Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Avaliação de novas estratégias vacinais contra a
coqueluche no município de São Paulo**

Angela Carvalho Freitas

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Saúde Pública para
obtenção do título de Mestre em Saúde
Pública.

Área de concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Júlio César Rodrigues
Pereira

São Paulo
2008

Avaliação de novas estratégias vacinais contra a coqueluche no município de São Paulo

Angela Carvalho Freitas

**Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Saúde Pública da
Faculdade de Saúde Pública da
Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Saúde
Pública.**

Área de concentração: Epidemiologia

**Orientador: Prof. Dr. Júlio César
Rodrigues Pereira**

São Paulo

2008

É expressamente proibida a comercialização deste documento tanto na sua forma impressa como eletrônica. A reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

Agradecimentos

Agradeço aos amigos e mestres Júlio César Rodrigues Pereira e Valdir Okano pelas inestimáveis ajudas durante a realização de todo o trabalho.

À minha família, Maurício, Cassiano, Mará, Freitas e tia Sílvia, muito obrigada por toda a ajuda, dicas e suporte em cada momento desta jornada.

Aos amigos, obrigada pela ajuda e pelas risadas durante o trabalho ou na hora da descontração.

Obrigada a todos que, direta ou indiretamente, participaram para que este trabalho fosse concluído com êxito.

Agradeço à Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, à Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo e à *International Society for Infectious Diseases* (ISID) pelo auxílio financeiro para o desenvolvimento deste projeto.

*Uma parte de mim
é todo mundo:
outra parte é ninguém:
fundo sem fundo.*

*Uma parte de mim
é multidão:
outra parte estranheza
e solidão.*

***Uma parte de mim
pesa, pondera:
outra parte
delira.***

*Uma parte de mim
é permanente:
outra parte
se sabe de repente.*

*Uma parte de mim
é só vertigem:
outra parte,
linguagem.*

*Traduzir-se uma parte
na outra parte
-que é uma questão
de vida ou morte-
será arte?*

**FERREIRA GULLAR
TRADUZIR-SE**

Freitas AC. Avaliação de novas estratégias vacinais contra coqueluche no município de São Paulo [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2008.

RESUMO

Introdução: A coqueluche é caracterizada por tosse paroxística, pode levar menores de um ano de idade ao óbito, deixar seqüelas e exacerbar quadros respiratórios crônicos. A imunidade após a doença ou vacina não é para toda a vida. Nos países desenvolvidos, apesar de altas coberturas vacinais e do controle da doença entre as décadas de 50 e 80, desde o final dos anos 80 é observado o aumento dos casos em adolescentes, adultos e lactentes, sendo indicado o reforço vacinal para adolescentes e adultos. No Brasil a doença aparenta estar sob controle, mas há um estudo teórico que demonstra a possibilidade de aumento dos casos. **Objetivo:** Avaliar novas estratégias de reforço vacinal contra a coqueluche no município de São Paulo. **Metodologia:** Desenvolvimento de um modelo matemático determinístico, dinâmico e dependente da idade dos indivíduos. Simulações com o esquema vacinal atual e: (i) novo reforço aos 12 anos com coberturas vacinais de 10%, 35%, 45% e 70%; (ii) reforços aos 12 anos e aos 20 anos de idade, com 35% e 70% de cobertura, respectivamente. Introdução de contato heterogêneo da população com o uso de uma matriz de contato. Fontes dos dados: Banco de dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS), Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado

da Saúde de São Paulo e a literatura nacional e internacional. Uso dos programas Berkeley Madonna[®] para resolução das equações diferenciais e Microsoft Excel[®] para o cálculo da matriz de contato e das forças de infecção. Realização de teste de sensibilidade do modelo. **Resultados:** A vacinação com cobertura de 10% aos 12 anos de idade reduziu os casos entre os próprios adolescentes (10 a 19 anos); com cobertura de 35%, 45% e 70% reduziu os casos em 59%, 65% e 73%, respectivamente; a vacinação em conjunto aos 12 anos com cobertura de 35% e aos 20 anos com cobertura de 70% reduziu 62% dos casos. **Conclusões:** Há benefício ao vacinar os adolescentes, inclusive com baixa cobertura vacinal, portanto tal estratégia demonstra-se promissora para o controle da coqueluche. Não houve ganho ao acrescentar apenas um reforço para os adultos (20 anos). Os resultados são concordantes com o que há na literatura e permitiram um primeiro panorama para auxiliar na abordagem do problema. Estudos com diferentes estratégias de vacinação de adultos e estudos de custo-benefício são recomendados.

Descritores: coqueluche; vacina contra coqueluche; adolescentes, adultos; modelos teóricos.

Freitas AC. Avaliação de novas estratégias vacinais contra coqueluche no município de São Paulo. / Whooping cough – theoretical evaluation of new vaccination strategies in São Paulo – Brazil [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2008.

ABSTRACT

Background: Whooping cough is a respiratory tract infection caused by *Bordetella pertussis* and characterized by paroxysmal cough that usually causes complications for infants, including death, and for people with chronic respiratory diseases. Immunity against pertussis after infection or vaccination is not everlasting. Despite of high childhood immunization coverage and the disease control from the 50's to 80's, since late 80's developed countries notified high levels of pertussis in adolescents and adults. This reappearance has not being detected in Brazil yet, but at least one formal study has demonstrated the possibility of this change in the next years. **Objective:** Evaluating new pertussis vaccine's booster for adolescents and adults in São Paulo city. **Methods:** Development of a deterministic, compartmental and age-dependent model accounting for immunity waning. The data was retrieved from literature, Surveillance Center of the State of São Paulo (CVE), and the Brazilian national health data system (DATASUS). Data manipulation used Berkeley Madonna® and Microsoft Excel®. Vaccination strategies included the current vaccination scheme, plus (i) 10%, 35%, 45% or 70% vaccine coverage for those at the age of 12 and (ii) both 35% and

70% vaccine coverage at the ages 12 and 20, respectively. The Who Acquire Infection from Whom (WAIFW) matrices' method was used to assume age related transmission rates. Sensitivity analysis was performed. **Results:** Booster vaccination for 12 years youths, at 10% coverage, yields disease reduction only among adolescents (10 to 19 years); coverage up to 35% yields disease reduction for all ages; at 35%, 45% and 70% coverage, the reduction achieves 59%, 65% and 73%. Booster vaccination at 12 and 20 years, with coverage at 35% and 70% respectively, yields 62% cases reduction. **Discussion:** Results suggest that adolescent's vaccine booster could reduce pertussis occurrence for all ages, including infants, as also demonstrated by other authors. In contrast, only one vaccine booster for adults (20 years) achieves insignificant results. In conclusion, we have been able to demonstrate that, in São Paulo, the adolescent vaccine booster strategy is a promising police to further reduce whooping cough occurrence. However, cost effective analysis and other adults' vaccination strategies are recommended.

Descriptors: whooping cough; pertussis vaccine; adolescent; adult; models, theoretical.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	18
1.1. A COQUELUCHE NO MUNDO E NO BRASIL.....	18
1.2. ASPECTOS CLÍNICOS DA COQUELUCHE	22
1.3. VACINAS CONTRA COQUELUCHE.....	26
1.4. MODELAGEM MATEMÁTICA.....	30
2. JUSTIFICATIVA	36
3. OBJETIVOS	38
3.1. OBJETIVO GERAL.....	38
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	38
4. METODOLOGIA.....	39
4.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO	39
4.2. COMPONENTES DO MODELO.....	43
4.2.1. Variáveis.....	43
4.2.2. Parâmetros	44
4.3. FONTE DOS DADOS	58
4.4. VALIDAÇÃO DO MODELO	58
4.5. SIMULAÇÃO.....	59
4.5.1. Programas Computacionais	59
4.5.2. Desenvolvimento	59
4.6. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	63
4.7. CONSIDERAÇÕES SOBRE ÉTICA EM PESQUISA.....	64
5. RESULTADOS	65
5.1. O MODELO	65
5.2. NOVOS REFORÇOS VACINAIS.....	68
5.2.1. Simulação 1 - 10% de cobertura vacinal aos 12 anos.....	68
5.2.2. Simulação 2 - 35% de cobertura vacinal aos 12 anos.....	69
5.2.3. Simulação 3 - 45% de cobertura vacinal aos 12 anos.....	72
5.2.4. Simulação 4 – 70% de cobertura vacinal aos 12 anos	72

5.2.5. Simulação 5 – 35% de cobertura vacinal aos 12 anos em conjunto com 70% de cobertura vacinal aos 20 anos.....	73
5.3. Sensibilidade do Modelo.....	78
6. DISCUSSÃO.....	82
7. CONCLUSÃO.....	86
8. REFERÊNCIAS	88
ANEXOS.....	93
CURRÍCULO LATTES – Autor	100
CURRÍCULO LATTES – Orientador	101

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - MODELO DETERMINÍSTICO COMPARTIMENTAL PARA REPRESENTAÇÃO DA HISTÓRIA NATURAL DA COQUELUCHE NA POPULAÇÃO E A ESTRATÉGIA DE CONTROLE COM A VACINAÇÃO.....	40
FIGURA 2 - SISTEMA DE EQUAÇÕES DIFERENCIAIS QUE REPRESENTA O MODELO COMPARTIMENTAL PARA A COQUELUCHE	41
FIGURA 3 - EQUAÇÃO DA FORÇA DE INFECÇÃO POR FAIXA ETÁRIA ($\lambda(A) = \lambda_i$)	42
FIGURA 4 - ORGANOGrama SEGUIDO PARA O CÁLCULO DAS FORÇAS DE INFECÇÃO POR FAIXA ETÁRIA (λ_i) PARA SÃO PAULO	48
FIGURA 5 - ESTRUTURA DA MATRIZ DE CONTATO (MATRIZ WAIFW) PARA TRANSMISSÃO DA COQUELUCHE EM RIBEIRÃO PRETO E SÃO PAULO	51
FIGURA 6 - ORGANOGrama DOS PASSOS PARA O CÁLCULO DOS NOVOS VALORES DAS FORÇAS DE INFECÇÃO (λ_i) E DO NÚMERO DE INFECTADOS (I_j) APÓS INTRODUÇÃO DOS REFORÇOS VACINAIS EM ADOLESCENTES E ADULTOS.....	61
FIGURA 7 - ORGANOGrama PARA EXPLICAR O FATOR DE CORREÇÃO (FC) DO NÚMERO DE INFECTADOS (I_j) DURANTE A SIMULAÇÃO DO MODELO	62
FIGURA 8 - MATRIZ WAIFW COM OS VALORES* UTILIZADOS NA INSERÇÃO DO CONTATO HETEROGÊNEO	68
FIGURA 9 (ANEXA) - EQUAÇÕES UTILIZADAS NO PRIMEIRO PASSO ITERATIVO DA SIMULAÇÃO 1: 10% DE COBERTURA VACINAL AOS 12 ANOS DE IDADE.....	95
FIGURA 10 (ANEXA) - EQUAÇÕES UTILIZADAS NO PRIMEIRO PASSO ITERATIVO DA SIMULAÇÃO 2: 35% DE COBERTURA VACINAL AOS 12 ANOS DE IDADE.....	96
FIGURA 11 (ANEXA) - EQUAÇÕES UTILIZADAS NO PRIMEIRO PASSO ITERATIVO DA SIMULAÇÃO 3: 45% DE COBERTURA VACINAL AOS 12 ANOS DE IDADE.....	97
FIGURA 12 (ANEXA) - EQUAÇÕES UTILIZADAS NO PRIMEIRO PASSO ITERATIVO DA SIMULAÇÃO 4: 70% DE COBERTURA VACINAL AOS 12 ANOS DE IDADE.....	98
FIGURA 13 (ANEXA) - EQUAÇÕES UTILIZADAS NO PRIMEIRO PASSO ITERATIVO DA SIMULAÇÃO 5: 35% DE COBERTURA VACINAL AOS 12 ANOS EM CONJUNTO COM 75% DE COBERTURA VACINAL AOS 20 ANOS DE IDADE.	99

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CASOS DE COQUELUCHE, POR FAIXA ETÁRIA, NO MUNICÍPIO DE RIBEIRÃO PRETO EM 2005 E PROPORÇÃO DE CASOS POR FAIXA ETÁRIA, PADRONIZADOS PELA FAIXA ETÁRIA DOS MENORES DE 1 ANO DE IDADE.	47
TABELA 2 - VALORES DAS FORÇAS DE INFECÇÃO (λ_i) PADRONIZADAS, POR FAIXAS ETÁRIAS.....	47
TABELA 3 - VALORES DOS ELEMENTOS DA MATRIZ DE CONTATO REPRESENTADA NA FIGURA 2, CALCULADOS COM AS FORÇAS DE INFECÇÃO PADRONIZADAS*.	52
TABELA 4 - PROVÁVEL NÚMERO DE CASOS DE COQUELUCHE (I_j)*, POR FAIXA ETÁRIA, COM AS FORÇAS DE INFECÇÃO ATUAL (λ_i) E SEM VACINAÇÕES, MUNICÍPIO DE SÃO PAULO.....	53
TABELA 5 - PERÍODOS DE TRANSMISSIBILIDADE MÍNIMO, MÁXIMO E MÉDIO DA COQUELUCHE E VALORES DO GAMA, DE ACORDO COM A IDADE DOS INDIVÍDUOS.	53
TABELA 6 - PERÍODO MÉDIO DE IMUNIDADE APÓS DOENÇA OU VACINAÇÃO E RESPECTIVOS VALORES DOS PARÂMETROS ALFA1 E ALFA2.....	54
TABELA 7 - LETALIDADE, POR MÊS, PELA COQUELUCHE EM MENORES E MAIORES DE 1 ANO DE IDADE.....	55
TABELA 8 - MORTALIDADE* MÉDIA ENTRE OS ANOS DE 2000 A 2004, POR FAIXAS ETÁRIAS, MUNICÍPIO DE SÃO PAULO.	56
TABELA 9 - COBERTURA VACINAL, EFICÁCIA DA VACINA E CÁLCULO DA VACINAÇÃO EFETIVA DE PV1 E PV2 UTILIZADOS NO ESQUEMA ATUAL DE VACINAÇÃO (2, 4 E 6 MESES, 15 MESES E 4 ANOS), NO REFORÇO AOS 12 ANOS E AOS 12 E 20 ANOS.	57
TABELA 10 - VALORES DOS FATORES DE CORREÇÃO (FC), POR FAIXA ETÁRIA.....	63
TABELA 11 - NÚMERO MÉDIO DE CASOS-ANO DE COQUELUCHE NOTIFICADOS E NÚMERO PREVISTO DE INFECTADOS, POR FAIXA ETÁRIA, MUNICÍPIO DE RIBEIRÃO PRETO.....	65

TABELA 12 - ATUAL NÚMERO PREVISTO DE INFECTADOS-ANO POR COQUELUCHE, E EFEITO ESTIMADO DA VACINA ATUAL* (PORCENTUAL DE REDUÇÃO DE CASOS), POR FAIXA ETÁRIA, MUNICÍPIO DE SÃO PAULO.	66
TABELA 13 - PORCENTUAL DE REDUÇÃO DOS CASOS APÓS INTRODUÇÃO DE VACINA* AOS 12 ANOS DE IDADE COM COBERTURA VACINAL DE 10%.....	69
TABELA 14 - PORCENTUAL DE REDUÇÃO DOS CASOS APÓS INTRODUÇÃO DE VACINA* AOS 12 ANOS DE IDADE COM COBERTURA VACINAL DE 35%.....	69
TABELA 15 - PORCENTUAL DE REDUÇÃO DOS CASOS APÓS INTRODUÇÃO DE VACINA* AOS 12 ANOS DE IDADE COM COBERTURA VACINAL DE 45%.....	72
TABELA 16 - PORCENTUAL DE REDUÇÃO DOS CASOS APÓS INTRODUÇÃO DE VACINA* AOS 12 ANOS DE IDADE COM COBERTURA VACINAL DE 70%.....	73
TABELA 17 - PORCENTUAL DE REDUÇÃO DOS CASOS APÓS INTRODUÇÃO DE VACINA* AOS 12 E 20 ANOS, COM COBERTURA VACINAL RESPECTIVA DE 35% E 70%. 73	
TABELA 18 - REDUÇÃO PORCENTUAL PREVISTA PARA OS CASOS DE COQUELUCHE DO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO, POR FAIXA ETÁRIA, DE ACORDO COM A COBERTURA VACINAL ADOTADA*.	74
TABELA 19 - FORÇAS DE INFECÇÃO (λ_i) NÃO-PADRONIZADAS E PADRONIZADAS, POR FAIXA ETÁRIA.....	78
TABELA 20 - VALORES DOS ELEMENTOS DA MATRIZ WAIFW (BETAS) NÃO-PADRONIZADOS E PADRONIZADOS, CALCULADOS COM SUAS RESPECTIVAS FORÇAS DE INFECÇÃO (λ_i), POR FAIXA ETÁRIA.	79
TABELA 21 - REDUÇÃO PORCENTUAL PREVISTA PARA OS CASOS DE COQUELUCHE DO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO, COM USO DAS FORÇAS DE INFECÇÃO NÃO-PADRONIZADAS, POR FAIXA ETÁRIA, DE ACORDO COM A COBERTURA VACINAL ADOTADA*.....	80
TABELA 22 - TABELA SÍNTESE DA REDUÇÃO PORCENTUAL PREVISTA PARA OS CASOS DE COQUELUCHE DO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO, COM FORÇAS DE INFECÇÃO PADRONIZADAS* E NÃO-PADRONIZADAS, POR FAIXA ETÁRIA, DE ACORDO COM A COBERTURA VACINAL ADOTADA.....	81

TABELA 23 (ANEXA) - COQUELUCHE: DISTRIBUIÇÃO DE CASOS CONFIRMADOS, ÓBITOS, COEFICIENTE DE INCIDÊNCIA E LETALIDADE, SEGUNDO ANO DE INÍCIO DE SINTOMAS E FAIXA ETÁRIA, ESTADO DE SÃO PAULO, 2000 A 2007.....	94
--	----

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - NÚMERO DE SUSCETÍVEIS PRIMÁRIOS (Sp), SUSCETÍVEIS SECUNDÁRIOS (Ss) E NÚMERO ACUMULADO DE INFECTADOS (I TOTAL) PELA COQUELUCHE, POR IDADE (MESES), COM ESQUEMA ATUAL DE VACINAÇÃO PRECONIZADO PELO PNI, MUNICÍPIO DE RIBEIRÃO PRETO.....	67
GRÁFICO 2 - NÚMERO DE SUSCETÍVEIS PRIMÁRIOS (Sp), SUSCETÍVEIS SECUNDÁRIOS (Ss) E NÚMERO ACUMULADO DE INFECTADOS (I TOTAL) PELA COQUELUCHE, POR IDADE (MESES), APÓS INTRODUÇÃO DE REFORÇO VACINAL AOS 12 ANOS COM COBERTURA DE 10%.....	70
GRÁFICO 3 - NÚMERO DE SUSCETÍVEIS PRIMÁRIOS (Sp), SUSCETÍVEIS SECUNDÁRIOS (Ss) E NÚMERO ACUMULADO DE INFECTADOS (I TOTAL) PELA COQUELUCHE, POR IDADE (MESES), APÓS INTRODUÇÃO DE REFORÇO VACINAL AOS 12 ANOS, COM COBERTURA DE 35%.....	71
GRÁFICO 4 - NÚMERO DE SUSCETÍVEIS PRIMÁRIOS (Sp), SUSCETÍVEIS SECUNDÁRIOS (Ss) E NÚMERO ACUMULADO DE INFECTADOS (I TOTAL) PELA COQUELUCHE, POR IDADE (MESES), APÓS INTRODUÇÃO DE REFORÇO VACINAL AOS 12 ANOS, COM COBERTURA DE 45%.....	75
GRÁFICO 5 - NÚMERO DE SUSCETÍVEIS PRIMÁRIOS (Sp), SUSCETÍVEIS SECUNDÁRIOS (Ss) E NÚMERO ACUMULADO DE INFECTADOS (I TOTAL) PELA COQUELUCHE, POR IDADE (MESES), APÓS INTRODUÇÃO DE REFORÇO VACINAL AOS 12 ANOS, COM COBERTURA DE 70%.....	76
GRÁFICO 6 - NÚMERO DE SUSCETÍVEIS PRIMÁRIOS (Sp), SUSCETÍVEIS SECUNDÁRIOS (Ss) E NÚMERO ACUMULADO DE INFECTADOS (I TOTAL) PELA COQUELUCHE, POR IDADE (MESES), COM INTRODUÇÃO DE REFORÇO VACINAL AOS 12 E 20 ANOS, E COBERTURA VACINAL RESPECTIVA DE 35% E 70%.....	77

SIGLAS UTILIZADAS

ACIP – *Advisory Committee on Immunization Practices*

AIDS – Síndrome da imunodeficiência adquirida

Alfa 1 (α_1) – 1/tempo de imunidade após doença

Alfa 2 (α_2) – 1/tempo de imunidade após vacina

APERT – *Adult Pertussis trial*

API – Sistema de Avaliação do Programa de Imunizações

Beta(ij), β_{ij} – Parâmetro de transmissão efetiva da doença para a faixa etária (i) devido o contato com a faixa etária (j)

CVE – Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde da São Paulo

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DATASUS – Banco de dados do Sistema Único de Saúde

DPT – Vacina de células inteiras contra difteria, tétano e coqueluche

DPT-Hib – Vacina de células inteiras contra difteria, tétano, coqueluche e *Haemophilus influenza* tipo B

DTPa – Vacina acelular contra difteria, tétano e coqueluche

dTpa – Vacina acelular contra difteria, tétano e coqueluche, para maiores de 7 anos de idade

Estratégia *cocoon* – Vacinação de familiares de recém-nascidos contra coqueluche

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *Food and Drug Administration* (EUA)

Gama (γ) – 1/período médio de transmissibilidade

GPI – *Global Pertussis Initiative*

I – Infectado

IC – Intervalo de confiança

I_j – Número de infectados na faixa etária j

I_{jc} – Número corrigido de infectados na faixa etária j

IAL – Instituto Adolfo Lutz

Lambda (λ) – Força de infecção

Lambda(a), $\lambda(a)$ – Força de infecção na faixa etária a = λ_i

Lambda(i), λ_i – Força de infecção na faixa etária i = $\lambda(a)$

MS – Ministério da Saúde

MS/SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde

OMS – Organização Mundial da Saúde

PAHO – *Pan American Health Organization*

PCR – Reação em Cadeia de Polimerase

PNI – Programa Nacional de Imunizações

pv1 - Vacinação efetiva dos suscetíveis primários

pv2 - Vacinação efetiva dos suscetíveis secundários

R – Resistente após doença

SIR – Suscetíveis, Infectados, Recuperados

Sp – Suscetíveis primários

Ss – Suscetíveis secundários

V – Resistente após vacina

WAIFW – *Who Acquire Infection From Whom*

μ – Mortalidade

μ_d – Letalidade da doença

1. INTRODUÇÃO

1.1. A COQUELUCHE NO MUNDO E NO BRASIL

A coqueluche, também conhecida como “tosse comprida”, continua a ser uma importante causa de morbimortalidade mundial. No ano de 2006 foram notificados à Organização Mundial de Saúde (OMS) 1.115.924 casos (OMS, 2007), com estimativa de ocorrência anual entre 20 e 40 milhões de casos em todo mundo, com cerca de 200 a 400 mil óbitos, sendo 90% em países em desenvolvimento (PAHO, 2005). No século XX, entre 1950 e 1960, houve o início da vacinação contra coqueluche em larga escala nos países desenvolvidos, com o uso da vacina tríplice bacteriana (DPT). Essa estratégia foi seguida da redução maior que 90% na incidência e na mortalidade pela coqueluche nesses países (OMS, 2005). O Programa Expandido de Imunização da OMS incorporou a DPT em 1974 e ao final da década de 1980 aproximadamente 80% das crianças do mundo receberam a vacina (OMS, 2005), percentual de cobertura vacinal que é mantido até hoje (OMS, 2007).

Apesar da alta eficácia da vacina para prevenir a doença clínica, seu impacto é limitado para a diminuição da circulação da bactéria *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*), mesmo em países com altas coberturas vacinais (OMS, 2005). A partir do início dos anos 90 houve uma mudança no perfil epidemiológico da doença nos países desenvolvidos com alta taxa de cobertura vacinal, que passaram a apresentar surtos epidêmicos da doença

e aumento de incidência de coqueluche em adolescentes e adultos (GURIS e col., 1999; LUZ e col., 2003; OMS, 2005; PLOTKIN, 2005). Em diversos países europeus (Finlândia, Alemanha, França), assim como na Austrália, no Canadá, no Japão e nos Estados Unidos da América (EUA), esse aumento foi acompanhado de aumento na incidência da doença nos lactentes (GURIS e col., 1999; WHARTON, 2004; OMS, 2005), grupo que apresenta maior morbimortalidade secundária à coqueluche.

Em consequência dessa alteração no perfil epidemiológico da doença, em 2001 foi designado um grupo de especialistas, denominado *Global Pertussis Initiative* (GPI), para avaliar as possíveis causas e implicações dessa mudança e então sugerir estratégias prioritárias para o controle da coqueluche (PLOTKIN, 2005; FORSYTH e col., 2007). O grupo é composto em sua maioria por representantes dos EUA e da Europa e, como representação internacional, há um representante da Austrália, um do Japão, um da Argentina e um do Brasil (PLOTKIN, 2005).

Entre as possíveis causas para explicar o aparente ressurgimento da coqueluche em populações universalmente imunizadas incluem-se: perda progressiva da imunidade induzida pelas vacinas; melhor reconhecimento da doença pelos médicos, vacinas com potência diminuída; possíveis mudanças genéticas na *Bordetella pertussis*; melhoria dos serviços de vigilância epidemiológica; e, disponibilidade de melhores testes diagnósticos (DE CARVALHO e PEREIRA, 2006; LUZ e col., 2003). Acredita-se que essas hipóteses não sejam excludentes, assim como estudos recentes da genética da *Bordetella pertussis* em diferentes países da Europa, Japão,

Canadá e EUA (FORSYTH e col., 2007; ELOMAA e col., 2007; HAN E COL., 2008), apesar de demonstrarem algumas modificações no perfil genético das cepas circulantes, destacam que essas modificações não parecem ser determinantes para o aumento da incidência da coqueluche.

No Brasil, segundo a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (MS/SVS), em 1980 foram notificados 45.749 mil casos de coqueluche (excluindo o Estado de São Paulo, do qual não há dados disponíveis), com coeficiente de incidência maior que 30 por 100.000 habitantes. No início da década de 80 houve a introdução da vacina tríplice bacteriana (DTP), contra difteria, tétano e coqueluche, pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) Brasileiro (MS, 2003) e como repercussão observou-se queda no número de casos, atingindo 26.298 casos em 1983. Desde 1996, são notificados menos de 2000 casos anuais (incluindo os casos do Estado de São Paulo), com coeficiente de incidência de 1 por 100.000 habitantes (MS/SVS, 2007).

No ano 2000, com o objetivo de melhorar a vigilância epidemiológica da coqueluche, o MS/SVS iniciou a implantação de unidades de vigilância sentinela da coqueluche, cujo principal objetivo é a triagem adequada dos casos através de uma definição de caso única para todo o país (universal) e da confirmação laboratorial precoce (CVE, 2001; MS/SVS, 2007). O estado de São Paulo iniciou a atividade dessas unidades no ano de 2001 e em 2005 contava com 23 unidades sentinelas (CVE, 2001; PELLINI e col., 2005).

Os dados brasileiros oficiais não demonstram aumento na incidência da coqueluche no país, sendo mantida maior nos menores de 1 ano e

decrecendo com o aumento da idade (LUZ e col., 2003; MS/SVS, 2007). No entanto, há estudos brasileiros que demonstram o aumento do número de casos da doença entre 2003 e 2005 em Recife, Ribeirão Preto e Porto Alegre (PELLINI e col., 2005; BAPTISTA e col., 2007; TREVIZAN e COUTINHO, 2008). Nesses estudos, em contraste com a literatura internacional, o maior número de casos permanece entre os menores de 1 ano, com incidência decrescente de acordo com a faixa etária. É importante salientar que esse aumento do número de casos foi em seqüência à maior sensibilização da vigilância epidemiológica por ocorrência de surtos epidêmicos da doença (PELLINI e col., 2005; TREVIZAN e COUTINHO, 2008) ou por busca ativa de casos por motivo de pesquisa científica (BAPTISTA e col., 2007).

No estado de São Paulo, o coeficiente de incidência da coqueluche por faixa etária (casos/100.000 indivíduos na faixa etária correspondente-ano), no período de 2000 a 2007 (Anexo - tabela 23) é maior entre os lactentes (menores de 1 ano), variando de 7,43/100.000 em 2002 a 16,60/100.000 em 2005 (ano de surto epidêmico), com tendência de aumento da notificação de casos desde 2003; as crianças entre 1 e 4 anos apresentam o segundo maior coeficiente de incidência, variando de 0,2/100.000 a 0,3/100.000 durante todo o período; as outras faixas etárias apresentaram um discreto aumento em seus coeficientes principalmente em 2001, 2005 e 2007 (CVE, 2008). Tais dados são compatíveis com a tendência cíclica da doença, a qual apresenta picos epidêmicos a cada três ou quatro anos, mesmo em região com alta cobertura vacinal (EDWARDS e DECKER, 2004). Não há,

portanto, uma tendência explícita de aumento do número de casos da doença no Estado, tanto geral quanto nas faixas etárias mais avançadas. Considerando-se que o sistema de vigilância sentinela da coqueluche ainda não funciona em seu potencial máximo em todas as localidades do estado de São Paulo, incluindo o município de São Paulo, podemos esperar o aumento do número de notificações, mesmo sem o real aumento no número de casos.

1.2. ASPECTOS CLÍNICOS DA COQUELUCHE

A coqueluche é uma doença aguda do trato respiratório, de alta contagiosidade, causada pela *Bordetella pertussis*, um cocobacilo Gram-negativo aeróbio. É caracterizada por tosse paroxística de intensidade variável e com duração de várias semanas (CARVALHO e HIDALGO, 2002; EDWARDS e DECKER, 2004). A doença pode evoluir com complicações, levando ao óbito principalmente crianças menores de 1 ano de idade (CARVALHO e HIDALGO, 2002; TOZZI e col., 2005).

A doença é endêmica, ocorrendo em picos epidêmicos a cada três ou quatro anos, independentemente da cobertura vacinal da população, sugerindo que o microorganismo tem circulação contínua entre os indivíduos (EDWARDS e DECKER, 2004).

O ser humano é o único reservatório conhecido dessa bactéria (CARVALHO e HIDALGO, 2002). A transmissão ocorre através do contato direto com material de nasofaringe de pessoas infectadas. O contato indireto

é incomum, pois o agente sobrevive pouco tempo fora do hospedeiro. A transmissibilidade é alta em ambiente familiar, acometendo até 90% dos familiares suscetíveis, e variando entre os escolares de 50 a 80% (VON KONIG e col., 1995; CARVALHO e HIDALGO, 2002; EDWARDS e DECKER, 2004; OMS, 2005). A incidência da doença é maior quanto maior a densidade demográfica e pior o nível socioeconômico da população (CARVALHO e HIDALGO, 2002; EDWARDS e DECKER, 2004; OMS, 2005).

A apresentação clínica típica da doença é dividida em quatro períodos: incubação, fase catarral, fase de tosse paroxística e convalescença. O período de incubação tem duração aproximada de seis a 10 dias. O período de maior transmissibilidade da doença é a fase catarral, que possui duração aproximada de duas semanas. Nesse período dificilmente suspeita-se do diagnóstico, pois o quadro clínico é de uma infecção inespecífica das vias aéreas superiores. O período de tosse paroxística, após a fase catarral, tem duração de aproximadamente três a seis semanas e é caracterizado por aumento da frequência e intensidade dos episódios da tosse, guinchos respiratórios, vômitos pós-tosse e cianose, com ausência de febre ou com febre baixa (EDWARDS e DECKER, 2004; TOZZI e col., 2005). A fase convalescente tem duração de meses, podendo haver novos ataques de tosse paroxística, desencadeados pelo frio e/ou por irritantes das vias aéreas superiores (CARVALHO e HIDALGO, 2002; TOZZI e col., 2005). Quanto menor a idade, pior o quadro clínico e maior a chance de complicações como pneumonias, sinusites, otites, seqüelas neurológicas secundárias à anoxia, deficiências nutricionais e óbito (CARVALHO e

HIDALGO, 2002; EDWARDS e DECKER, 2004; TOZZI e col., 2005). As crianças menores de 6 meses são especialmente vulneráveis e o desenvolvimento de apresentação clínica atípica é comum, podendo apresentar apenas pausas inspiratórias, cianose e bradicardia, o que dificulta o diagnóstico e propicia seqüelas e complicações (DE CARVALHO e PEREIRA, 2006; TOZZI e col., 2005; HEWLETT e EDWARDS., 2005; ACIP, 2006a). Os adolescentes e adultos podem apresentar os três estágios da doença, no entanto o quadro clínico mais comum é apenas de tosse intensa, por tempo prolongado, exacerbada por irritantes das vias aéreas (CARVALHO e HIDALGO, 2002; TOZZI e col., 2005; HEWLETT e EDWARDS, 2005).

A suspeita diagnóstica de coqueluche é realizada principalmente a partir do quadro clínico compatível com a doença. No Brasil adota-se como caso suspeito de coqueluche toda pessoa que, sem outra causa aparente e independentemente do estado vacinal e da idade, apresente tosse seca há pelo menos duas semanas, acompanhada de pelo menos uma das seguintes manifestações: tosse paroxística, guincho inspiratório ou vômito pós-tosse (CVE, 2001).

A confirmação diagnóstica, no entanto, deve ser realizada por exames laboratoriais que detectem a presença da infecção pela *Bordetella pertussis* (cultura de secreção orofaríngea com isolamento da bactéria; técnicas de detecção do DNA da bactéria por reação em cadeia de polimerase [PCR]; ou exames sorológicos de detecção de anticorpos), pois apesar de a *Bordetella pertussis* ser a principal responsável pela apresentação clínica mais grave

da doença, outros agentes infecciosos como a *Bordetella parapertussis* podem ser responsáveis por um quadro clínico semelhante ao da coqueluche, conhecido genericamente como “síndrome coqueluchóide” (OMS, 2005; TOZZI e col., 2005; PELLINI e col., 2005; CVE, 2001).

O teste-padrão para a confirmação diagnóstica é a cultura do agente etiológico, cujo material deve ter sido coletado adequadamente e enviado em meio de Regan-Lowe o mais breve possível para o laboratório (CVE, 2001; OMS, 2005; IAL, 2005). É de difícil realização na rotina laboratorial e dos serviços de saúde, dificultando a existência de dados fidedignos sobre a dimensão da epidemia de coqueluche no país (CVE, 2001). Os exames de PCR e sorológicos, apesar de serem técnicas aptas para melhorar o percentual de casos confirmados, não são padronizados e tampouco estão disponíveis para realização em larga escala (DE CARVALHO e PEREIRA, 2006; FORSYTH e col., 2007; HALPERIN, 2007). O FDA (*Food and Drug Administration* – EUA) está padronizando um teste de PCR em tempo real, para detecção da *Bordetella pertussis* e da *Bordetella parapertussis*. Esse teste, juntamente com a cultura, deve se tornar o teste reconhecido pela OMS para a confirmação diagnóstica da doença (FORSYTH e col., 2007).

A coqueluche é uma doença que não confere imunidade duradoura. VON KONIG e col. (1995) sugerem que a duração da imunidade contra o quadro clínico típico, após a infecção, seja de 20 anos. MILLER e GAY (1997) sugerem que esse período varie de 7 a 10 anos. Essas diferenças podem estar relacionadas aos diversos níveis de circulação da bactéria, aos diferentes sistemas de vigilância epidemiológica e às definições de caso

utilizadas (DE CARVALHO e PEREIRA, 2006; LUZ e col., 2003). Atualmente considera-se 12 anos como período médio de imunidade após a aquisição da doença e 8 anos como período médio de imunidade após a vacinação (DE CARVALHO e PEREIRA, 2006).

A transferência de anticorpos maternos para o feto existe, no entanto parece ser insuficiente para proteger o recém-nascido durante o período no qual ainda não recebeu seu esquema vacinal primário completo (MOOI e GREEFF, 2007).

1.3. VACINAS CONTRA COQUELUCHE

Em 1914 foi licenciada nos EUA a primeira vacina contra a coqueluche. Em 1948 o componente anticoqueluche foi associado aos componentes antitetânico e antidiftérico, o DPT, então liberada para o uso em crianças de até 7 anos de idade (EDWARDS e DECKER, 2004). Com o objetivo de diminuir os efeitos colaterais do componente anticoqueluche da DPT foram desenvolvidas, a partir do final da década de 1970, vacinas que associavam os componentes antitetânico e antidiftérico ao componente anticoqueluche acelular, conhecidas como DTPa. Os estudos de segurança das DTPa demonstram melhora dos efeitos adversos graves, mas também aumento dos efeitos adversos leves da vacina conforme aumenta a idade do indivíduo (EDWARDS e DECKER, 2004). No Brasil, a DTPa é indicada pelo programa oficial de vacinação apenas às crianças até 7 anos de idade, com fatores de risco específicos ou que apresentaram reação vacinal grave ao componente anticoqueluche da DPT (CVE, 2006).

Novas formulações da vacina tríplice bacteriana acelular, com menor quantidade dos componentes antidiftérico e antipertússis acelular, a dTpa, têm sido desenvolvidas para o uso em maiores de 7 anos de idade, visando à diminuição de efeitos adversos nesse grupo (EDWARDS e DECKER, 2004; OMS, 2005; DE CARVALHO e PEREIRA, 2006).

No Brasil, segundo o PNI (MS, 2003), a vacinação com a DPT tornou-se obrigatória para menores de 1 ano de idade (2, 4 e 6 meses de vida) em 1977, na década de 90 foram acrescentados um reforço aos 15 meses de idade e outro aos 5 ou 6 anos de idade, que atualmente ocorre entre 4 e 5 anos de idade. Em 1980 a cobertura vacinal em crianças menores de 1 ano era de 37% e, em 1995, nesta mesma faixa etária, a cobertura vacinal foi de 84%, alcançando 100% em 2000. No estado de São Paulo a vacinação rotineira com a DPT teve início em 1968, apresentando uma cobertura vacinal oportuna da terceira dose, isto é, no momento adequado aos 6 meses de vida, maior que 90% em 1978 e desde então essa cobertura se mantém (MS, 2003; CVE, 2007). A cobertura vacinal do primeiro reforço vacinal, aos 15 meses, atualmente é de 82,3%, e a do segundo reforço vacinal, aos 4, 5 ou 6 anos, é de 89,2% (CVE, 2007; DATASUS, 2007). A vacinação em maiores de 7 anos de idade não é prevista pelo PNI.

Quanto à eficácia vacinal, tanto a DTP quanto a DTPa possuem diversas formulações, que apresentam variações de eficácia (EDWARDS e DECKER, 2004). Há apenas um estudo (BAPTISTA e col., 2006) que avalia a eficácia da DPT utilizada pelo Programa Nacional de Imunizações brasileiro, produzida por laboratórios públicos nacionais. Esse estudo demonstra baixa

eficácia, próxima a 60% de redução de transmissibilidade, entre uma população de contatos familiares selecionada a partir de casos de coqueluche confirmados em crianças, o que, segundo FINE e col. (1988a) provavelmente subestima a eficácia da vacina. No entanto, após o início da vacinação universal das crianças, entre os anos de 1980 e 2005, houve queda maior que 95% no número absoluto de casos e de óbitos de coqueluche notificados ao Sistema de Vigilância Epidemiológica do país (MS/SVS, 2007). Há estudos com diferentes formulações da DPT que estimam a variabilidade de eficácia entre 74% a 98% e apenas estudos com a DPT Connaught produzida nos EUA encontraram baixa eficácia (menor que 50% em dois países europeus) (EDWARDS e DECKER, 2004). As vacinas acelulares DTPa também possuem boa eficácia, variando de 65% a 92%, a depender da formulação e da definição de caso utilizadas (EDWARDS e DECKER, 2004).

A imunidade conferida pela vacinação, apesar de efetiva, apresenta queda progressiva de proteção, com previsão de elevada proporção de suscetibilidade, aproximadamente seis a 12 anos após a vacinação, tanto para a vacina de células inteiras (DPT), quanto para a vacina acelular para crianças (DTPa) e para adultos (dTpa) (OMS, 2005; HEWLETT e EDWARDS, 2005).

A dTpa é uma vacina com bom perfil de segurança e eficácia estimada em 92% (IC de 95%: 32% - 99%) pelo protocolo clínico *Adult Pertussis trial* (APERT) (EDWARDS e DECKER, 2004; WARD e col., 2005). Um estudo já

demonstrou duração da imunidade por ao menos 5 anos após dose de reforço com essa nova formulação (EDELMAN e col., 2007).

Desde 2003, o Canadá indica uma dose de reforço vacinal com a dTpa para adolescentes e adultos. Diversos países da Europa e a Austrália já adotaram esta prática e no início do ano de 2006 ela também foi preconizada nos EUA (ACIP, 2006a).

A *Global Pertussis Initiative* (GPI) estimula fortemente a introdução da dTpa como dose de reforço em adolescentes e sugere a realização de estudos de custo-eficácia para o planejamento da melhor estratégia de introdução do reforço com a dTpa em cada país (FORSYTH e col., 2005).

Como o benefício populacional previsto com a vacinação contra coqueluche em adultos é controverso (VAN RIE e HETHCOTE, 2004; LEE e col., 2007; COUDEVILLE e col., 2008), estratégias de reforço vacinal para populações adultas específicas tiveram seus estudos recomendados (FORSYTH e col., 2007). Com o objetivo de diminuir a possibilidade de contato do agente infeccioso com o grupo populacional mais suscetível e com probabilidade de doença grave, as crianças menores de 1 ano, e utilizando o conceito de “imunidade de rebanho”, sugere-se que a vacinação em adultos seja focada principalmente em gestantes em terceiro trimestre, mães jovens, familiares e cuidadores (ACIP, 2006b; FORSYTH e col., 2007; MOOI e GREEFF, 2007).

1.4. MODELAGEM MATEMÁTICA

A importância da utilização de modelos matemáticos na epidemiologia teve início a partir do conhecimento das bactérias e dos vírus no início do século XIX, quando foi possível identificar as causas das doenças infecciosas e assim aplicar à epidemiologia modelos matemáticos mais próximos da realidade (COUTINHO, 2004). Em 1906, W. H. Hamer postulou que o desenvolvimento de uma epidemia depende da taxa de contato entre indivíduos suscetíveis e infecciosos, hoje conhecido como Princípio da Ação das Massas, que é o mais importante conceito da epidemiologia matemática (COUTINHO, 2004). Em 1908, Sir Ronald Ross, Prêmio Nobel em Medicina no ano de 1902 pela descoberta da forma de transmissão da malária, aperfeiçoou o modelo formulado por Hamer generalizando-o para tempo contínuo durante seus estudos sobre a dinâmica da malária. E, em 1927, W. O. Kermack e A. G. McKendrick desenvolveram o Princípio do Limiar, estabelecendo que a introdução de indivíduos infecciosos em uma comunidade somente desencadeia um surto epidêmico se a densidade de indivíduos suscetíveis estiver acima de um limiar crítico (ANDERSON e MAY, 1992; COUTINHO, 2004), teoria que fundamenta o conceito de “imunidade de rebanho” (FINE, 1975; FINE, 1993). Os Princípios da Ação das Massas e do Limiar constituem a base da epidemiologia matemática moderna (ANDERSON e MAY, 1992; FINE, 1993; COUTINHO, 2004).

A simulação de sistemas biológicos através da modelagem matemática é uma alternativa metodológica que consiste em entender e manipular com

propósito preditivo os principais mecanismos que regem tais sistemas (ANDERSON e MAY, 1992; MASSAD, 2004; ALVES e GAGLIARDI, 2006). Enquanto os modelos estatísticos têm como proposta a análise de risco, cujo objetivo principal é a estimativa das causas dos agravos, os modelos matemáticos têm como proposta principal avaliar estratégias de controle, tendo, portanto, necessidade de instrumentos preditivos (MASSAD, 2004).

O estudo teórico de um sistema real implica um processo gradual de abstração do sistema natural, objetivando a formulação conceitual do sistema. Muitas vezes uma pequena quantidade de detalhes biológicos pode ser suficiente para uma primeira aproximação sobre o comportamento do sistema, e o excesso de detalhes pode comprometer a solução do modelo (ANDERSON e MAY, 1992; MASSAD, 2004). O desenvolvimento e a análise do modelo permitem descrever formalmente um comportamento ou os dados gerados. Estes devem ser confrontados com a realidade empírica para obter-se informações sobre a qualidade do modelo adotado e da exatidão das hipóteses formuladas (ALVES e GAGLIARDI, 2006).

Modelos dinâmicos são aqueles que através de um conjunto de equações diferenciais produzem uma versão analítica de um fenômeno biológico, com o objetivo de representar tanto a estrutura, quanto a dinâmica de evolução do fenômeno. Modelos dinâmicos podem ser determinísticos ou estocásticos, sendo o último aquele que incorpora elementos probabilísticos para sua solução (MASSAD, 2004; ALVES e GAGLIARDI, 2006).

Os modelos determinísticos são adequados para situações nas quais conhecemos o processo a ser modelado com grande acurácia, ou àquelas

nas quais estamos lidando com populações suficientemente grandes. Nesses casos, dadas as condições iniciais e os valores dos parâmetros, toda a evolução das variáveis é determinada pela estrutura do modelo (MASSAD, 2004; ALVES e GAGLIARDI, 2006).

O modelo tipo SIR (suscetível, infectado, recuperado) é um dos modelos dinâmicos determinísticos mais comuns na literatura, pois permite a introdução dos principais conceitos do processo epidêmico de maneira simples, servindo de base para a formulação de desenhos e procedimentos nos estudos mais gerais em modelagem de epidemias. Segundo o modelo SIR, toda a população pode ser dividida em compartimentos nos quais a população se distribui de maneira diferente a cada tempo de evolução da doença. No tipo mais simples do modelo SIR há apenas três compartimentos diferentes, o dos suscetíveis (S), que são passíveis de contrair a infecção e adoecer; o dos infectados (I), cujos indivíduos contraíram a doença e podem transmiti-la; e o dos recuperados, removidos por morte ou imunes (R), pessoas que já ficaram doentes e se recuperaram, ou que adoeceram e morreram ou que adoeceram e ficaram permanentemente imunes. A este modelo básico pode-se acrescentar novos compartimentos, de acordo com a doença pesquisada e com a necessidade de representações mais complexas do sistema (ANDERSON e MAY, 1992; MASSAD, 2004; ALVES e GAGLIARDI, 2006). Para o desenvolvimento dinâmico do modelo é necessário que cada compartimento seja preenchido com uma população (n), baseada nos dados que melhor representam a população estudada e que sejam adotados parâmetros determinantes da velocidade de transição

da população de um compartimento para outro (ANDERSON e MAY, 1992; MASSAD, 2004).

A modelagem matemática tem sido utilizada na realização de estudos tanto para entender melhor a futura repercussão de diversas doenças e seus fatores determinantes, quanto para avaliar possíveis estratégias de controle. Estes estudos já forneceram e fornecem informações utilizadas por pesquisadores, conselhos de especialistas, pela OMS e governos de diferentes países para programar o controle de diversas doenças, como a rubéola, a coqueluche, a dengue, a *influenza*, a AIDS e as doenças emergentes (MASSAD e col., 1994; WHARTON, 2004; OMS, 2007; ACIP, 2006a, 2006b; CARO e col., 2005; BURATTINI e col., 2008; TENNENBAUM, 2008; COUTINHO e col., 2001; FINE e col., 1988b).

No Brasil, na década de 90, um exemplo da importância desta técnica foi a realização de um estudo para orientar a formulação da melhor estratégia de vacinação populacional contra a rubéola e a síndrome da rubéola congênita, que se mostravam um grave problema de saúde pública (MASSAD e col., 1994). A estratégia vacinal utilizada foi a que previu tanto a diminuição de casos de rubéola quanto os de rubéola congênita, ao proteger não só as crianças, mas também as mulheres em idade fértil. O benefício da adoção da estratégia proposta pôde ser comprovado pela análise dos casos posterior à sua implantação (MASSAD e col., 1995).

Diversos estudos sobre a epidemia de coqueluche e as estratégias de vacinação foram realizados nas últimas décadas por meio da metodologia de modelagem matemática. Em 1982, ANDERSON e MAY publicaram no

periódico científico *Science* um estudo que utilizou modelagem matemática determinística com dependência apenas da idade para avaliar a cobertura vacinal e a melhor idade de vacinação, com objetivo de eliminar a coqueluche e o sarampo da Inglaterra. A partir do final da década de 90, com o ressurgimento da coqueluche nos países desenvolvidos, alguns grupos iniciaram trabalhos com o objetivo de melhor planejar a vacinação em seus países, considerando novas estratégias de reforços vacinais (HETHCOTE, 1997, 1999; CODEÇO e LUZ, 2001).

Em publicação de 2004, HETHCOTE e col. sugerem que, para a Austrália, a melhor estratégia vacinal seja substituir o reforço da vacina contra coqueluche aos 18 meses por uma dose aos 12 anos, no entanto a cobertura deve ser de no mínimo 80% (HETHCOTE e col., 2004). Ainda em 2004, VAN RIE e HETHCOTE simulam cinco diferentes estratégias de reforço vacinal contra coqueluche para os EUA, também com uso de um modelo determinístico, e sugerem que as melhores estratégias de vacinação sejam os reforços vacinais nos adolescentes e aos contatos íntimos de recém-nascidos - essa última também é denominada “estratégia *cocoon*”. Em 2008, COUDEVILLE e col. simulam o uso de diferentes estratégias de vacinação de rotina para adultos e para grupos específicos nos EUA. Com esse estudo, sugerem que para o melhor controle da doença sejam aplicados reforços vacinais de rotina aos adultos a cada 10 anos com 40% de cobertura, ou o reforço na adolescência em conjunto com 65% de cobertura na estratégia *cocoon*. LUZ e col. (2005), com o objetivo de estudar melhor a dinâmica da coqueluche e seu possível impacto em uma região

brasileira, simularam a dinâmica da doença no município do Rio de Janeiro até o ano de 2020. A simulação incorporou apenas o atual calendário vacinal (vacinação aos 2, 4 e 6 meses; aos 15 meses; e aos 4, 5 ou 6 anos) e na previsão obtida observou-se, assim como já descrito nos países desenvolvidos, o aumento na incidência de infecções pela *Bordetella pertussis* não só nos menores de 1 ano, mas também em adolescentes e adultos jovens previamente infectados ou vacinados.

2. JUSTIFICATIVA

Conforme observado, nos países desenvolvidos o aumento dos casos de coqueluche em adolescentes e adultos vem ocorrendo e está acompanhado do aumento de casos em lactentes, ainda sem idade para receber com segurança a vacina DPT. Esse fato preocupa pela maior probabilidade de quadros clínicos graves seguidos de seqüelas incapacitantes ou óbito.

No Brasil, o controle da coqueluche alcançado com a introdução da DPT durante a infância fez com que os profissionais de saúde, principalmente os formados nas duas últimas décadas, tivessem pouco contato com a doença, dificultando assim a suspeita diagnóstica nos casos atípicos cujos indivíduos adultos ou previamente vacinados possam apresentar.

A dificuldade de confirmação diagnóstica laboratorial da coqueluche nos serviços de atendimento médico de rotina, a dificuldade da suspeita diagnóstica e o problema da subnotificação dos agravos tornam a vigilância epidemiológica da doença uma tarefa árdua, dificultando a percepção do início de mudanças na epidemia da coqueluche.

Segundo estudo de LUZ e col. (2005), é provável que nas grandes cidades brasileiras também esteja acontecendo o início da modificação do perfil de ocorrência da coqueluche e que nossos sistemas de vigilância epidemiológica estejam trabalhando com pouca sensibilidade para detectar mudanças tênues.

A *Global Pertussis Initiative* (GPI) e a OMS orientam a estratégia do reforço vacinal contra a coqueluche nos adolescentes, bem como nos

adultos para países desenvolvidos. Para países em desenvolvimento, recomendam a adoção das medidas ou estudos sobre o tema, de acordo com a realidade de cada país. Recomendação esta que enfatiza a diversidade epidemiológica da doença, o que alicerça e justifica a realização do presente trabalho.

O estudo formal do impacto da introdução do reforço vacinal contra coqueluche para adolescentes e adultos, através de modelagem matemática determinística, é viável e possibilita ampliar a discussão sobre a recomendação de adoção da dTpa para adolescentes e adultos no Brasil.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar novas estratégias de reforço vacinal contra a coqueluche no município de São Paulo.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Desenvolver um modelo matemático determinístico, compartimental, estacionário no tempo e efetivo para simular as estratégias de controle da epidemia de coqueluche no município de São Paulo;

b) Estudar a estratégia de introdução de reforço vacinal contra a coqueluche com uma dose em adolescentes;

c) Estudar a estratégia de introdução de reforço vacinal contra a coqueluche com uma dose em adolescentes e uma dose em adultos; e,

d) Simular **b** e **c** considerando diferentes níveis de cobertura vacinal.

4. METODOLOGIA

4.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

A escolha do tipo de modelo utilizado foi baseada em estudos com objetivo de avaliar a introdução ou a modificação de vacinações, tanto para coqueluche quanto para outras doenças passíveis de imunização.

Considerando-se que a história natural da coqueluche na população é bem conhecida; que a doença está estável em nossa população; e, que a população do município de São Paulo está com características demográficas estáveis nos últimos anos, optamos por utilizar um modelo matemático dinâmico, determinístico e estacionário no tempo, para a representação epidemiológica dessa doença.

O modelo dinâmico determinístico desenvolvido (figura 1, 2 e 3) possui cinco compartimentos e é estacionário no tempo, isto é, os parâmetros e a evolução do modelo são independentes do tempo. A dinâmica do modelo molda-se com as variações dos parâmetros e das variáveis nas diferentes faixas etárias. Sendo, portanto, premissa do modelo que uma dada faixa etária tenha um mesmo comportamento em qualquer data do calendário, premissa razoável, à vista do fato de que mudanças de perfil epidemiológico nessa doença demandariam tempo superior a algumas décadas. Pelo fato de o modelo ser independente do tempo, não é capaz de prever surtos ou epidemias da doença, assim como não é possível saber qual o tempo

necessário para haver a mudança na característica da doença após a introdução de novos reforços vacinais.

Figura 1 - Modelo determinístico compartimental para representação da história natural da coqueluche na população e a estratégia de controle com a vacinação.

Legenda

Variáveis

Sp = suscetível primário
 Ss = suscetível secundário
 I = infectado, infectante
 R = resistente após doença
 V = resistente após vacina

Parâmetros

$\lambda(a)1$ = força de infecção por faixa etária para Sp
 $\lambda(a)2$ = força de infecção por faixa etária para Ss
 $\gamma(a)$ = $1/\text{período de transmissão por faixa etária}$
 $\alpha1$ = $1/\text{tempo de imunidade após doença}$
 $\alpha2$ = $1/\text{tempo de imunidade após vacina}$
 $pv1(a)$ = vacinação efetiva dos suscetíveis primários, por idade
 $pv2(a)$ = vacinação efetiva dos suscetíveis secundários, por idade
 $\mu(a)$ = mortalidade por faixa etária
 $\mu d(a)$ = letalidade da doença por faixa etária

Os compartimentos do modelo representam de maneira simplificada a dinâmica epidemiológica da coqueluche. Qualquer modelo é uma simplificação da realidade e nenhuma complexidade deve ser introduzida senão com vistas a ganho efetivo de acurácia. MASSAD (2004), na página 9

de seu livro, destaca : “A primeira qualidade fundamental de um modelo é a parcimônia: quanto menor o número de unidades e processos que dêem conta do fenômeno, melhor o modelo”.

As simplificações foram utilizadas para diminuir a complexidade da resolução dos cálculos das equações diferenciais, tornando-o viável para resolução com ferramentas simples, sem violar a acurácia de representação do fenômeno. Os valores dos parâmetros utilizados foram ajustados em testes iterativos para diminuir eventuais repercussões das simplificações do modelo.

Todos os recém-nascidos foram considerados suscetíveis, pois os anticorpos maternos conferem pouca ou nenhuma proteção contra a doença.

Figura 2 - Sistema de equações diferenciais que representa o modelo compartimental para a coqueluche.

$$\begin{aligned}
 \frac{dS_p}{da} &= -\lambda(a) * S_p - p_{v1}(a) * S_p - \mu(a) * S_p \\
 \frac{dI}{da} &= \lambda(a) * S_p + \lambda(a) * S_s - \gamma(a) * I - \mu(a) * I - \mu_d(a) * I \\
 \frac{dR}{da} &= \gamma(a) * I - \alpha_1 * R - \mu(a) * R \\
 \frac{dV}{da} &= p_{v1}(a) * S_p + p_{v2}(a) * S_s - \alpha_2 * V - \mu(a) * V \\
 \frac{dS_s}{da} &= -\lambda(a) * S_s + \alpha_1 * R + \alpha_2 * V - p_{v2}(a) * S_s - \mu(a) * S_s
 \end{aligned}$$

Onde: $\lambda(a) = \lambda(a)_1 = \lambda(a)_2$

Figura 3 - Equação da força de infecção por faixa etária ($\lambda(a) = \lambda_i$)

$$\lambda_i = \sum_j \beta_{ij} I_j$$

Sendo:

λ_i = Força de infecção na faixa etária i

I_j = Número de infectados na faixa etária j

$\beta_{i,j}$ = Parâmetro de transmissão efetiva da doença para a faixa etária (i) devido ao contato com a faixa etária (j)

Foram utilizadas sete faixas etárias ($i = 1, 2, 3, 4, 5, 6$ ou 7), semelhantes às faixas etárias utilizadas pela vigilância epidemiológica (DATASUS, 2007):

- 1 - menores de 1 ano;
- 2 - 1 a 4 anos;
- 3 - 5 a 9 anos;
- 4 - 10 a 14 anos;
- 5 - 15 a 19 anos;
- 6 - 20 a 39 anos; e,
- 7 - 40 anos ou mais.

4.2. COMPONENTES DO MODELO

4.2.1. Variáveis

Suscetíveis primários (Sp): representam os indivíduos que nunca tiveram contato com a bactéria *Bordetella pertussis* ou com a vacina contra coqueluche. Foi considerado o número médio de nascidos vivos nos últimos 5 anos no município de Ribeirão Preto e São Paulo, conforme dados do DATASUS (2007), para as simulações nos respectivos municípios.

Infectados (I): representam os indivíduos que se infectaram com a bactéria *Bordetella pertussis*, tornaram-se doentes e transmissores. Em favor da simplificação todos os indivíduos que entraram em contato com a bactéria são considerados também transmissores.

Vacinados (V): representam os indivíduos durante seu período de imunidade após vacinação. Em favor da simplificação, foi considerado que a imunidade adquirida pela vacina é total até certo momento e após este período os vacinados tornam-se novamente totalmente suscetíveis.

Recuperados (R): representam os indivíduos que se tornaram imunes depois de terminado o período de transmissibilidade da doença.

Suscetíveis secundários (Ss): representam os indivíduos que retornam ao estado de susceptibilidade à bactéria *Bordetella pertussis* após período de imunidade adquirida pela doença ou pela vacinação. Em favor da simplificação, todos os tipos de suscetíveis que em algum momento já apresentaram imunidade à doença são incluídos neste compartimento.

4.2.2. Parâmetros

Os parâmetros de transferência da população conferem dinâmica ao modelo através da transferência da população entre os compartimentos.

Os parâmetros são peças fundamentais para o desenvolvimento de um modelo o mais representativo possível da realidade, pois neles estão implícitas as relações fundamentais que determinam as características atuais da doença estudada. Muitas dessas relações são conhecidas e facilmente transformadas em parâmetros, no entanto, há relações para as quais não temos informações de boa qualidade, assim como há desconhecimento de alguns determinantes que melhor compõem alguns dos parâmetros. Conseqüentemente, ajustes dos parâmetros em testes iterativos foram fundamentais para permitir o melhor desempenho do modelo.

A. Forças de infecção por faixa etária (λ_i)

$$\lambda_i = \sum_j \beta_{ij} I_j$$

A força de infecção, representada no modelo pela letra grega λ (figura 1 e quadros 1 e 2), é o parâmetro responsável pela transferência dos indivíduos do compartimento dos suscetíveis (S_p , S_s) para o compartimento dos infectados (I) e varia de acordo com a faixa etária.

Para este modelo assumimos que $\lambda(a)1$ e $\lambda(a)2$ são semelhantes, e, portanto, foram expressos nas equações (quadro 1 e 2) como $\lambda(a)$ e λ_i . Pela característica epidemiológica de que a transmissão da coqueluche é maior

durante a primeira infecção, pois o infectado ainda não apresenta imunidade contra a doença, poderíamos ter utilizado $\lambda(a)_1$ maior do que $\lambda(a)_2$. No entanto, como assumimos variações no valor do $\lambda(a)$ de acordo com a idade e como os indivíduos são suscetíveis primários (S_p), em sua grande maioria, apenas durante o primeiro ano de vida, não foi necessário o uso de valores diferentes para $\lambda(a)_1$ e $\lambda(a)_2$.

Como não há dados disponíveis da incidência da coqueluche no Brasil pré-introdução da vacinação universal com a DPT, e como a doença está em equilíbrio, consideramos possível utilizar os dados atuais da incidência da doença.

Optamos por utilizar os dados das taxas de incidência de coqueluche (casos/pessoa-mês) do município de Ribeirão Preto para a simulação da epidemia de coqueluche no município de São Paulo.

A escolha de Ribeirão Preto para ser o município fonte dos dados foi realizada considerando que:

1. A confiabilidade dos dados de coqueluche da vigilância epidemiológica é superior para os indivíduos menores de 1 ano de idade, pois os casos são mais facilmente diagnosticados e podem ter apresentação mais grave;
2. A confiabilidade dos dados da vigilância epidemiológica é maior durante surtos epidêmicos, pois há aumento da sensibilidade do sistema para suspeitar dos casos, principalmente entre os maiores de 1 ano de idade;

3. A vigilância epidemiológica da coqueluche em Ribeirão Preto está bem estruturada, com hospitais de vigilância sentinela trabalhando satisfatoriamente e realizando o atendimento da grande maioria da população local;
4. Os dados da vigilância epidemiológica de São Paulo são menos confiáveis que os de Ribeirão Preto, pois as unidades de vigilância sentinela não abrangem a maioria da população exposta, assim como ainda não estão trabalhando em todo o seu potencial; e,
5. Foi diagnosticado um surto epidêmico de coqueluche na região de Ribeirão Preto no último trimestre de 2004 até o primeiro trimestre de 2005.

O cálculo dos valores de λ_i , com $i = 1, 2, 3, 4, 5, 6$ ou 7 , foi realizado da seguinte maneira (figura 4):

1. A incidência da coqueluche por faixa etária no Município de Ribeirão Preto foi padronizada pela incidência da coqueluche no ano de 2005, utilizando como base a proporção de casos por faixa etária relativa aos casos nos menores de 1 ano de idade (tabela 1);
2. Aplicando-se o padrão de proporcionalidade definida no item 1 (tabela 1), foi calculada a média dos casos por faixa etária dos últimos 6 anos disponíveis (2001 a 2006);
3. Com o valor médio de infectados por faixa etária-ano foram calculados os coeficientes de incidência padronizados (casos/pessoa-mês);
4. Os valores dos coeficientes de incidência padronizados foram então ajustados manualmente durante a resolução da solução numérica do

sistema de equações diferenciais com o uso do software Berkeley Madonna®. Essa última etapa permitiu prover o modelo de melhor representação dos casos do município fonte dos dados, ou seja, recuperar o número médio de casos por faixa etária calculados no passo 2; então,

5. Os coeficientes de incidência ajustados foram assumidos como as forças de infecção (λ_i) padronizadas, iniciais, utilizadas no desenvolvimento do modelo para São Paulo (tabela 2); esta etapa também serviu para a validação do modelo.

Tabela 1 - Casos de coqueluche, por faixa etária, no município de Ribeirão Preto em 2005 e proporção de casos por faixa etária, padronizados pela faixa etária dos menores de 1 ano de idade.

Faixa etária	Nº de casos notificados em 2005	Casos na faixa etária ÷ casos nos < 1 ano
< 1 ano	26	1
1 a 4 anos	2	0,08
5 a 9 anos	6	0,23
10 a 14 anos	6	0,23
15 a 19 anos	11	0,42
20 a 39 anos	8	0,31
> 40 anos	6	0,23

Fonte dos dados: DATASUS. Acesso em 28/07/2007.

Tabela 2 - Valores das forças de infecção (λ_i) padronizadas, por faixas etárias.

Faixa etária	λ_i padronizadas
< 1 ano	$3,35 \times 10^{-4}$
1 a 4 anos	$9,41 \times 10^{-6}$
5 a 9 anos	$2,43 \times 10^{-5}$
10 a 14 anos	$2,62 \times 10^{-5}$
15 a 19 anos	$3,77 \times 10^{-5}$
20 a 39 anos	$5,92 \times 10^{-6}$
> 40 anos	$3,22 \times 10^{-6}$

Figura 4 - Organograma seguido para o cálculo das forças de infecção por faixa etária (λ_i) para São Paulo

B. Taxas de transmissão efetiva entre as faixas etárias (β_{ij})

A taxa de transmissão efetiva (β) é um parâmetro que considera a taxa de contato entre indivíduos suscetíveis e infecciosos e a probabilidade de um indivíduo se infectar ao ter contato com um indivíduo infeccioso. Em outras palavras, o β é uma taxa de transmissão efetiva, dependente de características do agente infeccioso, de sua interação com o hospedeiro, do padrão de contato entre os indivíduos e de fatores que geralmente não são possíveis de se explicitar.

Conforme descrito por ANDERSON e MAY (1992), para o desenvolvimento de modelos dinâmicos pouco complexos, com uso de equações diferenciais, considera-se que a população é homogeneamente misturada, ou seja, não há diferenças de transmissibilidade entre os indivíduos da população e, portanto, é possível utilizar uma única taxa de transmissão efetiva (β). Nesses modelos conseguimos simular a evolução da doença no tempo para um grupo populacional homogêneo, característica que não representa a realidade da epidemiologia das doenças infecciosas que temos conhecimento e, portanto, geralmente leva ou a subestimativas ou a superestimativas do benefício da adoção das medidas de controle, dependendo da média de idade de aquisição da doença na população (FINE, 1993).

Para o desenvolvimento de um modelo capaz de prever repercussões populacionais de medidas de controle realizadas em determinadas idades, ou seja, considerando a população como um grupo heterogêneo, é possível utilizar uma Matriz de Contato “Quem Adquire Infecção de Quem”, ou “matriz

WAIFW”, correspondente a sua sigla em inglês (ANDERSON e MAY,1992). Outra possibilidade é utilizar uma função contínua $\beta(a,a')$, conforme descrito por MASSAD e col. (1994). Para o cálculo da função $\beta(a,a')$ é importante ter como base dados de boa qualidade e em número suficiente para realizar o ajuste da curva que representará a função descritora do parâmetro.

Optamos por utilizar em nosso modelo a matriz WAIFW, com valores discretos para β_{ij} , pois os dados disponíveis são discutíveis em sua qualidade e nos fornecem poucos pontos para garantir um bom ajuste de curva, o que poderia aumentar a incerteza dos resultados.

A matriz WAIFW do nosso modelo (figura 5) é uma matriz 7x7, representada na fórmula do λ_i (página 42) pelo elemento β_{ij} . Foi estruturada considerando-se que os indivíduos da faixa etária 1, 3 e 4 têm maneiras distintas de transmissão entre si, de acordo com o tipo de contato entre essas faixas etárias (β_1 , β_2 , β_3 e β_4), mas com certa simetria. A transmissão da doença pelas faixas etárias 5, 6 e 7 para as outras faixas etárias (β_5 , β_2 , β_6 , β_7) ocorre de maneira simétrica, ou seja, $\beta_{xy} = \beta_{yx} = \beta_y$. E, com base nos dados de BAPTISTA e col. (2006), assumimos que a faixa etária 2 transmite a doença de maneira semelhante para todas as faixas etárias (β_2).

Figura 5 - Estrutura da Matriz de Contato (matriz WAIFW) para transmissão da coqueluche em Ribeirão Preto e São Paulo.

$$\begin{pmatrix} \beta_{11} & \beta_{12} & \beta_{13} & \beta_{14} & \beta_{15} & \beta_{16} & \beta_{17} \\ \beta_{21} & \beta_{22} & \beta_{23} & \beta_{24} & \beta_{25} & \beta_{26} & \beta_{27} \\ \beta_{31} & \beta_{32} & \beta_{33} & \beta_{34} & \beta_{35} & \beta_{36} & \beta_{37} \\ \beta_{41} & \beta_{42} & \beta_{43} & \beta_{44} & \beta_{45} & \beta_{46} & \beta_{47} \\ \beta_{51} & \beta_{52} & \beta_{53} & \beta_{54} & \beta_{55} & \beta_{56} & \beta_{57} \\ \beta_{61} & \beta_{62} & \beta_{63} & \beta_{64} & \beta_{65} & \beta_{66} & \beta_{67} \\ \beta_{71} & \beta_{72} & \beta_{73} & \beta_{74} & \beta_{75} & \beta_{76} & \beta_{77} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \beta_1 & \beta_2 & \beta_2 & \beta_2 & \beta_5 & \beta_6 & \beta_7 \\ \beta_2 & \beta_2 & \beta_2 & \beta_2 & \beta_2 & \beta_6 & \beta_7 \\ \beta_2 & \beta_2 & \beta_3 & \beta_3 & \beta_5 & \beta_6 & \beta_7 \\ \beta_2 & \beta_2 & \beta_3 & \beta_4 & \beta_5 & \beta_6 & \beta_7 \\ \beta_5 & \beta_2 & \beta_5 & \beta_5 & \beta_5 & \beta_6 & \beta_7 \\ \beta_6 & \beta_2 & \beta_6 & \beta_6 & \beta_6 & \beta_6 & \beta_7 \\ \beta_7 & \beta_2 & \beta_7 & \beta_7 & \beta_7 & \beta_7 & \beta_7 \end{pmatrix}$$

A determinação dos valores dos β_{ij} é realizada a partir de dados de estudos soropidemiológicos ou dados da incidência da doença provenientes de serviços de vigilância epidemiológica, preferencialmente em população não submetida a estratégias de controle da doença (ANDERSON e MAY,1992).

Como não há dados de estudos soropidemiológicos ou dados da incidência disponibilizados por faixa etária da coqueluche no Brasil prévios à introdução da vacinação em menores de 1 ano de idade, optamos por utilizar os dados atuais da incidência da doença. Isso porque consideramos a doença em equilíbrio em vigência do atual esquema vacinal e, que as intervenções na epidemiologia da doença testadas neste trabalho ocorrerão com a introdução de novos reforços vacinais sem retirar doses da vacina que já são aplicadas.

Os valores dos β_{ij} componentes da matriz (tabela 3) foram calculados através da solução dos determinantes da matriz, utilizando a equação do λ_i (página 42). Tanto o vetor λ_i quanto o vetor I_j possuem sete componentes,

referentes às sete faixas etárias utilizadas. Os valores de I_j (tabela 4) são semelhantes aos prováveis casos por faixa etária no município de São Paulo, gerados a partir da solução do sistema de equações diferenciais da figura 2 (página 41), com uso das forças de infecção (λ_i) descritas na tabela 2 (página 47) e sem introdução de qualquer esquema vacinal. Portanto, os valores de I_j representam o provável número de infectados no ano, no município de São Paulo, por faixa etária, se for interrompida a vacinação das crianças contra a coqueluche.

Uma vez calculados os valores dos β_{ij} da matriz WAIFW (figura 5, página 51; tabela 3), estes foram assumidos como constantes, pois consideramos que as novas vacinações não devem alterá-los significativamente.

Tabela 3 - Valores dos elementos da matriz de contato representada na figura 2, calculados com as forças de infecção padronizadas*.

β_{ij}	β padronizados
β_1	$8,15 \times 10^{-7}$
β_2	$1,10 \times 10^{-8}$
β_3	$5,73 \times 10^{-8}$
β_4	$8,17 \times 10^{-8}$
β_5	$4,93 \times 10^{-8}$
β_6	$6,25 \times 10^{-9}$
β_7	$2,90 \times 10^{-9}$

* Conforme descrito nas páginas 51-52.

Tabela 4 - Provável número de casos de coqueluche (I_j)*, por faixa etária, com as forças de infecção atual (λ_i) e sem vacinações, município de São Paulo.

Faixa etária	Nº previsto de casos (I_j)*
< 1 ano	399
1 a 4 anos	67
5 a 9 anos	150
10 a 14 anos	78
15 a 19 anos	112
20 a 39 anos	69
> 40 anos	48

* Valores utilizados para o cálculo dos β_{ij} da matriz WAIFW.

C. Gama (1/período de transmissibilidade)

O gama (γ) é a taxa de recuperação dos indivíduos infecciosos, ou seja, é o parâmetro que determina a velocidade de transferência dos indivíduos do compartimento dos infectados (I) para o compartimento dos imunes após a aquisição da doença (R).

Esse parâmetro representa o inverso do período de transmissibilidade da doença (tabela 5).

Tabela 5 - Períodos de transmissibilidade mínimo, máximo e médio da coqueluche e valores do gama, de acordo com a idade dos indivíduos.

Idade	Mínimo (dias)	Máximo (dias)	Média (dias)	γ (a) = 1/média do tempo de transmissão*
Até 10 anos	14	21	17,5	1,7
≥ 10 anos	7	10	8,5	3,53

* Parametrizado para mês.

Para melhor representação da realidade foram utilizados dois valores de gama determinados pela idade dos indivíduos, $\gamma(a)$, distinguindo duas classes de faixas etárias: até 10 anos e igual ou maior que 10 anos. Considerando-se que a transmissibilidade da doença varie principalmente com a existência de imunidade prévia ou não e que 10 anos seja uma idade na qual a maioria dos suscetíveis já são suscetíveis secundários, ou seja, já adquiriram imunidade prévia, seja com a doença ou vacinação.

D. Alfa1 e Alfa2 (1/tempo para perda da imunidade)

Os alfas (α_1 e α_2) são os parâmetros que determinam a velocidade de transferência dos compartimentos dos imunes à doença (R e V) para o compartimento dos suscetíveis secundários à doença (S_s).

O modelo distingue um compartimento de imunes após a infecção (R) e um compartimento de imunes após a vacina (V).

Os parâmetros alfa (α_1 e α_2) representam o inverso do tempo para a perda da imunidade da doença (tabela 6).

Tabela 6 - Período médio de imunidade após doença ou vacinação e respectivos valores dos parâmetros α_1 e α_2 .

Forma de aquisição da imunidade	Período médio de imunidade	Parâmetro	Valor do α (1/período de médio de imunidade)*
Doença	12 anos	α_1	0,0069
Vacina	8 anos	α_2	0,0104

* Parametrizado para mês.

E. Letalidade pela doença por idade (μ_d)

De acordo com os dados do CVE não há letalidade pela coqueluche no estado de São Paulo em maiores de 1 ano de idade e a taxa média de letalidade em menores de um ano, entre os anos de 2000 e 2007, foi de 1,75% (CVE, 2008). De acordo com a OMS a letalidade média da coqueluche em menores de 1 ano de idade é de aproximadamente 2% ao ano (OMS, 2005) e durante o surto epidêmico de coqueluche em Ribeirão Preto observou-se letalidade de 2,08% nessa mesma faixa etária. Os valores de letalidade parametrizados para mês (tabela 7) correspondem aos valores utilizados no modelo, sendo a letalidade de São Paulo, 1,75% ao ano, o principal valor utilizado e a letalidade assumida pela OMS e encontrada em Ribeirão Preto, 2% ao ano, utilizada no teste de sensibilidade do modelo.

Tabela 7 - Letalidade, por mês, pela coqueluche em menores e maiores de 1 ano de idade.

Faixa etária	Letalidade SP*	Letalidade OMS/RP*
Menores de 1 ano	$1,5 \times 10^{-3}$	$1,7 \times 10^{-3}$
Maiores de 1 ano	Não há	Não há

Fonte: CVE, acesso em 20/04/2008; OMS (OMS,2005); Pellini e col (2005).

*Parametrizada para mês.

SP = São Paulo; RP = Ribeirão Preto

F. Mortalidade por idade (μ)

Foi utilizado o valor da mortalidade média entre os anos de 2000 a 2004, por faixas etárias, da população de São Paulo (tabela 8).

Tabela 8 - Mortalidade* média entre os anos de 2000 a 2004, por faixas etárias, município de São Paulo.

Faixa etária	Mortalidade*
< 1 ano	$13,3 \times 10^{-4}$
1 a 4 anos	$0,5 \times 10^{-4}$
5 a 14 anos	$0,2 \times 10^{-4}$
15 a 39 anos	$1,7 \times 10^{-4}$
40 a 49 anos	$3,8 \times 10^{-4}$
50 a 59 anos	$7,9 \times 10^{-4}$
> 60 anos	3×10^{-3}

Fonte: Datasus, acesso em 15/08/2007.

* Parametrizada para mês.

G. Vacinação (pv1 e pv2) por idade

Os parâmetros pv1 e pv2 são os parâmetros que determinam a transferência dos indivíduos do compartimento dos suscetíveis (S_p , S_s) para o compartimento dos imunes pela vacina (V).

pv1(a) = vacinação dos suscetíveis primários na idade (a)

pv2(a) = vacinação dos suscetíveis secundários na idade (a)

A vacinação foi ajustada para valores que permitiram retirar do grupo de suscetíveis a proporção de indivíduos que recebem vacinação efetiva, ou seja, o produto da cobertura vacinal pela eficácia da vacina. A tabela 9 demonstra a cobertura vacinal e a eficácia das vacinas utilizadas.

A cobertura vacinal utilizada para as doses já administradas atualmente são as coberturas vacinais de DPT e DTP-Hib disponíveis no Sistema de Avaliação do Programa de Imunizações (API) do Ministério da Saúde (CVE, 2007). As coberturas vacinais para as possíveis doses de reforço aos 12 e 20 anos foram arbitradas considerando que a cobertura vacinal da vacina

contra hepatite B nos adolescentes seja menor que 35% e que a da vacina contra o tétano (dT) nos indivíduos adultos seja de aproximadamente 10% (CVE, 2007).

Tabela 9 - Cobertura vacinal, eficácia da vacina e cálculo da vacinação efetiva de pv1 e pv2 utilizados no esquema atual de vacinação (2, 4 e 6 meses, 15 meses e 4 anos), no reforço aos 12 anos e aos 12 e 20 anos.

Faixa etária	Cobertura vacinal*	Eficácia da vacina**	Vacinação efetiva***
2 a 6 meses	92%	80%	73,6%
15 a 18 meses	82%	80%	65,6%
4 anos	89%	80%	71,2%
12 anos	10%	80%	8%
	35%	80%	28%
	45%	80%	36%
	70%	80%	56%
12 anos e 20 anos	35% e 70%	80% e 80%	28% e 56%

*Fonte: API (até 4 anos); arbitrada (12 e 20 anos).

**Fonte: OMS, 2007; Edwards e Decker, 2004; Baptista e col., 2006

***Vacinação efetiva = cobertura vacinal x eficácia vacinal

Em todas as simulações mantiveram-se as doses de DPT atualmente recomendadas pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI): dos 2 aos 6 meses de idade, correspondente às doses dos 2, 4 e 6 meses de idade, reforço entre os 15 e 18 meses e reforço entre 5 e 6 anos de idade. Associadas a esse esquema foram colocadas doses de reforço aos 12 anos de idade ou uma dose aos 12 anos e uma dose aos 20 anos de idade.

As idades de 12 e 20 anos escolhidas para os reforços vacinais de adolescentes e adultos representam idades nas quais a maioria dos

indivíduos já está novamente suscetível ao agente, considerando-se que a duração da imunidade seja: 1) de 10 anos após o esquema básico com 3 doses, reforço aos 15 meses e entre 4 e 6 anos; e, 2) de aproximadamente 8 anos após reforço aos 12 anos.

4.3. FONTE DOS DADOS

Os dados utilizados nas simulações foram retirados da literatura nacional e internacional, da página na internet do Banco de Dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS) e da página na internet do Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo (CVE), conforme descrito no tópico “4.2.2. Parâmetros” e em seus subitens.

4.4. VALIDAÇÃO DO MODELO

Para definir o modelo foi realizada simulação com os dados atuais de Ribeirão Preto (população, força de infecção padronizada e vacinação nas idades preconizadas pelo PNI) com o objetivo de verificar sua capacidade de simular corretamente o número de casos-ano de coqueluche por faixa etária. Essa etapa serviu, simultaneamente, para ajustar os valores das forças de infecção (λ_i), conforme descrito nas páginas 46 e 47.

4.5. SIMULAÇÃO

4.5.1. Programas Computacionais

O modelo foi simulado com o uso dos programas computacionais Berkeley Madonna[®] e Microsoft Excel[®].

O programa Berkeley Madonna[®] realiza a integração das equações diferenciais e foi utilizado para calcular o número de indivíduos em cada compartimento do modelo a cada passo de iteração da simulação.

O programa Microsoft Excel[®] foi utilizado para inserir as repercussões do contato heterogêneo da população, com o uso da matriz WAIFW. A realização dessa etapa do trabalho permitiu desenvolver um modelo estacionário no tempo, no qual a introdução de novos reforços vacinais, em uma determinada idade, influencia nos números de casos da doença em todas as faixas etárias e não apenas nas faixas etárias posteriores à vacinação.

4.5.2. Desenvolvimento

As simulações foram realizadas em passos iterativos de acordo com a seguinte estratégia (figura 6):

Passo 1) Cálculo do número atual de infectados por faixa etária (I_j) no município de São Paulo, através de simulação no Berkeley Madonna[®], com o uso das forças de infecção padronizadas (λ_i) e

introdução de vacinações nas idades preconizadas pelo PNI (tabela 10) e aos 12 anos ou aos 12 e aos 20 anos;

- Passo 2) No Excel[®], diminui-se o número de casos (I) na faixa etária (j) correspondente à da idade da nova vacina, com a proporção da vacinação efetiva esperada, gerando um novo número de infectados, I_j^* ;
- Passo 3) Ainda no Microsoft Excel[®], determinam-se os novos λ_i^* , através do produto de β_{ij} (matriz WAIFW) e I_j^* , esse passo é importante para que a vacinação tenha reflexo também nas faixas etárias menores do que a da idade do novo reforço vacinal;
- Passo 4) Com esses λ_i^* e o restante dos parâmetros semelhantes ao do passo 1, no Berkeley Madonna[®], calcula-se um novo I_j , o I_j^{**} , que expressa um I_j após sofrer duplo reforço vacinal (vacinação ao ser calculado o novo λ_i^* , ocasionada pela metodologia do cálculo do β_{ij} , e a vacinação do sistema de equações diferenciais);
- Passo 5) Multiplica-se, no Excel[®], os valores de I_j^{**} pelo fator de correção pertinente à faixa etária (tabela 10; figura 7) e com o I_{jc}^{**} calcula-se novamente λ_i (passo 3) e assim, repetem-se os passos 3, 4 e 5 iterativamente até a convergência (estabilização) dos valores. Esses valores, λ_i' e I_j' , representam respectivamente os valores das forças de infecção e do número esperado de infectados, por faixa etária, após a introdução dos novos reforços vacinais.

Figura 6 - Organograma dos passos para o cálculo dos novos valores das forças de infecção (λ_i) e do número de infectados (I_j) após introdução dos reforços vacinais em adolescentes e adultos.

Legenda

λ_i = força de infecção por faixa etária

I_j = número de infectados (casos de coqueluche) por faixa etária

I_{jc} = número de infectados (casos de coqueluche) por faixa etária, corrigido

β_{ij} = matriz WAIFW

fc = fator de correção

Figura 7 - Organograma para explicar o fator de correção (fc) do número de infectados (I_j) durante a simulação do modelo

Legenda

λ_i = força de infecção por faixa etária

I_j = número de infectados (casos de coqueluche) por faixa etária

SP = São Paulo

β_{ij} = matriz WAIFW

fc = fator de correção

O número de passos iterativos necessários para a convergência dos λ_i' e I_j' é variável para cada estratégia de vacinação adotada. Como exemplo, a vacinação aos 12 anos com cobertura de 10% necessitou de 8 passos, enquanto a vacinação com cobertura de 70% necessitou de 83 passos iterativos até a convergência.

Tabela 10 - Valores dos fatores de correção (f_c), por faixa etária.

Faixa etária	Fator de correção*
<1 ano	1,83
1 a 4 anos	1,89
5 a 9 anos	1,81
10 a 14 anos	1,82
15 a 19 anos	1,80
20 a 39 anos	1,83
≥ 40 anos	1,88

* Calculado conforme explicitado na figura 7 (página 62).

4.6. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

O modelo foi testado com modificação dos valores de:

- $\lambda(a)$: uso dos coeficientes de incidência da coqueluche em Ribeirão Preto sem a padronização dos dados;
- período de transmissibilidade da doença: uso de apenas um valor de gama para todas as idades (período médio de transmissão de 14 dias); e
- letalidade da doença nos menores de 1 ano de 1%.

4.7. CONSIDERAÇÕES SOBRE ÉTICA EM PESQUISA

O presente estudo é uma análise formal do impacto da introdução de reforços vacinais contra coqueluche em adolescentes e adultos, através do uso de técnica de modelagem matemática.

Os dados utilizados são dados secundários, públicos e disponíveis nos sítios da internet do DATASUS, do Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, assim como na literatura nacional e internacional.

Não foi realizado estudo observacional ou de intervenção. Não foram analisados prontuários ou fichas de notificação individuais.

Esta pesquisa não teve o indivíduo como sujeito de pesquisa. É um modelo formal e assim sendo não determinou nenhum risco material ou psicológico a qualquer indivíduo.

Todas as fontes de informações utilizadas foram devidamente citadas e reconhecidas, não acarretando nenhum prejuízo aos responsáveis pelos dados.

5. RESULTADOS

5.1. O MODELO

Foi desenvolvido um modelo dinâmico determinístico, capaz de reproduzir a epidemiologia da coqueluche e avaliar novos esquemas vacinais (figura 1, página 40).

O modelo foi inicialmente testado para Ribeirão Preto, como método de calibragem dos valores das forças de infecção padronizadas (tabela 2, página 47), e conseguiu reproduzir o número de infectados atual por faixa etária neste município (tabela 11, gráfico 1).

Tabela 11 - Número médio de casos-ano de coqueluche notificados e número previsto de infectados, por faixa etária, município de Ribeirão Preto.

Faixa etária	Nº médio de casos notificados*	Nº de infectados (Madonna®)
< 1 ano	10,17	10,2
1 a 4 anos	0,78	0,8
5 a 9 anos	2,35	2,4
10 a 14 anos	2,35	2,4
15 a 19 anos	4,30	4,3
20 a 39 anos	3,13	3,1
> 40 anos	2,35	2,3
Total	25,42	25,5

*Padronizado conforme descrito em "Metodologia", item 4.2.2 A "Forças de Infecção por faixa etária (λ_i)" (páginas 46 e 47).

Para a introdução das novas vacinações no município de São Paulo os cálculos partiram da força de infecção padronizada (λ_i), com os parâmetros representando a população do município, conforme descrito nos subitens da seção “Metodologia” (páginas 39-58). Na tabela 12 estão os prováveis números de infectados por coqueluche neste município, que ao comparar com os valores da tabela 4 (página 53), podemos observar principal benefício entre 1 e 10 anos de idade e praticamente sem benefício para os maiores de 20 anos de idade.

Tabela 12 - Atual número previsto de infectados-ano por coqueluche, e efeito estimado da vacina atual* (porcentual de redução de casos), por faixa etária, município de São Paulo.

Faixa etária	Nº atual de infectados São Paulo	% de redução de casos*
< 1 ano	216	46%
1 a 4 anos	17	75%
5 a 9 anos	49	67%
10 a 14 anos	51	35%
15 a 19 anos	90	20%
20 a 39 anos	66	4%
> 40 anos	47	2%

* em comparação com os dados da tabela 4, página 53 (interrupção da vacinação atual).

A matriz de contato desenvolvida para inserir a repercussão do contato heterogêneo da população, passo necessário para que a vacina tivesse repercussão em todas as idades apesar de ser administrada apenas em idades específicas, pode ser vista com os valores finais dos β na figura 8.

Gráfico 1 - Número de suscetíveis primários (Sp), suscetíveis secundários (Ss) e número acumulado de infectados (I total) pela coqueluche, por idade (meses), com esquema atual de vacinação preconizado pelo PNI, município de Ribeirão Preto.

Figura 8 - Matriz WAIFW com os valores* utilizados na inserção do contato heterogêneo.

$$\begin{pmatrix} 8,15*10^{-7} & 1,1*10^{-8} & 1,1*10^{-8} & 1,1*10^{-8} & 4,93*10^{-8} & 6,25*10^{-9} & 2,9*10^{-9} \\ 1,1*10^{-8} & 1,1*10^{-8} & 1,1*10^{-8} & 1,1*10^{-8} & 1,1*10^{-8} & 6,25*10^{-9} & 2,9*10^{-9} \\ 1,1*10^{-8} & 1,1*10^{-8} & 5,73*10^{-8} & 5,73*10^{-8} & 4,93*10^{-8} & 6,25*10^{-9} & 2,9*10^{-9} \\ 1,1*10^{-8} & 1,1*10^{-8} & 5,73*10^{-8} & 8,17*10^{-8} & 4,93*10^{-8} & 6,25*10^{-9} & 2,9*10^{-9} \\ 4,93*10^{-8} & 1,1*10^{-8} & 4,93*10^{-8} & 4,93*10^{-8} & 4,93*10^{-8} & 6,25*10^{-9} & 2,9*10^{-9} \\ 6,25*10^{-9} & 1,1*10^{-8} & 6,25*10^{-9} & 6,25*10^{-9} & 6,25*10^{-9} & 6,25*10^{-9} & 2,9*10^{-9} \\ 2,9*10^{-9} & 1,1*10^{-8} & 2,9*10^{-9} & 2,9*10^{-9} & 2,9*10^{-9} & 2,9*10^{-9} & 2,9*10^{-9} \end{pmatrix}$$

* Valores calculados com as forças de infecção padronizadas (λ_i), conforme descrito no subitem “Taxas de transmissão efetiva entre as faixas etárias” (item 4.2.2 B, páginas 49-53).

5.2. NOVOS REFORÇOS VACINAIS

No intuito de avaliar as diferenças entre a estratégia de reforço vacinal contra a coqueluche aos 12 anos ou aos 12 e aos 20 anos, testamos diferentes coberturas vacinais com os parâmetros correspondentes ao município de São Paulo. É possível visualizar as equações utilizadas no editor de texto do Berkeley Madonna[®] nos anexos, correspondente às figuras 9 a 12 (páginas 95 a 99).

5.2.1. Simulação 1 - 10% de cobertura vacinal aos 12 anos

Como podemos observar na tabela 13 e no gráfico 2, com 10% de cobertura vacinal somente nos adolescentes (12 anos) não há repercussão para os indivíduos menores de 5 anos de idade, e a maior redução dos casos fica entre 5 e 19 anos.

Tabela 13 - Porcentual de redução dos casos após introdução de vacina* aos 12 anos de idade com cobertura vacinal de 10%.

Faixa etária	Redução dos casos
<1 ano	0,0%
1 a 4 anos	0,0%
5 a 9 anos	11%
10 a 14 anos	11%
15 a 19 anos	10%
20 a 39 anos	6%
> 40 anos	4%
Total	5%

*Eficácia da vacina de 80%.

5.2.2. Simulação 2 - 35% de cobertura vacinal aos 12 anos

Com cobertura vacinal de 35% aos 12 anos é possível alcançar redução maior que 50% em todas as faixas etárias. Há redução de 53% dos casos nos menores de 1 ano de idade e de 68% entre 10 e 14 anos de idade (tabela 14, gráfico 3).

Tabela 14 - Porcentual de redução dos casos após introdução de vacina* aos 12 anos de idade com cobertura vacinal de 35%.

Faixa etária	Redução dos casos
<1 ano	3%
1 a 4 anos	56%
5 a 9 anos	67%
10 a 14 anos	68%
15 a 19 anos	66%
20 a 39 anos	61%
> 40 anos	56%
Total	59%

*Eficácia da vacina de 80%

Gráfico 2 - Número de suscetíveis primários (Sp), suscetíveis secundários (Ss) e número acumulado de infectados (I total) pela coqueluche, por idade (meses), após introdução de reforço vacinal aos 12 anos com cobertura de 10%.

Gráfico 3 - Número de suscetíveis primários (Sp), suscetíveis secundários (Ss) e número acumulado de infectados (I total) pela coqueluche, por idade (meses), após introdução de reforço vacinal aos 12 anos, com cobertura de 35%.

5.2.3. Simulação 3 - 45% de cobertura vacinal aos 12 anos

A simulação com cobertura vacinal de 45% aos 12 anos teve redução de 58,5% dos casos em menores de 1 ano de idade e de 75% entre 10 e 14 anos, com redução de 65% no total dos casos (tabela 15, gráfico 4).

Tabela 15 - Porcentual de redução dos casos após introdução de vacina* aos 12 anos de idade com cobertura vacinal de 45%.

Faixa etária	Redução dos casos
<1 ano	59%
1 a 4 anos	67%
5 a 9 anos	70%
10 a 14 anos	75%
15 a 19 anos	70%
20 a 39 anos	67%
> 40 anos	64%
Total	65%

*Eficácia da vacina de 80%.

5.2.4. Simulação 4 – 70% de cobertura vacinal aos 12 anos

A simulação com cobertura vacinal de 70% aos 12 anos levou à redução dos casos de coqueluche (I) de 66% dos casos em menores de 1 ano de idade, 82% entre 10 e 14 anos e de 73% no total de casos (tabela 16, gráfico 5).

Tabela 16 - Porcentual de redução dos casos após introdução de vacina* aos 12 anos de idade com cobertura vacinal de 70%.

Faixa etária	Redução dos casos
<1 ano	66%
1 a 4 anos	78%
5 a 9 anos	78%
10 a 14 anos	82%
15 a 19 anos	80%
20 a 39 anos	75%
> 40 anos	76%
Total	73%

*Eficácia da vacina de 80%.

5.2.5. Simulação 5 – 35% de cobertura vacinal aos 12 anos em conjunto com 70% de cobertura vacinal aos 20 anos

A adoção dos reforços vacinais aos 12 anos com cobertura de 35% e aos 20 anos com cobertura de 70% reduz 54% dos casos de coqueluche nos menores de 1 ano de idade, 71% entre 10 e 14 anos e 62% no total dos casos (tabela 17, gráfico 6).

Tabela 17 - Porcentual de redução dos casos após introdução de vacina* aos 12 e 20 anos, com cobertura vacinal respectiva de 35% e 70%.

Faixa etária	Redução dos casos
<1 ano	54%
1 a 4 anos	67%
5 a 9 anos	63%
10 a 14 anos	71%
15 a 19 anos	66%
20 a 39 anos	69%
> 40 anos	64%
Total	62%

*Eficácia da vacina de 80%.

Na tabela 18, pode-se observar de maneira mais fácil para comparação e avaliação das diferentes estratégias a redução dos casos após vacinação aos 12 anos com cobertura de 10%, 35% ou 70% e da vacinação aos 12 e 20 anos com cobertura vacinal de 35% e 70%, respectivamente.

Tabela 18 - Redução porcentual prevista para os casos de coqueluche do município de São Paulo, por faixa etária, de acordo com a cobertura vacinal adotada*.

Faixa etária	Idade para introdução de reforço			
	12 anos	12 anos	12 anos	12 e 20 anos
	Cobertura vacinal 10%	35%	70%	35% aos 12 a 70% aos 20 a
<1 ano	0,0%	53%	66%	54%
1 a 4 anos	0,0%	56%	78%	67%
5 a 9 anos	11%	67%	78%	63%
10 a 14 anos	11%	68%	82%	71%
15 a 19 anos	10%	66%	80%	66%
20 a 39 anos	6%	61%	75%	69%
> 40 anos	4%	56%	76%	64%
Total	5%	59%	73%	62%

*Eficácia da vacina de 80%.

Gráfico 4 - Número de suscetíveis primários (Sp), suscetíveis secundários (Ss) e número acumulado de infectados (I total) pela coqueluche, por idade (meses), após introdução de reforço vacinal aos 12 anos, com cobertura de 45%.

Gráfico 5 - Número de suscetíveis primários (Sp), suscetíveis secundários (Ss) e número acumulado de infectados (I total) pela coqueluche, por idade (meses), após introdução de reforço vacinal aos 12 anos, com cobertura de 70%.

Gráfico 6 - Número de suscetíveis primários (Sp), suscetíveis secundários (Ss) e número acumulado de infectados (I total) pela coqueluche, por idade (meses), com introdução de reforço vacinal aos 12 e 20 anos, e cobertura vacinal respectiva de 35% e 70%.

5.3. Sensibilidade do Modelo

As modificações dos valores dos parâmetros da velocidade de transmissão (γ) e da letalidade da doença (μ_d) não determinaram alterações significativas nos resultados.

As simulações realizadas com modificação no parâmetro força de infecção (λ_i), utilizando os valores não-padronizados (tabela 19), teve como repercussão a matriz WAIFW (figura 2 – página 51) com elementos β de valores distintos (tabela 20).

Tabela 19 - Forças de infecção (λ_i) não-padronizadas e padronizadas, por faixa etária.

Faixa etária	λ_i não-padronizadas	λ_i padronizadas*
< 1 ano	$3,26 \times 10^{-4}$	$3,35 \times 10^{-4}$
1 a 4 anos	$5,49 \times 10^{-6}$	$9,41 \times 10^{-6}$
5 a 9 anos	$1,21 \times 10^{-5}$	$2,43 \times 10^{-5}$
10 a 14 anos	$1,28 \times 10^{-5}$	$2,62 \times 10^{-5}$
15 a 19 anos	$1,74 \times 10^{-5}$	$3,77 \times 10^{-5}$
20 a 39 anos	$4,54 \times 10^{-6}$	$5,92 \times 10^{-6}$
> 40 anos	$1,67 \times 10^{-6}$	$3,22 \times 10^{-6}$

* Tabela 2, página 47.

Como é possível observar na tabela 19, a padronização dos dados determinou aumento de aproximadamente duas vezes nas forças de infecção (λ_i) entre 1 e 20 anos e nos maiores de 40 anos de idade e aumento de 25% para a faixa entre 20 e 40 anos; praticamente não houve diferença para os menores de 1 ano de idade.

Na tabela 20 observamos que a maior modificação após a padronização ocorre nos valores do β_2 , β_4 , β_5 e β_6 e praticamente não há alteração nos valores de β_1 e β_3 .

Tabela 20 - Valores dos elementos da matriz WAIFW (β) não-padronizados e padronizados, calculados com suas respectivas forças de infecção (λ_i), por faixa etária.

β	β não-padronizados*	β padronizados**
β_1	$8,28 * 10^{-7}$	$8,15 \times 10^{-7}$
β_2	$8,44 * 10^{-9}$	$1,10 \times 10^{-8}$
β_3	$5,74 * 10^{-8}$	$5,73 \times 10^{-8}$
β_4	$7,50 * 10^{-8}$	$8,17 \times 10^{-8}$
β_5	$2,99 * 10^{-8}$	$4,93 \times 10^{-8}$
β_6	$2,74 * 10^{-9}$	$6,25 \times 10^{-9}$
β_7	$2,01 * 10^{-9}$	$2,90 \times 10^{-9}$

* Valores calculados com as forças de infecção não-padronizadas, conforme descrito em "Taxas de transmissão efetiva entre as faixas etárias" (item 4.2.2. B, página 49).

**Tabela 3, página 52

Na tabela 21 é possível verificar que utilizando as forças de infecção (λ_i) não-padronizadas no cálculo da matriz β_{ij} e nas simulações, o reforço vacinal aos 12 anos com cobertura vacinal de até 90% reduz casos principalmente nos adolescentes (10 a 19 anos) e reduz menos do que 10% nos casos de menores de 1 ano. Com cobertura vacinal acima de 90% a repercussão nos menores de 1 ano atinge redução de 20% dos casos. Há necessidade de coberturas vacinais de ao menos 95% aos 12 anos para haver redução de 20% dos casos nos menores de 1 ano de idade. Ao associar reforço aos 20 anos, com cobertura de 90%, há redução 27% na mesma faixa etária.

Tabela 21 - Redução porcentual prevista para os casos de coqueluche do município de São Paulo, com uso das forças de infecção não-padronizadas, por faixa etária, de acordo com a cobertura vacinal adotada*.

		Idade para introdução de reforço			
		12 anos	12 anos	12 e 20 anos	12 e 20 anos
Faixa etária	Cobertura vacinal	90%	95%	90% aos 12a 90% aos 20a	95% aos 12 a 90% aos 20 a
<1 ano		9%	20%	14%	27%
1 a 4 anos		29%	29%	29%	43%
5 a 9 anos		31%	46%	39%	46%
10 a 14 anos		62%	69%	62%	69%
15 a 19 anos		48%	57%	52%	61%
20 a 39 anos		28%	39%	50%	57%
> 40 anos		17%	25%	25%	42%
Total		21%	32%	29%	40%

*Eficácia da vacina de 80%.

Como é possível observar na tabela 22, com a síntese dos resultados das simulações, a estratégia da padronização dos coeficientes de incidência de coqueluche aumentou a sensibilidade do modelo aos novos reforços vacinais.

Tabela 22 - Tabela-síntese da redução porcentual prevista para os casos de coqueluche do município de São Paulo, com forças de infecção padronizadas* e não-padronizadas, por faixa etária, de acordo com a cobertura vacinal adotada.

Cálculo com λ_i padronizado*					Cálculo com λ_i não-padronizado			
Idade do reforço	12 anos	12 anos	12 anos	12 e 20 anos	12 anos	12 anos	12 e 20 anos	12 e 20 anos
<div>Cobertura vacinal</div> <div>Faixa etária</div>	10%	35%	70%	35% aos 12 a 70% aos 20 a	90%	95%	90% aos 12 a 90% aos 20 a	95% aos 12 a 90% aos 20 a
<1 ano	0,0%	53%	66%	54%	9%	20%	14%	27%
1 a 4 anos	0,0%	56%	78%	67%	29%	29%	29%	43%
5 a 9 anos	11%	67%	78%	63%	31%	46%	39%	46%
10 a 14 anos	11%	68%	82%	71%	62%	69%	62%	69%
15 a 19 anos	10%	66%	80%	66%	48%	57%	52%	61%
20 a 39 anos	6%	61%	75%	69%	28%	39%	50%	57%
> 40 anos	4%	56%	76%	64%	17%	25%	25%	42%
Total	5%	59%	73%	62%	21%	32%	29%	40%

* Conforme explicação em “Metodologia”, item 4.2.2. A: “Forças de Infecção por faixa etária (λ_i)” (páginas 46 e 47).

6. DISCUSSÃO

O modelo alcançado representa satisfatoriamente a epidemiologia da coqueluche. Concebido para representar a dinâmica da doença em diferentes faixas etárias, oferece oportunidade de análise de diferentes cenários de reforços vacinais que poderiam instruir uma iniciativa subsequente de um modelo dinâmico no tempo que viesse a argüir alterações na própria epidemiologia da coqueluche.

A estrutura da epidemiologia da coqueluche utilizada neste trabalho é mais simples do que as estruturas dos modelos utilizados para esse mesmo tipo de avaliação em outros países (HETHCOTE, 1999; HETHCOTE e col., 2004; VAN RIE e HETHCOTE, 2004; COUDEVILLE e col., 2008). Essa diferença não invalida seu uso e tampouco torna seus resultados piores, pois, sem a existência de dados mais acurados sobre a doença e a dinâmica de contato da população, a cada novo compartimento que introduzimos no modelo, acabamos aumentando a incerteza nos resultados gerados. Como há poucos estudos sobre a coqueluche no Brasil e os dados epidemiológicos, incluindo os do município de São Paulo, possuem ressalvas sobre sua representatividade, acreditamos que quanto mais simples a estrutura do modelo, sem deixar de acrescentar nenhum compartimento fundamental, melhor para diminuir tais incertezas.

Foi possível observar (tabela 18, página 74 e tabela 22, página 81) que dentre as diferentes estratégias vacinais testadas, vacinar aos 12 anos com cobertura de 70% foi a melhor estratégia, quando utilizadas as forças de

infecção padronizadas. Surpreendentemente, tanto a vacinação de adolescentes com a atual cobertura de 35% da vacina contra hepatite B (CVE, 2007), quanto a de adultos com alta cobertura vacinal (70%), foi pior do que vacinar apenas aos 12 anos com 70% de cobertura. A vacinação aos 12 e 20 anos também não apresentou ganhos significativos se comparada com a vacinação apenas aos 12 anos com cobertura de 35%. Esses resultados são evidências a favor da vacinação de adolescentes e contra a vacinação de adultos jovens, a qual aparenta ser ineficaz.

Os estudos de VAN RIE e HETHCOTE (2004) e COUDEVILLE e col. (2008), ao introduzir reforço nos adolescentes, previram redução de casos nos indivíduos menores de 20 anos e nos maiores de 40 anos, mas com aumento de casos entre 20 e 40 anos. Diferentemente, este estudo previu redução de casos em todas as faixas etárias. Em nosso estudo a força de infecção para os menores de 1 ano de idade é bem maior do que nas outras faixas etárias e, nos estudos citados, os autores utilizam valores de forças de infecção entre 1 e 18 anos de idade duas vezes maior do que o valor dos menores de 1 ano. Há a hipótese de que essa diferença, em conjunto com a diferente hipótese de contato entre as faixas etárias (matriz WAIFW), seja o motivo da repercussão da vacina aos 12 anos de nosso trabalho ser melhor. De qualquer forma o que há são diferenças de perfis epidemiológicos, sendo o modelo aqui desenvolvido mais fidedigno à realidade de São Paulo.

Como demonstrado por VAN RIE e HETHCOTE (2004), quando comparamos com o esquema atual de vacinação, vacinar os adolescentes simultaneamente com os adultos, com apenas uma dose, diminuiu de

maneira importante os casos em todas as faixas etárias, inclusive nos menores de 1 ano de idade. No entanto, em ambos os estudos, essa estratégia não apresenta grandes benefícios em comparação com a vacinação apenas nos adolescentes. Esse dado se torna de extrema importância se considerarmos que a população adulta é de difícil alcance para vacinações e a cobertura vacinal alcançada para o reforço contra difteria e tétano (dT) é menor do que 10% nos adultos paulistas (CVE, 2007).

Segundo VAN RIE e HETHCOTE (2004), a melhor estratégia vacinal prevista para diminuir os casos típicos de coqueluche em toda a população foi vacinar os adolescentes, e para diminuir os casos nos menores de 1 ano de idade foi considerada a estratégia *cocoon*, não testada no atual estudo. COUDEVILLE e col. (2008) demonstraram que para diminuir os casos típicos em toda população a melhor estratégia seria vacinar os adultos a cada 10 anos, estratégia também não avaliada no atual estudo, mas cujo custo-benefício da implantação deve ser bem estudado, já que normalmente as coberturas vacinais alcançadas em adultos são baixas.

COUDEVILLE e col. (2008) também demonstraram que vacinar apenas os adolescentes, ou em conjunto com a estratégia *cocoon* e mais uma dose entre os adultos, levou à diminuição importante dos casos, mas com reemergência da doença após algumas décadas. Como este estudo foi desenvolvido independente do tempo, não conseguimos realizar este tipo de previsão, análise a qual seria interessante antes de iniciar uma nova estratégia vacinal em São Paulo, principalmente ao considerarmos atualmente a doença como não reemergente.

A análise de sensibilidade do estudo mostrou que a variação nas forças de infecção, utilizada na base dos cálculos dos valores da matriz WAIFW e para as simulações, é o principal fator testado que repercute nos resultados da análise, com grande variação nos benefícios da introdução da vacina aos 12 anos. Neste estudo, a simulação com o uso das forças de infecção não-padronizadas (tabela 21, página 80), mesmo com altíssima cobertura vacinal, 90% e 95% respectivamente aos 12 e 20 anos, apesar de reduzir casos em idades acima de 1 ano, resulta em diminuição discreta do número de casos nos menores de 1 ano de idade. Tal resultado demonstra eficácia discutível da introdução do reforço vacinal com a dTpa em adolescentes e adultos no município de São Paulo, podendo até mesmo contra-indicar a adoção dessa política de saúde pública. Esse fato nos faz reforçar a afirmação da GPI (FORSYTH e col., 2007) de que estudos regionais para avaliar o benefício ou não da adoção de vacinação de adultos contra a coqueluche são muito importantes, principalmente se houver um bom trabalho da vigilância epidemiológica, com dados representativos da doença. Também nos faz acreditar que havendo disponibilização futura de dados mais confiáveis sobre a coqueluche no município de São Paulo, será importante refazer as simulações aqui realizadas.

7. CONCLUSÃO

Os objetivos do estudo foram plenamente alcançados com a definição de um modelo competente para descrever o comportamento da coqueluche segundo faixas etárias em diferentes simulações de intervenção por reforço vacinal.

Os resultados sugerem que uma intervenção tão modesta quanto a introdução de reforço vacinal aos 12 anos com cobertura de apenas 35% possa ter o impacto formidável de reduzir em mais da metade a ocorrência da doença na faixa etária mais vulnerável às complicações desta doença, os menores de 1 ano. Mais que isto, agrega informação tranquilizadora de que esforços de maior envergadura, tanto na forma de extensão de cobertura quanto na introdução de uma dose de reforço em adultos jovens, muito pouco estenderiam o impacto da vacina aos 12 anos.

Apesar de a coqueluche não se destacar como um problema de saúde importante para o Brasil e o município de São Paulo neste momento, isto pode ser apenas reflexo de uma vigilância epidemiológica que ainda não está sensível o suficiente para detectar os casos atípicos da doença.

As diferenças encontradas entre este estudo e os estudos para os outros países nos alertam para a grande importância da realização de estudos regionais prévios a uma intervenção de abrangência populacional. Assim, consideramos importante a realização de estudo para avaliar o real custo-benefício da introdução deste novo reforço vacinal aos 12 anos de idade, e se possível, com melhores dados sobre a doença no município de São

Paulo. A realização de um estudo para testar outras estratégias vacinais em nossa realidade também seria interessante, pois já há outras estratégias recomendadas (FORSYTH e col., 2007; ACIP, 2006b). Reforçando esta idéia, o estudo de LEE e col. (2007) demonstra que há vantagens de custo-benefício na “estratégia *cocoon*” aplicada em conjunto com a vacinação de adolescentes.

8. REFERÊNCIAS

- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep. 2006a; 55 (RR-3): 1-34.
- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR recomm rep. 2006b; 55 (RR-17): 1-33.
- Alves D, Gagliardi HF. Técnicas de modelagem de processos epidêmicos e evolucionários (Série Notas em Matemática Aplicada). São Carlos: SBMAC, 2006. v. 26. 92 p.
- Anderson RM, May RM. Directly Transmitted Infectious Diseases: Control by vaccination. Science 1982;215(4536):1053-1060.
- Anderson RM, May RM. Infectious Diseases of Humans: dynamics and control. Oxford University Press, Oxford, 1992.
- Baptista PN, Magalhães V, Rodrigues LC, Rocha MW, Pimentel AM. Pertussis vaccine effectiveness in reducing clinical disease, transmissibility and proportion of cases with a positive culture after household exposure in Brazil. Pediatr Infect Dis J. 2006;25(9):844-6.
- Baptista PN, Magalhães V, Rodrigues LC. Children with pertussis inform the investigation of other pertussis cases among contacts. BMC Pediatr. 2007;7(21):1-4.
- Burattini MN, Chen M, Chow A, Coutinho FAB, Goh KT, Lopez LF et al. Modelling the control strategies against dengue in Singapore. Epidemiol Infect. 2008;136(3):309-19.
- Caro JJ, Getsios D, Payne K, Annemans L, Neumann PJ, Trindde E. Economic burden of pertussis and the impact of immunization. Pediatr Infect Dis J. 2005;24(5 supl):S48-54.
- Carvalho LHFR, Hidalgo NTR. Coqueluche. In: Veronesi R, Foccacia R. Tratado de Infectologia. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2002. v.1, p. 625-33.
- Codeço CT, Luz PM. Is pertussis actually reemerging? Insights from an individual-based model. Cad Saude Publica. 2001;17(3):491-500.
- Coudeville L, van Rie A, Andre P. Adult pertussis vaccination strategies and their impact on pertussis in the United States: evaluation of routine and targeted (cocoon) strategies. Epidemiol Infect. 2008;136(5):604-20.

- Coutinho FAB, Lopez LF, Burattini MN, Massad E. Modelling the natural history of HIV Infection in Individuals and its epidemiological implications. *Bull Math Biol.* 2001;63(6):1041-62.
- Coutinho FAB. A matemática das epidemias. *In*: Massad E, de Menezes RX, Silveira PSP, Ortega NRS. Métodos Quantitativos em Medicina. Barueri: Manole; 2004. p.55-74.
- Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Manual de Vigilância Epidemiológica de Coqueluche – Normas e Instruções. São Paulo, SP; 2001.
- Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Imunobiológicos especiais e suas indicações [documento técnico na internet]. São Paulo; acesso em 28 de dezembro de 2006. Disponível em: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/imuni/5imunobio_indica.pdf
- Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Programa estadual de imunizações: tabulação de doses aplicadas e cobertura [tabulação de dados na internet]. São Paulo; acesso em 2 de janeiro de 2007. Disponível em: <http://www.cve.saude.sp.gov.br/tabpni.htm>
- Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. COQUELUCHE - Distribuição de casos confirmados, óbitos*, coeficiente de incidência e letalidade, segundo ano de início de sintomas e faixa etária, Estado de São Paulo, 2000 a 2008. [relatório na internet]. São Paulo; 2008 [atualizado em 25 de março de 2008; acesso em 20 de abril de 2008]. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/html/resp/coque_tab.htm
- DATASUS – Banco de dados do Sistema Único de Saúde [banco de dados na internet]. Brasília: Ministério da Saúde do Brasil. [s.d.] [acesso em 12 de novembro de 2007]. Disponível em: <http://datasus.gov.br>
- De Carvalho AP, Pereira EMC. Acellular pertussis vaccines for adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(3 Supl):S15-24.
- Edelman K, He Q, Mäkinen J, Sahlberg A, Haanperä M, Schuerman L et al. Immunity to pertussis 5 years after booster immunization during adolescence. *Clin Infect Dis.* 2007;44(10):1271-7.
- Edwards KM, Decker MD. Pertussis Vaccine. *In*: Plotkin SA, Oresteina WA, editores. Vaccines. 4^a ed. EUA: Saunders; 2004. p. 471- 528.
- Elomaa A, Advani A, Donnelly D, Antila M, Mertsola J, He Q et al. Population dynamics of Bordetella pertussis in Finland and Sweden, neighbouring countries with different vaccination histories. *Vaccine.* 2007;25(5):918-26.
- Fine PEM. Ross's a priori pathometry – a Perspective. *Proc R Soc Med.* 1975; 68:547-51.

- Fine PEM, Clarkson JA, Miller E. The efficacy of pertussis vaccines under conditions of household exposure: further analysis of the 1978-80 PHLS-ERL study in 21 area health authorities in England. *Int J Epidemiol.* 1988a;17:635-42.
- Fine PEM, Jezek Z, Grab B, Dixon H. The Transmission Potential of Monkeypox virus in human populations. *Int J Epidemiol.* 1988b;17(3):643-50.
- Fine PEM. Herd Immunity: History, Theory, Practice. *Epidemiol Rev.* 1993;15(2):265-302.
- Forsyth KD, Von Konig CHW, Tan T, Caro J, Plotkin S. Potential strategy to reduce the burden of pertussis. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(5 Supl): S69-74.
- Forsyth KD, von Konig CHW, Tan T, Caro J, Plotkin S. Prevention of pertussis: recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting. *Vaccine.* 2007;25(14):2634-42.
- Guris D, Strebel PM, Bardenheier B, Brennan M, Tachdjian R, Finch E et al. Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. *Clin Infect Dis.* 1999;28(6):1230-7.
- Han HJ, Kamachi K, Okada K, Toyoizumi-Ajisaka, Sasaki Y, Arakawa Y, et al. Antigenic variation in *Bordetella pertussis* isolates recovered from adults and children in Japan. *Vaccine.* 2008;26:1530-4.
- Halperin SA. The control of pertussis – 2007 and beyond. *N Engl J Med.* 2007;356(2):110-13.
- Hethcote HW. An age-structured model for pertussis transmission. *Math Biosci.* 1997;145(2):89-136.
- Hethcote HW. Simulations of pertussis epidemiology in the United States: effects of adult booster vaccinations. *Math Biosci.* 1999;158(1):47-73.
- Hethcote HW, Horby P, McIntyre P. Using computer to compare pertussis vaccination strategies in Australia. *Vaccine.* 2004;22(17-18):2181-91.
- Hewlett EL, Edwards KM. Pertussis - Not just for kids. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1215-22.
- Instituto Adolfo Lutz. Diagnóstico laboratorial da coqueluche – procedimento de coleta [documento técnico na internet]. São Paulo; 2005 [acesso em 14 de abril de 2006]. Disponível em: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/resp/coque_coleta.pdf
- Lee GM, Murphy TV, Lett S, Cortese MM, Kretsinger K, Schauer S, et al. Cost effectiveness of pertussis vaccination in adults. *Am J Prev Med.* 2007;32(3):186-93.

- Luz P, Codeço CT, Werneck GL. A reemergência da coqueluche em países desenvolvidos: um problema também para o Brasil? *Cad Saude Publica*. 2003;19(4):1209-13.
- Luz PM, Codeço CT, Werneck GL, Struchiner CJ. A modeling analysis of pertussis transmission and vaccination in Rio de Janeiro, Brazil. *Epidemiol Infect*. 2006;134(4):850-62.
- Massad E, Burattini MN, Azevedo-Neto RS, Yang HM, Coutinho FAB, Zanetta DMT. A model-based design of a vaccination strategy against rubella in a non-immunized community of São Paulo State, Brazil. *Epidemiol Infect*. 1994;112(3):579-94.
- Massad E, Azevedo-Neto RS, Burattini MN, Zanetta DMT, Coutinho FAB, Yang HM et al. Assessing the efficacy of a mixed vaccination strategy against rubella in São Paulo, Brazil. *Int J Epidemiol*. 1995;24(4):842-50.
- Massad E. Introdução. *In*: Massad E, de Menezes RX, Silveira PSP, Ortega NRS, editores. *Métodos Quantitativos em Medicina*. Barueri: Manole; 2004, p. 4-23.
- Miller E, Gay NJ. Epidemiological determinants of pertussis. *Dev Biol Stand*. 1997;89:15-23.
- Mooi F, Greeff SC. The case for maternal vaccination against pertussis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(9):614-24.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações – 30 anos. Brasília, DF; 2003.
- Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. Série histórica de casos e óbitos de doenças de notificação compulsória – Brasil, 1980 a 2005 [planilha na internet]. Brasília; 2006 [acesso em 2 de janeiro de 2007]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/planilhas_dnc_casos_e_obitos_todas_2006.pdf
- Organização Mundial da Saúde. Pertussis vaccine - position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2005;80(4):31-9.
- Organização Mundial da Saúde. Genebra; c2004. [Atualizado em 2007; acesso em 18 de abril de 2008]. Disponível em: http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/pertussis/en/index.html
- Pan American Health Organization. Control of Diphtheria, Tetanus, Pertussis, *Haemophilus Influenzae* type b, and Hepatitis B: field guide. Washington; 2005. (PAHO-Scientific and Technical Publication nº 604)
- Pellini ACG, Carvalhanas TRMP, Ciccone FH, Sidi MSCJO. Investigação de casos de coqueluche na Direção Regional de Saúde XVIII - Ribeirão Preto, 2004/2005. *Bol Epidemiol Paul*. 2005;2(16):2-8.
- Plotkin S. Global Pertussis Initiative: process overview. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5 Supl): S7-9.

- Tennenbaum S. Simple criteria for finding (nearly) optimal vaccination strategies. *J Theor Biol.* 2008;250(4): 673–83.
- Tozzi AE, Celentano LP, Ciofi degli Atti ML, Salmaso S. Diagnosis and management of pertussis. *CMAJ.* 2005;172(4):509-15.
- Trevizan S, Coutinho SED. Perfil epidemiológico da coqueluche no Rio Grande do Sul, Brasil: estudo da correlação entre incidência e cobertura vacinal. *Cad Saude Publica.* 2008;24(1):93-102.
- Van Rie A, Hethcote HW. Adolescent and adult pertussis vaccination: computer simulations of five new strategies. *Vaccine.* 2004;22(23-24):3154-65.
- Von König WCH, Postels-Multani S, Bock HL, Schmitt HJ. Pertussis in adults: frequency of transmission after household exposure. *Lancet.* 1995;346(8986):1326-9.
- Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, Partridge S, Lee H, Treanor J et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2005;353(15):1555-63.
- Wharton M. Prevention of pertussis among adolescents by vaccination: Taking action on what we know and acknowledging what we do not know. *Clin Infect Dis.* 2004;39(1):29-30.

ANEXOS

Figura 9 (ANEXA) - Equações utilizadas no primeiro passo iterativo da simulação 1: 10% de cobertura vacinal aos 12 anos de idade.

```

Berkeley Madonna - Equations - [10%_12a.1 - Equations]
File Edit Flowchart Model Compute Graph Parameters Window Help

Run

METHOD RK4

STARTTIME = 0
STOPTIME = 840
DT = 0.01

rename time = t
N = 180000
alfa1 = 0.0069
alfa2 = 0.0104
gama = 1.7*squarepulse(0,120) + 3.53*squarepulse(120,720)

lambda = 0.000182232*squarepulse(0,12) + 0.00000514295*squarepulse(12,48) + 0.0000130369*squarepulse(60,60) + 0.0000141848*squarepulse(120,60) + 0.000020556*squarepulse(180,60) + 0.0000032461
*squarepulse(240,240) + 0.00000168108*squarepulse(480,840)

pv1 = 0.264847*squarepulse(2,5) + 0.26695*squarepulse(15,4) + 0.10372*squarepulse(48,12) + 0.00692*squarepulse(144,12) + 0*squarepulse(240,1)

pv2 = 0.4734*squarepulse(15,4) + 0.17838*squarepulse(48,12) + 0.0105635*squarepulse(144,12) + 0*squarepulse(240,1)

mud = 0.0015*squarepulse(0,12) + 0*squarepulse(12,828)

mu = 0.00133*squarepulse(0,12) + 0.00005*squarepulse(12,36) + 0.00002*squarepulse(48,120) + 0.00017*squarepulse(168,312) + 0.00038*squarepulse(480,120) + 0.00079*squarepulse(600,120) + 0.003*squarepulse
(720,120)

d/dt (sp) = -lambda*sp - pv1*sp - mu*sp
d/dt (i) = lambda*sp + lambda*ss - gama*i - mu*i - mud*i
d/dt (r) = gama*i - alfa1*r - mu*r
d/dt (v) = pv1*sp + pv2*ss - alfa2*v - mu*v
d/dt (ss) = -lambda*ss + alfa1*r + alfa2*v - pv2*ss - mu*ss
d/dt (total) = i

ntotal = sp + r + v + ss + i

init sp = N
init i = 0
init r = 0
init v = 0
init ss = 0
init itotal = 0

```


Figura 10 (ANEXA) - Equações utilizadas no primeiro passo iterativo da simulação 2: 35% de cobertura vacinal aos 12 anos de idade.

```

Berkeley Madonna - Equations - [35%_12a.1 - Equations]
File Edit Flowchart Model Compute Graph Parameters Window Help

Run

METHOD RK4

STARTTIME = 0
STOPTIME = 840
DT = 0.01

rename time = t

N = 180000
alfa1 = 0.0069
alfa2 = 0.0104
gama = 1.7*squarepulse(0,120) + 3.53*squarepulse(120,720)

lambda = 0.000182122*squarepulse(0,12) + 0.0000050333*squarepulse(12,48) + 0.0000124644*squarepulse(60,60) + 0.0000133681*squarepulse(120,60) + 0.000020063*squarepulse(180,60) + 0.00000318363*squarepulse(240,240) + 0.00000165206*squarepulse(480,840)

pv1 = 0.264849*squarepulse(2,5) + 0.26695*squarepulse(15,4) + 0.10372*squarepulse(48,12) + 0.027325*squarepulse(144,12) + 0*squarepulse(240,1)

pv2 = 0.4734*squarepulse(15,4) + 0.17837*squarepulse(48,12) + 0.0372*squarepulse(144,12) + 0*squarepulse(240,1)

mud = 0.0015*squarepulse(0,12) + 0*squarepulse(12,828)

mu = 0.00133*squarepulse(0,12) + 0.00005*squarepulse(12,36) + 0.00002*squarepulse(48,120) + 0.00017*squarepulse(168,312) + 0.00038*squarepulse(480,120) + 0.00079*squarepulse(600,120) + 0.003*squarepulse(720,120)

d/dt (sp) = -lambda*sp - pv1*sp - mu*sp
d/dt (i) = lambda*sp + lambda*ss - gama*i - mu*i - mud*i
d/dt (r) = gama*i - alfa1*r - mu*r
d/dt (v) = pv1*sp + pv2*ss - alfa2*v - mu*v
d/dt (ss) = -lambda*ss + alfa1*r + alfa2*v - pv2*ss - mu*ss
d/dt (total) = i

ntotal = sp + r + v + ss + i

init sp = N
init i = 0
init r = 0
init v = 0
init ss = 0
init itotal = 0

```

Figura 11 (ANEXA) - Equações utilizadas no primeiro passo iterativo da simulação 3: 45% de cobertura vacinal aos 12 anos de idade.

```

Berkeley Madonna - Equations - [45%_12a.1 - Equations]
File Edit Flowchart Model Compute Graph Parameters Window Help

Run

METHOD RK4

STARTTIME = 0
STOPTIME = 840
DT = 0.01

rename time = t

N = 180000
alfa1 = 0.0069
alfa2 = 0.0104
gama = 1.7*squarepulse(0,120) + 3.53*squarepulse(120,720)

lambda = 0.000182078*squarepulse(0,12) + 0.0000498944*squarepulse(12,48) + 0.0000122354*squarepulse(60,60) + 0.0000130414*squarepulse(120,60) + 0.0000198658*squarepulse(180,60) + 0.00000315865*squarepulse(240,240) + 0.00000164045*squarepulse(480,840)

pv1 = 0.264847*squarepulse(2,5) + 0.26695*squarepulse(15,4) + 0.10372*squarepulse(48,12) + 0.03717*squarepulse(144,12) + 0*squarepulse(240,1)

pv2 = 0.4734*squarepulse(15,4) + 0.17838*squarepulse(48,12) + 0.0484435*squarepulse(144,12) + 0*squarepulse(240,1)

mud = 0.0015*squarepulse(0,12) + 0*squarepulse(12,828)

mu = 0.00133*squarepulse(0,12) + 0.00005*squarepulse(12,36) + 0.00002*squarepulse(48,120) + 0.00017*squarepulse(168,312) + 0.00038*squarepulse(480,120) + 0.00079*squarepulse(600,120) + 0.003*squarepulse(720,120)

d/dt (sp) = -lambda*sp - pv1*sp - mu*sp
d/dt (i) = lambda*sp + lambda*ss - gama*i - mu*i - mud*i
d/dt (r) = gama*i - alfa1*r - mu*r
d/dt (v) = pv1*sp + pv2*ss - alfa2*v - mu*v
d/dt (ss) = -lambda*ss + alfa1*r + alfa2*v - pv2*ss - mu*ss
d/dt (total) = i

ntotal = sp + r + v + ss + i

init sp = N
init i = 0
init r = 0
init v = 0
init ss = 0
init itotal = 0

```

Figura 12 (ANEXA) - Equações utilizadas no primeiro passo iterativo da simulação 4: 70% de cobertura vacinal aos 12 anos de idade.

```

Berkeley Madonna - Equations - [70%_12a.1 - Equations]
File Edit Flowchart Model Compute Graph Parameters Window Help

Run

METHOD RK4

STARTTIME = 0
STOPTIME = 840
DT = 0.01

rename time = t

N = 180000
alfa1 = 0.0069
alfa2 = 0.0104
gama = 1.7*squarepulse(0,120) + 3.53*squarepulse(120,720)

lambda = 0.000181957*squarepulse(0,12) + 0.0000486883*squarepulse(12,48) + 0.0000116057*squarepulse(60,60) + 0.000012143*squarepulse(120,60) + 0.0000193234*squarepulse(180,60) + 0.0000308994
*squarepulse(240,240) + 0.00000160852*squarepulse(480,840)

pv1 = 0.26485*squarepulse(2,5) + 0.26694*squarepulse(15,4) + 0.10373*squarepulse(48,12) + 0.0684*squarepulse(144,12) + 0*squarepulse(240,1)

pv2 = 0.4734*squarepulse(15,4) + 0.178363*squarepulse(48,12) + 0.085102*squarepulse(144,12) + 0*squarepulse(240,1)

mud = 0.0015*squarepulse(0,12) + 0*squarepulse(12,828)

mu = 0.00133*squarepulse(0,12) + 0.00005*squarepulse(12,36) + 0.00002*squarepulse(48,120) + 0.00017*squarepulse(168,312) + 0.00038*squarepulse(480,120) + 0.00079*squarepulse(600,120) + 0.003*squarepulse
(720,120)

d/dt (sp) = -lambda*sp - pv1*sp - mu*sp
d/dt (i) = lambda*sp + lambda*ss - gama*i - mu*i - mud*i
d/dt (r) = gama*i - alfa1*r - mu*r
d/dt (v) = pv1*sp + pv2*ss - alfa2*v - mu*v
d/dt (ss) = -lambda*ss + alfa1*r + alfa2*v - pv2*ss - mu*ss
d/dt (itotal) = i

ntotal = sp + r + v + ss + i

init sp = N
init i = 0
init r = 0
init v = 0
init ss = 0
init itotal = 0

```

Figura 13 (ANEXA) - Equações utilizadas no primeiro passo iterativo da simulação 5: 35% de cobertura vacinal aos 12 anos em conjunto com 70% de cobertura vacinal aos 20 anos de idade.

```

METHOD RK4

STARTTIME = 0
STOPTIME = 840
DT = 0.01

rename time = t

N = 180000
alfa1 = 0.0069
alfa2 = 0.0104
gama = 1.7*squarepulse(0,120) + 3.53*squarepulse(120,720)

lambda = 0.000181978*squarepulse(0,12) + 0.0000488964*squarepulse(12,48) + 0.0000123208*squarepulse(60,60) + 0.0000132244*squarepulse(120,60) + 0.0000199193*squarepulse(180,60) + 0.00000303997*squarepulse(240,240) + 0.0000015853*squarepulse(480,840)

pv1 = 0.264849*squarepulse(2,5) + 0.26695*squarepulse(15,4) + 0.10372*squarepulse(48,12) + 0.02735*squarepulse(144,12) + 0.06825*squarepulse(240,12)

pv2 = 0.4734*squarepulse(15,4) + 0.17837*squarepulse(48,12) + 0.0372205*squarepulse(144,12) + 0.07942*squarepulse(240,12)

mud = 0.0015*squarepulse(0,12) + 0*squarepulse(12,828)

mu = 0.00133*squarepulse(0,12) + 0.00005*squarepulse(12,36) + 0.00002*squarepulse(48,120) + 0.00017*squarepulse(168,312) + 0.00038*squarepulse(480,120) + 0.00079*squarepulse(600,120) + 0.003*squarepulse(720,120)

d/dt (sp) = -lambda*sp - pv1*sp - mu*sp
d/dt (i) = lambda*sp + lambda*ss - gama*i - mu*i - mud*i
d/dt (r) = gama*i - alfa1*r - mu*r
d/dt (v) = pv1*sp + pv2*ss - alfa2*v - mu*v
d/dt (ss) = -lambda*ss + alfa1*r + alfa2*v - pv2*ss - mu*ss
d/dt (itotal) = i

ntotal = sp + r + v + ss + i

init sp = N
init i = 0
init r = 0
init v = 0
init ss = 0
init itotal = 0

```

CURRÍCULO LATTES – Autor

Angela Carvalho Freitas

Possui graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (2002) e é especialista em Infectologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (2006). Atualmente realiza pós-graduação (mestrado) em epidemiologia, com enfoque em modelagem matemática das epidemias, pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Doenças Infecciosas e Parasitárias e na área de prevenção às DSTs/Aids.

(Texto informado pelo autor)

Última atualização do currículo em 27/07/2008

Endereço para acessar este CV:

<http://lattes.cnpq.br/7270996204145257>

CURRÍCULO LATTES – Orientador

Julio Cesar Rodrigues Pereira

Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 2

Julio Cesar Rodrigues Pereira concluiu o doutorado em Epidemiologia pela Faculdade de Saúde Pública da USP em 1995 e Docência Livre em 2004. É médico pela Escola Paulista de Medicina (1977) e Master of Sciences in Medical Sciences pela Universidade de Bristol - UK (1989). Atualmente é Professor Associado da Universidade de São Paulo e Professor Pós-graduação do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Publicou 54 artigos em periódicos especializados e tem 68 participações em congressos transcritas em anais de eventos ou periódicos. Possui 1 livro publicado e 2 capítulos de livro. O ISI registra 33 de seus artigos, com um total de 148 citações e H-index = 6. Participou como convidado em vários eventos no Brasil. Orientou 3 dissertações de mestrado e 3 teses de doutorado nas áreas de Saúde Coletiva, Medicina e Administração. Recebeu 4 prêmios e/ou homenagens. Atua na área de Saúde Coletiva, com ênfase em Epidemiologia. Em suas atividades profissionais interagiu com 144 colaboradores em co-autorias de trabalhos científicos. Em seu currículo Lattes os termos mais freqüentes na contextualização da produção científica, tecnológica e artístico-cultural são: Epidemiologia, Avaliação em C&T, Pneumonia, Asma, Modelos matemáticos, Ira, DRI, Infarto Agudo do Miocárdio e Análise de Dados de Survey.

(Texto informado pelo autor)

Última atualização do currículo em 02/07/2008

Endereço para acessar este CV:

<http://lattes.cnpq.br/7576807536889713>