.17851809842	0.0056174771257	0.0077828435317	0.003043837576	0.0014801444251
		10	0.24403677929	0.0047402906464	0.0071474211613	0.0021725799	0.0012514353915
		20	0.33237299969	0.0041110311333	0.0064184321443	0.0017207007884	0.0010859095356
		40	0.4191631341	0.0036113900711	0.0056915451573	0.001481784898	0.00095415426959
20		5	0.14830688496	0.012261490703	0.0092824631578	0.0086950428984	0.0023842809749
		10	0.17907532269	0.011277608921	0.0089633973031	0.007719186572	0.0021972508165
		20	0.21029463522	0.01058806836	0.0086866106071	0.0070728703886	0.0020656301715
		40	0.22643760553	0.010340262516	0.0085587281664	0.0068629402782	0.0020181463474
1							
0.1		5	0.1708160658	0.0065028316039	0.0080587075551	0.0013728056671	0.0018155196647
		10	0.23182326011	0.0055961204725	0.0074481875637	0.00085738853198	0.0015630422108
		20	0.31008939922	0.0049627314258	0.00680793653	0.00061221994987	0.001386703008
		40	0.37969922675	0.0045083790854	0.0062321010589	0.00053241340885	0.0012597633689
0.2		5	0.16953317537	0.0067375180601	0.0081180055356	0.0014861587835	0.0018600331605
		10	0.22927978084	0.0057987516923	0.0075118271663	0.00095392759141	0.0016018712936
		20	0.30528746156	0.0051580983835	0.0068895929289	0.00069864887502	0.0014250750719
		40	0.37146980685	0.0047124764178	0.00634367805	0.00061361756855	0.0013019094948

TABELA A3: RESULTADO DO TRATAMENTO DE CASOS COM DIFERENTES TAXAS DE ABANDONO
VALORES EM TEMPOS SELECIONADOS COM DIFERENTES TAXAS DE ENTRADA EM TRATAMENTO

C[12]	C[14]	ANO	SUSCETIVEIS	PREV. CASOS INF.	INC. CASOS NOVOS	RECAIDAS	MORTALIDADE
0.4		5	0.16701332633	0.0072178760068	0.0082369264496	0.0017188207341	0.0019489690474
		10	0.22422931237	0.006214574743	0.0076402150516	0.0011526146103	0.0016798986544
		20	0.2958193891	0.0055590340189	0.0070526122986	0.00087747963212	0.0015029238342
		40	0.35549817045	0.0051319861595	0.0065633874675	0.00078370327637	0.001387523867
1.5		5	0.15489421015	0.0098851017571	0.0088475631981	0.003023018214	0.0024179722135
		10	0.19898873945	0.0086262028462	0.0083265197216	0.0023196920134	0.0021182078246
		20	0.24930922834	0.0079115348569	0.0079019316481	0.00196117414	0.0019449864741
		40	0.28199834282	0.0075891655941	0.007644167136	0.0018482062313	0.0018663750957
20		5	0.12927482495	0.01737176153	0.010290723708	0.0067631478993	0.0034827452857
		10	0.14422639539	0.016675665672	0.010136468342	0.0063440093523	0.0033479353967
		20	0.15592573858	0.016207114493	0.010027577094	0.0060651759039	0.0032570028227
		40	0.15971555968	0.016085757283	0.0099961706732	0.0059960005633	0.003233444311
0.01							
0.1		5	0.10488081623	0.026009243289	0.011768955724	0.0020490780138	0.0065087196003
		10	0.10585633663	0.025859848699	0.011744834747	0.0020278617263	0.0064711108503
		20	0.10652287114	0.025784057608	0.011734605417	0.0020120922452	0.0064521246592
		40	0.10666980703	0.025768150068	0.011732598434	0.0020083856307	0.0064481453965
0.2		5	0.1048414921	0.026030735765	0.011771855054	0.0020530832684	0.0065121224558
		10	0.10577169023	0.025889297464	0.011749045928	0.0020328992903	0.0064762803992
		20	0.10640361715	0.025817513988	0.011739386619	0.002017923674	0.0064582707811
		40	0.10654259314	0.025802409172	0.011737484664	0.0020144036815	0.006454492979
0.4		5	0.10476814105	0.026070828984	0.011777263639	0.0020605551043	0.0065184506037
		10	0.10561412107	0.025944187425	0.011756890287	0.0020422894797	0.0064858957083
		20	0.10618210201	0.025879837215	0.011748281431	0.002028790667	0.006469705567
		40	0.10630638502	0.025866237453	0.011746574946	0.0020256203258	0.0064663070796

:4]=0,008

TABELA A3: RESULTADO DO TRATAMENTO DE CASOS COM DIFERENTES TAXAS DE ABANDONO
VALORES EM TEMPOS SELECIONADOS COM DIFERENTES TAXAS DE ENTRADA EM TRATAMENTO

C[12	C[14]	ANO	SUSCETIVEIS	PREV. CASOS INF.	INC. CASOS NOVOS	RECAIDAS	MORTALIDADE
1.5		5	0.10446855331	0.026234235137	0.011799318853	0.0020909696971	0.0065440519142
		10	0.1049760561	0.026167556163	0.011788720765	0.0020805412308	0.0065248251886
		20	0.10528864835	0.02613374504	0.011784362964	0.0020731174673	0.0065160836031
		40	0.10535416255	0.0261264297	0.011783460917	0.0020714020753	0.006514259851
15		5	0.10411206849	0.026425665149	0.011825306578	0.002126389469	0.0065732877775
		10	0.10423830051	0.026427237148	0.011825621885	0.0021250915848	0.0065692022821
		20	0.10426709479	0.026428920142	0.011826084459	0.002124749655	0.0065690481633
		40	0.10426747631	0.026429066691	0.011826113944	0.0021247566202	0.006569076697
20		5	0.10400386081	0.026476844204	0.01183267165	0.0021353910792	0.0065798197364
		10	0.10404965601	0.026491039172	0.011834911312	0.0021360222697	0.0065786308116
		20	0.10402306214	0.026499608114	0.011836272098	0.0021371171629	0.0065801485925
		40	0.10401094793	0.026501251167	0.011836484885	0.0021374706076	0.0065805465546

[4]=0,0001

RESULTADO DO TRATAMENTO DE CASOS COM DIFERENTES TAXAS DE ABANDONO
VALORES EM TEMPOS SELECIONADOS COM DIFERENTES TAXAS DE ENTRADA EM TRATAMENTO

C[12]	C[14]	ANO	SUSCETIVEIS	PREV. CASOS INF.	INC. CASOS NOVOS	RECAIDAS	MORTALIDADE
9							
	0.1	5	0.59558505435	1.4030015092E-05	5.7695874414E-05	7.1412592658E-05	4.7135106088E-06
		10	0.65166815017	6.1746258672E-06	3.8211672311E-05	1.9466609995E-05	2.203010181E-06
		20	0.74170461932	3.253472913E-06	2.7532185276E-05	2.7537730129E-06	1.5865372763E-06
		40	0.85798033717	1.7200056065E-06	1.5153200164E-05	8.1430077283E-07	9.1848378633E-07
	0.2	5	0.59549982365	1.4722843768E-05	5.8248600992E-05	7.4325230369E-05	6.1607984343E-06
		10	0.65158555477	6.4895171367E-06	3.8386647474E-05	2.0591308673E-05	3.0306660078E-06
		20	0.74163307948	3.4059460062E-06	2.7620494899E-05	3.278923325E-06	1.7711301334E-06
		40	0.85792993827	1.7902228475E-06	1.5197179959E-05	1.0481305916E-06	9.4072456972E-07
	0.4	5	0.59531210447	1.6658898153E-05	5.9665600804E-05	8.2305573098E-05	8.0387085543E-06
		10	0.65139474813	7.1963352635E-06	3.8805193427E-05	2.3203351183E-05	3.6233957781E-06
		20	0.74146779532	3.6954367891E-06	2.7790979135E-05	4.2684524788E-06	1.872435184E-06
		40	0.85781613266	1.9360138967E-06	1.5289302897E-05	1.5327110637E-06	9.7975815122E-07
	1.5	5	0.5940885129	3.2928532557E-05	7.1117428726E-05	0.00014944175925	1.4213555089E-05
		10	0.65011071329	1.1726129131E-05	4.1627680075E-05	4.0190252802E-05	4.9865329909E-06
		20	0.74036189313	5.5449682644E-06	2.8880721911E-05	1.0568186447E-05	2.3408538183E-06
		40	0.85705957038	2.8820276913E-06	1.5888553261E-05	4.676545699E-06	1.2152968277E-06
	20	5	0.5883893214	0.00016791158707	0.00014640615392	0.00064688450929	3.4675487796E-05
		10	0.64287149197	6.1744490945E-05	7.1302711125E-05	0.00022465834211	1.2785593878E-05
		20	0.73353451086	1.9726731672E-05	3.7298172984E-05	5.9786578297E-05	4.1053421705E-06
		40	0.85229302021	9.0617844273E-06	1.977648252E-05	2.524364418E-05	1.8892650187E-06
4							
	0.1	5	0.59246600846	3.6903595359E-05	7.5025518701E-05	7.8899871061E-05	1.2828283601E-05
		10	0.64860563976	1.5147109834E-05	4.3496194905E-05	2.2233462644E-05	5.2299669631E-06
		20	0.73909486457	7.6120360297E-06	3.008641529E-05	3.3835634553E-06	2.7903938241E-06

C[4]=0,0001

RESULTADO DO TRATAMENTO DE CASOS COM DIFERENTES TAXAS DE ABANDONO							
VALORES EM TEMPOS SELECIONADOS COM DIFERENTES TAXAS DE ENTRADA EM TRATAMENTO							
C[12]	C[14]	ANO	SUSCETIVEIS	PREV. CASOS INF.	INC. CASOS NOVOS	RECAIDAS	MORTALIDADE
		40	0.8561896191	4.0048432152E-06	1.6596884035E-05	1.0349083848E-06	1.5015678413E-06
	0.2	5	0.59226202591	3.9276939612E-05	7.6790605088E-05	8.3086889268E-05	1.4015642785E-05
		10	0.64839545594	1.5937579004E-05	4.3963625249E-05	2.3539504817E-05	5.7445866536E-06
		20	0.73891122009	7.9599517233E-06	3.0289365186E-05	3.9189133175E-06	2.9313820248E-06
		40	0.85606176326	4.1750205637E-06	1.6703767387E-05	1.2864468205E-06	1.5407478012E-06
	0.4	5	0.59183221386	4.4981834146E-05	8.084407492E-05	9.3062633853E-05	1.6096093547E-05
		10	0.64794167593	1.7697696407E-05	4.5030969795E-05	2.6475014498E-05	6.3399345695E-06
		20	0.73851541406	8.6630250262E-06	3.0701913635E-05	4.9989026345E-06	3.0981863851E-06
		40	0.85578832645	4.5315049975E-06	1.6928053523E-05	1.8129266938E-06	1.6192538102E-06
	1.5	5	0.58921269531	9.226248239E-05	0.00011140126037	0.00017370659543	2.8455327007E-05
		10	0.6449984119	3.1031223411E-05	5.3307540203E-05	4.8749317159E-05	9.5546586296E-06
		20	0.73591432996	1.3409495307E-05	3.3486190517E-05	1.2308779106E-05	4.1236547126E-06
		40	0.85398652857	6.9065406229E-06	1.8418509502E-05	5.3218745138E-06	2.1233836157E-06
	20	5	0.57870080293	0.00042396718676	0.00028004053503	0.00069493943516	8.1671862326E-05
		10	0.629565878	0.00019088459057	0.00014187816455	0.00030384780583	3.6888636947E-05
		20	0.71951901933	6.3491807297E-05	6.2394716097E-05	9.0469462954E-05	1.2348438248E-05
		40	0.84180401331	2.5557198484E-05	2.9873118783E-05	3.30357401E-05	4.9939218566E-06
3							
	0.1	5	0.59062890225	5.3791665615E-05	8.7530636012E-05	8.3128905609E-05	1.7815190302E-05
		10	0.64675771731	2.1196776833E-05	4.7085336243E-05	2.3860762679E-05	6.9520243407E-06
		20	0.73750465434	1.0380199188E-05	3.1702735647E-05	3.765344006E-06	3.5146485704E-06
		40	0.8550913841	5.4509712609E-06	1.7505473839E-05	1.1735704238E-06	1.8699380143E-06
	0.2	5	0.59035918703	5.7549144682E-05	9.020226875E-05	8.7908067553E-05	1.9191922712E-05
		10	0.64647128952	2.2358702015E-05	4.7782572855E-05	2.5313916248E-05	7.4665328488E-06

C[4]=0,0001

RESULTADO DO TRATAMENTO DE CASOS COM DIFERENTES TAXAS DE ABANDONO
VALORES EM TEMPOS SELECIONADOS COM DIFERENTES TAXAS DE ENTRADA EM TRATAMENTO

C[12]	C[14]	ANO	SUSCETIVEIS	PREV. CASOS INF.	INC. CASOS NOVOS	RECAIDAS	MORTALIDADE
		20	0.73725253153	1.086204789E-05	3.1983571544E-05	4.3256475514E-06	3.6663576842E-06
		40	0.85491542793	5.6884095326E-06	1.7654142477E-05	1.4369648507E-06	1.9219400738E-06
	0.4	5	0.58979671093	6.6332831675E-05	9.6199538108E-05	9.9015695699E-05	2.1835460371E-05
		10	0.64585937113	2.4957298831E-05	4.9368323573E-05	2.8574490314E-05	8.2030953026E-06
		20	0.73671372351	1.1851840029E-05	3.2562838749E-05	5.4762238437E-06	3.8878036557E-06
		40	0.85454128068	6.1876936868E-06	1.796694797E-05	1.9905299752E-06	2.0284150874E-06
	1.5	5	0.58645864393	0.00013712020339	0.00013967099814	0.00018657239193	3.8954353948E-05
		10	0.64192690974	4.5821026745E-05	6.2196311431E-05	5.4550031033E-05	1.3049420497E-05
		20	0.73316794245	1.8747538095E-05	3.6597596732E-05	1.3525681711E-05	5.3467562621E-06
		40	0.85206368711	9.5673117726E-06	2.0075371538E-05	5.7408456941E-06	2.7292537244E-06
	20	5	0.5740691822	0.00057744283141	0.00035450148609	0.00070094167088	0.00011041165343
		10	0.62233074655	0.00028716333227	0.00019156135886	0.00034109151863	5.507776099E-05
		20	0.71076790848	0.00010329118658	8.4401163524E-05	0.00011275828397	1.9930125099E-05
		40	0.83455398958	3.9702054829E-05	3.8314556789E-05	3.9504274623E-05	7.7036844633E-06
2							
	0.1	5	0.58707300649	9.5821566686E-05	0.0001172062668	9.1430296703E-05	2.956587843E-05
		10	0.64305615021	3.5177943461E-05	5.5436876897E-05	2.7328802001E-05	1.0760296418E-05
		20	0.73427623888	1.6307916241E-05	3.5150495425E-05	4.5854128046E-06	5.0461987439E-06
		40	0.85284361802	8.5223342316E-06	1.9422749984E-05	1.466733112E-06	2.6520642868E-06
	0.2	5	0.5866877811	0.00010312661846	0.00012194559068	9.7240946162E-05	3.1606121903E-05
		10	0.64261835419	3.7340541912E-05	5.6748606357E-05	2.9130810125E-05	1.1420006134E-05
		20	0.73388252989	1.7103582372E-05	3.5612826685E-05	5.213357659E-06	5.2473591999E-06
		40	0.85256634157	8.9120966653E-06	1.9664947974E-05	1.7560422076E-06	2.7347304633E-06
	0.4	5	0.58589622852	0.00011961818258	0.00013226675856	0.0001103622956	3.5800812879E-05

C[4]=0,0001

RESULTADO DO TRATAMENTO DE CASOS COM DIFERENTES TAXAS DE ABANDONO							
VALORES EM TEMPOS SELECIONADOS COM DIFERENTES TAXAS DE ENTRADA EM TRATAMENTO							
C[12]	C[14]	ANO	SUSCETIVEIS	PREV. CASOS INF.	INC. CASOS NOVOS	RECAIDAS	MORTALIDADE
		10	0.64169331078	4.2226436072E-05	5.9728397501E-05	3.3186928173E-05	1.2629508156E-05
		20	0.73304644286	1.8775716192E-05	3.6586903216E-05	6.5342549615E-06	5.6085553755E-06
		40	0.85197855846	9.7373236743E-06	2.0177418807E-05	2.3685438334E-06	2.9075311113E-06
	1.5	5	0.58141599318	0.00024271132286	0.00020137590503	0.00020785050806	6.3248388012E-05
		10	0.6358616701	8.3854494463E-05	8.4553633984E-05	6.710686573E-05	2.1989176124E-05
		20	0.72751827293	3.1252836876E-05	4.384848718E-05	1.643118474E-05	8.2390596931E-06
		40	0.8480357674	1.5505473421E-05	2.3734560545E-05	6.6596541781E-06	4.0929644894E-06
	20	5	0.56684876468	0.00085570215187	0.00048256784496	0.000687416576	0.00016403428159
		10	0.60981776472	0.00049518345629	0.00029391237231	0.00039233730239	9.5194318238E-05
		20	0.69344703898	0.0002119888059	0.00014207395065	0.00015887440271	4.0955934327E-05
		40	0.81800990856	8.2665443305E-05	6.3151655409E-05	5.7527285193E-05	1.6063854567E-05
1							
	0.1	5	0.57775097001	0.00028094872019	0.0002300126042	0.00011349116109	7.8583100703E-05
		10	0.63215195309	9.7833661653E-05	9.2474366709E-05	3.9549503213E-05	2.7299013243E-05
		20	0.72425163718	3.8274904845E-05	4.7814264486E-05	7.7031602152E-06	1.0689268147E-05
		40	0.84568016635	1.9338134885E-05	2.6062088027E-05	2.4911566512E-06	5.4058114413E-06
	0.2	5	0.57715839406	0.0003008770315	0.00024048963412	0.00012117597536	8.3083778482E-05
		10	0.6313059079	0.00010548346953	9.6884997234E-05	4.2617443646E-05	2.9138126466E-05
		20	0.72340235481	4.0578691492E-05	4.9138053319E-05	8.6573738957E-06	1.121407102E-05
		40	0.84505461018	2.0353743535E-05	2.6678519148E-05	2.8779575878E-06	5.624516684E-06
	0.4	5	0.57597637775	0.00034299443379	0.00026207894489	0.00013763761742	9.2291712928E-05
		10	0.62955556978	0.00012264891953	0.00010666869592	4.9489458431E-05	3.3090022437E-05
		20	0.72160764858	4.5670570312E-05	5.206181711E-05	1.0763986752E-05	1.2341340565E-05
		40	0.84372405655	2.2546467984E-05	2.8006149779E-05	3.7143492647E-06	6.094867817E-06

C[4]=0,0001

RESULTADO DO TRATAMENTO DE CASOS COM DIFERENTES TAXAS DE ABANDONO
VALORES EM TEMPOS SELECIONADOS COM DIFERENTES TAXAS DE ENTRADA EM TRATAMENTO

C[12]	C[14]	ANO	SUSCETIVEIS	PREV. CASOS INF.	INC. CASOS NOVOS	RECAIDAS	MORTALIDADE
	1.5	5	0.56993981667	0.00059933393335	0.00038345549784	0.0002416712155	0.00014445244622
		10	0.61931844267	0.00025830315696	0.00017959052842	0.00010413695365	6.2635497352E-05
		20	0.70980757877	9.0610265774E-05	7.739336299E-05	2.9234592626E-05	2.2140828864E-05
		40	0.83444872262	3.9622749175E-05	3.820572762E-05	1.0287242256E-05	9.723756956E-06
	20	5	0.5545987925	0.0014309510262	0.00072848069772	0.00059825261698	0.00028384703137
		10	0.58500930263	0.0010504043701	0.00054784194644	0.0004365003005	0.00020877111029
		20	0.65033318408	0.00064199452391	0.00035330996349	0.00025888393011	0.00012802627067
		40	0.76095509326	0.00034954180883	0.00020575944435	0.00013501656734	7.0002099743E-05
0.01							
	0.1	5	0.53380905668	0.0026267116055	0.0012000950849	0.00020316829473	0.00065732583175
		10	0.5358896222	0.0025693066509	0.0011756515979	0.00019899654229	0.00064293839831
		20	0.54171633943	0.002485016058	0.0011413788372	0.00019165600988	0.00062184385852
		40	0.55275256595	0.0024102548847	0.0011136697594	0.00018425852069	0.00060313658086
	0.2	5	0.53377515542	0.0026296134795	0.0012010888151	0.00020358673519	0.00065785366721
		10	0.53576582417	0.0025747676776	0.00117773706	0.00019959644297	0.00064408752842
		20	0.54133479082	0.0024941839786	0.0011449942589	0.00019257044988	0.00062392460636
		40	0.55186985453	0.002422721404	0.0011185483326	0.00018548783974	0.00060604972287
	0.4	5	0.53371184516	0.0026350293206	0.0012029434717	0.00020436769161	0.00065883685468
		10	0.53553482951	0.0025849598108	0.0011816279691	0.00020071656105	0.00064622997149
		20	0.54062324992	0.0025113101411	0.0011517419499	0.00019428075377	0.0006278089283
		40	0.55022553051	0.0024460264717	0.0011276527576	0.00018779066649	0.00061149163298
	1.5	5	0.53345185066	0.0026571629904	0.0012105295419	0.00020755285524	0.00066283802419
		10	0.5345911733	0.0026266190744	0.0011975108999	0.00020530518566	0.00065496383578
		20	0.53771931317	0.0025816585991	0.0011793747679	0.00020133584309	0.00064372535272
		40	0.54353153682	0.0025420585478	0.0011649575038	0.00019734384879	0.00063385722369

C[4]=0,0001

RESULTADO DO TRATAMENTO DE CASOS COM DIFERENTES TAXAS DE ABANDONO
VALORES EM TEMPOS SELECIONADOS COM DIFERENTES TAXAS DE ENTRADA EM TRATAMENTO

C[12]	C[14]	ANO	SUSCETIVEIS	PREV. CASOS INF.	INC. CASOS NOVOS	RECAIDAS	MORTALIDADE
	20	5	0.53303194919	0.0026908537474	0.0012222352548	0.00021225830625	0.00066874838503
		10	0.53316094616	0.0026883541555	0.0012210359101	0.00021210190791	0.00066766680717
		20	0.53344412466	0.0026853970383	0.0012198811154	0.00021182342002	0.0006668763501
		40	0.53386797968	0.0026833501383	0.0012192192053	0.00021159361807	0.00066636818981

ANEXO 2

QUADRO A1

Modelo com Decréscimo das Taxas de Adoecimento Sistema de Equações Diferenciais¹

$$S'_1 = C_1 * (1 - S_1) + S_1 * S_5 * (C_6 - C_2); \quad (1)$$

$$S'_2 = C_2 * S_1 * S_5 - (R_1 * X + C_9 + C_1 - C_6 * S_5) * S_2; \quad (2)$$

$$S'_3 = C_9 * S_2 + C_{10} * S_4 + C_{11} * S_6 - (X + C_2 * S_5 + C_1 - C_6 * S_5) * S_3; \quad (3)$$

$$S'_4 = C_2 * S_3 * S_5 - (R_2 * X + C_{10} + C_1 - C_6 * S_5) * S_4; \quad (4)$$

$$S'_5 = R_1 * X * S_2 + X * S_3 + R_2 * X * S_4 + R_3 * X * S_6 - (C_6 + C_7 + C_1 - C_6 * S_5) * S_5; \quad (5)$$

$$S'_6 = C_7 * S_5 - (R_3 * X + C_{11} + C_1 - C_6 * S_5) * S_6; \quad (6)$$

$$X'_7 = X * (-P) * S_5; \quad (7)$$

neste sistema os compartimentos são expressos como proporção da população, sendo uma modificação do sistema apresentado no quadro 4.

¹ Os símbolos utilizados são os mesmos dos quadros 1 e 2, e:

X - taxa de adoecimento endógeno, sendo $X_0=0,01$

R₁- razão de densidade de incidência entre os infectados recentes e antigos

R₂- razão de densidade de incidência entre os reinfectados e infectados antigos

R₃- razão de densidade de incidência entre os curados e os infectados antigos

P - parâmetro de queda da taxa de adoecimento endógeno

Parâmetros utilizados										
C ₁	C ₂	R ₁	P	R ₂	C ₆	C ₇	R ₃	C ₉	C ₁₀	C ₁₁
0.03	10	7.5	0.15	3.75	0.25	0.25	9.75	0.94	0.97	0.15