

CARLOS FREDERICO FRONZA

DESENVOLVIMENTO DE UM MÓDULO DE
SIMULAÇÃO PARA O ESTUDO DO
DESENVOLVIMENTO DA TUBERCULOSE NO
TEMPO

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo para obtenção do título de Mestre
em Ciências.

São Paulo
2011

CARLOS FREDERICO FRONZA

DESENVOLVIMENTO DE UM MÓDULO DE
SIMULAÇÃO PARA O ESTUDO DO
DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA TUBERCULOSE
NO TEMPO

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo para obtenção do título de Mestre
em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Ivan Torres Pisa.

São Paulo
2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA EM SAÚDE

Chefe do departamento: Profa. Dr. Paulo Bandeira Paiva.

Coordenador do Curso de Pós-graduação: Profa. Dra. Heimar de Fátima Marin.

CARLOS FREDERICO FRONZA

DESENVOLVIMENTO DE UM MÓDULO DE SIMULAÇÃO
PARA ESTUDAR O DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA
TUBERCULOSE NO TEMPO.

Presidente da Banca:

Prof Dr. Ivan Torres Pisa

BANCA EXAMINADORA

Profa Dra. Margarida Maria Brito de Almeida

Profa. Claudia Galindo Novoa Barsottini

Prof Dr. Marcio Biczuk do Amaral

Agradecimentos

Primeiramente a Deus, que me concedeu o dom da vida e a capacidade para aprender e ir além, dia após dia e me fez entender que todo tipo de aprendizado se reveste de suprema importância, se for respeitada a essência e o caráter de mudança positiva que vier a proporcionar.

A este Deus que me deu pais e familiares amorosos, fatores essenciais na minha formação pessoal e acadêmica e me presenteou com minha amada esposa Fernanda, que com seu carinho e paciência foi minha força motriz para a conclusão deste projeto, minha gratidão.

Aos meus pais, que ao longo de toda a minha vida não pouparam esforços para que eu me tornasse uma pessoa melhor, me deram o subsídio de sua amizade e carinho e foram e são ótimos instrutores de vida. Eu não seria nada sem o amor deles.

Ao professor e orientador Prof. Dr. Ivan Torres Pisa, que com gentileza e sabedoria me ajudou a prosseguir em busca do tão sonhado e batalhado título de mestre.

À professora Dra. Margarida Brito de Almeida, mestre e amiga, que foi de extrema importância para o desenvolvimento desta dissertação, não somente por seu vasto conhecimento sobre o tema abordado neste trabalho, mas pela capacidade inigualável de passá-lo adiante. Sinto-me felizado e honrado por ter sido tocado pelo conhecimento e sabedoria dessa professora tão querida.

À Sra. Valdice Ribeiro, secretária do Departamento de Informática da UNIFESP, que com seu carinho e comprometimento amigo, me ajudou a melhorar como aluno e tornou extremamente agradável toda a convivência no Departamento.

Ao meu grande amigo e parceiro de pesquisa Alexandre Castro, que esteve ao meu lado na elaboração e publicação de artigos e foi companheiro constante durante algumas etapas importantes do mestrado.

Prefácio

Este documento entregue no mês de março do ano de 2011 contém uma dissertação intitulada “Desenvolvimento de um módulo de simulação para estudar o desenvolvimento da doença tuberculose no tempo.” um trabalho do aluno: Carlos Frederico Fronza. No âmbito de obtenção do grau de mestre em ciências, sob a orientação do Professor Dr. Ivan Torres Pisa do Departamento de Informática em Saúde da Universidade Federal de São Paulo. O autor do presente trabalho é Bacharel em Sistemas de Informação pela Associação Catarinense de Ensino, Joinville/Santa Catarina (SC) e Engenheiro Eletrônico pela Universidade Paulista (SP).

“Jamais considere seus estudos como uma obrigação, mas como uma oportunidade invejável para aprender a conhecer a influência libertadora da beleza do reino do espírito, para seu próprio prazer pessoal e para proveito da comunidade à qual seu futuro trabalho pertence”
(Albert Einstein).

Sumário

AGRADECIMENTOS	vi
PREFÁCIO	vii
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE TABELAS	xii
LISTA DE ABREVIATURAS	xiii
RESUMO	xiv
ABSTRACT	xv
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. OBJETIVOS	4
1.1.1. Objetivos Específicos	4
2. EPIDEMIOLOGIA	5
2.1. Histórico da epidemiologia	5
2.2. A Causalidade em Epidemiologia	8
2.2.1. A Causalidade na Tuberculose	10
2.3. Doenças Infecciosas	11
2.4. TUBERCULOSE.	11
2.4.1. Breve Histórico da tuberculose	11
2.4.2. Aspectos Epidemiológicos da TB	14
2.4.3. Formas de Manifestação da TB	17
2.4.4. Tuberculose Pleural	18
2.4.5. Tuberculose Ganglionar Periférica	18
2.4.6. Tuberculose do Sistema Nervoso Central (SNC)	19
2.4.7. Tuberculose Cutânea e Ocular	19
2.4.8. Tuberculose Intestinal	19
2.4.9. Tuberculose Óssea	20
2.5. Tratamento	20
2.6. Susceptibilidade e Imunidade na TB.	21

2.7.	A Vacina BCG	22
2.8.	Fatores que influenciam na TB	24
2.8.1.	Idade	24
2.8.2.	Sexo X TB	26
2.9.	Doenças Associadas	28
2.9.1.	TB x SIDA	28
2.9.2.	Hanseníase x TB	29
2.9.3.	A Mortalidade pela TB	29
2.9.4.	Vigilância Epidemiológica	33
3.	MODELAGEM DE EPIDEMIAS	35
3.1.	Histórico da modelagem de epidemias	35
3.2.	Modelos Matemáticos em Epidemiologia	36
3.2.1.	Modelos Probabilísticos	36
3.2.2.	Modelos Determinísticos	36
3.2.3.	Modelagem da Tuberculose	37
3.2.4.	Modelos Compartimentais Baseados no Indivíduo	39
3.3.	AUTOMATOS CELULARES	40
3.3.1.	A Célula	41
3.3.2.	Regras para Construção do Autômato	41
4.	MATERIAIS E MÉTODOS	46
4.1.	Modelo	46
5.	RESULTADOS	49
6.	DISCUSSÃO	59
7.	CONCLUSÃO	64
8.	ANEXOS	65
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77

Lista de figuras

Figura 1 – Diferenças entre o diagnóstico clínico e diagnóstico da comunidade	8
Figura 2 – Patofisiologia da tuberculose: (A) Inalação do bacilo; (B) O bacilo nos alvéolos é capturado pelos macrófagos e linfócitos T; (C) Quebra do granuloma pela redução da capacidade imunológica do indivíduo, ocorre o espalhamento do bacilo.	15
Figura 3 - Diagrama de transmissão da tuberculose.	25
Figura 4 – Meios técnicos para controle da tuberculose.	31
Figura 5 – Diagrama da distribuição da tuberculose por idade.	35
Figura 6 – Incidência da tuberculose entre reativos iniciais à tuberculina, por grupo etário.	35
Figura 7 – Tuberculose ganglionar por idade e sexo, refugiados do Camboja, Tailândia, 1981-1984.	36
Figura 8 – Taxa de mortalidade da tuberculose disseminada e pulmonar crônica.	38
Figura 9 – Evolução temporal das taxas anuais de mortalidade por tuberculose (todas as formas), segundo categorias de sexo e grupos etários.	42
Figura 10 – Coeficiente de mortalidade por tuberculose, no município de São Paulo entre os anos de 1900 e 1985.	44
Figura 11 – Função do Estado de transição da célula	55
Figura 12 – Dimensões da Rede.	56
Figura 13 – Geometria da Rede.	56
Figura 14 – Vizinhança de Moore e Von Neumann.	57
Figura 15 – Espalhamento da epidemia, modelo de Moore e Von Neumann.	57
Figura 16 – Condições de contorno.	58
Figura 17 – Transições do modelo SEIR.	59
Figura 18 – Evolução da tuberculose no tempo: diferença entre as diferentes eficácias (35%, 65%, 85%).	66
Figura 19 – Evolução da tuberculose no tempo: a figura mostra a evolução da tuberculose sem nenhuma intervenção	67
Figura 20 – Evolução da tuberculose no tempo: a figura mostra a evolução da tuberculose com vacina administrada no 1º, 10º, 20º, 40º e 80º ano, com uma eficácia de 35%.	68
Figura 21 – Evolução da tuberculose no tempo, a figura mostra a evolução da tuberculose com vacina administrada no 1º, 10º, 20º, 40º e 80º ano, com uma eficácia de 65%.	69
Figura 22 – Evolução da tuberculose no tempo: a figura mostra a evolução da tuberculose com vacina administrada no 1º, 10º, 20º, 40º e 80º ano, com uma eficácia de 85%.	70
Figura 23 – Evolução da tuberculose no tempo: a figura mostra a evolução da tuberculose com vacina administrada no 1º ano, com uma eficácia de 85% e	71

com tratamento sendo feito antes e após o 5^o ano e com o tratamento sendo feito com eficácia para todos os tratados (100% de cura).

Figura 24 – Evolução da tuberculose no tempo: a figura mostra a evolução da tuberculose com vacina administrada no 1^o ano, com uma eficácia de 85% e com tratamento sendo feito antes e após o 10^o ano e com o tratamento sendo feito com eficácia para todos os tratados (100% de cura). 72

Figura 25 – Evolução da tuberculose no tempo: a figura mostra a evolução da tuberculose com vacina administrada no 1^o ano, com uma eficácia de 85% e com tratamento sendo feito antes e após o 20^o ano e com o tratamento sendo feito com eficácia para todos os tratados (100% de cura). 73

Figura 26 – Evolução da tuberculose no tempo: a figura mostra a evolução da tuberculose com vacina administrada no 1^o ano, com uma eficácia de 85% e com tratamento sendo feito antes e após o 5^o ano e com o tratamento sendo feito com eficácia para todos os tratados (100% de cura). 74

Figura 1a – Algoritmo raiz do sistema de estudo da tuberculose. 68

Figura 2a – Algoritmo matriz update. 69

Figura 3a – Dinâmica dos indivíduos susceptíveis no tempo. 70

Figura 4a – Algoritmo responsável pela dinâmica dos indivíduos expostos a infecção. 72

Figura 5a – Representa algoritmo da dinâmica da infecção. 74

Figura 6a - Representa a cura no processo epidêmico 75

Lista de tabelas

Tabela 1 – Tuberculose em números, características de vida do indivíduo	11
Tabela 2 – Número e proporção dos óbitos por tuberculose segundo formas clínicas descritas como causa básica de óbito.	18
Tabela 3 – Número de óbitos e casos, percentual e taxa média de incidência da tuberculose segundo características demográficas.	18
Tabela 4 – Diagnóstico da tuberculose em relação ao diagnóstico da SIDA entre 1985-1992.	27
Tabela 5 – Nível de escolaridade entre os casos de SIDA com e sem tuberculose, 1985-1992	28
Tabela 6 – Distribuição dos casos de SIDA com e sem tuberculose segundo faixa etária, de 1985-1992.	28
Tabela 7 – Número de óbitos e mortalidade proporcional por tuberculose segundo causa básica associada.	30
Tabela 8 - Relação da percentagem de óbitos, classificados por idade em 1986 e 1995.	31
Tabela 9 - Relação do coeficiente de mortalidade entre homens e mulheres entre 1909 a 1984.	32

Lista de abreviaturas

BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
BK	Bacilo de Kock
CID	Classificação Internacional de Doenças
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DOTS	Tratamento diretamente observado de curta duração
HIV	Human Immunodeficiency Virus
MRTB	Tuberculose Multidroga Resistente
MTB	Mycobacterium Tuberculosis
ODES	Equações Diferenciais Ordinárias
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PSF	Programa de Saúde da Família
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência humana
SIM	Sistema de informação sobre mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TB	Tuberculose

Resumo

A idéia central desta dissertação de mestrado foi contribuir para a modernização do sistema de vigilância epidemiológica por meio do desenvolvimento de um modelo para o estudo da evolução da Tuberculose (TB) no tempo, disponibilizando este modelo em um ambiente computacional. O modelo citado foi desenvolvido para suportar experimentos controlados com estimativas realísticas, parametrizado segundo a mobilidade e interação da tuberculose com a população, bem como pelo seu desenvolvimento entre os hospedeiros. O modelo de disseminação da tuberculose foi baseado em um autômato celular probabilístico, projetado para explorar explicitamente o comportamento espaço-temporal de uma população heterogênea. As regras de transição mimetizaram os tipos de interação relacionados ao desenvolvimento da doença nessa população. Os resultados obtidos indicaram que a vacina, no que diz respeito à tuberculose, não influencia no seu desaparecimento e que apesar de apresentar um impacto muito grande na tuberculose primária, não tem poder relevante sobre a tuberculose secundária (pulmonar), sendo essa, a forma que transporta a doença de um indivíduo para outro. Apenas com tratamentos completamente realizados será possível o ver recrudescimento da TB.

Palavras-chave: Tuberculose, autômatos celulares, simulação.

Abstract

The main idea of this master's thesis project was to contribute to the modernization of epidemiological surveillance system by developing a model of Tuberculosis (TB) spread in space and time through a computer model environment. This is designed to support controlled experiments, with realistic estimates in a parameterized model of mobility, population interaction and also progress of tuberculosis among the hosts. The model of tuberculosis spread was based on probabilistic cellular automata and explicitly designed to explore the spatial and temporal behavior of a heterogeneous population in which the transition rules mimicked the types of interaction related to disease development and which could exist in this population. The results indicated that the vaccine, BCG, no influence in its disappearance and that, despite having a huge impact in primary TB, has no relevant power over the secondary TB (pulmonary), the transmission form of tuberculosis. In fact, only in a treatment well done can we aspire to see the disappearance of TB.

Key words: Tuberculosis, cellular automata, epidemic simulation.

1- INTRODUÇÃO

A Tuberculose (TB) doença endêmica, milenar, se constitui em um problema de saúde pública, prioritário, no mundo. Ao lado de outros 21 países em desenvolvimento, o Brasil detém 80% dos casos mundiais da doença. Apesar de ter cura e ser uma das doenças mais antigas conhecidas pelo homem, a TB, leva mais indivíduos ao óbito que qualquer outra doença infecciosa, sendo a maior causa de morte entre os doentes com a síndrome da imunodeficiência humana (SIDA), mesmo quando utilizado o tratamento anti-retroviral (BATES et al., 1993).

No início do século XXI, a tuberculose foi confirmada como uma doença renovada, ativa e excessivamente letal, sendo entretanto evitável e com 100% de cura se tratada adequadamente, conforme o protocolo para tal (WHO, 2009). Em 1993, foi considerada uma emergência global pela Organização Mundial de Saúde (OMS) sendo as principais razões assinaladas para o aumento de sua incidência a pobreza, a desigualdade social, a associação com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), o atual envelhecimento da população e os grandes movimentos migratórios humanos. Sua persistência na população é bastante preocupante nos dias atuais (RUFFINO e PEREIRA, 2004).

Acredita-se que um terço da população mundial esteja infectada pelo agente causador da TB, em sua maioria na forma latente, portanto, sob o risco de desenvolvimento da enfermidade. Segundo a OMS, caso a gravidade desse quadro não seja revertida, a expectativa é que dois milhões morram a cada ano (MS, 2004; WHO, 2008) e que, até 2020, um bilhão de pessoas esteja infectado, 200 milhões adoeçam e 35 milhões morram pela doença (TEIXEIRA, 2002).

O relatório de diagnóstico da TB realizado pela OMS, em 2004, segundo Dye (2004), destacou que o Brasil apresentava desempenho fraco no combate à doença comparado com outros países, devido á falta de investimento, demonstrando resultados piores do que a Índia, Indonésia, Paquistão e até Bangladesh.

Estatísticas demonstram que a TB no Brasil não se constitui em um problema de saúde pública emergente e nem tampouco re-emergente, mas um problema sempre atual. Em que pesem os avanços da biomedicina, através das técnicas diagnósticas altamente sensíveis e específicas para detectar o bacilo de Koch (BK), além do poderoso arsenal medicamentoso, a TB, dentre as causas infecciosas, continua liderando as estatísticas mundiais de mortalidade. Do ponto de vista sócio-epidemiológico, acomete principalmente grupos socialmente vulneráveis, estando fortemente presente em comunidades ou grupos sociais marcados pela pobreza e exclusão (DUARTE, 2002).

Originada pela infecção com o **Mycobacterium tuberculosis (MTB)**, a TB apresenta como principais sintomas: febre, tosse prolongada por mais de 15 dias, cansaço fácil, astenia e emagrecimento (DYE, 1998). É originado por uma bactéria de multiplicação lenta, transmitida por gotículas de saliva de um indivíduo contaminado para um são, através da tosse, do espirro ou da fala. A TB concorre e se relaciona com várias enfermidades, como a SIDA e a Hanseníase. No caso da Hanseníase, pode ocorrer a chamada imunidade cruzada, o que significa dizer que uma doença pode sensibilizar o hospedeiro e, dessa forma, não permitir a entrada da outra (LIETMAN, 1997).

Para que se possa prevenir a TB e ou o seu espalhamento global ou local com a melhor precisão possível, será preciso que pesquisas epidemiológicas sejam realizadas, isso podendo acontecer além de outras formas, através também do uso de modelos matemáticos e computacionais definidos por estados ou compartimentos (GAGLIARDI, 2006).

O desenvolvimento de modelos epidemiológicos tem ganhado um enfoque cada vez maior nos dias atuais, principalmente no que se refere ao aspecto social da população, como é o caso do controle epidemiológico da TB (RUFINO, 1977; DYE et al., 1998). Nesse sentido, mecanismos capazes de representar uma dinâmica e prever o comportamento de determinada moléstia são cada vez mais requisitados e, de uma maneira geral, por meio deles pode-se testar o impacto causado pelos parâmetros inerentes àquele tipo de doença, aplicando contra medidas a fim de viabilizar um modo de conter o seu avanço (DYE et al, 1998; PATERSON et al, 2000).

É sabido, contudo, que não existe uma solução única para modelar a dinâmica de uma moléstia. A solução ideal para cada caso deve ser buscada tentando responder o porquê, o onde e o quando do fenômeno epidêmico, endêmico e/ou pandêmico, através da integração das escalas temporal e espacial, articuladas com um modelo matemático e computacional definido para descrever e entender a dinâmica do processo evolutivo (PATERSON et al, 2000).

Assim como as redes computacionais sustentam os dispositivos no cotidiano como, por exemplo, a infra-estrutura de transportes e outras necessidades urbanas, as mesmas redes de forma semelhantes, quando modeladas com certos detalhes, segundo a mesma forma utilizada pelas doenças infecciosas para se espalhar entre hospedeiros humanos, permitem entender suas estruturas, descobrir como alterá-las, deter o seu alastramento e, os possíveis danos que possam causar à sociedade. A fim de tentar deter um surto epidêmico, diante de recursos limitados e, antes que uma epidemia se instale, é possível e necessário o desenvolvimento de um laboratório com diversos tipos de cenários como: “o que aconteceria se” pudessem ser simulados e testados da forma mais realista possível (ALVES, 2006).

Para que esses modelos possam ser utilizados de forma preditiva, como auxiliares em uma tomada de decisão em saúde, devem ser cuidadosamente parametrizados e validados com dados epidemiológicos colhidos no local (BLOWER et al., 1996; CUNHA et al., 2002).

Diante desse cenário, a proposta deste projeto de mestrado esteve centrada no desenvolvimento de um algoritmo e de métodos interativos que utilizaram modelos preditivos do comportamento espaço-temporais do espalhamento da Tuberculose. A infra-estrutura para integração desse conjunto de bases de dados e métodos de análise espaço-temporais, com um modelo computacional baseado em padrões de contatos de indivíduos e estruturas urbano-ambientais reais, exigiu um ambiente computacional de alto desempenho.

Particularmente, os modelos aqui utilizados estiveram baseados em autômatos celulares probabilísticos e grafos dinâmicos que permitiram simular padrões espaço-temporais de doenças de maneira realista utilizando a mobilidade (e/ou agregação) da população.

Através dos dados da dinâmica vital como: vacinação, idade, reinfeção, resistência no tratamento, houve a necessidade de se desenvolver, não apenas um método, mas criar um sistema de predição baseado em autômatos celulares que possibilitassem determinar se a doença pode ou não se tornar uma epidemia.

1.1. Objetivo Geral

O objetivo principal deste projeto foi o estudo do comportamento da dinâmica da tuberculose (TB) no tempo, inserida num ambiente computacional capaz de suportar simulações complexas da disseminação deste agravo.

1.1.1. Objetivos específicos

1. Verificar o comportamento da TB no tempo, considerando diferentes eficácias da vacina e sem nenhuma intervenção.
2. Estudar o comportamento da disseminação da TB no tempo para uma população finita, utilizando a mesma eficácia para diferentes idades, observadas nos anos 1, 5, 10, 20, 50 e 80.
3. Averiguar a evolução da TB no tempo, administrando a vacina no 1º ano, com uma eficácia de 85% e com tratamento sendo feito antes e após o 5º, 10º, 20º, 50º ano com eficácia para todos os tratados (100% de cura).
4. Verificar se a vacina com diferentes eficácias (35%, 65%, 85%), considerando sua aplicação na prima idade e uma abrangência de 95%, é capaz de erradicar a TB.

2. EPIDEMIOLOGIA

2.1. Epidemiologia: breve histórico.

Podemos conceituar a Epidemiologia como o “estudo da frequência, da distribuição e dos determinantes dos estados ou eventos relacionados à Saúde em específicas populações e à aplicação desses estudos no controle dos problemas de saúde” (WALDMAN, 2007). Dentre os termos contidos nesta definição, destacamos o determinante como um dos mais importantes, já que nele repousa o objetivo principal da Epidemiologia que é a busca da causa e dos fatores que influenciam a ocorrência de eventos relacionados ao processo saúde-doença (MEDRONHO, 2003). Como ciência, a epidemiologia fundamenta-se no raciocínio causal; já como disciplina da saúde pública, preocupa-se com o desenvolvimento de estratégias para as ações voltadas para a proteção e promoção da saúde da comunidade (Lilienfeld, 1980).

Por muito tempo achou-se que a abrangência da epidemiologia restringia-se ao estudo das epidemias de doenças transmissíveis; hoje, no entanto, sabe-se que a epidemiologia cabe avaliar todo evento de saúde (ou doença) da população, partindo do conhecimento dos fatores que a determinam e conseqüentemente, fornecendo subsídios para a prevenção das doenças (RIEDER, 2001).

A palavra “*epidemiologia*” deriva do grego *Epi* = sobre; *Demos* = população, povo e, *Logos* = estudo. Em sua etimologia, epidemiologia significa “*o estudo do que ocorre em uma população*”, se caracterizando por ser a ciência que estuda os padrões da ocorrência de doenças em populações humanas e seus fatores determinantes (Lilienfeld, 1980).

Para alguns autores a epidemiologia nasceu na antiga cultura grega, possivelmente através de Hipócrates (460-370 a.C), em sua obra intitulada “Ares, águas e lugares” onde o autor busca sair do fator sobrenatural, típico da época, descrevendo os efeitos do clima e do estilo de vida, na produção e manutenção das doenças (NÁJERA, 1984; PENNA, 1994). Notavelmente, essas considerações já apontavam para conceitos fundamentais em Epidemiologia como: o ambiente, representado por ar, água, lugar e o hospedeiro representado pela constituição individual (GUILLAM, 1996).

A maioria dos textos que fundamentam a epidemiologia concorda substancialmente que ela nasceu com Hipócrates e, que a grande parte dos escritos hipocráticos sobre as epidemias e

sobre a distribuição das enfermidades nos ambientes, sem dúvida, antecipou o chamado raciocínio epidemiológico (ALMEIDA, 2000).

Hipócrates usou a palavra "*epidemion*", para distinguir as doenças que "visitam", ou episódicas, daquelas que permanecem, e que denominou "*endemion*". Uma epidemia seria um visitante indesejável, a endemia era "de casa", uma simbologia que revela a presença da endemia, como algo sempre presente em nosso dia a dia, e a epidemia como o que chega e se manifesta de forma agressiva, mas que na maioria das vezes, tem principio e fim (SUSSER, 1996; BUCK et al., 1988).

Na Roma antiga, adepta da prática curativa, os primeiros médicos eram em geral escravos gregos de grande valor monetário e foram simples prescritores de muitos fármacos para poucos enfermos. A maior contribuição romana para a epidemiologia, no entanto, foi a introdução, a pedido do Imperador Marco Aurélio, de um registro compulsório de nascimentos e óbitos, que posteriormente e até hoje é conhecido como "estatísticas vitais" (ALMEIDA,2000).

Já na era moderna, em torno do século XVII, uma personalidade que merece destaque é o inglês John Graunt (1620-1674, Londres), o primeiro cientista a quantificar os padrões da natalidade, mortalidade e da ocorrência de doenças, identificando características importantes nesses eventos. A partir de boletins de mortalidade provenientes de todas as paróquias, Graunt encontrou diferenças na mortalidade entre os sexos e entre os setores urbanos e rurais, bem como diferenças entre as estações climáticas (GUILLAM, 1996).

No século XIX, como consequência da revolução industrial, as cidades cresceram e as condições de vida e saúde das populações se deterioraram. A maioria da população vivia em ambientes poluídos, fétidos e insalubres, semelhantes hoje em dia, a um grande número de cidades do terceiro mundo. Nessa época surge uma curiosa teoria conhecida por Teoria dos Miasmas, que defendia a idéia de que vapores ou miasmas que saíam de certos tipos de solo (particularmente os pantanosos), ou mesmo os ares noturnos poderiam causar doenças às pessoas que tinham contato com eles. Muitos autores dizem ser esse o momento em que se estabeleceu a base histórica da epidemiologia moderna. Os principais nomes responsáveis pela formulação dessa hipótese foram William Farr e John Snow, na Inglaterra e, Louis René Villermé na França (BARRETO, 1990).

No final do século XIX, em plena Revolução Industrial da Europa, com o deslocamento das populações para as cidades e a ocorrência das epidemias de cólera, como a febre tifóide e a febre amarela, surge o paradigma dominante "germe" (Teoria dos germes), através dos estudos do microbiologista Louis Pasteur, que demonstrou serem organismos vivos os agentes das

epidemias. A esses estudos, seguiram-se outros sobre infecção e contágio em doenças humanas, como por exemplo, no caso da tuberculose e da leptospirose (SUSSER, 1996).

No início do século XX, a Epidemiologia foi consolidada como disciplina científica, através da criação dos primeiros departamentos de Epidemiologia em diversas universidades pelo mundo e o desenvolvimento da metodologia epidemiológica se estabeleceu com a ampla incorporação da estatística, impulsionada em parte pelo aparecimento dos computadores, passando a cobrir um largo espectro de agravos à saúde (MEDRONHO, 2003).

Em meados do século XX, por volta de 1945, com o aumento de doenças como as úlceras pépticas, câncer de pulmão, doença arterial coronariana nasce a era das doenças crônico-degenerativas com o paradigma dominante a que alguns autores chamaram “caixa preta”, sendo os epidemiologistas ingleses, Richard Doll, Jeremy Morris, Thomas McKeown, as figuras chaves dessa era. O paradigma da caixa preta foi dito como uma metáfora, para dizer que os fatores inerentes ao processo doença estavam escondidos da visão geral. Exemplos foram os estudos de caso-controle e coorte sobre câncer de pulmão e cigarro e os estudos preliminares sobre doença arterial coronariana, que estabeleceram na época a correlação entre o hábito de fumar e colesterol como fatores de risco dessas doenças, demonstrando a força desse método de observação (SUSSER, 1996).

Atualmente, a Epidemiologia ocupa um papel de destaque na integração dos conhecimentos científicos sobre o processo saúde/doença ao campo profissional, desenvolvendo esforços pelo cuidado da saúde das populações. Autores modernos predizem a chegada de uma nova era para a epidemiologia a que denominaram de eco-epidemiologia com o paradigma das “caixas chinesas”, que seria resultante da soma dos conhecimentos gerados em dois níveis de conhecimento. O macro, com o estudo dos fenômenos em nível da população e das sociedades; e o micro, com o estudo dos fenômenos que ocorrem ao nível molecular, o estudo do genoma humano (BARRETO, 1998).

O diagnóstico comunitário, evidentemente, difere do diagnóstico clínico em termos de objetivos, informação necessária, plano de ação e estratégia de avaliação. O diagnóstico comunitário geralmente é feito por agentes de saúde vinculados ao sistema de vigilância epidemiológica de um Estado ou município, representado na figura 1.

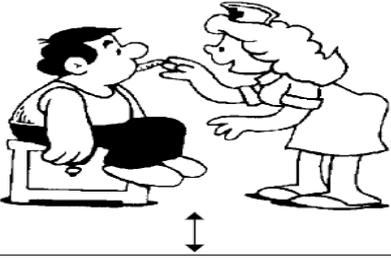
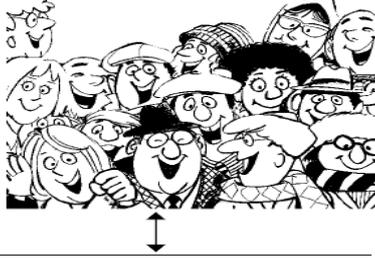
	Diagnóstico Clínico	Diagnóstico Comunitário
		
Objetivo	Curar a doença da pessoa	Melhorar o nível de saúde da comunidade
Informação necessária	Histórica clínica Exame físico Exames complementares	Dados sobre a população Doenças existentes Causas de morte Serviços de saúde, etc.
Tipo de diagnóstico	DIAGNÓSTICO INDIVIDUAL	DIAGNÓSTICO COMUNITÁRIO
Plano de ação	Tratamento Reabilitação	Programas de saúde prioritários
Avaliação	Acompanhamento clínico (melhora/cura)	Mudanças no estado de saúde da população

Figura 1 - Diferenças entre o diagnóstico clínico e diagnóstico da comunidade

Fonte: Adaptado de Vaughan & Morrow (1992).

2.2. A causalidade na epidemiologia

Desde a origem dos tempos, os homens estiveram interessados na pesquisa das causas, ou seja, em compreender aquilo que faz com que uma coisa exista, o vínculo que correlaciona os fenômenos que a produzem e o que faz com que um ou vários deles apareçam como coexistência de outro. Uma causa pode ser entendida como qualquer evento, condição ou característica que desempenhe uma função essencial na ocorrência de uma doença (MEDRONHO, 2003).

A evolução do conceito de causalidade está relacionada a uma mudança no paradigma do conhecimento científico com forte componente de observação empírica que impulsionou a evolução da abordagem epidemiológica e dos métodos estatísticos (WALDMANN, 2007).

O estudo da causalidade tem em Aristóteles (384-322 a.C.) um de seus precursores. Para o referido filósofo, a determinação causal desdobrava-se no conhecimento das causas em quatro vertentes: a causa formal (o que é o fenômeno); a causa material (do que ele é feito); a causa final (qual a sua finalidade); e a causa eficiente (a sua aparência final e visível). O conhecimento das causas foi obtido através da observação, da formulação de premissas verdadeiras baseadas nessa observação, e no raciocínio dedutivo baseado na lógica formal (BUCK, 1975).

Ao longo dos séculos, a evolução do conceito de causalidade passou a se relacionar com mudanças no paradigma científico, no entanto apenas no final do século XIX, os conceitos de ambiente e de abordagem numérica na compreensão dos problemas de Saúde Pública ficaram bem sedimentados (LISBOA, 2008).

Do ponto de vista da evolução da causalidade, observou notável mudança, no final do século XIX quando os achados da bacteriologia abriram a possibilidade de identificação de causas únicas suficientes para muitas doenças. Nessa época, o francês Louis Pasteur (1822-1895) funda as bases biológicas para o estudo das doenças infecciosas, ao propor o método de fervura para eliminar possíveis agentes infectantes e, através de seus estudos, introduz um conceito epidemiológico importante: o conceito de resistência do hospedeiro e a imunidade. Da mesma forma, Robert Koch (1843-1910), médico alemão torna se um dos principais responsáveis pela atual compreensão da epidemiologia das doenças transmissíveis ao descobrir a relação causal entre bacilo da TB e a própria doença (GUILLAN, 1996).

Apesar de reafirmar a concepção mecanicista de causalidade, a existência de microrganismos associados à produção das doenças não seria, contudo, suficiente para tal, no sentido de que dependiam de outros fatores para produzir alterações morfológicas e ou funcionais da doença (PEREIRA, 2007).

A maior contribuição para a Epidemiologia nesse período é creditada a John Snow por seu ensaio “Sobre a maneira de transmissão da cólera”, publicado em 1855, onde o autor apresenta numa seqüência lógica, a frequência e a distribuição dos óbitos segundo a cronologia dos fatos e os locais de ocorrência, e efetuou o levantamento de outros fatores relacionados aos casos, buscando elaborar hipóteses causais (WALDMAN, 1998).

Com o passar o tempo, e com a transição das doenças infecciosas para as doenças crônico-degenerativas. Com os estudos de Doll e Hill, em 1947, sobre as doenças cardiovasculares desenvolvidos na população da cidade de Framingham, EUA, promovendo exemplos da aplicação do método epidemiológico em doenças crônicas (WALDMAN, 1998). Em 1965, Hill propôs nove critérios (ou aspectos de associação, como os chamou) que deveriam ser considerados na distinção entre uma associação causal e uma não-causal: 1. Força da associação; 2. Consistência; 3. Especificidade; 4. Temporalidade; 5. Gradiente biológica; 6. Plausibilidade; 7. Coerência; 8. Evidência experimental (HILL, 1965).

Embora Krause (2001) tenha afirmado que as noções de causa e efeito, em geral esse determinismo perdeu muito de sua importância depois do advento da mecânica quântica, especialmente tendo-se em mente a interpretação probabilística da mesma; segundo Susser (1996), a investigação da relação causal já alcançou o nível molecular, estando sendo iniciada uma nova era para a Epidemiologia.

Para Srivastava (1995) o fundamento de toda pesquisa é o estabelecimento de um método científico próprio, baseado na elaboração de conjecturas e na busca de evidências que possam ou negá-las ou corroborá-las devendo o uso de regras usado para inferir causalidade ser visto como uma estratégia subjetiva para facilitar a abordagem de um problema altamente complexo como é o ser humano (SRIVASTAVA, 1995).

2.2.1. A causalidade na Tuberculose

A história da humanidade foi pontuada pela evolução de diversos patógenos infecciosos na luta pela sobrevivência. Epidemias infecciosas terminam como fruto da combinação da imunidade à adaptação genética. O certo é que a natureza providenciou suficiente flexibilidade no genoma humano para permitir adaptações eventuais a qualquer ameaça letal através de várias gerações (CAMPOS, 1999).

De acordo com a OMS, no intuito de elaborar um diagnóstico de saúde de um país ou região se faz necessário considerar não apenas os indicadores de saúde ligados aos aspectos biológicos das doenças, mas também aos aspectos sociais, pessoais e econômicos (DUCIADI, 1999).

Na TB, são várias as causas e fatores que determinam a infecção e propagação do bacilo de pessoa a pessoa. Essas podem ser atribuídas de acordo com as características do hospedeiro, como: idade, sexo, etnia, nível sócio-econômico, hábitos de vida, aspectos demográficos, baixa taxa de desenvolvimento humano-social, entre outros (SANTOS et al., 2007; BARUZZI, 2001).

Estudos sobre TB mostram que o padrão de ocorrência da doença está ligado fundamentalmente aos determinantes sociais, estruturados nos modos de produção e reprodução da sociedade. Nos últimos tempos, a situação da doença vem se agravando, tanto em relação à incidência quanto à letalidade, em decorrência de políticas econômicas que têm gerado importantes desníveis sociais, principalmente nos denominados países subdesenvolvidos. Têm-se identificado como mais vulneráveis para adquirir a doença, populações de baixa renda, e ou com condições insalubres de moradia, os portadores do HIV, os desnutridos, os imigrantes, os negros que apresentam uma taxa de morte de aproximadamente 2,5 vezes além daqueles que têm acesso limitado aos bens básicos como saúde e educação (BARUZZI, 2001; BARREIRA et al., 2007).

A tabela 1 exemplifica numericamente algumas variáveis que se revelam extremamente importantes para o estudo da etiologia da TB, quando da construção de modelos epidemiológicos.

Características	Pacientes (n=31)	
Sexo	N	%
Masculino	23	74,2
Feminino	8	25,8
Cor		
Branca	25	80,7
Não Branca	6	19,3
Idade (anos)		
15-24	6	20,0
25-34	10	33,3
35-44	11	36,7
45 ou mais	3	10,0
Procedência		
Urbana	28	90,3
Rural	3	9,7
Ocupação		
Sem qualificação	16	51,6
Do Lar	5	16,1
Desempregado	8	25,8
Aposentado	2	6,5

Tabela 1 - A Tuberculose em números, conforme algumas características individuais.
Fonte: BOFFO et al.,2003 .

2.3. Doenças Infecciosas

O estudo da epidemiologia tem em sua história uma vasta variedade de modelos que buscaram explicações para o espalhamento e as causas dos surtos epidêmicos (ALVES, 2004). Mesmo nos dias atuais, por muitos, as doenças ainda são tidas como produção de espíritos do mal ou deuses descontentes. Nesse contexto, a SIDA, na epidemia dos anos 80 e mesmo nos idos do século 20, pela sua magnitude, foi por muitos, tida como uma punição de Deus; sendo em 1993 declarada como uma emergência mundial pela OMS. A epidemia do HIV foi um dos grandes fatores que acabou com o equilíbrio do bacilo de Koch com a humanidade, visto que sua capacidade de debilitar o sistema imunológico humano contribuiu significativamente para o ressurgimento da TB (BRASIL, 1994).

2.4. A tuberculose

2.4.1. Breve Histórico

A TB, moléstia tão antiga que quase se confunde com a própria história do homem, sendo uma das doenças transmissíveis mais antigas do mundo, afetando o homem desde a pré-história, mantém-se, ainda hoje, como importante problema de saúde pública (HIJJAR, 2005).

Estudo da OMS, em 2002, estimava que um terço da população mundial estava infectado pelo bacilo de Koch, sendo que, anualmente, 8 milhões de pessoas manifestariam a doença e 2,9 milhões morreriam (BRASIL, 2002a).

Através dos séculos, desde que Hipócrates a descreveu, a TB tem sido uma doença ativa, tendo sua instalação e difusão, acontecido quando os agrupamentos humanos cresceram em número e a domesticação de animais favoreceu e ampliou as possibilidades de contágio (BERTOLLI, 2001).

A descoberta do uso do carbono 14 (C14) permitiu que fossem datados, esqueletos com lesões ósseas compatíveis com a tuberculose, encontrados em várias regiões, tendo o mais antigo registrado a cerca de 5.000 A.C, embora evidências tenham demonstrado a sua presença em esqueletos humanos encontrados na Alemanha datados de 8.000 A.C (KRITSKI et al., 2000). Não foi possível, entretanto, se estabelecer uma certeza etiológica, uma vez que mesmo nos casos com presença de micobactérias, presumiu-se que possa ter havido, em alguns casos, contaminação por germes que se desenvolvem nos solos (ROSEMBERG, 1999).

A primeira evidência mais segura da presença da TB foi constatada em 44 múmias extremamente bem preservadas, datadas de 3.700 a 1.000 A.C., na cidade de Tebas na Grécia; a maioria pertencia a 21^a dinastia do Egito. Em muitas, as destruições de vértebras eram compatíveis com mal de Pott ou tuberculose vertebral. Uma das múmias apresentava o pulmão preservado, porém com lesões pleuro-pulmonares e sangue na traquéia (ROSEN, 1994).

Nas Américas, embora pesquisas tenham sugerido que a TB já existia antes da colonização, a maioria dos estudiosos declara que foram os europeus que a trouxeram durante as suas expedições, acarretando com isso milhares de mortes entre as populações indígenas, virgens de contato com o BK (LEITE, 1997; TELAROLLI Jr., 1997).

A primeira múmia plebéia com TB encontrada era de uma índia inca que vivera no Peru há aproximadamente 1100 AC. A doença foi identificada através de técnicas de biologia molecular e a necrópsia revelou volumoso nódulo no hilo do pulmão direito que continha bacilos com o DNA conservado. Exames laboratoriais identificaram as seqüências de inserção do DNA complexo do **Mycobacterium tuberculosis**, não sendo possível, porém, saber se bacilo era humano ou bovino. Foi esse o primeiro diagnóstico bacteriológico de certeza em múmia milenar, comprovando a existência da TB na América, já na era pré-colombiana (ROSEMBERG, 1999).

Sendo a TB uma doença bastante infecciosa, sua disseminação aconteceu de forma muito rápida nas grandes cidades européias durante a urbanização e Revolução Industrial no século XIX (LEITE, 1997). Mas, foi somente entre os séculos XIV e XV, na região onde atualmente se localiza a Itália, que médicos começaram a suspeitar do contágio da tuberculose, tendo como

procedimento isolar os doentes e separar seus objetos, que eram na maioria das vezes queimados (KRITSKI et al., 2000).

No Brasil, a TB chegou através dos colonizadores jesuítas, que doentes, mantinham contato permanente com os índios e os infectavam. Alguns estudos consideram ter sido o padre Manuel da Nóbrega, que chegou ao Brasil em 1549, o primeiro morador ilustre do país a morrer da doença (HIJJAR, 1994; LEITE, 1997; TELAROLLI JR., 1997). Assim como na Europa, no Brasil, a epidemia tornou-se comum nas maiores cidades brasileiras; estimativas apontam que a mortalidade por TB no Brasil, em 1855 era de 1/150 habitantes (TELAROLLI JR., 1997).

Durante o século XIX, os serviços de saúde e de urbanização das grandes cidades estavam sob a responsabilidade de autoridades locais, sendo extremamente precários, uma vez que a saúde pública tinha como prioridade apenas os interesses econômicos e políticos das classes dominantes. A partir de 1927, entretanto, o panorama brasileiro da TB parecia estar se descortinando através de um projeto de vacinação de recém-nascidos nas maternidades do Rio de Janeiro, promovido pela Liga Brasileira Contra a Tuberculose. Com isso, o uso da vacina com o bacilo de Calmette e Guérin (BCG) despertou interesse em outros centros nacionais, sendo então organizados laboratórios para produção e distribuição da BCG no Rio Grande do Sul e em São Paulo (MAC DOWELL, 1949).

O tratamento da doença, contudo ainda era feito com medicamentos pouco eficazes embora descobertas no campo científico e assistencial na Europa tenham repercutido amplamente no Brasil, motivando a criação de organizações para o combate da tuberculose.

Na década de 1940 que surgiram os primeiros medicamentos eficazes no combate da TB; nos anos 1960, foi definido pelo MS, um esquema terapêutico que utilizava três antibióticos e que conseguia curar 95% dos pacientes, sendo que por um período de 18 a 24 meses, esses medicamentos eram ministrados aos pacientes, que ficavam afastados da sociedade a fim de obterem a cura (KRITSKI et al., 2000).

Em 1970, a saúde pública brasileira inicia a confecção de estatísticas de prevalência da infecção em escolares, a fim da implantação nacional da vacina BCG por via intradérmica.

A partir de 1979, passa a ser obrigatória a vacinação com BCG-ID para todas as crianças menores de 1 (um) ano com um esquema de tratamento de 6 meses, obrigatório (RUFFINO, 2002).

Após a comprovação da eficácia do tratamento de curta duração com um plano de tratamento de seis meses, estando a doença satisfatoriamente descrita, seu modo de transmissão bem estabelecido e existindo já um arsenal terapêutico adequado, julgou-se que a TB estaria em vias de extinção. Contudo em 1985, os índices da doença voltaram a crescer no mundo inteiro

devido a vários fatores como os fluxos migratórios, que levavam pessoas de regiões que eram verdadeiros reservatórios de tuberculose (Ásia, África, Américas Central e do Sul) para outros lugares, inclusive para os países desenvolvidos (GERHARD & RIBEIRO apud MORIMOTO, 2001).

A TB representa ainda hoje um grave problema de saúde pública. O Brasil apresenta prevalência expressiva desta doença e está inserido no grupo dos 22 países do mundo com maior incidência, sendo o décimo terceiro em números absolutos (CEGIELSKI et al., 2002). Pelo fato de ser um país de dimensões continentais, essa prevalência varia segundo suas regiões, sendo os maiores índices observados nas regiões Sudeste e Nordeste. A Região Sul tem sido considerada a de prevalência mais baixa (HIJJAR et al., 2001).

Em relação à distribuição espacial dos casos de TB no Brasil, os contrastes de sua ocorrência são marcantes. Por exemplo, quais determinantes explicariam a incidência de 43,9 casos/100.000 habitantes em Aracaju, cidade do Nordeste que exhibe graves indicadores sociais, contra 138,5 casos/100.000 habitantes na cidade do Rio de Janeiro, cujo perfil socioeconômico é nitidamente superior, ou ainda no Estado do Rio Grande do Sul, cuja capital tem uma incidência de 134,9 casos/100.000 habitantes?(WHO, 2007).

A OMS declara que o ressurgimento da TB nos dias atuais também é atribuído, na maioria dos países desenvolvidos, ao aumento da pobreza, à desestruturação dos programas de controle e à baixa aderência ao tratamento, mas principalmente pela pandemia da SIDA, considerada como o fato histórico que determinou as mudanças de direção das curvas de prevalência da TB. Essa associação (HIV/TB) constitui, nos dias atuais, um sério problema de saúde pública, podendo levar ao aumento da morbidade e mortalidade pela TB em muitos países (WHO, 2006).

A história da TB tem três ápices; a descoberta do agente causal em 1822, o advento da quimioterapia nos anos 40 do século 20 e o término da decifração do genoma do MT, em 1998 (ROSEMBERG, 1999).

Existe, contudo, ainda no Brasil, um grande problema quanto ao controle da tuberculose, visto que no Brasil existe uma sub-notificação dos dados que limitam as estatísticas e possíveis intervenções que se façam necessárias (DIPERRI et al., 1992).

2.4.2. Aspectos epidemiológicos da TB.

O Bacilo de Koch (BK), agente da TB, é uma micobactéria álcool ácido resistente (BAAR), aeróbia obrigatória, que se divide a cada 16-20 horas e leva cerca de 4 a 8 semanas para formar colônias visíveis mesmo em meios de cultura especiais, necessita de oxigênio para se

reproduzir, não sendo produtora de toxinas. Tem a forma de bastão e, sobrevive em estado latente por semanas, conseguindo apenas se desenvolver quando hospedado em um organismo. O seu tempo de divisão, por ser relativamente longo, comparado a outras bactérias que normalmente tem suas divisões contadas em minutos, é o responsável pela lentidão de sua manifestação clínica (KRITSKI, 2000).

Após a infecção pelo MTB, são necessárias, em média, de 4 a 12 semanas para a detecção das lesões primárias. A maioria dos novos casos de doença primária ocorre em torno de 12 meses após a infecção inicial (HART, 1997).

Por ser capaz de sobreviver e de se multiplicar no interior de células fagocitárias, é considerado um parasito intracelular facultativo, de virulência variável. O MT faz parte de um grupo de cinco espécies de micobactérias intimamente relacionadas: *M. tuberculosis*, *M. Bovis*, *M. Africanum*, *M. Microti* e *M. Canetti*. Estudos sobre seu genoma, composto por, aproximadamente, 4.000 genes e características únicas, vêm trazendo luz para fatos importantes de sua patogenicidade (DUCATI et al., 2005).

A figura 2 mostra a como se dá a entrada e instalação do bacilo de Koch nos alvéolos pulmonares.

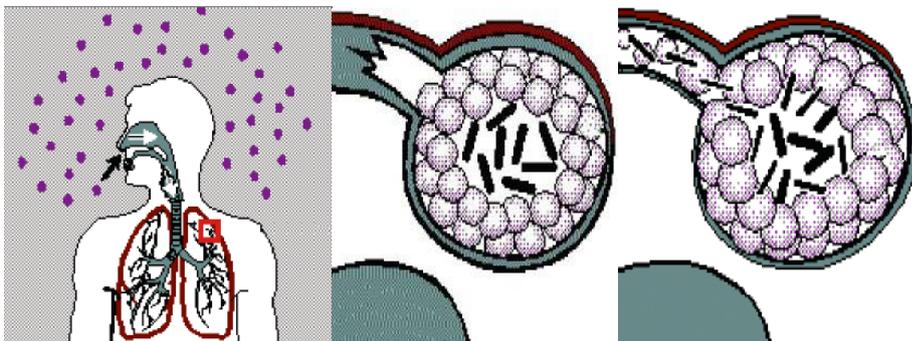


Figura 2 - Patofisiologia da tuberculose: (A) Inalação do bacilo; (B) O bacilo nos alvéolos são contidos pelos macrófagos e linfócitos T; (C) Quebra do granuloma pela redução da capacidade imunológica do indivíduo, ocorre o espalhamento do bacilo.

Fonte: KNECHEL, 2009.

O reservatório principal é o homem; em algumas regiões, o gado bovino doente; em raras ocasiões, os primatas, aves e outros mamíferos. Não existem estimativas da proporção de pacientes com TB causada pelo *Mycobacterium Bovis*. Em alguns locais, ele assume o papel de principal agente etiológico causador da doença, apresentando-se de forma idêntica ao *Mycobacterium Tuberculosis*, mas com maior incidência da forma ganglionar e outras extrapulmonares. Sua ocorrência é mais frequente em comunidades que consomem leite e produtos derivados (não pasteurizados ou fervidos) de rebanho bovino infectado, em pacientes

provenientes de áreas rurais e em profissionais (veterinários, ordenhadores, funcionários de matadouros, entre outros) (BRASIL, 2005).

A maior fonte de infecção humana da TB é o doente com a forma pulmonar da doença, ao eliminar bacilos para o exterior (bacilífero). A via de infecção tuberculosa é, quase sempre, inalatória; porém em situações excepcionais, pode acontecer através da inoculação direta do bacilo. A TB é transmitida de pessoa a pessoa através do ar, por um indivíduo com a forma pulmonar ou laríngea da doença. Através da fala, espirro e, principalmente, da tosse, um doente de tuberculose pulmonar bacilífera lança no ar gotículas (gotículas de Flügge) de tamanhos variados, contendo no seu interior o bacilo; as gotículas mais pesadas caem rapidamente no solo, porém os mais leves (núcleos de Wells) podem permanecer em suspensão por diversas horas podendo infectar indivíduos sadios (BRASIL, 2002). Calcula-se que um indivíduo bacilífero pode infectar em média, de 10 a 15 pessoas durante um ano numa determinada comunidade (BRASIL, 2005).

Valores ambientais reduzem as probabilidades de as partículas infectantes serem inaladas: as correntes de ar dispersando as partículas no ambiente, a luz ultravioleta (sol) e a radiação gama, são capazes de destruir os bacilos. Se a inalação acontecer, esses indivíduos passam a ser chamados de infectados, essa pode ser comprovada pelo teste tuberculínico (PPD), que se torna positivo entre duas a dez semanas após o contágio. A probabilidade de essa infecção evoluir para doença é modulada por fatores ligados à carga bacteriana e às defesas imunes do indivíduo; de um modo geral, estima-se que 10% dos infectados adoecerão, sendo o risco de adoecimento maior nos dois primeiros anos posteriores à infecção (CAMPOS, 2006).

A probabilidade de o indivíduo vir a ser infectado e que essa infecção venha a evoluir para a doença, depende de várias causas como as condições socioeconômicas e de saúde do indivíduo exposto, tais como Diabetes mellitus, silicose, uso prolongado de corticosteróide e outros imunossupressores, presença de neoplasias, uso de drogas e infecção pelo HIV (DUCATI, 2005).

Em cerca de 5 a 10% das vezes, as defesas imunes são vencidas logo após a primeira infecção tuberculosa e o indivíduo adoece. Nesse caso, a forma clínica é chamada de primoinfecção, ou forma primária, e pode acometer qualquer órgão humano. As formas de TB primária, posteriores à instalação do complexo primário, podem ser apenas ganglionares, ou envolverem também os pulmões. A evolução do quadro clínico dependerá de o indivíduo ser primo infectado ou estar passando por uma reinfecção exógena (CAMPOS, 2006).

A figura 3 mostra o fluxo da TB num diagrama de estado, mostrando a percentagem da divisão dos estados.

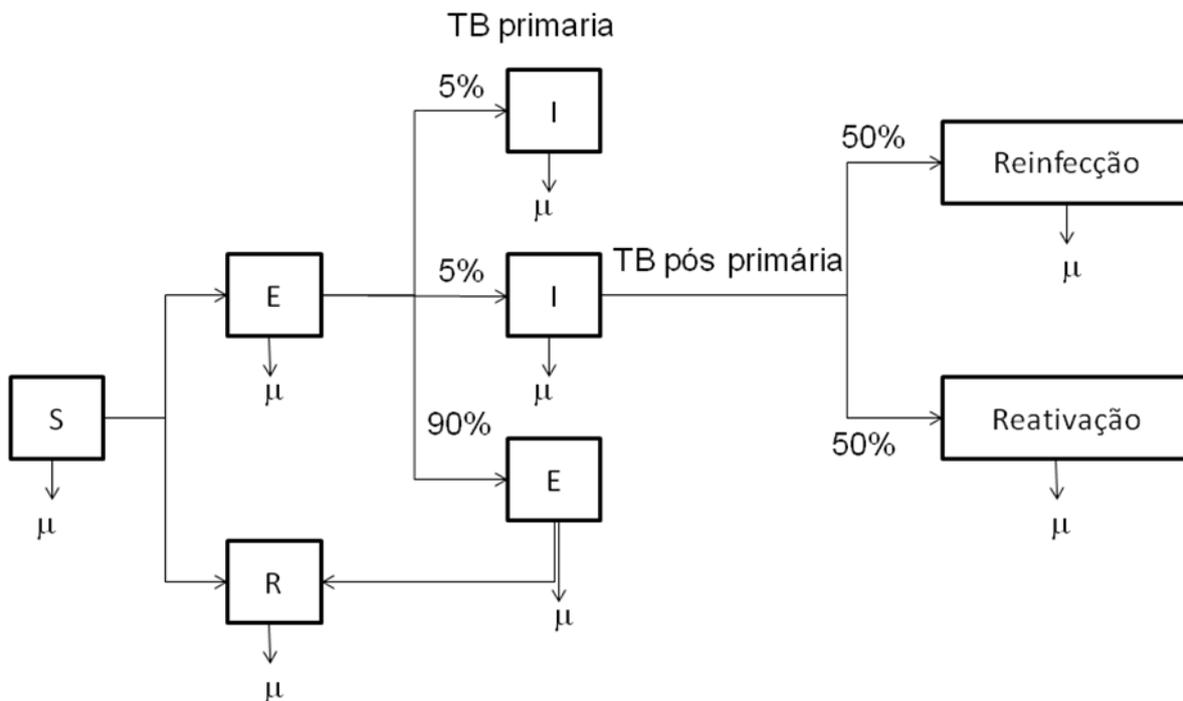


Figura 3: Diagrama de transmissão da tuberculose. Sendo S os indivíduos susceptíveis, E os expostos, I os Infectados e μ a morte.

Fonte: Controle da tuberculose: Uma proposta de integração ensino-serviço 5 ed. – Rio de Janeiro: FUNASA/CRPHF/SBPT, 2002.

Dependendo da virulência do bacilo, da fonte infectante e das características genéticas dos indivíduos infectados, a primo-infecção poderá causar a doença em um novo contato (HART, 1997).

Uma vez infectada, a pessoa pode desenvolver tuberculose doença em qualquer fase da vida; isso, se o sistema imunológico não puder mais manter os bacilos “sob controle”. Segundo dados do Ministério da Saúde, apenas 10% das pessoas infectadas adoecem; metade delas durante os dois primeiros anos após a infecção e a outra metade ao longo de toda sua vida (BRASIL, 2002).

2.4.3. Formas de Manifestação da TB

Além do pulmão órgão de eleição do BK, a tuberculose pode se evidenciar em qualquer órgão do corpo, constituindo também um grande problema clínico. As das manifestações primárias da tuberculose, as extra-pulmonares, ocorrem com mais frequência na infância. Como é o caso dos gânglios periféricos, pleura, cérebro, fígado, baço, medula óssea, rins pele, pleura, olhos, ossos etc (MS, 2002; SHARMA, 2004).

Nos pacientes e em adolescentes maiores de 15 anos, a TB atinge os pulmões em cerca de 90% dos casos. Nos menores de 15 anos, este percentual é de 75%, podendo, entretanto, localizar-se em outras partes do organismo: rins, ossos e meninges, dentre outras, em função das quais se expressará clinicamente. Uma das formas clínicas mais graves é a tuberculose miliar,

decorrente de disseminação hematogênica com acometimento sistêmico, quadro tóxico infeccioso importante e grande risco de meningite (MOHAM, 2004; CAMPOS, 2006). A tabela 2 mostra a relação dos tipos de tuberculose, seu CID, número e percentagem de casos.

Formas Clínicas/causa básica de óbito	CID	N	%
TB pulmonar, sem menção de resultado de baciloscopia ou cultura	A162	3.689	74,1
TB respiratória não especificada, sem menção de resultado de baciloscopia ou cultura.	A169	367	7,4
TB miliar, não especificada	A199	267	5,4
TB pulmonar, com confirmação por meio não especificado	A153	190	3,8
TB pulmonar com baciloscopia positiva	A150	79	1,6
Pleurisia tuberculosa, sem menção de resultado de baciloscopia ou cultura	A165	71	1,4
Meningite Tuberculosa	A170	58	1,2
Tuberculose do Intestino, do peritônio e dos gânglios mesentéricos	A183	29	0,6
Outras TB do sistema nervoso	A178	23	0,5
TB óssea e das articulações	A180	22	0,4
Demais formas de TB		186	3,7
Total		4.981	100,0

Tabela 2. Número e proporção dos óbitos por tuberculose segundo formas clínicas descritas como causa básica de óbito. Brasil, 2004.

Fonte: FIUZA E MELO, 2000.

2.4.4. Tuberculose pleural

O comprometimento pleural representa a forma mais freqüente da TB extra-pulmonar (CONDE, 2003). A TB pleural pode ser uma manifestação tanto da forma primária da doença (primo-infecção) quanto da reativação de uma infecção latente pelo BK, mas em ambas, a TB pleural está freqüentemente associada à forma pulmonar. Nos países com alta prevalência, a TB ocorre mais em jovens como manifestação da TB primária, enquanto que nos países com baixa prevalência ela atinge mais a população idosa, como consequência da reativação de um foco de infecção latente, caracterizando a reativação endógena da doença (IBRAHIM, 2005).

2.4.5. Tuberculose ganglionar periférica

É a segunda forma mais comum de tuberculose, e compromete mais freqüentemente os gânglios da cadeia cervical em especial os anteriores, e com um leve predomínio à direita. A doença é mais comum em crianças e adultos jovens, e frequentes entre infectados pelo HIV. Os

gânglios têm crescimento lento, são indolores e móveis e tendem a coalescer. Sem tratamento, habitualmente a massa ganglionar drena material seroso ou purulento (escrófula ou escrofuloderma) por longos períodos e habitualmente regride espontaneamente. A sintomatologia constitucional é praticamente ausente, sendo mais freqüentemente relatada nos portadores de SIDA (PAES, 2006).

2.4.6. Tuberculose do sistema nervoso central (SNC)

A tuberculose do SNC apresenta grande incidência entre os casos extrapulmonares contribuindo com 5 a 15%, sendo conhecida por um alto poder de letalidade. Ao final do século XIX e início do século XX, o tuberculoma cerebral apresentava alta incidência entre as lesões expansivas intracranianas, até mesmo em países desenvolvidos, caindo de 30 para 3% em meados do século XX devido ao uso da quimioterapia antituberculose e a BCG. A tuberculose do SNC apresenta três formas distintas: meningoencefalite tuberculosa ou, como é mais comumente conhecida, meningite tuberculosa (MT), tuberculoma cerebral e aracnoidite espinhal; as lesões que ocorrem na meninge participam em cerca de 70 a 80% dos casos de tuberculose neurológica e invariavelmente pertencem à tuberculose pós-primária e secundária, encontradas em qualquer lugar do corpo (BARROSO, 2002).

2.4.7. Tuberculose cutânea e ocular

Apesar da TB ser uma doença muito antiga, foi só em 1819 que Laennec (1781-1826), médico oftalmologista francês, descreveu durante necrópsia, a primeira lesão cutânea causada pelo M.T; coincidentemente o próprio médico viria a morrer vítima da tuberculose. As formas de tuberculose cutânea, assim como as oftálmicas, são subseqüentes a reações de hipersensibilidade ao componente antigênico do BK e em ambas não se encontra o bacilo na lesão (OGUSKU, et al., 2003). A TB ocular geralmente não é concomitante com lesões pulmonares em atividade, manifestando-se como doença primária quando o olho é o foco inicial da infecção, ou secundária, quando o acometimento ocular se dá por via hematogênica (miliar). É uma forma clínica resultante do processo de hipersensibilidade (COSTA, 2003).

2.4.8. Tuberculose intestinal

Resulta da disseminação hematogênica do BK; no passado, antes da vacinação do gado e da pasteurização do leite, era resultado de infecção pelo leite. Nos últimos anos, a tuberculose

intestinal voltou a preocupar seus estudiosos por apresentar expressiva recrudescência. Alguns países desenvolvidos constataram-na em número expressivo em imigrantes oriundos de locais onde a tuberculose é prevalente, mas, também em doentes imunodeprimidos pelo HIV (BROMBERG, 2001; CAMPOS, 2006).

2.4.9. Tuberculose óssea

É desencadeada pela disseminação do MT por via hematogênica ou por contigüidade através de linfonodos com necrose caseosa. Estudos recentes têm demonstrado que sua incidência decresceu nos últimos anos em países desenvolvidos, mas a relativa ausência de trabalhos desta espécie em países de terceiro mundo não nos permite suscitar as mesmas afirmações. Acompanhando a mudança na prevalência desta doença, diversos autores relatam que a média de idade quando do diagnóstico tem subido e que esta parece demonstrar relação com características imunológicas e socioeconômicas dessa faixa etária de pacientes (PIETROBON, 1994).

Quase sempre, os ossos mais comprometidos são as vértebras, seguidas das epífises dos ossos longos, sendo o joelho e o quadril, articulações preferencialmente afetadas. O bacilo se instala inicialmente na porção anterior do corpo vertebral, com destruição dessa parte do osso, a vértebra toma a forma de uma cunha, levando à cifose, característica do mal de Pott. Raramente, há disseminação por contigüidade para muitas outras vértebras, sendo freqüente o comprometimento de apenas duas delas (CAMPOS, 2006).

2.5. Tratamento

A TB é uma doença grave, mas curável em praticamente 100% dos casos novos, desde sejam seguidos os princípios para um o tratamento correto. O tratamento dos bacilíferos é a atividade vital do controle da doença uma vez que permite controlar rapidamente as maiores fontes de infecção. Uma vez iniciado o tratamento, os bacilos da TB praticamente perdem seu poder infectante; isso permitindo que os doentes infectantes não precisem ser afastados do seu convívio familiar e comunitário. A associação medicamentosa adequada com doses corretas, usada por tempo suficiente e, se necessário com supervisão da tomada dos medicamentos, são os meios utilizados para evitar a persistência bacteriana e o desenvolvimento de resistência às drogas, assegurando a cura do paciente (SHARMA, 2004).

A supervisão da ingestão dos medicamentos deve ser realizada em local de escolha do paciente (unidade de saúde, residência), podendo ser administrada por um agente de saúde, membro da equipe do PSF ou da unidade básica de saúde ou familiar devidamente orientado para

essa atividade. Atenção especial deve ser dada para os doentes que se enquadram nas seguintes situações: etilistas, casos de re-tratamento após abandono, em mendigos, presidiários e doentes institucionalizados em asilos ou manicômios. Essa população especial é dada como de maior risco, por ter imunidade baixa e ser mais susceptível á doença (KERR-PONTES, 1993).

A não adesão ao tratamento tem tornado difícil a cura da TB por promover a resistência ao BK (BARROSO et al., 2002).

A figura 4 mostra que na prima idade, só nos indivíduos não infectados é aplicada a BCG; a partir do desenvolvimento do bacilo e infecção, se faz necessário o tratamento, nesse caso, a quimioprofilaxia (RUFFINO NETO, 2000).

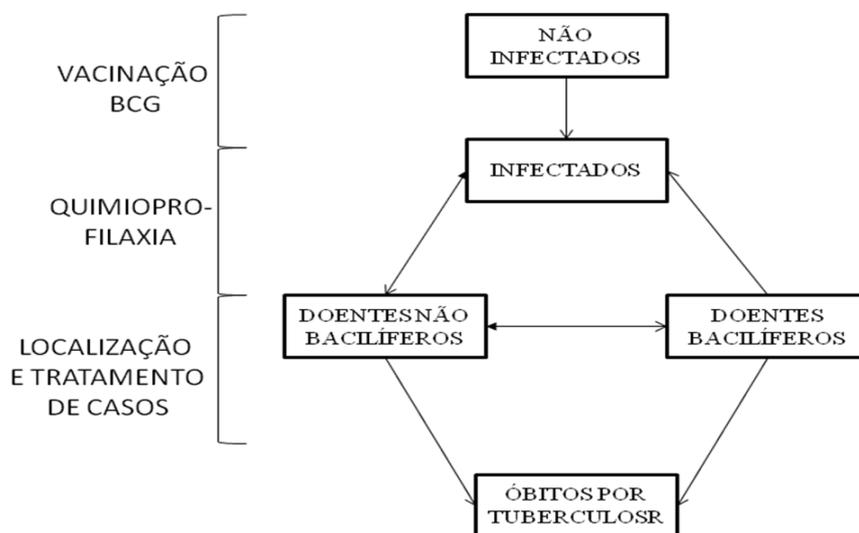


Figura 4 - Meios técnicos para controle da Tuberculose.

Fonte: Controle da tuberculose no Brasil: dificuldades na implantação do programa J. Pneumologia vol.26 no.4 São Paulo July/Aug. 2000.

2.6. Susceptibilidade e imunidade na TB

A infecção pelo BK pode ocorrer em qualquer idade, mas no Brasil geralmente acontece na infância. Nem todas as pessoas expostas ao bacilo se tornam infectadas. A infecção tuberculosa, sem doença, significa que os bacilos estão presentes no organismo, mas o sistema imune está mantendo-os sob controle. Normalmente, no processo de infecção, parte dos bacilos inalados será retida pelos mecanismos físicos de defesa do aparelho respiratório – cílios nasais, reflexo da tosse e depuração mucociliar; outra parte pode transpassar esses mecanismos de

defesa e atingir o pulmão. Para se instalar no organismo humano, o BK, por meio de diferentes moléculas em sua superfície, pode ligar-se a uma grande variedade de receptores celulares, dando início à infecção tuberculosa (CAMPOS, 2006).

A probabilidade de uma infecção tuberculosa evoluir para doença tuberculosa é regida por características do bacilo e por fatores imunes do organismo infectado. Esse fato foi sintetizado por Rich (1951) através de uma fórmula matemática. A Fórmula de Rich, exposta na equação 1, mostra que a probabilidade de uma infecção tuberculosa evoluir para doença é diretamente proporcional ao número de bacilos infectantes, à sua virulência e à reação de hipersensibilidade que ela provoca, e inversamente proporcional às resistências natural e adquirida do organismo infectado; sendo a resistência adquirida, um produto de infecção tuberculosa anterior, onde a estrutura antigênica do bacilo tuberculoso (BK) passa a ser conhecida pelo sistema imune, capacitando-o a agir mais rápida e efetivamente em uma infecção subsequente (CAMPOS, 2006).

$$L = \frac{N \times V \times H}{R_n \times R_a} \quad (1),$$

Equação 1 – Equação de Rich onde L representa a lesão, N o número de bacilos, V a virulência, H a reação de hipersensibilidade, R_n a resistência natural e R_a a resistência adquirida.

Fonte: CAMPOS, 2006.

A resistência natural é etnicamente definida, enquanto a resistência adquirida é produto de uma infecção tuberculosa anterior. A imunidade natural pode ser explicada por diferenças fisiológicas que existem nas várias espécies. A maior ou menor imunidade natural parece estar relacionada com a maior ou menor velocidade com que o hospedeiro é capaz de adquirir imunidade. Essa competência imunológica é controlada geneticamente, embora fatores como a desnutrição, possam suprimi-la (SHARMA, 2004).

2.7. A vacina BCG

A imunoprevenção da TB é feita, em alguns países como o Brasil, através da vacinação com o *M. bovis* atenuado, que induz certo grau de proteção em indivíduos submetidos à exposição maciça à infecção. A vacina BCG foi desenvolvida por Albert Calmette e Camille Guérin, no Instituto Pasteur de Lille, França (JAWETZ, 1998).

A BCG começou a ser utilizada a partir do ano de 1921 e é hoje, uma das vacinas mais utilizadas mundialmente, já tendo sido administrada a mais de três bilhões de pessoas, abrangendo cerca de 80% das crianças do mundo com uma frequência baixa de efeitos adversos sérios (SHARMA et al., 2004).

É recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para ser administrada em uma única dose no nascimento, para conferir imunidade duradoura e poder protetor às formas graves de tuberculose decorrentes do primo-infecção (MS,2006).

No Brasil, é prioritariamente indicada para as crianças de 0 a 4 anos de idade, sendo obrigatória para menores de um ano, como dispõe a Portaria nº 452, de 6/12/76, do Ministério da Saúde. A revacinação deve acontecer aos 10 anos de idade, dose que pode ser antecipada para os seis anos, independente de ter ou não cicatriz vacinal. Há contra-indicação relativa ou temporária definindo o adiamento da aplicação da vacina, nos seguintes casos: peso ao nascer inferior a 2 kg; reações dermatológicas na área de aplicação; doenças graves e uso de drogas imunossupressoras. Há contra-indicação absoluta para aplicar a vacina BCG nos portadores de imunodeficiências congênitas ou adquiridas. Os recém-nascidos e crianças soropositivas para HIV, ou filhos de mães com SIDA, desde que não apresentem os sintomas da doença, deverão ser vacinados. Pacientes adultos sintomáticos ou assintomáticos não deverão ser vacinados (MS, 2005).

A maioria dos países no mundo recomenda uma dose única de BCG ao nascer, no entanto, a primeira dose da vacina BCG a recém-nascidos não é recomendada em sete países da Europa: Andorra, Áustria, Alemanha, Luxemburgo, Espanha, Bélgica e Dinamarca. Países com baixa incidência de TB adotam vacinação em grupos de risco, a exemplo da Inglaterra, Suécia, Suíça e Canadá. A vacina BCG não é utilizada em vacinação de rotina nos Estados Unidos e Holanda, sendo usada apenas para grupos de alto risco, como profissionais de saúde em áreas endêmicas, crianças expostas a TB multirresistente ou moradores sem teto (WHO, 2006).

A OMS relata que não há evidências que sustentem a efetividade e importância da revacinação com a BCG. Alguns países, entretanto, ainda mantêm a revacinação, baseados no fato da proteção decair com o tempo (LIBERATO, 2004).

Países que possuem uma baixa incidência de tuberculose concentram suas forças no controle e identificação de casos para que se possa haver o tratamento devido. Dentre esses países, alguns têm sustado o uso da vacina BCG com a justificativa de resguardar o valor diagnóstico do PPD como indicador de infecção passada com o MTB. Um importante estudo para se auxiliar na tomada de decisão para o controle da doença é a determinação do tempo de duração do efeito protetor do BCG (BARRETO et al., 2006).

A BCG além de seu efeito protetor para formas graves de TB parece poder evitar a progressão de infecção para doença ativa, porém, há evidências na literatura de declínio do efeito protetor do BCG com o passar do tempo (PEREIRA, 2007).

Estudo feito na Grã-Bretanha em uma população de 54.239 pacientes, realizada no Medical Research Council, entre os anos de 1950 a 1970, mostrou um efeito protetor de 14 a 15 anos; entretanto, outra análise sobre o mesmo assunto, mostrou que após os primeiros 5 anos há uma redução de 84% na proteção e 59% entre 10 e 15 anos (STERNE et al.,1998).

Na obtenção de vacinas modernas, capazes de proporcionar imunidade simultânea para mais de um patógeno, pesquisas buscam uma vacina recombinante utilizando o **M. bovis** através das tecnologias de expressão gênica disponíveis atualmente. Vários novos tipos de vacinas contra a tuberculose, incluindo vacinas de subunidade, vacinas vivas atenuadas e vacinas de DNA vêm sendo investigadas, mas nenhuma mostrou ainda proteção melhor que a promovida pela BCG (GIRARD et al., 2005).

Apesar de a BCG ser hoje a vacina mais usada em todo mundo, muitos estudos feitos para evidenciar a sua eficácia contra a tuberculose pulmonar, mostram que há uma grande variação na efetividade, motivada pelas diferenças socioeconômicas da população, por aspectos geográficos e diferenças individuais do sistema imunológico. Estudos mostram que ela não previne o estabelecimento da tuberculose secundária em adultos, que é responsável pela disseminação da doença (PENNA, 1994; LIBERATO, 2004).

2.8. Fatores que influenciam na TB

2.8.1. Idade

Existem grandes diferenças na incidência da tuberculose em relação á idade do possível hospedeiro. Essas disparidades teoricamente podem vir a aparecer como fator de risco de infecção, no desenvolvimento da doença, depois da primeira infecção ou em ambos os casos.

A tendência é normalmente observada, por aumento da incidência da doença na primeira infância e até com o avanço da idade; essa tendência é em parte explicada pelo aumento cumulativo da prevalência da infecção tuberculosa. Os adolescentes e jovens adultos são especialmente susceptíveis à mudança da infecção de latente para a doença clínica. (COMSTOCK et al., 1974), quando comparados com crianças em torno de 10 anos de idade. No entanto, as variações que acompanham o estágio de maturidade não explicam o aumento constante da incidência de tuberculose em adultos até aos 60 anos de idade (STEAD et al., 1983). A figura 5 mostra como a tuberculose se dissemina em relação á idade do indivíduo.

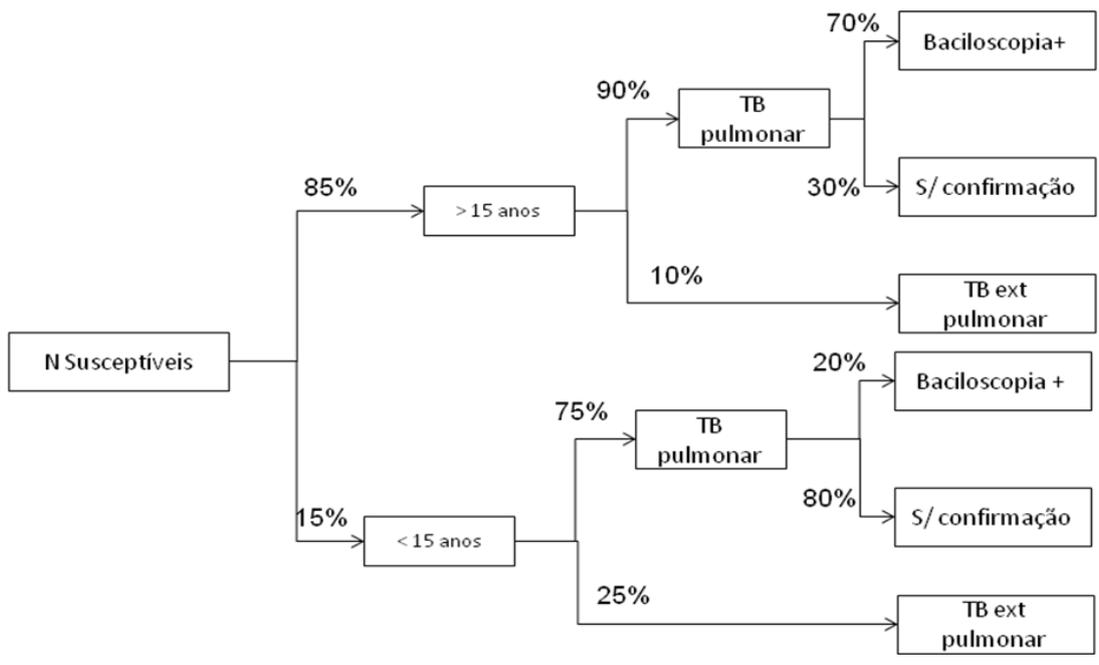


Figura 5: Diagrama da distribuição da tuberculose por idade.
Fonte: FUNASA, 2002.

Em relação á incidência anual da tuberculose pela idade percebe-se que o período de maior risco está entre 0-5 anos e que após esta fase ocorre uma queda brusca, voltando a incidência a crescer dos 10 aos 20 anos e, a partir daí, estabilizar logo após os 35 anos. Na figura 6 fica evidenciada a evolução da incidência média anual da doença num intervalo de tempo entre 0 e 40 anos, como pode-se ver na figura 6.

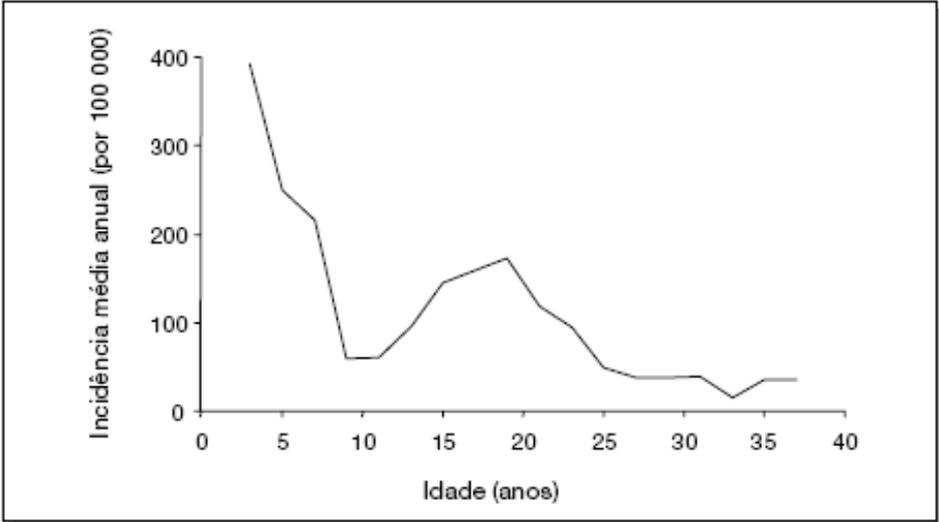


Figura 6: Incidência da tuberculose entre indivíduos reativos iniciais à tuberculina, por grupo etário.
Fonte: COMSTOCK et al., 1974.

2.8.2. Sexo versus TB

Ao que parece há uma diferença na incidência da tuberculose no que se refere ao sexo masculino e o feminino, após a ocorrência do primo-infecção. Estudo sobre vacinação BCG, em Porto Rico, mostrou incidência entre tuberculino-positivos de 18% mais elevada no sexo feminino do que no masculino (COMSTOCK et al. , 1974). Numa abordagem nacional ocorrida na Dinamarca (GROTH-PETERSEN et al., 1959), o risco de ocorrer tuberculose também se mostrou maior entre mulheres infectadas do que entre homens, no grupo de idades entre 15 e os 44 anos, sendo porém menor acima dos 44 anos.

Estudo objetivado na Tailândia com os refugiados do Camboja, sobre TB extra-pulmonar, mais precisamente a ganglionar, teve freqüência semelhante entre meninos e meninas, mas ocorreu com uma freqüência ainda maior entre adultos jovens do sexo feminino do que do masculino, podendo ser observada na figura 7 (RIEDER, 1985), sugerindo que existem fatores genéticos subjacentes, bem como fatores relacionados com o desenvolvimento da maturidade, que podem influenciar na evolução da tuberculose.

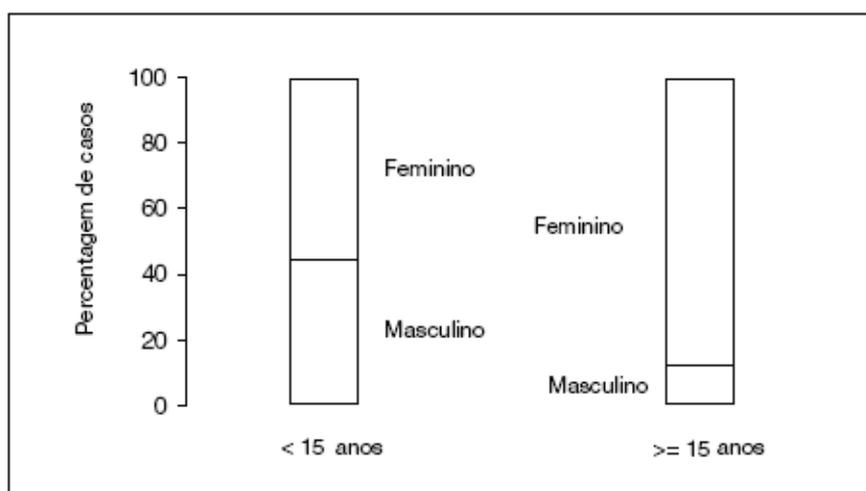


Figura 7: Tuberculose ganglionar por idade e sexo, refugiados do Camboja, Tailândia, 1981-1984.

Fonte: RIEDER, 1985.

As taxas de incidência mais elevadas foram encontradas no grupo de 15 a 39 anos (224/100 mil habitantes) e nos maiores de 60 anos (183,1/100 mil habitantes). Houve predomínio do sexo masculino (60,1%). A faixa etária com maior proporção de casos foi a de 15 a 39 anos (60,4%), seguida da faixa de 40 a 59 anos (24,1%) (STERNE et al.,1998). A tabela 3 evidencia o percentual de incidência de casos e obitos por tuberculose por idade e sexo.

Característica	Casos			Óbitos		
	n	%	Taxa(100.000)	n	%	Taxa(100.000)
Letalidade						
	%					
Sexo						
Masculino	19.172	60,1	161,2	1.287	69,5	11,6
Feminino	12.731	39,9	99,3	564	30,4	5,3
Faixa Etária						
0-4	927	2,9	39,9	39	2,1	1,8
5-14	1.425	4,5	26,6	23	1,2	0,5
15-39	19.278	60,4	224	589	31,7	7,6
40-59	7.687	24,1	105,7	726	39,1	10,5
60 e +	2549	8,0	183,1	432	23,2	34,6
Idade	37	0,1	-	50	2,7	-
Incorreta						
Total	31.903	100	131,5	1.859	100	8,5

Tabela 3: Número de óbitos e casos, percentual e taxa média de incidência da tuberculose segundo características demográficas. Salvador, Bahia, Brasil, 1990-2000.

Fonte: Diretoria de Informação e Comunicação em Saúde, Secretaria de Saúde do Estado da Bahia.

É consenso que existe outro nível de variabilidade interpessoal, onde há duas maiores formas clínicas de tuberculose em áreas endêmicas, que correspondem a dois picos de incidência em duas faixas etárias que pode ser visualizada na figura 8. Em crianças, a TB é frequentemente disseminada, devido á prematura disseminação hematogênica da micobactéria após a primeira infecção pulmonar. Em adultos, a infecção é geralmente restrita aos pulmões e reflete a reativação da tuberculose latente em uma tuberculose primária silenciosa (HART et al., 1977).

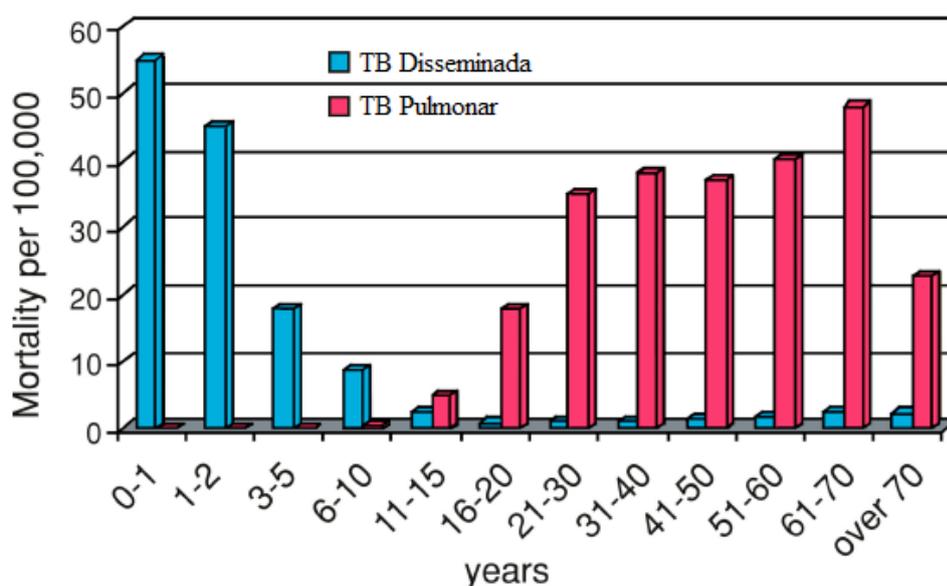


Figura 8 - Taxa de mortalidade da tuberculose disseminada e pulmonar crônica.

Fonte: CHAIMOWICZ, 2001.

2.9. Doenças associadas

2.9.1. HIV versus TB

A epidemia pelo HIV nos anos 80 contribuiu fortemente para o ressurgimento da TB, e exerceu uma grande influência na mudança do comportamento da história natural da TB. Nesse aspecto, o grande impacto do ressurgimento da TB ocorreu na população de idade entre 25 e 44 anos, visto que esse grupo etário é, segundo estudos, o mais atingido pelo vírus da imunodeficiência adquirida (SIDA) (FIUZA et al., 2000).

A infecção cruzada do vírus da SIDA com a provocada pelo MT, é estudada com muita preocupação em países onde as duas infecções representam um importante problema da saúde pública. A contaminação do indivíduo pelo HIV é atualmente considerada um dos principais fatores de risco que faz com que a infecção tuberculosa evolua para uma tuberculose ativa (KIRSCHNER et al., 2005). Atualmente os estudos indicam a probabilidade de que um indivíduo já infectado pelo HIV possa desenvolver a tuberculose ativa, sendo essa probabilidade maior que em indivíduos sadios; essa co-infecção aumenta em 25 vezes, o risco de infecção (BILLO, 1994; DALEY et al., 1992). A tabela 4 mostra que logo no primeiro ano após o advento da SIDA, houve um grande aumento do número de tuberculose diagnosticada.

Diagnóstico da Tuberculose	Nº de casos	%
Antes da SIDA	16	10,6
Simultâneo a SIDA	16	10,6
1º ano após a SIDA	84	55,6
Depois do 1º ano após a SIDA	35	23,2
Total	151	100

Tabela 4 - Diagnóstico da tuberculose em relação ao diagnóstico da SIDA entre 1985-1992.

Fonte: KERR-PONTES, 1997.

Os casos de tuberculose e SIDA estão relacionados com a baixa condição social e a baixa escolaridade, havendo alteração positiva sempre na direção de um mais alto nível escolar.

Nível de escolaridade	Casos de SIDA		Total
	Com TB	Sem TB	
Baixo	100	98	202
Médio	26	63	89
Alto	10	26	36
Total	140	187	327

Tabela 5 -Nível de escolaridade entre os casos de SIDA com e sem tuberculose, 1985-1992.

Fonte: KERR-PONTES,1997.

Faixa (anos)	Etária	Casos de SIDA			
		Com TB		Sem TB	
		n ^o	%	n ^o	%
15 -20 ¹		5	3,5	5	2,0
20 -30 ²		51	35,9	90	35,0
30 -40 ³		52	36,6	100	38,9
40 ou mais ⁴		34	23,9	62	24,1

Tabela 6 - Distribuição dos casos de SIDA com e sem tuberculose segundo faixa etária, de 1985-1992

Fonte: KERR-PONTES, 1997.

2.9.2. Hanseníase versus TB

Muito se vem falando da interação entre a Tuberculose e a Hanseníase, ou mal de Hansen (MH). A Hanseníase foi endêmica na Europa entre os séculos 11 e 13, porém quase desapareceu durante o surto epidêmico da tuberculose dos séculos 17 e 18 (BATTES et al; 1993; HASTINGS, 1994).

Chaussinand (1948), em seus estudos sobre a epidemiologia da Hanseníase observou que em muitas vezes a prevalência da tuberculose era inversamente proporcional á do MH .Ao propor uma hipótese para explicar tal situação, declarou que era provável que a proteção trazida contra a Hanseníase pela TB pode ter contribuído epidemiologicamente para o fim da Hanseníase da Europa oriental. A explicação para o fato era que um indivíduo exposto à uma espécie de micobactéria podia receber um nível de proteção contra infecções por outros agentes, uma vez que as diferentes cepas ou a natureza dos agentes infectantes competiam pelos hospedeiros, ocorrendo aí a chamada imunidade cruzada, que acontece quando uma espécie mais evoluída que a outra, exclui a competição do hospedeiro (LIETMAN et al., 1997).

2.9.3. A mortalidade pela TB

A TB se mantém como um importante problema de saúde pública, responsável pela elevada morbi-mortalidade dentre as doenças causadas por um único agente infeccioso. O maior coeficiente de internação por tuberculose atinge os adultos em ambos os sexos, na faixa etária de 30 e 49 anos com 50,7%. A internação de pacientes com tuberculose se dá principalmente em homens com idade média de 40,1 anos, e em mulheres com 35,8 anos. Nas mulheres com menos de 30 anos, a internação gira em torno de 38,7%, o dobro da registrada para os homens, que foi 17,5%. No Brasil, a partir da década de 50 foram realizados estudos referentes à necessidade ou

não de hospitalização de um paciente com tuberculose, que evidenciaram ser o tratamento ambulatorial mais eficaz uma vez que não tirava o paciente do convívio com sua família. Nessa mesma época a mortalidade por TB começou a cair rapidamente e a diminuir sua letalidade, decorrente da melhora nas condições de saúde pública e sociais, e do advento da quimioprofilaxia. Nas capitais brasileiras entre os anos de 1970 a 1978, houve uma diminuição de internação em torno de 61,4% (GALESI, 2007).

A mortalidade na TB para os internados foi de 17,4 %, sendo a maior taxa nos casos que apresentaram co-infecção com o HIV. Na forma clínica disseminada (miliar) a letalidade ocorreu em 41,2% (GALESI, 2007). Na tabela 7 é possível visualizar as causas básicas associadas a TB, segundo informações do Sistema de informações sobre Mortalidade (SIM)/Ministério da Saúde CID - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde TB: Tuberculose * TB pulmonar: A150-A153, A160-A162 e A169; TB respiratória extra-pulmonar: A154-A159, A163-A168; TB extra-respiratória: A170-A199. ** CID de doenças infecciosas (incluindo infecções respiratórias): A00-B99, G00, G03-G04, N70-N73, J00-J06, J10-J18, J20-J22, H65-H66.

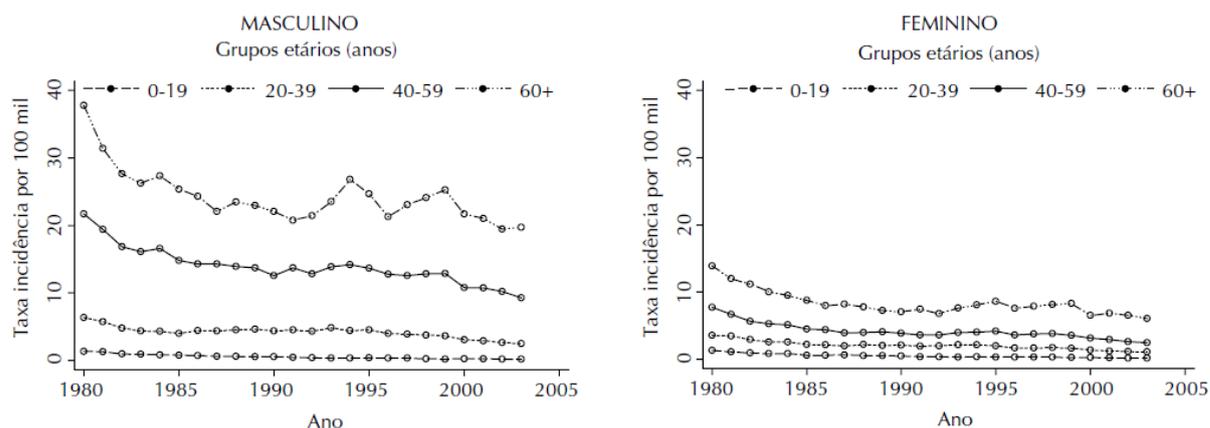
Causa básica / Associada	Ano			
	2002	2003	2004	Total
Sequela TB como causa básica	445	541	556	1542
% Total	0.1	0.1	0.1	0.1
% total de infecciosas	0.6	0.7	0.6	0.6
TB como causa básica(A15-19)	5166	4987	4981	15134
% Total	0.5	0.5	0.5	0.5
% total de infecciosas	6.4	6.0	5.8	6.0
TB pulmonar como causa básica	4577	4421	4372	13370
% Total de TB causa básica	88.6	88.7	87.8	88.3
TB não pulmonar como causa básica	129	106	142	377
% Total	2.5	2.1	2.9	2.5
TB extra respiratória como causa básica	460	460	467	1387
% Total de TB causa básica	8.9	9.2	9.4	9.2
TB como causa básica ou associada	7319	7103	1040	21462
% Total	0.8	0.7	0.7	0.7
SIDA como causa básica(CID B 20-24)	11062	11258	11006	33326
% Total	1.1	1.1	1.1	1.1
% total de infecciosas	13.7	13.4	12.7	13.3
SIDA com TB como causa básica associada.	1378	1319	1305	3999
% Total	12.5	11.7	11.9	12.0

Todas as doenças	80883	83809	86573	251265
Infecciosas				
% Total	8.2	8.4	8.5	8.4
Total	981667	1002333	1024073	3008070

Tabela 7 - Número de óbitos e mortalidade proporcional por tuberculose segundo causa básica associada. Brasil, 2002 a 2004

Fonte: GALESI, 2007.

Após o ano de 1993, foi evidenciada uma diminuição dos óbitos para os indivíduos com idade de até 19 anos; para as faixas etárias de 20-39 anos evidenciou-se uma queda menos expressiva. Por outro lado, os indivíduos entre 40 e 59 anos tiveram sua taxa mantida e nos idosos, a partir dos 60 anos, aconteceu aumento do número de óbitos observado na figura 9. Dos óbitos por TB ocorridos entre os anos de 1980 e 2004, a forma pulmonar foi a que atingiu a maior parte dos doentes, não importando a idade. No ano de 2004, dos óbitos com idade conhecida, 56,1% ocorreram em indivíduos de 50 anos ou mais, em contraste com os 45,1% em



1980 (BIERRENBACH (BIERRENBACH et al., 2007).

Figura 9 - Evolução temporal das taxas anuais de mortalidade por TB (todas as formas), segundo categorias de sexo e grupos etários

Fonte: BIERRENBACH, et al, 2004.

Em relação á porcentagem de óbitos por faixa etária, houve um aumento nos óbitos para as idades entre 20 e 49 anos, seguida de queda para os menores de 20 e maiores que 50 anos (GALESI, 2007), que pode ser visto na tabela 8.

Faixa etária	Óbitos 1986	%	Óbitos 1995	%
<20	27	6.7	12	2.1
20 e 49	217	53.4	345	59.7
>50	161	39.7	218	37.7
Ignorado	1	0.2	3	0.5
Total	406	100	578	100

Tabela 8 - Relação da porcentagem de óbitos, classificados por idade em 1986 e 1995.

Fonte: GALESI, 1997.

Por muito tempo o coeficiente de mortalidade por TB era indiferente para homens e mulheres com uma relação de 1:1. A partir de 1950, no entanto, a configuração foi alterada passando a apresentar 23:1 a 30:1, até o ano de 1986, apresentado na tabela 9.

Período	Coeficiente Total	Coeficiente Masculino	Coeficiente Feminino	Relação M/F
1909 - 1911	399.0	434.4	367.0	1 : 1
1939 - 1941	377.3	393.0	361.5	1.1 : 1
1969 - 1971	37.2	52.2	22.4	2.3 : 1
1984 - 1986	6.5	9.7	3.2	3.0 : 1

Tabela 9: Relação do coeficiente de mortalidade entre homens e mulheres entre 1909 à 1984.

Fonte: GALESI, 1998.

A mortalidade pela TB foi reduzida em larga escala com a descoberta, nos anos 70, da quimioprofilaxia com tratamento prolongado e contínuo e com o uso de um combinado de drogas (ANDERSEN, 2007). Com o advento da SIDA a tuberculose ganhou forças, se tornando resistente a algumas dessas drogas, fazendo com que novamente a mortalidade voltasse a atingir níveis elevados.

Em 1998, o BK foi considerado o agente de 1.644 mortes, isso correspondendo a um coeficiente de mortalidade de 4,6/100.000 habitantes. As causas básicas associadas foram: a insuficiência respiratória (46,9%), pneumonias (16,5%), doenças relativas ao aparelho respiratório (13,9%), desnutrição (7,1%) e caquexia (12,9%), doenças do sistema circulatório (10,3%), afecções pelo uso do álcool (8,4%), septicemias (7,2%) Nas causas associadas à tuberculose ocorreram outras 1.388 mortes, sendo o coeficiente de mortalidade, incluindo a tuberculose como causa principal ou associada, de 8,9/100.000 habitantes, praticamente o dobro do valor do coeficiente clássico (SANTO 2003). A morte pela tuberculose teve a SIDA como a principal causa associada (65,3%). Na tuberculose miliar e, do sistema nervoso central, também foram mais freqüentes como causas associadas da SIDA, que nos óbitos devido a outras causas básicas de morte ($p < 0,001$). A figura 10 mostra a tendência histórica da tuberculose de 1900 à 1985, onde ocorreu uma brusca queda do coeficiente de mortalidade por tuberculose nos anos 50 devidos a vários fatores, a melhora geral na condição de vida, sanitárias da população, a uma disponibilização de verba no intuito de combater o agravo (ALMEIDA, 1990; BULCÃO, 2007). Na década de 50 ocorreram grandes progressos científicos tais como, o começo do uso de remédios, como a isoniazida e a pirazinamida que combateram o MT, e o uso do Raio X para o diagnóstico da tuberculose (SOUZA, 2006). Em seu estudo histórico mostrado na figura 10, (ALMEIDA, 1990), evidencia a queda da progressão da tuberculose a partir dos anos 50, fato

esse comprovado pela melhora geral das condições de vida, sanitárias e médicas da época em questão.

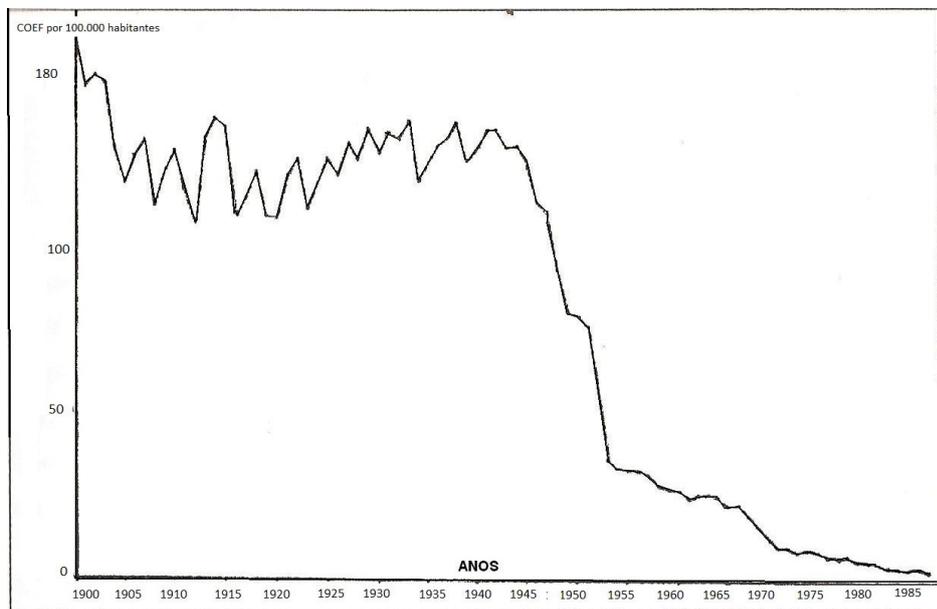


Figura 10: Coeficiente de mortalidade por tuberculose, no município de São Paulo entre os anos de 1900 e 1985.

Fonte: ALMEIDA, 1990

Nos dias atuais a mortalidade por TB existe com mais frequência pelo atraso no seu diagnóstico, principalmente em pessoas socialmente desfavorecidas e com difícil acesso aos meios de saúde, bem como pela associação com outras doenças imunodepressoras (ANDERSEN, 2007; BIERRENBACH et al., 2007).

Para o controle da TB é fundamental que sejam cumpridos os protocolos preconizados para sua prevenção, diagnóstico e erradicação de maneira eficiente, com identificação precoce dos novos casos, rápida intervenção em grupos de maior risco, visando uma adesão adequada ao tratamento, especialmente em áreas com maior índice de transmissão da doença, na busca de se evitar o processo de morte pela doença. Além disso, é indiscutível, a importância de uma efetiva vigilância epidemiológica na orientação das decisões (ANDERSEN, 2007).

2.9.4. Vigilância epidemiológica

A busca de identificação dos fatores de risco envolvidos na determinação do processo saúde/doença tem sido responsável pela modernização das estratégias de ação no campo da vigilância em saúde. Isso vem acontecendo através da ampliação e diversificação do

atendimento, e pela incorporação de novas técnicas e instrumentos de intervenções sobre danos, indícios de danos, riscos e condicionantes e determinantes dos problemas de saúde. Nesse sentido, a vigilância em saúde é entendida como um processo que abrange a identificação de pontos críticos de controle, avaliação, e adoção de medidas de intervenção que objetivam sua prevenção tanto em caráter individual quanto coletivo (SILVA, 2008).

Definida pela Lei Orgânica da Saúde (Lei 8.080/90), a Vigilância Epidemiológica é "o conjunto de atividades que permite reunir a informação indispensável para conhecer, a qualquer momento, o comportamento ou história natural das doenças, bem como detectar ou prever alterações de seus fatores condicionantes, com o fim de recomendar oportunamente, sobre bases firmes, as medidas indicadas e eficientes que levem à prevenção e ao controle de determinadas doenças" (MS,2002).

A Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) promove e dissemina o uso da metodologia epidemiológica em todos os níveis do Sistema Único de Saúde (SUS). Prima o estabelecimento de sistemas de informação e análises que permitam o monitoramento do quadro sanitário do país e subsidiem a formulação, implementação e avaliação das ações de prevenção e controle de doenças e agravos, a definição de prioridades e a organização dos serviços e ações de saúde (MS, 2002).

O Programa Nacional de Controle da Tuberculose e o Departamento de Atenção Básica buscam discutir com seus pares, nos Estados e Municípios, os processos de descentralização das ações de controle da tuberculose, com a utilização da chamada estratégia de Tratamento Supervisionado (TS-DOTS). Nesse sentido há um grande investimento na capacitação dos Agentes Comunitários de Saúde (ACS) com o objetivo de fazê-los conhecer e aplicar as normas de controle da tuberculose. Por meio do Projeto Fundo Global TB-Brasil que abrange 57 municípios de alta carga de tuberculose situados dentro de 11 regiões metropolitanas, a expansão do DOTS para serviços de atenção básica é prioridade. Em 2004 foram registrados nestes municípios 333 serviços de saúde de atenção básica utilizando o TS-DOTS e ao final do primeiro ano da implantação do Projeto Fundo Global, em abril de 2008, esse número havia alcançado 1.683 serviços, um aumento expressivo de mais de 400% (MS, 2002).

3. A MODELAGEM DE EPIDEMIAS

3.1. Histórico da modelagem de epidemias

Desde seu surgimento, em meados do século XIX, a epidemiologia continua ampliando seu campo de atuação, focando cada vez mais no entendimento e no combate das epidemias. Durante a busca da razão do espalhamento das epidemias, inúmeros modelos de estudo foram elaborados na busca de achar explicações para esse comportamento. Com os recentes avanços da tecnologia, novas técnicas vêm sendo aplicadas na busca de melhorias nos aspectos qualidade e confiabilidade (MURRAY, 1993).

O advento dos computadores, nos meados da década de 60, veio a proporcionar uma grande mudança nessa área, e fundamentar de forma contundente a capacidade analítica e a forma em que os dados epidêmicos complexos podem ser trabalhados e armazenados. Uma das grandes dificuldades encontradas pelos teóricos dessa área é tentar mimetizar em um modelo as formas de interação que ocorrem entre os indivíduos de uma população e que tornam possível a transmissão de determinada epidemia entre eles. A construção de um modelo para a transmissão de epidemias, precisa então levar em consideração os vários aspectos, tanto físicos quanto sociais de um modelo, capazes de tornar sua dinâmica similar à observada na natureza. Nesse aspecto, a modelagem de heterogeneidade espacial, que compreende esse tipo de problema, representa um tópico de grande importância (GAGLIARDI, 2007).

De maneira geral, vários sistemas na natureza podem ser compostos por uma rede complexa de elementos, agrupados entre si, seja por afinidade ou correlação espacial, como ocorre, por exemplo, com um círculo de amigos ou com as cidades que formam um Estado, respectivamente. Tal simplificação pode acarretar, de certa forma, uma perda quanto ao nível de detalhamento que se pretende atribuir ao sistema, mas que possibilita aos pesquisadores identificar padrões inerentes dessa dinâmica com maior facilidade. Modelos epidêmicos baseados em redes são constituídos por indivíduos que interagem apenas localmente com um grupo limitado de elementos baseados no indivíduo, ao passo que outros modelos matemáticos baseados em equações diferenciais (modelos compartimentais) defendem a premissa de que tais indivíduos podem entrar em contato com qualquer outro que constitua uma população de maneira semelhante, visto que também são semelhantes entre si (MARQUES, 1999).

3.2. Modelos matemáticos em epidemiologia

Os estudos relativos á TB motivam a interação entre a matemática e outras ciências, com o objetivo de promover novos modelos matemáticos que surjam como uma importante ferramenta para o estudo da microbiologia e epidemiologia das doenças (BASSANEZI, 1988; FU, 2002). A matemática segundo alguns autores, nasceu possivelmente na Babilônia em torno do ano 3000 a.C e, acredita-se que teve sua origem na necessidade de se contar objetos; por volta de 2000 A.C. Os Arcadianos da antiga Babilônia já possuíam noções de números inteiros e da Aritmética, que iam desde simples cálculos de medidas, até a realização do censo demográfico. Entretanto, é com Galileu Galilei (1564-1642) que se inicia o método analítico que veio a facilitar o estudo matemático complexo, com a proposta de restrição e isolamento do campo de estudo de maneira apropriada sem a perda de sua relevância. Se Galileu disse que o "o livro do mundo está escrito em caracteres matemáticos", só o fez porque o pensamento, que se tornava hegemônico, na época, tinha uma concepção da realidade intrinsecamente racional, baseada em um sistema de mecanismos físico-matemáticos (PALMA, 2002).

Os modelos matemáticos podem ser probabilísticos ou determinísticos. O aprimoramento e desenvolvimento de novos modelos no campo da matemática estocástica, entre as décadas de 40 e 50, impulsionaram o desenvolvimento de modelos probabilísticos embora, para populações grandes ainda sejam usados modelos determinísticos (BARROSO et al., 2002).

3.2.1. Modelos probabilísticos

Os modelos ditos probabilísticos consideram a probabilidade de um determinado evento expresso por uma função de probabilidade, ocorrer. Constituem desenho matemático reduzido de um conjunto de conclusões com objetivo de estudar os resultados de um ensaio aleatório e prever seu comportamento futuro, com cuidado de se desempenhar o procedimento sob condições iguais as dadas inicialmente. Podem ser discretos no tempo e espaço, bem como contínuos (MYRRAY, 1993; PEIXOTO, 2004).

3.2.2. Modelos determinísticos

São modelos apropriados para ocorrências que envolvem variáveis contínuas que evoluem em relação a variáveis também contínuas, no entanto com modelos dados por equações

diferenciais nem sempre é possível de obter resultados para a vida real simulada. Para soluções desta natureza somente um pequeno grupo de equações permitem uma resposta analítica da função.

Nas equações diferenciais há um predomínio de modelos compartimentais que são expressos por equações diferenciais, que podem ser divididos em lineares e não lineares (BASSANEZI, 1989).

3.2.3. Modelagem da tuberculose

Vários trabalhos na literatura propõem modelos para a epidemia da tuberculose. Esses modelos se diferenciam quanto a diversos fatores que podem influenciar no entendimento da evolução da doença, como por exemplo, a divisão da população que varia de 2 a 17 categorias, ou a utilização ou não de intervenções, como por exemplo: tratamento, vacinação e quimioprofilaxia. Exemplificando, os modelos propostos não consideram a progressão direta como uma das formas de transmissão; uma vez infectado, o indivíduo permanece com o bacilo latente em seu organismo. Ao desenvolver a tuberculose pulmonar, o indivíduo pode receber tratamento e ser curado, migrando para a categoria dos indivíduos tratados (PATERSON et al., 2000; BLOWER, 1996).

Nos modelos apresentados o indivíduo permanece nessa categoria até que entre novamente em contato com indivíduos infectantes e siga para a categoria dos indivíduos infectados. Trabalhos propostos apresentam modelos que assumem a progressão direta como umas das formas através da qual, indivíduos infectantes podem transmitir o bacilo (BLOWER et al., 1995 e 1998; CHAVEZ et al., 2000).

Uma vez infectado, o indivíduo pode desenvolver a tuberculose rapidamente, em até um ano, ou pode desenvolvê-la de uma forma lenta, anos após o primeiro contato. Em ambos os casos, o indivíduo pode ter a tuberculose pulmonar ou extra-pulmonar (PATERSON et al., 2000; CHAVEZ et al., 1997, 1998 e 2000). Considera-se também que indivíduos doentes podem ter sua cura de forma natural. Nesse caso, os indivíduos migram para a categoria dos recuperados, tendo probabilidade de voltar a desenvolver a doença por recidiva (PATERSON et al., 2000), ou por tratamento (CHAVEZ et al., 1997, 1998).

Chávez e colaboradores (1997, 1998), propõem modelos para a epidemia de tuberculose e consideram a progressão direta como uma das formas de transmissão, tendo como principal característica a utilização do tratamento de indivíduos doentes como forma de intervenção contra a expansão da tuberculose. Esses modelos incluem uma categoria

diferenciada para os indivíduos que não obtêm sucesso no tratamento, ou seja, categoria de tratamento falho; avaliados, os efeitos da resistência aos medicamentos, consideram-se diferentes categorias de indivíduos que tiveram falha no tratamento. O modelo apresentado é um modelo matemático mais detalhado para a epidemia de tuberculose, composto por nove categorias de indivíduos e considera que os indivíduos suscetíveis podem adquirir imunidade ao bacilo através da vacinação podendo ao longo dos anos perder essa imunidade e ficar novamente suscetível ao bacilo (BARRETO, 2006).

Apesar desses modelos se apresentarem como uma alternativa metodológica que pode prever e avaliar vários cenários em epidemiologia da Tuberculose, eles não consideram o espaço e a heterogeneidade introduzida nas interações entre populações como categorias de análise; ou ainda não tratam adequadamente os possíveis eventos estocásticos associados a uma população pequena de hospedeiros encontrada quando do começo de uma epidemia em uma dada região. Tipicamente, esses modelos baseiam-se na formulação compartimental que incorpora a hipótese clássica de uma mistura homogênea na população humana de maneira que esses se tornem infectados devido a um modo global de transmissão, ou seja, todos os indivíduos interagem igualmente com todos os outros; efetivamente não há espaço (PESSOA et al., 2004).

Diante disso, é desenvolvido um autômato celular probabilístico que represente na modelagem a dinâmica espacial do processo infeccioso com os indivíduos possuindo uma posição definida no espaço. Mais especificamente, são distribuídos os N indivíduos da população em uma rede bidimensional quadrada ($L \times L$) de comprimento linear L , representando a região onde a epidemia pode se disseminar. Cada posição dessa rede, (i,j) , $(i,j=1,\dots,L)$, representa um endereço ou posição geográfica, que pode ou não estar ocupada. Poder-se-á com isso, atribuir a cada posição ocupada por um indivíduo, variáveis de estado que representem o estágio da doença como especificado anteriormente (susceptível, infectado, etc). Particularmente, as adaptações que forem trabalhadas para o caso da Tuberculose serão baseadas em um formalismo alternativo para o espalhamento de uma infecção (PESSOA et al., 2004), onde as regras de interação mimetizam os tipos de contatos que podem existir na população, de maneira a unificar os modelos baseados no indivíduo (com contatos de primeiros vizinhos, modelados por uma probabilidade p_L de um indivíduo tornar-se infectado) e a modelagem clássica de campo médio (a população que interage é considerada homogênea no espaço, modelada por uma probabilidade p_G). A estrutura geral desse modelo alternativo, considera diferentes cenários de interações inter-individuais onde esses contatos podem ser ajustados através da variável de controle global (Γ) e local (Λ), permitindo simular vários graus de contato entre vizinhos geográficos e o efeito da agregação (e/ou mobilidade) populacional.

Particularmente, durante o desenvolvimento do projeto, a política de controle sobre população (como vacinação, por exemplo), esteve inclusa no modelo. De maneira geral, a questão fundamental foi, incorporar no modelo, até onde foi possível, a dinâmica inerente ao conjunto dos fenômenos espaciais, associados ao espalhamento da tuberculose em uma população.

3.2.4. Modelos compartimentais

Um modelo compartimental consiste em um agrupamento finito subsistemas ligados entre si que são chamados de compartimentos, que interagem entre si e com o meio ambiente. Cada compartimento é determinado por suas características (BASSANEZI, 2002). São também chamados de modelos de múltiplos estados, de maneira que seu diagrama estrutural representa a divisão de uma população em compartimentos (BARROSO et al., 2002). De uma maneira geral, a modelagem matemática apresentou-se nas últimas décadas como uma ferramenta importante para melhor entender o comportamento de epidemias. Diante disso, vários modelos descritos por equações diferenciais ou processos estocásticos foram elaborados, dentre eles o modelo probabilístico SEIRS (BOCCARA e CHEONG, 1992).

A classificação de uma população se da em categorias (compartimentos) disjuntas com densidades individuais onde:

- (S) Os *susceptíveis*, ou seja, todos os indivíduos que não estão infectados, mas aptos a se infectar a qualquer momento;
- (I) Os *infectados*, ou seja, os indivíduos doentes e capazes de transmitir a doença aos susceptíveis;
- (R) Os *recuperados que podem ser os que foram removidos ou os imunes*, ou seja, aqueles que já foram infectados pela doença e morreram (ou se isolaram) ou ficaram permanentemente imunes à doença. (GAGLIARDI, 2006).

A necessidade de se pensar em uma forma de modelagem que diferenciase as características relevantes ao indivíduo, com o intuito de melhor explicar como esses pressupostos podem afetar a capacidade preditiva em tais modelos, levou à criação dos modelos baseados no indivíduo. Nesses modelos usa-se a modelagem baseada no indivíduo, a qual considera a individualidade como o fator principal para que o espalhamento ocorra, sendo cada elemento, diferente dos demais, ainda que essa diferença seja com relação à sua localização no espaço, condição social, etnia, idade ou gênero. Esse tipo de abordagem permite que a dinâmica do espalhamento possa acontecer tanto a nível local quanto global e, escolhendo a vizinhança

adequada pode-se efetivamente montar um modelo baseado em indivíduos susceptíveis, por serem esses o combustível da epidemia (MASSAD, 2003).

3.3. Autômatos celulares

O autômato celular é uma grade de células uni, bi ou tridimensional, onde cada célula representa um indivíduo independente que reage de uma certa forma com uma certa probabilidade ao estado de seus vizinhos. Um autômato opera em ciclos onde em cada ciclo cada célula da rede muda sua condição pelo contato com seu vizinho. O sistema começa por uma condição inicial, onde 1 ou mais indivíduos entram infectados na rede (LADD, 1995; PATERSON et al., 2000; FURLAN et al., 2006).

O conceito original de autômato celular está fortemente associado a John Von Neumann (1903), matemático húngaro de origem judaica, naturalizado americano nos anos 30 do século XX (apud CROFTON et al., 1992). Neumann estava interessado nas conexões entre biologia e a Teoria dos Autômatos. Nos seus estudos, predominava a idéia do fenômeno biológico da auto-reprodução (do inglês, *self-reproducing*), que apresentava a seguinte questão “Que tipo de organização é lógica e suficiente para um autômato ser capaz de reproduzir a si próprio?”.

A construção de Von Neumann foi simplificada por outros autores, como Arbib (WHO, 1996) e Myhill (BUCK et al., 1988). Uma variação dos autômatos de Von Neumann é apresentada por Stephen Wolfram (PATERSON et al., 2000). Os autômatos celulares de Wolfram são modelos matemáticos simples de sistemas naturais, constituídos de uma malha ou reticulado, de células idênticas e discretas, onde cada célula tem seu valor sobre um conjunto finito, por exemplo, de valores inteiros. Os valores evoluem, em passos de tempo discretos, de acordo com regras determinísticas que especificam os valores de cada célula em termos dos valores das células vizinhas. Esta vizinhança bidimensional é chamada de *vizinhança de Von Neumann*.

A epidemiologia é enriquecida com a análise sistemática aproximada do autômato celular, entre a bio-matemática e a dinâmica computacional pela simulação. Uma interação multidisciplinar é necessária para entender o espalhamento da epidemia em referência aos sistemas sociais (Angulo, 1997).

3.3.1. A célula

Tida como o mais básico componente de um autômato celular, toda célula possui através de suas regras de interação um estado finito. O próximo estado de uma célula ou indivíduo é uma função entre o estado atual e todas as entradas. Por definição as células são quadradas e colocadas lado a lado de maneira a formar uma rede, no entanto não há restrições à forma e tamanho (FU, 2002)



Figura 11: Função do estado de transição da célula.
Fonte: FU, 2002.

Formalmente o autômato celular possui três características:

- **Paralelismo:** Células individuais são atualizadas síncronas e simultaneamente;
- **Local:** O novo status de cada célula é determinado pela sua posição na grade, devido às células vizinhas e ao estado anterior dos indivíduos ao redor;
- **Homogeneidade:** Todas as células utilizam as mesmas regras de atualização de seu status (LADD, 1995).

3.3.2. Regras para a construção do autômato

Para a construção de um autômato celular se faz necessário estabelecer regras de transição as quais deverão ser obedecidas, na medida em que, mesmo uma pequena variação nas mesmas, pode alterar a solução do problema estudado. As regras dependem de uma série de escolhas:

1. **Dimensão da rede:** A rede pode ser: unidimensional, representada por uma rede $1 \times N$, onde N seria o número de células desta rede, ou bidimensional, com uma rede de $N \times N$ células e tridimensional, uma rede $N \times N \times N$.

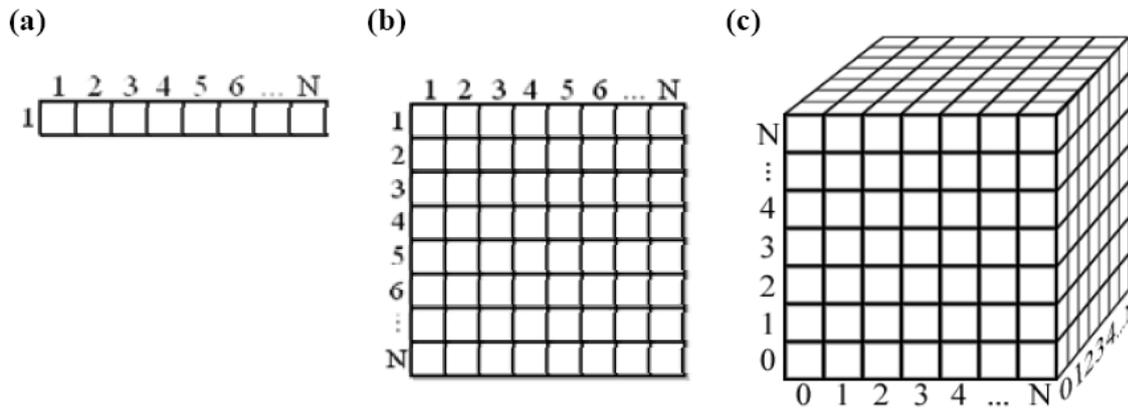


Figura 12 – Dimensão da rede, (a) rede unidimensional, (b) rede bidimensional e (c) rede tridimensional. Cada célula receberá um atributo ou um estado característico.
Fonte: GAGLIARDI, 2006 .

2. A geometria da rede: Deve ser especificada a forma mais adequada que a rede deve possuir.

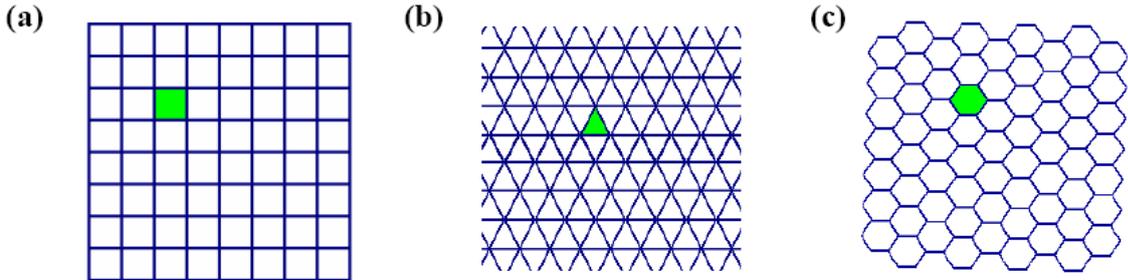


Figura 13 - Exemplos de Geometrias de redes: a) Quadrada bidimensional, b) Triangular bidimensional, c) Hexagonal bidimensional.
Fonte: GAGLIARDI, 2006.

3. A vizinhança: Antes de começar a decisão de qual será o próximo estado, parte importante para a dinâmica, a célula começa a interrogar seus vizinhos sobre seu presente estado. Para qualquer célula de uma rede, há uma vizinhança que é formada por um conjunto de células que pode ou não afetar seu estado e que pode ser definida a partir da dimensão do autômato e a geometria de suas ligações. Os dois critérios mais frequentemente utilizados para uma rede bidimensional são a vizinhança de Von Neumann e a vizinhança de Moore. (FU, 2002; GAGLIARDI, 2006)

A figura 17, abaixo, ilustra os dois tipos de vizinhança mais conhecidos, sendo que foi a vizinhança de Moore a usada em nossas simulações. Na figura 17a tem-se a representação esquemática da vizinhança de Von Neumann, onde são consideradas como vizinhas, as células que compartilhem as arestas de determinado indivíduo, o que no caso da rede quadrada, ilustrada

na figura, são somados quatro vizinhos. A figura 17b mostra esquematicamente uma vizinhança de Moore para uma rede quadrada.



Figura 14 - Vizinhanças: a) Vizinhança de MOORE e b) Vizinhança de Von Neumann
Fonte: GAGLIARDI, 2004.

Através da figura abaixo, rede quadrada de $N = 5 \times 5$ indivíduos, é possível verificar que a vizinhança de Moore (b) conseguiu ocupar em apenas três passos de tempo toda a rede, o que não ocorre com a vizinhança de Von Neumann (a), leva cinco passos de tempo para percorrer a rede.

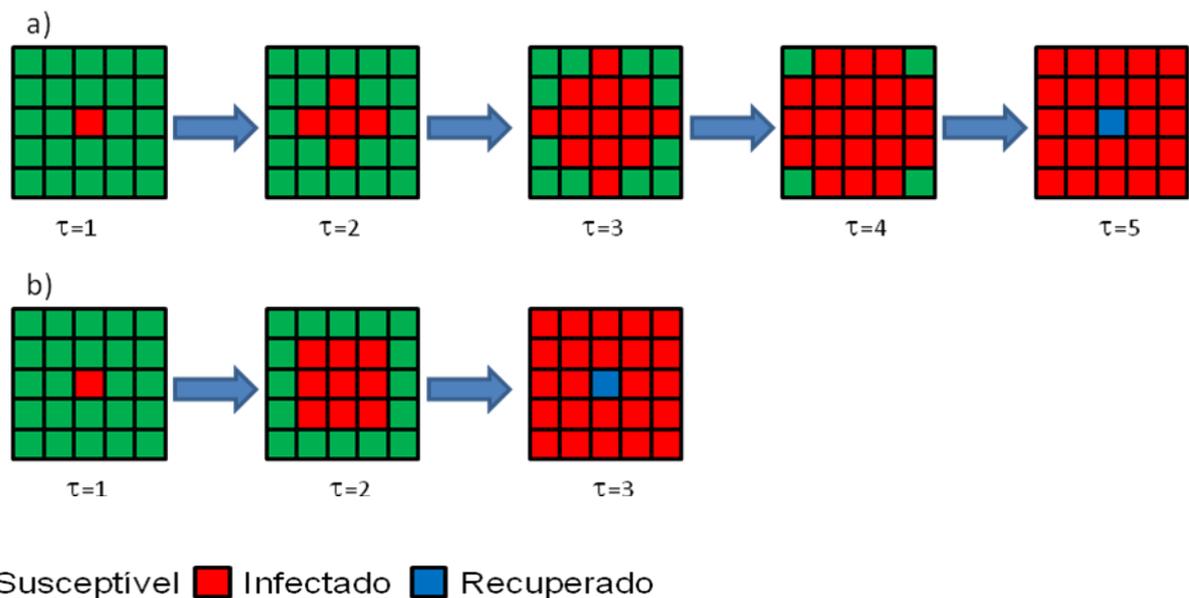


Figura 15 - Espalhamento de uma epidemia adotando regras determinísticas para: a) vizinhança de MOORE e b) Vizinhança de Von-Neumann.
Fonte: GAGLIARDI, 2004.

4. As condições de contorno: Como o tamanho da rede deve ser finito, uma célula quando se encontra na borda do autômato pode encontrar problemas para saber quem é e onde estão seus vizinhos, isso podendo representar uma porcentagem muito grande da população quando essa for amortizada. Por exemplo, considerando uma rede de 10×10 células, 40% dessas se encontram nas bordas. Desse modo, surge a necessidade de se estabelecer condições de contorno neste autômato, que possam ser periódicas, reflexivas ou fixas. As condições periódicas de contorno

são muito utilizadas, por proporcionarem uma situação equivalente a de simulações com redes infinitas. Na figura 19 é apresentado um desenho esquemático da aplicação das condições de contorno em uma rede unidimensional figura 18a, gerando uma fita circular e em uma rede bidimensional figura 18b uma forma toroidal, conhecida como tórus (GAGLIARDI, 2004; GAGLIARDI, 2006).

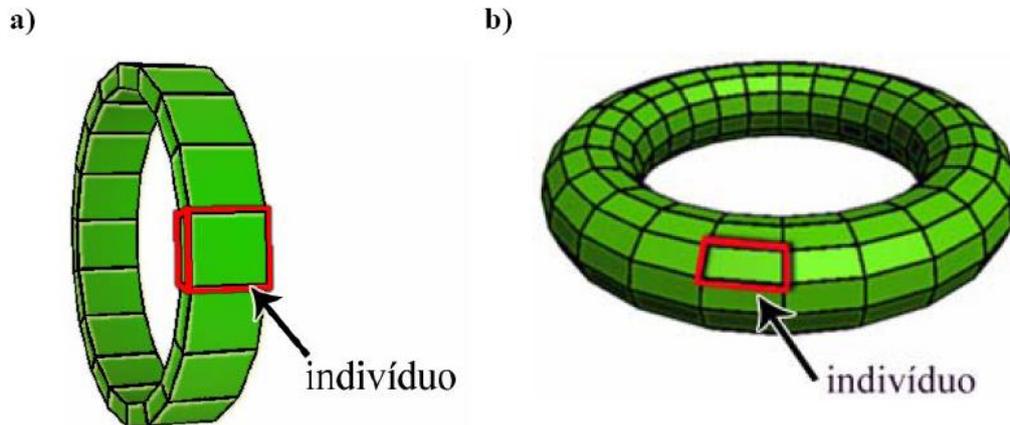


Figura 16 - Condições de contorno: a) unidimensional; e b) bidimensional.

Fonte: GAGLIARDI, 2004.

Ao final observa-se que ao aplicar as condições de contorno, a vizinhança no final da rede foi colocada em contato.

5. Os estados do autômato celular e as regras de transição

O número de estados dentro do sistema determina a situação em que a célula pode assumir é delineado por um número discreto e finito de estados, cada qual definido por um número ou propriedade, conforme necessário. As regras de transição no autômato são as que determinam a passagem da célula de um estado para outro.

Essas transições dependem essencialmente do estado atual desta célula e também dos estados em que seus vizinhos se encontram. Para este tipo de rede as regras podem ser: determinísticas, quando há a dependência quanto à determinação do sistema (a partir da vizinhança); totalísticas, quando estas regras não estão sujeitas a configuração das células vizinhas (dependem somente do número de vizinhos em um estado específico) e regras probabilísticas, onde não existe uma forma específica para cada formatação de indivíduos em sua

proximidade, com isso possibilitando vários resultados acompanhados por uma probabilidade (GAGLIARDI, 2004).

Para uma abordagem do tipo SEIR baseada em autômatos celulares com transições probabilísticas, por exemplo, seriam utilizados quatro estados: *susceptível* (o indivíduo pode ficar infectado), *exposto* (possui o patógeno, mas não está ativo) *infectado* (o transmissor da doença na população, ou agente infeccioso) e *recuperado* (ou imune), de maneira que a probabilidade de qualquer susceptível tornar-se infectado é modelada como a superposição desses dois tipos de interações por meio da equação 1 e 2 (ANDERSON et al, 1991).

Quando um indivíduo se encontra susceptível, sua variável contadora permanece como até que o mesmo seja probabilisticamente infectado (ficando exposto para os modelos SEIR e SEIRS, porém não infeccioso) a partir dos dois tipos de contatos já discutidos anteriormente, começando assim a contagem de tempo, do intervalo de tempo $0 < tempo \leq \tau_E$ (nos modelos SEIR e SEIRS) para o intervalo $\tau_E < tempo \leq \tau_E + \tau_I$ (infectado) até que se atinja o intervalo $\tau_E + \tau_I < tempo \leq \tau_E + \tau_I + \tau_R$. (recuperado) ou $tempo = t_0 = \tau_E + \tau_I + \tau_R + 1$.

As regras de transição adotadas aqui para cada indivíduo em particular podem ser esquematizadas pelo seguinte autômato finito, onde P_S é a probabilidade de transição do estado susceptível para o exposto:

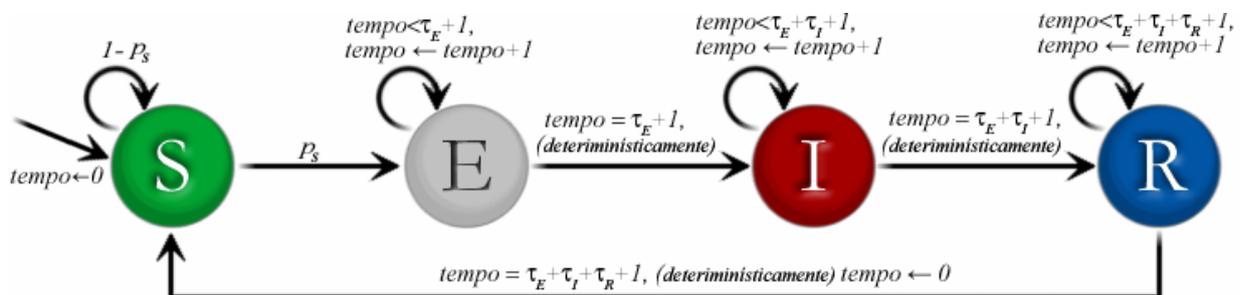


Figura 17 - Transições referentes ao modelo SEIRS discreto modeladas pelo autômato celular com uma componente global e uma local. Conseqüentemente, sua evolução no tempo é devida a atualização da rede a cada passo de tempo. No caso do modelo SEIR, as mesmas transições são seguidas exceto a que ocorre dos recuperados para os susceptíveis.

Fonte: GAGLIARDI, 2004.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. O modelo

Na disseminação de uma epidemia pode ser considerado um conjunto de estados, tais como: *susceptível* (esperando para se infectar), *latente* (infectado, mas com a bactéria sob controle), *infectado* (bactéria ativa, transmite a doença), *recuperado* (imune a doença). Para cada tipo de doença ou para cada agente específico, existe um caminho que deve ser percorrido pela infecção. O estudo se volta para a patologia ocasionada pelo **mycobacterium tuberculosis**, onde os estados da infecção são descritos pelo modelo SEIRS, onde a fase final, à volta ao estado susceptível ocorre quando há uma imunidade passageira devido a problemas de saúde do hospedeiro (PATERSON et al., 2000).

As tarefas aqui descritas fizeram parte de um conjunto das linhas de comando que deram vida a um sistema computacional que, teve o intuito de viabilizar uma maneira de estudo e futura análise da TB. Através de simulações controladas da doença em ambiente similar ao real, estudou-se a eficácia de algumas formas, tratamento, métodos contraceptivos, monitoramento, controle da tuberculose e principalmente a vacina em 3 faixas etárias. Na prima idade que varia do nascimento até os 20 anos, dos 20 aos 50 e acima de 50. Desenhou-se um algoritmo capaz de estudar a disseminação da tuberculose no ambiente computacional citado acima, utilizando um modelo de autômatos celulares probabilísticos, projetados para explorar o comportamento espacial e temporal de uma população heterogênea (EUBANK et al., 2004).

No autômato, cada indivíduo ou célula é livre para percorrer os caminhos da rede, de um vértice a outro. A modelagem computacional da disseminação da TB foi baseada em regras de transição, que mimetizaram os tipos de interações locais e ou globais que podem existir entre os indivíduos dessa população, bem como a sua mobilidade (e/ou agregação) (BLOWER, 1996; PESSOA et al., 2004). A escolha do autômato celular para o este projeto se deve ao fato de ser um modelo probabilístico, com características discretas no tempo e espaço, o que melhora na visualização, modelagem das transições dos estados da doença uma vez que em caráter individual se torna possível a modelagem em ambientes finitos de qualquer tamanho. Cada célula da rede representa um único indivíduo, estando esse, inserido na rede, na posição (i,j) , e cada sujeito da rede recebe a determinação do seu estado inicial (GLAGLIARDI, 2006).

A principal característica ou habilidade do modelo utilizado é a capacidade de se desenvolver localmente, uma vez que a tuberculose necessariamente transmite o bacilo através

de contato direto e prolongado e, um cuidado a ser tomado é: a TB é uma doença de desenvolvimento lento, podendo se manifestar de meses a anos após o primeiro contato. Por esse motivo e embora rara a transmissão global existe, onde a probabilidade de um indivíduo se infectar, é dada pela equação:

$\text{ProbGlobal} = r \cdot (\text{TS_Total} + \text{TR_Total}) / N$; onde $0 \leq \rho \leq 1$ (3): Equação que representa a probabilidade global de transmissão, onde TS são os infectados susceptíveis e o TS são os infectados resistentes.

Para a influência das pessoas ao redor do indivíduo infectado, espalhamento local (ProbLocal), a probabilidade do indivíduo se infectar se dá através da equação:

- $\text{ProbLocal} = 1.0 - (\text{ProbTipoS} + \text{ProbTipoR} - \text{ProbTipoS} \cdot \text{ProbTipoR})$. Onde a $\text{ProbTipoS} = 1.0 - \text{pow}(1.0 - \text{IS}, \text{CountTS})$; $\text{ProbTipoR} = 1.0 - \text{pow}(1.0 - \text{LambdaR}, (\text{double})\text{CountTR})$. O modelo utilizado para descrever o comportamento do indivíduo com sua vizinhança, foi o modelo de Moore, onde uma pessoa é capaz de entrar em contato com todos na sua redondeza, com a probabilidade de infecção dada pela equação 2 (BLOWER, 1998).

Para esse modelo, a dinâmica para a população de indivíduos é governada através das regras de interação abaixo descritas:

- Todo indivíduo susceptível pode tornar-se infectado a partir de uma probabilidade $\square S$, definida pela equação 2.
- Após a infecção os indivíduos tornam-se expostos, podendo permanecer nesse estado ou após um período τ , deterministicamente, se tornar infectado.
- Uma vez infectado os indivíduos podem se tornar recuperados após um período de tempo τ , ou continuar doente até a morte; a partir da recuperação eles não mais participam do espalhamento da cadeia doença-pessoa durante o período de imunidade (GAGLIARDI, 2006).

Os Autômatos Celulares (AC) são descritos como sistemas matemáticos discretos nas variáveis dinâmicas, no tempo e espaço, cuja sua evolução consiste em regras simples. Os AC são constituídos por simples integrações as quais interagem entre si (uma célula muda a conduta da outra) e, uma vez que a regra evolui dinamicamente, surgem procedimentos complexos provenientes dessas recíprocas influências, uma característica importante dos sistemas complexos (SILVA, HS, 2003). Sua principal característica é utilizar componentes que interajam localmente de forma não linear, utilizados, sobretudo sistemas vivos (GREMONINI, L., 2008).

O método dos Autômatos Celulares difundiu-se devido a sua capacidade de gerar simulações, previsões, simplicidade na aplicação e seus resultados não conseguidos, utilizando outros métodos que envolvem equações matemáticas, como por exemplo, as equações diferenciais (AGUIAR, MS., 2002; MAROTTA, SM., 2005; TOYAMA, MC et al, 2006).

A escolha do autômato foi devido a sua capacidade de individualização e sua característica discreta onde é possível simular o indivíduo, sem precisar tratar somente da população como um todo, o que ocorre nas equações diferenciais, como visto acima.

Por fim, o algoritmo desenvolvido utilizou-se do sistema operacional Linux para rodar as simulações, mais precisamente o OpenSuse. Dentro do Suse, foi instalado e utilizado o emacs como editor dos textos de programação. Para que pudesse rodar a simulação e plotá-la foi necessário instalar as bibliotecas tais como: o gnuplot, gv e ps que são postscripts utilizados para visualização dos gráficos. Dentro do ambiente de comandos do Suse e com todas essas ferramentas instaladas pode-se criar as simulações que estão presentes neste trabalho.

No desenvolvimento desta pesquisa foram cumpridas todas as exigências éticas prescritas pela Resolução CNS-196/96 e suas complementares. Toda a equipe de pesquisadores esteve ciente e fez cumprir os conteúdos dessa portaria. Vale ressaltar que a metodologia proposta não envolveu experimentação em seres humanos, nem teve foco em grupos especiais.

5. RESULTADOS

5.1. Descrição dos resultados

O modelo apresentado nas figuras 18-26 foi amplamente simulado e analisado, seus resultados foram avaliados e se mostraram relevantes e satisfatórios, o que comprovou a eficácia do modelo. As simulações representadas demonstraram o comportamento da TB no tempo quando submetida a intervenções. Foram estudados os parâmetros que controlam a disseminação do bacilo. A partir disso foi possível executar simulações com aplicações de recursos terapêuticos, vacina e quimioprofilaxia, utilizando os coeficientes achados na literatura o que fez o modelo mais seguro e eficiente, por trabalhar com dados reais da doença.

A vacina BCG foi estudada em diferentes níveis de eficácia, de 0%, 35%, 65%, 85%, com uma percentagem de vacinados de 90%, em diferentes anos da simulação e com ou sem o uso do tratamento. Nas simulações realizadas pôde-se perceber que apesar de a vacinação ser muito importante para a prevenção da TB, ela não é capaz de afastar a doença, deixando-a em um estado endêmico, apenas com um número menor de indivíduos infectados.

A figura 18 representa um estudo sobre a eficácia da vacina BCG para uma população de 100 mil indivíduos, em um espaço de tempo de 100 anos. A população estudada foi vacinada no primeiro ano, utilizando-se eficácias da BCG de 35, 65 e 85%. De acordo com as simulações, apesar de ter havido uma queda na densidade de indivíduos infectados, percebe-se que a tendência da doença continua igual. Assim é que, o aumento da eficácia não mostrou uma melhora linear no que diz respeito à quantidade de indivíduos infectados restantes, observando-se um aumento de 35 para 65%, menos significativo do que o de 65% para 85%. Com isso é possível antever que a vacina não é capaz de erradicar ou reverter à tendência da TB. As figuras 18 a 26 respondem à chamada do objetivo específico 1, onde busca analisar o comportamento da tuberculose no tempo. Em especial a figura 18 se reporta ao objetivo específico 4, que representa o que aconteceria com a população quando recebe vacinas de diferentes eficácias, focando somente na prima idade, onde se obtêm o melhor resultado vacinal e melhor memória imunológica. No Anexo 1, onde se encontram os códigos fonte do programa, para que a figura 19 seja visualizada é necessária a junção dos códigos encontrados nas figuras 1a – 5a.

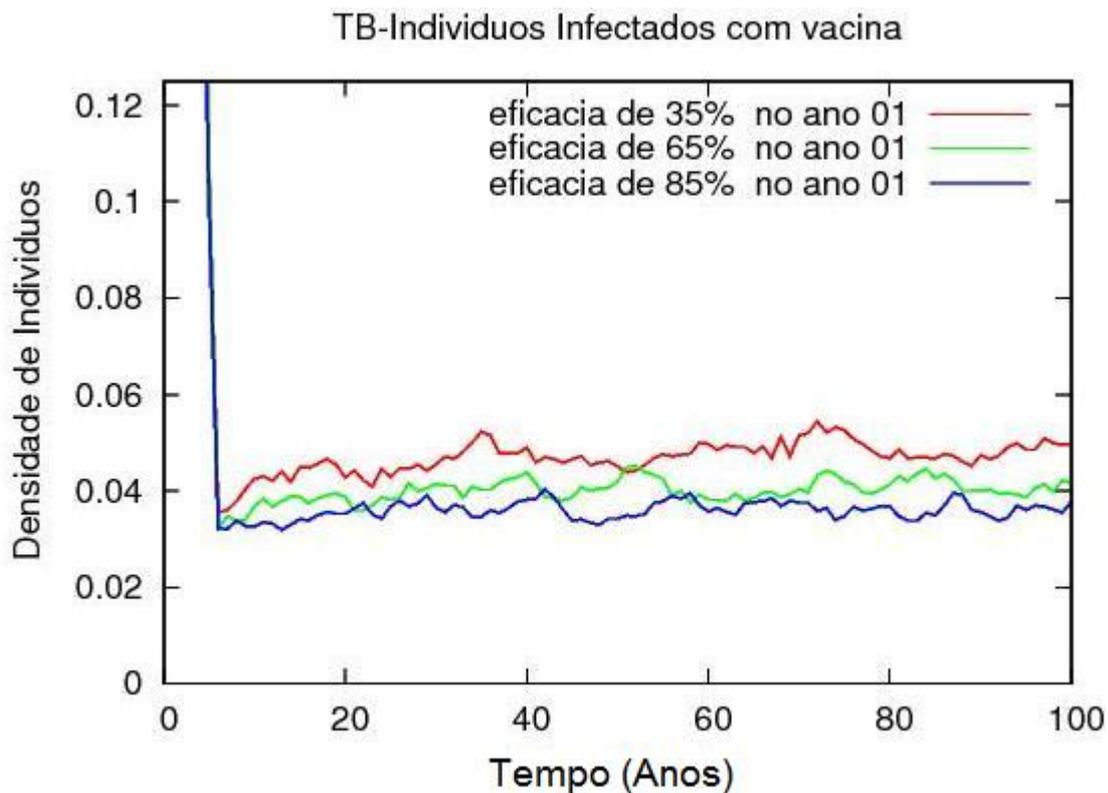


Figura 18 - Evolução da tuberculose no tempo; a figura mostra a diferença entre as diferentes eficácias (35%, 65% e 85%).

Na Figura 19 foi realizado estudo da tendência da tuberculose no tempo, sem a inserção de medidas contraceptivas, esta figura responde bem ao objetivo específico número 1. O resultado mostrado é o esperado, ou seja, o agravo tuberculose apesar de sofrer pequenos picos e vales se mantém estável em sua forma endêmica, sendo possível perceber que a densidade de indivíduos é relativamente maior do que a encontrada na menor eficácia mostrada na figura 20, tornando-se esse fator, perigoso para o surgimento de um surto epidêmico. A figura 20 esta atrelada aos códigos nos anexos, pela figura 1^a.

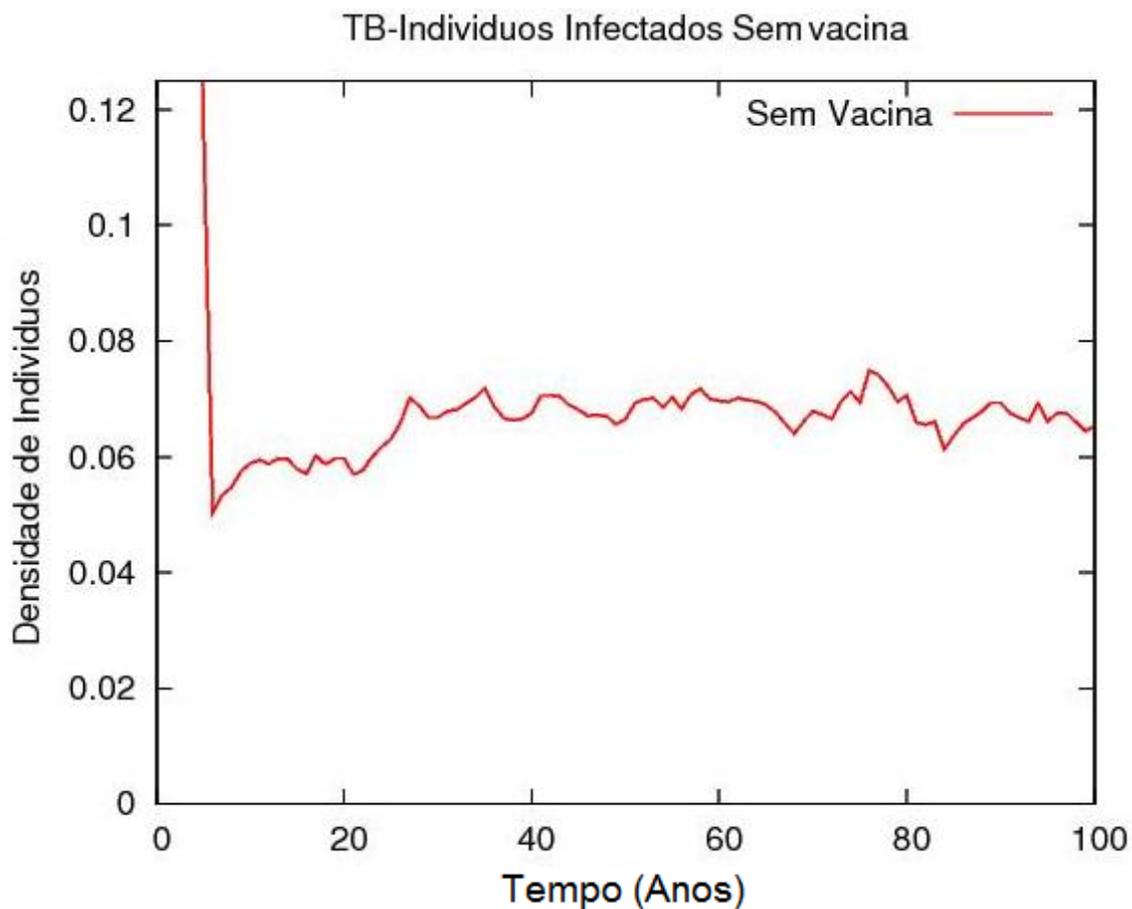


Figura 19 - Evolução da tuberculose no tempo sem nenhuma intervenção.

A figura 20 representa simulações feitas utilizando-se a vacina com 35% de eficácia, vacinando os indivíduos no ano 1, 10, 20, 40 e 80. O primeiro ano foi escolhido, uma vez que se encontra nele a maior taxa de recuperação com a utilização da vacina, sendo o ano oitenta escolhido, por ser um ano de perigo para a disseminação da doença. Na figura citada (25) percebe-se uma grande diferença na tendência entre a vacina no primeiro e no ano octogésimo. Contudo foi possível ver que não houve mudança na tendência da doença tuberculose e a vacina não foi capaz de diminuir os indivíduos infectados a ponto de se classificar a infecção como extinta. A figura 20 responde ao objetivo específico 2, que busca fixar uma eficácia da BCG e estudar seu comportamento variando a idade.

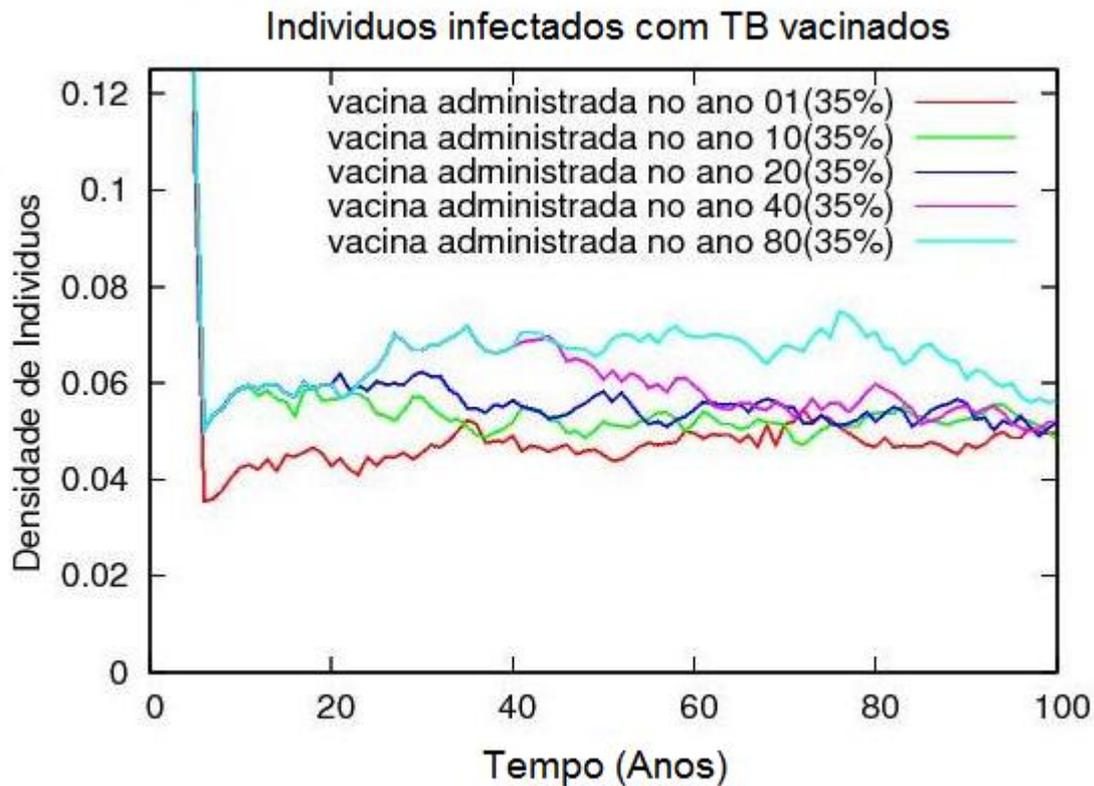


Figura 20 - Evolução da tuberculose no tempo, a figura mostra a evolução da tuberculose com vacina administrada no 1º, 10º, 20º, 40º e 80º ano, com uma eficácia de 35%.

A figura 21 mostra que continuando a administrar a vacina no ano 1, 10, 20, 40 e 80, e, aumentando-se para 65% a eficácia, percebe-se uma maior variação nos anos intermediários, de 10 à 40, porém como já visto na figura anterior (20) não houve mudança na tendência da doença tuberculose e a vacina não foi capaz de diminuir os indivíduos infectados a ponto de tratar a infecção como extinta. A figura 21 e 22 assim como a figura 20, busca responder as especificações dos objetivos específicos 1 e 2.

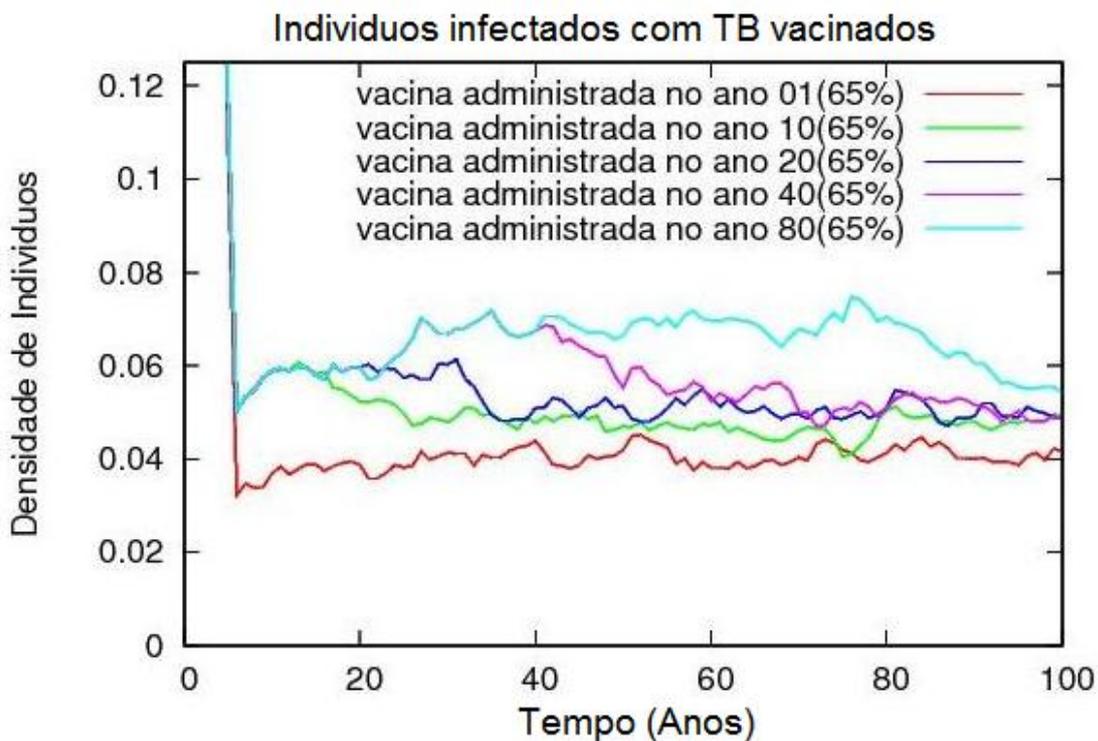


Figura 21 - Evolução da tuberculose no tempo, a figura mostra a evolução da tuberculose com vacina administrada no 1º, 10º, 20º, 40º e 80º ano, com uma eficácia de 65%.

A figura 22 mostra que continuando a administrar a vacina no ano 1, 10, 20, 40 e 80 e aumentando para 85% a eficácia, não só houve uma maior variação nos anos intermediários, de 10 à 40, como se verificou uma diminuição no número de indivíduos infectados no ano 1 e 80, evidenciando a importância de uma vacina bem aplicada e com uma cepa eficaz. Todavia não foi possível observar uma mudança na tendência da tuberculose, assim como aconteceu para as eficácias anteriormente descritas.

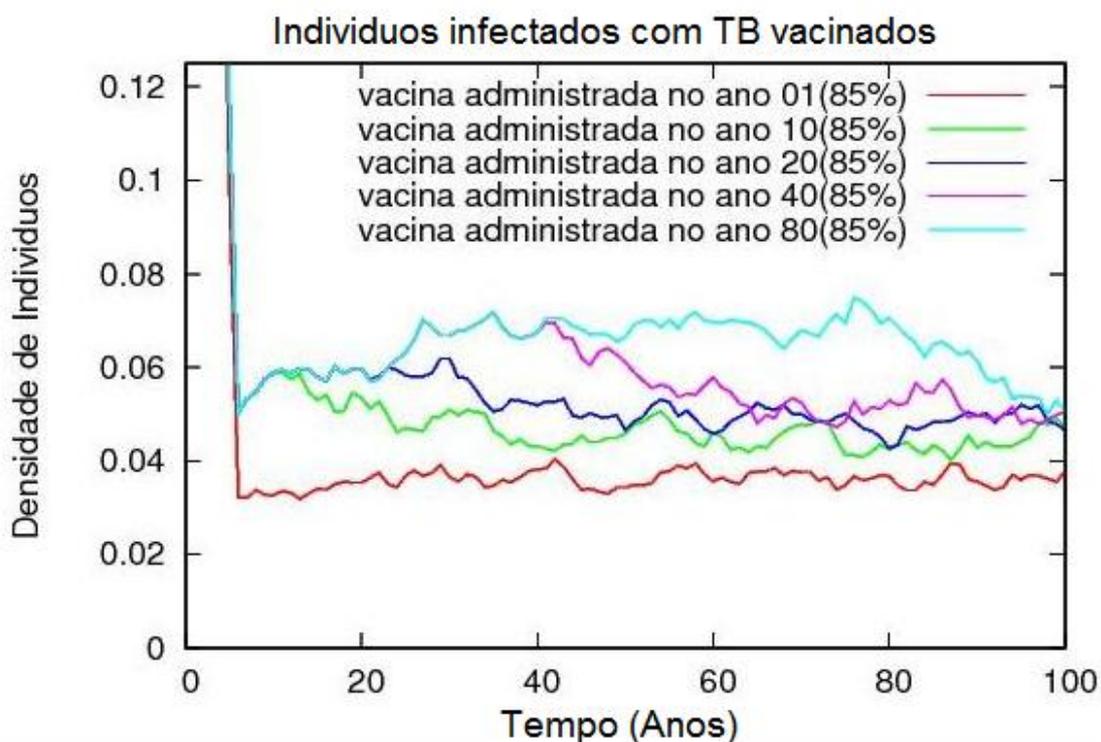


Figura 22 - Evolução da tuberculose no tempo, a figura mostra a evolução da tuberculose com vacina administrada no 1º, 10º, 20º, 40º e 80º ano, com uma eficácia de 85%.

Haja vista todo descrito anteriormente, conclui-se que, a vacina por si só, não é capaz de prevenir ou erradicar a tuberculose; dessa forma, a partir da figura 23, foi adicionado o tratamento nas simulações. O tratamento implementado na figura 25, utilizou como base o ano base 5, no qual foram feitas simulações para a vacina em algum instante entre 0 e 5 anos, com alguns abandonos do tratamento. Quando utilizada num ano qualquer a partir do ano 5 esse mostrou a pior taxa de melhora com ou sem vacina. Quando aplicada no ano 5 para 80% da população e com eficiência, ou seja o tratamento foi levado do início ao fim e com uma eficácia de 85% e estando a vacina com eficácia de 85% também, percebeu-se que, para o tratamento antes dos 5 anos realizado com e sem vacina a diferença não foi significativa; no entanto para os 5 anos foi clara a diferença usando ou não a vacina. A única forma de acabar com o bacilo segundo as projeções, ocorreria então, em decorrência de um tratamento bem feito e totalmente concluído, com a extinção da doença no ano 5. As figuras 23, 24, 25 e 25 respondem aos objetivos específicos 1 e 3, que permeiam o estudo da tuberculose no tempo e agora além da vacina foi adicionado o tratamento.

TB - Indivíduos Infectados com e sem vacina e tratamento

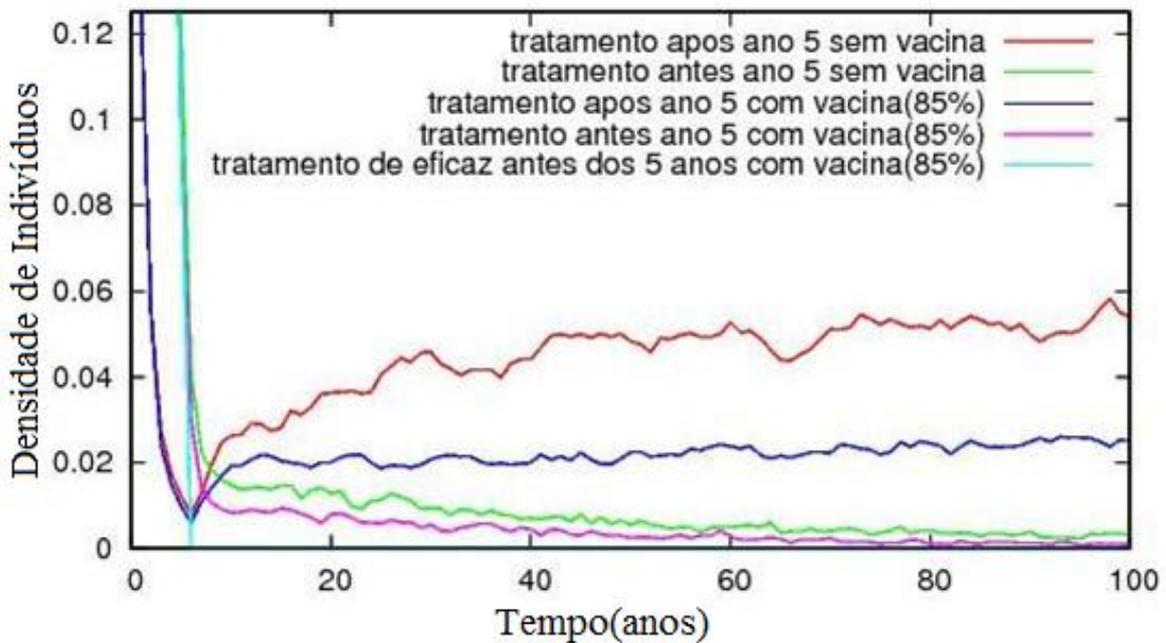


Figure 23 - Evolução da tuberculose no tempo, a figura mostra a evolução da tuberculose com vacina administrada no 1º ano, com uma eficácia de 85% e com tratamento sendo feito antes e após o 5º ano e com o tratamento sendo feito com eficácia para todos os tratados (100% de cura).

O processo utilizado para esta figura foi o mesmo da figura 24, a não ser pela mudança do ano base, que neste caso foi o 10. Fazendo-se isso, pôde-se perceber que a tendência assemelhou-se ao ano 5, tendo apenas uma pequena variação nas simulações depois do ano 10 com e sem vacina e, que houve uma queda brusca para 0 no ano 10 quando o tratamento foi feito por completo .

TB - Indivíduos Infectados com e sem vacina e tratamento

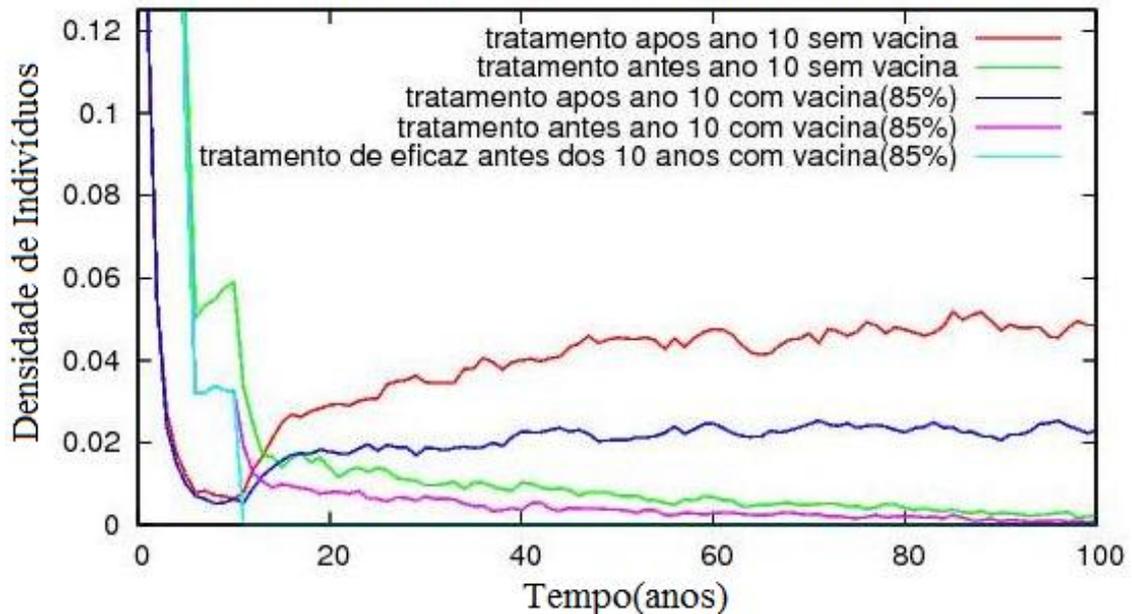


Figura 24 - Evolução da tuberculose no tempo, a figura mostra a evolução da tuberculose com vacina administrada no 1º ano, com uma eficácia de 85% e com tratamento sendo feito antes e após o 10º ano e com o tratamento sendo feito com eficácia para todos os tratados (100% de cura).

A figura 25 utilizou os mesmos coeficientes da figura 24, diferindo na mudança do ano base, que neste caso foi o ano 20. Com isso pode-se perceber que a tendência ficou igual á apresentada no ano 5, tendo havido apenas uma pequena variação nas simulações depois do ano 20 com e sem vacina e, uma queda brusca a 0 no ano 20 quando o tratamento foi feito por completo. O tratamento além de utilizar a figura 1a, utiliza a figura 6ª que trata do tratamento com quimioterápicos.

TB - Indivíduos Infectados com e sem vacina e tratamento

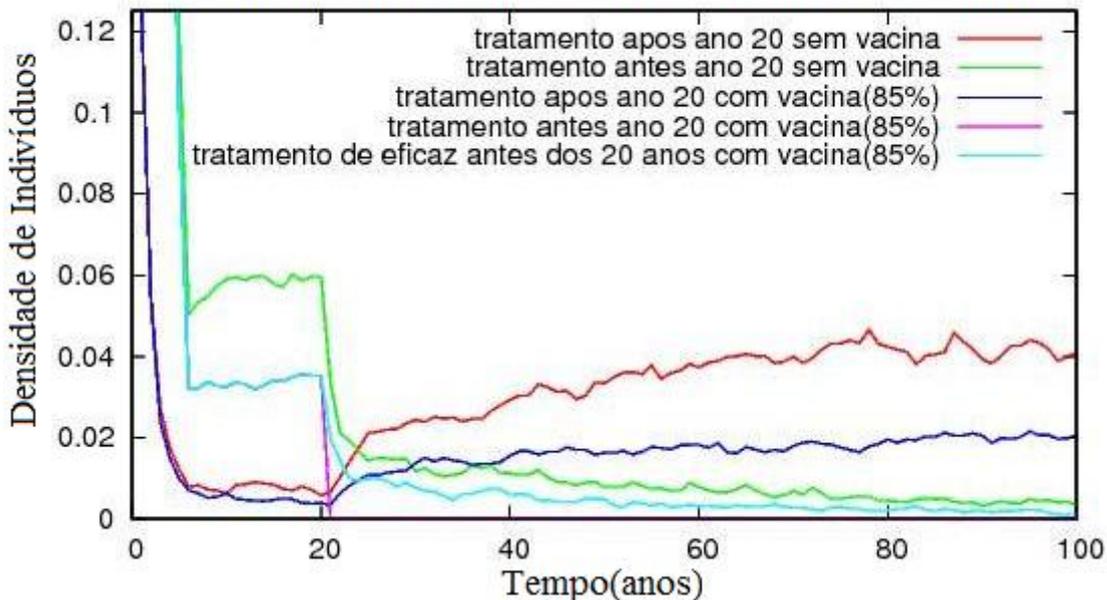


Figura 25 - Evolução da tuberculose no tempo, a figura mostra a evolução da tuberculose com vacina administrada no 1º ano, com uma eficácia de 85% e com tratamento sendo feito antes e após o 20º ano e com o tratamento sendo feito com eficácia para todos os tratados (100% de cura).

O processo utilizado para esta figura foi o mesmo da figura 26, a não ser pela mudança do ano base, que neste caso foi o 50. A tendência assemelhou-se ao ano 5, tendo ocorrido apenas uma pequena variação nas simulações depois do ano 50 com e sem vacina e, houve uma queda brusca, a 0 no ano 50 quanto o tratamento foi feito por completo. Percebe-se em todas as simulações, com o passar do tempo, que quanto mais retardado é o tratamento e a aplicação da vacina, menores são as chances de se conseguir um tratamento eficiente, aumentando assim as chances da doença se desenvolver em sua forma grave com possibilidade de morte.

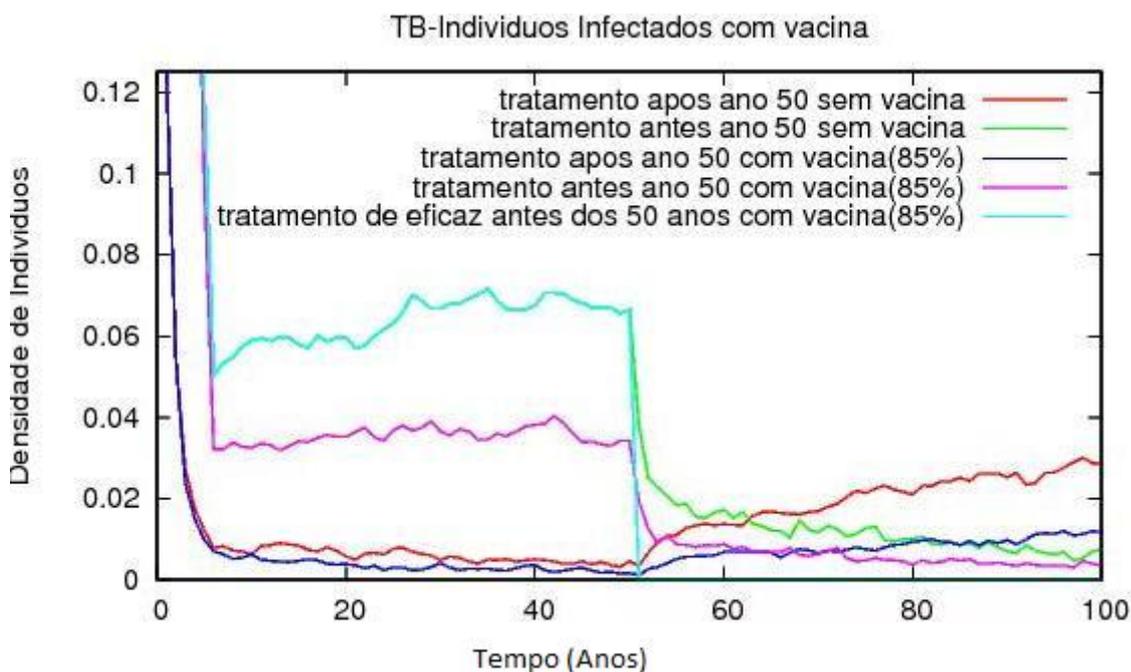


Figura 26 - Evolução da tuberculose no tempo, a figura mostra a evolução da tuberculose com vacina administrada no 1º ano, com uma eficácia de 85% e com tratamento sendo feito antes e após o 50º ano e com o tratamento sendo feito com eficácia para todos os tratados (100% de cura).

Quando foi utilizado o tratamento na simulação, foi fixada a eficácia da vacina como sendo 85%, visto que esta é a média das eficácias obtidas na literatura (BARRETO et al., 2006). As variáveis $\Phi = 0.5$ e $\Sigma = 0.1$, mostram as taxas de tratamentos nos países subdesenvolvidos.

O tratamento, feito com imprecisão, mesmo com uma grande parcela da população doente tratada, não só não é capaz de exterminar a doença como pode permitir o desenvolvimento da tuberculose resistente. Quando o tratamento é eficaz, no entanto, e aplicado num exato ano e com uma eficácia do tratamento entre 60% e 70% da população percebe-se que a doença acaba quase instantaneamente, visto que feito isso, a doença não tem mais combustível para se proliferar, indo a zero. Ainda que o tratamento utilizado não tenha sido muito eficaz e nem tenha sido tratada a totalidade da população, por ter sido realizado de maneira correta, foi capaz de gerar resultados muito bons.

6. DISCUSSÃO

Através de sucessivas simulações, utilizando-se diferentes eficácias da vacina, vacinando-se em diferentes idades e por fim relacionando esses aspectos com o tratamento, pode-se verificar que a eficácia vacinal apesar de influir pouco no desempenho da doença, é capaz de diminuir sua força de infecção, uma vez que um indivíduo vacinado tem diminuída a chance de se infectar.

A figura 18 trata das diferentes porcentagens de eficácia da vacina para a idade prima, idade essa onde se encontra a melhor resposta imunológica á mesma. De acordo com o estudo de ANDERSEN, a vacinação do recém nascido, que em nosso sistema representa o ano 1, é onde se observa a maior relação idade e eficácia da vacina (ANDERSEN, 2007). Visto isso foi fixada a idade no ano 1 e variando-se a eficácia, percebeu-se que somente com a variação da eficácia da vacina não se obteve uma melhora significativa para o espalhamento da doença, se fazendo necessário um tratamento para quebrar o ciclo da doença.

O achado está de acordo com o estudo realizado por ANDERSEN (2005), que questiona a real eficácia da vacina, mostrando também que o desempenho protetor da BCG decai com os anos chegando a proteger por um tempo máximo de 10 – 20 anos. Ao tratar das eficácias da vacina no gráfico 18, explorou-se a mesma entre 35 e 85%, uma vez que existem relatos na literatura que sugerem uma eficácia para BCG de 0 à 80% (PEREIRA et al., 2007). BARRETO (2006), relata que o poder de ação da vacina BCG varia de 0 à 86%, essa variação pode ser causada pelas características do indivíduo, seu habitat, a cepa do bacilo, entre outros, o que reafirma a controvérsia sobre sua acurácia, o que vai de encontro com os achados na pesquisa. (SUGAWARA et al, 2009).

Em relação á cobertura vacinal, neste trabalho foi utilizada uma cobertura de 90% nos indivíduos vacinados, esse número variando de acordo com o ambiente, município e com o passar dos anos. MIRANDA et al (1995) sugeriram que a cobertura vacinal da BCG variaria de 79 a 85%; MORAES et al (2003), relatam que a cobertura da BCG na região metropolitana de São Paulo chega a 97.8%.

YOUNG et al (2008) colocam que associada á essa eficácia existe a capacidade do próprio organismo de rejeitar a doença sem a necessidade de qualquer intervenção, uma vez que

somente 10% da doença se manifesta na sua forma ativa. Nesse mesmo estudo foi colocado em questão a real eficácia da vacina contra a tuberculose pulmonar.

O estudo de BIERRENBACHI, et al. (2007) se mostra de acordo com os achados desse trabalho, uma vez que ao se simular aplicar a vacina foi verificada uma diminuição da frequência de casos da tuberculose nos primeiros anos da simulação, porém a partir de um certo tempo a doença volta a crescer e, caso não seja adequadamente tratada, acaba estabilizando e se tornando endêmica, porém, com um alto índice de pessoas infectadas, o que representa um risco importante para o seu ressurgimento e provável desenvolvimento de um surto epidêmico.

RUFINO (1977) relata que a eficácia da BCG de pelo menos 55,5%, já seria suficiente para manter a relação economia – gasto, proposta pela mesma; de acordo com esse estudo, a vacina não seria capaz de substituir o tratamento, nem mesmo se tivesse uma eficácia de 100%. Estudos na literatura constataam que a eficácia da BCG varia de 50% à 87% (BARRETO, et al.,2006; SHEN, et al., 2008).

VASCONCELOS et al. (2009) descrevem sobre a ineficácia da BCG para a prevenção da TB pulmonar, o que está de acordo com os achados deste estudo. O autor relata que está em processo de desenvolvimento, uma vacina contra tuberculose que contará com o M. tuberculosis e terá um efeito eficaz contra a tuberculose, o que seria um grande passo para seu controle.

É possível ver nos resultados, que na primeira fase da tuberculose, o uso da vacina mostra um declínio importante da doença, declínio esse já constatado por ALMEIDA (1990) em estudo que comparou a mortalidade por tuberculose em menores de 1 ano antes e depois da vacina, evidenciando que houve uma regressão de 7,9 vezes depois da vacina. Isso mostra a proteção que é conferida pela vacina na primeira fase da vida.

FU (2002) mostra que existem evidências históricas de que em uma população onde indivíduos percorrem uma rede, seja uma cidade ou um país, existe uma grande chance de que uma infecção após um surto se torne endêmica. Os achados desse estudo corroboram esta afirmação, visto que a tuberculose tende sempre a ficar no estado endêmico, conforme declara o modelo proposto.

A figura 19 mostra a característica endêmica da tuberculose, mantida ao longo de sua existência, e também que a tendência natural da tuberculose, com o passar do tempo se mostra em média linear, isso mostra não ter havido grandes alterações em sua característica epidemiológica, contudo, no momento em que ocorra algum advento externo adverso que venha a fortalecer o **Micobacterium Tuberculosis** (ANDERSEN, 2007). A doença se manifesta com tendência endêmica em muitos países, com maior incidência em países em desenvolvimento,

como é o caso do Brasil, e afeta de 10% a 15% de pacientes imunocompetentes e 50% a 70% de indivíduos com síndrome da imunodeficiência adquirida (RIQUELME, 2006).

A figura 19 revela que o **Micobacterium Tuberculosis** ao seguir sua tendência natural, se estabiliza por retroalimentação, fatores genéticos e ou ambientais. É necessário que haja um longo tempo de contato com a bactéria, de uma taxa de virulência alta, mais as condições hostis de vida, isso dificultando a sua transmissão e proliferação, dando ao corpo humano condições de promover o primeiro combate á doença (PENNA, 1988).

A TB é um caso de agravo em que o próprio meio ambiente proporciona ao ser humano uma vacina natural, caso não esteja caracterizada a presença de alguma condição adversa, como no caso do HIV que potencializa o risco do desenvolvimento da TB ativa (KERR-PONTES, et al.,1997). GLYNNA (1997) e VASCONCELOS (2009) discorrem sobre como a Hanseníase e a SIDA, consideradas extremamente danosas ao ser humano, estão relacionadas diretamente com a tuberculose. Essas duas doenças se tornaram grandes responsáveis pelo aparecimento e ou ressurgimento da TB; já associação da BCG em pessoas com imunodepressão pode ser muito perigosa, o que confirma o obtido com esse trabalho onde somente as doenças depressoras do sistema imune são capazes de tirar a tendência endêmica da TB .

A figura 20 mostra a tendência da tuberculose no tempo para uma população vacinada no ano 1, 10, 20, 40 e 80, com uma eficácia de 35%. A escolha da eficácia da vacina para esse experimento deu-se por ser essa, uma percentagem baixa e por estar de acordo com a variação da eficácia (PEREIRA et al., 2007). Com a eficácia baixa percebe-se que a disseminação e estabilização não diferem muito em todas as idades.

Nos primeiros anos de vida percebeu-se uma maior eficácia da BCG, nas crianças de 0 a 5 anos, sendo essa, 84%. Tal fato justifica a escolha do primeiro ano de vida como o ano chave para o melhor aproveitamento da vacina e melhor proteção. A variação da eficácia da vacina sugere que há diferença de resposta, segundo a idade em uma população, sendo a maior eficácia obtida nos primeiros 5 anos de vida com uma proteção conferida de 85% a 87%.C

Com o passar dos anos, a eficácia da vacina começa a diminuir, o que leva á escolha do 10º ano para sua aplicação, uma vez que entre os 1 e 15 anos a queda é de 59%, comprovando assim o que foi observado nos resultados obtidos BARRETO et al. (2006). Nessa tendência a vacina aplicada no ano 20 e 40 apresenta uma degradação maior em seu efeito protetor, aliada com os maus costumes de vida de uma população jovem, como o álcool, drogas etc. Os casos de tuberculose aumentam nessa faixa etária. A partir dos 50 anos apesar da população mais velha se cuidar melhor, suas defesas imunológicas podem não ser mais tão eficazes e a eficácia cai em um índice bastante baixo, de maneira inversa ao aumento do coeficiente de mortalidade. GALESI

(1998) discorre sobre o crescimento dos óbitos em adultos jovens entre 20 e 49 anos, apresentando 59,7% dos óbitos nessa faixa etária e a diminuição dos óbitos para menores de 20 e maiores de 50 anos.

SHEN et al. (2008) mostram em seu estudo que não somente a vacina possui maior eficácia quanto mais jovem for o indivíduo, quanto a duração de seu efeito protetor é mais longa, como sugerido no modelo. A imunidade originada pela BCG diminui com o tempo, tendo sido essa hipótese evidenciada em estudo realizado por DOHERTY (2005), onde a diminuição continuada do efeito protetor conferido pela BCG compromete a capacidade da vacina de estimular a produção de anticorpos e criar uma memória imune.

As figuras 21 e 22 retratam o discutido acima, porém representando diferentes eficácias; o gráfico 4 apresenta uma eficácia de 65% nos anos 1-80, e o gráfico 5, uma eficácia de 85%, havendo uma diferença entre eles no que diz respeito à estabilização.

Todos os gráficos mostram, ao final da simulação, que a epidemia acontece, estando a diferença na quantidade de indivíduos infectados que permanecem no sistema. O aumento da eficácia associada à diminuição da idade, confirma a hipótese de que quanto antes acontecer a vacina, e se essa apresentar uma boa eficácia, é possível diminuir a capacidade do bacilo se transmitir na rede, pela diminuição da quantidade de indivíduos susceptíveis.

O tratamento é tido como a única forma que realmente pode remover a doença, contudo só se esse for bem feito, do início ao fim. JASMER et al. (2004), descrevem em seu artigo que, um tratamento bem feito, levado corretamente do início ao fim, representa uma capacidade de cura de mais de 97,5% e, ao comentarem sobre o problema do abandono do tratamento, relatam que isso torna a micobactéria mais resistente e mais difícil de tratar. VALLEJO (1994) chama a atenção para o fato que, se o tratamento for feito corretamente e seu início for precoce, a cura pode ocorrer em cerca de 6 meses, esse fato, explicando a queda abrupta mostrada na fig. 3.

As figuras 23, 24, 25 demonstram a tuberculose com e sem vacina, nas idades já mencionadas nesta discussão, porém com a adição de tratamento. Como foi visto, a BCG não é capaz de suprimir o bacilo, se fazendo necessário o tratamento, pois só com um tratamento eficaz é que a doença é eliminada (ANDERSEN, 2005). O gráfico 6 retrata o tratamento em indivíduos maiores, menores e iguais a 5 anos, isso é tendo o 5º ano como referência. Foi visto que dos 0-5 é onde se obtém os melhores resultados para medidas preventivas; foi utilizado nessa simulação um tratamento bem feito e um tratamento ineficaz, um tratamento que não foi concluído. O tratamento incompleto se revela, aparentemente, como um grande problema para saúde pública, uma vez que o bacilo se torna resistente às drogas (LIMA et al, 2001).

O tratamento colocado aos 5 anos pode ser chamado de um tratamento precoce, e por ser feito em crianças possui uma boa adesão, fazendo com que seja mais eficaz, mais rápido e seguro (LIMA et al, 2001; PERREIRA et al, 2007). O aumento da idade dificulta o tratamento com e sem vacina, mas com um tratamento bem feito, em qualquer idade a melhora efetiva acontece. A vacina é capaz de ajudar num tratamento mal feito, contudo há um crescimento de indivíduos infectados resistentes.

Em seu estudo KORIKO (2008) relata que no seu equilíbrio (endemia) a tuberculose pode sofrer alterações no seu estado dependendo das condições externas, tais como doenças associadas, diferenças climáticas, moradia em regiões inóspitas, e o nível sócio econômico da população. Esse dado vai ao encontro do que pode ser visto nos resultados obtidos neste trabalho, onde o sistema mostra que a partir do momento em que a tendência da doença se torna endêmica, ela só se altera com uma perturbação na rotina da doença.

7. CONCLUSÃO

O modelo proposto foi utilizado para a verificação e auxílio á tomada de decisão no que diz respeito á epidemiologia da tuberculose. Os resultados se mostraram satisfatórios e a partir deles é possível inferir que a BCG possui grande eficácia para populações de indivíduos entre as idades de 0 a 5 anos; após essa idade a eficácia da vacina decai; a vacina por si só não é capaz de influenciar a disseminação da tuberculose pulmonar; a forma como é feita hoje em dia, apresenta um efeito positivo, findando, porém, somente com as formas severas da tuberculose primária.

Uma vez que a vacina somente diminui a quantidade de indivíduos infectados na rede, o tratamento se faz necessário, devendo ser feito, no entanto, da maneira indicada ou seu resultado não se dará da maneira esperada. O tratamento mal feito poderá proporcionar conseqüências desastrosas ao tornar o bacilo multi-resistente.

O presente estudo, embora não tenha sido focado na tuberculose MDR, permite sugerir que em trabalhos futuros seja dada maior atenção a esse problema, e se mostra relevante, na medida em que contribui com dados coadjuvantes para uma discussão continuada que proporcionará um maior entendimento e uma visão diferenciada sobre os fatores (isolados ou combinados), responsáveis pelo aparecimento e manutenção da TB. Além disso, permitiu conhecer seu comportamento, evolução e tendências ao longo do tempo e mostrou que se a vacinação for feita nas idades de 0-5anos e, se o tratamento for feito com competência e assiduidade por pelo menos 80% da população de infectados é possível erradicá-la a TB do nosso meio.

8. ANEXOS

8.1. Programa utilizado para as simulações.

A figura 1a mostra o módulo principal do sistema, onde o programa gerencia todas as variáveis do sistema, os módulos e parâmetros necessários para o estudo da TB.

```
#include<stdio.h>
#include<math.h>
#define Dead
#define S
#define LS
#define LR
#define TS
#define TR
#define Cured
#define VS
#define MAXNUM 18446744073709551615.
#define L 200
#define N L*L
#define Sigma 0.1/365.
#define Phi 0.5/365.
#define Delta 0.7*Phi
#define r 0.01/365.
#define MuT 0.0004
#define MuN 0.0000391
#define p 0.05/365.
#define v 0.00256/365.
#define PercentualSobTratamento 0.95
#define PercentualSobQuimio 0.1
#define TempoLatencia 90
#define TempoParaMorrer 1000
#define TempoDuracaoTratamento 180
#define TempoDuracaoQuimio 90
#define LT 0.075
#define TSini 0.01
#define TRini 0.01
#define LambdaS 0.5
#define LambdaR 0.4
#define Gamma 0.5
#define Rho 1.0
#define MAXTIME 100*365
FILE *fp;
FILE *gp;
long int S_Total;
long int LS_Total;
long int LR_Total;
long int TS_Total;
long int TR_Total;
long int Dead_Total;
long int Cured_Total;
long int TotalSobTratamento;
long int TotalSobQuimio;
long int MaximoPermitidoSobTratamento;
```

```

long int MaximoPermitidoSobQuimio;
long int I[L+4][L+4];
long int Pot[L+4][L+4];
long int TempoNoEstado[L+4][L+4];
long int SobTratamento[L+4][L+4];
long int TempoDeTratamento[L+4][L+4];
long int TempoDeQuimio[L+4][L+4];
long int Quimio[L+4][L+4];
long int time;
long int ContadorDias;
long int ContadorAnos;
long int AnoAnterior;
long int TempoS;
long int TempoLS;
long int TempoLR;
long int TempoTS;
long int TempoTR;
long int ContadorTempoS;
long int ContadorTempoLS;
long int ContadorTempoLR;
long int ContadorTempoTS;
long int ContadorTempoTR;
long unsigned R;
long unsigned mult;
double rn;
double Lambda;
double MediaTempoS;
double MediaTempoLS;
double MediaTempoLR;
double MediaTempoTS;
double MediaTempoTR;
#include"begin.h"
#include"S.h"
#include"LS.h"
#include"LR.h"
#include"TS.h"
#include"TR.h"
//#include"Cured.h"
#include"Update.h"

////////////////////////////////////
aleat()
{
    R*= mult;
    rn = (double)R/MAXNUM; //gera numeros entre [0.0,1.0]
}
////////////////////////////////////
main()
{
    long int i,j;
    long int count;

    R = 96784121;

    mult = pow(13,13);

    Lambda = 1.0 - Gamma;

    time = 0;

```

```

ContadorDias = 0;
ContadorAnos = 0;
AnoAnterior = 0;

fp = fopen("TB.dat","w");
gp = fopen("TBAnual.dat","w");

beginfunc();

// printf("I=%u\n",I[4][3]);

do
{
    for(i=1;i<=L;i++) //
    {
        I[0][i] = I[L][i];
        I[L+1][i] = I[1][i];

        I[i][0] = I[i][L];
        I[i][L+1] = I[i][1];
    }
    I[0][0] = I[L][L]; //
    I[0][L+1] = I[L][1];
    I[L+1][0] = I[1][L];
    I[L+1][L+1] = I[1][1];

////////////////////////////////////
/*      if(time==0)
    {

        for(i=1;i<=L;i++)
        {
            for(j=1;j<=L;j++)
            {
                if(I[i][j]==1)
                    printf(" S ");
                else if(I[i][j]==4)
                    printf("TS ");
                else if(I[i][j]==5)
                    printf("TR ");
            }
            printf("\n");
        }
        printf("\n\n");

        for(i=0;i<=L+1;i++)
        {
            for(j=0;j<=L+1;j++)
            {
                if(I[i][j]==1)
                    printf(" S ");
                else if(I[i][j]==4)
                    printf("TS ");
                else if(I[i][j]==5)
                    printf("TR ");
            }
            printf("\n");
        }
    }

```

```

printf("\n");

}*/

////////////////////////////////////
for(i=1;i<=L;i++)
for(j=1;j<=L;j++)
if(I[i][j]==S)
Sfunc(i,j);
else if(I[i][j]==LS)
LSfunc(i,j);
else if(I[i][j]==LR)
LRfunc(i,j);
else if(I[i][j]==TS)
TSfunc(i,j);
else if(I[i][j]==TR)
TRfunc(i,j);
//else if(I[i][j]==Cured)
//Curedfunc(i,j);

time++;

ContadorDias++;

if(ContadorDias==365)
{
ContadorDias = 0;
ContadorAnos++;
}

//printf("Time=%u\n",time);

Updatefunc();

}while(time < MAXTIME);

}

```

Figura 1a: Algoritmo raiz do sistema de estudo da tuberculose.

Para facilitar o estudo, e melhorar futuras manutenções do Sistema, o mesmo foi dividido de acordo com sua funcionalidade; a figura 2a mostra o módulo responsável pela atualização do Sistema, a função chamada UPDATE.

```

Updatefunc()
{
long int i,j;

S_Total = 0;
LS_Total = 0;
LR_Total = 0;
TS_Total = 0;
TR_Total = 0;
Dead_Total = 0;
Cured_Total = 0;

TempoS = 0;

```

```

TempoLS = 0;
TempoLR = 0;
TempoTS = 0;
TempoTR = 0;

ContadorTempoS = 0;
ContadorTempoLS = 0;
ContadorTempoLR = 0;
ContadorTempoTS = 0;
ContadorTempoTR = 0;
for(i=1;i<=L;i++)
  for(j=1;j<=L;j++)
  {
    if(I[i][j]==S)
    {
      TempoS += TempoNoEstado[i][j];
      ContadorTempoS++;
    }
    else if(I[i][j]==LS)
    {
      TempoLS += TempoNoEstado[i][j];
      ContadorTempoLS++;
    }
    else if(I[i][j]==LR)
    {
      TempoLR += TempoNoEstado[i][j];
      ContadorTempoLR++;
    }
    else if(I[i][j]==TS)
    {
      TempoTS += TempoNoEstado[i][j];
      ContadorTempoTS++;
    }
    else if(I[i][j]==TR)
    {
      TempoTR += TempoNoEstado[i][j];
      ContadorTempoTR++;
    }
  }

I[i][j] = Pot[i][j];

if (I[i][j]==Dead || I[i][j]==Cured)
{
  I[i][j] = S;
  TempoNoEstado[i][j] = 1;
  SobTratamento[i][j] = 0;
  TempoDeTratamento[i][j] = 0;
  Quimio[i][j] = 0;
  TempoDeQuimio[i][j] = 0;
}
}

TotalSobTratamento = 0;
TotalSobQuimio = 0;
for(i=1;i<=L;i++)
  for(j=1;j<=L;j++)
  {
    if(I[i][j]==S)
      S_Total++;
  }

```

```

        else if (I[i][j]==LS)
            LS_Total++;
        else if (I[i][j]==LR)
            LR_Total++;
        else if (I[i][j]==TS)
            TS_Total++;
        else if (I[i][j]==TR)
            TR_Total++;
// else if (I[i][j]==Cured)
// Cured_Total++;
        if(Quimio[i][j]==1)
            TotalSobQuimio++;
        if(SobTratamento[i][j]==1)
            TotalSobTratamento++;
    }
MaximoPermitidoSobTratamento = PercentualSobTratamento*(TS_Total + TR_Total);
MaximoPermitidoSobQuimio = PercentualSobQuimio*(LS_Total + LR_Total);

MediaTempoS = ((double)TempoS)/((double)ContadorTempoS);
MediaTempoLS = ((double)TempoLS)/((double)ContadorTempoLS);
MediaTempoLR = ((double)TempoLR)/((double)ContadorTempoLR);
MediaTempoTS = ((double)TempoTS)/((double)ContadorTempoTS);
MediaTempoTR = ((double)TempoTR)/((double)ContadorTempoTR);
    // printf("%u\t%f\n",time-1,MediaTempoS);

    fprintf(fp, "%u\t%u\t%u\t%u\t%u\t%u\n",time,S_Total,LS_Total,LR_Total,TS_Total,TR_Total);

    if(ContadorAnos > AnoAnterior)
    {
        AnoAnterior = ContadorAnos;

        fprintf(gp, "%u\t%u\t%u\t%u\t%u\t%u\n", ContadorAnos, S_Total, LS_Total, LR_Total, TS_Total, TR_Total);
        printf("%u\t%f\t%f\t%f\t%f\t%f\n", ContadorAnos, MediaTempoS/365., MediaTempoLS/365., MediaTempoLR/365.,
        MediaTempoTS/365., MediaTempoTR/365.);
    }
}

```

Figura 2a: Algoritmo matriz update.

Para começar a dinâmica da doença o código mostrado na figura 3a, refere-se aos indivíduos susceptíveis e sua dinâmica no tempo.

```

Sfunc(long int i, long int j)
{
    long int k,l,m;
    long int CountTS; // contador de TS nas vizinhanças
    long int CountTR;

    double ProbGlobal;
    double ProbLocal;
    double ProbTotal;
    double ProbTipoS;
    double ProbTipoR;
    double ProbTipoSNorm;
    double ProbTipoRNorm;
    double ProbGlobalTipoS;

```

```

double ProbGlobalTipoR;
CountTS = 0;
CountTR = 0;

for(k=-1;k<=1;k++)
    for(l=-1;l<=1;l++)
        if(I[i+k][j+1]==TS)
            CountTS++;
        else if(I[i+k][j+1]==TR)
            CountTR++;

ProbGlobal = Rho*(((double)(TS_Total + TR_Total))/((double)N));

if((TS_Total>0) || (TR_Total>0))
{
    ProbGlobalTipoS = ((double)(TS_Total))/((double)(TS_Total + TR_Total));
    ProbGlobalTipoR = ((double)(TR_Total))/((double)(TS_Total + TR_Total));
}
else
{
    ProbGlobalTipoS = 0.0;
    ProbGlobalTipoR = 0.0;
}

////////////////////////////////////
/* if(i==2 && j==3)
{
    printf("ProbGlobal=%f\n",ProbGlobal);
    printf("ProbGlobalTipoS=%f\n",ProbGlobalTipoS);
    printf("ProbGlobalTipoR=%f\n\n",ProbGlobalTipoR);
}*/
////////////////////////////////////

if((CountTS>0) || (CountTR>0))
{
    ProbTipoS = 1.0 - pow(1.0 - LambdaS, (double)CountTS); // Prob de ser infectato com o tipo S
    ProbTipoR = 1.0 - pow(1.0 - LambdaR, (double)CountTR); // Prob de ser infectato com o tipo R

    ProbLocal = 1.0 - (ProbTipoS + ProbTipoR - ProbTipoS*ProbTipoR);
}
else
{
    ProbTipoS = 0.0;
    ProbTipoR = 0.0;
    ProbLocal = 0.0;
}

////////////////////////////////////
/* if(i==2 && j==3)
{
    printf("ProbTipoS=%f\n",ProbTipoS);
    printf("ProbTipoR=%f\n",ProbTipoR);
    printf("ProbLocal=%f\n\n",ProbLocal);
}*/
////////////////////////////////////

if((ProbTipoS>0.0) || (ProbTipoR>0.0))
{

```

```

        ProbTipoSNorm = ProbTipoS/(ProbTipoS + ProbTipoR);
        ProbTipoRNorm = ProbTipoR/(ProbTipoS + ProbTipoR);
    }
else
{
    ProbTipoSNorm = 0.0;
    ProbTipoRNorm = 0.0;
}

ProbTotal = (Lambda*ProbLocal) + (Gamma*ProbGlobal);

////////////////////////////////////

/* if(i==2 && j==3)
{
    printf("ProbTipoSNorm=%f\n",ProbTipoSNorm);
    printf("ProbTipoRNorm=%f\n",ProbTipoRNorm);
    printf("ProbTotal=%f\n\n",ProbTotal);
}*/

aleat();
if(rn < ProbTotal)
{
    aleat();
    if(rn < Lambda*ProbLocal)
    {
        aleat();
        if(rn < ProbTipoSNorm)
        {
            aleat();
            if(rn < p)
                Pot[i][j] = TS;
            else
                Pot[i][j] = LS;
        }
        Else
        {
            if(rn < p)
                Pot[i][j] = TR;
            else
                Pot[i][j] = LR;
        }
    }
else {
    aleat();
    if(rn < ProbGlobalTipoS) {
        aleat();
        if(rn < p)
            Pot[i][j] = TS;
        else
            Pot[i][j] = LS;
    }
else // infecao com o tipo R
    {
        if(rn < p)
            Pot[i][j] = TR;
        else
            Pot[i][j] = LR;
    }
}
}

```

```

}
else // nao vai infectar
    Pot[i][j] = S;
}

```

Figura 3a: Dinâmica dos indivíduos susceptíveis no tempo.

O código exposto na figura 4a mostra a estrutura comportamental responsável pela dinâmica dos indivíduos expostos e susceptíveis á tuberculose.

```

LSfunc(long int i, long int j)
{
    long int k,l,m;
    if((Quimio[i][j]==0) && (TotalSobQuimio < MaximoPermitidoSobQuimio)) // nao esta recebendo
quimioprofilaxia
    {
        Quimio[i][j] = 1;
        TempoDeQuimio[i][j] = 1;
        TotalSobQuimio++;
    }
    if(Quimio[i][j]==0) //nao esta sob quimioterapia
    {
        aleat();
        if(rn < v)
        {
            Pot[i][j] = TS;
            TempoNoEstado[i][j] = 1;
        }
        else
        {
            Pot[i][j] = LS;
            TempoNoEstado[i][j]++;
        }
    }
}
else
{
    if(TempoDeQuimio[i][j] <= TempoDuracaoQuimio) // tempo de quimio menor que o tempo maximo
    {
        aleat();
        if(rn < v) // prob de ir de L para T
        {
            Pot[i][j] = TS;
            TempoNoEstado[i][j] = 1;
        }
        else if((rn>=v) && (rn<(v+Sigma)))
        {
            Pot[i][j] = Cured;
            TempoNoEstado[i][j] = 1;
            Quimio[i][j] = 0;
        }
        else
        {
            Pot[i][j] = LS;
            TempoNoEstado[i][j]++;
            TempoDeQuimio[i][j]++;
        }
    }
}
else

```

```

    {
        Pot[i][j]      = Cured;
        TempoNoEstado[i][j] = 1;
        Quimio[i][j]   = 0;
    }
}
}

```

Figura 4a: Algoritmo responsável pela dinâmica dos indivíduos expostos a infecção.

O relacionamento do bacilo com o ser humano que permite a infecção virar ativa e sua dinâmica após o evento, é dado pelo algoritmo representado na figura 5a.

```

TSfunc(long int i, long int j)
{
    if((SobTratamento[i][j]==0) && (TotalSobTratamento < MaximoPermitidoSobTratamento)) // nao esta
recebendo tratamento
    {
        SobTratamento[i][j] = 1;
        TempoDeTratamento[i][j] = 1;
        TotalSobTratamento++;
    }

    aleat();
    if(rn < MuT) // morte por TB
    {
        Pot[i][j]      = Dead;
        SobTratamento[i][j] = 0;
        TempoDeTratamento[i][j] = 0;
        TempoNoEstado[i][j] = 1;
    }
    else // NAO MORRE POR TB
    {
        if(SobTratamento[i][j]==1)
        {
            if(TempoDeTratamento[i][j] < TempoDuracaoTratamento) // ainda em tratamento
            {
                aleat();
                if(rn < r) // falha no tratamento
                {
                    Pot[i][j]      = TR;
                    TempoNoEstado[i][j] = 1;
                    TempoDeTratamento[i][j]++;
                }
                else // nao houve falha e permanece sob tratamento
                {
                    Pot[i][j] = TS;
                    TempoNoEstado[i][j]++;
                    TempoDeTratamento[i][j]++;
                }
            }
        }
        else // excedeu o tempo maximo de tratamento
        {
            aleat();
            if(rn < r)
            {

```

```

        Pot[i][j]          = TR;
        TempoNoEstado[i][j] = 1;
        SobTratamento[i][j] = 0;
        TempoDeTratamento[i][j] = 0;
    }
    else
    {
        aleat();
        if(rn < Sigma)
        {
            Pot[i][j]          = Cured;
            TempoNoEstado[i][j] = 1;
            SobTratamento[i][j] = 0;
            TempoDeTratamento[i][j] = 0;
        }
        else
        {
            Pot[i][j]          = TS;
            TempoNoEstado[i][j]++;
            SobTratamento[i][j] = 0;
            TempoDeTratamento[i][j] = 0;
        }
    }
}
}
else // sem tratamento
{
    if(TempoNoEstado[i][j] >= 1825) // se esta a mais de 5 anos com TB sem tratamento, 50% de chance de
morrer
    {
        aleat();
        if(rn < 0.5)
            Pot[i][j] = Dead;
    }
    else
    {
        Pot[i][j] = TS;
        TempoNoEstado[i][j]++;
    }
}
}
}

```

Figura 5a: A figura refere-se ao algoritmo da dinâmica da infecção.

Para finalizar o processo de infecção, seu último estágio é, na maioria das vezes a cura do indivíduo, o que é representado na figura 6a.

```

Curedfunc(int i, int j)
{
    if(TimeOfTreatment[i][j] <= TimeTreatMAX)
    {
        Pot[i][j] = Cured;
        Time[i][j]++;
        TimeOfTreatment[i][j]++;
    }
    else
    {

```

```
Pot[i][j] = S; // volta a ser susceptivel
Treatment[i][j] = 0.0;
TimeOfTreatment[i][j] = 0.0;
Time[i][j] = 1;
Quimio[i][j] = 0.0;
TimeQuimio[i][j] = 0;
}
}
```

Figura 6a: Representa a cura no processo epidêmico.

9. REFERÊNCIAS

ANDERSEN, P. *Tuberculosis vaccines — an update*, Nature 2007 v-5.

AXELSON, O. *The character and the public health implications of ecological analyses*. In: Disease Mapping and Risk AGUIAR, M. S. de; COSTA, A. C. da R. Autômatos Celulares para análise da monotonicidade da declividade de áreas geológicas. In: I SIMPÓSIO DE INFORMÁTICA DA REGIÃO CENTRO DO RIO GRANDE DO SUL, 2002, Santa Maria.

ALMEIDA, M.M.M.B. *Vigilância epidemiológica da tuberculose no município de São Paulo: uso de dados de mortalidade*. São Paulo, 1990. [Tese de doutorado - Faculdade de Saúde Pública da USP].

ALMEIDA FILHO, N. Rouquayrol, M.Z Introdução à Epidemiologia Moderna. Salvador, Apce Produtos do Conhecimento e ABRASCO, 1990.

ALVES, D, HASS, V., CALIRI, A., *The Predictive Power of R_0 in an Epidemic Probabilistic Model*, Journal of Biological Physics, v.29, 2003.

ALVES, D; PESSOA, T.R.M., GAGLIARDI, H.F. EpiCASim - Dengue: Uma Ferramenta para Visualizar e Analisar a Dinâmica de Transmissão da Dengue Baseada em Autômatos Celulares In: VI Congresso Brasileiro de Epidemiologia, 2004, Recife. Revista Brasileira de Epidemiologia (número especial). ABRASCO, 2004.

ALVES,D; CALIRI,A. *Epidemic propagation model and the evolution of drug resistance*. European Journal Of Pharmaceutical Sciences: 2001,.13(1): S125.

ALVES,D; HASS,V.; CALIRI, A. *The predictive power of R_0 in an epidemic probabilistic model*, Journal of Biological Physics: 2003, 29 (1):63.

BAILEY, T.C; GATRELL, A.C. *Interactive Spatial Data Analysis*. Essex, England. Longman Scientific and Technical: 1995

BANNON, M.J. BCG and tuberculosis. Arch Dis Child 1999; 80:80-3.

BARABÁSI, A.L.; ALBERT, R. *Emergence of scaling in random networks*. Science: 1999 286(5439): 509-12.

BARATA, R. B. 'Causalidade e epidemiologia'. História, Ciências, Saúde-Manguinhos, IV (1):31-49 mar.-jun. 1997 .

BARREIRA, D.; GRANGEIRO, A. *Avaliação das estratégias de controle da tuberculose no Brasil*. Rev Saúde Pública 2007;41(Supl. 1):4-8

BARRETO,M.L. et al. BCG vaccine: efficacy and indications for vaccination and revaccination. *Jornal de Pediatria* - Vol. 82, N°3(Supl), 2006.

BARROSO, E.C. ;BRÍGIDO, O.T.R; AMARAL,A.M.D; PINHEIRO,V.G.F; OLIVEIRA, A.L, *Tuberculoma cerebral, J Pneumol* 2002;28(1):55-8)

BASSANEZI, R.C. Equações diferenciais, Instituto de matemática , estatística e computação da UNICAMP, editora HARBRA Ltda, 1988.

BASSANEZI, R.C. Ensino-aprendizagem com modelagem matemática. Editora contexto, 2002.

BATES, J.H; STEAD, W.W, The history of tuberculosis as a global epidemic, *Med Clin North Am.* 1993;77:1205-1218.

BIERRENBACH, A.L; DUARTE, E.C; GOMES, A.B; SOUZA, M.F. Tendência da mortalidade por tuberculose no Brasil, 1980 a 2004. *Rev Saúde Pública.* 2007;41(Supl 1):15-23.

BILLO, N.E. Programa de controle da tuberculose nos tempos de infecção pelo HIV. Brasília, 1994.

BLOWER, S; GERBERDING, J.L. Understanding, predicting and controlling the emergence of drug-resistant tuberculosis: a theoretical framework. *J Mol*, 1998 76:624-636.

BLOWER, S; HOPEWELL, P. *Control strategies for tuberculosis epidemics: new models for old problems.* Science: 1996, v. 273: 497–500.

BLOWER, S; MCLEAN, A; PORCO, T; SMALL, P; HOPEWELL, P; SANCHEZ, M; MOSS, A. *The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics. Nature Medicine:* 1995,v 8: 815–821.

BLOWER, S; PORCO, T.. *Quantifying the intrinsic transmission dynamics of tuberculosis.* Theoretical Population Biology: 1998,v 54: 117–132.

BLOWER, S; ZIV, E; DALEY, C. *Early therapy for latent tuberculosis infection.* American Journal of Epidemiology 153 (2001), 381–385.

BOTELHO, L.R.*Uma Arquitetura Extensível para Integração e Publicação de Dados Georreferenciados,* M.Sc. Thesis, COPPE-UFRJ: 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. *Manual de bacteriologia da tuberculose.* 2. ed. Rio de Janeiro, 1994. 115 p.

BUCK, C. et al. “Discussions”. *The Challenge of Epidemiology: Issues and Selected Readings*, v.1, n.1. Washington: PAHO Scientific Publication n.505, 1988, p.3-17.

- BULÇÃO, L.G; EL-KAREH, A.C; SAYD, J.D. Ciência e ensino médico no Brasil (1930-1950), História, Ciências, Saúde –Manguinhos, Rio de Janeiro, v.14, n.2, p.469-487, abr.-jun. 2007.
- CAREY, M. J *et al.* *Towards Heterogeneous Multimedia Information Systems: The Garlic Approach*. Proceedings of the Fifth International Workshop on Research Issues in Data Engineering (RIDE): Distributed Object Management, 1995.
- CARVALHEIRO, J. R. Pestilências: velhos fantasmas, novas cadeias. *Saúde Soc.*, v.1, n.1, p.25-42, 1992.
- CAVICCHIOLI NETO, V; RIBERTO, L; ALVES, D. *A Geographic Information System (GIS) to visualize the spatio-temporal patterns of the spread and control of dengue epidemics in the Ribeirão Preto city* In: 1st International Conference on Bioinformatics and Computational Biology - (I COBICOBI), 2003, Ribeirão Preto. Proceedings of 1st International Conference on Bioinformatics and Computational Biology - (I COBICOBI). , 2003.
- CHAIMOWICZ, F, Age transition of tuberculosis incidence and mortality in Brazil. *Rev Saúde Pública* 2001;35(1):81-7
- CHAVEZ, C.C; CAPURRO, A; APARICIO, J.P. *Transmission and dynamics of tuberculosis on generalized households*. *Journal of Theoretical Biology*: 2000, v 206: 327–341.
- CHAVEZ, C.C; CAPURRO, A; FENG, Z. *A model for tuberculosis with exogenous reinfection*. *Theoretical Population Biology*: 2000, v 57: 235–247.
- CHAVEZ, C.C; FENG, Z. *Global stability of an ages tructure model for TB and its applications to optimal vaccination strategies*. *Mathematical Biosciences*: 1998, v 151: 135–154.
- CHAVEZ, C.C; FENG, Z. *To treat or not to treat: the case of tuberculosis*. *Journal of Mathematical Biology*: 1997, v 35: 629–656.
- CHAVEZ, C.C; SONG, B; APARÍCIO, JP. *Tuberculosis models with fast and slow dynamics: the role of close and casual contacts*. *Mathematical Biosciences*: 2002, v 180: 187–205.
- CHAWATHE, S. *et al.* *The TSIMMIS Project: Integration of Heterogeneous Information Sources*. Proceedings of the 16th Meeting of the Information Processing Society of Japan: 1994.
- CHERVENAK, I. *et al.* *The Data Grid: Towards an Architecture for the Distributed Management and Analysis of Large Scientific Datasets* *Journal of Network and Computer Applications*: 2001, v 23: 187-200.

COMSTOCK, G.W³; Livesay V.T; Woolpert, S.F. *The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence*. Am. J. Epidemiol., 1974; 99: 13 1-8.

CROFTON, J.; HORNE, N; MILLER, F. *Clinical Tuberculosis*. London: MacMillan Press Ltd, 1992.

CUNHA, C.E.C. *Simulação Numérica de Epidemias de Tuberculose - Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciência da Computação)- Curso de Ciência da Computação*. Universidade Federal Fluminense, 2002.

DAIS Working Group. *Services for Data Access and Data Processing on Grids*. Available at: <http://www.gridforum.org/Meetings/ggf7/drafts/DAIS_DataServices.pdf>.

DALEY, C.L. et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. *N. Engl. J. Med.*, **326**:231-5, 1992.

DIPERRI, G. et al. Nosocomial epidemic active tuberculosis among HIV- infected patients. *Lancet*, **2**:1502-4, 1992.

DOHERTY, T.M. *Real world TB vaccines: clinical trials in TB-endemic regions*. Department of Infectious Disease Immunology, Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark Available online 10 February 2005

DRUMOND, J.R.M. *Epidemiologia nos municípios muito além das normas*, Hucitec: 2003.

DYE, C; GARNETT, G.; SLEEMAN, K.; WILLIAMS, B. *Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy*: 1998,*Lancet* 352: 1886–1891.

DYE, C; GARNETT, G; SLEEMAN, K; WILLIAMS B. *Global burden of tuberculosis. Estimated incidence, prevalence, and mortality by country*. The Journal of American Medical Association, v. 28, p.677-686, 1999.

EUBANK, S.; GUCLU, VSA; KUMAR, H; MARATHE, MV; SRINIVASAN,A; TOROCZKAI, Z; WANG, N. *Modeling disease outbreaks in realistic urban social networks*. Nature: May, 2004, 429(180).

EUBANK, S. *Scalable, Efficient, Epidemiological Simulation*. Los Alamos National Labs. ACM Copyright 2002. Disponível em <<http://www.ccs.lanl.gov/ccs5/documents/pdf/2001/LA-UR-01-5513.pdf>> Acesso em 15/10/2006.

FAILLACE, J. M. A vacinação BCG e seu valor na profilaxia da tuberculose. *Revista de Medicina do Rio Grande do Sul, Porto Alegre*, v. 4, n. 21, 1948. Separata.

FELIPE, J.C; REZENDE, A; CAVICCHIOLI NETO, V.; BERARDO, B.; GUELERI, W.L; ALVES, D. *Utilizando Mapas Dinâmicos Georeferenciados para Suportar Monitoramento e Análise de Informações de um Sistema Municipal de Saúde In: IX Congresso Brasileiro de Informática em Saúde - CBIS, 2004, Ribeirão Preto. Anais do IX*

Congresso Brasileiro de Informática em Saúde - CBIS. Sociedade Brasileira de Informática em Saúde – SBIS, 2004.

FIUZA, C.H.; MELO, F.A. Efetividade do esquema 3 no retratamento da tuberculose na rotina das unidades de saúde. *Bol Pneumol Sanit* 2000;8:7-14.

FOSTER,I; KESSELMAN,C; NICK,J; TUECKE,S. *The Physiology of the Grid: An Open Grid Services Architecture for Distributed Systems Integration*: June/2002. Available at: <<http://www.globus.org/research/papers.html> >

FU, S.C; Modelling Epidemic Spread using Cellular Automata. Dr. 2002, tese(Doutorado) - This report is submitted as partial fulfillment of the requirements for the Honours Programme of the Department of Computer Science and Software Engineering, The University of Western Australia.

FURLAN, L.B; GAGLIARDI, H.F.; DA SILVA,F.A.B; PISA,I.T; ALVES,D. *MicroCASim: an automata network simulator applied to the competition between microparasites and host immune response*, Lectures Notes in Computational Science. V.N. Alexandrov et al. (Eds.): ICCS 2006, Part I, LNCS 3991, pp. 1005 – 1008. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006.

GAGLIARDI, H.F; SILVA, F.A.B; ALVES, D. *Automata network simulator applied to the epidemiology of urban Dengue fever*, Lectures Notes in Computational Science. V.N. Alexandrov et al. (Eds.): ICCS 2006 Part III, LNCS 3993, pp. 297 – 304. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006.

Global Grid Forum web site.Disponível em < <http://www.ggf.org> > Acesso em 03/10/2006.

GALESI, V.M.; BRITO,A.M.M. *Indicadores de morbimortalidade hospitalar de tuberculose no município de São Paulo*. Ver. Bras Epimemiol. 10(1);48-55, 2007.

GREMONINI, L. VICENTINI, E. AUTÔMATOS CELULARES: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E EXEMPLOS DE IMPLEMENTAÇÕES, *Revista Eletrônica Lato Sensu*, Ed. 6 Ano: 2008– UNICENTRO ISSN: 1980-6116

GROTH-PETERSEN E; KNUDSEN, J.; WILBEK, E. Epidemiological basis of tuberculosis eradication in an advanced country. *Bull. World Health Organ*, 1959; 21: 5-49.

HART, P.D; SUTHERLAND, I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adults life. *Br Med J*. 1977;2:293-5.

HATINGS, R.C.Leprosy.Edinburgh, Scotland: Churchil Livingstone, 1994. HIJJAR MA. Tuberculose: desafio permanente, *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 21(2):348-349, mar-abr, 2005.

KERR-PONTES, L.R.S.; OLIVEIRA, F.A.S.; FREIRE, C.A.M. *Tuberculose associada a SIDA: Situação de região do Nordeste Brasileiro*. *Saúde Pública*, 31 (4) : 323-9, 1997.

KIRSCHNER, D; MARINO, S; *TRENDS in Microbiology* Vol.13 No.5 May 2005.

KNECHEL, N.A. Tuberculosis: Pathophysiology, Clinical Features, and Diagnosis. *CriticalCareNurse* Vol 29, No. 2, 2009.

KORIKO, O.K; Yusuf, T.T. *Mathematical Model to Simulate Tuberculosis Disease Population Dynamics*. American Journal of Applied Sciences 5 (4): 301-306, 2008

LADD, S.R. C++ Simulations and cellular automata, M&T Books, 1995

LEITE, C. Q. F.; TELAROLLI JR., R. Aspectos epidemiológicos e clínicos da tuberculose. *Revista de Ciências Farmacêuticas*, São Paulo, v.18, n.1, p. 17-28, 1997.

LIBERATO, I.R.O, et al. Characteristics of pulmonary tuberculosis in HIV seropositive and seronegative patients in a Northeastern region of Brazil, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 37:46-50, jan-fev, 2004

LIBERATO. I.R.O, Characteristics of pulmonary tuberculosis in HIV seropositive and seronegative patients in a Northeastern region of Brazil, 2004

LIETMAN T; PORCO T; BLOWER S. Leprosy and tuberculosis: The Epidemiological Consequences of Cross-Immunity. *American Journal of Public Health*, Vol. 87, Issue , Copyright © 1997 by American Public Health Association, 1997.

LILIENFELD, A.M; LILIENFELD. D.E. Foundations of epidemiology. 2nd ed. New York/Oxford: Oxford University Press; 1980.

LIMA, M.B.; MELLO, D.;A MORAIS, A.P.P.; SILVA, W.C. Estudo de casos sobre abandono do tratamento da tuberculose: avaliação do atendimento, percepção e conhecimentos sobre a doença na perspectiva dos clientes (Fortaleza, Ceará, Brasil). *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 17(4):877-885, jul-ago, 2001

LUZ,P.M; CODEÇO,C.T; MASSAD,E; TRUCHINER, C.J. *Uncertainties Regarding Dengue Modeling In Rio De Janeiro-Brazil*, Mem Inst Oswaldo Cruz. 2003 Oct; 98(7):871-8.

MAC DOWELL, A. F. O BCG.: sua história e importância na profilaxia da tuberculose. *Revista Brasileira de Tuberculose*, Rio de Janeiro, v.17, n.125, p. 1-32, 1949.

MACFARLANE A., MCCANN,JA; LIDDELL,H.. *A Common Data Model For Meta-Data in Interoperable Environments* Proceedings of the 2nd international baltic conference on Information Systems and DataBases: Estonia, June 1996.

MARMELZAT, W. L. Laennec and the "Prosector's warth". *Arch Dermatol.*, 86: 74-78, 1962.

MAROTTA, S. M. Living and critters' world. *Revista Ciências Exatas e Naturais*. Vol. 7, nº 1, p 9-34, 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Livro controle da tuberculose RJ, 2002, 5 edição, pág 82

MURRAY, J.D. *Mathematical Biology*, 2ª Edição, Springer, 1992.

NÁJERA, E. Usos y perspectivas de la epidemiologia en la investigacion. In: Organización Panamericana de la Salud. *Usos y perspectivas de la epidemiologia: documentos de Seminario*. Washington, D.C., 1984. p.109-129. (OPS - Publication PNSP, 84-47).

NOLTE E, MCKEE M. Does health care save lives? Avoidable mortality revisited. London: Nuffield Trust; 2004

OGUSKU, M.M; SADAHIRO, A; HIRATA, M.H; HIRATA, R.D.C.; ZAITZAC.; SALEM, J.I, *Pcr In The Diagnosis Of Cutaneous Tuberculosis*. Brazilian Journal of Microbiology (2003) 34:165-170 ISSN 1517-8382

OZSU M T; VALDURIEZ, P. *Principles of Distributed Database System*. 2º Ed, Prentice Hall:New Jersey,1999.

PAIM, J.S. *Abordagens teórico-conceituais em estudos de condições de vida e saúde: Notas para reflexão e ação*. In: Condições de Vida e Situação de Saúde (R. B. Barata, org.), Rio de Janeiro: ABRASCO, 1997, pp. 7-30.

PATERSON, S; VINEY,M.E. *The interface between epidemiology and population genetics*, Parasitology Today: 2000, 16 (12): 528.

PEIXOTO M.S.; BARROS L.C. Um Estudo de Autômatos Celulares para o Espalhamento Geográfico de Epidemias com Parâmetro Fuzzy. *Mat. Apl. Comput.*, 5, No. 1, 125-133, 2004.

PENNA, M. L. F. {Tese-Doutorado} - Curso de Saúde Pública, Departamento de Epidemiologia, USP, São Paulo, 1994. 210 f. v. 1.

PENNA, M.L.F. *Uma abordagem ecológica da tuberculose*. Cadernos de Saúde Pública, 4(4): 356-362, 1988

PEREIRA, S.M.; DANTAS, O.M.S.; XIMENES, R.; BARRETO, M.L. *Vacina BCG contra tuberculose:efeito protetor e políticas de vacinação*. Rev Saúde Pública 2007;41(Supl. 1):59-66

PESSOA, T.R.M; GAGLIARDI, H.F; ALVES, D. *Desenvolvimento de Autômato Celular Probabilístico para Estudar a Transmissão e Espalhamento de Dengue* In: XXIV Congresso da Sociedade Brasileira de Computação (SBC 2004), 2004, Salva-dor. Anais do XXIV Congresso da Sociedade Brasileira de Computação (SBC 2004), 2004. v.1. p.319 – 331.

RIEDER H.L. Tuberculosis in an Indochinese refugee camp: epidemiology, management and therapeutic results. *Tubercle*, 1985; 66: 179-86.

RIQUELME, A.; CALVO, M.; SALECH, F.; VALDERRAMA, S.; PATTILLO, A.; ARELLANO, M.; ARRESE, M.; SOZA, A.; VIVIANI, P.; LETELIER, LM. *Value of*

Adenosine Deaminase (ADA) in Ascitic Fluid for the Diagnosis of Tuberculous Peritonitis A Meta-analysis. J Clin Gastroenterol;40:705–710, 2006.

ROSEMBERG, J. Tuberculose - aspectos históricos, realidades, seu romantismo e transculturação Boletim de Pneumologia Sanitária Vol. 7, Nº 2 – jul/dez – 1999

ROSS, R. An application of the theory of probabilities to the study of a priori pathometry, II. *Proc R Soc* 1916 ; A92:204-230.

RUFFINO-NETTO, A. *Controle da tuberculose no Brasil: dificuldades na implantação do programa.* J. Pneumologia vol.26 no.4 São Paulo July/Aug. 2000.

RUFFINO-NETTO, A.; ARANTES, G.R. *Modelo Matemático Para Estimar Impacto Epidemiológico da Vacinação BCG.* Rev. Saúde Pública, São Paulo 11: 502-9, 1977.

RUFFINO-NETTO, A.; PEREIRA, J.C. Carga da tuberculose: reflexões sobre o tema. Editorial. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 30, n. 4, p. 307-309, 2004.

SHARMA, S.K; MOHAM,A. Extrapulmonary Tuberculosis, 2004, PP 316-353

SILVA, F; SENGER H.: *The Grid: an Enabling Infrastructure for Future e-commerce, e-business and e-science Applications.* In: Digital Communities in a Networked Society: eCommerce , eGovernment and eBusiness. Kluwer Academic Publishers, pp. 253-265, 2004.

SOUZA, M.V.N. Tuberculose em gestantes: um importante problema de saúde pública mundial. Rev. Bras. Farm., 87(4), 2006.

STEAD, W.W; LOFGREN, J.P. Does risk of tuberculosis increase in old age? J. Infect. Dis., 1983; 147: 95.

STERNE, J.A, RODRIGUES, L.C; GUEDES, I.N. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? Int J Tuber Lung Dis. 1998:2:200-7.

STRAUCH, J.C.M, *Integração de Bases de Dados Geográficas Heterogêneas e Distribuídas*, Tese de Tese de D. Sc., COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil: 1998.

SUGAWARA, I.; SUN, L.; MIZUNO S.; TANIYAMA, T. *Protective efficacy of recombinant BCG Tokyo (Ag85A) in rhesus monkeys (Macaca mulatta) infected intratracheally with H37Rv Mycobacterium tuberculosis.* Tuberculosis 89; 62–67, 2009.

TOYAMA, M. C.; BAZZAN, A. L. C. ; SILVA, R. A General, Agent-Based Model of Pedestrian Dynamics: from Lane Formation to Auditorium Evacuation. In: *Fifth International Joint Conference On Autonomous Agents And Multiagent Systems*, 2006.

VALLEJO, J.G.; ONG, LT.; STARKE, J.R. Clinical Features, Diagnosis, and Treatment of Tuberculosis in Infants. PEDIATRICS Vol. 94 No. 1, pp. 1-7 July 1994.

VASCONCELOS, A.C.; ARAÚJO, A.J.; SILVA, E.B.; SOUSA, E.M.; KIPNIS, A.; JUNQUEIRA-KIPNIS, A.P. *Limitações da vacina BCG e novas estratégias profiláticas contra tuberculose humana*. Einstein v.7 (3 Pt 1):383-9, 2009.

WHO (World Health Organization). *Tuberculosis: Fact Sheet N/104*, March: 1996.

WHO/WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Tuberculosis Control: surveillance, planning, financing. Geneva: *WHO Report, 2008*. Disponível em:<www.who.int/TB/publications/global_report/2008/pdf/fullreport.pdf>. Acesso em: 22 de jan. 2009.

WHO /WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO/HTM/TB/2008.393. Available from: http://www.who.int/TB/publications/global_report/2008/pdf/fullreport.pdf.

WHO. Tuberculosis control surveillance, planning, financing. *WHO Report 2004. Communicable diseases*. Geneva, 2004.