**Estimativa do aparecimento de casos novos de tuberculose
de acordo com a perda de eficácia da BCG ao longo do
tempo. O papel da heterogeneidade e da revacinação**

Luiz Fernando Costa Nascimento

TESE DE DOUTORADO APRESENTADA AO
DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA DA
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO PARA
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR EM SAÚDE
PÚBLICA.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Massad

SÃO PAULO

2001

Aos meus pais por esta vida.

A Deus, por permitir viver esta vida com
Rosa, Gabriela, Felipe e Pedro, minha família.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Eduardo Massad, meu orientador, pela confiança em mim depositada e segurança a mim transmitida.

À Profa. Dra. Sabina L. D. Gotlieb que primeiro me recebeu nesta Casa, um agradecimento muito especial por tudo.

Ao Dr. Ernesto Vieira Neto, do Departamento de Matemática da UNESP-Guaratinguetá pela ajuda competente e interessada na confecção do programa computacional.

Aos Professores Margarida Almeida, M. Fátima Lacaz Santos e Francisco A. B. Coutinho, pelas proveitosas discussões que enriqueceram este trabalho.

À Universidade de Taubaté pelos apoios logístico e financeiro.

À Direção do Campus da UNESP - Guaratinguetá por ocasião de dispensas de minhas atividades.

Não quero explicar o passado nem adivinhar o futuro; só quero entender o presente

J. L. Borges

Só existe saber na invenção, na reinvenção, na busca inquieta, impaciente, permanente, que os homens fazem no mundo, com o mundo e com os outros. Busca esperançosa também

Paulo Freire

RESUMO

Nascimento LFC **Estimativa do aparecimento de casos novos de tuberculose de acordo com a perda de eficácia da BCG ao longo do tempo. O papel da heterogeneidade e da revacinação.** São Paulo; 2001. [Tese de Doutorado - Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo.

Objetivo: Estimar os efeitos na incidência de tuberculose, à luz dos conhecimentos da imunologia, numa coorte dinâmica acompanhada por 30 anos utilizando-se de modelo matemático. São consideradas as possibilidades de revacinação com BCG aos 7 anos ou 12 anos e a eficácia desta vacina é estimada em 15 % , 50 % ou 80 %.

Método: Foi desenvolvido um modelo matemático para simulação computacional utilizando-se da linguagem Fortran 90. Trabalhou-se com uma coorte dinâmica onde nasciam 2000 crianças por ano, sendo que a vacinação com a BCG era imediata após o nascimento. As eficácias vacinais foram estimadas segundo a literatura em 15%, 50% ou 80%. O modelo matemático constava de 6 compartimentos e a passagem de indivíduos entre os compartimentos era mediada por um sistema de equações diferenciais totais, não linear, de primeira ordem. Não foram considerados os casos de reinfecção exógena, reativação endógena e interação da tuberculose com AIDS, além das coberturas de diagnóstico, tratamento e abandono . Foram criados 9 bancos de dados pela combinação das 3 situações vacinais e das 3 possibilidades da eficácia. A coorte foi acompanhada durante 30 anos. **Resultados:** As simulações do modelo matemático mostram que, se houver uma única dose de vacinação com BCG, os melhores resultados na incidência serão encontrados se a eficácia for de 80%; a incidência no último ano de acompanhamento da coorte variou entre 125 casos/100.000 habitantes e 173 casos/100.000 habitantes. Com a revacinação aos 7 anos a incidência estimada variou entre 66,2 casos / 100.000 habitantes com eficácia vacinal de 80% e 99,7 casos/100.000 habitantes para eficácia vacinal de 15%. Os melhores resultados na incidência foram notados com revacina aos 12 anos, tendo a incidência anual variado entre 25 casos / 100.000 habitantes para eficácia de 80% e 66 casos / 100.000 habitantes para eficácia vacinal de 15%. Os motivos que levaram a um melhor valor com revacina aos 12 anos são as atividades aumentadas dos linfócitos

T_H1 de memória, que em contato com a vacina BCG, estimula a liberação de citocinas, que são fundamentais para a lise de macrófagos infectados e destruição do *M. tuberculosis*. **Conclusões:** A modelagem matemática mostrou ser uma ferramenta importante para estimar os efeitos de medidas de intervenção em saúde pública e, através dos parâmetros do modelo, variar as possibilidades, podendo se optar por uma intervenção mais eficiente. A revacinação aos 12 anos de idade mostrou ser mais eficaz e tem custos operacional, social e financeiro muito mais baixos que os custos decorrentes do tratamento dos doentes e eventuais comunicantes.

Descritores: BCG; tuberculose; modelagem matemática; revacinação

SUMMARY

Nascimento LFC. **Estimativa do aparecimento de casos novos de tuberculose de acordo com a perda de eficácia da BCG ao longo do tempo. O papel da heterogeneidade e da revacinação.** [Estimation of new cases of tuberculosis in according with the loss of BCG efficacy along the time. The role of revaccination and heterogenety] São Paulo (BR); 2001. [Tese de Doutorado - Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo.

Objective: To estimate the effects in incidence of the tuberculosis, in dynamical cohort followed for 30 years, we applied a mathematical model. There were considered the possibilities of revaccination with BCG at 7 years or 12 years old and the efficacy was assumed to be 15%, 50% or 80%. **Methods:** It was developed a mathematical model for computational simulation by the use of Fortran 90 language. It consisted of a dynamical cohort with 2000 newborns each year and the BCG vaccination occurred at birth. The vaccinal efficacy was assumed to be 15%, 50% or 80%. The mathematical model had 6 compartments and the transfer between them was modelled by a non linear, first order ordinary differential equations system. They did not consider the exogenous infection, endogenous reactivation nor AIDS interaction besides treatment, diagnosis and disregard. Nine file records were created by combination of the 3 vaccinal situations and the 3 efficacy possibilities. **Results:** With only one vaccination at birth, the computational simulations showed better results when the vaccinal efficacy was 80%; the annual incidence at the end of the cohort was between 125 cases/100000 persons and 173 cases / 100000 persons; with a revaccination at 7 year old age the incidence changed between 66,2 cases /100000 persons and 99,7 cases /100000 persons. The better results were observed with a revaccination at 12 year old age when the incidence fell to 25 cases/100000 persons. The causes responsible for the fall were the enhanced immune activities of memory T_H1 lymphocytes which are very important to kill the intracellular parasites. **Conclusions:** The mathematical modelling had demonstrated to be an important tool to estimate the effects of intervention measures in public health. So, when the parameters are changed better results can be obtained. The revaccination at 12 years

old age has a better results and it has a minimal social, operational and financial costs when compared with treatment of the diseased men and theirs communicants.

Keywords : BCG, tuberculosis; mathematical modelling; revaccination

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	
1.1 Epidemiologia da Tuberculose	1
1.2 História Natural da Doença	6
1.3 Mecanismos Imunes Envolvidos com a Tuberculose	9
1.4 A Matemática da Transmissão da Doença	15
1.5 Imunização. A BCG	18
1.6 Duração de Proteção ou Perda da Eficácia ao Longo do Tempo	23
1.7 Modelos Matemáticos em Epidemiologia	25
2. OBJETIVO	31
3. MATERIAL E MÉTODO	33
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	78
6. CONCLUSÕES	80
7. REFERÊNCIAS	81
8. ANEXO	92

ÍNDICE DE TABELA E GRÁFICOS.

Tabela 1. Valores atribuídos aos diversos parâmetros para obtenção dos Bancos.....	37
Gráfico 1. Evolução da coorte dos Vacinados após vacinação ao nascer, segundo eficácia vacinal, ao longo de 30 anos	40
Gráfico 2. Evolução da coorte dos Suscetíveis após vacinação ao nascer, segundo eficácia vacinal, ao longo de 30 anos.....	42
Gráfico 3. Evolução da coorte dos Infectados Recentes após vacinação ao nascer, segundo eficácia vacinal, ao longo de 30 anos	45
Gráfico 4. Evolução da coorte dos Infectados Antigos após vacinação ao nascer, segundo eficácia vacinal, ao longo de 30 anos	46
Gráfico 5. Evolução da coorte dos Doentes após vacinação ao nascer, segundo eficácia vacinal, ao longo de 30 anos	48
Gráfico 6. Evolução da coorte dos Vacinados após revacinação aos 7 anos, segundo eficácia vacinal, ao longo de 30 anos	50
Gráfico 7. Evolução da coorte dos Suscetíveis após revacinação aos 7 anos, segundo eficácia vacinal, ao longo de 30 anos	54
Gráfico 8. Evolução da coorte dos Infectados Recentes após revacinação aos 7 anos, segundo eficácia vacinal, ao longo de 30 anos	56
Gráfico 9. Evolução da coorte dos Infectados Antigos após revacinação aos 7 anos, segundo eficácia vacinal, ao longo de 30 anos	58
Gráfico 10. Evolução da coorte dos Doentes após revacinação aos 7 anos, segundo eficácia vacinal, ao longo de 30 anos	60
Gráfico 11. Evolução da coorte dos Vacinados após revacinação aos 12 anos, segundo eficácia vacinal, ao longo de 30 anos	64
Gráfico 12. Evolução da coorte dos Suscetíveis após revacinação aos 12 anos, segundo eficácia vacinal, ao longo de 30 anos	65

Gráfico 13. Evolução da coorte dos Infectados Recentes após revacinação aos 12 anos, segundo eficácia vacinal, ao longo de 30 anos	67
Gráfico 14. Evolução da coorte dos Infectados Antigos após revacinação aos 12 anos, segundo eficácia vacinal, ao longo de 30 anos.....	69
Gráfico 15. Evolução da coorte dos Doentes após revacinação aos 12 anos, segundo eficácia vacinal, ao longo de 30 anos	71
Gráfico 16. Evolução dos Doentes, segundo a situação vacinal, ao longo de 30 anos. Eficácia vacinal de 80%	73

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1-1 – Epidemiologia de tuberculose

A tuberculose causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* é uma doença milenar, tendo sido encontradas lesões em múmias egípcias de 4000 anos e, segundo citações da Bíblia, era incluída como forma de se castigarem os transgressores das escrituras. É considerada uma doença multifatorial.

Laennec, no século XIX, estabelece a especificidade e unicidade das lesões e acabou de vez com “teorias de inflamação” como causa de vários males. As descobertas de Laennec não impediram o aparecimento de teorias, como as de Virchow, que vão de encontro ao enigma de Laennec. Este fato, ocorrido em meados do século XIX, é sepultado pela descoberta do agente causal em 1882.

A transmissibilidade da doença era objeto de discussão desde Hipócrates que enunciou a “teoria de hereditariedade”, a qual se tornou um dogma. No final do século XVIII, P. Dessault intuiu sobre a transmissão por escarro; esta teoria foi combatida e contestada, sendo confirmada pela descoberta do Bacilo de Koch, no século 19.

Não obstante a gama de conhecimentos sobre a Epidemiologia da Tuberculose e das medidas de controle, esta doença causou o aparecimento de 7,5 milhões de casos novos/ano em 1990, que aumentou para 8,8 milhões de casos novos em 1995 (DOLIN, RAVIGLIONE & KOCHI, 1994). Estes mesmos autores fazem a previsão de 10 milhões de casos novos em 2000, com 3,5 milhões de mortos por

tuberculose, taxa maior que aquela estimada para 1990, cujos valores eram de 2,5 milhões de mortes. KOCHI (1991) estimou que um terço da população mundial, ou seja, algo ao redor de 2 bilhões de pessoas, estejam infectadas pelo *M. tuberculosis*.

Isto adquire uma importância ainda maior quando, em países desenvolvidos, a tuberculose atinge, principalmente, pessoas com mais de 50 anos de idade e em países chamados em desenvolvimento, atinge pessoas com menos de 50 anos com importante comprometimento da força de trabalho pois atinge uma população economicamente ativa. A incidência de tuberculose no Brasil, no ano de 1997, foi de 52,19 casos para 100 000 habitantes (BRASIL, 2000).

Assim, conhecer mais e melhor a epidemiologia da tuberculose ainda é uma necessidade.

A epidemiologia, que estuda a distribuição e a dinâmica das doenças na população, adquire fundamental importância para o planejamento e administração dos programas para o combate à tuberculose.

O primeiro passo é conhecer a patogenia, isto é, como se adoece. Com a tuberculose o processo se inicia com a infecção, seguindo-se o desenvolvimento da doença após a infecção, sendo possível o infectado manter esta condição por toda a vida. Os fatores de risco para infecção e adoecimento são diferentes.

Para estimar o risco de se tornar infectado existem dificuldades que tornam comprometida esta quantificação, tendo em vista as reações cruzadas da tuberculina

com outras micobactérias, tornando difícil a comparabilidade dos resultados obtidos em épocas e locais diferentes.

Mesmo assim, em países desenvolvidos como os EUA, a taxa de reatores ao teste tuberculínico realizado em recrutas diminuiu de 6,6% em 1949-1951 para 3,1% em 1967-1968 (COMSTOCK & CAUTHEN, 1993) e para 1,2% em 1986 (CROSS & HYAMIS, 1990). As taxas de reatores, isto é, a prevalência de reatores positivos, permitem estimar a taxa anual de infecção ou risco anual de infecção, que é a probabilidade de um indivíduo vir a ser infectado pelo *M. tuberculosis* em um ano.

Assim, na Holanda, estima-se que o risco anual de infecção tenha caído 5% ao ano, de 1910 até 1940 e de 1940 até 1970 esta queda acentuou-se para 12% ao ano (STIBLO, MEIJER & SUTHERLAND, 1969). Na África, este risco de infecção é ao redor de 2-5%.

No Brasil, estudo realizado em 1986 por CAMACHO & KLEIN (1990), na cidade do Rio de Janeiro, estimaram este risco em 0,38% (ou 0,51% de acordo com o modelo); valores próximos aos encontrados por ARANTES et al (1992) em levantamento realizado em escolas municipais da cidade de São Paulo, no ano de 1988; estes autores encontraram valores entre 0,35% e 0,49%, para o risco anual de infecção, considerando que os alunos foram vacinados no primeiro trimestre de vida ou entre o primeiro e o terceiro anos de vida; segundo estes autores, as diferenças encontradas não foram estatisticamente significativas.

Este risco de infecção pode não cair além destes valores em função das crises socio-econômicas, deteriorização dos programas de combate e controle de tuberculose e também à pandemia de AIDS.

Atualmente é sabido que, dentre as medidas medicas de intervenção, as que mais diminuem o risco de infecção são a busca de caso e o tratamento. Estima-se, em países desenvolvidos, que um infectado pode contaminar 2-3 pessoas antes da descoberta e em países subdesenvolvidos a média aumenta para 5 ou mais (MURRAY et al, 1990). Estas medidas costumam estar associadas à situação sócio-econômica. Como a tuberculose é uma doença transmitida por partículas veiculadas pelo ar, tanto o convívio mais íntimo, como mais duradouro, entre um não infectado com um bacilífero, aumentará o risco de infecção daquele.

Estes fatores pessoais também incluem a duração da exposição como o que ocorre em crianças convivendo com indivíduos doentes (GRZYBOWSKY et al, 1975).. O fator idade é importante, aumentando o risco de se infectar com o passar dos anos, provavelmente em função do aumento do contato entre o indivíduo e possíveis doentes (SUTHERLAND & FAYERS, 1975), além da perda da eficácia da BCG ao longo do tempo (STERNE et al, 1998).

O sexo masculino, por ter a possibilidade de mais contato com infectados, é mais suscetível, bem como os não-brancos; os indivíduos institucionalizados, tais como presos, moradores de asilos e frequentadores de albergues, também apresentam um maior o risco de infecção (COMSTOCK & O'BRIEN, 1991; NOLAN, 1991)

Finalmente, a receptividade intrínseca ou mais genericamente, a heterogeneidade das populações faz com que indivíduos com características semelhantes quando submetidos a situações diferentes reajam diferentemente.

Também é difícil estimar risco de desenvolver a tuberculose doença após a infecção: isto decorre das dificuldades de se avaliarem os testes tuberculinicos como eles são realizados e pelos critérios de positividade de reação, mesmo porque, o teste tuberculinico mede apenas a presença do bacilo de Koch e não necessariamente a doença; além disto, adicionem-se a composição etária das populações e a heterogeneidade populacional.

Variações geográficas como as encontradas em estudo na Índia estabelecem um coeficiente de incidência, um ano após identificado como reator à tuberculina, de 101/100000 habitantes e 61/100000 na Georgia e Alabama (COMSTOCK, 1982).

A taxa de casos de tuberculose primária varia notavelmente com a idade, sendo alta nos primeiros anos de vida e caindo significativamente ao redor dos 12 anos, aumentando na adolescência e vida adulta em situação sem intervenção (COMSTOCK et al, 1974b).

Aspectos nutricionais, como baixo peso, parecem estar associados ao risco de adoecimento. Aspectos sócio-econômicos têm resultados que indicam aumento de risco, mas nota-se uma incidência maior em áreas urbanas que rurais, talvez atribuível ao estilo de vida dos moradores da cidade e não à qualidade dos moradores. É possível atribuir riscos diferentes a susceptibilidade herdada, isto é, heterogeneidade populacional. (COMSTOCK, 1982).

1.2 História Natural da Doença

- Transmissão de Tuberculose

O principal caminho para se contrair a infecção com *M. tuberculosis* é através da respiração (BLOOM & MURRAY, 1992). O papel da contaminação por micróbios em número suficiente para causar infecção e transportados pelo ar ainda era um ponto controverso até algumas décadas.

Os estudos clássicos de RILEY (RILEY RL, 1974; RILEY RL, 1982; RILEY RL et al, 1959) estabeleceram inequivocamente o papel da partícula infectante contendo *M. tuberculosis* quando expelida por tosse, espirro e mesmo na fala. Estas partículas estão contidas em gotículas com núcleos estáveis que caem lentamente e podem permanecer no ar durante longos períodos de tempo, são capazes de transportar de 3-10 bacilos da tuberculose.

A capacidade de infectar destas partículas foi determinada por WELLS (WELLS, 1955) e RILEY (RILEY et al, 1959) sendo que dos bacilos inalados menos de 10% atingem os alvéolos para se instalarem e se multiplicarem caracterizando a infecção tuberculosa.

O papel da transmissão aérea foi comprovado, quando o ar do sistema de ventilação das áreas de doentes com tuberculose foi desviado para inalação, por cobaias e estas se tornaram infectadas; quando o ar era submetido à radiação ultravioleta para esterilização, observava-se uma diminuição da infecção nas cobaias (RILEY et al, 1959).

A concentração e o número de bacilos presentes no caso fonte estimado em 10^7 a 10^8 nos indivíduos com lesões cavitárias, além da duração da exposição e da maneira como estas partículas são exaladas, são as principais variáveis na transmissão da doença. É o caso de indivíduos que, apesar da exposição mais prolongada a pacientes com tuberculose, não apresentam a doença, ao contrário de inúmeras pessoas infectadas por um caso índice (CANETTI, 1965).

A doença ocorre em consequência de um dos 3 processos: progressão da infecção primária, reinfecção exógena, reativação endógena.

O indivíduo é infectado em alguma época da sua vida, geralmente através de contaminação aérea de alguém que tem a tuberculose pulmonar ativa, o caso bacilífero. Esta época de contaminação depende, é claro, da possibilidade de contato com um caso, isto é, da prevalência da doença. Nos países em desenvolvimento, ao contrário daqueles desenvolvidos, a infecção ocorre já na infância e, na maioria das vezes, no adulto jovem.

A maioria dos indivíduos infectados, cerca de 90%, não desenvolve a doença em decorrência da limitação do bacilo pelo sistema imunológico; estes indivíduos são identificados pelo teste tuberculínico.

Seguindo a infecção primária, pequena proporção de indivíduos, cerca de 5%, desenvolve a doença primária; é a principal forma da doença que ocorre principalmente nas crianças, se caracteriza por ser de forma fechada, não bacilífera, não sendo importante fonte de disseminação da doença.

Esta imunidade pode ser insuficiente e quando em contato com indivíduos bacilíferos – *caso* – aquele indivíduo pode vir a desenvolver a doença; é a chamada reinfecção exógena; pode também, em decorrência do desaparecimento da proteção imunológica, ter uma reativação endógena e desenvolver tuberculose; este contingente representa 5%. Ainda não é possível diferenciar uma situação da outra; possivelmente com o desenvolvimento da biologia molecular nesta área, poderá ser definida se é uma tuberculose por uma nova infecção (novo bacilo) ou tuberculose de reativação endógena.

É aceito que, em locais ou regiões onde a doença é mais frequente, a reinfecção exógena seja a grande responsável pelo aparecimento de casos novos ao passo que em regiões onde a taxa de infecção é baixa, a reativação endógena seria a maior responsável (SMITH & MOSS, 1994). Antes do advento da quimioterapia 50% dos doentes morriam em cinco anos, 30% se curavam e 20% permaneciam vivos (SPRINGETT, 1971). A quimioterapia esteriliza o escarro em 15 dias e cura, quando corretamente seguida, mais de 90% dos casos (BLOOM & MURRAY, 1992).

1.3 – Mecanismos Imunes envolvidos com a Tuberculose.

A resposta imune tem por objetivo discriminar aquilo que é próprio do indivíduo, aquilo que não é próprio do indivíduo e a memória imunológica, sendo que esta última é a base conceitual de como funcionam as vacinas.

A vacinação evoca tanto a imunidade do tipo celular, mediadas pelos linfócitos T, quanto a do tipo humoral, mediada pelos linfócitos B.

A resposta imune do tipo celular, adquirida, é composta pelos linfócitos T CD_4^+ e CD_8^+ . No caso da tuberculose o papel dos linfócitos T CD_4^+ é preponderante

Os linfócitos T CD_4^+ podem se diferenciar em linfócitos *efetores* e linfócitos *de memória*; os primeiros secretam ativamente citocinas e os segundos têm de ser estimulados para iniciarem a produção de grandes quantidades de citocinas sendo a resposta dos linfócitos T caracterizada por uma quantidade estável de células *de memória* que pode persistir por muitos anos (AHMED & GRAY, 1996).

Os linfócitos T CD_4^+ reconhecem a proteína (antígeno) após esta ter sido apresentada por um grupo especial de células denominadas "células apresentadoras de antígeno", representadas pelos macrófagos, linfócitos B e células dendríticas, que expressam moléculas de classe II do complexo principal de histocompatibilidade (*major histocompatibility complex - MHC*). Ocorre então a ativação dos linfócitos T CD_4^+ que podem se diferenciar em dois subconjuntos funcionais denominados linfócitos T auxiliares do tipo I ($T_H 1$) e linfócitos T auxiliares do tipo II ($T_H 2$); estes

dois subconjuntos se diferenciam pela produção de proteínas chamadas citocinas, que são substâncias solúveis, biologicamente ativas

Os linfócitos T auxiliares do tipo I ($T_H 1$) produzem as citocinas interferon gama - γ IFN - que media a morte de organismos responsáveis por infecções intracelulares, interleucina 2 - IL-2, interleucina 12 -IL-12, sendo que esta última, para uma série de infecções intracelulares, é crucial para a indução da resposta das células $T_H 1$ (é a citocina indutora e o γ IFN é o efetor da resposta imune); os linfócitos T auxiliares do tipo II ($T_H 2$) secretam IL-4 principalmente mas também IL-5, IL-6 e IL-10 (PIESSENS, 1989; SEDER & HILL, 2000).

A resposta imune celular mediada pelos linfócitos CD_4^+ e CD_8^+ é mais rápida e potente que a efetuada pelos linfócitos T comuns. Desempenham papel importante os macrófagos, representados pelos macrófagos *residentes* e *ativados*; os *residentes* possuem atividade fagocítica, citotóxica, secretora e apresentadora de antígenos moderados e os *ativados*, têm estas atividades mais exacerbadas.

As respostas dos linfócitos T CD_4^+ e CD_8^+ podem ser separadas em 3 fases que são a fase de ativação e expansão, que dura cerca de uma semana com a diferenciação em linfócito T efetor; pode ocorrer um aumento de linfócitos T CD_4^+ e CD_8^+ entre 100 e 5000 vezes o número inicial; a outra fase é de morte celular que ocorre entre 7 dias e 30 dias quando acontece o fenômeno chamado apoptose, causando uma queda de até 95% dos linfócitos T; a última fase da resposta dos linfócitos T, é caracterizada por uma quantidade estável de células de memória e que

persiste por muitos anos. A imunidade mediada por linfócitos é o resultado da soma dos efeitos das 3 fases (AHMED & GRAY, 1996).

Tem havido considerável debate a respeito do papel dos antígenos específicos na manutenção dos linfócitos T *de memória*; em princípio, é aceito que a presença do antígeno seria fundamental para a manutenção dos linfócitos T *efetores* ainda que sob determinadas condições estimulação crônica com grandes quantidades de antígenos poderia resultar em deleção dos linfócitos *efetores*. Sabe-se também que exposição periódica ao antígeno, aumenta o nível de linfócitos T *de memória*; parece que a questão principal reside em saber se a quantidade total de linfócitos T *de memória* formada após infecção ou imunização permanece estável na ausência de um "depósito" de antígenos específicos ou é estritamente dependente de estimulação por antígenos específicos (AHMED & GRAY, 1996).

Com respeito à BCG, a imunidade celular adquirida, isto é, o número ativado de macrófagos, diminui com o tempo após a imunização com BCG, mas é lembrado com boa intensidade por reexposição aos antígenos imunizantes da BCG; da primeira exposição, o hospedeiro retém um número considerável de linfócitos T com receptores especiais para estes antígenos e com a reexposição estas células produzem linfocinas rapidamente ocorrendo uma aceleração de acumulação de macrófagos com maior ativação destes (DANNENBERG Jr, 1989).

As células T_{H1} são importantes como mediadores na proteção contra o *M. tuberculosis*. O Bacilo de Calmette-Guérin é um indutor de IL-12, que é necessária para a presença de T_{H1}. A diminuição da eficácia vacinal da BCG é, possivelmente,

em decorrência da esterilização do BCG com o tempo e com limitação de capacidade de oferecer uma quantidade de antígenos necessária para induzir a liberação de IL-12 (SEDER & HILL, 2000).

ORME et al (1993) relatam que, além de produção de citocinas, os linfócitos T CD4⁺ são capazes de destruir diretamente os macrófagos infectados pelo *M tuberculosis*; os próprios macrófagos infectados por *M tuberculosis* ou expostos a produtos de micobactérias podem produzir interleucinas e *fator de necrose tumoral*, tendo uma função auto-imunomoduladora; apesar destes dados ainda existe um grande desconhecimento de como estas células inibem o crescimento do *M tuberculosis* e como ocorrem as falhas na resposta celular imune, para causar ou contribuir para a progressão da doença primária ou reativação da doença.

Por outro lado, o reconhecimento de antígenos é realizado por um subconjunto de células T, cujos receptores são denominados "receptores de células T" e são compostos por duas cadeias de peptídeos chamadas γ e δ ; estas células com estes receptores de membrana, estão aumentadas em pacientes com tuberculose (BALBI et al, 1993; WILSHER et al, 1999).

A imunidade específica, que depende da imunização prévia, é constituída por dois grandes setores, a saber: a *humoral* cuja expressão funcional é comandada pelos linfócitos B e a *celular* comandada pelos linfócitos T.

Outras células efetoras desta resposta são os linfócitos T CD8⁺ e CD4⁺ sendo que estes últimos se diferenciam em linfócitos T *auxiliares* tipo I e tipo II; esta

ativação se dá através de mediadores como as Interleucinas (IL) 4, 5 e 12 e Interferon gama (IFN- γ). No caso da tuberculose os mecanismos efetores requeridos para a imunidade protetora são mediados pelos linfócitos T *auxiliares* tipo 1 e ou CD4 (SEDER & HILL, 2000), e o que determina se a doença vai progredir ou regredir é a competência do macrófago para inibir o crescimento do bacilo da infecção tuberculosa (DANNENBERG Jr, 1982).

A interação linfócito-macrófago na lesão inicial ocorre com a ativação do macrófago e esta hipersensibilidade celular, do tipo tardia, se manifesta por acúmulo de linfócitos e macrófagos ativados na região do tubérculo. Esta reação é benéfica, pois a formação acelerada do tubérculo promove a destruição dos bacilos inalados ou daqueles que ainda não foram destruídos pelos macrófagos alveolares; assim, a reinfecção exógena pode ser abortada, bem como a reativação endógena com a cessação da progressão de pequenas lesões hematogênicas no pulmão, fígado, baço e rim. (YOUMANS, 1975).

Por outro lado, na presença de grandes quantidades de antígenos a própria reação de hipersensibilidade, pode causar a morte celular e a destruição tissular, processo chamado de caseificação; assim, uma reação anteriormente tida como benéfica, responsável pela imunidade celular, é culpada, pela presença de grandes quantidades de bacilos, por quase todas os danos tissulares presentes nesta doença, especificamente a caseificação, liquefação e pneumonia tuberculosa (DANNENBERG Jr, 1982)

A imunização da população, através da vacinação em massa que tem por objetivo a eliminação ou erradicação de determinadas doenças, é uma das atitudes que melhora as condições de vida da infância e diminui a mortalidade infantil.

O conceito de imunidade de massa (do inglês *herd immunity*) diz respeito a proteção da população de infecções e tem estrita relação com a presença de indivíduos protegidos; este conceito tem uma aura especial na sua implicação de uma extensão da proteção obtida por um programa de imunização além de indivíduos vacinados e não vacinados e na sua aparente maneira de fornecer um meio de eliminar totalmente algumas infecções. Este interesse reside no sucesso obtido pela vacinação, da erradicação da varíola, o compromisso de diversos países na erradicação da rubéola e poliomielite bem como da eliminação do tétano neonatal (FINE, 1993).

A imunidade de massa pode ser definida como a resistência parcial refletida na redução da frequência de doenças devido à diminuição das fontes dos casos e de suscetíveis e também como a resistência total implicando um número ou uma porcentagem limite de indivíduos imunes por causa dos quais a infecção não pode progredir (FINE, 1993).

O interesse pela imunização em massa começou com TOPLEY e WILSON em 1923 (TOPLEY & WILSON, 1923) e é sempre invocada quando se fala em erradicação de alguma doença.

1.4 A Matemática da Transmissão da Doença

A base teórica de imunidade em massa foi introduzida por HAMER em 1906 que determinou que a transmissão do sarampo em função do número de susceptíveis, pode ser expressa da seguinte maneira:

$$C_{t+1} = C_t S_t r \quad (1)$$

onde C_{t+1} representa o número de casos no tempo $t+1$, C_t representa o número de casos no tempo t , S_t os susceptíveis no tempo t e r um parâmetro chamado *taxa de contato*. Esta equação é definida como a “Lei da Ação das Massas” epidemiológica.

É claro que para uma infecção persistir, cada infectado deve infectar ou transmitir a doença para pelo menos 1 susceptível; se isto não ocorrer, a infecção desaparecerá. Assim

$$C_{t+1}/C_t = S_t r > 1 \quad (2)$$

Como $S_t r > 1$ tem-se:

$$S_t > 1/r \quad (2')$$

Define-se limiar epidêmico a quantidade $S_e = 1/r$, o número de susceptíveis da população. Esta grandeza é importante pois se os susceptíveis são em menor número que o limiar epidêmico, a incidência da doença diminuirá. Expressa-se de seguinte maneira:

$$H = 1 - S_c/T \quad (3)$$

onde **H** é o limiar de imunidade da massa e **T** é a população total. Outra forma de se reescrever e

$$H = 1 - 1/(rT) \quad (4)$$

Na equação (1) se fizer $C_t = 1$ e $S_t = T$, então $C_{t+1} = rT$.

Assim C_{t+1} representará a taxa básica de reprodução, R_0 , que descreve a disseminação de doença quando um caso é introduzido nessa população onde todos são susceptíveis. Em (3) o limiar de imunização em massa H , fica

$$H = 1 - 1/R_0$$

que representa a proporção de indivíduos susceptíveis que devem ser imunizados para a erradicação da doença.

O R_0 está definido, com intervalos, para algumas doenças tais como difteria, 6-7, malária, 5-100, sarampo, 12-18, pólio, 5-7, varíola, 5-7; no caso da tuberculose o R_0 não foi determinado, sendo estimado por BOWLER et al (1995) como variando entre 0,74 e 18,6.

No caso da tuberculose, a imunização se faz com a vacina BCG, que é a vacina mais aplicada no mundo todo, mas a tuberculose ainda é um importante problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento.

O problema surge em como avaliar a imunidade derivada da vacinação por BCG. Parece haver um consenso de que a presença de tuberculose ocorre, não por falha em adquirir imunidade protetora, mas sim por perdê-la ao longo dos anos e em indivíduos infectados de longa data.

A perda da eficácia da proteção conferida pela BCG é mostrada por STERNE et al (1998) que estimam em 14% a eficácia da vacina ao redor dos 10 anos. Esta perda de eficácia será discutida com maiores detalhes em outro capítulo.

O uso em todo o mundo da vacina BCG fez com que houvesse dados conclusivos sobre o seu papel protetor contra a tuberculose, como mostrado por COLDITZ (COLDITZ et al, 1994; COLDITZ et al, 1995), que, através de meta-análise, concluem que a BCG reduz significativamente o risco de tuberculose em 50% assim como a vacinação no período neonatal também colabora para a proteção contra a meningite tuberculosa (SIRINAVIN et al 1991; LANCKRIET et al, 1995; WUNCH F^o et al, 1990; RODRIGUES et al, 1993).

O uso da vacina BCG em profissionais da saúde, que trabalham em regiões com risco anual de infecção ao redor de 1%, resulta maior efetividade, do que fazer teste anual tuberculínico e quimioprofilaxia (MARCUS et al, 1997).

1.5 Imunização. A BCG

A vacinação com o Bacilo de Calmette-Guérin foi introduzida há 80 anos e é a vacina mais utilizada no mundo todo, estimando-se em 3 bilhões de doses aplicadas e, acredita-se que 70% das crianças no mundo todo recebam esta vacina (FINE, 1988; WHO, 1989).

Esta vacina foi obtida através de atenuação em cultura, de cepa virulenta de *M bovis* por passagens seriadas. Foram 231 passagens durante 13 anos em meio de cultura de batata e bile bovina (ten DAN, 1993). Como o bacilo não foi clonado e tem sido mantido em vários laboratórios do mundo em diferentes formas, uma implicação importante é que as vacinas costumeiramente chamadas "BCG" não são obrigatoriamente idênticas. (FINE, 1988).

Esta vacina induz a sensibilidade à tuberculina e durante muito tempo foi discutida se a conversão tuberculínica era necessária para produzir proteção. Está demonstrado que sensibilidade à tuberculina não é uma resposta qualitativa, isto é, presente ou ausente mas sim quantitativa. Apesar da dose a ser administrada para se atingir a máxima proteção não ter sido estipulada, é recomendada a aplicação da maior dose possível de ser tolerada, sem os riscos de complicações e tamanho da lesão.

O efeito protetor da BCG contra tuberculose foi verificado em levantamentos realizados em estudantes de enfermagem de Oslo, entre índios americanos e em uma

escola para meninas; a diminuição de incidência anual de tuberculose e a diminuição de mortes por tuberculose foram muito importantes (ten DAN, 1993).

Em crianças vacinadas com a mesma vacina a reação tuberculinica mostra uma distribuição estatística normal, sendo que a reação ao *ppd* é dose-dependente em termos da sensibilidade e do tamanho da cicatriz vacinal (ARONSON et al, 1948; ten DAN, 1993).

A eficácia ou efetividade de uma vacina é, convencionalmente, expressa em termos de porcentagem de redução de risco de doença entre os vacinados quando comparados com o grupo não vacinado, representada por $EV = 1 - RR$, onde RR é o risco relativo (HALLORAN, 1996). Este é um ponto bastante controverso da BCG, pois é sabido que a eficácia não é 100% e sim atinge o máximo de 80% (TVERDAD & FUNNEMARK, 1988; STERNE et al, 1998); mas, valores em alguns estudos, como - 56%, indicam uma alta taxa de tuberculose entre os vacinados, quando comparados com controles (COMSTOCK & WEBSTER, 1969).

CLEMENS et al (1983), em decorrências de resultados conflitantes de 8 trabalhos controlados sobre a eficácia da BCG revisaram a qualidade e análise estatística destes demonstraram eficácia da vacina igual ou maior que 75 %; também demonstram, baseados nestes 8 trabalhos, que na maioria dos que relatam baixa eficácia da BCG, os resultados têm amplos intervalos de confiança, que não excluem valores de elevada eficácia e aqueles que mostram alta eficácia têm o intervalo de confiança mais estreito que excluem os valores de baixa eficácia. Estes autores concluem que a BCG pode conferir alto grau de proteção contra a tuberculose e que

vieses ou análises estatísticas inadequadas podem ter contribuído para os resultados conflitantes.

Estes resultados foram obtidos de trabalhos com pouca probabilidade de falha metodológica, sendo que estes resultados podem ser atribuídos a diferentes condições biológicas tais como estado nutricional, prevalência e virulência da tuberculose, presença de micobactérias atípicas e potência da BCG, além dos fatores relacionados às desigualdades sociais. Mesmo os trabalhos que mostram baixa, eficácia, apresentam largos intervalos de confiança com extremos que mostram alta eficácia (FINE, 1995).

FINE e RODRIGUES (1990) encontraram uma grande variabilidade na eficácia. Dentre as causas para esta variabilidade estariam as diferentes cepas de BCG, mas contra este argumento existem fatos mostrando que vacinas similares apresentavam diferentes eficácias, em trabalhos na Índia e Inglaterra e diferentes vacinas mostraram proteção idêntica contra tuberculose no estudo de Chingleput (TUBERCULOSIS PREVENTION TRIAL MADRAS, 1980).

Mecanismos imunológicos diferentes atuam em estágios diferentes das doenças infectocontagiosas; para a tuberculose, a vacinação BCG atua mais em um que em outro estágio. Assim, a BCG atua mais intensamente na prevenção da disseminação hematogênica da micobactéria, que na fase de reinfecção ou reativação endógena (WIEGESHAUS & SMITH, 1989) como na prevenção da meningite tuberculose (WUNSCH FILHO et al, 1990).

A eficácia parece estar associada com a latitude geográfica como mostrado por FINE (1995), com alta eficácia em altas latitudes e baixa eficácia em baixas latitudes. Esta situação se explicaria em função da umidade, temperatura, vegetação com influência na microflora regional. Eficácias diferentes entre populações de áreas urbana e rural seriam explicadas pela presença mais frequente de micobactérias nas áreas rurais. (COMSTOCK et al, 1974b; PARAMASIVAN et al, 1985)

O papel das micobactérias ambientais conferindo proteção como a BCG foi mostrado em animais (EDWARDS et al, 1968; PALMER et al, 1966). Em humanos, trabalhos mostram alta eficácia de vacinação, quando estudados em participantes que não apresentavam sensibilidade prévia à tuberculina (HART et al, 1977; ARONSON, 1948).

Trabalhando com a hipótese de outras micobactérias ambientais, que não a *M. tuberculosis*, poderem conferir proteção, FINE (1995), demonstra que é muito importante o desenvolvimento de novas e melhores vacinas contra a tuberculose, pois a BCG parece não ser muito eficaz onde ela é mais necessária. FINE e VYNNYCKY (1998) explicam que as diferenças na eficácia decorrentes das latitudes residem no fato de que as populações que habitam as regiões temperadas e tropicais, estão mais expostas às micobactérias ambientais tais como *M. avium*, *M. fortuitum*, *M. intracellulare* e *M. kansasii*, que raramente causam doenças, exceto em pessoas imunossuprimidas; estas micobactérias induzem frequentemente as hipersensibilidades específica e não específica, do tipo tardia, aos antígenos micobacterianos. Estes mesmos autores mostram as diferenças, segundo as respostas

imunes vacinal e natural de acordo com a prevalência destas micobacterias ambientais (FINE e VYNNYCKY, 1998).

Pesquisas sobre novas vacinas, usando antígenos de parede celular de BK e outras criadas por técnicas de recombinação estão sendo desenvolvidas (ORME, 1995; LOZES et al, 1997; EVEREST & DOUGAN, 1998).

Em resumo, pode-se afirmar que dificuldades na seleção de não-infectados, problemas de ordem ética e principalmente a ausência, até o momento, de um marcador *in vitro* do efeito imunológico da BCG, comprometem a mensuração da eficácia desta vacina. Desta forma a utilização de animais de grande porte que sejam suscetíveis à tuberculose, mostra-se uma maneira promissora para elucidar os aspectos da infecção, transmissão, patogênese, diagnóstico e imunoprevenção para a tuberculose (BUCHAN & GRIFFIN, 1990). Estudos dão conta da proteção conferida, pela BCG, contra a tuberculose em cervos, quando contaminados experimentalmente com cepa virulenta de *M. bovis*. (GRIFFIN et al, 1995).

A despeito da falta de informação, em humanos, do papel protetor de uma segunda dose de BCG, GRIFFIN et al (1999) trabalhando com cervos, utilizaram-se de duas doses de BCG com intervalo de 8 semanas, verificando efeito protetor contra a infecção e a doença causada por cepa virulenta do *M. bovis*; a base imunológica seria que a resposta das citocinas diferem qualitativamente às exposições primária e secundária ao BCG pois a resposta do Tipo I é mais evidente após um efeito estimulador (*booster*) da segunda dose.

1.6 Duração da proteção ou perda da eficácia ao longo do tempo

A duração da proteção da BCG ainda é um ponto controverso. Colditz utilizando-se da técnica de metanálise (COLDITZ et al, 1994; COLDITZ et al, 1995) mostrou que em 3 trabalhos foi possível computar o resultado dos riscos relativos, resultando numa proteção de duração prolongada. Em 3 outros estudos, do tipo caso-controle, medidas mostram uma proteção específica entre 11 e 14 anos após a vacinação, entre crianças. Em um outro estudo (RODRIGUES et al, 1991), mostrou uma OR crescente de 0,40 após 5 anos de vacinação e OR de 0,89 de 5-12 anos após vacinação. SIRINAVIN et al (1991) mostraram na Tailândia efeito protetor de 96% nos 5 primeiros anos de vida e 82% de 5 a 9 anos após a vacinação; concluiu que os dados sugerem que a proteção é maior quanto mais tardiamente após o nascimento é realizada a vacinação. Na Colômbia, onde a vacinação ocorre aos 14 anos a proteção foi muito baixa; a causa seria uma contaminação por *M. tuberculosis* antes da vacinação ocorrer. PADUNGCHAN et al (1986) e LANCKRIET et al (1995) mostram a efetividade da BCG aplicada no período neonatal na prevenção da tuberculose

Estudo do MEDICAL RESEARCH COUNCIL (MRC) da Inglaterra mostrou que a proteção cai significativamente de 10-12 anos após a vacinação com BCG.(HART & SUTHERLAND,1977).

STERNE et al (1998) , mostraram em 10 trabalhos, que a mudança anual no efeito da BCG varia substancialmente. Em 3 destes, (índios americanos, Madras e Porto Rico) a eficácia aumentou de 1% a 18% por ano. Em outros 7 trabalhos, a

diminuição na eficácia variou de 5% a 14% por ano com heterogeneidade estatisticamente significativa, sendo que o único trabalho com resultado significativo foi o do MEDICAL RESEARCH COUNCIL (1956). Estes autores concluem que não há evidências de um efeito protetor de BCG após 10 anos. A queda na proteção é estimada entre 5% e 14% por ano.

Apesar da recomendação da OMS de não se repetir a vacinação (WHO, 1995), alguns autores (PONNIGHAUS et al, 1992; BARRETO et al, 1997) questionam esta recomendação, lembrando a efetividade aumentada da revacinação em casos de lepra mas não de tuberculose. A revacinação não é indicada para regiões nas quais a incidência de tuberculose é baixa ou não existente (TALA-HEIKKILÄ et al, 1998).

1.7 – Modelos Matemáticos em Epidemiologia

O estudo de modelos matemáticos em epidemiologia é uma área que está crescendo bastante e rapidamente. Este termo deve ser entendido como uma aplicação da matemática e estatística para a interpretação e simulação de fenômenos que ocorram ou possam ocorrer com a população.

É uma área estritamente interdisciplinar. As áreas de aplicação da modelagem matemática em epidemiologia são as doenças sexualmente transmissíveis, doenças que acometem a infância como sarampo, rubéola e pólio, políticas de vacinação e estratégias para o tratamento e controle de doenças infecto-contagiosas, além das aplicações em estudos com animais e plantas.

A aplicação e o estudo da modelagem matemática em epidemiologia se baseiam em:

- a) heterogeneidade
- b) limiar e persistência da doença
- c) aspectos não estacionários
- d) previsão e controle.

A heterogeneidade engloba tipos que são as heterogeneidades das populações e a de combinação. A heterogeneidade das populações significa as variações entre os indivíduos daquela população no que diz respeito a susceptibilidade, taxa de contato com os infectados e a heterogeneidade da combinação é aquela que considera como os contatos dependem da localização

especial ou a importância do grupo racial para ocorrerem estes contatos. É uma observação usual que os indivíduos são diferentes e estas diferenças são importantes no que diz respeito a susceptibilidade ou propensão ou risco de contrair doenças: estas diferenças são genericamente denominadas *fragilidade* dando a entender que indivíduos mais frágeis adoecem mais facilmente.

Matematicamente tenta-se associar a *fragilidade* ω na seguinte expressão (VAUPEL, 1979):

$$r_i(a, t, \omega) = \omega r_i(a, t, 1)$$

Nesta expressão, r_i representa a intensidade para ocorrer um evento, para um indivíduo na população i , com idade a , num determinado tempo t e com uma *fragilidade* ω . AALEN (1988) sugere que esta expressão pode ser escrita como:

$$\omega r_i(a, t, 1)$$

Nesta expressão, a variabilidade de ω determina o grau de heterogeneidade desta população.

Este item incorpora as circunstâncias nas quais a infecção pode persistir e o modelo de sua endemicidade, isto é, o comportamento cíclico, o comportamento caótico e difusão espacial. É importante compreender como o tamanho da população pode interferir na doença bem como seu desaparecimento gradual na epidemia e também na modelagem, aí incluídos os efeitos de imigração.

O aspecto não estacionário significa que os parâmetros epidêmicos básicos flutuam às vezes gradualmente, com o passar do tempo, às vezes com dependência sazonal ou com dependência de mudanças demográficas, comportamentais e até mesmo eventuais (MOLLISON et al, 1994).

Em doenças preveníveis através de vacinação, o modelo tem como escopo mostrar os efeitos, utilizando-se de simulações, das medidas preveníveis como a vacinação, entre outras, na população de hospedeiros e de parasitas e assim determinar ou propor melhores estratégias para controle (MASSAD et al, 1999).

A disseminação de uma doença na população tem o aspecto estocástico mas tratando-se de grandes populações, isto é, grande número de indivíduos, pode ser considerada como um fenômeno determinístico com variação contínua. A vantagem de se tratar continuamente o fenômeno é poder trabalhar com conjunto de equações chamadas diferenciais, que podem ser resolvidas ou analiticamente ou numericamente.

Com relação aos modelos matemáticos referentes à tuberculose, podem ser citados aqueles de compartimento como o de WAALER (1962) que trabalhou com equações de diferença e com 3 compartimentos ou categorias, a saber, não infectados, infectados e casos. WAALER (1968) novamente apresentou um modelo com mais compartimentos mas ainda se utilizando de equações de diferença. REVELLE et al (REVELLE, LYNN & FELDMAN, 1967) apresentaram um modelo com equações diferenciais. AZUMA (1975) com um modelo de equações de diferença – 15 equações – introduziu neste, as possibilidades de cobertura, do tratamento e

diagnóstico considerando-se que as pessoas vacinadas por BCG não adoecem. LOTTE & UZAN (1973) usando equações de diferença estimaram a evolução da taxa de infecção tuberculosa na França e também o risco anual de infecção. JOESOEUF et al (1989) usaram um sistema de equações diferenciais e neste modelo os vacinados por BCG poderiam adoecer.

Dentre nós, RUFFINO-NETO (1977) apresentou modelagem de certos aspectos específicos da dinâmica epidemiológica da tuberculose como a transmissão da doença, e RUFFINO-NETO & ARANTES (1977) apresentou modelagem com intervenção com a vacinação BCG. PENNA (1994) utilizando-se de um modelo com equações diferenciais ordinárias de primeira ordem, simulou a dinâmica da transmissão da tuberculose com e sem tratamento.

VYNNYCKY & FINE (1998) utilizaram-se de modelagem matemática, baseada na dinâmica da transmissão da tuberculose para estimar a taxa básica de reprodução - R_0 -, demonstrando a dificuldade para se estimar este dado e que este valor pode ser insuficiente para estimar o potencial efeito da transmissão do *M. tuberculosis*. Em um trabalho anterior, VYNNYCKY & FINE (1997) usaram um sistema de equações diferenciais parciais, isto é, a variável era dependente de duas variáveis e não apenas de uma variável independente, a saber, o tempo t e a idade α , a inclusão da variável idade é importante para o estudo do aparecimento da reinfecção, associando a idade da infecção inicial e o risco desta evoluir para doença.

A dinâmica de transmissão de tuberculose foi estudada por BLOWER et al (1995). Os autores sugerem que ao longo de muitos anos a tuberculose aumentou o

numero de casos, em seguida estes diminuíram e atingiram um valor estavel; este comportamento pode ser entendido como um comportamento natural de uma epidemia. PORCO & BLOWER (1998) utilizaram-se de um modelo matematico, que através de análises de sensibilidade e incerteza, explicam quantitativamente a dinâmica da transmissão da tuberculose, na ausência de tratamento.

SALPETER & SALPETER (1998) construíram um modelo no qual estima-se a taxa básica de reprodução - R_0 - e utilizam-se de uma função que compreende o atraso do aparecimento da doença após a infecção primária. SANCHEZ e BLOWER (1997) trabalharam com a estimativa de valores para R_0 segundo um modelo matemático no qual eram introduzidos os parâmetros que, segundo análise de incerteza, poderiam afetar o valor de R_0 ; o principal parâmetro, segundo estes autores, foi o número de suscetíveis na população que poderia aumentar significativamente o valor de R_0 resultando numa epidemia mais séria.

Através também de um modelo matemático, GAMMAITONI & NUCCI (1997) avaliaram a eficácia de medidas de controle da tuberculose e concluíram que o controle ambiental não pode eliminar o risco de transmissão da tuberculose, e medidas como uso de máscaras respiratórias, se usadas com ar filtrado e luz ultravioleta, podem permitir proteção bastante elevada.

GARCIA et al (1997) modelaram o risco anual de infecção tuberculosa. É um modelo sem estrutura etária, isto é, sem dependência com a idade e utiliza 7 compartimentos e conseqüentemente um sistema com 7 equações diferenciais. É um trabalho que considera um compartimento como aquele dos vacinados com BCG e

OBJETIVO

2. OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho é estimar, através de um Modelo Matemático Compartmental, os possíveis efeitos de uma revacinação nas idades de 7 ou 12 anos, em uma coorte dinâmica de indivíduos acompanhada desde o nascimento até 30 anos de idade. Cada Compartimento contém indivíduos com as mesmas características e um indivíduo pertence a um e somente a um Compartimento num determinado tempo t .

Assume-se que a população seja suficientemente grande para que o tamanho de cada Compartimento seja tratado como uma variável contínua, não haja interferência etária da população, que esta população seja uniforme e se misture homogeneamente.

Os Compartimentos estudados neste modelo serão os de **Vacinados, Suscetíveis, Infectados Recentes, Infectados Antigos e Doentes**.

A evolução temporal se dará por 30 anos, tempo durante o qual a coorte será estudada quanto à evolução do número de **Vacinados, Suscetíveis, Infectados Recentes, Infectados Antigos e Doentes**. Estas categorias serão comparadas nas situações **Sem Revacina, Revacina com 7 Anos e Revacina com 12 anos**.

A eficácia vacinal será estimada em 15%, 50% e 80%.

Serão utilizados parâmetros obtidos da literatura, como taxas de transferência entre um Compartimento e outro, e parâmetros estimados para explicar o efeito da Revacina aos 7 anos e 12 anos.

MATERIAL E MÉTODO

3. MATERIAL E MÉTODO:

Trata-se de um trabalho que se utiliza dos recursos da simulação computacional, com modelo matemático envolvendo a possibilidade de revacinação com BCG em duas idades a saber: 7 anos ou 12 anos.

Serão consideradas 3 coortes dinâmicas, independente entre si, para a situação Sem Revacina, Revacina aos 7 anos e Revacina aos 12 anos. O tamanho da coorte foi estimado em uma cidade com 100000 habitantes onde haja 2000 nascimentos por ano, com cobertura vacinal, para a BCG, de 100%.

O modelo é composto de um sistema de 6 Equações Diferenciais Ordinárias de Primeira Ordem e Não Linear, que compreendem os seguintes compartimentos:

Vacinados, aqui considerando que todas as crianças são vacinadas imediatamente após o nascimento, em virtude da alta cobertura vacinal pela BCG. São considerados protegidos contra a doença.

Suscetíveis que são aqueles indivíduos que vão perdendo a proteção vacinal ao longo do tempo; a entrada neste compartimento é regida por uma função matemática que assume que com 1 ano de idade a proteção é máxima, sendo que esta proteção será considerada com 3 valores de proteção - 15 %, 50% e 80 % - pelos trabalhos já apresentados; a proteção cai a aproximadamente zero ao redor de 15 anos. Esta queda obedecerá uma função da forma : $A t[\exp(-Bt)]$, onde **A** é um parâmetro que depende da eficácia vacinal e que determina a velocidade da perda de eficácia vacinal, **B** é um parâmetro que faz com que a eficácia vacinal aos 15 anos

seja ao redor de 0 e t é o tempo decorrido. Os indivíduos deste compartimento após a revacinação podem migrar para o compartimento dos **Vacinados**.

Infectados recentes são aqueles indivíduos que se infectaram com o *M. tuberculosis* recentemente, isto é, há menos de 5 anos e que podem evoluir para o compartimento dos **Infectados Antigos, Doentes** ou dos **Vacinados** em decorrência da ação da revacinação com a BCG.

Infectados Antigos cujos indivíduos se infectaram há mais de 5 anos. Este compartimento recebe os indivíduos tanto do compartimento dos **Infectados recentes**, como do compartimento dos **Curados**.

Doentes cuja situação clínica é ser infectante, isto é, são bacilíferos e infectam os **Suscetíveis**. Este compartimento recebe indivíduos dos compartimentos dos **Infectados Recentes e Antigos**, segundo determinados parâmetros.

Curados que são os indivíduos doentes que, em virtude do tratamento, se curam. Podem voltar para o compartimento dos **Infectados Antigos** segundo uma taxa de transferência.

Não serão considerados os doentes através da reinfecção exógena, reativação endógena, interação com a AIDS e aqueles que abandonaram o tratamento.

Os Coeficientes têm como base temporal o ano e a coorte será acompanhada desde o nascimento até 30 anos; este tempo é julgado suficiente para avaliar o aparecimento de casos novos nestas coortes, ao contrário da literatura, onde o tempo

de análise costuma ser de 50 anos e até 200 anos de acompanhamento (PENNA, 1994; BREWER et al, 1996; VYNNYCKY & FINE, 1998).

Foi desenvolvido um programa computacional utilizando-se dos recursos de programação na linguagem Fortran 90. A entrada de dados do programa é tanto para os valores dos compartimentos como dos parâmetros. (Anexo 1)

Além disso, as entradas permitem que se alterem as condições iniciais e também os valores dos parâmetros para que possa ser estudada a importância de valores maiores ou menores e também a influência de valores diferentes de eficácia da BCG. Os parâmetros foram obtidos de dados constantes na literatura.

Os bancos de dados em cada simulação foram analisados pelo programa Origin[®]. As curvas foram obtidas para cada eficácia vacinal e foram agrupadas segundo o compartimento analisado para melhor comparação. Além disto, o programa permite integrar as curvas, isto é, calcular a área que cada curva delimita; assim as eficácias vacinais bem como o papel das revacinações aos 7 e 12 anos foram comparadas.

Foram identificados os bancos de dados de acordo com a situação de revacinação e da eficácia vacinal. Assim, foram criados 9 Bancos com as seguintes características: Banco 1 - Sem Revacinação e Eficácia de 15 %; Banco 2 - Sem Revacinação e Eficácia de 50 %; Banco 3 - Sem Revacinação e Eficácia de 80 %; Banco 4 - Com Revacinação aos 7 anos e Eficácia de 15 %; Banco 5 - Com Revacinação aos 7 anos e Eficácia de 50 %; Banco 6 - Com Revacinação aos 7 anos e Eficácia de 80 %; Banco 7 - Com Revacinação aos 12 anos e Eficácia de 15 %;

Banco 8 - Com Revacinação aos 12 anos e Eficácia de 50 %, Banco 9 - Com Revacinação aos 12 anos e Eficácia de 80 %.

O que torna diferente estes bancos são os valores dos parâmetros relativos à retirada dos compartimentos dos **Suscetíveis** e dos **Infectados Recentes** e também a taxa de transferência do compartimento dos **Infectados Antigos** para o de **Doentes**. Foi considerado que a eficácia maior determina uma transferência menor entre estes dois compartimentos e uma maior transferência entre os compartimentos dos **Suscetíveis** e dos **Infectados Recentes**, para o dos **Vacinados**.

O compartimento dos **Vacinados** é considerado o compartimento dos indivíduos protegidos contra o adoecimento pela tuberculose.

Os valores dos parâmetros para cada Banco estão na tabela 1.

Tabela 1. Valores atribuídos aos diversos parâmetros para obtenção dos Bancos.

	A_1	A_2	B_1	B_2	β^*	k_1	k_2	$\pi^{\#}$	$\gamma^{\#}$
Banco 1	0,8	0	1,2	0	12	0	0	0,0002	0,08
Banco 2	1,6	0	1,0	0	12	0	0	0,0002	0,07
Banco 3	2,5	0	0,7	0	12	0	0	0,00016	0,06
Banco 4	0,8	0,8	1,2	1,2	12	1,0	1,0	0,00016	0,045
Banco 5	1,6	1,6	1,0	1,0	10	2,5	2,5	0,00012	0,04
Banco 6	2,5	2,5	0,7	0,7	8	2,8	2,8	0,00010	0,03
Banco 7	0,8	0,8	1,2	1,2	10	2,0	2,0	0,00010	0,03
Banco 8	1,6	1,6	1,0	1,0	8	3,0	3,0	0,00009	0,02
Banco 9	2,5	2,5	0,7	0,7	4	3,5	3,5	0,00008	0,01

* STIBLO, 1991. [#] SUTHERLAND, 1976.

Os parâmetros A_1 , A_2 , B_1 e B_2 se referem aos parâmetros da expressão $At[\exp(-Bt)]$ e quando A_2 e B_2 são nulos é que não ocorreu Revacinação.

MODELO COMPARTIMENTAL DE TUBERCULOSE

O PAPEL DA REVACINAÇÃO BCG

Sistema de Equações Diferenciais Ordinárias de Primeira Ordem e Não Linear:

$$\frac{dV}{dt} = N - (1 - \alpha)V - \mu_1 V + \alpha_1 (k_1 S) + \alpha_2 (k_2 L_1)$$

$$\frac{dS}{dt} = (1 - \alpha)V - \alpha_1 (k_1 S) - \beta S D - \mu_2 S$$

$$\frac{dL_1}{dt} = \beta S D - (\mu_2 + \delta + \gamma)L_1 - \alpha_2 (k_2 L_1)$$

$$\frac{dL_2}{dt} = \delta L_1 + \omega C - (\pi + \mu_2)L_2$$

$$\frac{dD}{dt} = \pi L_2 + \gamma L_1 - (\rho + \mu_2 + \mu_T)D$$

$$\frac{dC}{dt} = \rho D - (\mu_2 + \omega)C$$

As Variáveis são:

N = população total.

V = população de **Vacinados** num determinado tempo t .

S = população **Suscetível**.

L_1 = **Infectados Recentes**.

L_2 = **Infectados Antigos**.

D = casos infectantes - **Doentes**.

C = **Curados**.

Os Parâmetros utilizados neste modelo são:

$\alpha \rightarrow$ eficácia vacinal

$\alpha_1 = \alpha_2 \rightarrow$ eficácia vacinal nos revacinados do compartimento de **Suscetíveis** e dos **Infectados Recentes**; é nulo quando não existe revacina.

$\beta \rightarrow$ parâmetro de contágio entre um caso e a população suscetível.

$\gamma \rightarrow$ taxa de transferência de Infectados recentes para o compartimento de **Doentes**.

$\delta \rightarrow$ taxa de transferência de Infectados recentes para o compartimento de **Infectados Antigos**.

$\pi \rightarrow$ taxa de transferência de Infectados antigos para o compartimento de **Doentes**.

$\rho \rightarrow$ taxa de transferência de **Doentes** para o compartimento de **Curados**.

$\omega \rightarrow$ taxa de transferência de **Curados** para o compartimento de **Infectados Antigos**.

$\mu_1 \rightarrow$ taxa de mortalidade neonatal.

$\mu_2 \rightarrow$ taxa de mortalidade geral.

$\mu_T \rightarrow$ taxa de mortalidade por tuberculose.

k_1 e $k_2 \rightarrow$ taxa de efetividade da revacina para retirada dos compartimentos dos **Suscetível** e **Infectados Recentes** e transferindo para o compartimento dos **Vacinados**.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Evolução Da Coorte Sem Revacinação.

4.1.1.Os Vacinados.

A evolução dos indivíduos vacinados ao nascer, e assim considerados protegidos, segundo a eficácia vacinal, é mostrada na figura 1.

Gráfico 1. Evolução da coorte após vacinação ao nascer, segundo a eficácia vacinal, ao longo de 30 anos.

Pode ser observado na figura que, ao longo dos primeiros 4 anos, o número de vacinados é máximo quando a eficácia vacinal é considerada de 80 %; a queda do número de pessoas vacinadas, apesar de ser mais rápida neste grupo, somente atinge o equilíbrio ao redor dos 13 anos, em virtude da maior quantidade de vacinados.

Quando a eficácia é considerada de 50 %, a velocidade do crescimento do número de vacinados é menor, atinge o máximo ao redor dos 3 anos e apesar de cair mais lentamente que a situação dos vacinados com eficácia de 80 %, o valor de vacinado se equilibra ao redor dos 8 anos.

Quando a eficácia estimada é de 15 %, a evolução dos protegidos tem velocidade mais lenta e cai mais precocemente, sendo que ao redor dos 5 anos o equilíbrio é atingido mostrando que a entrada de pessoas neste compartimento é igualada pela saída ou por morte ou por transferência para o compartimento dos Suscetíveis.

O equilíbrio deste compartimento fica em 2000 pessoas e é atingido pelas 3 eficácias ao redor dos 13 anos. Estes resultados estão de acordo com o proposto por STERNE et al (1998). Não importando a eficácia vacinal, ao redor dos 13 anos esta proteção já desaparece, sendo que a eficácia menor pode estar associada à prevalência de outras micobactérias na população (FINE, 1995).

Estes dados também corroboram os mostrados por COMSTOCK et al (1974b) que estimam uma diminuição na incidência da tuberculose primária até a idade de 8 anos e um aumento nesta incidência ao redor dos 12 anos pois mesmo tendo tomado a primeira dose ocorre a perda da eficácia vacinal ao longo do tempo.

4.1.2 Os Suscetíveis.

O compartimento dos suscetíveis é alimentado diretamente pela transferência dos vacinados, de acordo com a eficácia vacinal. A evolução deste compartimento, sem revacina, e segundo as eficácias vacinais é mostrada na figura 2.

Gráfico 2. Evolução dos Suscetíveis após vacinação ao nascer, segundo a eficácia vacinal, ao longo de 30 anos

O crescimento da população de suscetíveis aparece mais rapidamente quando a eficácia vacinal é de 15 %; este fato é coerente pois com a eficácia menor, a transferência de pessoas do compartimento dos vacinados é mais rápida, pois a perda de proteção é mais precoce.

Com o aumento da eficácia para 50 % e 80 %, a massa de protegidos também aumenta, e como a transferência para o compartimento dos suscetíveis é

proporcional ao número de pessoas vacinadas, explica-se o porquê do aumento do número de suscetíveis com o aumento da eficácia.

Pode se observar que o crescimento dos suscetíveis com eficácia vacinal de 50 % é posterior ao dos com eficácia de 15 %, e o máximo de suscetíveis nesta situação é atingido ao redor dos 4 anos atingindo o equilíbrio ao redor dos 10 anos, pouco antes do equilíbrio atingido quando a eficácia é 80 % que é ao redor dos 13 anos.

Para eficácia de 80 %, a massa de suscetíveis é maior, aparecendo mais tardiamente, ao redor dos 3 anos, atingindo o máximo ao redor dos 5 anos, caindo com velocidade maior que as situações de eficácias menores, mas demorando mais para atingir o equilíbrio que representa cerca de 166 pessoas. Esse valor significa que, nesta coorte dinâmica, após 13 anos de vacinação uma única vez, haverá 166 pessoas suscetíveis não importando a eficácia vacinal.

A transferência de indivíduos deste compartimento para o compartimento dos Infectados Recentes ocorre em virtude de uma taxa de contato, β , entre o suscetível e o doente. Esta taxa foi mantida fixa em 12, para todas as eficácias.

A depressão observada na curva da eficácia de 80% ao redor dos 2 anos é resultado da simulação numérica computacional, isto é, um comportamento das equações quando o programa é acionado, não tendo qualquer significado epidemiológico.

4.1.3 Os Infectados Recentes

Este compartimento recebe pessoas do compartimento dos Suscetíveis e transfere pessoas para os compartimentos dos Infectados Antigos segundo uma taxa de transferência δ , e para o compartimento dos Doentes, segundo uma taxa de transferência, de adoecimento primário, γ . Este parâmetro assumiu valores de 0,08 para a eficácia vacinal de 15 %, 0,07 para eficácia de 50 % e 0,06 para eficácia de 80 %, isto é, uma eficácia menor aumenta a probabilidade de adoecimento primário. As curvas são mostradas no gráfico 3.

A transferência para este compartimento se faz mais precocemente quando a eficácia vacinal é de 15 %, atingindo o equilíbrio ao redor dos 6 anos; com uma eficácia de 50 % o aparecimento de indivíduos neste compartimento é discretamente mais tardio com o número se mantendo constante ao redor dos 10 anos.

Quando a eficácia vacinal é de 80 %, a transferência para este compartimento se inicia mais tardiamente, ao redor dos 3 anos com um máximo aos 6 anos.

Novamente se observa uma depressão na curva de eficácia vacinal de 80%, ao redor de 2 anos, cujo motivo já foi explicado anteriormente.

Gráfico 3. Evolução dos Infectados Recentes após vacinação ao nascer, segundo a eficácia vacinal, ao longo de 30 anos.

Nesta situação, a queda do número de Infectados Recentes atinge o equilíbrio aos 13 anos. O número maior de indivíduos na condição de Infectados Recentes é explicado pela maior eficácia vacinal que aumenta o número de Suscetíveis e, como a taxa de transferência para este compartimento é regido pelo parâmetro de contágio β , esta relação se torna bem evidente; as taxas de saída para os compartimentos de Infectados Antigos assumem valores muito próximos.

O equilíbrio desta população é atingido com cerca de 2000 indivíduos.

4.1.4 Os Infectados Antigos

O comportamento dos Infectados Antigos é mostrado na figura 4.

Gráfico 4. Evolução dos Infectados Antigos após vacinação ao nascer, segundo a eficácia vacinal, ao longo de 30 anos.

Este compartimento compreende os indivíduos que após se infectarem com o *M. tuberculosis* não evoluíram para a doença primária; a grande maioria dos que se infectaram com o *M. tuberculosis* encontram-se neste compartimento. Neste modelo estes valores são próximos.

Este compartimento também é alimentado pelos indivíduos Curados a uma taxa constante, independente da eficácia vacinal e deixam este compartimento em decorrência da transferência para os Doentes por uma taxa π , de adoecimento pós-

primário. Não foi considerada a reinfecção exógena nem a interação tuberculose - AIDS.

As eficácias de 15 % e 50 % apresentam evolução muito semelhante, no caso da eficácia ser de 80 %, o aparecimento de indivíduos é retardado, tendo em vista o comportamento dos Infectados Recentes com eficácia vacinal de 80 %.

A taxa de saída π de adoecimento pós-primário assumiu valores idênticos para as eficácias de 15 % e 50 % e um valor 20 % menor com a eficácia maior, pelo papel protetor da BCG, via linfócitos T auxiliares do tipo 1 (TH1), que produzem interferon gama (γ IFN) e interleucina 2 (IL-2) (MOSSMANN & COFFMAN, 1989).

4.1.5 Os Doentes

O comportamento dos indivíduos desta coorte, é mostrado gráfico 5.

Gráfico 5. Evolução dos Doentes após vacinação ao nascer, segundo a eficácia vacinal, ao longo de 30 anos.

A alimentação deste compartimento é feita tanto pelo compartimento dos Infectados Recentes, tuberculose primária, como pelo dos Infectados Antigos, tuberculose pós-primária. A saída para o compartimento dos Curados tem uma taxa constante de 90 % de cura, esta decorrente do tratamento e independente da eficácia vacinal .

Da mesma forma como com as outras curvas, as eficácias de 15 % e 50 % têm comportamentos muito semelhantes, até por volta de 5 anos, quando o crescimento de Doentes, cuja BCG tem uma eficácia de 15 %, é maior que por ocasião da eficácia de 50 %; o equilíbrio, tanto para uma como para outra eficácia, é atingido ao redor dos 8 anos, sendo que com 15 % de eficácia o valor é de 173 doentes/100000 habitantes e para 50 % de eficácia, é de 148 doentes/100000 habitantes.

Quando a eficácia é de 80 %, o aparecimento de Doentes é retardado, começando ao redor dos 3 anos, atingindo um máximo ao redor dos 7 anos caindo até 13 anos e se estabilizando em 125 doentes/100000 habitantes.

Este comportamento significa que, com uma dose de vacina BCG, a incidência de tuberculose ao longo de 30 anos, mantendo-se a mesma taxa de natalidade e se não houver mudanças consideráveis nos comportamentos da doença e da população nem nas medidas relativas ao controle e tratamento, será de 173/100.000 habitantes, 148/100.000 habitantes e 125/100.000 habitantes para as eficácias vacinais de 15 %, 50 % e 80 % respectivamente, tendo em vista que a entrada de 2000 crianças por ano equivale a uma população de 100.000 habitantes.

Estes dados são maiores que a incidência do Brasil, para o ano de 1997, pois o modelo não contempla diagnóstico, tratamento e abandono, mas próximos aos valores encontrados para o Estado do Rio de Janeiro (BRASIL,2000).

4.2 Evolução Da Coorte Com Revacinação Aos 7 Anos.

4.2.1.Os Vacinados

A evolução desta coorte dinâmica, quando se utilizou da revacinação aos 7 anos, é mostrada na figura 6.

Gráfico 6. Evolução da coorte após revacinação aos 7 anos, segundo a eficácia vacinal, ao longo de 30 anos.

Nesta situação, quando a eficácia vacinal é de 15 % e, como a revacinação vai apresentar a mesma eficácia, isto é, foi considerado que não houve mudanças populacionais que pudessem alterar o comportamento da vacina, pode ser notado um pequeno aumento no número de protegidos após a revacinação com queda lenta, atingindo o equilíbrio ao redor dos 13 anos.

Quando a eficácia é 50 %, o número de protegidos pela revacinação é maior, pois a retirada dos indivíduos dos compartimentos de Suscetíveis e de Infectados Recentes, estimada pelo modelo, está aumentada, realimentando o compartimento dos Vacinados que são considerados protegidos contra a tuberculose.

Com a eficácia vacinal estimada em 80 %, a massa de vacinados atinge seus maiores valores, sendo que o máximo dos 10 anos é maior que o máximo dos 3 anos. A queda do número de vacinados cai mais lentamente por ocasião do segundo pico de vacinação que no primeiro pico da vacinação.

O equilíbrio do número de vacinados ocorre ao redor dos 21 anos com a mesma quantidade de pessoas.

O aumento de vacinados, isto é, protegidos contra a tuberculose, pode ser explicado pelo fato da vacina BCG, através de antígenos de frações da parede do *M. bovis* BCG especialmente a fração de 18 kDa, estimular a produção de γ -IFN que *in vitro* pode estimular macrófagos murinos para destruir o *M. tuberculosis* (FLESCH & KAUFMANN, 1987).

KAWAMURA et al (1994) sugerem que a ativação de macrófagos, exercida pela ação do γ -IFN produzidos pelos linfócitos T, possa ocorrer *in vivo*.

Outro caminho para explicar este aumento de protegidos, quando da revacinação aos 7 anos, seria que os linfócitos T *de memória* seriam estimulados por este antígeno de fração de membrana citoplasmática do BCG e aumentariam seu número conferindo maior proteção, o que explicaria a queda mais lenta no número de

protegidos com um número mais estável de linfócitos T *de memória* (AHMED & GRAY, 1996).

O número de macrófagos ativados diminui com o tempo após a vacinação com BCG, mas aumenta com boa intensidade após reexposição aos antígenos imunizantes do BCG, através da produção de γ -IFN que vai ativar estes macrófagos (DANNENBERG Jr, 1989).

A revacinação com BCG em animais estimula a produção de γ -IFN que é uma resposta associada aos linfócitos T_H 1 (GRIFFIN, 2000).

4.2.2.Os Suscetíveis

O compartimento dos Suscetíveis, após a revacinação aos 7 anos de idade, apresenta a evolução mostrada pelas curvas, na figura 7.

Se a eficácia é estimada em 15 %, a curva é bastante semelhante àquela sem revacina, com um pequeno aumento ao redor dos 8 anos, que corresponde à transferência de vacinados para este compartimento; o equilíbrio ocorre ao redor dos 13 anos representando 150 pessoas.

Com eficácia estimada em 50 %, as taxas de retirada, tanto do compartimento dos Suscetíveis como dos Infectados Recentes, previstas pelo modelo computacional, são maiores aumentando o número de Vacinados como já foi visto.

Gráfico 7. Evolução dos Suscetíveis após revacinação aos 7 anos, segundo a eficácia vacinal, ao longo de 30 anos.

O pico desta eficácia, após a primeira dose de vacina, também é maior em virtude de estar ocorrendo esta transferência e, como este compartimento tem uma dependência direta com o compartimento dos Vacinados, há mais Vacinados para se transferirem para o dos Suscetíveis.

O máximo de indivíduos nesta situação ocorre quando se está diminuindo a eficácia vacinal e a queda subsequente é por transferência para o próximo compartimento. O equilíbrio ocorre após os 16 anos e representa cerca de 200 pessoas.

Estimando-se taxas maiores de transferências para o compartimento de Vacinados, vindo dos compartimentos dos Suscetíveis e dos Infectados Recentes, existe um número maior de pessoas para saírem daquele compartimento e retornarem para o dos Suscetíveis.

Na situação de eficácia estimada em 80 %, o pico máximo também coincide com a queda de proteção dos Vacinados; a queda demora mais tempo para atingir o equilíbrio, o que ocorre ao redor dos 22 anos e num patamar de suscetíveis maior, equivalendo a um número de 250 pessoas.

Estas curvas, no equilíbrio, apresentam perfis diferentes, pois o parâmetro de contágio β , aplicado no modelo quando ocorre revacinação, é diferente segundo a eficácia vacinal como mostrado na tabela 1.

A transferência para o compartimento dos Infectados Recentes é menor com a eficácia maior.

4.2.3.Os Infectados Recentes

O comportamento dos indivíduos revacinados aos 7 anos, no compartimento dos Infectados Recentes, é mostrado gráfico 8.

Gráfico 8. Evolução dos Infectados Recentes após revacinação aos 7 anos, segundo a eficácia vacinal, ao longo de 30 anos.

Este compartimento recebe mais tardiamente as pessoas, quando a eficácia é maior; a passagem do compartimento anterior para este ocorre após os 3 anos, quando

a eficácia é de 80 % e é bastante semelhante quando a vacina é utilizada em dose única.

A diferença entre os Infectados Recentes sem revacina e com revacina aos 7 anos é notável; a queda após a revacinação é mais lenta e menor, quando a eficácia estimada é de 15 % e mais abrupta e mais intensa quando a eficácia estimada é de 80 %; os mínimos ocorrem aos 8 anos para todas as eficácias estudadas, mostrando a rapidez da transferência de pessoas deste compartimento para o de vacinados (protegidos). Após este mínimo ter sido atingido, o número de Infectados Recentes volta a crescer só que com menor velocidade e atinge os máximos dependendo da eficácia, isto é, quanto menor, mais cedo este máximo é atingido.

Esta queda pode ser explicada pela ativação dos macrófagos, via γ -IFN e também pela ação direta dos linfócitos T CD⁺₄ que podem destruir diretamente os macrófagos infectados pelo *M. tuberculosis*.

Desta forma, os Infectados Recentes perdem a qualidade de Infectados e voltam para o compartimento dos Vacinados, o que explica aquilo que é visto nos gráficos 6 e 7, que é o aumento no número de Vacinados e de Suscetíveis ao redor dos 10 e 12 anos, respectivamente.

4.2.4.Os Infectados Antigos

Os indivíduos neste compartimento apresentam as curvas mostradas na figura 9.

Como na situação dos não revacinados, ocorre um pequeno atraso no aparecimento de **Infectados Antigos**, quando a eficácia é estimada em 80 %. Ao redor dos 8 anos há de forma mais evidente uma diminuição no crescimento de pessoas infectadas antigas, sendo que esta velocidade menor de transferência aumenta quando a eficácia diminui para 50 %.

Nesta época ocorre uma acentuada diminuição de Infectados Recentes, que é o compartimento que mais contribui para o crescimento dos Infectados Antigos, que também recebe uma parcela do compartimento dos Curados.

Gráfico 9. Evolução dos Infectados Antigos após revacinação aos 7 anos, segundo a eficácia vacinal, ao longo de 30 anos.

O modelo estima que, com maior eficácia vacinal, a taxa de transferência do compartimento anterior para o dos Infectados Antigos é maior, mas não apresenta diferenças significantes.

As curvas apresentam crescimento igual a partir dos 20 anos desta coorte, aparentemente de forma linear.

A massa de infectados antigos na situação de revacina aos 7 anos é 1,3% menor que na situação sem revacina.

4.2.5.Os Doentes

A evolução deste compartimento evidencia que, além da eficácia vacinal, como mostrado na figura 5, a revacinação exerce um papel importante na redução do número de doentes e em última análise na incidência desta doença.

A queda no número de doentes ao final de 30 anos de evolução da coorte, quando a eficácia foi estimada em 15 %, foi de 40 % e foi mais acentuada para a eficácia de 80 % com redução de 50 % na incidência anual.

Gráfico 10. Evolução dos Doentes após revacinação aos 7 anos, segundo a eficácia vacinal, ao longo de 30 anos.

As inflexões que ocorrem nas curvas, as quais se relacionam ao momento da revacinação, são mais acentuadas quanto maior é a eficácia. Com uma eficácia maior também demoram a aparecer os casos e o máximo de doentes antes da revacinação, ao redor dos 7 anos, é menor também para as maiores eficácias.

Os doentes voltam a aumentar seu número mais precocemente com a eficácia menor, 15 %, e mais tardiamente com a eficácia de 80 %.

Com eficácia estimada em 50 %, as taxas de retirada, tanto do compartimento dos Suscetíveis como dos Infectados Recentes, previsto pelo modelo computacional, são maiores aumentando o número de Vacinados como já foi visto.

A velocidade de crescimento destes números é menor com a eficácia maior e após o segundo pico de máximo os doentes, quando considerada a maior eficácia, reduzem sua quantidade mais rapidamente e para um valor menor.

A estabilização dos valores é mais precoce quando a eficácia é menor, ao redor dos 12 anos e ao redor dos 25 anos para eficácia de 80 %.

As taxas de transferência por adoecimento primário, γ , e de adoecimento pós-primário, π , foram estimadas com valores diferentes, pois imunologicamente pode haver estimulação para destruição dos macrófagos infectados e também os infectados antigos ficariam mais protegidos com menor risco de adoecerem.

As incidências anuais de tuberculose estimadas pelo modelo, com revacinação foram 99,7 casos/100.000 habitantes, 87,5 casos/100.000 habitantes e

66,2 casos/100.000 habitantes para eficácias estimadas em 15 %, 50 % e 80 % respectivamente.

Comparando-se o total final de pessoas estudadas ao longo de 30 anos, observou-se um número menor de óbitos, em geral e por tuberculose, de 363 óbitos com a eficácia estimada em 80 % e com revacinação em relação à eficácia estimada em 15 % e sem revacinação.

4.3 Evolução Da Coorte Com Revacinação Aos 12 Anos.

4.3.1.Os Vacinados

A aplicação de uma segunda dose de BCG, aos 12 anos, tem seus efeitos sobre a coorte de vacinados mostrados na figura 11

Os parâmetros utilizados para modelar os efeitos desta segunda dose de BCG aos 12 anos estão mostrados na tabela 1. As taxas de transferência para o compartimento dos Vacinados, de indivíduos provenientes dos compartimentos dos Suscetíveis e dos Infectados Recentes, foram mantidas inalteradas.

Pode ser observado que a massa de Vacinados aumentou significativamente após a aplicação da segunda dose aos 12 anos, quando comparada com a revacinação aos 7 anos, assumindo que a transferência dos compartimentos dos Suscetíveis e dos Infectados Recentes foi maior.

Esta maior transferência pode ter como causa o tempo decorrido entre a primeira e a segunda doses que permite possíveis contatos entre o indivíduo e o *M. tuberculosis*, fazendo com que haja um número maior de linfócitos T_{H1} de memória.

O número maior destes linfócitos faz com que haja uma maior produção de linfocinas que, em contato com o antígeno da vacina BCG, estimula a aceleração na acumulação dos macrófagos e sua maior ativação além de uma estabilidade nas células T_{H1} de memória, que pode permanecer estável por mais tempo (AHMED & GRAY, 1996; DANNENBERG Jr, 1989).

Gráfico 11. Evolução da coorte após revacinação aos 12 anos, segundo a eficácia vacinal, ao longo de 30 anos.

A resposta à segunda dose aos 12 anos foi mais rápida, mais intensa e duradoura quando a eficácia foi estimada em 80 %; o equilíbrio foi atingido aos 20 anos para eficácia estimada em 15 %, 23 anos para eficácia estimada em 50 % e 28 anos quando a eficácia foi estimada em 80 %.

É importante notar o aumento da massa de vacinados, isto é, de protegidos entre as idades de 12 anos e 18 anos, considerada por COMSTOCK et al (1974) como a de maior risco de adoecimento.

4.3.2.Os Suscetíveis

Os Suscetíveis são mostrados nas curvas do gráfico 12.

Gráfico 12. Evolução dos Suscetíveis após revacinação aos 12 anos, segundo a eficácia vacinal, ao longo de 30 anos.

O aumento do número de Suscetíveis aparece mais precocemente com eficácia menor, atingindo rapidamente o equilíbrio, com pouca resposta após a revacinação. O número de suscetíveis no final da coorte é de 200 indivíduos.

Com a eficácia maior, 80 %, o surgimento dos Suscetíveis é mais tardio após a primeira dose, cai mais lentamente e responde vigorosamente após a revacinação,

em virtude da transferência de indivíduos do compartimento dos Vacinados, que também aumentou, como mostra o gráfico anterior.

O pico máximo dos Suscetíveis ocorre ao redor dos 18 anos, 3 anos após o máximo de proteção e coincidindo com a diminuição da eficácia vacinal.

A transferência para o compartimento dos Infectados Recentes é mais lenta e atinge o equilíbrio ao redor dos 30 anos, também posterior ao equilíbrio atingido pelas curvas das eficácias de 15 % e 50 %.

4.3.3 Os Infectados Recentes

O gráfico 13 ilustra o comportamento dos Infectados Recentes após a revacinação aos 12 anos. Os trajetos das curvas segundo a eficácia é bastante semelhante aos trajetos das curvas após revacina aos 7 anos.

Os Infectados Recentes são transferidos rapidamente para o compartimento dos Vacinados, após a revacina aos 12 anos. O mínimo de Infectados Recentes ocorre quando a eficácia vacinal é de 80 % com elevação do número mais lenta e tardiamente.

Gráfico 13. Evolução dos Infectados Recentes após revacinação aos 12 anos, segundo a eficácia vacinal, ao longo de 30 anos.

O mesmo comportamento ocorre logo após o nascimento, comparando-se com a revacinação aos 7 anos: as inflexões nestas curvas são mais acentuadas que com a revacinação aos 7 anos: isto representa números menores de Infectados Recentes após a revacinação.

O equilíbrio é atingido ao redor dos 30 anos para as três eficácias, tempo superior ao encontrado com a revacinação aos 7 anos. A elevação dos Infectados Recentes ocorre mais tardiamente após a revacinação com eficácia de 80 % e este crescimento é mais lento que o crescimento dos Infectados Recentes após a primeira dose, ao nascer.

Calculando-se as áreas sob as curvas quando a eficácia foi mantida em 80 % e a revacinação ocorreu aos 7 anos ou 12 anos, a curva dos Infectados Recentes quando se revacinam aos 12 anos é 0,6 % menor. Este valor se repete quando se comparam as áreas sob as curvas dos Infectados Recentes revacinados aos 12 anos e com eficácias de 80 % e 50 %.

As taxas de transferência deste compartimento para o compartimento dos Doentes em decorrência do adoecimento primário foram estimadas com valores menores. O Infectado Recente que resulta do contato entre um Suscetível e um Doente tem a resposta imunológica suficientemente competente para destruir o *M. tuberculosis* pelos motivos já citados anteriormente.

4.3.4 Os Infectados Antigos

Os efeitos da revacinação aos 12 anos estimados pelo modelo também se fazem presentes no compartimento dos Infectados Antigos.

A queda no número de indivíduos nesta situação é bem evidente após a revacinação, com um número estável entre os 12 e 18 anos, subindo em seguida e atingindo o equilíbrio ao redor dos 25 anos independentemente da eficácia.

Gráfico 14. Evolução dos Infectados Antigos após revacinação aos 12 anos, segundo a eficácia vacinal, ao longo de 30 anos.

Neste compartimento estão os indivíduos que foram infectados anteriormente e que se mantêm como infectados e aqueles infectados que, pelo efeito da revacinação, conseguiram eliminar o *M. tuberculosis* pela ação das linfocinas que

atuam, via γ -IFN, sobre organismos intracelulares, como as micobactérias, como os linfócitos CD4⁺ que podem destruir diretamente os macrófagos infectados pelo *M. tuberculosis* (ORME et al, 1993). As taxas de transferência para o compartimento dos Doentes foram estimadas a menor, conforme mostrado na tabela 1, em virtude da proteção conferida pela segunda dose da BCG.

Quando comparadas as áreas sob as curvas com a mesma eficácia de 80 % e considerando as revacinas aos 7 e 12 anos, esta última opção de revacinar aos 12 anos delimita uma área 0,4 % menor que aquela delimitada pela revacinação aos 7 anos.

Comparando-se, na mesma situação de revacina aos 12 anos, a eficácia estimada em 80 % delimita uma área 5 % menor que aquela delimitada pela eficácia de 50 %.

4.3.5 Os Doentes

O comportamento dos Doentes é mostrado no gráfico 15.

Gráfico 15. Evolução dos Doentes após revacinação aos 12 anos, segundo a eficácia vacinal, ao longo de 30 anos.

O efeito mais espetacular desta simulação computacional é notado no compartimento dos Doentes. Com menor eficácia, o compartimento dos Doentes recebe mais precocemente os Casos (aqui já considerados como Casos) e também mais rapidamente crescem em número, atingindo o equilíbrio ao redor dos 7 anos, sofre os efeitos da revacinação aos 12 anos com pequena queda e novamente volta a subir; os efeitos da revacinação se fazendo notar nos compartimentos dos Infectados Recentes e Antigos também são importantes neste compartimento.

A queda no número de Doentes estimada pelo modelo com as simulações computacionais, quando se comparam a mesma eficácia vacinal de 80 % mas se consideram as possibilidades de não haver revacina, revacina aos 7 anos e revacina aos 12 anos é de 49 % e 80 % em relação ao grupo sem revacina.

O gráfico 16 mostra as curvas dos Doentes, considerando uma eficácia vacinal de 80% e as situações Sem Revacina, Revacina aos 7 anos e Revacina aos 12 anos.

Nesta altura, há uma diminuição na entrada e a saída se mantém para o compartimento dos Curados.

A incidência estimada pela modelagem, ao fim dos 30 anos de evolução da coorte, é de $66\text{casos}/100000\text{hab}$.

Com a eficácia estimada em 50 %, a queda no número de doentes é mais acentuada, mas retomando o crescimento ao redor dos 15 anos e atingindo o equilíbrio que corresponde a uma incidência anual de $45\text{casos}/100000\text{hab}$.

Com a eficácia de 80 %, a queda é mais notável com valores mínimos menores, retomada do crescimento mais lenta e equilíbrio representando uma incidência anual de $25\text{casos}/100000\text{hab}$.

Esta coorte dinâmica, quando a eficácia vacinal é de 80 % , apresenta ao final de 30 anos de acompanhamento, o maior número de pessoas, isto é, os óbitos, que é a única forma de saída da coorte, são em menor número que as outras

simulações; a variação é 0,62 % maior quando comparada com a coorte com a mesma eficácia vacinal, mas sem revacinação.

Este aumento no contingente de indivíduos se deve ao fato de, com a revacinação, ocorrer um número menor de pessoas nos compartimentos **Infectados Recentes**, **Infectados Antigos** e **Doentes**, que terão uma contribuição menor para as mortalidades geral e por tuberculose.

O gráfico 16 mostra a evolução dos compartimentos dos Doentes, ao longo de 30 anos, nas situações Sem Revacina, Revacina aos 7 anos e Revacina aos 12 anos.

Gráfico 16. Evolução dos Doentes segundo a situação vacinal ao longo de 30 anos. Eficácia vacinal de 80% .

Isto significa que com eficácia de 80 %, quando não há revacina, o modelo estima durante os 30 anos de acompanhamento o aparecimento de 3400 casos; para revacina aos 7 anos o número cai para 1710 casos e para revacina aos 12 anos o total de casos que surgem nestes 30 anos é de 600 casos.

A diminuição no número de Infectados Recentes, quando ocorre a revacinação aos 7 anos e aos 12 anos, foi em função de se assumirem valores diferentes para o parâmetro de contágio β . Este parâmetro representa a taxa de contatos adequados por qualquer indivíduo da população, independente do seu estado em relação à tuberculose. Como as populações foram consideradas heterogêneas, é adequado considerar valores diferentes para este parâmetro.

ANDERSON & MAY (1991) definem a grandeza λ como *força de infecção* que é a taxa *per capita* de adquirir a doença; isto é, $\lambda(t)\Delta t$ representa a probabilidade que um dado indivíduo suscetível possa se tornar infectado num pequeno intervalo de tempo Δt .

Em algumas oportunidades, esta grandeza λ pode ser deduzida diretamente ou indiretamente de dados epidemiológicos; assim, λ tem uma dependência linearmente proporcional com o número de indivíduos infectantes - os Casos. Esta dependência pode ser expressa como $\lambda = \beta \int_0^{\infty} D(a, t) dt$.

O parâmetro β combina uma série de fatores sociais, ambientais e epidemiológicos que interferem na doença. Ao contrário do parâmetro λ que pode ser

obtido às vezes com facilidade, β costuma ser quase impossível de ser determinado numa série de doenças.

Os programas de saúde costumam alterar a *força de infecção*, mas mantêm o parâmetro β constante.

Por outro lado, na prática, a população suscetível pode ser dividida em n classes discretas segundo idade, classe social, estado nutricional entre outras variáveis; nestas variáveis pode ser incluída a variável *fragilidade* ω , em função da heterogeneidade populacional.

Os Doentes -casos infectantes- também podem ser divididos em n classes. Assim o parâmetro β é da forma β_{ij} onde os índices i e j são as classes dos Suscetíveis e dos Doentes ($i = 1, 2, \dots, n$; $j = 1, 2, \dots, n$). O parâmetro β_{ij} representa uma matriz $n \times n$ que representa a probabilidade de um Doente com fragilidade j infectar um Suscetível de fragilidade i , por unidade de tempo.

Assim ter-se-ia um parâmetro β variável, em decorrência da heterogeneidade populacional.

Por outro lado a revacinação ocorre em alguns países da Europa oriental com intervalos variando entre 1 e 12 anos entre a primeira dose e a dose de reforço (TRNAK et al, 1998).

Em um estudo randomizado e duplo-cego realizado no Malawi entre 1986 e 1989 (KARONGA PREVENTION TRIAL GROUP, 1996), não se encontraram

vantagens na segunda dose de BCG para diminuição do risco de adoecimento por tuberculose, ate mesmo taxa maior de doenças pulmonares entre os que haviam sido revacinados com BCG ($p < 0.05$), mas também podia ser atribuída a um excesso de doentes HIV positivos que tomaram a segunda dose.

Estudos sistemáticos em animais ou humanos com uma segunda dose de BCG são raros. GRIFFIN et al (1999), trabalhando com cervos, mostraram que uma segunda dose de BCG, com intervalo de 8 semanas, mostrava resultados protetores, com significância estatística, contra a infecção e contra a doença, quando comparava com grupo de animais não vacinados; comparando com os animais que foram vacinados uma só vez, o efeito da revacinação foi muito importante no número de infectados.

Estes mesmos autores mostraram que com duas doses de BCG a recuperação do *M. bovis* de linfonodos retrofaríngeos era muito baixa e também não havia ocorrido a disseminação linfática.

Reativação do sistema imune através de estímulos de curta duração e com intervalos de tempo menores parecem ser essenciais para se atingir ótimos níveis de proteção (BRETSCHER, 1992). Intervalos de tempo indeterminados entre a primeira dose e a revacinação podem resultar em exposição às micobactérias saprofíticas e assim suprimindo os benefícios da primeira vacinação (TALA-HEKKILA et al, 1998).

Em animais, a primeira dose de BCG, em relação ao perfil das citocinas envolvidas, mostra, como resultado, a ativação imunológica de células que produzem

citocinas IL-4 e γ -IFN que estão associadas às células T imaturas chamadas T_H0 ; a revacinação produz somente γ -IFN uma resposta imunológica associada às células T_H1 (HOOK et al, 1996).

Com exceção da vacina BCG, nenhuma outra vacina de uso animal ou humana em uso no mundo, incluindo-se as que contêm organismos vivos atenuados, é utilizada uma só vez. Desta forma, parece não ser razoável esperar que uma única dose de BCG seja eficaz contra a infecção e que a revacinação deva ser considerada, pois uma boa proteção pode ser atingida com dose pequena (10^4 unidades formadoras de colônias); não haveria efeitos necrozantes e não haveria mais efeitos colaterais que aqueles observados com a primeira dose (GRIFFIN, 2000).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em alguns Estados do Brasil, como Rio de Janeiro e Minas Gerais, onde a revacinação ocorre aos 7 e 14 anos ainda não apresentam resultados na queda da incidência pois esta intervenção se iniciou há pouco tempo.

Deve ser considerado o custo da revacinação desta coorte, ao longo de 30 anos, que deve ser de aproximadamente R\$ 18.000,00 (US\$ 9.000,00) incluindo-se o custo da seringa, da vacina e do material envolvido na aplicação na vacinação. Nestes valores não se incluem gastos com divulgação da campanha e treinamento de pessoal.

O custo do tratamento, considerando a melhor eficácia, dos 2800 casos em excesso, deve ser da ordem de R\$ 1.400.000,00 (US\$ 700.000,00) tendo em vista o tratamento não só do doente mas também dos eventuais comunicantes, incluindo-se neste custo, o gasto com exames de baciloscopia e cultura de escarro, radiografias no início e no final do tratamento além de exames nos comunicantes.

Neste balanço financeiro não foi considerado o custo da exclusão social do indivíduo com tuberculose, além do custo para a Seguridade Social e também para a própria economia, pois são pessoas que compõe a parcela economicamente ativa.

O aspecto positivo da revacinação aos 12 anos diz respeito à menor taxa de adoecimento dos adolescentes.

Outro ponto a ser considerado diz respeito à possibilidade de comprovação da eficácia do sistema imunológico, dosando-se linfocinas antes e depois da revacinação para se estimar o real papel dos linfócitos T_H1 na imunidade da tuberculose.

A modelagem matemática mostrou-se uma ferramenta importante para a simulação de intervenções na área de Saúde Pública e além disso, a tecnologia que envolve os novos computadores, mais rápidos e com maior capacidade de armazenar e processar dados, aliada aos recursos de programas computacionais, tornam a modelagem uma ferramenta mais atraente e mais acessível.

A operacionalização da revacinação, mesmo considerando que aos 7 anos um grande contingente de crianças nas escolas seria atingido, medidas de rotina podem permitir que aos 12 anos esta revacinação atinja também bons resultados. No caso de altas taxas de evasão escolar outras abordagens poderão ser utilizadas de acordo com as características de cada região.

Perspectivas de futuros estudos devem considerar a situação Reinfecção Exógena e a situação da interação Tuberculose-Aids bem como a forma de analisar o modelo quando o parâmetro β for assumido da forma contínua.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

- as eficácias vacinais decorrentes da heterogeneidade populacional e da ação de outras micobacterias são determinantes finais na incidência de novos casos de tuberculose.
- a revacinação aos 7 anos tem um papel importante, ao final dos 30 anos de acompanhamento da coorte, no número de casos novos de tuberculose;
- a massa de protegidos é maior quando a revacina ocorre seja aos 7 anos ou aos 12 anos e quando se comparam as revacinações aos 12 anos e aos 7 anos, esta massa de protegidos é maior com a revacina aos 12 anos;
- as massas de Infectados Recentes e de Infectados Antigos também são menores em decorrência da revacinação;
- o modelo matemático desenvolvido, aliado aos conhecimentos da imunologia da tuberculose, prevê um melhor resultado ao longo dos 30 anos, quando a revacina ocorre aos 12 anos, com uma incidência anual muito abaixo, quando comparado à situação sem revacinação.

REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS:

AALEN O O. Heterogeneity and survival analysis. **Stat in Med** 1988; 7: 1121 - 1137.

AHMED R & GRAY D. Immunological Memory and Protective Immunity: Understanding Their Relation. **Science** 1996; 272: 54-60.

ANDERSON R M & MAY R M. **Infectious Diseases of Humans**. Oxford. Oxford University Press. 1991.

ARANTES G R. Aplicação de modelo matemático visando à escolha da melhor combinação de instrumentos para a descoberta e tratamento de casos de tuberculose pulmonar. **Rev Saúde Públ** 1978; 12: 455 - 470.

ARANTES G R, NARDY S M, WEILER R M G, BELLUOMINI M & NOGUEIRA P A. Estimativa de risco de infecção tuberculosa em populações vacinadas. **Rev Saúde Públ** 1992; 26 (2): 96 - 107.

ARONSON J D. Protective vaccination against tuberculosis with special reference to BCG vaccination. **Am Rev Tuberc** 1948; 58: 255- 281.

AZUMA Y. A simple simulation model of tuberculosis epidemiology for use without large-scale computers. **Bull WHO** 1975; 52: 313 - 322.

BALBI B, VALLE M T, ODDERA S, GIUNTI D, MANCA F, ROSSI G A et al. T-Lymphocytes with $\gamma\delta^+$ V δ 2+ Antigen Receptors are Present in Increased Proportions in a Fraction of Patients with Tuberculosis or with sarcoidosis. **Am Rev Respir Dis** 1993; 148: 1685-1690.

BARRETO M L, DOURADO M I C, MARTINS S P, RODRIGUES L C, HIJAR M A & MAIS M L S. Avaliação da eficácia da segunda dose de BCG na idade escolar. **IESUS** 1997; V (1): 59 - 66.

BLOOM B R & MURRAY C J L. Tuberculosis: Commentary on a Reemergent Killer. **Science** 1992; 257: 1055 - 1063.

BOWLER S M, McLEAN A R, PORCO T C, SMALL P M, SANCHEZ M A, MOSS A R & HOPEWELL P C. The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics. **Nature, Medicine** 1995; 1 (8): 815 - 821.

BRASIL, 2000. <http://www.datasus.gov.br>.

BRETSCHER P A A strategy to improve the efficacy of vaccination against tuberculosis and leprosy. **Immunology Today** 1992; 13(9):342-5.

BREWER T F, HEYMANN S J, COLDITZ, G A, WILSON M E, AUERBACH K, KANE D et al. Evaluation of Tuberculosis Control Policies Using Computer Simulation. **JAMA** 1996; 276: 1898-1903.

BUCHAN G S, GRIFFIN, J F T. Tuberculosis in domesticated deer (*Cervus elaphus*): a large animal model for human tuberculosis. **J Comp Path** 1990; 103: 11-22.

CAMACHO L A B & KLEIN C H. Risco de infecção tuberculosa entre escolares com alta cobertura pelo BCG. **Bol Of Sanit Panam** 1980; 108 (2): 100-111.

CANETTI G. Present aspect of bacterial resistance in tuberculosis. **Am Rev Respir Dis** 1965; 92: 687 - 696.

CLEMENS JD, CHUONG J J H, FEINSTEIN A R. The BCG Controversy. A Methodological and Statistical Reappraisal. **JAMA** 1983; 249: 2362-8.

COLDITZ G A, BERKEY C S, MOSTELLER F, BREWER T F, WILSON M E, BURDICK E et al. The efficacy of Bacillus Calmette Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta - analysis of the published literature. **Pediatrics** 1995; 96: 29 - 35.

COLDITZ G A, BREWER T F, BERKEY C S, WILSON M E, BURDICK E, FINEBERG H E et al. Efficacy of BCG in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. **JAMA** 1994; 271: 698 - 702.

COMSTOCK G W. Epidemiology of tuberculosis. **Am Rev Respir Dis** 1982; 125 (3): 8-15.

COMSTOCK G W & CAUTHEN G M. Epidemiology of Tuberculosis. *In* Tuberculosis a comprehensive international approach. Ed Lee B. Reichman & Earl S. Hershfield. 1993, Marcel Dekken, Inc, USA.

COMSTOCK G W & O'BRIEN R J. Tuberculosis. *In Bacterial Infection of Humans. Epidemiology and Control*, 2nd ed. Edited by A S.Evans and P.S. Brachman, Plenum Press, New York, pp 745 - 771.

COMSTOCK G W & WEBSTER R G. Tuberculosis studies in Muscogee County,Georgia VII. A twenty years evaluation of BCG vaccination in a school population. **Am Rev Respir Dis** 1969; 100: 839 - 845.

COMSTOCK G W, LIVESAY V T & WOOLPERT S F. The prognosis as a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. **Am J Epidemiol** 1974a; 99: 131 - 138.

COMSTOCK G W, LIVESAY V T & WOOLPERT S F. Evaluation of BCG vaccination among Puerto Rican children. **Amer J Pub Health** 1974b; 64: 283 - 291.

CROSS E R & HYAMIS K C. Tuberculin skin testing in US Navy and Marine Corps personel recruits, 1980-86. **Amer J Pub Health** 1990; 80: 435-438.

DANNENBERG Jr, A M. Pathogenesis of Pulmonary Tuberculosis. **Am Rev Resp Dis** 1982; 125(3): 25-9.

DANNENBERG Jr, A M. Immune Mechanisms in the Pathogenesis of Pulmonary Tuberculosis. **Rev Infect Dis** 1989; 11 (Suppl 2): S369-378.

DOLIN P J, RAVIGLIONE M C & KOCHI A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990 - 2000. **Bull WHO** 1994; 72 (2): 213-220.

EDWARDS L B & PALMER C E. Identification of tuberculos-infected by skin tests . **Ann NY Acad Sci** 1968; 154: 140 - 148.

EVEREST P & DOUGAN G. Prospects of new vaccines for resurgent and emergent diseases. **Brit Med Bull** 1998; 54 (3): 557 - 568.

FINE P E M. Herd immunity: history, theory and practice. **Epidemiol Rev** 1993; 15: 265 - 302.

FINE P E M. Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. **Lancet** 1995; 346: 1339 - 1345.

FINE P E M & RODRIGUES L C. Modern vaccines. Mycobacterial Diseases. **Lancet** 1990; 335: 1016 - 1020.

FINE P E M & VYNNYCKY E. The effect of heterologous immunity upon the apparent efficacy of (e.g. BCG) vaccines. **Vaccine** 1998; 16: 1923-1928.

FINE, P E M. BCG vaccination against tuberculosis and leprosy. **Br Med Bull** 1988; 44: 691 - 703.

FLESCH I & KAUFMANN S H E. Mycobacterial growth inhibition by interferon- γ -activated bone marrow macrophages and differential susceptibility among strains of *Mycobacterium tuberculosis*. **J Immunol** 1987; 138: 4408-4413.

GAMMAITONI L. & NUCCI M A. Using a mathematical model to evaluate the efficacy of TB control measures. **Emerg Infect Dis** 1997; 3 (3): 335 - 342.

GARCIA A, MACCARI J & RICHARDSON S. Modelling the annual risk of tuberculosis infection. **Int J Epidemiol** 1997; 26: 190 - 203.

GRIFFIN J F T. Veterinary Tuberculosis Vaccine Development. **Clin Infect Dis** 2000; 30 (Suppl 3) : S223-228.

GRIFFIN J F T, MACKINTOSH, C G, BUCHAN G S. Animal models of protective immunity in tuberculosis to evaluate candidate vaccines. **Trends in Microbiol** 1995; 3: 418-24.

GRIFFIN J F T, MACKINTOSH, C G, SLOBBE L, THOMSON A J, BUCHAN G S. Vaccine protocols to optimise the protective efficacy of BCG. **Tubercle Lung Dis** 1999; 79 (3): 135-143.

GRZYBOWSKY S, BARNETT G D & STYBLO K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. **Bull Int Union Tuberc** 1975; 50: 90 - 106.

HALLORAN, M E. Vaccine effects on susceptibility. **Statistics in Medicine** 1996; 15: 2405-12.

HART P D, SUTHERLAND I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. Final Report to the Medical Research Council. **Br Med J** 1977; 2: 293 - 295.

HOOK S, GRIFFIN J F T, MACKINTOSH, C G, BUCHAN G S. Activation of na interleukin-4 mRNA-producing population of peripheral blood mononuclear cells after infection with *Mycobacterium bovis* or vaccination with killed, but not live, BCG. **Immunology** 1996; 88: 269-274.

JOESOEUF M R, REMINGTON P L & TJIPTOHERIJANTO P. Epidemiological model and cost-effectiveness analysis of tuberculosis treatment programmes in Indonesia. **Int J Epidemiol** 1989; 18: 174 - 179.

KARONGA PREVENTION TRIAL GROUP. Randomised controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. **Lancet** 1996; 348: 17-24.

KAWAMURA I, YANG J, TAKAESU Y, FUJITA M, NOMOTO K & MITSUYAMA M. Antigen Provoking Gamma Interferon Production in Response to *Mycobacterium bovis* BCG and Functional Difference in T-Cell Responses to This Antigen Viable and Killed BCG-Immunized Mice. **Infect Immun** 1994; 62: 4396-4403.

KOCHI, A The Global tuberculosis situation and new control strategy of the World Health Organization. **Tubercle** 1991; 72: 1-6.

LANCKRIET C, LÉVY-BRHUL D, BINGONO E, SIOPATHIS R M, GUÉRIN N. Efficacy of BCG Vaccination of the Newborn: Evaluation of Contacts in Bangui. **Int J Epidemiol** 1995;24 (5): 1042-9.

LOTTE A & UZAN J. Evolution of the Rates of Tuberculous Infection in France and Calculation of the Annual Risk by Means of a Mathematical Model. **Int J Epidemiol** 1973; 2: 265-82.

LOZES E, HUYGEN K, CONTENT J, DENIS O, MONTGOMERY D L, YAWMAN A M et al. Immunogenicity and efficacy of a tuberculosis DNA vaccine encoding the components of the secreted antigen 85 complex. **Vaccine** 1997; 15 (8): 830 - 833.

MARCUS, A M, ROSE, D N, SACKS, H S, SCHECHTER, C B. BCG Vaccination to Prevent Tuberculosis in Health Care Workers: A Decision Analysis. **Prev Med** 1997; 26: 201-7.

MASSAD E, BURATTINI M N & ORTEGA N R. Fuzzy logic and measles vaccination: designing a control strategy. **Int J Epidemiol** 1999; 28 (3): 550 -557.

MOLLISON D, ISHAM V & GRENFELL B. Epidemics: Models and Data. **J R Statist Soc A** 1994 ; 157: 115 - 149.

MOSSMAN T R & COFFMAN R L. TH1 and TH2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. **Ann Rev Immunol** 1989; 7: 145-173.

MURRAY C J L, STYBLO K & ROUILLON. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and costs. **Bull Int Union Tuberc** 1990; 65: 2 - 19.

NOLAN C M, ELARTH A M, BARR H, MAHDI-SAEED A & RISSE D R. Na outbreak of tuberculosis in a shelter for homeless men. **Am Rev Respir Dis.** 1991; 143: 257 - 261.

ORME I M, ANDERSEN P & BOOM W H. T Cell Response to *Mycobacterium tuberculosis* **J Infect Dis** 1993; 167: 1481-1497.

ORME I M. Prospects for new vaccines against tuberculosis. **Trends Microb.** 1995; 3: 401 - 404.

PADUNGCHAN, S, KONJANART S, KASIRATA S, DARAMAS S, ten DAN H G. The effectiveness of BCG vaccination of newborn against childhood tuberculosis in Bangkok. **Bull of World Health Org.** 1986; 64 (2):247-258.

PALMER C E & LONG M W. Effects of infection with atypical mycobacteria on BCG vaccination and tuberculosis. **Am Rev Respir Dis** 1966; 94: 553 - 560.

PARAMASIVAN C N, GONVIDAN D, PRABHAKAR R, SOMASUNDARAN PR, SUBBAMMAL S, TRIPATHY SP. Species level identification of non-tuberculous mycobacteria from south Indian BCG trial area during 1981. **Tubercle** 1985; 66: 9-15.

PENNA M L F. **Dinâmica Epidemiológica da tuberculose: um modelo matemático para simulação da efetividade do diagnóstico e tratamento dos casos.** São Paulo [Tese de Doutorado - FSP/USP].

PIESSENS W F. Introduction to the Immunology of Tuberculosis. **Rev Infect Dis** 1989; 11 (Suppl 2): S436-442.

PONNIGHAUS J M, FINE P E M, STERNE J A C. Efficacy of BCG vaccine against leprosy and tuberculosis in northern Malawi. **Lancet** 1992; 339: 636 - 639.

PORCO T C & BLOWER S. Quantifying the intrinsic transmission dynamics of tuberculosis. **Theoret Popul Biol** 1998; 54 : 117 - 132.

REVELLE C S, LYNN W R & FELDMANN F. Mathematical models for the economic allocation of tuberculosis control activities in developing nations. **Am Rev Respir Dis** 1967; 96: 893 - 909.

RILEY R L. Disease Transmission and Contagion Control. **Am Rev Respir Dis** 1982; 125 (3): 16 - 19.

RILEY R L. Airbone Infection. **Amer J Med** 1974; 57: 466 - 475.

RILEY R L, MILLS C C, NYKA W, WEINSTOCK N, SOREY P B, SULTAN L U, RILEY M C & WELLS W F. Aerial dissemination of pulmonary tyberculosis. **Am J Hyg** 1959; 70: 185 - 196.

RODRIGUES L C, GILL O N & SMITH P G. BCG vaccination in the first year of life protects children of Indian subcontinent ethnic origin against tuberculosis in England. **J Epidemiol Commun Health** 1991; 45: 78 - 80.

RUFFINO-NETTO A. Modelos epidemiológicos em tuberculose: definição de estados e riscos de infecção. **Rev Saúde Pública** 1977; 11: 188 - 198.

RUFFINO-NETTO A, SANCHES O & ARANTES GR. Aplicação do metodo de Bhattacharya na analise de resultados do teste tuberculínico. **Rev Saúde Pública** 1977; 11: 322 - 329.

SALPETER E E & SALPETER S R. Mathematical model for the epidemilgy of tuberculosis with estimates of the reproductive number and infection-delay function. **Am J Epidemiol** 1998; 142 : 398 - 406.

SANCHEZ M A, BLOWLER S M. Uncertainty and Sensivity Analysis of the Basic Reprodutive Rate. Tuberculosis as am example. **Am J Epidemiol** 1997; 145 (12): 1127-1137.

SEDER R A , HILL A V S. Vaccines against intracellular infections requiring cellular immunity. **Nature**, 2000; 406: 793-8)

SIRINAVIN S, CHOTPITAYASUNONDH T, SUWANJUTHA S , SUNAKORN P & CNAHTOAROJANASIRI T. Protective efficacy of neonatal bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis. **Pediatr Infect Dis J** 1991; 10 : 359 - 365.

SMITH P G & MOSS A R. Epidemiology of tuberculosis. In **Tuberculosis : Pathogenesis Protection and Control**. Ed by Barry R Bloom, 1994 Amer Soc for Microbiology, Washington, DC.

SPRINGETT V H. Tuberculosis Control in Britain 1945 - 1970 - 1985. **Tubercle** 1971; 52 : 136 - 147.

STERNE J A C, RODRIGUES L C & GUEDES I N. Does the efficafy of BCG decline with time since vaccination? **Int J Tuberc Lung Dis** 1998; 2 (3): 200-207.

STYBLO K. Epidemiology of tuberculosis. **Selected papers Royal Netherland Tuberculoisis Association** 1991; 24: 9-129.

STYBLO K, MEIJER J & SUTHERLAND I. The transmission of tubercle bacilli: its trend in a human population. . **Bull Int Union Tuberc** 1969; 42:5-104.

SUTHERLAND I & FAYERS P M. The association of the risk of tuberculous infection with age. **Bull Int Union Tuberc** 1975; 51: 70 - 81.

SUTHERLAND I. Recent studies in the epidemiology of tuberculosis, based on the risk of being infected with tubercle bacilli. **Adv Tuberc Res** 1976; 19: 1-63.

ten DAN H G. Research on BCG Vaccination. **Adv Tuberc Res** 1984; 21: 79 - 106.

TALA-HEIKKILÄ, M M, TUOMINEN J E, TALA, E O J. Bacillus Calmette-Guérin Revaccination Questionable with Low Tuberculosis Incidence. **Am J Respir Crit Care Med** 1998; 157: 1324-27.

ten DAN H G. BCG vaccination. *In: Tuberculosis: a comprehensive international approach*. Edited by L. B. Reichman and E. S. Hershfield. New York, 1993:251-74.

TRNAK L, DANKOVA D, ZITOVA J, CIMPRICHOVA L , MIGLIORI G B, CLANCY L et al. Survey of BCG vaccination policy in Europe: 1994-94. **Bull World Health Organ** 1998; 76 (1): 85-91.

TUBERCULOSIS PREVENTION TRIAL MADRAS. Trial of BCG vaccines in South India for tuberculosis prevention. **Indian J Med Res** 1980; 72 (Suppl): 1 - 74.

VAUPEL J H, MANTON K G & STALLARD E. The impact of heterogeneity in individual frailty in the dynamics of mortality. **Demography** 1979;16(3): 439 - 454

VYNNYCKY E & FINE P E M. The natural history of tuberculosis: the implication of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. **Epidemiol Infect** 1997; 119: 183 - 201.

VYNNYCKY E & FINE P E M. The long-term dynamics of tuberculosis and other diseases with long serial intervals: implications of and for changing reproduction number. **Epidemiol Infect** 1998; 121: 309 - 324.

WALLER H. A dynamic model for the epidemiology of tuberculosis. **Am Rev Respir Dis** 1968; 98: 591 - 600.

WALLER H, GESER A & ANDERSON S. The use of mathematical models in the study of the epidemiology of tuberculosis. **Amer J Pub Health** 1962; 64: 63 - 70.

WELLS W F. **Airborne Contagion and Air Hygiene**. Harvard University Press. 1955, Cambridge, Mass.

WHO. Statement on BCG revaccination against tuberculosis. **Weekly Epidemiol Rec** 1995; 70: 229 - 231.

WHO Epi update, August, 1989.

WIEGESHAUS EH, SMITH D W. Evaluation of the protective potency of new tuberculosis vaccines. **Rev Infect Dis** 1989; 11: S484-490.

WILSHER M L, HAGAN C, PRESTIDGE R, WELLS A U & MURISON G. Human in vitro immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*. **Tubercle and Lung Disease** 1999; 79: 371-377.

WUNSCH FILHO V, DE CASTILHO E A, RODRIGUES L C & HUTTLY S R A. Effectiveness of BCG vaccination against tuberculous meningitis: a case-control study in São Paulo, Brazil. **Bull of World Health Org** 1990; 68 (1): 69-74.

YOUMANS, G P. Relations between delayed hypersensitivity and immunity in tuberculosis. **Am Rev Resp Dis** 1975; 111: 109-18.

ANEXO

8. ANEXO

PROGRAMA COMPUTACIONAL - FORTRAN 90

```
Module Consta
```

```
! Sistema
```

```
Real*8 N
```

```
Real*8 A1
```

```
Real*8 B1
```

```
Real*8 A2
```

```
Real*8 B2
```

```
Real*8 Alfa1
```

```
Real*8 Alfa2
```

```
Real*8 Beta
```

```
Real*8 Delta
```

```
Real*8 Gama
```

```
Real*8 Pi
```

```
Real*8 Omega
```

```
Real*8 Rho
```

```
Real*8 Tau
```

```
Real*8 Mi1
```

```
Real*8 Mi2
```

```
Real*8 MiT
```

```
End Module Consta
```

```
!*****
```

```
*****
```

```
! Programa Principal
```

```
Program Tuberc
```

```
! Necessita dos Seguintes arquivos para funcionar:
```

```
! Radau2t.f90      Integrador
```

```
!
```

```
! Autor: Ernesto Vieira Neto e Luiz Fernando C. Nascimento
```

```
! Data: 19/04/2000
```

```

Use Const
Implicit none

! Integrador:
Integer, Parameter :: NV=6      !Graus de liberdade do sistema
Integer, Parameter :: NCLASS=1 !Classe = 1 para y'=f(y,t);
                                !      -2 para y''=f(y,t);
                                !      2 para y'''=f(y',y,t)

Integer Precisaõ                !Precisão usada no integrador
(10e-Precisaõ)

Real*8 Passo_de_Integracao      !Passo de integração
Real*8 Tempo_Inicial            !Tempo inicial da integração
Real*8 Tempo_Final              !Tempo máximo
de integração

Real*8 Passo_de_Saida           !Passo de controle para verificação
de saída

Logical Fixo                    !Fixa o passo de
controle, ou não (false)

Real*8 Vet(NV)                  !Vetor de Estados
Real*8 Dummy(NV)                !Vetor falso para o integrador (usado
para classe = 2)
Real*8 Tempo                    !Tempo

Character*4 Compartimento(NV) !Nome dos compartimentos

! Programa
Character Arq*20                !Arquivo de Saida
Integer i
Logical Confirma, LeLogico
Integer Selecciona, LeInteiro, Escolhe
Real*8 LeReal
Real*8 Temp(NV)

Data Compartimento /"V","S","L1","L2","D","C"/

NameList /Integrador/
Tempo_Inicial, Tempo_Final, Passo_de_Integracao, Passo_de_Saida, Fixo, Pr
ecisaõ
NameList /Estado/      Vet

```

```

NameList /Sistema/
N,A1,B1,A2,B2,Beta,Delta,Gama,Pi,Omega,Rho,Mi1,Mi2,MiT,Tau

Call ArquivoVelho(10,"Vacina3.ini")

Read (10,Integrador)
Read (10,Estado)
Read (10,Sistema)

Close(10)

Do While (.true.)

    Do While (.true.)

        Print*, "*****"
        Print*, " Alfa1 = A1*t*exp(-B1*t)"
        Print*, " Alfa1 = ",A1,"*t*exp(-",B1,"*t)"
        Print*, " Alfa2 = A2*t*exp(-B2*t)"
        Print*, " Alfa2 = ",A2,"*t*exp(-",B2,"*t)"
        Print*
        Print*, " Voce quer Mudar?"
        Print*
        Print*, "1) O Sistema"
        Print*, "2) O Integrador"
        Print*, "3) As Condições Iniciais"
        Print*, "4) Nada"
        Print*, "*****"

    Select Case (Escolhe (1,4))

        Case (1)

            Do While (.true.)

                Print*, "*****"
                Write(*,Sistema)
                Print*, "*****"

```



```

                Select Case (Seleciona(" Digite o Nome da
Variavel ou X para Continuar:", &

```

```

"N,A1,B1,A2,B2,Beta,Delta,Gama,Pi,Omega,Rho,Mi1,Mi2,MiT,Tau,X"))

```

```

                Case (1)

```

```

N = LeReal(" Novo Valor de N")

```

```

                Case (2)

```

```

A1 = LeReal(" Novo Valor de A1")

```

```

                Case (3)

```

```

B1 = LeReal(" Novo Valor de B1")

```

```

                Case (4)

```

```

A2 = LeReal(" Novo Valor de A2")

```

```

                Case (5)

```

```

B2 = LeReal(" Novo Valor de B2")

```

```

                Case (6)

```

```

Beta = LeReal(" Novo Valor de Beta")

```

```

                Case (7)

```

```

Delta = LeReal(" Novo Valor de Delta")

```

```

                Case (8)

```

```

Gama = LeReal(" Novo Valor de Gama")

```

```

                Case (9)

```

```

Pi = LeReal(" Novo Valor de Pi")

```

```

                Case (10)

```

```

Omega = LeReal(" Novo Valor de Omega")

```

```

                Case (11)

```

```

Rho = LeReal(" Novo Valor de Rho")

```

```

                Case (12)

```

```

Mi1 = LeReal(" Novo Valor de Mi1")

```

```

                Case (13)

```

```

Mi2 = LeReal(" Novo Valor de Mi2")

```

```

                Case (14)

```

```

MiT = LeReal(" Novo Valor de MiT")

```

```

                Case (15)

```

```

Tau = LeReal(" Novo Valor de Tau")

```

```

                Case (16)

```

```

                Exit

```

```

End Select

```

```

EndDo

```

```

Case (2)

```

```

Do While (.true.)
  Print*, "*****"
  Write(*, Integrador)
  Print*, "*****"

  Select Case (Seleciona(" Digite o Nome da
Variavel ou X para Continuar:", &

"Tempo_Inicial,Tempo_Final,Passo_de_Integracao,Passo_de_Saida,Fixo,P
recisao,X"))

    Case (1)
      Tempo_Inicial = LeReal(" Novo Valor
do Tempo_Inicial")

    Case (2)
      Tempo_Final = LeReal(" Novo Valor do Tempo_Final")

    Case (3)
      Passo_de_Integracao = LeReal(" Novo Valor de
Passo_de_Integracao")

    Case (4)
      Passo_de_Saida = LeReal(" Novo Valor de Passo_de_Saida")

    Case (5)
      Fixo = LeLogico("Novo Valor de Fixo")

    Case (6)
      Precisao = LeInteiro(" Novo Valor de Precisao")

    Case (7)
      Exit

  End Select

EndDo

Case (3)
Do While (.true.)

  Print*, "*****"
  Print*, " Valores Iniciais:"
  Write(*, '(2x,A4," =",F20.10)')
  (Compartimento(i),Vet(i),i=1,NV)
  Print*, "*****"

```

```

        Select Case (Seleciona(" Digite o Nome da Variavel ou X
para Continuar:", &

```

```

        "V,S,L1,L2,D,C,X"))

```

```

        Case (1)

```

```

        Vet(1) = LeReal(" Novo Valor de V")

```

```

            Case (2)

```

```

        Vet(2) = LeReal(" Novo Valor de S")

```

```

            Case (3)

```

```

        Vet(3) = LeReal(" Novo Valor de L1")

```

```

            Case (4)

```

```

        Vet(4) = LeReal(" Novo Valor de L2")

```

```

            Case (5)

```

```

        Vet(5) = LeReal(" Novo Valor de D")

```

```

            Case (6)

```

```

        Vet(6) = LeReal(" Novo Valor de C")

```

```

            Case (7)

```

```

                Exit

```

```

        End Select

```

```

    EndDo

```

```

    Case (4)

```

```

    Exit

```

```

End Select

```

```

Enddo

```

```

    Arq = "Saida.dat"

```

```

    Do While (.true.)

```

```

        Print*, "*****"

```

```

        Print*, "Arquivo de Saida"

```

```

        Print*, Arq, "Arquivo de Saida de Resultados"

```

```

        Print*, "*****"

```

```

        If (Confirma("Confirma Arquivo")) Exit

```

```

        Call LeCharacter(" Novo Nome ",Arq)

```

```

    EndDo

```

```

open (10,file="Vacina3.ini",status='old')

Write (10,Integrador)
Write (10,Estado)
Write (10,Sistema)

Close(10)

Call ArquivoNovo(20,Arq)
Write(20,200)
200 format ("                Tempo                V
S                L1                L2                D
C                Alfa")

Tempo = Tempo_Inicial
Temp = Vet

Call RA15
(Vet,Dummy,Tempo,Tempo_Final,Passo_de_Integracao,Precisao,NV,NCLASS,
Passo_de_Saida,Fixo)

Vet = Temp

Close(20)

If (.not. Confirma("Rodar Novamente")) Exit

EndDo

End Program Tuberc
!*****
! Subrotina de Saída de Dados

SUBROUTINE OUTPUT(E,V,Tempo,saida)

Use Const

IMPLICIT NONE
Logical saida

```

```

Real*8 Tempo
Real*8 E(6),V(6)

V = V
saida = saida

Write(20,100) Tempo,E,Alfa1

100 format (2x,8F20.10)
End Subroutine Output
!*****
*****

Subroutine Force(Vet,Dummy,t,F)

Use Consta

Implicit None

Real*8 Vet(6),Dummy(6),t,F(6)
Real*8 V
Real*8 S
Real*8 L1
Real*8 L2
Real*8 D
Real*8 C

V = Vet(1)
S = Vet(2)
L1 = Vet(3)
L2 = Vet(4)
D = Vet(5)
C = Vet(6)

Dummy = Dummy

Alfa1 = A1*t*Dexp(-B1*t)
Alfa2 = A2*(t-Tau)*Dexp(-B2*(t-Tau))
If (t < Tau .or. Tau==0) Then
    F(1) = N - (1-Alfa1)*V - M11*V

```

```

F(2) = (1-Alfa1)*V - Beta*S*D - Mi2*S
F(3) = Beta*S*D - Mi2*L1 - (Delta+Gama)*L1
F(4) = Delta*L1 + Omega*C - (Mi2+Pi)*L2
F(5) = Gama*L1 + Pi*L2 - Rho*D - Mi2*D - MiT*D
F(6) = Rho*D - Mi2*C - Omega*C
Else
F(1) = N - (1-Alfa1)*V - Mi1*V + (1-Alfa2)*L1
F(2) = (1-Alfa1)*V - Beta*S*D - Mi2*S
F(3) = Beta*S*D - Mi2*L1 - (Delta+Gama)*L1 - (1-Alfa2)*L1
F(4) = Delta*L1 + Omega*C - (Mi2+Pi)*L2
F(5) = Gama*L1 + Pi*L2 - Rho*D - Mi2*D - MiT*D
F(6) = Rho*D - Mi2*C - Omega*C
EndIf

End Subroutine Force
!*****
*****
I

VI

```