

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE MEDICINA SOCIAL

DINÂMICA DA COQUELUCHE NO MUNICÍPIO DO RIO DE JANEIRO

PAULA MENDES LUZ

Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção do grau de Mestre em Saúde Coletiva,
Curso de Pós-graduação em Saúde Coletiva – área de
concentração em Epidemiologia do Instituto de
Medicina Social da Universidade do Estado do Rio
de Janeiro

Orientador: Prof. Dr. GUILHERME LOUREIRO WERNECK

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. CLÁUDIA TORRES CODEÇO

Rio de Janeiro

Abril – 2005

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CBC

L979 Luz, Paula Mendes.
Dinâmica da coqueluche no município do Rio de Janeiro / Paula Mendes Luz. – 2005.
113f.

Orientador: Guilherme Loureiro Werneck.

Co-orientadora: Cláudia Torres Codeço.

Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Coqueluche – Rio de Janeiro (RJ)– Teses. 2. Vacinação Rio de Janeiro (RJ) – Teses. 3. Doenças transmissíveis – Prevenção – Teses. 4. Modelos matemáticos – Teses. I. Werneck, Guilherme Loureiro. II. Codeço, Cláudia Torres. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. III.Título.

CDU

616.921.8

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Beatriz e Paulo, pelo apoio total e completo (desde emocional a financeiro), durante todos os momentos de minha vida. Muito obrigada!

Aos meus irmãos, Zé Hugo, Julia e Rafael por serem grandes amigos e sempre estarem do meu lado.

Ao meu amor, Cláudio, por absolutamente tudo (carinho, apoio, conhecimento tranqüilidade) e também por agüentar meu terrível (ocasional!) mau-humor.

Aos meus filhos, Fidel, Bia e Narinha, pelo amor incondicional.

À minha eterna orientadora, Profa. Dra. Cláudia Codeço, por todos os anos ao meu lado e por todos os ensinamentos.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Guilherme Werneck, pelo conhecimento passado e por seu jeito calmo de ser.

Aos membros da banca examinadora, Prof. Dr. Eduardo Massad, Prof. Dr. Paulo Feijó e Prof. Dr. José Uelers Braga pelas relevantes contribuições na melhoria e enriquecimento desta tese.

Ao CNPq e FAPERJ pela concessão da bolsa de estudos.

Aos amigos, Fernanda, Luciane, Ernesto, Ronaldo, Laura, Josiane, Antonio, Sandro, Iúri, Alex, Marcela, Maurício, Ana Claudia, Maria Helena, Dona Maria, Claudinha, Adália, Tereza, Tininha, Eny, Lena, Clarisse, Vivian, Vitor, Jô, Daniele pela ajuda (direta ou indireta), nos momentos felizes ou tristes.

RESUMO

A coqueluche é uma doença infecciosa de transmissão respiratória que pode ser prevenida através da vacinação. Atualmente, países desenvolvidos que praticam a vacinação há mais de 50 anos observam um aumento da incidência da doença em todas as faixas etárias. No Município do Rio de Janeiro (RJ), onde a vacinação em massa foi introduzida na década de 1980, os dados do sistema de vigilância epidemiológica apontam para a diminuição da incidência da doença. O objetivo desta tese é analisar a dinâmica da coqueluche no RJ e o impacto das diferentes estratégias de vacinação na incidência da doença. Para isso, desenvolvemos um modelo matemático incorporando os principais aspectos demográficos de uma população residente em um centro urbano em desenvolvimento, assim como os eventos epidemiológicos de importância para a transmissão da infecção. Valores para os parâmetros foram estimados com base em dados demográficos e de cobertura vacinal do RJ e dados da literatura. O modelo prevê um decréscimo de pelo menos 95% na incidência de infecções primárias com a introdução da vacinação. Por outro lado, o impacto das estratégias vacinais (a) três doses entre dois e onze meses de idade, (b) três doses com reforço aos 12-23 meses, e (c) três doses com reforço aos 4-5 anos sobre a incidência de infecções secundárias diferiu significativamente. Dado que a imunidade conferida pela infecção ou vacina é perdida com o tempo e que a bactéria continua a circular na população, é esperado que a coqueluche continue a ser uma doença importante em nosso meio. Na verdade, visto que imunidade conferida pela vacina tem menor duração que a imunidade adquirida pela infecção, é possível que a incidência de infecções secundárias aumente com a introdução da vacinação (resultado observado no modelo). O motivo da disparidade observada entre os dados do sistema de vigilância epidemiológica do RJ e os resultados do modelo é desconhecido. Supomos que um sistema de vigilância pouco eficaz (onde se inclui métodos diagnósticos pouco sensíveis) e a falta de atenção dos profissionais de saúde para a ocorrência da coqueluche em indivíduos de qualquer idade (vacinados ou não) contribuam para o problema. Finalmente, recomendamos o esquema vacinal com quatro doses (três doses aos 2-11 meses mais um reforço aos 4-5 anos de idade), se a remoção de um reforço garantir alto percentual de cobertura vacinal (não alcançado atualmente nas doses de reforço).

ABSTRACT

Pertussis is an infectious respiratory disease for which mass vaccination has been the ultimate preventive strategy. In many developed countries, where high vaccination coverage has been maintained for approximately 50 years, re-emergence of the disease has been observed in all age groups. In the city of Rio de Janeiro City (RJ), where vaccination started in the 1980s, surveillance data shows no sign of disease re-emergence. This thesis aims to analyze theoretically the temporal trend of pertussis in RJ and the impact of different vaccination strategies on disease control. We developed a mathematical model that incorporates the major demographic aspects of a large urban centre in a developing nation, in addition to the most important epidemiological aspects of disease transmission. Parameter estimates were obtained in the literature. Overall, all vaccination strategies determined a major decrease in incidence of primary infections (over 95% decrease when compared to the pre-vaccine era). On the other hand, the strategies (a) three doses at 2-11 months, (b) three doses plus booster at one year of age, (c) three doses plus booster at 4-5 years, and (d) three doses plus both boosters differently affected the incidence of secondary infections. Given that the immunity against pertussis wanes with time and that the infectious agent has not been eliminated from the population, it is expected that pertussis would continue to be a problem in RJ. Actually, since immunity acquired from vaccine wanes faster than disease acquired immunity, an increase in the incidence of secondary infections among older age groups is expected (and predicted by the model). The reasons why this dynamics is not captured by the RJ surveillance data are unknown. A poorly effective surveillance system (i.e. poor reporting and diagnostic capability) and unawareness regarding immunity wane and the possibility of pertussis infection in older age groups are possible explanations. Finally, regarding the vaccination strategy to be adopted in RJ, high coverage with one booster at 4-5 years seems most efficient.

Conteúdo

1	Introdução	7
1.1	Coqueluche	7
1.1.1	Descrição epidemiológica	7
1.1.2	Dinâmica nos países desenvolvidos	8
1.1.3	Dinâmica no Município do Rio de Janeiro	18
1.2	Modelagem matemática	22
1.3	Justificativa	25
1.4	Objetivos	26
2	Reemergência da coqueluche	29
2.1	Resumo	29
2.2	Abstract	30
2.3	Introdução	30
2.4	Dinâmica nos países desenvolvidos	31
2.5	Hipóteses explicativas	32
2.6	E no Brasil?	33
	Bibliografia	35
3	Resultados	39
4	Discussão	49
A	Modelo matemático	55
A.1	Componente demográfico	55
A.2	Componente epidemiológico	61

A.2.1	Força de infecção (λ_{\bullet})	64
A.2.2	Taxa de vacinação efetiva (p_{\bullet})	67
A.2.3	Taxa de recuperação do período infeccioso (γ_{\bullet})	68
A.2.4	Taxa de perda da imunidade (α e ρ)	69
A.2.5	Permanência no mesmo compartimento (a_{\bullet})	69
A.2.6	Parametrização	69
A.2.7	Análise de sensibilidade	72
B	Simulating pertussis in RJ	73
B.1	Abstract	73
B.2	Overview of pertussis dynamics	74
B.3	Pertussis Model	77
B.4	Results	80
B.5	Discussion	93
B.6	Appendix	98
	Bibliography	99

Lista de Figuras

1.1	Incidência e cobertura vacinal no Sudeste do Brasil	19
1.2	Casos notificados e cobertura vacinal no Estado do Rio de Janeiro	20
1.3	Hospitalizações e casos notificados no Município do Rio de Janeiro	20
1.4	Casos notificados por faixa etária no Município do Rio de Janeiro	21
1.5	Percentual de cobertura vacinal por dose no Município do Rio de Janeiro	22
2.1	Incidência e cobertura vacinal no Brasil	34
3.1	Infecções primárias e secundárias na presença/ausência da vacinação	43
3.2	Número total de infecções por grupo de idade na presença de vacinação	45
3.3	Infecções primárias e secundárias quando incorporando uma dose de reforço	47
4.1	Casos notificados versus infecções primárias estimadas	52
A.1	Componente demográfico do modelo matemático	56
A.2	Crescimento demográfico observado e simulado: série temporal	58
A.3	Crescimento demográfico observado e simulado: estrutura etária da população	60
A.4	Componente epidemiológico do modelo matemático	62

B.1	Absolute number of reported cases in the Municipality of Rio de Janeiro	76
B.2	Epidemiological sub-model	79
B.3	Primary and secondary infections with/without vaccination . .	83
B.4	Total infections per age group with vaccination	85
B.5	Primary and secondary infections when incorporating a booster dose	87
B.6	Time series for primary and secondary infections	91
B.7	Reported cases in RJ vs. estimated primary infections	95

Lista de Tabelas

1.1	Principais achados de estudos selecionados	17
3.1	Parametrização do componente epidemiológico	40
3.2	Incidência anual estimada para o ano de 2020 por grupo de idade	41
A.1	Parametrização do componente demográfico	59
A.2	Parametrização do componente epidemiológico	70
A.3	Parametrização da matriz de contato	71
B.1	Parameter values for the epidemiological sub-model	81
B.2	Estimated annual incidence in 2020 per age group	88

Capítulo 1

Introdução

1.1 Coqueluche

1.1.1 Descrição epidemiológica

A coqueluche, ou “síndrome pertussis”, é uma doença infecciosa aguda do trato respiratório, de transmissão direta entre humanos. As bactérias *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis* e *Bordetella broncheseptica* são os agentes etiológicos responsáveis pela “síndrome pertussis” (Carvalho & Hidalgo 1996). Cerca de 50 milhões de casos e 300.000 óbitos ocorrem a cada ano no mundo; a letalidade, em países em desenvolvimento, aproxima-se de 4% em crianças (World Health Organization 2003).

Quando presente, o quadro clínico decorrente da “síndrome pertussis” é característico. Após um período de incubação de 7 a 15 dias, o paciente apresentará sintomas não-específicos, como anorexia, coriza, mal-estar, espirros, irritabilidade e tosse seca. Esta fase tem duração de 1 a 2 semanas, sendo denominada fase catarral. Após este período, inicia-se a fase paroxística, quando o paciente apresentará tosse em surtos, seguida ou não de vômitos e/ou paroxismos (cinco ou mais expirações curtas e rápidas seguidas de uma parada respiratória e inspiração forçada, o guincho inspiratório). Esta fase tem duração de 2 a 4 semanas. A última fase da doença é a de convalescença que dura de 2 a 3 semanas. Este quadro clínico está geralmente presente em

crianças pequenas não imunizadas (Carvalho & Hidalgo 1996).

A coqueluche pode ser prevenida através da vacinação em massa de indivíduos. Existem dois tipos de vacina contra coqueluche, a vacina de células inteiras que se constitui de suspensões de bacilos mortos da *Bordetella pertussis* e a vacina acelular desenvolvida a partir de componentes antigênicos da mesma bactéria (Edwards et al. 1999, Carvalho & Hidalgo 1996). Até a década de 1980, a única vacina disponível era a vacina de células inteiras, sendo utilizada em associação com as vacinas contra difteria e tétano (denominada vacina DPT ou tríplice bacteriana) na vacinação de crianças (Carvalho & Hidalgo 1996). Entretanto, a ocorrência de reações adversas menores (febre, dor e irritabilidade) e maiores (convulsões e episódios hipotônico-hiporresponsivo), além de uma ansiedade generalizada por alegações de complicações devastadoras decorrentes do uso da vacina DPT prontificaram o desenvolvimento de vacinas eficazes e menos reatogênicas, as vacinas acelulares (Edwards et al. 1999). Estudos mais recentes não confirmam essas alegações e, atualmente, a vacina DPT é **contra-indicada** apenas em casos de reação anafilática ou encefalopatia pós-vacinação (Edwards et al. 1999). A vacinação com a vacina de células inteiras não é **recomendada** em lactentes com menos de 30 dias de vida e em crianças com sete anos ou mais, pois a prevalência de reações locais e sistêmicas é maior nesses grupos de idade (Carvalho & Hidalgo 1996). Aproximadamente nove vacinas acelulares já foram desenvolvidas e muitos países desenvolvidos estão implementando o uso destas para a vacinação de crianças e adultos (Heininger 2001, Campins-Marti et al. 2001). No Brasil, o calendário vacinal adotado consiste na administração de cinco doses da vacina DPT aos 2, 4, 6, 15-18 meses e 4-6 anos.

1.1.2 Dinâmica nos países desenvolvidos

Durante a era pré-vacinal, a coqueluche era uma doença comum, afetando principalmente crianças (Hethcote 1997). No Reino Unido, a taxa de incidência anual, entre os anos 1926 e 1950, oscilava entre 200 a 1000 casos por cem mil habitantes (Ivanoff & Robertson 1997). Praticamente todas as cri-

anças eram contaminadas antes dos 15 anos de idade, sendo a idade média de infecção de 5 anos de idade (Anderson & May 1991). A mortalidade da coqueluche era extremamente alta, especialmente em crianças com menos de 6 meses de idade. Nos anos 1940, a coqueluche causou mais mortes em menores de 1 ano do que todas as outras doenças comuns da infância juntas (Anderson & May 1991).

Com a introdução da vacinação em massa, que ocorreu entre os anos 1940 e 1950 dependendo do país, a morbidade e mortalidade devido à coqueluche declinaram dramaticamente. Nos Estados Unidos, 1976 foi o ano com o menor número de casos notificados, apenas 1010 casos da doença em todo o país (Hethcote 1999). Na França, devido ao declínio da incidência, a coqueluche deixou de ser uma doença de notificação compulsória em 1986, quando também deixou de ser considerada um problema de saúde pública (Gilberg et al. 2002). Entretanto, a imunidade adquirida através da vacinação é perdida com o passar dos anos (Heininger 2001, Campins-Marti et al. 2001, Wirsing von Konig et al. 2002). Assim, apesar da alta proporção de cobertura vacinal, durante a década de 1990 a coqueluche voltou ao foco de atenção, apresentando uma taxa de incidência crescente desde então.

Atualmente, a coqueluche é classificada como doença reemergente (Das 2002). Segundo estudos realizados nos Estados Unidos, Canadá, França, Reino Unido, Alemanha, Holanda e Austrália, o número de casos de coqueluche vem aumentando em todas as faixas etárias (Campins-Marti et al. 2001). Entre os estudos realizados, alguns ressaltam o importante aumento na taxa de incidência da doença (Campins-Marti et al. 2001, Guris et al. 1999). Outros apontam para uma modificação da distribuição etária dos casos (Ntezayabo et al. 2003). E ainda, alguns estudos mostram que adolescentes e adultos infectados estão transmitindo a infecção para crianças menores de seis meses de idade que ainda não estão completamente imunizadas, grupo de idade que geralmente sofre com um quadro clínico mais grave (Deen et al. 1995, Campins-Marti et al. 2001).

As hipóteses, não exclusivas, sugeridas para explicar a reemergência da coqueluche em países desenvolvidos são:

1. Perda da imunidade adquirida através da vacina na ausência de reforços vacinais: a vacinação diminui a circulação da bactéria entre os indivíduos impedindo a ocorrência de reforços naturais, com o tempo os indivíduos a retornarem a condição de suscetíveis (Campins-Marti et al. 2001, Edmunds et al. 2002);
2. Novos métodos diagnósticos, como por exemplo, o método de reação em cadeia da polimerase (PCR) e sorologia, permitem a identificação de casos anteriormente não diagnosticados (Skowronski et al. 2002);
3. Maior ciência e atenção por parte de profissionais de saúde com relação à ocorrência de coqueluche em adolescentes e adultos (Wirsing von Konig et al. 2002);
4. Baixa eficácia de lotes vacinais utilizados no passado, gerando um efeito coorte (Ntezayabo et al. 2003);
5. Combinação das hipóteses citadas acima (Guris et al. 1999);
6. Vacinação em massa de crianças forçou a evolução de uma bactéria não mais prevenida pela vacina (Mooi et al. 2001).

Desde o final da década de 1980, diferentes estudos têm sido realizados na tentativa de entender os possíveis mecanismos responsáveis pela reemergência da coqueluche. Entre os estudos de campo destacam-se os de confirmação laboratorial do diagnóstico clínico, de sequenciamento de cepas colhidas de pacientes infectados e rastreamento de cepas mutantes (Mooi et al. 2001). Entre os estudos teóricos destacam-se os que utilizam a metodologia da modelagem matemática para questionar a plausibilidade das hipóteses explicativas sugeridas para a reemergência da coqueluche. Diferentes modelos matemáticos têm sido elaborados por diversos autores para o estudo da situação particular de seus países. As próximas seções descrevem a dinâmica atual da coqueluche em determinados países desenvolvidos, ressaltando os estudos epidemiológicos e modelos matemáticos utilizados; ao final, destacamos algumas conclusões.

América do Norte

Diversos estudos objetivam estimar a taxa de incidência anual da coqueluche. Mink et al. (1992) realizaram um estudo prospectivo com estudantes universitários na Califórnia de 1986 a 1989. Participaram do estudo 130 estudantes, dos quais 26% tiveram a infecção confirmada por métodos laboratoriais. A taxa de incidência anual mínima estimada foi de 69 casos por cem mil. Deville et al. (1995) analisaram amostras de sangue de 51 profissionais de saúde para a presença de anticorpos IgA e IgG contra quatro antígenos da bactéria *Bordetella pertussis* durante cinco anos consecutivos, de 1984 a 1989. Infecções foram observadas em todos os anos do estudo, a taxa de incidência anual mínima estimada foi de 4 a 16% nesta população. Os autores classificaram a doença como endêmica apesar de não reconhecida por médicos. Nennig et al. (1996) realizaram um estudo prospectivo em São Francisco com usuários de um plano de saúde com idade maior ou igual a 18 anos, de fevereiro a julho de 1994 e de janeiro a junho de 1995. Foi encontrada uma prevalência de 12,4% entre os pacientes elegíveis para o estudo; a taxa de incidência anual estimada foi de 176 casos por cem mil (IC 95% 97 a 255 casos). Strebel et al. (2001) realizaram um estudo epidemiológico de base populacional para determinar a incidência da coqueluche em indivíduos de 10 a 49 anos, de janeiro de 1995 a dezembro de 1996, em Minnesota. Participaram do estudo 212 pacientes, desses 13% tiveram a infecção confirmada por métodos laboratoriais. Os autores estimaram a taxa de incidência anual da coqueluche em 507 casos por cem mil (IC 95% 307 a 706 casos).

Deen et al. (1995) analisaram o processo de transmissão da coqueluche no ambiente domiciliar, em Los Angeles, de julho de 1987 a outubro de 1990. Através da identificação de um caso índice, contatos domiciliares eram avaliados e classificados de acordo com os sintomas apresentados em três grupos: assintomático, doença leve e doença completa. Nestes grupos, a proporção de casos confirmados por métodos laboratoriais foi de 46%, 43% e 80%, respectivamente. Os autores concluem que a coqueluche ocorre em adultos e adolescentes e que esses indivíduos são responsáveis pela contaminação de crianças pequenas. Os autores ressaltam que crianças vacinadas de modo ina-

dequado compreendem um grupo extremamente suscetível à infecção. Guris et al. (1999) analisaram os casos de coqueluche notificados ao CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) de 1990 a 1996. Observou-se um aumento de 40%, 106% e 93% na taxa de incidência média para os anos de 1994 a 1996 quando comparada a taxa para os anos 1990 a 1993, nos grupos de idade 5 a 9 anos, 10 a 19 anos e ≥ 20 anos, respectivamente.

Modelos matemáticos vêm sendo utilizados para estudar os diversos aspectos da dinâmica da coqueluche nos Estados Unidos. Hethcote (1997) analisou a dinâmica de transmissão da coqueluche nos Estados Unidos incorporando a distribuição etária da população, vacinação em massa de crianças e perda da imunidade adquirida após doença ou vacina. O autor argumenta que mudanças no padrão de incidência da coqueluche ocorreram durante a fase de implementação da vacinação em massa e que, caso a vacinação seja mantida na mesma cobertura estimada para o ano de 1995, poucas modificações no padrão de incidência e na distribuição etária dos casos são esperadas para os próximos 50 anos. Em Hethcote (1999), o autor avalia a eficácia de programas de vacinação em massa de adultos. Os resultados apontam para uma diminuição da incidência entre adultos, mas pouco afetando a incidência da doença em crianças. Deste modo, ele destaca que a avaliação minuciosa do custo-benefício de programas de vacinação de adultos é recomendada antes de sua implantação. van Rie & Hethcote (2004) comparam cinco estratégias para a vacinação de adolescentes e adultos. Estratégias que incorporam a vacinação de rotina de adolescentes e adultos apresentam um efeito direto na redução da incidência da doença. A vacinação de adultos no momento do nascimento de seus filhos (estratégia denominada *cocoon strategy*) apresentou o maior impacto na incidência entre menores de um ano, grupo etário mais sujeito as complicações. Os autores concluem ressaltando que não existe a “melhor estratégia”, pois características específicas de uma localidade, como por exemplo, calendário vacinal utilizado, incidência da coqueluche, custo de uma internação e a capacidade de alcance de determinada proporção de cobertura vacinal, afetarão o sucesso das diversas estratégias.

O Canadá apresenta algumas peculiaridades com relação à sua história de vacinação. Na era pré-vacinal, a incidência máxima ocorria entre crianças

com um a cinco anos de idade e todos apresentavam coqueluche até a idade de doze anos (Skowronski et al. 2002). A vacinação em massa de crianças teve início nos anos 1940. Nos anos 1980, a vacina utilizada até então foi substituída por uma vacina de células inteiras com baixa eficácia, de 48 a 69% (Ntezayabo et al. 2003). Em 1997-1998, a vacina utilizada foi novamente substituída, a vacina acelular passou a ser utilizada. Alguns autores sustentam a idéia da reemergência da coqueluche neste país ser resultante da utilização de uma vacina parcialmente eficaz, gerando um efeito coorte.

Ntezayabo et al. (2003) analisaram a dinâmica da incidência e de hospitalizações na Província de Quebec de 1983 a 1998. A taxa de incidência média antes de 1990 era de 3,8 casos por cem mil, após 1990 essa incidência média aumentou para 37,2 casos por cem mil. De 1990 para 1998, a idade média de infecção subiu de 4,4 anos para 7,8 anos de idade. Os autores concluem que o aumento repentino da taxa de incidência da coqueluche no Canadá é real e pode ser atribuído a um efeito coorte resultante de uma vacina pouco imunogênica utilizada entre os anos de 1985 e 1998. Skowronski et al. (2002) analisaram a epidemia de coqueluche que ocorreu em 2000 em British Columbia. Nesta, duas tendências divergentes foram percebidas. A taxa de incidência máxima ocorreu em pré-adolescentes e adolescentes e, ao mesmo tempo, a incidência entre crianças menores de um ano e pré-escolares diminuiu. Esses autores argumentam que a diminuição da incidência entre os mais novos é decorrente da introdução da vacina acelular. Já o aumento da incidência em pré-adolescentes e adolescentes reflete uma melhora dos métodos diagnósticos, como a introdução do PCR. de Serres et al. (2000) avaliaram a fonte de infecção dos casos notificados na província de Quebec em 1998. Do total de casos notificados, foram selecionados 280 adolescentes e 384 adultos para participar do estudo. Cinquenta e um por cento dos adolescentes relataram ter adquirido a infecção de amigos da mesma faixa etária e 41% dos adultos identificaram o ambiente domiciliar como a principal fonte de infecção.

Europa e Austrália

No Reino Unido, Miller et al. (2000) realizaram um estudo com o intuito de estimar a taxa de incidência da coqueluche. De março de 1996 a novembro de 1997, 145 pacientes com tosse foram testados laboratorialmente para a presença da bactéria, 40 (27%) apresentaram evidências de infecção recente. Uma proporção desses casos confirmados havia sido completamente imunizada quando criança. Segundo os dados do sistema de vigilância, a taxa de incidência anual é de quatro casos por cem mil, mas os autores estimam que a taxa de incidência deva aproximar-se de 330 casos por cem mil. Rohani et al. (2000) analisaram os dados de notificação da coqueluche com o intuito de inferir as consequências da vacinação sobre a transmissão da doença. Os autores observam que ocorreu um aumento do período interepidêmico de 2,5 anos para 4 anos. Esta mudança está temporalmente associada com o início da vacinação em massa. Os autores concluem que a vacinação determinou uma diminuição na transmissão da coqueluche. Edmunds et al. (2002) modelaram a introdução de uma dose reforço da vacina acelular aos quatro ou quinze anos de idade. Utilizando um modelo matemático, os autores avaliaram o nível de proteção indireta sobre os menores de dois meses e o custo-benefício das estratégias. A introdução do reforço vacinal determina uma redução na morbidade e mortalidade, entretanto, os autores argumentam que o esquema de introdução aos quatro anos tem maior potencial de ser custo-eficaz no Reino Unido.

A Alemanha apresenta uma dinâmica de infecção e vacinação muito particular. Antes de 1990, ou seja, antes da queda do muro de Berlim, a ex-Alemanha Ocidental não aplicava a vacinação, enquanto que a ex-Alemanha Oriental apresentava alta proporção de cobertura vacinal. Juretzko et al. (2001) analisaram a taxa de incidência anual de casos hospitalizados em menores de 16 anos de idade de janeiro de 1997 a dezembro de 1998. Na ex-Alemanha Ocidental essa taxa foi estimada em 2,36 casos hospitalizados por cem mil, sendo a idade média de infecção de três meses; na ex-Alemanha Oriental, essa taxa foi estimada em 4,5 por cem mil e a idade média dos casos de 32 meses. Os autores ressaltam que na ex-Alemanha Oriental a

coqueluche era rara até a unificação, mas que sua incidência vem crescendo desde então. Wirsing von Konig et al. (1995) realizaram um estudo com o objetivo de determinar a frequência de transmissão da coqueluche dentro do ambiente domiciliar, de novembro de 1992 a setembro de 1994. A partir de casos índices (85% crianças e 15% adultos), foram identificados 122 domicílios. O contato domiciliar com um indivíduo infectado resultou em infecção sintomática em um de cada quatro adultos e em duas de cada três crianças. A conclusão do estudo foi que adultos estão frequentemente envolvidos com a transmissão da bactéria e que a imunidade adquirida por uma infecção prévia é perdida após 20 anos.

Na França, a vacinação em massa de crianças foi iniciada em 1959, sendo alta a proporção de cobertura vacinal para os últimos 30 anos. Gilberg et al. (2002) realizaram um estudo prospectivo cujo objetivo foi determinar a frequência de casos de coqueluche entre adultos. De abril a dezembro de 1999, 217 pacientes foram identificados por clínicos gerais, 32% tiveram a infecção confirmada por métodos laboratoriais. A taxa de incidência anual entre indivíduos com 18 anos ou mais foi estimada em 884 casos por cem mil.

Na Holanda, a vacinação em massa de crianças foi introduzida em 1943. Em 1996-7 ocorreu uma epidemia de coqueluche cuja taxa de incidência foi cinco vezes maior do que a notificada em anos anteriores. van Boven et al. (2000), com base em um modelo matemático estruturado por faixa etária, analisaram essa epidemia em função de duas hipóteses explicativas: (i) Um lote com baixa eficácia vacinal determinou a perda mais rápida da imunidade adquirida afetando uma coorte, e (ii) A bactéria evoluiu geneticamente para uma cepa menos prevenível pela vacina afetando todos os indivíduos. Os autores concluem que a segunda hipótese, quando a baixa eficácia vacinal atingiria todos os indivíduos, é a mais provável para explicar a dinâmica observada na epidemia de 1996-7 (van Boven et al. 2000). van Loo et al. (1999) realizaram um estudo molecular analisando a estrutura populacional da *Bordetella pertussis* em cinco períodos sucessivos, de 1949 a 1996. Os autores argumentam que fatores capazes de afetar a incidência da coqueluche são: mudanças demográficas, perda da imunidade adquirida, mudanças na qualidade de vacinas utilizadas, mudanças na proporção de cobertura vacinal

e adaptações da população da bactéria à imunidade induzida pela vacina. Neste estudo, os autores, através do sequenciamento de cepas, argumentam que existe uma diferenciação antigênica entre as cepas circulantes e as cepas vacinais, o que pode gradualmente determinar uma diminuição da eficácia vacinal (van Loo et al. 1999).

O esquema vacinal na Austrália, até o ano de 1994, compreendia quatro doses da vacina DPT aos 2, 4, 6 e 18 meses de idade. A partir de 1994, foi introduzido um reforço aos quatro anos de idade. Epidemias ocorrem de forma periódica, a cada 3-4 anos, na primavera. Torvaldsen & McIntyre (2003) analisaram dados de notificação de 1993 a 2001. Os autores relatam que antes da introdução do reforço vacinal, a faixa etária de 5 a 9 anos era mais atingida que a faixa etária de 10 a 14 anos. Comparando anos epidêmicos, 1997 e 2001, percebe-se que a faixa etária de 5 a 10 anos foi menos atingida em 2001 que em 1997, pois recebeu o reforço aos 4 anos, ou seja, a introdução do reforço vacinal diminuiu a incidência da doença em crianças mais velhas. Brotherton & McAnulty (2003) analisaram os dados de notificação da coqueluche de 1991 a 2002. Durante este período, 3 epidemias ocorreram, em 1993-4, 1997-8 e 2000-2. Os autores chamam atenção para as faixas etárias mais atingidas em cada uma dessas epidemias. Em 1993-4, 42% das crianças infectadas tinham menos de 10 anos. Em 1997-8, as faixas etárias mais atingidas foram: 5 a 9 anos e 10 a 14 anos. Em 2000-02, 47% dos casos notificados ocorreram em adultos. Os autores argumentam que a causa do aumento da idade dos casos é decorrente de um efeito coorte: os nascidos antes de 1994 não receberam o reforço aos 4 anos de idade.

Hethcote et al. (2004), utilizando-se de um modelo matemático, avaliaram o impacto de diversas estratégias de vacinação na incidência da doença. Observa-se que a re-alocação da dose reforço oferecida para crianças com 18 meses para adolescentes de 12 a 17 anos (assumindo cobertura de 80%) determina um decréscimo de 30% no número de casos entre crianças com 0-23 meses e de 25% entre adolescentes e um acréscimo de 15% em crianças com 2-4 anos. Assim, os autores concluem que a aplicação do reforço em adolescentes seria mais eficaz sem aumentar os custos com a vacinação.

População estudada	Tamanho amostral	Principais achados	Referência
Universitários, tosse ≥ 6 dias	130	CL: 26% TIA: 69 por cem mil	Mink et al. (1992)
Contato domiciliar com caso, idade ≥ 19 anos	265	CL: 31%	Wirsing von Konig et al. (1995)
Profissionais de saúde	51	TIA: 4-16%	Deville et al. (1995)
Usuários de plano de saúde, idade ≥ 18 anos	153	CL: 12% TIA: 176 por cem mil	Nennig et al. (1996)
Tosse ≥ 21 dias	145	CL: 28% TIA: 330 por cem mil	Miller et al. (2000)
Entre 10 e 49 anos, tosse ≥ 7 dias	212	CL: 13% TIA: 507 por cem mil	Strebel et al. (2001)
≥ 12 anos, tosse ≥ 7 dias	442	CL: 20%	Senzilet et al. (2001)
≥ 18 anos, tosse ≥ 6 dias	217	CL: 32% TIA: 884 por cem mil	Gilberg et al. (2002)

Tabela 1.1: Resumo dos principais estudos que objetivaram a confirmação laboratorial (CL) de casos suspeitos ou a estimação da taxa de incidência anual (TIA).

Conclusões

Na Tabela 1.1 apresentamos os principais estudos que objetivaram estimar a taxa de incidência anual e/ou o percentual de confirmação laboratorial de casos suspeitos. Concluimos que apesar da vacinação em massa de crianças ser uma estratégia extremamente eficaz contra a coqueluche, atualmente esta doença pode ser classificada como uma doença reemergente (Das 2002). O atual conhecimento a respeito da perda da imunidade adquirida por infecção ou vacina já é uma hipótese explicativa plausível para a reemergência (Heininger 2001, Campins-Marti et al. 2001, Wirsing von Konig et al. 2002). Isto porque a perda da imunidade garante a circulação da bactéria que passa

a infectar novamente os vacinados, após a perda da imunidade. E, como a imunidade adquirida por vacina tem duração menor que a imunidade adquirida pelo contato com a bactéria, a população está tornado-se cada vez mais suscetível a medida que a coorte de indivíduos que foram infectados quando criança morre.

Por outro lado, métodos diagnósticos mais específicos e sensíveis e maior atenção por parte dos profissionais de saúde também contribuem para uma maior incidência desta doença (Campins-Marti et al. 2001, Wirsing von Konig et al. 2002, Skowronski et al. 2002). A maioria dos autores acredita que esses sejam os motivos para a situação atual da coqueluche e sugerem reforços vacinais para tentar conter esta nova dinâmica. Entretanto, a dinâmica observada no Canadá e na Austrália sugere uma explicação diferente para a reemergência da doença: um efeito coorte gerado por lotes vacinais pouco eficazes (Nteyayabo et al. 2003). Nesses países, o aumento da incidência ocorre de modo mais intenso em determinados grupos etários, e os acompanha a medida que o tempo passa. No Canadá, o motivo foi um lote vacinal pouco eficaz utilizado por aproximadamente 10 anos. Na Austrália, a coorte que não recebeu o reforço vacinal é mais afetada. Sendo este o motivo para a reemergência, a solução seria um maior controle da eficácia vacinal e/ou a introdução de novos reforços vacinais. Pesquisadores Holandeses sugerem um terceiro motivo para o aumento da incidência: a bactéria evoluiu geneticamente para uma cepa menos prevenível pela vacina utilizada atualmente (Mooi et al. 2001). E, neste caso, apenas a criação de uma nova vacina seria capaz de conter o aumento do número de casos da doença.

1.1.3 Dinâmica no Município do Rio de Janeiro

No Brasil, antes da introdução da vacina, a coqueluche afetava principalmente crianças. A vacinação sistemática das crianças, com a vacina DPT, foi iniciada na década de 1980, aproximadamente 30 anos após o início da vacinação nos países desenvolvidos. Nesta mesma época, foi iniciado o programa de notificação compulsória de algumas doenças infecciosas, dentre essas a coqueluche. No Brasil, a dinâmica observada nos últimos 20 anos é

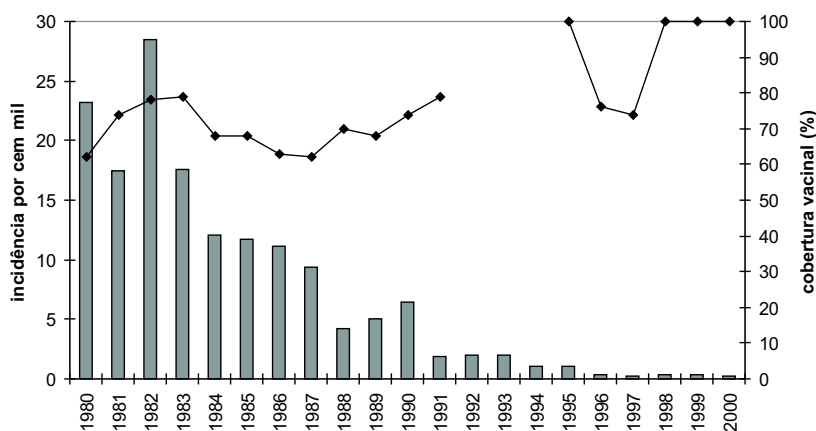


Figura 1.1: Eixo vertical esquerdo (barras): incidência da coqueluche por cem mil habitantes de 1980 a 2000 no Sudeste. Eixo vertical direito (linha): percentual de cobertura vacinal no Sudeste de 1980 a 2000. Fonte: Fundação Nacional de Saúde (2002).

a de diminuição da incidência e aumento progressivo do percentual de cobertura vacinal. Na região Sudeste, o percentual de cobertura vacinal para a vacina DPT foi de 62% em 1980, 74% em 1990 e 100% em 2000 e a incidência, no final da década de 1990, encontra-se abaixo de três casos por cem mil habitantes (Figura 1.1). No Estado do Rio de Janeiro, a dinâmica observada é exatamente a mesma. O número de casos notificados decresceu substancialmente desde 1980 e o percentual de cobertura vacinal atual é alto (Figura 1.2).

No Município do Rio de Janeiro (RJ), o número de hospitalizações também se apresenta em declínio (Figura 1.3). A distribuição etária dos casos notificados ao sistema de vigilância epidemiológica do RJ é “típica”, afetando principalmente crianças menores de 10 anos (Figura 1.4). A Figura 1.5 apresenta o percentual de cobertura vacinal por dose da vacina DPT no RJ, de 1995 a 2002. Ou seja, atualmente, de acordo com os dados disponíveis não há sinais de reemergência da doença.

Entretanto, mundialmente, sistemas de vigilância captam apenas 1% a

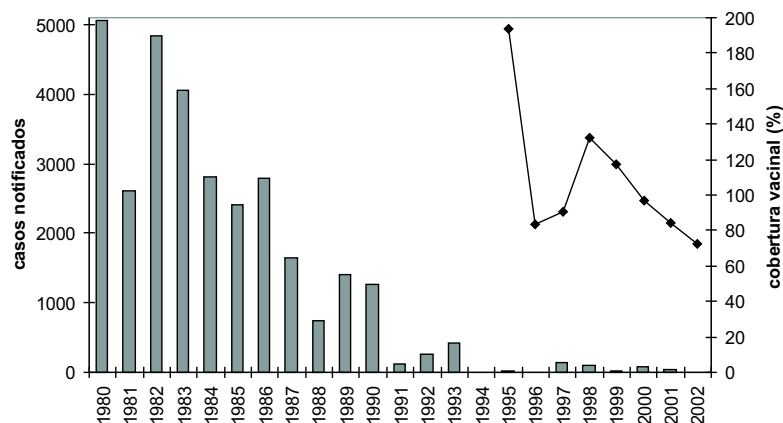


Figura 1.2: Eixo vertical esquerdo (barras): número de casos notificados no Estado do Rio de Janeiro, de 1980 a 2001. Eixo vertical direito (linha): percentual de cobertura vacinal no Estado do Rio de Janeiro, de 1995 a 2002. Fonte: Fundação Nacional de Saúde (2002).

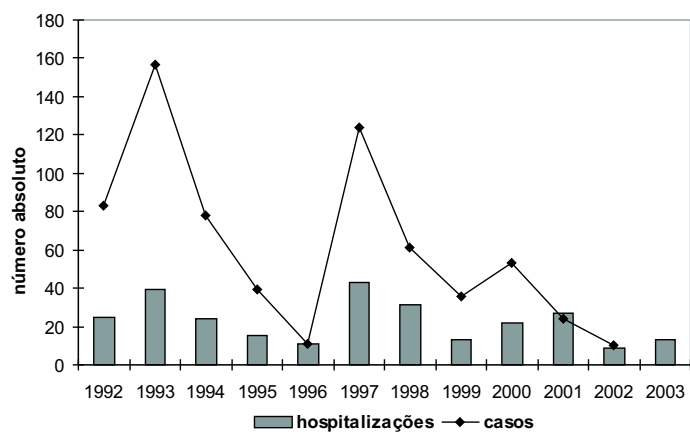


Figura 1.3: Barras: número de hospitalizações por ano no Município do Rio de Janeiro. Linha: número de casos notificados no Município do Rio de Janeiro. Fonte: Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (2003).

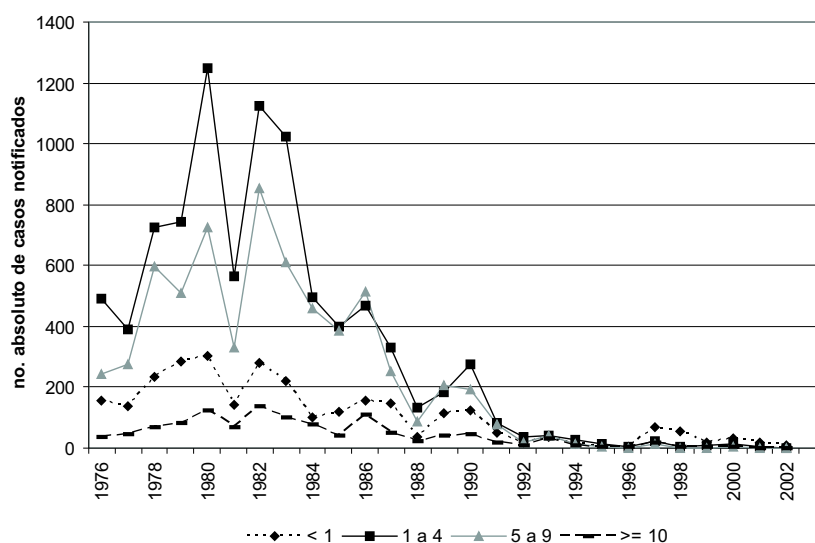


Figura 1.4: Número de casos notificados no município do Rio de Janeiro, de 1976 a 2002, por faixa etária. Fonte: Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (2003).

2% dos casos estimados (Ivanoff & Robertson 1997). A coqueluche é sub-notificada por (i) inexistência de uma definição de caso mundialmente aceita para uso em programas de vigilância, (ii) métodos diagnósticos pouco sensíveis e específicos e (iii) assemelhar-se a outras doenças respiratórias (Ivanoff & Robertson 1997). Além disso, parece que poucos profissionais de saúde têm conhecimento sobre a perda da imunidade conferida pela infecção ou vacina. Isto significa que, quando na presença de um paciente com tosse prolongada, seja este um adolescente ou adulto, a coqueluche não costuma fazer parte do diagnóstico diferencial. Assim, pouco pode ser dito sobre a disparidade entre a dinâmica da coqueluche em países desenvolvidos e no RJ. Isto suscita a seguinte questão: Será que no RJ a coqueluche está sob controle, como parecem indicar os dados do sistema de vigilância, ou é possível que a dinâmica da transmissão da doença seja outra não detectada pelo sistema de vigilância epidemiológica?

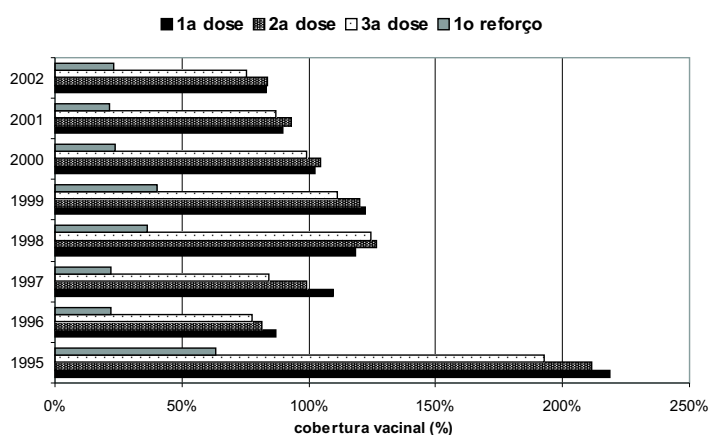


Figura 1.5: Percentual de cobertura vacinal por dose da vacina DPT no Município do Rio de Janeiro, de 1995 a 2002. Fonte: Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (2003).

1.2 Modelagem matemática

Diferentes abordagens científicas possibilitam o melhor entendimento da dinâmica de transmissão de uma doença. Como exemplificado na seção anterior, alguns estudos objetivam a recuperação de possíveis “informações faltantes” com o intuito de estimar a taxa de incidência de uma doença. Os estudos que utilizam testes diagnósticos mais sensíveis e específicos são capazes de identificar casos que antes passariam despercebidos. Entretanto, esses estudos possuem alguns pontos negativos, como alto custo (no uso de novos métodos diagnósticos como PCR ou sorologia) e dificuldades logísticas (Onde buscar os casos? Em quantos hospitais?). Além de não garantirem que as novas informações geradas estariam livres de vieses, visto que quase 50% dos casos são assintomáticos.

Uma outra abordagem possível compreende o uso de modelos para o estudo de sistemas biológicos (Massad et al. 2004, Anderson & May 1991). Massad et al. (2004) apresenta de modo muito interessante os diversos tipos de modelos que podem ser utilizados em epidemiologia. Modelos podem ser estruturados em função do sistema biológico a ser estudado, sendo de-

nominados tipo *caixa-branca*, em oposição à modelagem tipo *caixa-preta* dos modelos de regressão. Nos modelos tipo *caixa-branca* representa-se o processo de transmissão de uma doença em componentes quantitativos (Massad et al. 2004). Esta estruturação tem como objetivo simular os acontecimentos biológicos. Modelos matemáticos servem de base para o estudo do comportamento de uma doença infecciosa no tempo, além de permitirem a avaliação de diferentes estratégias de controle. O estudo das características de um modelo pode ser feito através da solução analítica ou numérica do sistema de equações ou de simulações.

Esquemáticamente, a construção de um modelo pode ser dividida em duas etapas. O primeiro passo compreende a compartimentalização da população em grupos homogêneos (estados imunológicos, por exemplo) e a descrição da evolução temporal e/ou etária dos indivíduos através desses grupos. Neste momento decide-se a respeito do grau de realismo biológico a ser incorporado ao modelo (Massad et al. 2004). O segundo passo é a descrição dos parâmetros ou taxas de transição entre os grupos e a determinação dos valores (ou faixas de valores) assumidos por essas taxas. Associados a essa aparente simples construção caminham diversas modalidades de incertezas. Primeiramente, com relação à compartimentalização escolhida, é possível que a estruturação utilizada seja simples demais para captar o processo desejado (i.e. existe incerteza com relação ao modelo). Um outro tipo de incerteza reside na determinação dos valores assumidos pelas taxas de transição; sendo necessária a realização de estudos científicos de campo que objetivem estimar esses valores (i.e. incertezas por falta de informação/dados). E ainda, por serem valores estimados, não podemos esquecer da incerteza estatística dada pela natureza estocástica dos processos.

Modelos matemáticos determinísticos estão sujeitos a um quarto tipo de incerteza pois dada uma compartimentalização, assume-se que a sub-população pertencente à um grupo é homogênea e que a taxa de transição entre os estados é constante para toda esta sub-população. Entretanto, essas taxas podem variar em função de características individuais, populacionais, do agente infeccioso, etc. Essas incertezas inerentes ao processo de transmissão de uma doença são denominadas heterogeneidades no contexto

da modelagem matemática (Woolhouse et al. 1997, Coutinho et al. 1999). Coutinho et al. (1999) incorporam diversos tipos de heterogeneidades importantes para a disseminação de uma doença infecciosa, como por exemplo, as heterogeneidades genética (entendida como variações na susceptibilidade à uma infecção), de duração do período de incubação, da taxa de recuperação; além da heterogeneidade de contato. Os autores alertam que ignorar essas heterogeneidades pode resultar em estimativas viciadas com relação à eficácia de programas de controle.

No indivíduo, o estado imunológico e a transmissibilidade do infectado são dois tipos de heterogeneidades importantes para a dinâmica de transmissão de uma doença infecciosa. O estado imunológico de um indivíduo é um estado dinâmico: um contínuo desde suscetível, passando por infectado, adquirindo imunidade, até a eventual perda desta. O grau de imunidade adquirida será máximo ou parcial, dependendo da gravidade da doença ou do número de doses recebidas da vacina. A transmissibilidade do infectado varia em função da presença ou não de sintomas, o que, por sua vez, é função do estado imunológico do indivíduo. Na população, são de importância a distribuição etária da população e a proporção de cobertura vacinal. A distribuição etária da população modifica-se com o passar dos anos. A população brasileira, por exemplo, modificou-se profundamente nas últimas décadas. O declínio da mortalidade infantil associado ao aumento da expectativa de vida determinou uma grande modificação da pirâmide populacional. O percentual de cobertura vacinal, que apresenta flutuações mensais, determina o grau de imunidade de rebanho, parâmetro de extrema importância na determinação dos novos infectados.

Os padrões de contato social entre indivíduos de uma população são parâmetros de grande importância na dinâmica de transmissão de uma doença infecciosa (Woolhouse et al. 1997, Coutinho et al. 1999, Wallinga et al. 1999). Para possibilitar a transmissão da bactéria, um contato precisa ser longo e próximo o suficiente, pois é necessário que o indivíduo suscetível inale aerossóis contaminados. Em especial, doenças imunopreveníveis de transmissão respiratória são influenciadas de maneira importante, pois o grande declínio do número de infectados após a introdução da vacinação em massa determina

uma modificação no padrão de transmissão. Um meio-ambiente repleto de indivíduos imunes (vacinados) restringe a capacidade de disseminação da infecção por poucos indivíduos infectados (mecanismo denominado *herd immunity*, ou imunidade de rebanho). A permanência do parasita na população depende dos não-vacinados e do crescimento do conjunto de suscetíveis. O resultado é uma dinâmica de transmissão guiada pelos padrões de contato entre indivíduos (Edmunds et al. 1997).

No caso específico deste estudo, é necessário traduzir de forma simples mas realista a complexidade do processo de transmissão da coqueluche, sem que isto possa prejudicar a capacidade explicativa do modelo e a utilidade prática dos resultados obtidos. O modelo deve permitir a análise da dinâmica populacional da coqueluche, levando-se em consideração diferentes graus de susceptibilidade, a perda da imunidade adquirida pela infecção e vacina, a distribuição etária da população, a proporção de cobertura vacinal e os padrões de contato entre indivíduos de diferentes faixas etárias. O modelo desenvolvido deve ser simples em comparação com a realidade da doença na população, mas precisa reter os principais aspectos da dinâmica populacional da doença.

1.3 Justificativa

Os dados do sistema de vigilância epidemiológica do RJ apontam para o gradual controle da coqueluche. Entretanto, o aumento da incidência da doença em outras localidades levanta a hipótese sobre a eficiência do nosso sistema de vigilância. Utilizando-se de modelo matemático adequadamente parametrizado estimaremos a série temporal da coqueluche no RJ e faremos a comparação do resultado teórico com os dados do sistema de vigilância. Se o resultado teórico for semelhante à série temporal de casos notificados, então não seria possível argumentar a favor da reemergência da coqueluche no RJ. Neste caso, cabe o questionamento: É plausível supor que a dinâmica de não reemergência ocorre por um atraso na implementação da vacinação em massa de crianças em comparação com os países desenvolvidos? E ainda,

é possível que a doença venha reemergir no futuro? Por outro lado, caso a hipótese mais plausível seja uma atual reemergência da coqueluche no RJ, seria possível estimar o grau de subnotificação da doença no RJ?

Uma segunda questão de interesse concerne as medidas preventivas que vêm sendo adotadas nos países que atualmente sofrem com a reemergência da coqueluche, como por exemplo a vacinação de adolescentes e adultos com a vacina acelular. Alguns países já adotaram doses de reforço antes da entrada no colégio, aos quatro anos de idade, como Reino Unido e Austrália. Nos Estados Unidos, Massachusetts optou pela implementação de métodos diagnósticos específicos para identificação da bactéria. Isto vem possibilitando a identificação de um maior número de casos e, conseqüentemente, permitindo a ação profilática (tratamento dos contactados). Há ainda os que defendem a vacinação de grupos específicos, como pais que queiram ter filhos e profissionais de saúde, pois argumenta-se que esta seja a população que determina o maior custo-benefício quando o objetivo é prevenir casos de coqueluche em recém-nascidos (Hethcote 1999). No Brasil, o calendário vacinal consiste na administração de cinco doses, três antes do primeiro ano de vida e dois reforços. Com o modelo desenvolvido analisaremos o impacto das diversas estratégias vacinais que poderiam ser adotadas, calcularemos o ganho em termos de um decréscimo percentual na incidência da doença.

1.4 Objetivos

1. Construir um modelo matemático apresentando os principais aspectos do processo de transmissão da coqueluche no RJ, incluindo os aspectos demográficos e epidemiológicos;
2. Parametrizar o modelo com dados demográficos e de proporção de cobertura vacinal do RJ e com dados da literatura;
3. Estimar a série temporal da coqueluche no RJ para os anos de 1970 a 2020;
4. Comparar os resultados obtidos com os dados do sistema de vigilância

epidemiológica do RJ;

5. Analisar o impacto de diferentes estratégias de vacinação de reforço sobre a série temporal estimada;
6. Avaliar a importância das heterogeneidades para a dinâmica de transmissão da coqueluche (análise de sensibilidade do modelo);

Capítulo 2

A reemergência da coqueluche em países desenvolvidos: um problema também para o Brasil?

Luz, P. M.
Codeço, C. T.
Werneck, G. L.

Cadernos de Saúde Pública
Vol. 19, No. 4, pg. 1209-1213, 2003

2.1 Resumo

Atualmente, a coqueluche representa um crescente problema de saúde pública em países desenvolvidos. Nesses países, a imunização em massa de crianças, iniciada na década de 1950, foi seguida por uma brusca diminuição da incidência da doença. Assim, nos anos 70, a coqueluche não representava uma importante ameaça à saúde destas populações. Porém, nas décadas de 80 e 90, ocorreu um aumento do número de casos em todas as faixas etárias, incluindo adolescentes e adultos, indicando a reemergência da coqueluche. Nesta nota, objetiva-se apresentar as possíveis causas para esta reemergência e discutir perspectivas para a dinâmica da doença no Brasil. No momento,

ainda não existem evidências de reemergência da coqueluche no país. No entanto, como a vacinação em massa no Brasil foi iniciada apenas na década de 80, não se pode descartar a hipótese de uma futura reemergência da doença. Assim, é importante que serviços de vigilância e controle de doenças monitorem a situação epidemiológica da coqueluche para que, se necessário, estejam preparados para reformular as estratégias de imunização.

2.2 Abstract

Pertussis is considered an important public health problem in developed countries. In most of these countries, mass immunization against pertussis was initiated in the 1950s and was followed by a marked decrease in disease incidence. In the 1970s, pertussis was apparently under control in countries where vaccine coverage was maintained high. However, in the last two decades of the 20th century, the number of reported cases increased in all age groups, including adolescents and adults, indicating the resurgence of pertussis. This brief note aims to present the possible reasons for its resurgence, and discuss perspectives for the future dynamics of the disease in Brazil. Up to now, there is no evidence for the resurgence of pertussis in Brazil. However, since mass immunization in Brazil began only in the 1980s, it is not possible to discard the hypothesis that pertussis may resurge in the near future. Therefore, it is important that public health services track closely the epidemiological situation of pertussis in order to be able, if necessary, to timely update the current immunization strategy.

2.3 Introdução

A coqueluche, doença infecciosa aguda, tendo como principal agente etiológico a bactéria *Bordetella pertussis*, é causa importante de morbi-mortalidade infantil. Estima-se que cerca de 50 milhões de casos e 300.000 óbitos ocorram a cada ano no mundo e a letalidade, em crianças, pode aproximar-se de 4% (World Health Organization 2003). Mundialmente, a coqueluche

é a terceira causa de morte entre as doenças imunopreveníveis (Ivanoff & Robertson 1997).

Atualmente, países desenvolvidos deparam-se com a reemergência da coqueluche (Das 2002). Nesses países, a imunização em massa de crianças com a vacina contra coqueluche reduziu a incidência e mortalidade entre crianças até quatro anos de idade. Visto que a imunidade adquirida artificialmente não é duradoura, o alto percentual de cobertura vacinal determinou uma mudança no padrão da infecção. Hoje em dia, além de atingir as crianças ainda não completamente imunizadas, a coqueluche afeta também as crianças vacinadas maiores de 4 anos de idade, adolescentes e adultos (Edwards et al. 1999).

Esta situação tem mobilizado a comunidade acadêmica internacional e diversos fóruns têm sido realizados com o intuito de discutir as possíveis causas para esta reemergência, as prováveis situações futuras e a melhor conduta preventiva a ser adotada. Nesta nota, apresentamos as possíveis causas para a reemergência da coqueluche e discutimos perspectivas para a dinâmica da doença em nosso meio.

2.4 Dinâmica da coqueluche nos países desenvolvidos

Na era pré-vacinal, a incidência anual da coqueluche na Inglaterra e países nórdicos era de 200 a 1000 casos por 100.000 indivíduos (Ivanoff & Robertson 1997). Em grande parte dos países desenvolvidos, a imunização em massa de crianças, iniciada na década de 1950, foi seguida por uma brusca diminuição da incidência da doença. Durante a década de 70, entretanto, uma série de críticas à vacina de células inteiras determinou um declínio na proporção de cobertura vacinal na Inglaterra, Suécia e Japão (Ivanoff & Robertson 1997). Nestes países, a incidência da coqueluche aumentou rapidamente para mais de 100 casos por 100.000 indivíduos. Por outro lado, países que mantiveram o percentual de cobertura vacinal acima de 90%, para as três doses da vacina contra coqueluche, notificaram menos que 10 casos por 100.000 indivíduos

(Ivanoff & Robertson 1997). Atualmente, nos EUA, Inglaterra e Canadá, o percentual de cobertura vacinal continua alto e estudos estimam que a incidência da doença esteja em torno de 400 casos por 100 mil indivíduos (Campins-Martí et al. 2001, Strebel et al. 2001).

A distribuição etária dos casos foi modificada após a introdução da vacinação em massa de crianças. Na era pré-vacinal, o valor máximo da incidência ocorria em menores de **seis anos** de idade (Edwards et al. 1999). Por outro lado, a era pós-vacinal caracterizou-se por uma maior proporção de casos em menores de **seis meses**, ou seja, crianças ainda não completamente imunizadas (Farizo et al. 1992). Países onde ocorreu um decréscimo da proporção de cobertura vacinal nos anos 70 apresentaram, na época, uma alta incidência em crianças de 1 a 6 anos de idade. Nas décadas de 1980 e 1990, diversos estudos mostraram um aumento do número de casos em adolescentes e adultos (Mink et al. 1992, Guris et al. 1999, Juretzko et al. 2001). Atualmente, a incidência da coqueluche na maioria dos países desenvolvidos apresenta crescimento em todas as faixas etárias (Campins-Martí et al. 2001).

O aumento do número de casos de coqueluche entre adultos promove uma série de repercussões indesejáveis (Campins-Martí et al. 2001). Um estudo conduzido na Alemanha, por exemplo, observou que aproximadamente 80% dos adultos com coqueluche apresentavam tosse por mais de 3 semanas, metade deles relatava vômitos, 25% sofreram algum tipo de complicação (otite média, pneumonia, perda de peso e fratura de costela) e broncoscopias foram realizadas desnecessariamente (Postels-Multani et al. 1995). Adicionalmente, em pacientes idosos, a coqueluche pode ser fatal (Mertens et al. 1999).

2.5 Hipóteses explicativas para a reemergência da doença em países desenvolvidos

Diversas hipóteses têm sido sugeridas para explicar a reemergência da coqueluche em países desenvolvidos, dentre elas destacam-se:

Perda de imunidade: A perda da imunidade adquirida através da vacina, na ausência de reforços vacinais, após 5 a 10 anos, seria suficiente para

explicar a ocorrência da doença entre adolescentes e adultos. Isto ocorre porque a vacinação em massa de crianças determina uma situação em que a circulação da bactéria entre os indivíduos da comunidade torna-se restrita e, conseqüentemente, deixam de ocorrer os reforços naturais (Edmunds et al. 2002). Sem os reforços naturais, a imunidade adquirida é perdida com o tempo, levando indivíduos a retornarem paulatinamente para a condição de suscetíveis.

Novos métodos diagnósticos: A utilização de melhores métodos para o diagnóstico da coqueluche (como a reação da cadeia da polimerase - PCR) não pode ser descartada como explicação plausível para o aumento do número de casos de coqueluche. A “reemergência”, neste caso, resultaria apenas da identificação de uma dinâmica subjacente não observada previamente (Skowronski et al. 2002).

Melhoria dos sistemas de vigilância epidemiológica: Esta hipótese sugere que a reemergência deve-se a uma maior capacidade de detecção de casos pelos sistemas de vigilância epidemiológica.

Redução da eficácia vacinal: No Canadá, foi observada uma baixa eficácia vacinal de lotes de vacinas utilizados no passado, gerando um efeito coorte (Ntezayabo et al. 2003).

Evolução do patógeno: Pesquisadores holandeses sustentam que vacinação em massa de crianças, praticada há mais de 50 anos, forçou a evolução de uma bactéria menos prevenida pela vacina (Mooi et al. 2001). Desta forma, o que hoje estaríamos observando seria a emergência de uma nova forma de coqueluche.

De qualquer forma, estas diversas hipóteses não são necessariamente excludentes e uma combinação delas poderia estar operando para promover a reemergência da coqueluche (Guris et al. 1999).

2.6 E no Brasil?

No Brasil, com base nos dados de notificação compulsória, não existem, ainda, sinais de reemergência da coqueluche. A vacinação sistemática das crianças

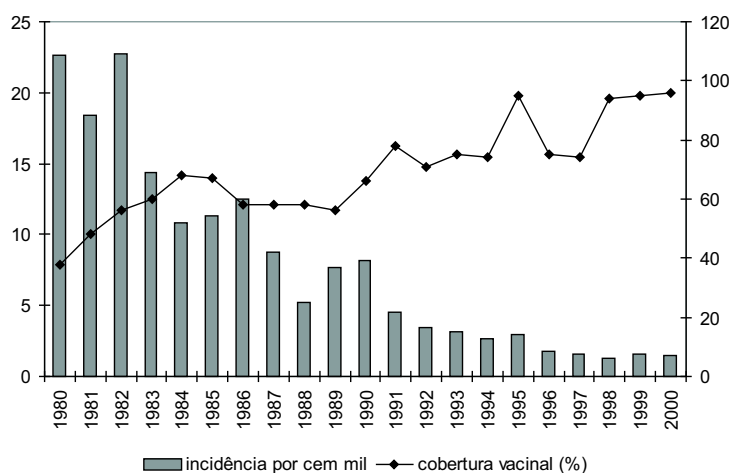


Figura 2.1: Incidência da coqueluche e percentual de cobertura vacinal para três doses da vacina de células inteiras (vacina DPT ou tríplice bacteriana, contra coqueluche, difteria e tétano) no Brasil. Dados obtidos no página eletrônica da Fundação Nacional de Saúde e do Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde (<http://www.funasa.gov.br/> e <http://www.datasus.gov.br/>); acessado em outubro de 2002.

brasileiras foi iniciada em 1983, aproximadamente 30 anos após o início da vacinação nos países de economia central. Desde então, a dinâmica observada é a de diminuição do número de casos notificados em resposta ao aumento do percentual de cobertura vacinal (Figura 2.1) (Waldman et al. 1999). As crianças menores de 1 ano são as mais acometidas pela doença, em seguida estão as crianças de 1 a 4 anos e, por último, as de 5 a 9 anos. Os adultos correspondem a apenas 2 a 3% dos casos (Fundação Nacional de Saúde 2002).

Esta disparidade entre a dinâmica da coqueluche em países desenvolvidos e no Brasil suscita a seguinte questão: Será que no nosso meio a coqueluche está sob controle, como parecem indicar os dados de notificação, ou existe uma gradual modificação na dinâmica da transmissão, que não tem sido detectada pelos sistemas de vigilância epidemiológica?

Não existem estudos no Brasil que possibilitem responder inequivoca-

mente se há ou não reemergência da coqueluche em nosso meio. Ainda assim, algumas hipóteses podem ser levantadas. Primeiro, é possível que a coqueluche esteja de fato reemergindo no Brasil, mas não de forma perceptível. Nos países onde notou-se a reemergência, uma crescente atividade da doença é observada em adultos, sendo a maioria dos casos oligossintomáticos. Apenas com a conscientização dos profissionais de saúde sobre a possível ocorrência da coqueluche em adultos, poder-se-ia esperar a identificação desses casos. Por outro lado, um aumento da atividade da doença em adultos geralmente incorre num aumento da incidência em crianças, algo que não se tem observado no Brasil. Este dado sustenta a noção de que a coqueluche não estaria, de fato, reemergindo no Brasil.

Alternativamente, é possível que a reemergência da coqueluche ainda venha a ser observada no Brasil. Na maioria dos países desenvolvidos a vacinação em massa iniciou com cerca de trinta anos de antecedência em relação ao Brasil. É razoável supor que a reemergência da coqueluche seja um fenômeno ainda não observado por aqui, simplesmente porque a dinâmica hospedeiro-parasita vigente nos países desenvolvidos não está sincronizada com aquela observada no Brasil. Neste caso, não se pode descartar a hipótese de que a reemergência da coqueluche venha ser uma realidade para o Brasil.

Atualmente, encontram-se disponíveis novas alternativas para a prevenção da coqueluche, como a vacina acelular, mais tolerada por adultos (Edwards et al. 1999). Estas alternativas possibilitam a implementação de novas estratégias vacinais possivelmente mais apropriadas para situações de reemergência da doença. Conseqüentemente, é fundamental que os serviços de vigilância e controle de doenças brasileiros monitorem a situação epidemiológica da coqueluche para que, se necessário, estejam preparados para reformular suas estratégias de imunização.

Bibliografia

Campins-Marti, M., Cheng, H. K., Forsyth, K., Guiso, N., Halperin, S., Huang, L. M., Mertsola, J., Oselka, G., Ward, J., Wirsing von Konig,

- C. H. & Zepp, F. (2001), 'Recommendations are needed for adolescent and adult pertussis immunisation: rationale and strategies for consideration', *Vaccine* **20**(5-6), 641–646.
- Das, P. (2002), 'Whooping cough makes global comeback', *Lancet Infectious Diseases* **2**(6), 322.
- Edmunds, W. J., Brisson, M., Melegaro, A. & Gay, N. J. (2002), 'The potential cost-effectiveness of acellular pertussis booster vaccination in England and Wales', *Vaccine* **20**, 1316–1330.
- Edwards, K. M., Decker, M. & Mortimer, E. (1999), Pertussis vaccine, *in* S. A. Plotkin & W. A. Orenstein, eds, 'Vaccines', 3rd edn, W.B. Saunders Co., Philadelphia, pp. 293–337.
- Farizo, K. M., Cochi, S. L., Zell, E. R., Brink, E. W., Wassilak, S. G. & Patriarca, P. A. (1992), 'Epidemiological features of pertussis in the United States, 1980-1989', *Clinical Infectious Diseases* **14**(3), 708–719.
- Fundação Nacional de Saúde (2002), 'Guia de doenças', <http://www.funasa.gov.br>. Acessado em Out/2002.
- Guris, D., Strebel, P. M., Bardenheier, B., Brennan, M., Tachdjian, R., Finch, E., Wharton, M. & Livengood, J. R. (1999), 'Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996', *Clinical Infectious Diseases* **28**(6), 1230–1237.
- Ivanoff, B. & Robertson, S. E. (1997), 'Pertussis: a worldwide problem', *Developments in Biological Standardization* **89**, 3–13.
- Juretzko, P., Fabian-Marx, T., Haastert, B., Giani, G., Von Kries, R. & Wirsing Von Konig, C. H. (2001), 'Pertussis in Germany: regional differences in management and vaccination status of hospitalized cases', *Epidemiology and Infection* **127**, 63–71.

- Mertens, P. L., Stals, F. S., Schellekens, J. F., Houben, A. W. & Huisman, J. (1999), 'An epidemic of pertussis among elderly people in a religious institution in The Netherlands', *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease* **18**(4), 242–247.
- Mink, C. M., Cherry, J. D., Christenson, P., Lewis, K., Pineda, E., Shlian, D., Dawson, J. A. & Blumberg, D. A. (1992), 'A search for *bordetella pertussis* infection in university students', *Clinical Infectious Diseases* **14**(2), 464–471.
- Mooi, F. R., van Loo, I. H. & King, A. J. (2001), 'Adaptation of *bordetella pertussis* to vaccination: a cause for its reemergence?', *Emerging Infectious Diseases* **7**(Suppl 3), 526–528.
- Ntezayabo, B., De Serres, G. & Duval, B. (2003), 'Pertussis resurgence in Canada largely caused by a cohort effect', *Pediatric Infectious Disease Journal* **22**(1), 22–27.
- Postels-Multani, S., Schmitt, H. J., Wirsing von Konig, C. H., Bock, H. L. & Bogaerts, H. (1995), 'Symptoms and complications of pertussis in adults', *Infection* **23**(3), 139–142.
- Skowronski, D. M., De Serres, G., MacDonald, D., Wu, W., Shaw, C., Macnabb, J., Champagne, S., Patrick, D. M. & Halperin, S. A. (2002), 'The changing age and seasonal profile of pertussis in Canada', *Journal of Infectious Diseases* **185**(10), 1448–1453.
- Strebel, P., Nordin, J., Edwards, K., Hunt, J., Besser, J., Burns, S., Amundson, G., Baughman, A. & Wattigney, W. (2001), 'Population-based incidence of pertussis among adolescents and adults, Minnesota, 1995-1996', *Journal of Infectious Diseases* **183**(9), 1353–1359.
- Waldman, E. A., da Silva, L. J. & Monteiro, C. A. (1999), 'Trajetória das doenças infecciosas: da eliminação da poliomielite à reintrodução da cólera', *Informe Epidemiológico do Sistema Único de Saúde* **8**, 5–47.

World Health Organization (2003), 'Recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases', www.who.int/vaccines-documents/. Acessado em Abr/2005.

Capítulo 3

Resultados

Os resultados apresentados nesta seção foram obtidos através de simulações realizadas com o modelo matemático desenvolvido (descrito em detalhe no Apêndice A). Esses resultados foram apresentados no segundo artigo elaborado que encontra-se no Apêndice B desta tese.

A Tabela 3.1 apresenta os valores utilizados na simulação do modelo matemático desenvolvido. Utilizando os valores fixos, simulamos o modelo sem a incorporação da vacinação, ou seja, simulamos a dinâmica da coqueluche na era pré-vacinal. A Tabela 3.2 apresenta a incidência anual de infecções primárias e secundárias para o ano de 2020 por cem mil indivíduos. Os resultados são coerentes com a era pré-vacinal, quando a maioria das infecções ocorria em crianças com menos de seis anos de idade. Entretanto observamos que, mesmo na era pré-vacinal, a ocorrência de infecções secundárias é prevista pelo modelo. Os resultados indicam que o grupo de idade mais atingido pelas infecções secundárias seriam os adultos jovens, com 20 a 29 anos, quando a doença afetaria 5058 adultos por cem mil.

Parâmetro	Significado	Valor fixo	Faixa de variação	Notas e Referência
σ	Susceptibilidade dos indivíduos S (σ_p), R_1 e V_1 (σ_s)	$\sigma_p = 1$ $\sigma_s = 0.7$	$\sigma_p : U(0.8, 1.0)$ $\sigma_s : U(0.6, 0.8)$	Hethcote (1997)
η	Infeciosidade de I_p e I_s	$\eta_p = 1$ $\eta_s = 0.5$	$\eta_p : U(0.7, 1.0)$ $\eta_s : U(0.4, 0.7)$	Hethcote (1997), van Boven et al. (2000), Edmunds et al. (2002)
τ	Proporção de cobertura vacinal	$\tau_{V_1} = 0.95$ $\tau_{V_2} = 0.90$ $\tau_{V_3} = 0.85$	$\tau_{V_1} : U(0.9, 1.0)$ $\tau_{V_2} : U(0.85, 0.95)$ $\tau_{V_3} : U(0.8, 0.9)$	Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (2003)
ϵ	Eficácia vacinal	$\epsilon = 0.70$	$U(0.6, 0.8)$	Guris et al. (1997), Simondon et al. (1997)
γ	Taxa de recuperação do período infeccioso	$\gamma_p = 0.333$ $\gamma_s = 0.666$	$\gamma_p : U(0.25, 0.5)$ $\gamma_s : U(0.33, 1.0)$	Hethcote (1997), van Boven et al. (2000)
α	Taxa de perda da imunidade adquirida por infecção	$\alpha = 0.0019$	$U(0.0016, 0.0024)$	Hethcote (1997), Wirsing von Konig et al. (2002)
ρ	Taxa de perda da imunidade adquirida por vacina	$\rho = 0.0032$	$U(0.0024, 0.0038)$	Hethcote (1997), Wirsing von Konig et al. (2002)

Tabela 3.1: Parametrização do componente epidemiológico. As faixas de variação assumidas pelos parâmetros são dadas sob a forma de uma Distribuição de Probabilidade, onde $U(min, max)$ indica Distribuição Uniforme com valor mínimo e máximo.

Grupos de idade	0-1 m	2-11 m	12-23 m	2-3 a	4-5 a	6-9 a
Pré-vacinal						
I_p	24515	20230	16132	29156	2510	113
I_s	0	16	72	1536	2366	3458
Três doses						
I_p	15828	539	154	281	116	30
I_s	0	387	594	3437	4341	5197
Reforço aos 12-23m						
I_p	15295	521	150	271	119	33
I_s	0	374	17	1481	3012	4658
Reforço aos 4-5a						
I_p	13468	460	134	282	121	33
I_s	0	329	514	3362	79	2606
Dois reforços						
I_p	13440	459	134	271	122	36
I_s	0	329	15	1444	36	2560
Grupo de idade	10-14 a	15-19 a	20-29 a	30-39 a	40-49 a	≥ 50 a
Pré-vacinal						
I_p	3	0	0	0	0	0
I_s	3598	4196	5085	4824	4708	4635
Três doses						
I_p	6	1	0	0	0	0
I_s	5555	5258	5391	4848	4184	3901
Reforço aos 12-23m						
I_p	8	1	0	0	0	0
I_s	5501	5345	5441	4858	4127	3840
Reforço aos 4-5a						
I_p	7	1	0	0	0	0
I_s	4320	5131	5554	4894	4108	3799
Dois reforços						
I_p	9	2	0	0	0	0
I_s	4414	5200	5570	4898	4066	3758

Tabela 3.2: Incidência anual estimada (por cem mil) para o ano de 2020 por grupo de idade. Resultado obtido através de simulação do modelo matemático desenvolvido.

Incorporando três doses da vacina DPT

Em seguida, simulamos do modelo incorporando a vacinação de crianças de dois a onze meses de idade com três doses da vacina DPT. Assumimos no modelo que a proporção de crianças vacinadas com cada dose é alta, apesar de decrescer com o passar das doses (favor referir a Tabela 3.1 para valores). A proporção de vacinados com três doses da vacina é semelhante àquela apresentada pelo Programa Nacional de Imunizações para o Município do Rio de Janeiro (RJ) (Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro 2003). Figura 3.1 compara o número absoluto de infecções primárias e secundárias na ausência e presença da vacinação. Nota-se que a vacinação em massa de crianças determina um significativo decréscimo no número de infecções primárias, que são as infecções mais sintomáticas. Já com relação às infecções secundárias, no início da vacinação observamos um decréscimo no número de infecções. Entretanto, ao final da década de 1980, o número de infecções secundárias aumenta progressivamente, ultrapassando o valor observado anteriormente (sem a vacina). Esta observação tem coerência biológica, pois a imunidade adquirida através da vacinação tem duração menor que àquela adquirida pela infecção. Ou seja, com a introdução da vacinação, a nova coorte de indivíduos vacinados, em média, perde a imunidade de modo mais rápido do que a coorte de indivíduos infectados quando jovens, e desta forma, estão sujeitos à infecção secundária mais cedo, podendo se infectar diversas vezes no decorrer de suas vidas. O aumento do número de infecções secundárias também pode ser entendido como tendo a vacinação determinado um aumento da idade média de aquisição da infecção (van Rie & Hethcote 2004). Podemos ressaltar ainda, ao analisar a Figura 3.1, que grandes modificações na incidência da doença são observadas dentro de cinco a dez anos da introdução da vacinação e que, após esse período, a incidência da doença oscila por um período de quinze anos alcançando um novo equilíbrio em 2000 aproximadamente, um padrão observado também por outros autores (Hethcote 1997).

A Figura 3.2 apresenta o número total de infecções (primária mais secundária) por grupo de idade. Observamos que crianças com menos de quatro anos de idade são as que mais se beneficiam com a vacinação. Um decréscimo

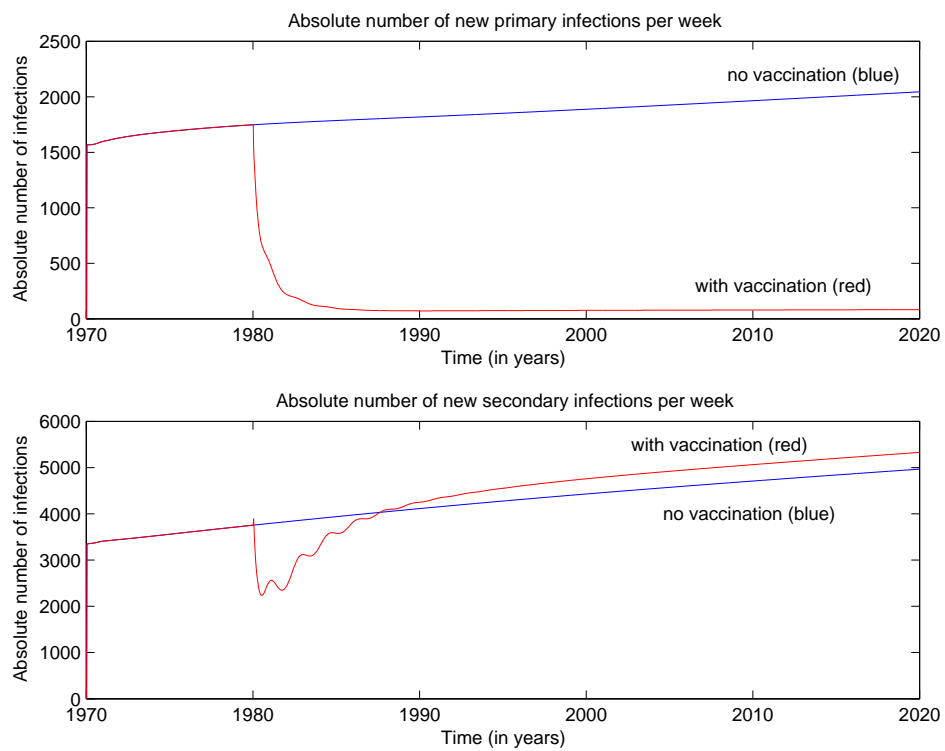


Figura 3.1: Comparação do número de infecções primárias e secundárias na presença/ausência da vacinação com três doses da vacina DPT aos 2-11 meses.

substancial é observado para o grupo de idade sendo vacinado (ou seja, crianças com dois a onze meses de idade) e para os grupos de idade de doze a vinte três meses e dois a três anos, que seguem imediatamente ao grupo vacinado. Um grande decréscimo é também observado para os menores de dois meses, sendo este um efeito indireto da vacinação. A Figura 3.2 também mostra o distúrbio causado pela introdução da vacinação na dinâmica da doença por grupo de idade. Notamos que, assim como foi mostrado na Figura 3.1, que o número de infecções secundárias aumenta. Entretanto, a Figura 3.2 nos mostra que este aumento do número de infecções secundárias concentra-se em crianças mais velhas (de dez a quatorze anos), adolescentes (de quinze a dezenove anos) e adultos jovens (de vinte a vinte nove anos). Para adultos com mais de trinta anos, observamos um período de turbulência (ocorrendo de 1980 a 2005), após o qual o mesmo equilíbrio observado na era pré-vacinal é restabelecido.

A Tabela 3.2 apresenta o impacto da vacinação na incidência anual (ano 2020) de infecções primárias e secundárias por grupo de idade (por cem mil indivíduos). De uma maneira geral, a vacinação diminui incidência de infecções primárias, especialmente no grupo de idade que a recebe (dois a onze meses) e os grupos de idade que seguem este. O decréscimo na incidência da doença é evidente para os menores de dez anos. Quando consideramos todos os grupos de idade conjuntamente, temos que a vacinação determinou uma redução de 95% na incidência de infecções primárias (ocorrendo em indivíduos que nunca entraram em contato com o agente infeccioso ou com a vacina) quando comparado com a era pré-vacinal. Já a incidência de infecções secundárias aumentou em 7.3% (no ano de 2020), sendo que este aumento afetou praticamente todos os grupos de idade (inclusive o grupo recebendo a vacina). Entretanto, apesar deste aumento do número de infecções secundárias, interpretamos as modificações introduzidas pela vacina como sendo benéficas, pois se diminui o número de infecções primárias (mais sintomáticas) em mais de 95% e aumentam-se as infecções secundárias em menos de 8% (menos sintomáticas). Ou seja, a nova dinâmica de transmissão induzida pela vacinação em massa de crianças compreende um aumento da idade média de infecção, aumentando a incidência de infecção menos sintomática em

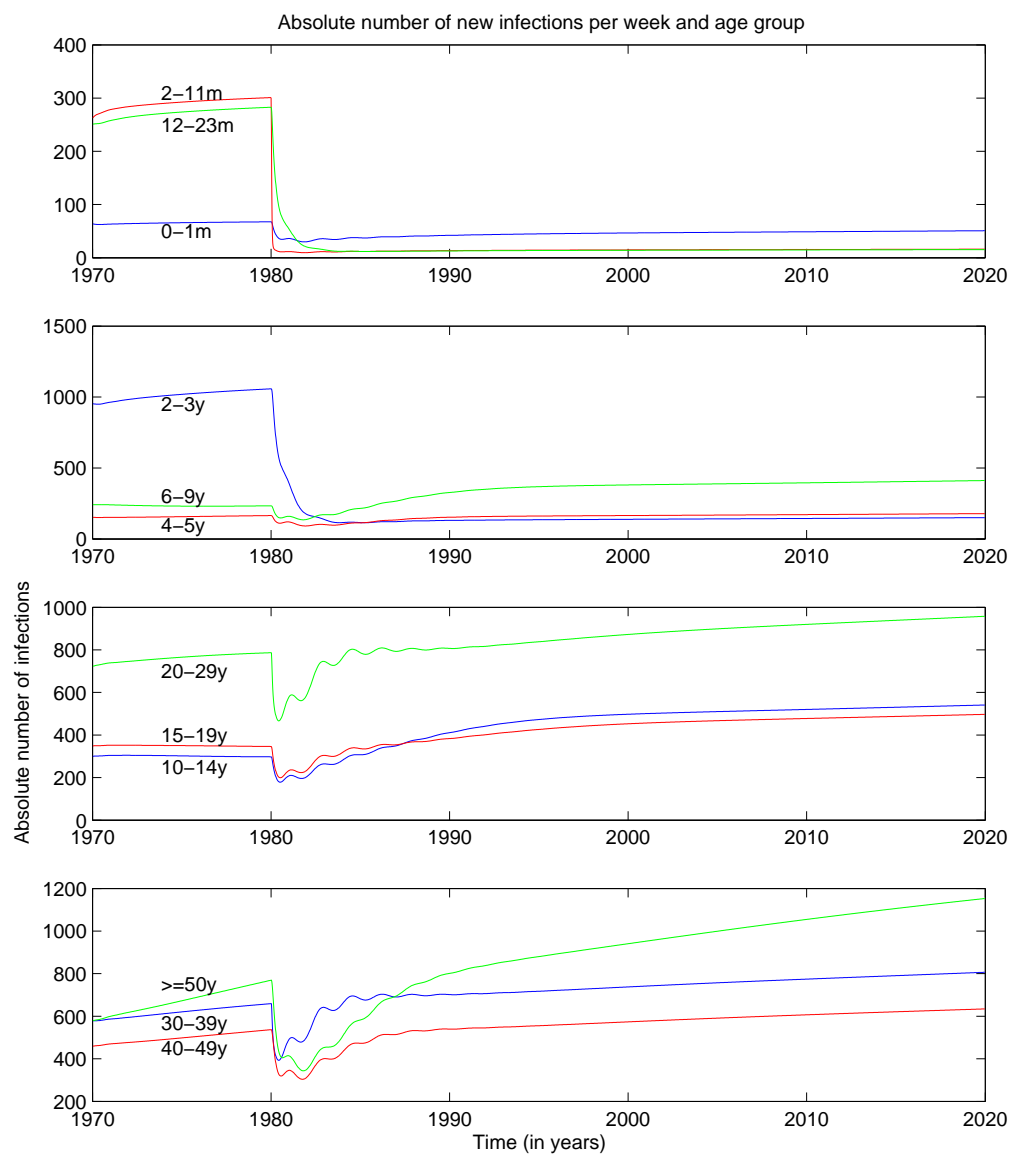


Figura 3.2: Número total de infecções (primárias mais secundárias) por semana por grupo de idade quando na presença de vacinação com três doses da vacina DPT aos 2-11 meses.

indivíduos mais velhos (que já entraram em contato com o agente infeccioso, através da vacina, quando pequenos).

Introduzindo as doses de reforço

A Figura 3.3 apresenta o impacto da introdução de uma dose de reforço (em 2002) dos doze aos vinte três meses ou dos quatro aos cinco anos de idade no número de infecções primárias e secundárias. O decréscimo no número de infecções primárias é praticamente o mesmo que foi atingido com três doses da vacina. Quando comparado com a era pré-vacinal, a dose de reforço aos 12-23 meses gera uma redução de 96.1% no número de infecções primárias e a dose de reforço aos 4-5 anos uma redução de 96.4%. Já com relação às infecções secundárias (que ocorre em indivíduos previamente infectados ou vacinados) a estratégia com reforço entre 12-23 meses determina um aumento de 3.3% quando comparado com a era pré-vacinal. O reforço aos 4-5 anos determina um período de grande oscilação no número de infecções secundárias (ver Figura 3.3). Mas, para o ano 2020, o número de infecções decresce em 3.3% quando comparado com a era pré-vacinal. Este mesmo padrão é mostrado na Tabela 3.2 que apresenta a incidência de infecções primárias e secundárias para o ano de 2020 por grupo de idade. Observamos que a dose de reforço determina um grande impacto na redução da incidência nos grupos de idade que a recebem. Ou seja, quando o reforço é dado para o grupo de idade de 12-23 meses, observamos um grande declínio da incidência neste mesmo grupo. O mesmo ocorre para o reforço aos 4-5 anos. Finalmente, simulamos o modelo incorporando os dois reforços simultaneamente. Os resultados foram muito semelhantes: redução de 96.4% no número de infecções primárias e de 5.0% no número de infecções secundárias.

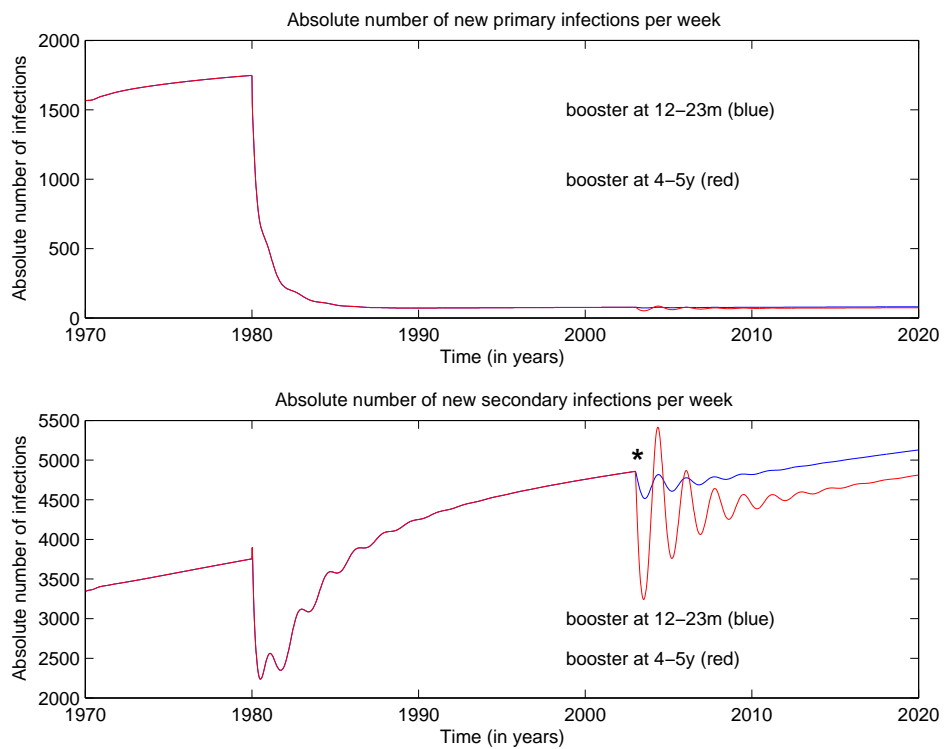


Figura 3.3: Comparação do número de infecções primárias e secundárias por semana quando incorporando uma dose de reforço aos 12-23 meses e 4-5 anos. A implantação da dose de reforço ocorre em 2002 (indicado por um “*”), assumimos 60% de cobertura vacinal para as doses de reforço.

Capítulo 4

Discussão

O objetivo principal deste trabalho foi o desenvolvimento de um modelo matemático que permitisse o estudo da doença em um centro urbano como o Município do Rio de Janeiro (RJ). O modelo desenvolvido (e descrito no Apêndice A) captou de modo satisfatório a estrutura demográfica da população do RJ, além de suficiente detalhamento epidemiológico da coqueluche, permitindo assim uma análise coerente. Os valores assumidos pelos parâmetros estão de acordo com outros estudos (Hethcote 1997, Hethcote 1999, Hethcote et al. 2004, van Rie & Hethcote 2004). Entretanto, como com qualquer modelo matemático (Massad et al. 2004), este também apresenta limitações. Primeiramente, por ser uma representação do conhecimento dos indivíduos que o elaboraram, sempre existe a possibilidade deste não ter incorporado uma quantidade suficiente de informação. Ou seja, é possível que outros aspectos sejam importantes para a análise da dinâmica da coqueluche, como por exemplo, a presença de indivíduos naturalmente resistentes a infecção, ou redes sociais mais complexas ou padrões espaciais distintos. Entretanto, acreditamos que a quantidade de informação incorporada ao modelo foi suficiente para o estudo detalhado da dinâmica da coqueluche no tempo.

Comparando os resultados com os dados do Sistema de Vigilância Epidemiológica

Os resultados obtidos ao simular o modelo sem a incorporação da vacinação estão de acordo com a era pré-vacinal, quando os menores de seis anos eram os mais afetados (Anderson & May 1991). A vacinação em massa de crianças com a vacina DPT determinou uma redução significativa da incidência de infecções primárias em crianças. Além disso, a vacinação diminuiu a circulação da bactéria, pois indivíduos não afetados pela vacinação (como crianças com menos de dois meses de idade) também experimentaram um decréscimo na incidência da doença. Entretanto, como a imunidade adquirida através da vacina ou da infecção tem duração finita, é biologicamente esperado que a bactéria continue a circular entre os indivíduos da comunidade e que, portanto, a coqueluche continue a ser um problema de saúde pública. Na verdade, como a imunidade conferida pela vacina tem duração menor que a imunidade conferida pela infecção (Wirsing von König et al. 2002), um aumento da incidência de infecções secundárias em indivíduos mais velhos é esperada (e confirmada pelo modelo).

A comparação do número de infecções estimadas pelo modelo com o número de casos notificados ao Sistema de Vigilância Epidemiológica é uma tarefa complicada. Isto porque se compararmos a série temporal estimada pelo modelo com a série de casos notificados poderemos concluir que (1) O modelo produziu estimativas muito além do esperado ou (2) O Sistema de Vigilância Epidemiológica é praticamente ineficaz na captação da dinâmica da coqueluche no RJ. Esta última é parcialmente verdadeira; estima-se que, mundialmente, apenas 1% a 2% dos casos de coqueluche são notificados aos Sistemas de Vigilância (Ivanoff & Robertson 1997). Três motivos são citados para a baixa notificação dos casos ocorridos, esses são: (i) inexistência de uma definição de caso mundialmente aceita para uso em programas de vigilância, (ii) métodos diagnósticos pouco sensíveis e específicos e (iii) assemelhar-se a outras doenças respiratórias (Ivanoff & Robertson 1997). Assim sendo, para que as **infecções** estimadas pelo modelo pudessem ser comparadas com os **casos** notificados, três premissas foram adotadas com relação aos casos

notificados, essas são: (1) Correspondem apenas a infecções primárias, (2) Ocorrendo em menores de dez anos e (3) Representam aproximadamente 10% do número infecções (Hethcote 1997). Hethcote (1997) argumenta que tais premissas estão de acordo com dados sorológicos publicados. De fato, ao assumirmos essas três premissas percebemos que os resultados do modelo têm coerência com os dados do Sistema de Vigilância Epidemiológica.

A Figura 4.1 apresenta o número de casos notificados no RJ por ano (linha contínua) e 10% do número de infecções primárias ocorrendo em menores de dez anos por ano, como predito pelo modelo matemático (linha pontilhada). Os dados existentes para o final da década de 1970 são de difícil comparação, pois o Sistema de Vigilância estava sendo implementado nesta época. Para a década de 1980, percebe-se uma grande redução no número de casos notificados, assim como uma importante redução no número de infecções. E, na década de 1990, observamos uma coerência entre as séries temporais, apesar da série de casos notificados permanecer sempre abaixo da série de infecções estimadas. Concluimos que o Sistema de Vigilância está captando uma fração da dinâmica da coqueluche em nosso meio: as infecções primárias sintomáticas ocorrendo em crianças pequenas. Entretanto, é possível que exista uma outra dinâmica atualmente não captada pelo sistema: casos oligosintomáticos ou assintomáticos ocorrendo em crianças mais velhas, adolescentes e adultos. E, desta maneira, ressaltamos que é imprescindível que nos tornemos capazes de captar esta dinâmica caso ela esteja realmente ocorrendo. Para isso seria necessária a conscientização dos profissionais de saúde com relação à perda da imunidade adquirida por infecção ou vacina, além da disponibilização de métodos diagnósticos para a identificação da bactéria. O principal motivo para a urgência reside no fato das crianças com menos de seis meses não possuírem imunidade contra a infecção e, portanto, estarem sujeitas a uma doença potencialmente grave, cujo portador assintomático (provavelmente os pais ou irmãos) traz para dentro do lar.

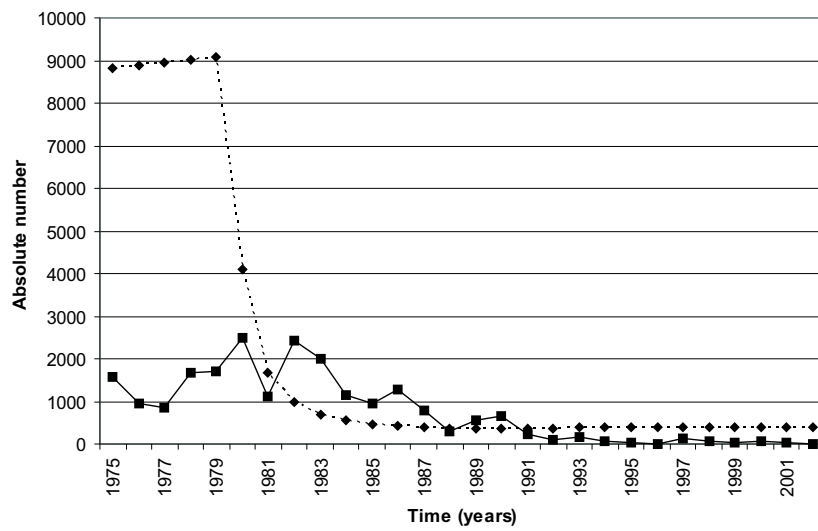


Figura 4.1: Linha contínua: Casos notificados no Município do Rio de Janeiro de 1975 a 2002, fonte: Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (2003). Linha pontilhada: 10% das infecções primárias ocorrendo em crianças menores de 10 anos, como estimado pelo modelo, para os anos de 1975 a 2002, quando incorporando três doses da vacina DPT aos 2-11 meses.

Comparando as diferentes estratégias vacinais

De uma maneira geral, todas as estratégias vacinais foram capazes de diminuir a incidência de infecções primárias de modo substancial (o número de infecções ocorrendo no ano de 2020 foi reduzido em pelo menos 95%, dependendo da estratégia). Este resultado está de acordo com outros estudos publicados (Wirsing von Konig et al. 2002, Guris et al. 1999, Skowronski et al. 2002). Com relação às infecções secundárias, a estratégia incorporando três doses da vacina DPT dos dois aos onze meses de idade determinou um aumento de 7,3% no número de infecções ocorrendo em 2020. A introdução de uma dose de reforço apenas diminuiu o número de infecções secundárias, quando comparado com a era pré-vacinal, se esta for aplicada em crianças com quatro a cinco anos de idade (reduzindo em 3,1% o número de infecções). Quando utilizamos duas doses de reforço, o número de infecções secundárias decresce ainda mais. Entretanto, assumimos no modelo uma proporção de cobertura vacinal elevada para doses de reforço, algo não alcançado atualmente no RJ. Assim, acreditamos que, se a eliminação de uma dose de reforço fosse capaz de garantir uma alta proporção de cobertura vacinal, então recomendaríamos que a dose de reforço aos 12-23 meses fosse eliminada, mantendo a dose de reforço aos 4-5 anos de idade.

Conclusões finais

Em suma, o aumento da incidência da coqueluche em crianças maiores de dez anos, adolescentes e adultos tem fundamento biológico (dado que a imunidade adquirida por infecção/vacina não é duradoura) e matemático (quanto maior o número de gerações recebendo a vacina, maior o contingente de indivíduos suscetíveis com o passar dos anos). Ou seja, é plausível que a coqueluche esteja reemergindo em nosso meio. Assim, levantamos novamente a questão: Por que não existem casos de coqueluche em adolescentes e adultos no RJ? Sugerimos três hipóteses explicativas. Primeiro, uma significativa parcela dos profissionais de saúde não tem conhecimento sobre a perda da imunidade adquirida através da vacina ou infecção e deste modo não estão atentos para a ocorrência da coqueluche nestas faixas etárias. Segundo, os métodos

diagnósticos disponíveis são insuficientes para a identificação do agente infeccioso devido à baixa sensibilidade/especificidade. E finalmente, é possível que estejamos ainda em um período de transição após o qual a incidência da doença aumentará de modo significativo. Isto porque foi apenas no final da década de 1970 que a vacinação em massa de crianças teve início no RJ, sendo que uma alta proporção de cobertura vacinal para três doses da vacina DPT só foi atingida no início de 1980. Como a introdução da vacinação em massa determina um período de turbulência, caracterizado por grande oscilação da incidência até que um novo equilíbrio seja alcançado, é possível que ainda estejamos neste período. A maioria dos países desenvolvidos que consideram hoje a coqueluche uma doença reemergente, tornaram-se conscientes desta dinâmica somente após trinta anos de vacinação em massa de crianças.

As implicações dos resultados encontrados para a Saúde Pública são: (i) É possível que a coqueluche já esteja reemergindo em nosso meio. Logo, é imprescindível que a informação sobre a perda da imunidade conferida pela infecção ou vacina (e a conseqüente ocorrência da doença em adolescentes e adultos) seja disseminada entre profissionais da saúde. A coqueluche precisa fazer parte do diagnóstico diferencial das doenças do trato respiratório superior. Principalmente entre adultos jovens que possuem filhos pequenos, a informação sobre a possível ocorrência da doença precisa ser difundida, pois a infecção em menores de seis meses pode ser extremamente grave. (ii) O atual Sistema de Vigilância Epidemiológica para a coqueluche precisa ser melhorado (com a introdução de métodos diagnósticos mais sensíveis e específicos) possibilitando um melhor conhecimento da dinâmica de transmissão da doença. (iii) Com relação à estratégia vacinal a ser adotada no RJ, sugerimos a eliminação da dose de reforço aos 12-23 meses, se e somente se, esta redução garantir a uma alta proporção de cobertura vacinal com a dose de reforço aos 4-5 anos de idade.

Apêndice A

Modelo matemático

Modelos matemáticos compartimentais caracterizam-se pela classificação da população em grupos homogêneos, que evoluem no tempo segundo regras matemáticas (Massad et al. 2004). Quando discreto no tempo e estado, o modelo pode ser escrito como um sistema de equações de diferença ou sob notação matricial, onde o vetor possuindo a distribuição dos indivíduos nos grupos (seja este de idade ou epidemiológico) no tempo seguinte é obtido através da multiplicação do mesmo vetor no tempo anterior por uma matriz de transição (Caswell 2001). No modelo aqui desenvolvido, a simulação dos componentes ocorre de forma alternada: primeiro a população sofre modificações demográficas e em seguida a transição epidemiológica ocorre. Durante a transição epidemiológica não ocorrem nascimentos ou mortes. O modelo foi implementado e simulado no *Software* MATLAB 6.5 (Versão 6.5 Liberação 13, *Mathworks, Inc.*).

A.1 Componente demográfico

A população foi dividida em doze grupos de idade: 0-1, 2-11, 12-23 meses, 2-3, 4-5, 6-9, 10-14, 15-19, 20-29, 30-39, 40-49 anos e 50 anos ou mais (sendo a idade máxima 79 anos). Este agrupamento etário foi escolhido por permitir um suficiente detalhamento dos menores de um ano e dos adolescentes, além de permitir associar uma taxa de natalidade específica para os grupos

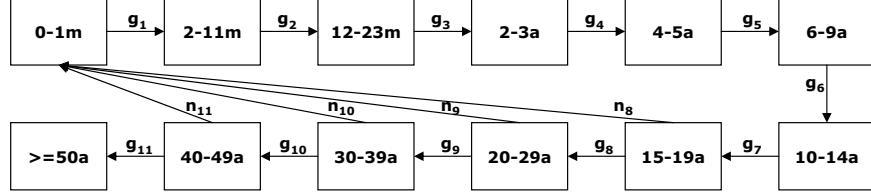


Figura A.1: Representação do componente demográfico do modelo. Os parâmetros p_i , $i = 1, \dots, 12$, não foram representada nesta figura.

de idade 15-19, 20-29, 30-39, 40-49 anos. A Figura A.1 mostra esquematicamente a evolução demográfica dos indivíduos através dos grupos de idade. Sendo P_t um vetor coluna 12 por 1 contendo o número absoluto de indivíduos nos doze grupos de idade no tempo t e D a matriz de transição demográfica, então, o número absoluto de indivíduos no tempo seguinte é dado por:

$$P_{t+1} = D \times P_t \quad (\text{A.1})$$

A matriz de transição demográfica, D (equação A.2), descreve a taxa de transição entre os grupos de idade por passo de iteração do modelo, sendo uma variação da matriz de Leslie (Caswell 2001). Como o passo de iteração do modelo (uma semana) é menor que a duração dos grupos de idade, a matriz possui valores positivos na diagonal principal e na subdiagonal inferior. Os valores na diagonal principal compreendem as taxas média de sobrevivência e permanência no mesmo grupo de idade (p_i , $i = 1, \dots, 12$). Os valores positivos da subdiagonal inferior são as taxas médias de sobrevivência e progressão para o próximo grupo de idade por semana (g_i , $i = 1, \dots, 11$). Os parâmetros p_i e g_i são definidos como:

$$D = \begin{pmatrix} p_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ g_1 & p_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & g_2 & p_3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & g_3 & p_4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & g_4 & p_5 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & g_5 & p_6 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & g_6 & p_7 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & g_7 & p_8 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & g_8 & p_9 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & g_9 & p_{10} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & g_{10} & p_{11} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & g_{11} & p_{12} \end{pmatrix} \quad (\text{A.2})$$

$$\begin{aligned} p_i &= \left(1 - \frac{1}{d_i}\right)(1 - m_i), i = 1, \dots, 12, 0 \geq m_i \leq 1, d_i \neq 0 \\ g_i &= \left(1 - \left(1 - \frac{1}{d_i}\right)\right)(1 - m_i), i = 1, \dots, 11 \end{aligned} \quad (\text{A.3})$$

onde d_i é a duração do grupo de idade i em semanas e m_i a mortalidade específica do grupo de idade i . Os nascimentos são incorporados separadamente, multiplicando-se as taxas de natalidade pelos elementos correspondentes do vetor populacional e adicionando-se os novos indivíduos ao primeiro grupo de idade (0-1 mês):

$$nascidos(t) = \sum_{i=8}^{11} n_i P_{i,t} \quad (\text{A.4})$$

Parametrização do componente demográfico

Os dados do Censo Demográfico de 2000 para o Município do Rio de Janeiro (RJ), publicados na página eletrônica do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, foram utilizados para a parametrização do componente demográfico do modelo matemático (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística 2004). Para estimar a taxa de natalidade anual por grupo de idade (n_i , $i = 8, \dots, 11$), o número de nascidos vivos por grupo de idade da

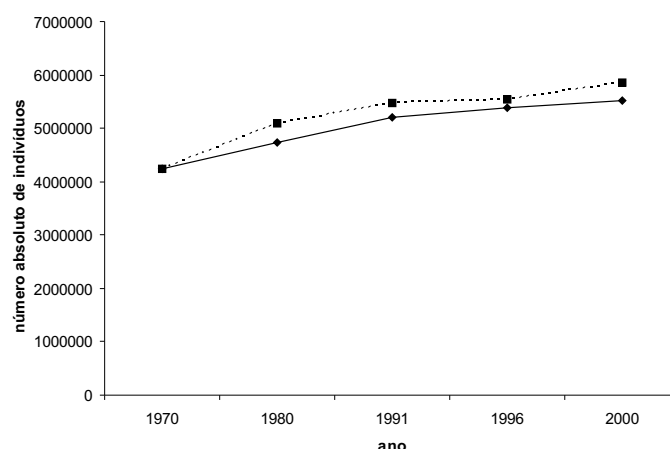


Figura A.2: Comparação do crescimento demográfico observado (linha pontilhada) com o crescimento simulado no modelo (linha contínua): população total no tempo. Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2004)

mãe foi dividido pelo número de pessoas nos grupos de idade correspondentes. A taxa de natalidade modificou-se muito desde 1970, de modo que o crescimento simulado com os dados de 2000 subestimou o crescimento populacional. Este problema foi minimizado aumentando-se a taxa de natalidade em 20% do seu valor para cada grupo de idade (ou seja, os valores estimados com os dados de 2000 foram multiplicados por 1,2). Para estimar a taxa de mortalidade anual por grupo de idade (m_i , $i = 1, \dots, 12$), os óbitos ocorridos por grupo de idade foram divididos pelo número de pessoas nos grupos de idade correspondentes.

O crescimento demográfico é determinístico, i.e. ocorre da mesma forma para todas as simulações. A Tabela A.1 apresenta a definição dos parâmetros da matriz demográfica, assim como os valores assumidos por esses. As Figuras A.2 e A.3 mostram o crescimento demográfico simulado em comparação com o observado nos Censos Demográficos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística 2004).

Grupo de idade (i)	d_i	$1/d_i$	m_i
0 - 1 (m)	8	0.1250	0.0003596
2 - 11 (m)	44	0.0227	0.0003596
12 - 23 (m)	52	0.0192	0.0000136
2 - 3 (a)	104	0.0096	0.0000136
4 - 5 (a)	104	0.0096	0.0000094
6 - 9 (a)	208	0.0048	0.0000052
10 - 14	260	0.0038	0.0000079
15 - 19	260	0.0038	0.0000348
20 - 29	520	0.0019	0.0000448
30 - 39	520	0.0019	0.0000524
40 - 49	520	0.0019	0.0001039
≥ 50	1560	0.0006	0.0002280

Tabela A.1: Parametrização do componente demográfico. Onde d_i é a duração do grupo de idade i em semanas e $1/d_i$ é a taxa média de progressão do grupo de idade i para o grupo $i + 1$ se não existisse mortalidade (m_i , dada por semana para cada grupo de idade).

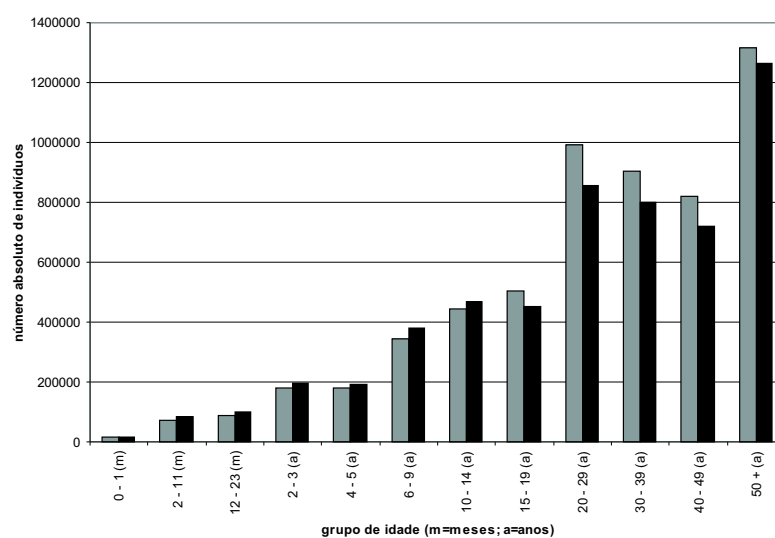


Figura A.3: Comparação estrutura etária observada (cinza, dados dos Censo Demográfico de 2000) com a estrutura etária simulada (preto) pelo modelo para o ano de 2000. Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2004)

A.2 Componente epidemiológico

A população foi dividida em nove compartimentos epidemiológicos. A evolução dos indivíduos através dos compartimentos está representada na Figura A.4. A dinâmica descrita pelo modelo é: indivíduos nascem suscetíveis (S), com o passar do tempo, pode ocorrer o contato com um indivíduo infectado. Se ocorrer a transmissão da infecção, o indivíduo suscetível torna-se infectado, entrando no compartimento infectado primário (I_p). A infecção primária compreende o desenvolvimento de um quadro sintomático. Neste modelo não incorporamos o período de latência (que é de apenas uma semana para a coqueluche), tampouco a mortalidade induzida pela doença.

Indivíduos com infecção primária recuperam-se da doença atingindo o compartimento de máxima imunidade (R_3). Esta imunidade adquirida pela infecção é perdida com o tempo, fazendo com que o indivíduo evolua para o compartimento de imunidade média (R_2). Neste, o indivíduo pode perder ainda mais a sua imunidade, migrando para o compartimento de imunidade mínima (R_1). Indivíduos poderão permanecer em R_1 , durante toda a sua vida, sendo removidos apenas se novamente infectados, adquirindo uma infecção secundária (I_s). A infecção secundária representa uma doença menos sintomática e, portanto, menos infecciosa e com menor duração. Após um certo período de tempo, o indivíduo com a infecção secundária (I_s) evolui para o compartimento de imunidade máxima (R_3). Este ciclo pode repetir-se diversas vezes durante a vida de um indivíduo.

Durante a simulação, em um momento determinado (ano 1980), a vacinação começa a ser implementada no grupo de idade de dois a onze meses. Assim, a partir deste momento, uma fração (p_{V_1}) dos indivíduos que nascem suscetíveis recebem a primeira dose da vacina DPT (i.e. migram para o compartimento de imunidade vacinal mínima V_1). O indivíduo que recebeu a primeira dose da vacina pode receber a segunda dose (V_2) e, finalmente, a terceira (V_3) tornando-se completamente imune. Entretanto, a imunidade adquirida através da vacina também é perdida com o tempo, de modo que o indivíduo vai retornando de V_3 para os estados V_2 e V_1 . O compartimento V_1 compreende uma imunização insuficiente, ou seja, esses indivíduos po-

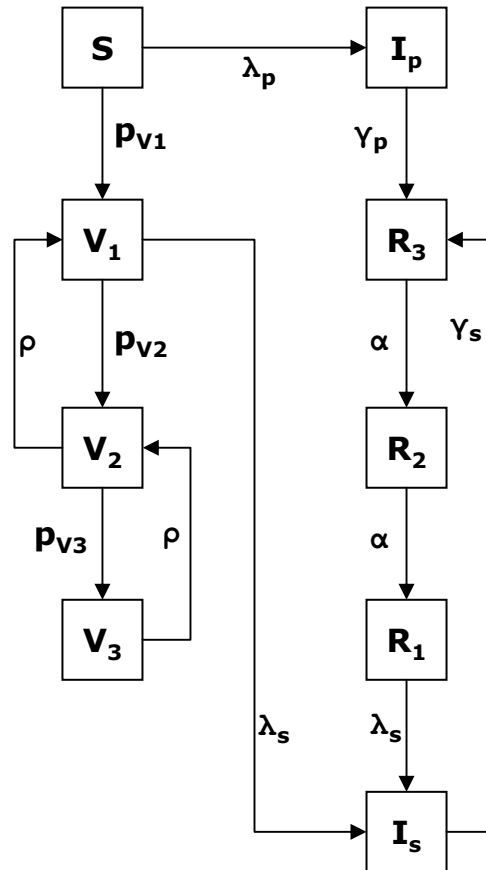


Figura A.4: Representação do componente epidemiológico do modelo: S suscetível, I_p infectado primário, R_3 imunidade máxima, R_2 imunidade média, R_1 imunidade mínima, I_s infectado secundário, V_1 vacinado com uma dose, V_2 vacinado com duas doses e V_3 vacinado com três doses. Favor referir ao texto para definição das taxas de transição entre os grupos.

dem evoluir para a infecção secundária (I_s). Novamente, ao final do estado infectado secundário (I_s), os indivíduos adquirem imunidade máxima (R_3).

Os elementos da matriz epidemiológica, E_i (equação A.6), que reproduz o ciclo descrito acima e representado na Figura A.4, são as taxas de transição entre os grupos epidemiológicos por passo de iteração do modelo. Algumas taxas são influenciadas pela idade dos indivíduos e outras agem apenas em alguns grupos de idade, como a vacinação. Para que isso seja possível cada um dos doze grupos de idade possui sua própria matriz epidemiológica (E_i , $i = 1, \dots, 12$). Assim, para cada grupo de idade, o número de indivíduos por compartimento epidemiológico (Q_i) no tempo seguinte ($t + 1$) é dado pela multiplicação de E_i ($i = 1, \dots, 12$) pelo número de indivíduos por compartimento epidemiológico no tempo anterior. Sendo $Q_{i,t}$ um vetor 9 por 1 que contém o número de indivíduos por compartimento epidemiológico para o grupo de idade i em um momento do tempo t , a transição epidemiológica é dada por:

$$Q_{i,t+1} = E_i \times Q_{i,t} \quad (\text{A.5})$$

onde

$$E_i = \begin{pmatrix} a_{11,i} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \lambda_{p,i} & a_{22} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \gamma_p & a_{33} & 0 & 0 & \gamma_s & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha & a_{44} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \alpha & a_{55,i} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda_{s,i} & a_{66} & \lambda_{s,i} & 0 & 0 \\ p_{v1,i} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a_{77,i} & \rho & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & p_{v2,i} & a_{88,i} & \rho \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & p_{v3,i} & a_{99,i} \end{pmatrix} \quad (\text{A.6})$$

O modelo epidemiológico pode ainda ser representado por um sistema de equações de diferença. Novamente, cada grupo de idade (i , $i = 1, \dots, 12$) possui um sistema de equações de diferença semelhante ao representado a seguir:

$$\begin{aligned}
S(t+1) &= S(t) - \lambda_p \cdot S(t) - p_{V_1} \cdot S(t) \\
I_p(t+1) &= I_p(t) + \lambda_p \cdot S(t) - \gamma_p \cdot I_p(t) \\
R_3(t+1) &= R_3(t) + \gamma_p \cdot I_p(t) + \gamma_s \cdot I_s(t) - \alpha \cdot R_3(t) \\
R_2(t+1) &= R_2(t) + \alpha \cdot R_3(t) - \alpha \cdot R_2(t) \\
R_1(t+1) &= R_1(t) + \alpha \cdot R_2(t) - \lambda_s \cdot R_1(t) \\
I_s(t+1) &= I_s(t) + \lambda_s \cdot R_1(t) + \lambda_s \cdot V_1(t) - \gamma_s \cdot I_s(t) \\
V_1(t+1) &= V_1(t) + p_{V_1} \cdot S(t) + \rho \cdot V_2(t) - \lambda_s \cdot V_1(t) - p_{V_2} \cdot V_1(t) \\
V_2(t+1) &= V_2(t) + p_{V_2} \cdot V_1(t) + \rho \cdot V_3(t) - p_{V_3} \cdot V_2(t) - \rho \cdot V_2(t) \\
V_3(t+1) &= V_3(t) + p_{V_3} \cdot V_2(t) - \rho \cdot V_3(t)
\end{aligned} \tag{A.7}$$

A.2.1 Força de infecção (λ_\bullet)

A compartimentalização da população em grupos de idade e, de cada um desses, em compartimentos epidemiológicos nos permite explorar uma das principais suposições do modelo: de que a heterogeneidade de contato é um parâmetro de grande importância na disseminação de uma doença infecciosa. Assumimos que indivíduos de idades diferentes não interagem de forma homogênea, e tampouco possuem graus de atividade determinados pelos tamanhos proporcionais dos grupos etários e/ou epidemiológicos aos quais pertencem. Neste modelo definimos o parâmetro “grau de atividade” em dois níveis: quantitativo (quantidade de pessoas contactadas em cada passo de iteração) e qualitativo (que proporção dos contatos feitos ocorre com cada grupo de idade). Por contato entenda-se uma conversa dois-a-dois, ao vivo que tenha duração maior que meia hora. Assumimos que a força de infecção é dinâmica pois, em determinado momento do tempo, é função do número de indivíduos infectados no momento anterior (Edmunds et al. 1999, Stevenson et al. 2002). Esta suposição determina que a vacinação em massa de crianças tenha um efeito sobre a força de infecção: a medida que indivíduos são vacinados, um menor grupo torna-se infectado e, portanto, menor a força de infecção agindo sobre o grupo suscetível à infecção.

A cada passo de iteração de uma semana, para os contingentes suscetíveis (S), recuperado ou vacinado com baixa imunidade (R_1 e V_1 , respectivamente)

de cada um dos grupos de idade i calcula-se a incidência da doença, ou força de infecção, $\lambda_{k,i}$, $k = p, s$. A força de infecção é definida a partir de cinco parâmetros: 1) Número de contatos que um indivíduo de determinado grupo de idade faz por semana, 2) Proporção dos indivíduos contactados que pertence a cada dos grupos de idade, 3) Proporção infectada (I_p e I_s) dos indivíduos contactados, 4) Infeciosidade do indivíduo infectado e 5) Susceptibilidade dos indivíduos S , R_1 e V_1 . A construção de uma expressão para a força de infecção parte de um argumento probabilístico. Seja um indivíduo do grupo de idade i , assumimos que a chance dele adquirir a infecção em cada contato é independente dos n_i outros contatos feitos por esse indivíduo (os contatos são independentes). E ainda, consideramos que a probabilidade dele adquirir a infecção em cada contato é a mesma, p_i , onde i é a idade do indivíduo suscetível. De modo que, se uma variável aleatória X_i denota o número de contatos infectantes (número de “sucessos”) em n_i contatos então X_i possui distribuição Binomial com parâmetros n_i e p_i . A expressão para força de infecção representa uma generalização do Modelo de Reed-Frost, revisado e modificado em de Menezes et al. (2004). A probabilidade de não ocorrer a transmissão da infecção, isto é, o indivíduo não se infectar, em n_i contatos é dada para cada grupo de idade i por:

$$P(x = 0 | n_i, p_i) = \binom{n_i}{0} (p_i)^0 (1 - p_i)^{n_i} = (1 - p_i)^{n_i} \quad (\text{A.8})$$

E a probabilidade de ocorrer a transmissão da infecção em pelo menos 1 dos contatos é o complemento:

$$P(x \geq 1 | n_i, p_i) = 1 - (1 - p_i)^{n_i} \quad (\text{A.9})$$

O parâmetro p_i denota a probabilidade do indivíduo do grupo de idade i adquirir a infecção em cada contato. Este parâmetro depende da “qualidade” do contato (i.e. da proporção dos contatos ocorrendo com cada grupo de idade) e da proporção de infectados em cada um desses grupos de idade. A “qualidade” do contato é incorporada ao modelo através de um matriz de contato, C . Supondo um grupo de idade $i = 1$ e seus contatos durante

um certo período de tempo, é possível calcular a proporção dos contatos ocorrendo com cada grupo de idade ($i = 1, \dots, 12$). Por exemplo, um adulto entra em contato com indivíduos de diferentes idades: crianças (seus próprios filhos), outros adultos (no seu ambiente de trabalho) e idosos (seus pais) (Edmunds et al. 1997). Em termos relativos, dado o grande número de contatos deste indivíduo em seu ambiente de trabalho, podemos assumir que a proporção dos contatos com adultos seja alta, com crianças média e com idosos baixa. Já uma criança, também entraria em contato com indivíduos de diferentes idades, entretanto seu meio social é outro, fazendo com que a proporção dos contatos feitos seja mais alta com seu próprio grupo de idade. Assim, construímos a matriz de contato, C , com elementos C_{ij} que compreendem a proporção dos contatos de i com os diversos grupos de idade, j ($j = 1, \dots, 12$) e, deste modo temos que, para um grupo de idade i :

$$\sum_{j=1}^{12} C_{ij} = 1 \quad (\text{A.10})$$

A fração de contatos de um indivíduo de idade i que são realizados com indivíduos infectados (dos diferentes grupos de idade j) é obtida somando-se as proporções de infectados de cada um dos dois tipos: infectado primário (P_{I_p} , mais infeccioso) e infectado secundário (P_{I_s} , menos infeccioso). Os elementos η_p e η_s agem como um fator de eficiência da transmissão da infecção, i.e. apenas uma fração (η_p e η_s) dos contatos com indivíduos infectados (primário e secundário, respectivamente) são infecciosos. Assim, para a faixa etária i , $i = 1, \dots, 12$, o parâmetro p_i é dado por:

$$p_i = \sum_{j=1}^{12} C_{ij} (P_{I_{pj}} \eta_p + P_{I_{sj}} \eta_s) \quad (\text{A.11})$$

Por fim, os grupos S , R_1 e V_1 que são capazes de se infectar possuem, por sua vez, diferentes susceptibilidades. O indivíduo suscetível, que nunca entrou em contato com a bactéria ou com a vacina, é mais suscetível a infecção do que os indivíduos nos compartimentos R_1 e V_1 . Ou seja, cada um dos compartimentos sob os quais age a força de infecção possui uma determinada susceptibilidade σ_k , $k = p, s$, onde σ_p age sobre S e σ_s age sobre R_1 e V_1 . E

portanto, $\lambda_{k,i}$, a força de infecção para cada grupo de idade i , $i = 1, \dots, 12$, é dada por:

$$\lambda_{k,i} = \sigma_k [1 - (1 - p_i)^{n_i}] \quad (\text{A.12})$$

onde $k = p, s$.

A.2.2 Taxa de vacinação efetiva (p_\bullet)

Indivíduos desenvolvem imunidade contra a coqueluche através da vacinação (p_m , $m = V_1, V_2, V_3$). A construção dessa imunidade artificial depende de dois parâmetros: 1) da proporção de cobertura vacinal, que varia em função da dose (τ_m , $m = V_1, V_2, V_3$) e 2) da eficácia vacinal (ϵ). Assumimos que esses dois parâmetros afetam de modo independente a construção da imunidade, de modo que a chance do indivíduo migrar do compartimento S para V_1 , deste para V_2 e finalmente V_3 , será modelado para cada dose da vacina como o produto:

$$p_m = \tau_m \cdot \epsilon \quad (\text{A.13})$$

onde $m = V_1, V_2, V_3$.

O Programa Nacional de Imunizações (PNI) foi iniciado em 1973 e em 1977 o percentual de cobertura vacinal alcançado para três doses da vacina DPT em centros urbanos já era significativo. Entretanto, os dados disponíveis na página eletrônica do Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) são apenas para os anos de 1995 a 2003 e, mesmo assim, pouco confiáveis (ver Figura 1.5). Assim, optamos por assumir no modelo um razoável percentual de cobertura vacinal, sendo este ligeiramente decrescente em função da dose. A eficácia (ϵ) da vacina pode ser entendida como a capacidade de gerar imunidade no indivíduo que foi vacinado. A ausência de resposta imunológica à vacina pode ocorrer por motivo individual (o indivíduo é geneticamente incapaz de responder ao antígeno) ou vacinal (falha na administração ou vacina pouco imunogênica). As duas possibilidades são incorporadas no parâmetro sem distinção. Indivíduos naturalmente resistentes à infecção pela *Bordetella pertussis* não são

incorporados no modelo. Não encontramos na literatura científica nenhuma estimativa da eficácia vacinal da vacina DPT utilizada em nosso meio. Os diversos estudos que objetivam avaliar a eficácia vacinal de determinada vacina nos mostram que este parâmetro é muito variável, dependendo do tipo de vacina, do fabricante, do lote, assim como da definição de eficácia (ou seja, se a vacina é eficaz na prevenção da infecção ou do quadro clínico? e por quanto tempo?) (Carvalho & Hidalgo 1996, Simondon et al. 1997, Guris et al. 1997). Nos diversos estudos publicados, encontramos estimativas que variam de 55% a 96%.

A.2.3 Taxa de recuperação do período infeccioso (γ .)

O quadro clínico da coqueluche tem duração total de quatro a seis semanas. Entretanto, o período infeccioso, ou seja, o período de transmissibilidade, é menor, variando em função do grau de sintomatologia apresentado pelo paciente. Apesar de crianças apresentarem doença sintomática mais frequentemente, esta premissa não é imposta sobre o modelo. O motivo reside no fato de adolescentes e adultos provavelmente apresentarem doença mais branda por já possuírem algum grau de imunidade, e não por serem mais velhos. Assim, o menor grau de sintomatologia ocorrendo em função da idade é modelado de modo indireto. Apenas indivíduos que nunca foram infectados ou vacinados (ou seja, encontram-se no compartimento S) podem evoluir para a infecção primária, mais sintomática. Qualquer indivíduo que já tenha entrado em contato com a bactéria ou vacina (compartimentos R_1 e V_1), quando infectados, adquirem a infecção secundária, menos sintomática. Seguindo os valores adotados em outros estudos, assumimos que, em média, o período de transmissibilidade da infecção primária e secundária é de 21 e 10,5 dias, respectivamente (Hethcote 1997, van Boven et al. 2000, Edmunds et al. 2002).

A.2.4 Taxa de perda da imunidade (α e ρ)

Apesar de existir a possibilidade da perda da imunidade adquirida, por infecção ou vacina, ocorrer de maneira diversa para diferentes indivíduos, não existem estudos relatando ou quantificando esta variação. Assume-se geralmente que a perda da imunidade adquirida através da infecção (α) ocorre mais lentamente que a perda da imunidade adquirida artificialmente, i.e. através da vacina (ρ). Novamente, seguindo os valores normalmente adotados em estudos publicados, assumimos que a imunidade adquirida por infecção tem duração média de vinte anos e a imunidade adquirida por três doses da vacina tem duração média de doze anos (Hethcote 1997, Wirsing von Konig et al. 2002).

A.2.5 Permanência no mesmo compartimento (a_{\bullet})

A permanência no mesmo compartimento (a_{ij} , $i = j$) é definida como 1 menos os outros parâmetros da mesma coluna de E_i . Ou seja, para cada grupo de idade i , a_{ij} , quando $i = j$ e j é fixo, é dado por:

$$a_{ij,i=j} = 1 - \sum_{i=1, i \neq j}^9 a_{ij} \quad (\text{A.14})$$

Isto garante que indivíduos não sejam gerados e/ou eliminados durante o processo de transição epidemiológica, o que pode ser verificado também ao examinar o sistema de equações de diferença (Equação B.4).

A.2.6 Parametrização

A Tabela A.2 apresenta os parâmetros do modelo matemático, suas definições, valores médios, faixas de variação para a análise de sensibilidade além das referências.

A matriz de contato, C , foi construída calculando-se a proporção dos contatos de determinado grupo de idade que foi feito com os diversos grupos de idade ($i = 1, \dots, 12$). Assim, podemos ler os valores de uma linha i de C como sendo a fração dos contatos feitos pelo grupo de idade i com os demais

Parâmetro	Significado	Valor fixo	Faixa de variação	Notas e Referência
σ	Susceptibilidade dos indivíduos S (σ_p), R_1 e V_1 (σ_s)	$\sigma_p = 1$ $\sigma_s = 0.7$	$\sigma_p : U(0.8, 1.0)$ $\sigma_s : U(0.6, 0.8)$	Hethcote (1997)
η	Infeciosidade do I_p e I_s	$\eta_p = 1$ $\eta_s = 0.5$	$\eta_p : U(0.7, 1.0)$ $\eta_s : U(0.4, 0.7)$	Hethcote (1997), van Boven et al. (2000), Edmunds et al. (2002)
τ	Proporção de cobertura vacinal	$\tau_{V_1} = 0.95$ $\tau_{V_2} = 0.90$ $\tau_{V_3} = 0.85$	$\tau_{V_1} : U(0.9, 1.0)$ $\tau_{V_2} : U(0.85, 0.95)$ $\tau_{V_3} : U(0.8, 0.9)$	Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (2003)
ϵ	Eficácia vacinal	$\epsilon = 0.70$	$U(0.6, 0.8)$	Guris et al. (1997), Simondon et al. (1997)
γ	Taxa de recuperação do período infeccioso	$\gamma_p = 0.333$ $\gamma_s = 0.666$	$\gamma_p : U(0.25, 0.5)$ $\gamma_s : U(0.33, 1.0)$	Hethcote (1997), van Boven et al. (2000)
α	Taxa de perda da imunidade adquirida por infecção	$\alpha = 0.0019$	$U(0.0016, 0.0024)$	Hethcote (1997), Wirsing von Konig et al. (2002)
ρ	Taxa de perda da imunidade adquirida por vacina	$\rho = 0.0032$	$U(0.0024, 0.0038)$	Hethcote (1997), Wirsing von Konig et al. (2002)

Tabela A.2: Parametrização do componente epidemiológico. As faixas de variação assumidas pelos parâmetros são dadas sob a forma de uma Distribuição de Probabilidade, onde $U(min, max)$ indica Distribuição Uniforme com valor mínimo e máximo.

	0-1	2-9	10-14	15-19	20-39	≥ 40
0-1	0.02	0.02	0.16	0.32	0.32	0.16
2-9	0.02	0.32	0.02	0.16	0.32	0.16
10-14	0.02	0.02	0.32	0.16	0.32	0.16
15-19	0.02	0.02	0.16	0.32	0.32	0.16
20-39	0.32	0.16	0.02	0.02	0.32	0.16
≥ 40	0.02	0.16	0.16	0.02	0.32	0.32

Tabela A.3: Parametrização da matriz de contato.

grupos $j = 1, \dots, 12$. Para a parametrização da matriz C e do número de contatos feitos por determinado grupo de idade i (n_i) utilizamos um estudo de campo realizado na Inglaterra por Edmunds et al. (1997), além de um estudo desenvolvido com estudantes universitários do Rio de Janeiro (Codeço et al. 2004). Edmunds et al. (1997) tem como objetivo determinar “quem interage com quem”. Os resultados encontrados indicaram uma grande diferenciação das redes de contato em função da idade e do dia da semana. Adultos com mais de 40 anos de idade interagem mais e com pessoas de idades mais diversas do que os adultos jovens. A interação com crianças é praticamente limitada a pessoas que tem filhos/irmãos pequenos ou que trabalham com crianças. De acordo com os resultados construímos uma matriz de contato agrupada em seis faixas etárias apresentados na Tabela A.3. A matriz de contato 12 por 12 foi construída assumindo-se constante dentro dos grupos apresentados na Tabela A.3.

Finalmente, o número de contatos, n_i , feito por um indivíduo é função de seu grupo de idade. Novamente, utilizamos os achados publicados em Edmunds et al. (1997) para determinar quantos contatos diferentes um indivíduo de idade i faz por passo de iteração do modelo. Novamente, agrupamos os grupos de idade agora em três grupos e definimos um valor médio de contatos por semana além das faixas de valores que serão assumidas na análise de sensibilidade do modelo. Para os menores de dois anos assumimos em média quatro contatos por semana (para a análise de sensibilidade: $U(2, 6)$). Indi-

víduos de dois a cinquenta anos estabelecem em média 20 contatos diferentes por semana ($U(10, 30)$). Indivíduos com mais de cinquenta anos estabelecem em média 10 contatos por semana ($U(5, 15)$).

A.2.7 Análise de sensibilidade

Para a análise de sensibilidade, utilizamos três métodos descritos em Saltelli et al. (2004). Os objetivos da análise de sensibilidade foram (a) avaliar quais parâmetros de entrada do modelo mais influenciam as variáveis de saída (número de infecções primárias e secundárias no equilíbrio), (b) estimar um intervalo de variação para essas variáveis resposta e (c) analisar o impacto da variação dos parâmetros na determinação das séries temporais. Para todos os métodos, foi necessária a determinação de faixas de variações plausíveis para os parâmetros. Estas faixas foram estabelecidas com base na literatura e objetivam ser representações de faixas biologicamente plausíveis para os parâmetros. A análise de sensibilidade do modelo foi realizada utilizando-se o *Software* Simlab descrito no livro Saltelli et al. (2004) (Simlab 2002).

Apêndice B

A mathematical analysis of pertussis re-emergence in Rio de Janeiro, Brazil.

Submetido para publicação

B.1 Abstract

Pertussis is an infectious respiratory disease for which mass vaccination is an effective preventive strategy. In many developed countries, where high vaccination coverage has been maintained for approximately 50 years, re-emergence of the disease has been observed in all age groups. In the Municipality Rio de Janeiro (RJ), where vaccination started in the 1980s, surveillance data shows no sign of disease re-emergence. We developed a mathematical model that incorporates the major demographic aspects of a large urban center in a developing nation, in addition to the most important epidemiological aspects of disease transmission. Parameter values were estimated based on RJ demographic and vaccine coverage data. Overall, all vaccination strategies determined a major decrease in the incidence of primary infections (over 95% decrease when compared to the pre-vaccine era). On the other hand, the strategies (a) three doses at age 2-11 months, (b) three

doses plus booster at age 12-23 months, (c) three doses plus booster at age 4-5 years, and (d) three doses plus both boosters, differently affected the incidence of secondary infections. Given that the immunity against pertussis wanes with time and that the infectious agent has not been eliminated from the population, it is expected that pertussis would continue to be a problem in RJ. Actually, since immunity acquired from vaccine wanes faster than disease acquired immunity, an increase in the incidence of secondary infections among older age groups is expected (and predicted by the model). Possible explanations as to why this dynamics is not captured by the RJ surveillance system are discussed. A poorly effective surveillance system and unawareness regarding loss of immunity and the possibility of pertussis infection in older age groups are among them. Finally, regarding the vaccination strategy to be adopted in RJ, high coverage with one booster at 4-5 years seems more effective than the current vaccination strategy of three doses plus two boosters (at one and four to six years of age) since low coverage is currently achieved for booster doses.

B.2 Overview of pertussis dynamics

Pertussis is an infectious bacterial disease, producing respiratory symptoms, specially coughs. The most common ethiological agents are *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis* and *Bordetella broncheseptica* (Carvalho & Hidalgo 1996). Worldwide, approximately 50 million cases and 300,000 deaths occur each year (World Health Organization 2003). Pertussis can be prevented through the proper immunization of an individual. The whole cell vaccine which can be given in association with diphtheria and tetanus vaccine (DPT vaccine), is used in Brazil, where the schedule comprehends five doses: three doses before the age of one year and two booster at 15-18 months and 4-5 years. An acellular vaccine (DPTa vaccine) is also available which can be administered to children older than 6 years of age. DPTa vaccine is currently used in many developed countries.

Vaccination of children is an effective preventive strategy against per-

tussis. However, despite high vaccination coverage for more than 50 years, pertussis is now classified as a re-emerging disease in many developed countries (Das 2002). Loss of naturally or artificially acquired immunity stands out as an obvious reason for re-emergence (Heininger 2001, Campins-Marti et al. 2001, Wirsing von Konig et al. 2002). Previously infected or vaccinated individuals, as time passes, become susceptible to the disease and, given that the parasite is still circulating, may acquire disease once again. Some authors suggest that the reason for the observed re-emergence is an increased understanding of waning immunity by health professionals determining a greater awareness which allows for disease diagnosis (Campins-Marti et al. 2001, Wirsing von Konig et al. 2002).

However, the transmission dynamics observed in Canada and Australia suggests a different reason: a cohort effect (Ntezayabo et al. 2003). In these countries, the increase in incidence is more profound in specific age groups, and the higher incidence accompanies the cohort with time. Although the dynamics is very similar in the two countries, the reasons are somewhat different: a vaccine batch with low efficacy used during some time in Canada, and an absence of a booster dose in Australia. On the other hand, in The Netherlands, field studies suggest the evolution of the bacteria as the cause for pertussis re-emergence. Mass vaccination for more than 50 years determined a genetic modification of the parasite, now less affected by the immunity produced following vaccination (Mooi et al. 2001). The development of new diagnostic methods more sensitive and specific is also suggested as a reasonable explanation for pertussis re-emergence (Skowronski et al. 2002).

In Brazil, mass vaccination with DPT whole-cell vaccine began around the year of 1973, and by 1977 an increasing proportion of children less than one year of age were being vaccinated. At approximately the same time, the national surveillance system was implemented with mandatory notification of pertussis cases. Since then, the reported time series for pertussis indicates a decrease in incidence with the introduction of vaccination, and an increase in vaccination coverage. Here, we concentrate in the municipality of Rio de Janeiro (RJ) which presents the same dynamics (Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro 2003). The absolute number of reported cases is de-

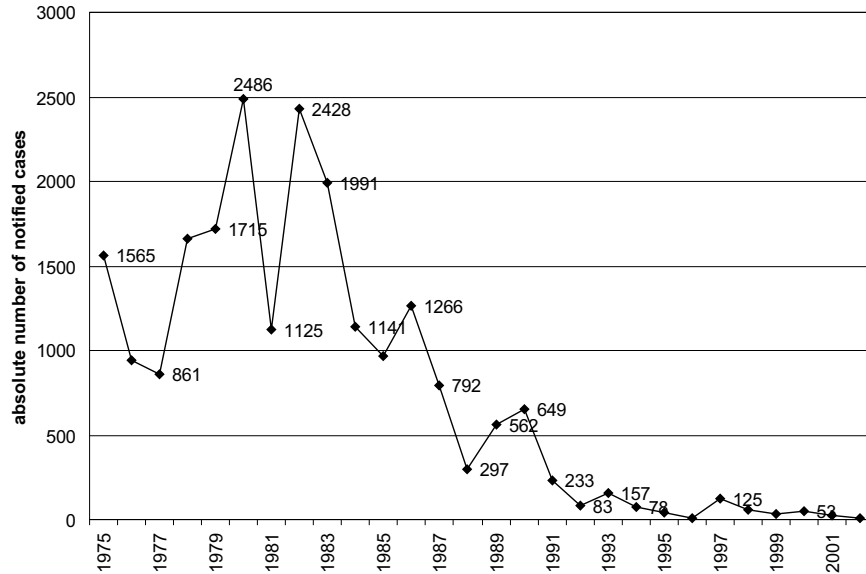


Figure B.1: Absolute number of reported pertussis cases in the Municipality of Rio de Janeiro from 1975 to 2002. Source: Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (2003).

creasing (see Figure B.1) and the vaccine coverage is increasing. However, it is possible that the surveillance system may not be capturing the whole picture due to underreporting problems. Pertussis suffers from underreporting in many countries since (i) there exists no universal case definition, (ii) laboratorial procedures for bacterial identification are not very sensitive/specific, and (iii) pertussis clinical symptoms resembles other upper-respiratory diseases (Ivanoff & Robertson 1997). In addition, only a fraction of health professionals are supposed to be aware of pertussis loss of immunity. Which is to say that a significant fraction of Brazilian health professionals, when in the presence of an adolescent or adult with cough, generally do not include pertussis in the differential diagnostic disease spectrum.

In this paper we work with the hypothesis that RJ surveillance data is not a realistic representation of pertussis dynamics at this location. We developed an age-structured mathematical model to reconstitute theoretically

the past and present dynamics of pertussis in RJ and suggest some scenarios for the future. Also, we analyze the vaccine strategies regarding booster doses that could be adopted. Our model has two components: one captures the demographic dynamics of RJ population, while the other captures the dynamics of the disease within age groups. In the next sections, we present the model, the results, and discuss the public health consequences of our findings.

B.3 Pertussis Model

The mathematical model developed aims at simulating pertussis dynamics in an age-structured population. It is subdivided into two sub-models, one capturing the demographic and the other the epidemiological dynamics. Our model structure draws from previous published models which allows for adequate comparison of results (Hethcote 1997, Hethcote 1999, van Rie & Hethcote 2004, Hethcote et al. 2004). The demographic sub-model simulates the dynamics of the RJ population from 1970 (approximately ten years before systematic vaccination of children) to 2020. During this period, a major demographic change has occurred, as the average life expectancy has greatly increased. The demographic pyramid has changed dramatically from 1970 to 2000, approaching the shape of a population pyramid of developed countries. We selected twelve age groups according to their epidemiological relevance: 0-1, 2-11, 12-23 months, 2-3, 4-5, 6-9, 10-14, 15-19, 20-29, 30-39, 40-49 years and ≥ 50 (maximum age: 79 years). Only individuals within the range of 15 and 49 years are considered fertile (see model details in the appendix).

Parameters' estimates for the demographic model were drawn from RJ's Demographic Databases available on the Internet (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística 2004). Since estimates of mortality and fertility rates for all study years are not available, we decided to use year 2000 as reference, for which all data needed were available (deaths, newborns and number of males and females per age group). Mortality and fertility rates were calculated by age group. The simulated demographic dynamics is deterministic and fits

reasonably well to the observed data (see Figures A.2 and A.3).

The epidemiologic sub-model is divided into nine epidemiological stages, as shown in Figure B.2, where arrows indicate the flow between compartments. The dynamics is as follows: individuals are born susceptible (S), and throughout their lives they are at risk of acquiring a primary infection (I_p). The infection determines a period of bacteria transmission to other individuals, the transmission period. After recovery, individuals move through progressive immunological stages, from R_3 , full immunity, to R_2 , medium immunity, to R_1 , minimum immunity (at rate α per stage). Individuals in the R_1 stage are at risk of acquiring a secondary infection, I_s . This infection is milder than the primary infection, although still infectious to other individuals.

At a specific moment in the simulation (year 1980), vaccination begins to be implemented. From this moment on, a fraction p_{V_1} of the individuals who are at least two months old receive their first dose of DPT vaccine (and move to compartment V_1). A fraction p_{V_2} of those who received the first dose receive the second (V_2), and a fraction p_{V_3} of those in the V_2 compartment evolve to compartment V_3 . These vaccine doses determine an immune status that protects against infection. However, this immunity also wanes with time: individuals progress backwards from V_3 to V_2 to V_1 at a rate ρ per stage. Vaccine acquired immunity wanes faster than the disease induced immunity ($\rho > \alpha$). Individuals in compartment V_1 have a low immunity status and are at risk of a secondary infection (I_s). For the baseline simulation we incorporated three doses of DPT vaccine given to age group 2-11 months. The simulation of booster doses was incorporated into the model by removing individuals from stages V_2 and V_1 and placing them in V_3 , or by removing individuals from stages R_2 and R_1 and placing them in R_3 . This transition has been assumed by other authors and seems reasonable since booster doses are given to children over one year of age, when the immune system is more mature (Hethcote et al. 2004).

The transition rates between the epidemiological stages shown in Figure B.2 are described in Table B.1. Model details are given in the Appendix. Given the importance of the social network in determining the transmission

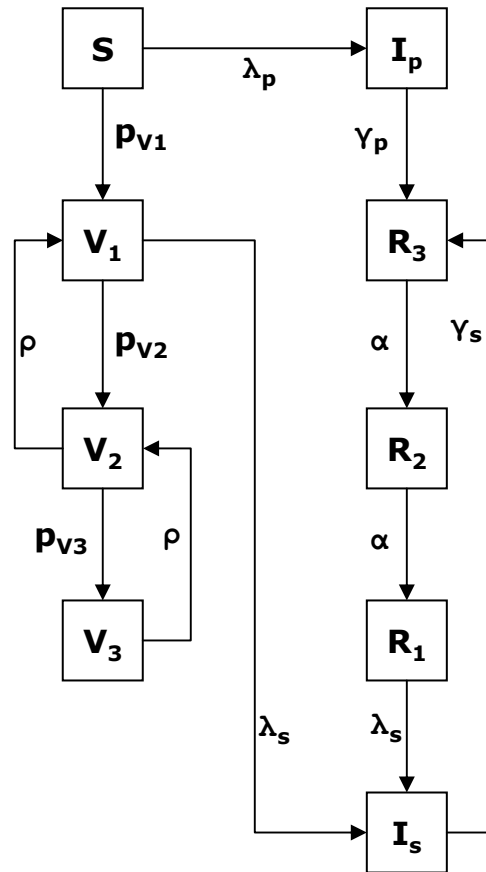


Figure B.2: Schematic representation of the epidemiological sub-model. S susceptible, I_p primary infection, R_3 high immunity from infection, R_2 medium immunity from infection, R_1 low immunity from infection, I_s secondary infection, V_1 received first dose of DTP vaccine, V_2 received second dose of DTP vaccine, V_3 received third dose of DTP vaccine. Please refer to text for the definitions of the transition rates between compartments.

of pertussis to young infants, we decided to model the force of infection, λ_k ($k = p, s$) as depending on five other parameters: (1) The number of contacts (n_i) made by individuals in age group i , (2) The proportion of contacts (C_{ij}) made by age group i with each age group j , (3) The proportion of infected individuals (P_{I_p} and P_{I_s}) in each age group, (4) The relative infectivity (η) of individuals in compartments I_p and I_s , (5) The relative susceptibility (σ) of individuals in compartments S , R_1 , V_1 . Vaccination was simulated as a function of: (1) Vaccine coverage (τ , which is specific for each dose) and (2) Vaccine efficacy (ϵ). The model was first simulated without vaccination until an equilibrium was reached, corresponding to the pre-vaccine era. The steady-state reached was used as the initial condition for further simulations. Following, we introduced three doses of DPT vaccine at age 2-11 months, and finally, the booster dose was introduced first at age 12-23 months, then at 4-5 years and last on both age groups (the fixed values assigned to each parameter are presented in Table B.1). For the uncertainty and sensitivity analysis, we used three procedures described in Saltelli et al. (2004). For these, it was necessary to establish a range of plausible values to each parameter which are presented in Table B.1 in the form of a probability distribution, where $U(min, max)$ stands for the Uniform Probability Distribution with minimum and maximum values. The *software* MATLAB 6.5 (Version 6.5 Release 13, *The MathWorks, Inc.*) was used for the simulation of the model, and *software* SIMLAB 2.2 for the uncertainty and sensitivity analysis (Simlab 2002).

B.4 Results

Using the fixed value for each parameter, as presented in Table B.1, a simulation of the pre-vaccine era is performed. Table B.2 shows the estimated annual incidence for year 2020 of primary and secondary infections by age group if vaccination had never been implemented. The results are consistent with the pre-vaccine era, when the majority of infections occurred in children younger than six years of age. However, we also notice that even in the pre-vaccine era, the occurrence of secondary infections is predicted by the model,

Parameter	Definition	Fixed value	Plausible range	Reference
σ	Susceptibility of S (σ_p), R_1 and V_1 (σ_s)	$\sigma_p = 1$ $\sigma_s = 0.7$	$\sigma_p : U(0.8, 1.0)$ $\sigma_s : U(0.6, 0.8)$	Hethcote (1997)
η	Infectiousness of I_p and I_s	$\eta_p = 1$ $\eta_s = 0.5$	$\eta_p : U(0.7, 1.0)$ $\eta_s : U(0.4, 0.7)$	Hethcote (1997), van Boven et al. (2000), Edmunds et al. (2002)
τ	Proportion of vaccine coverage	$\tau_{V_1} = 0.95$ $\tau_{V_2} = 0.90$ $\tau_{V_3} = 0.85$	$\tau_{V_1} : U(0.9, 1.0)$ $\tau_{V_2} : U(0.85, 0.95)$ $\tau_{V_3} : U(0.8, 0.9)$	Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (2003)
ϵ	Vaccine efficacy	$\epsilon = 0.70$	$U(0.6, 0.8)$	Guris et al. (1997), Simondon et al. (1997)
γ	Rate of recovery from the infectious period	$\gamma_p = 0.333$ $\gamma_s = 0.666$	$\gamma_p : U(0.25, 0.5)$ $\gamma_s : U(0.33, 1.0)$	Hethcote (1997), van Boven et al. (2000)
α	Rate of loss of infection acquired immunity	$\alpha = 0.0019$	$U(0.0016, 0.0024)$	Hethcote (1997), Wirsing von Konig et al. (2002)
ρ	Rate of loss of vaccine acquired immunity	$\rho = 0.0032$	$U(0.0024, 0.0038)$	Hethcote (1997), Wirsing von Konig et al. (2002)

Table B.1: Parameter values for the epidemiological sub-model. The range of plausible values assigned to each parameter is given in the form of a probability distribution where $U(min, max)$ stands for the Uniform Probability Distribution with minimum and maximum values.

with the highest incidence occurring in the age-group 20-29 years old: 5058 new secondary infections per 100000 individuals.

Three doses of DPT vaccine

Following, we simulated the model incorporating three doses of DPT vaccine given to infants aged 2-11 months. The proportion of vaccine coverage assumed in the model is relatively high, although it decreases slightly with each dose (see Table B.1 for value). This pattern is consistent with RJ's reported vaccine coverage for DPT vaccine (Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro 2003). Figure B.3 compares the absolute number of primary and secondary infections in the presence/absence of vaccination. We can see that vaccination clearly decreases the number of primary infections, which are the most symptomatic infections. For secondary infections, on the other hand, we observe initially a decrease but, by the end of the 1980s, an increase in the number of secondary infections is predicted. This is coherent since the immunity acquired through infection lasts longer than immunity acquired through vaccination, i.e. with the introduction of vaccination, individuals, on average, lose their immunity faster than in the pre-vaccine era and therefore, with time, more individuals will become susceptible to a secondary infection. The increase in the number of secondary infections can also be understood as the vaccination increasing the average age of infection, which is consistent with the results of other studies (van Rie & Hethcote 2004). Two other interesting observations can be made from Figure B.3. First, that the major modifications in disease incidence determined by vaccination occur within ten years of vaccine implementation, and second, that vaccination determines a period of disease oscillations that extends until approximately 2000, when a new equilibrium is reached, a pattern observed by other authors as well (Hethcote 1997).

Figure B.4 shows the absolute number of infections (primary plus secondary) per age group. We can see from Figure B.4 that children less than four years old are the ones that benefit most from vaccination. We observe a remarkable decrease in the number of infections occurring in the age group

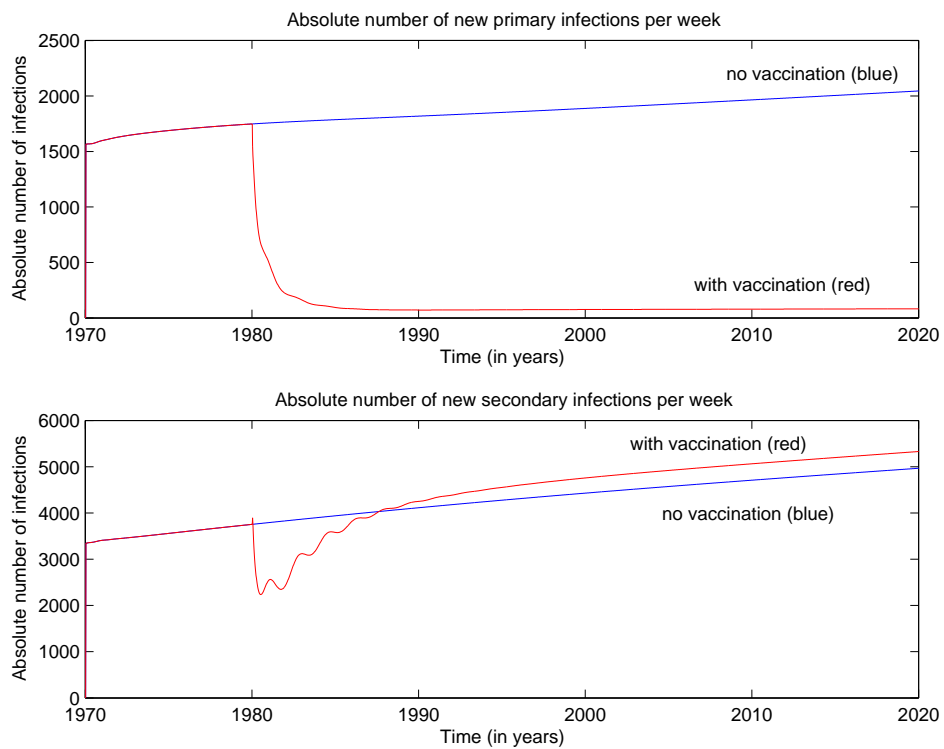


Figure B.3: Comparison of the absolute number of primary and secondary infections when in the presence/absence of vaccination (three doses of DPT vaccine at age 2-11 months).

being vaccinated (2-11 months) and in the two age groups that follow it (12-23 months and 2-3 years of age). In addition, we also notice a significant decrease in the number of infections occurring in the age group 0-1 month, an indirect effect of the vaccine since this age group is not being vaccinated. Figure B.4 also shows the disturbance caused by the introduction of vaccination. As noticed before (Figure B.3), with the introduction of vaccination, the number of secondary infections increases. We can see from Figure B.4 that this increase is almost restricted to three age groups: older children/adolescents (age groups 10-14 and 15-19 years) and young adults (age group 20-29 years of age). In adults older than 30 years of age, vaccination determines a period of disease turbulence (occurring from 1980 until 1995, approximately), after which the same pre-vaccine equilibrium is reached.

Table B.2 shows the impact of vaccination on the annual incidence for year 2020 by type of infection and age group. We notice that, overall, vaccination decreases the incidence of primary infections, specially in the age group receiving vaccination and the age groups that immediately follow it. The decrease in incidence of primary infections is clearly evident for children less than 10 years of age. When considering all age groups together, the three doses of DPT vaccine determine a 96.0% decrease in the total number of primary infections in year 2020. On the other hand, vaccination increases the incidence of secondary infections. Almost all age groups, including the age group receiving vaccination, experience an increase in the incidence of secondary infections. The total number of secondary infections (regardless of the age group) increases by 7.3% by 2020, when the three doses are introduced. However, although the incidence of secondary infections increases, we interpret the disturbance caused by vaccination as being extremely beneficial since secondary infections are usually only mildly symptomatic. Again, we can understand this new pattern as having vaccination increasing the average age of infection, determining the occurrence of infections in older individuals whose immune system is more mature and has already been challenged with a less virulent pathogen (the vaccine) with the consequence of a mild disease.

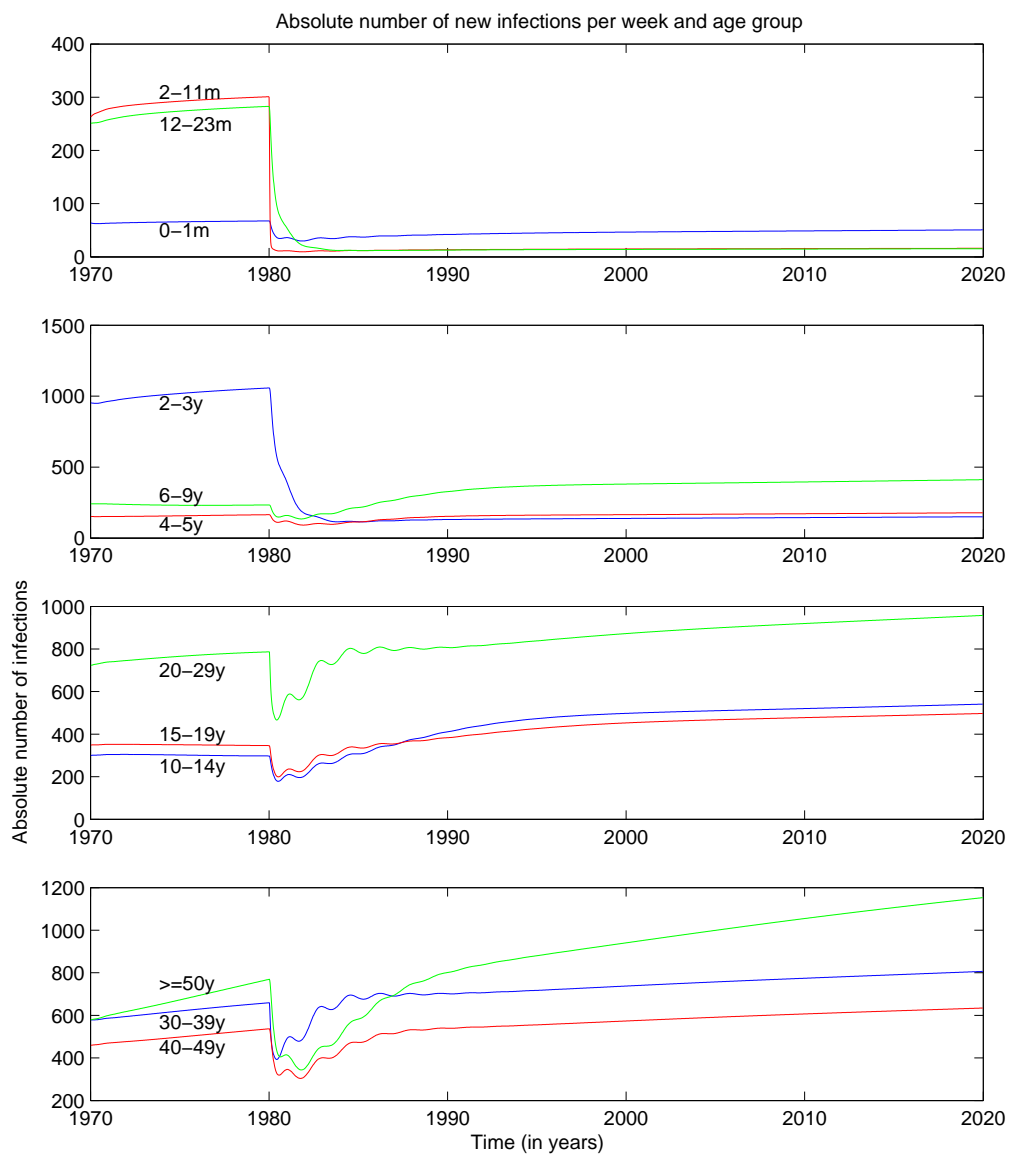


Figure B.4: Total number of new infections (primary plus secondary) per week per age group when incorporating three doses of DPT vaccine

Introducing booster doses

In the year 2002, we introduced the booster dose. Figure B.5 shows the impact of the introduction of a booster dose at age 12-23 months or 4-5 years on the total number of primary and secondary infections. The impact of either strategy on the number of primary infections is the same as the one achieved with the three doses at age 2-11 months. The percent decrease in the number of primary infections in 2020 in comparison to the pre-vaccine era is 96.1% for the booster at 12-23 months and 96.4% for the booster at 4-5 years. For secondary infections, the booster dose administered at 4-5 years determines a period of significant oscillations and a slight decrease in the number of infections (3.1% decrease when comparing to the pre-vaccine era). The booster at 12-23 months disturbs the dynamics and with time an increase of 3.3% in the number of secondary infections is predicted when comparing to the pre-vaccine era. This dynamics can also be observed in Table B.2 by age group. The immediate impact of the booster dose on the age group to which the vaccine is being applied is obvious: when the booster dose is given to children aged 12-23 months, this exact age group is the one with greatest decrease in incidence (see Table B.2). Finally, the simulation incorporating both boosters determined an even greater decrease in the number of secondary infections (5.0% when compared to the pre-vaccine era). The percent decrease in the number of primary infections in relation to the pre-vaccine was the same as the one achieved with either booster (96.4%).

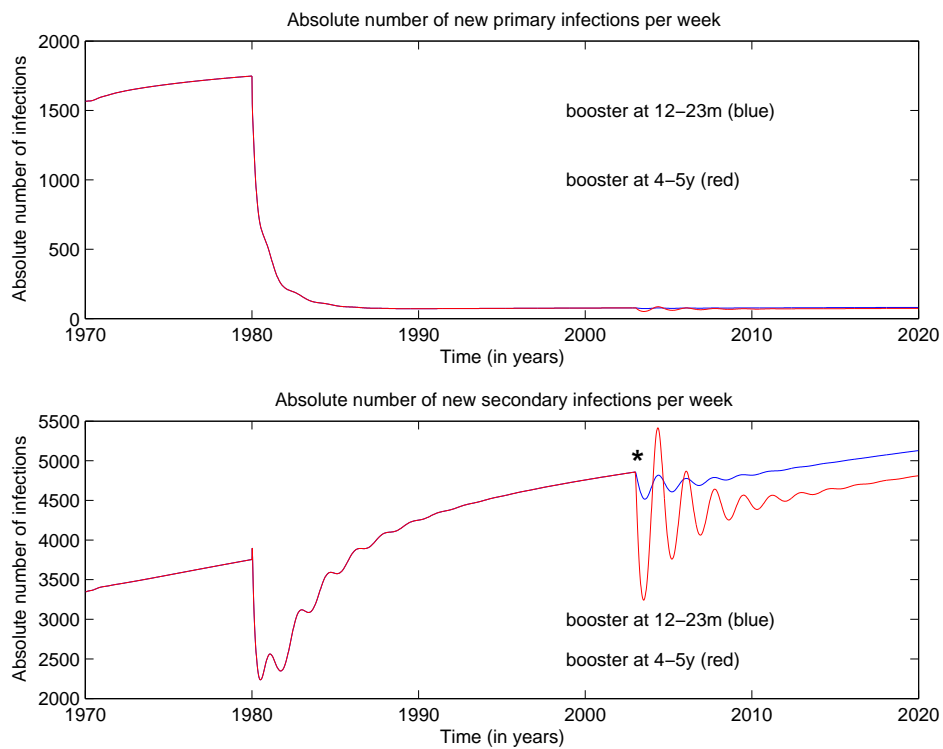


Figure B.5: Comparison of the absolute number of primary and secondary infections per week when incorporating a booster dose at 12-23 months or 4-5 years. Boosting starts in 2002 (indicated by an “*”), we assume 60% vaccination coverage for the booster dose.

Age Groups	0-1 m	2-11 m	12-23 m	2-3 y	4-5 y	6-9 y
Pre-vaccine						
I_p	24515	20230	16132	29156	2510	113
I_s	0	16	72	1536	2366	3458
Three doses						
I_p	15828	539	154	281	116	30
I_s	0	387	594	3437	4341	5197
Booster at 12-23m						
I_p	15295	521	150	271	119	33
I_s	0	374	17	1481	3012	4658
Booster at 4-5y						
I_p	13468	460	134	282	121	33
I_s	0	329	514	3362	79	2606
Both boosters						
I_p	13440	459	134	271	122	36
I_s	0	329	15	1444	36	2560
Age Groups	10-14 y	15-19 y	20-29 y	30-39 y	40-49 y	≥ 50 y
Pre-vaccine						
I_p	3	0	0	0	0	0
I_s	3598	4196	5085	4824	4708	4635
Three doses						
I_p	6	1	0	0	0	0
I_s	5555	5258	5391	4848	4184	3901
Booster at 12-23m						
I_p	8	1	0	0	0	0
I_s	5501	5345	5441	4858	4127	3840
Booster at 4-5y						
I_p	7	1	0	0	0	0
I_s	4320	5131	5554	4894	4108	3799
Both boosters						
I_p	9	2	0	0	0	0
I_s	4414	5200	5570	4898	4066	3758

Table B.2: Estimated annual incidence for year 2020 of pertussis (per 100,000) as predicted by the simulation of the mathematical model.

Uncertainty and sensitivity analysis

For this work, we understood uncertainty and sensitivity analysis as the study of how the uncertainty in the model input parameters affect the uncertainty in the output of the model. For that, we used the approaches proposed by Saltelli et al. (2004) and the Software SIMLAB 2.2 (Simlab 2002). More specifically, we chose methods that possessed two important properties: (i) Multidimensional averaging, that is, a global sensitivity method that is capable of evaluating the effect of a factor while all others are also varying, (ii) Model independence, that is, a method that works regardless of the linear or additive properties of a model (Saltelli et al. 2004). In performing a uncertainty/sensitivity analysis, it is important to specify what is our goal with the analysis. Accordingly, in this study, we aimed at analyzing which of the input factors (among the many existing in the model) are really important in determining the number of primary and secondary infections, and at estimating an interval of variation for these output variables. The questioning as to which input factors are most influential is relevant since it might guide us to a simpler version of the model. In addition, it may guide empirical studies as to which are the most interesting parameters to be estimated in field studies, that may further guide the modeling practices (Saltelli et al. 2004).

Screening designs are very interesting in determining what subset of input factors are responsible for the most variability in the output, and which input factors could be fixed at any given value over their range without significantly reducing the output variance (Saltelli et al. 2004). The screening design, proposed by Morris (1991) and described in detail in Saltelli et al. (2004), used in this study is the method of Morris because it requires a small number of model evaluations. However, a drawback of the method is that it provides a qualitative sensitive analysis, in that, it ranks the input factors in order of importance but does not quantify how much a factor is more important than another. With the results obtained with the method of Morris, we were able to rank inputs factors according to their overall influence on the output. For the number of primary infections in the equilibrium (year 2020), the three most important factors in decreasing order were (1) duration of

the infectious period of secondary infections, (2) number of contacts made by the age group 0-1 months and (3) infectiousness of secondary infections. All these factors were shown to be associated with the number of primary infections in a non-linear manner. For the number of secondary infections in the equilibrium (year 2020), the three most important factors in decreasing order were (1) duration of infection acquired immunity, (2) duration of the infectious period of secondary infections and (3) duration of vaccine acquired immunity. Again, these factors did not appear to have a purely linear effect.

Subsequently, we performed a Latin Hypercube Sampling, which is a sampling procedure that achieves better coverage of the sample space of the input factors. Using this procedure, we sampled one thousand values for each parameter from the plausible range assigned to each input parameter (as presented on Table B.1). The values were mixed at random to produce one thousand sets of input values which were used to feed the simulations. The aim at this point was to generate one thousand time series for the number of primary and secondary infections (per week) so that we could have an idea of how these time series vary as a function of the varying input parameters. Figure B.6 shows a random sample of thirty time series for primary and secondary infections (in blue) and the time series already shown above, when the three doses are incorporated and the input parameters assume their fixed value. For the random sample of thirty time series, we can see that, at equilibrium, the number of primary infections oscillates approximately between 50 and 170, and the number of secondary infections oscillates approximately between 4300 and 6400.

Finally, a last sensitivity analysis (Fourier Amplitude Sensitivity Test, FAST) was performed that allows for the estimation of the expected value and standard deviation of the output variables. For primary infections, an average number of 4554.38 are expected to occur in the year 2020 (standard deviation: 1634). This is similar to the number of primary infections for 2020 estimated by the model when using the fixed values (4198 primary infections in 2020). The mean number of secondary infections for 2020 was estimated as 282,000 (standard deviation: 29,200). Again, this value is quite similar to the result achieved using the fixed values (277,768 secondary infections in

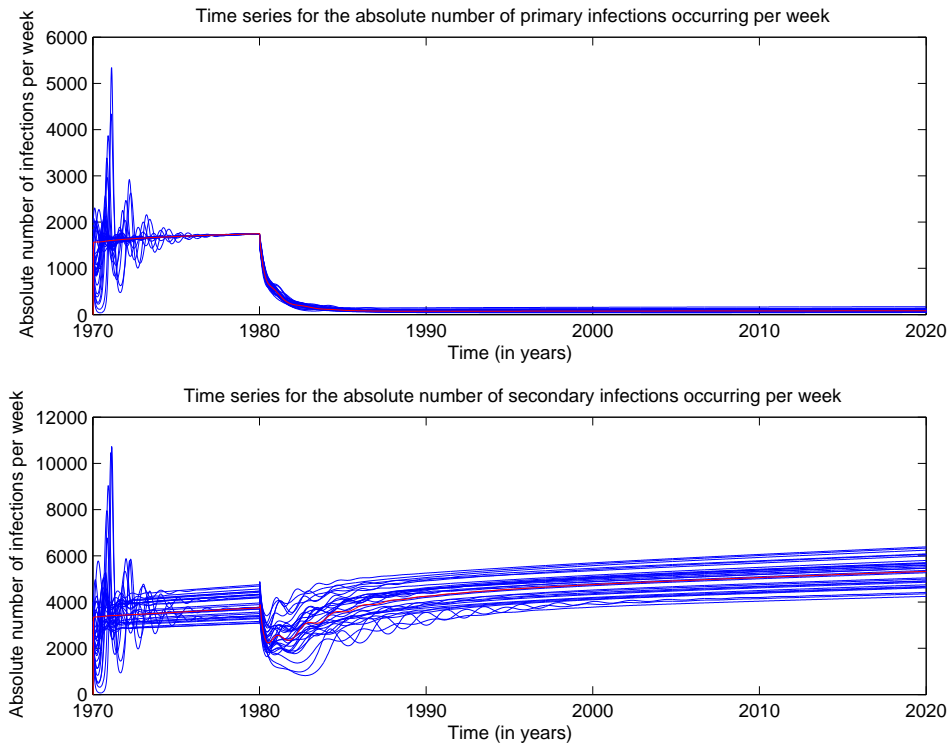


Figure B.6: A random sample of thirty time series (from one thousand) estimated for the absolute number of primary and secondary infections per week obtained when varying the input parameters within the ranges shown in Table B.1 (in blue). In red, time series already shown above when the three doses are incorporated and the parameters assume their fixed value.

2020).

In addition, this method provides us with an estimate of “first-order effects”, which are good model-free sensitivity measures that give the expected reduction in the variance of the output that would be obtained if one could fix an individual input factor (Saltelli et al. 2004). For primary infections, the input factors: (a) duration of the infectious period of secondary infections, (b) number of contacts made by the age group 0-1 months and (c) infectiousness of secondary infections are the ones that, if fixed, would determine the greatest reduction in the output variance (48%, 20% and 7% reduction in the variance if fixed, respectively). These results achieved are in accordance with the results for other sensitivity measures (as shown previous paragraphs). For secondary infections, the results achieved for the “first-order effects” indicated the input factors: (a) duration of the infection acquired immunity, (b) duration of the infectious period of secondary infections and (c) duration of the vaccine acquired immunity would determine a reduction of 66%, 13% and 12% in the variance of the output, if fixed to a value.

These results indicate that the most important input factors to be estimated in field studies to allow for a greater certainty as to the number of primary/secondary infections would be the duration of the infection/vaccine acquired immunity and the duration of the infectious period. In addition, although not assumed in the model, it would be even more interesting to be able to estimate these input factors as well as their correlated structure. By that we mean that, for example, it sounds coherent that the duration of the immunity will be correlated with, upon infection, the duration of the infectious period which, in turn, will be correlated with the infectiousness of the individual. With regards to the social contacts, the precision of the social networks of infants would yield greater impact on the understanding of disease dynamics.

B.5 Discussion

The aim of this study was to create a mathematical model for the analysis of pertussis dynamics in a large urban center as RJ. The model developed was capable of incorporating the demographic structure of RJ, as well as sufficient information regarding pertussis epidemiology. The fixed values used for model parameterization are consistent with other published studies of pertussis dynamics in developed countries (Hethcote 1997, Hethcote 1999, Hethcote et al. 2004, van Rie & Hethcote 2004). As with any mathematical model of disease dynamics, there exist limitations (Massad et al. 2004). First, models are a simple representation of the real dynamics and, therefore, suffer from the assumptions made by their developers (Massad et al. 2004). Although many other aspects could be important to disease dynamics, such as individual natural resistance to disease, more complicated social network or spatial patterns, we believe enough information was incorporated for the simulation of the time series of the disease in our community.

Comparing the results with notification data

The results achieved by simulating the model without vaccination are coherent with the pre-vaccine era, when the vast majority of infections occurred in children less than six years of age (Anderson & May 1991). The introduction of vaccination determined a major decrease in the number of primary infections in children. In addition, it determined a decrease in the circulation of the disease since age groups not vaccinated, such as infants less than two months of age, also experienced a decrease in incidence. However, given that the immunity against pertussis wanes with time and that the infectious agent has not been eliminated from the population, it is expected that pertussis would continue to be a problem. Actually, since immunity acquired from vaccine wanes faster than disease acquired immunity (Wirsing von Konig et al. 2002), an increase in incidence among older age groups is expected (and predicted by the model).

The comparison of the number of cases reported in RJ and the number of infections expected as estimated by the model is a difficult task. If we take

the crude model estimates and compare them to surveillance data, we might conclude that either the model greatly exaggerates the number of infections or that surveillance system is very poorly effective. The latter is partially true since it is estimated that only 1% to 2% of the actual infections are reported (Ivanoff & Robertson 1997). In addition, other reasons contribute to the underreporting of pertussis, such as: (i) absence of a universally accepted case definition, (ii) laboratorial procedures for bacteria identification are not very sensitive/specific, and (iii) clinical symptoms resemble other respiratory diseases. So, in order to compare the model results to surveillance system data, some authors have made three assumptions regarding the reported cases, these are: a) Reported cases correspond to primary infections only, b) Approximately 10% of the infections are actually reported, and c) Only infections occurring in children with less than ten years of age are reported (Hethcote 1997). Hethcote (1997) argues that these assumptions are reasonable and coherent with seroepidemiologic studies. If we make the same assumptions, the results predicted by the model are not so different from the surveillance system data.

Figure B.7 shows both the number of reported cases in RJ from 1975 to 2002 (full line) and 10% of the primary infections occurring in children less than ten years of age estimated annually by the model. Mandatory notification of pertussis cases was initiated in the 1980s which explains the discrepancy observed for the years before 1980. The beginning of the 1980s is marked by a major decrease in the number of reported cases. For the 1990s, we see that the time series are similar (see Figure B.7), although the number of reported cases is always smaller than the 10% estimate for primary infections. From this data, we conclude that the surveillance system does capture a fraction of pertussis dynamics in our community: the symptomatic infections in children less than ten years of age. However, as mentioned before, there might exist another dynamics that is not being captured by the surveillance system; these are the mildly or asymptomatic infections occurring in all age groups. The need to be aware of this other dynamics is urgent. The reason is that given the “immobility” of infants less than six months old, who have not been properly immunized, these asymptomatic individuals are

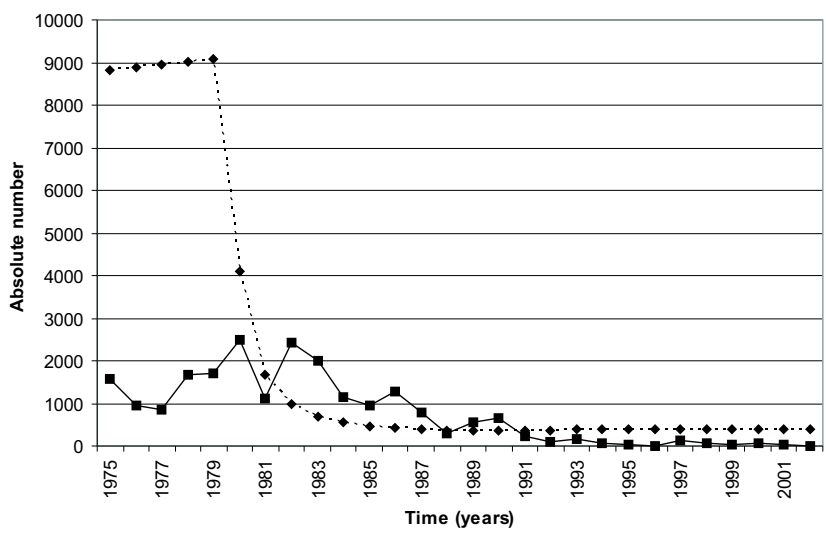


Figure B.7: Full line: Reported cases in RJ from 1975 to 2002, source: Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (2003). Dotted line: 10% of the primary infections estimated by the model per year from 1975 to 2002 when incorporating three doses of the vaccine at age 2-11 months

responsible for the spreading of the disease to this otherwise unreachable population, and in whom the disease is a great burden.

Comparing the different vaccination strategies

As our baseline vaccination scenario, we simulated the model incorporating three doses of DPT vaccine at age 2-11 months, assuming reasonably high vaccination coverage. Although two additional booster doses are available for children in RJ, we either found no reliable data for the vaccine coverage of booster doses or the data found indicated a very low coverage (less than 30%, see Figure 1.5). As a result, we opted for the simulation of these booster doses assuming a reasonable 60% coverage in order to estimate the relative efficacy of these strategies. Overall, all strategies determine a major decrease in the number of primary infections (over 95% decrease when compared to the pre-vaccine era). This result is consistent with published studies for developed countries (Wirsing von Konig et al. 2002, Guris et al. 1999, Skowronski et al. 2002). For secondary infections, however, the three doses strategy determines an increase of 7.3% in the number of infections. The booster dose at one year of age also determines a slight increase in the number of secondary infections when compared to the pre-vaccine era (3.3%). The number of secondary infections only decreases if the booster dose is given at age four to five years, when the decrease is of 3.1%. Finally, both boosters cause an even greater impact, a decrease of 5.0% in the number of secondary infections. However, we assumed in the model a porportion of vaccine coverage for booster dose not achieved nowadays. Therefore, we believe that, if the elimination of one booster dose could guarantee an increase in coverage, then the one booster strategy would be more effective, in which case, we would suggest the maintenance of the booster at four to five years of age.

Final remarks

In conclusion, it is biologically plausible that pertussis might be re-emerging given wane of immunity, and also mathematically plausible that the incidence of pertussis might be higher than the reported incidence given model

results. So, why are there no reported cases of pertussis among older children, adolescents and adults in RJ? We believe the reasons are two-fold. First, a significant fraction of health professionals lack the knowledge of pertussis waning immunity (be it vaccine or infection induced), and, therefore, when in the presence of a mildly symptomatic patient, pertussis is rarely a disease that belongs to the differential diagnosis disease spectrum. Secondly, childhood mass vaccination began approximately 25 years ago. In the model, the introduction of vaccination determines a period of disturbance, when the number of cases oscillates and slowly increases to a new equilibrium in older age groups (children over six years of age). Therefore, it is possible that temporally, we are still in the transition period, and that the incidence will further increase and become evident to health professionals. Most of the developed countries that experience the re-emergence of the disease only became aware of its occurrence 30 to 40 years after the introduction of vaccination, i.e. in the 1990s.

The public health implications of the results for our community are: (i) It is plausible that pertussis is already re-emerging in RJ. The information regarding pertussis possible occurrence in older children, adolescents and adults that have or have not been vaccinated has to be promptly disseminated among health professionals. (ii) A better surveillance system is presently needed to allow for a more accurate understanding of pertussis current situation (i.e. better diagnostic methods and notification). Finally, (iii) the proportion vaccinated with booster doses in RJ is supposed to be very low. In addition, some studies have shown that progressive child immunization is not random, meaning that children that have been properly vaccinated are probably the ones receiving the booster doses, which means that we are capturing the same child in the first and second booster and many are being left out. Since the gains achieved with two boosters are only slightly better than that achieved with one booster, we would suggest the concentration of efforts in achieving high coverage with one booster (in which case we would suggest the 4-5 years booster).

B.6 Appendix

As mentioned above, we modeled the force of infection, $\lambda_{k,i}$ ($k = p, s$ and $i = 1, \dots, 12$), as a function of five parameters: (1) The number of contacts (n_i) made by individuals in age group i , (2) The proportion of contacts (C_{ij}) made by age group i with each age group j , (3) The proportion of infected individuals (P_{I_p} and P_{I_s}) in each age group, (4) The relative infectivity (η) of individuals in compartments I_p and I_s , (5) The relative susceptibility (σ) of individuals in compartments S , R_1 , V_1 . Given a contact between a susceptible individual of age group i and an infectious individual, we assume that the risk of transmission is constant in each contact for that age group (p_i , $i = 1, \dots, 12$), and that it occurs independently for each of the n_i contacts of that age group i (the structure assumed for the force of infection is a generalized form of the Reed-Frost Model, see de Menezes et al. (2004)). Parameterization of the chances of contact between age groups was done based on two field studies (Codeço et al. 2004, Edmunds et al. 1997). Mathematically, we have:

$$\lambda_{k,i} = \sigma_k [1 - (1 - p_i)^{n_i}] \quad (\text{B.1})$$

where

$$p_i = \sum_{j=1}^{12} C_{ij} (P_{I_{pj}} \eta_p + P_{I_{sj}} \eta_s) \quad (\text{B.2})$$

and $k = p, s$.

As for the chance of receiving subsequent vaccine doses, we modeled p_l ($l = V_1, V_2, V_3$) as:

$$p_l = \tau_l \cdot \epsilon \quad (\text{B.3})$$

where $l = V_1, V_2, V_3$, τ is the proportion of vaccine coverage achieved and ϵ is the vaccine efficacy.

The system of difference equations that translates the dynamics presented

in Figure B.2, for each age group, is given below:

$$\begin{aligned}
 S(t+1) &= S(t) - \lambda_p \cdot S(t) - p_{v1} \cdot S(t) \\
 I_p(t+1) &= I_p(t) + \lambda_p \cdot S(t) - \gamma_p \cdot I_p(t) \\
 R_3(t+1) &= R_3(t) + \gamma_p \cdot I_p(t) + \gamma_s \cdot I_s(t) - \alpha \cdot R_3(t) \\
 R_2(t+1) &= R_2(t) + \alpha \cdot R_3(t) - \alpha \cdot R_2(t) \\
 R_1(t+1) &= R_1(t) + \alpha \cdot R_2(t) - \lambda_s \cdot R_1(t) \\
 I_s(t+1) &= I_s(t) + \lambda_s \cdot R_1(t) + \lambda_s \cdot V_1(t) - \gamma_s \cdot I_s(t) \\
 V_1(t+1) &= V_1(t) + p_{v1} \cdot S(t) + \rho \cdot V_2(t) - \lambda_s \cdot V_1(t) - p_{v2} \cdot V_1(t) \\
 V_2(t+1) &= V_2(t) + p_{v2} \cdot V_1(t) + \rho \cdot V_3(t) - p_{v3} \cdot V_2(t) - \rho \cdot V_2(t) \\
 V_3(t+1) &= V_3(t) + p_{v3} \cdot V_2(t) - \rho \cdot V_3(t)
 \end{aligned} \tag{B.4}$$

Bibliography

- Anderson, R. M. & May, R. M. (1991), *Infectious diseases of humans: dynamics and control*, Oxford science publications, Oxford University Press, Oxford.
- Campins-Marti, M., Cheng, H. K., Forsyth, K., Guiso, N., Halperin, S., Huang, L. M., Mertsola, J., Oselka, G., Ward, J., Wirsing von Konig, C. H. & Zepp, F. (2001), ‘Recommendations are needed for adolescent and adult pertussis immunisation: rationale and strategies for consideration’, *Vaccine* **20**(5-6), 641–646.
- Carvalho, L. H. F. & Hidalgo, N. T. R. (1996), Coqueluche, in R. Veronesi & R. Focaccia, eds, ‘Tratado de infectologia’, Vol. 1, Editora Atheneu, São Paulo, pp. 603–611.
- Codeço, C. T., Luz, P. M., Barbosa, T. S. & Moreira, R. I. (2004), ‘Characterizando redes sociais de importância para a disseminação de doenças infecciosas de transmissão respiratória’, *Anais do IV Congresso Brasileiro de Epidemiologia*.
- Das, P. (2002), ‘Whooping cough makes global comeback’, *Lancet Infectious Diseases* **2**(6), 322.

- de Menezes, R. X., Ortega, N. R. & Massad, E. (2004), 'A reed-frost model taking into account uncertainties in the diagnostic of the infection', *Bulletin of Mathematical Biology* **66**, 689–706.
- Edmunds, W. J., Brisson, M., Melegaro, A. & Gay, N. J. (2002), 'The potential cost-effectiveness of acellular pertussis booster vaccination in England and Wales', *Vaccine* **20**, 1316–1330.
- Edmunds, W. J., O'Callaghan, C. J. & Nokes, D. J. (1997), 'Who mixes with whom? a method to determine the contact patterns of adults that may lead to the spread of airborne infections', *Proceedings of the Royal Society of London, Series B* **264**(1384), 949–957.
- Guris, D., Strebel, P. M., Bardenheier, B., Brennan, M., Tachdjian, R., Finch, E., Wharton, M. & Livengood, J. R. (1999), 'Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996', *Clinical Infectious Diseases* **28**(6), 1230–1237.
- Guris, D., Strebel, P. M., Tachdjian, R., Bardenheier, B., Wharton, M. & Hadler, S. C. (1997), 'Effectiveness of the pertussis vaccination program as determined by use of the screening method: United States, 1992-1994', *The Journal of Infectious Diseases* **176**, 456–463.
- Heininger, U. (2001), 'Recent progress in clinical and basic pertussis research', *European Journal of Pediatrics* **160**(4), 203–213.
- Hethcote, H. W. (1997), 'An age-structured model for pertussis transmission', *Mathematical Biosciences* **145**(2), 89–136.
- Hethcote, H. W. (1999), 'Simulations of pertussis epidemiology in the United States: effects of adult booster vaccinations', *Mathematical Biosciences* **158**(1), 47–73.
- Hethcote, H. W., Horby, P. & McIntyre, P. (2004), 'Using computer simulations to compare pertussis vaccination strategies in Australia', *Vaccine* **22**, 2181–2191.

- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2004), 'Informações de saúde: Indicadores básicos de saúde', <http://www.ibge.gov.br>. Acessado em Fev/2004.
- Ivanoff, B. & Robertson, S. E. (1997), 'Pertussis: a worldwide problem', *Developments in Biological Standardization* **89**, 3–13.
- Massad, E., Menezes, R. X., Silveira, P. S. & Ortega, N. R. (2004), *Métodos quantitativos em medicina*, 1a edição edn, Editora Manole Ltda., Barueri, SP.
- Mooi, F. R., van Loo, I. H. & King, A. J. (2001), 'Adaptation of *borderdella pertussis* to vaccination: a cause for its reemergence?', *Emerging Infectious Diseases* **7**(Suppl 3), 526–528.
- Morris, M. D. (1991), 'Factorial sampling plans for preliminary computational experiments', *Technometrics* **33**(2), 161–174.
- Ntezayabo, B., De Serres, G. & Duval, B. (2003), 'Pertussis resurgence in Canada largely caused by a cohort effect', *Pediatric Infectious Disease Journal* **22**(1), 22–27.
- Saltelli, A., Tarantola, S., Campolongo, F. & Ratto, M. (2004), *Sensitivity analysis in practice: a guide to assessing scientific models*, Wiley, West Sussex.
- Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (2003), 'Superintendência de saúde coletiva: Coordenação de programas de epidemiologia', <http://www.saude.rio.rj.gov.br>. Acessado em Nov/2003.
- Simlab (2002), *Software for uncertainty and sensitivity analysis, Version 2.2*, Joint Research Centre of the European Commission.
- Simondon, F., Preziosi, M., Yam, A., Kane, C. T., Chabirand, L., Iteman, I., Sanden, G., Mboup, S., Hoffenbach, A., Knudsen, K., Guiso, N., Wassilak, S. & Cadoz, M. (1997), 'A randomized double-blind trial comparing

a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal', *Vaccine* **15**(15), 1606–1612.

Skowronski, D. M., De Serres, G., MacDonald, D., Wu, W., Shaw, C., Macnabb, J., Champagne, S., Patrick, D. M. & Halperin, S. A. (2002), 'The changing age and seasonal profile of pertussis in Canada', *Journal of Infectious Diseases* **185**(10), 1448–1453.

van Boven, M., de Melker, H. E., Schellekens, J. F. & Kretzschmar, M. (2000), 'Waning immunity and sub-clinical infection in an epidemic model: implications for pertussis in The Netherlands', *Mathematical Biosciences* **164**(2), 161–182.

van Rie, A. & Hethcote, H. W. (2004), 'Adolescent and adult pertussis vaccination: computer simulations of five new strategies', *Vaccine* **22**, 3154–3165.

Wirsing von Konig, C. H., Halperin, S., Riffelmann, M. & Guiso, N. (2002), 'Pertussis of adults and infants', *The Lancet Infectious Diseases* **2**, 744–750.

World Health Organization (2003), 'Recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases', www.who.int/vaccines-documents/. Acessado em Abr/2005.

Bibliografia

- Anderson, R. M. & May, R. M. (1991), *Infectious diseases of humans: dynamics and control*, Oxford science publications, Oxford University Press, Oxford.
- Brotherton, J. & McAnulty, J. (2003), ‘A pertussis epidemic in NSW: how epidemiology reflects vaccination policy’, *N S W Public Health Bulletin* **14**(4-5), 77–81.
- Campins-Marti, M., Cheng, H. K., Forsyth, K., Guiso, N., Halperin, S., Huang, L. M., Mertsola, J., Oselka, G., Ward, J., Wirsing von Konig, C. H. & Zepp, F. (2001), ‘Recommendations are needed for adolescent and adult pertussis immunisation: rationale and strategies for consideration’, *Vaccine* **20**(5-6), 641–646.
- Carvalho, L. H. F. & Hidalgo, N. T. R. (1996), Coqueluche, *in* R. Veronesi & R. Focaccia, eds, ‘Tratado de infectologia’, Vol. 1, Editora Atheneu, São Paulo, pp. 603–611.
- Caswell, H. (2001), *Matrix population models : construction, analysis, and interpretation*, 2nd edn, Sinauer Associates, Sunderland, Mass.
- Codeço, C. T., Luz, P. M., Barbosa, T. S. & Moreira, R. I. (2004), ‘Caracterizando redes sociais de importância para a disseminação de doenças infecciosas de transmissão respiratória’, *Anais do IV Congresso Brasileiro de Epidemiologia* .
- Coutinho, F. A. B., Massad, E., Lopez, L. F., Burattini, M. N., Struchiner, C. J. & Azevedo-Neto, R. S. (1999), ‘Modelling heterogeneities in

- individual frailties in epidemic models', *Mathematical and Computer Modelling* **30**, 97–115.
- Das, P. (2002), 'Whooping cough makes global comeback', *Lancet Infectious Diseases* **2**(6), 322.
- de Menezes, R. X., Ortega, N. R. & Massad, E. (2004), 'A reed-frost model taking into account uncertainties in the diagnostic of the infection', *Bulletin of Mathematical Biology* **66**, 689–706.
- de Serres, G., Gay, N. J. & Farrington, C. P. (2000), 'Epidemiology of transmissible diseases after elimination', *American Journal of Epidemiology* **151**(11), 1039–1052.
- Deen, J. L., Mink, C. A., Cherry, J. D., Christenson, P. D., Pineda, E. F., Lewis, K., Blumberg, D. A. & Ross, L. A. (1995), 'Household contact study of bordetella pertussis infections', *Clinical Infectious Diseases* **21**(5), 1211–1219.
- Deville, J. G., Cherry, J. D., Christenson, P. D., Pineda, E., Leach, C. T., Kuhls, T. L. & Viker, S. (1995), 'Frequency of unrecognized bordetella pertussis infections in adults', *Clinical Infectious Diseases* **21**(3), 639–642.
- Edmunds, W. J., Brisson, M., Melegaro, A. & Gay, N. J. (2002), 'The potential cost-effectiveness of acellular pertussis booster vaccination in England and Wales', *Vaccine* **20**, 1316–1330.
- Edmunds, W. J., Medley, G. F. & Nokes, D. J. (1999), 'Evaluating the cost-effectiveness of vaccination programmes: a dynamic perspective', *Statistics in Medicine* **18**, 3263–3282.
- Edmunds, W. J., O'Callaghan, C. J. & Nokes, D. J. (1997), 'Who mixes with whom? a method to determine the contact patterns of adults that may lead to the spread of airborne infections', *Proceedings of the Royal Society of London, Series B* **264**(1384), 949–957.

- Edwards, K. M., Decker, M. & Mortimer, E. (1999), Pertussis vaccine, *in* S. A. Plotkin & W. A. Orenstein, eds, 'Vaccines', 3rd edn, W.B. Saunders Co., Philadelphia, pp. 293–337.
- Farizo, K. M., Cochi, S. L., Zell, E. R., Brink, E. W., Wassilak, S. G. & Patriarca, P. A. (1992), 'Epidemiological features of pertussis in the United States, 1980-1989', *Clinical Infectious Diseases* **14**(3), 708–719.
- Fundação Nacional de Saúde (2002), 'Guia de doenças', <http://www.funasa.gov.br>. Acessado em Out/2002.
- Gilberg, S., Njamkepo, E., Du Chatelet, I. P., Partouche, H., Gueirard, P., Ghasarossian, C., Schlumberger, M. & Guiso, N. (2002), 'Evidence of *bordetella pertussis* infection in adults presenting with persistent cough in a french area with very high whole-cell vaccine coverage', *Journal of Infectious Diseases* **186**(3), 415–418.
- Guris, D., Strebel, P. M., Bardenheier, B., Brennan, M., Tachdjian, R., Finch, E., Wharton, M. & Livengood, J. R. (1999), 'Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996', *Clinical Infectious Diseases* **28**(6), 1230–1237.
- Guris, D., Strebel, P. M., Tachdjian, R., Bardenheier, B., Wharton, M. & Hadler, S. C. (1997), 'Effectiveness of the pertussis vaccination program as determined by use of the screening method: United States, 1992-1994', *The Journal of Infectious Diseases* **176**, 456–463.
- Heininger, U. (2001), 'Recent progress in clinical and basic pertussis research', *European Journal of Pediatrics* **160**(4), 203–213.
- Hethcote, H. W. (1997), 'An age-structured model for pertussis transmission', *Mathematical Biosciences* **145**(2), 89–136.
- Hethcote, H. W. (1999), 'Simulations of pertussis epidemiology in the United States: effects of adult booster vaccinations', *Mathematical Biosciences* **158**(1), 47–73.

- Hethcote, H. W., Horby, P. & McIntyre, P. (2004), 'Using computer simulations to compare pertussis vaccination strategies in Australia', *Vaccine* **22**, 2181–2191.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2004), 'Informações de saúde: Indicadores básicos de saúde', <http://www.ibge.gov.br>. Acessado em Fev/2004.
- Ivanoff, B. & Robertson, S. E. (1997), 'Pertussis: a worldwide problem', *Developments in Biological Standardization* **89**, 3–13.
- Juretzko, P., Fabian-Marx, T., Haastert, B., Giani, G., Von Kries, R. & Wirsing Von Konig, C. H. (2001), 'Pertussis in Germany: regional differences in management and vaccination status of hospitalized cases', *Epidemiology and Infection* **127**, 63–71.
- Massad, E., Menezes, R. X., Silveira, P. S. & Ortega, N. R. (2004), *Métodos quantitativos em medicina*, 1a edição edn, Editora Manole Ltda., Barueri, SP.
- Mertens, P. L., Stals, F. S., Schellekens, J. F., Houben, A. W. & Huisman, J. (1999), 'An epidemic of pertussis among elderly people in a religious institution in The Netherlands', *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease* **18**(4), 242–247.
- Miller, E., Fleming, D. M., Ashworth, L. A., Mabbett, D. A., Vurdien, J. E. & Elliott, T. S. (2000), 'Serological evidence of pertussis in patients presenting with cough in general practice in Birmingham', *Communicable Diseases and Public Health* **3**(2), 132–134.
- Mink, C. M., Cherry, J. D., Christenson, P., Lewis, K., Pineda, E., Shlian, D., Dawson, J. A. & Blumberg, D. A. (1992), 'A search for *bordetella pertussis* infection in university students', *Clinical Infectious Diseases* **14**(2), 464–471.

- Mooi, F. R., van Loo, I. H. & King, A. J. (2001), 'Adaptation of *borderella pertussis* to vaccination: a cause for its reemergence?', *Emerging Infectious Diseases* **7**(Suppl 3), 526–528.
- Morris, M. D. (1991), 'Factorial sampling plans for preliminary computational experiments', *Technometrics* **33**(2), 161–174.
- Nennig, M. E., Shinefield, H. R., Edwards, K. M., Black, S. B. & Fireman, B. H. (1996), 'Prevalence and incidence of adult pertussis in an urban population', *Journal of the American Medical Association* **275**(21), 1672–1674.
- Ntezayabo, B., De Serres, G. & Duval, B. (2003), 'Pertussis resurgence in Canada largely caused by a cohort effect', *Pediatric Infectious Disease Journal* **22**(1), 22–27.
- Postels-Multani, S., Schmitt, H. J., Wirsing von Konig, C. H., Bock, H. L. & Bogaerts, H. (1995), 'Symptoms and complications of pertussis in adults', *Infection* **23**(3), 139–142.
- Rohani, P., Earn, D. J. & Grenfell, B. T. (2000), 'Impact of immunisation on pertussis transmission in England and Wales', *The Lancet* **355**(9200), 285–286.
- Saltelli, A., Tarantola, S., Campolongo, F. & Ratto, M. (2004), *Sensitivity analysis in practice: a guide to assessing scientific models*, Wiley, West Sussex.
- Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (2003), 'Superintendência de saúde coletiva: Coordenação de programas de epidemiologia', <http://www.saude.rio.rj.gov.br>. Acessado em Nov/2003.
- Senzilet, L. D., Halperin, S. A., Spika, J. S., Alagaratnam, M., Morris, A., Smith, B. & the Sentinel Health Unit Surveillance System Pertussis Working Group (2001), 'Pertussis is a frequent cause of prolonged cough illness in adults and adolescents', *Clinical Infectious Diseases* **32**, 1691–1697.

- Simlab (2002), *Software for uncertainty and sensitivity analysis, Version 2.2*, Joint Research Centre of the European Commission.
- Simondon, F., Preziosi, M., Yam, A., Kane, C. T., Chabirand, L., Iteman, I., Sanden, G., Mboup, S., Hoffenbach, A., Knudsen, K., Guiso, N., Wassilak, S. & Cadoz, M. (1997), 'A randomized double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal', *Vaccine* **15**(15), 1606–1612.
- Skowronski, D. M., De Serres, G., MacDonald, D., Wu, W., Shaw, C., Macnabb, J., Champagne, S., Patrick, D. M. & Halperin, S. A. (2002), 'The changing age and seasonal profile of pertussis in Canada', *Journal of Infectious Diseases* **185**(10), 1448–1453.
- Stevenson, M., Beard, S., Finn, A. & Brennan, A. (2002), 'Estimating the potential health gain and cost consequences of introducing a pre-school DPTa pertussis booster into the UK child vaccination schedule', *Vaccine* **20**, 1778–1786.
- Strebel, P., Nordin, J., Edwards, K., Hunt, J., Besser, J., Burns, S., Amundson, G., Baughman, A. & Wattigney, W. (2001), 'Population-based incidence of pertussis among adolescents and adults, Minnesota, 1995-1996', *Journal of Infectious Diseases* **183**(9), 1353–1359.
- Torvaldsen, S. & McIntyre, P. B. (2003), 'Effect of the preschool pertussis booster on national notifications of disease in Australia', *Pediatric Infectious Disease Journal* **22**(11), 956–959.
- van Boven, M., de Melker, H. E., Schellekens, J. F. & Kretzschmar, M. (2000), 'Waning immunity and sub-clinical infection in an epidemic model: implications for pertussis in The Netherlands', *Mathematical Biosciences* **164**(2), 161–182.
- van Loo, I. H., van der Heide, H. G., Nagelkerke, N. J., Verhoef, J. & Mooi, F. R. (1999), 'Temporal trends in the population structure of *bordetella*

- pertussis* during 1949-1996 in a highly vaccinated population', *Journal of Infectious Diseases* **179**(4), 915–923.
- van Rie, A. & Hethcote, H. W. (2004), 'Adolescent and adult pertussis vaccination: computer simulations of five new strategies', *Vaccine* **22**, 3154–3165.
- Waldman, E. A., da Silva, L. J. & Monteiro, C. A. (1999), 'Trajetória das doenças infecciosas: da eliminação da poliomielite à reintrodução da cólera', *Informe Epidemiológico do Sistema Único de Saúde* **8**, 5–47.
- Wallinga, J., Edmunds, W. J. & Kretzschmar, M. (1999), 'Perspective: human contact patterns and the spread of airborne infectious diseases', *Trends in Microbiology* **7**(9), 372–377.
- Wirsing von König, C. H., Halperin, S., Riffelmann, M. & Guiso, N. (2002), 'Pertussis of adults and infants', *The Lancet Infectious Diseases* **2**, 744–750.
- Wirsing von König, C. H., Postels-Multani, S., Bock, H. L. & Schmitt, H. J. (1995), 'Pertussis in adults: frequency of transmission after household exposure', *The Lancet* **346**(8986), 1326–1329.
- Woolhouse, M. E., Dye, C., Etard, J. F., Smith, T., Charlwood, J. D., Garnett, G. P., Hagan, P., Hii, J. L., Ndhlovu, P. D., Quinnell, R. J., Watts, C. H., Chandiwana, S. K. & Anderson, R. M. (1997), 'Heterogeneities in the transmission of infectious agents: implications for the design of control programs', *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **94**(1), 338–342.
- World Health Organization (2003), 'Recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases', www.who.int/vaccines-documents/. Acessado em Abr/2005.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)