

# Tuberculose: Questões sobre Reinfecção Exógena e Reativação Endógena<sup>1</sup>

S.M. RAIMUNDO<sup>2</sup>, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP, Av. Dr. Arnaldo 455, 01246-903 São Paulo, SP, Brasil

H.M. YANG<sup>3</sup>, Departamento de Matemática Aplicada, Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, UNICAMP, Cx.P. 6065, 13081-970 Campinas, SP, Brasil.

**Resumo.** Neste trabalho, formula-se um modelo matemático para descrever a dinâmica de transmissão da *Tuberculose* (*TB*) e avaliar os fatores de impacto na sua epidemia e no seu controle. Com a finalidade de abordar vários aspectos da epidemiologia da *TB* da forma mais simples possível considera-se que, uma vez infectado, o indivíduo pode progredir para a doença rapidamente (“fast” *TB*) ou de forma mais lenta, pela reativação endógena (“slow” *TB*), ou então, adquirir uma nova infecção, pela reinfecção exógena. Os efeitos da vacinação e do tratamento são também analisados como estratégias de controle. Nossos resultados sugerem que o aumento na taxa de incidência da *TB* é devido à reativação endógena (por exemplo, pela infecção pelo *HIV*) e/ou à reinfecção exógena.

## 1. Introdução

Tuberculose (*TB*) é uma doença infecciosa causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* (*MTB*). *TB* é uma doença com aspectos singulares, com uma epidemiologia diferente da maioria das doenças infecciosas, devido ao tempo extremamente variável entre a doença e a prima-infecção com o *MTB*. Características da resposta imune de cada indivíduo indicarão se, após a prima-infecção, o indivíduo permanece no estado latente ou progride para a doença. Aproximadamente 90% dos indivíduos infectados permanecem no estado latente; 5-10% progridem rapidamente para a doença (*TB* primária) entre 2-5 anos após a prima-infecção e 5% daqueles que inicialmente suprimiram a prima-infecção podem reativá-la durante a vida. A perda ou redução de imunidade, devido ao vírus da imunodeficiência humana (*HIV*), por exemplo, pode aumentar a probabilidade de reativação em até 10% [2]. Os fatores relacionados à progressão para a doença ainda não estão bem definidos [1], ou seja, se é devida à reativação da prima-infecção (reativação endógena) ou a uma nova

---

<sup>1</sup> Apoio financeiro CNPq (Edital Universal 01/2002)

<sup>2</sup> silviamr@dim.fm.usp.br

<sup>3</sup> hyunyang@ime.unicamp.br

cepa do *MTB* (reinfecção exógena). A vacina *BCG* (bacille Calmette-Guérin) é efetiva em reduzir a incidência da doença entre as crianças, mas não previne a infecção pelo *MTB*, nem mesmo protege os indivíduos adultos já vacinados. Assim, os indivíduos vacinados pela *BCG* podem desenvolver *TB* doença, tanto pela reinfecção exógena como pela reativação endógena.

Neste trabalho desenvolve-se um estudo teórico sobre a dinâmica da transmissão da Tuberculose (*TB*) com o propósito de discutir o impacto da reinfecção exógena e reativação endógena na epidemia e no controle da *TB*, a eficiência da vacina *BCG*, supondo-se que todos os casos de *TB* ativa recebem tratamento [4]. Propõe-se um modelo matemático para avaliar o impacto desses fatores na epidemia da *TB* e no seu controle. Na Seção 2, desenvolve-se o modelo matemático com a dinâmica descrita por um sistema de equações diferenciais ordinárias não lineares. Na Seção 3, apresenta-se um estudo do ponto de equilíbrio trivial e dos equilíbrios não triviais em duas situações endêmicas distintas. Por fim, na Seção 4, discute-se as implicações biológicas e apresenta-se as conclusões.

## 2. Formulação do Modelo

A população total,  $N = X + X_{BCG} + L + X_1 + TB + TB_S + TB_R$ , é dividida em sete compartimentos, em cada instante de tempo  $t$ :  $X$ , população de indivíduos suscetíveis a infecção pelo *MTB*;  $X_{BCG}$ , indivíduos vacinados;  $L$ , indivíduos infectados pelo *MTB* (prima-infecção), mas que não apresentam sintomas clínicos e são, portanto, não-infecciosos;  $X_1$ , indivíduos no estado latente;  $TB$ , indivíduos com *TB* primária (“fast” ou “slow” *TB*);  $TB_S$ , indivíduos com *TB* secundária (reinfecção exógena) e  $TB_R$ , indivíduos que recebem tratamento. Todos os parâmetros são positivos, e existe um fluxo de entrada constante ( $\Pi$ ) nas classes dos suscetíveis e vacinados ( $X$  e  $X_{BCG}$ ). A dinâmica vital inclui a taxa de mortalidade natural,  $\mu$ , e a taxa de morte pela doença,  $\alpha$ . Os indivíduos suscetíveis tornam-se infectados pelo *MTB* através do contacto com os indivíduos com *TB* doença. Uma vez infectados, esses indivíduos podem desenvolver *TB* por (a) progressão direta – “fast” *TB*; (b) reativação endógena – “slow” *TB*; (c) adquirir uma nova infecção de outros indivíduos, caracterizando a reinfecção exógena ou então, permanecer no estado estado latente,  $X_1$ , sem nunca desenvolver a doença. Por sua vez, os indivíduos vacinados podem também infectar-se pelo *MTB*, mas com uma intensidade menor,  $q\beta$ , com  $0 \leq q \leq 1$ .

O período médio para desenvolver “fast” *TB* é  $\omega_1^{-1}$  e para a “slow” *TB* é  $(\omega_2 + \lambda)^{-1}$ . Por suposição, o tratamento é cumprido integralmente por todos os pacientes (*TB* e  $TB_S$ ). Define-se:  $(1 - p)$ , a proporção de indivíduos recrutados para a classe dos suscetíveis  $X$ ;  $p$ , a proporção de indivíduos que entram na classe dos vacinados ( $X_{BCG}$ );  $\beta$ , o coeficiente de transmissão do *MTB*;  $r$ , a taxa na qual os indivíduos suprimem a prima-infecção ou taxa de perda de imunidade pela vacina, e retornam para a classe dos vacinados. ;  $\omega_1$ , a taxa na qual os indivíduos infectados desenvolvem “fast” *TB*;  $\omega_2$ , a taxa na qual os indivíduos infectados progridem para a classe dos indivíduos latentes ( $X_1$ );  $\lambda$ , a taxa na qual os indivíduos infectados desenvolvem *TB* pela reativação endógena (“slow” *TB*);  $\beta'$ , a taxa na

qual os indivíduos infectados desenvolvem  $TB$  pela reinfecção exógena;  $\xi$ , a taxa de tratamento e  $\sigma$ , a taxa na qual os indivíduos tratados retornam para a classe  $X_1$ . O modelo é descrito pelo seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dX}{dt} = (1-p)\Pi - \beta X (TB + TB_S) - \mu X \\ \frac{dX_{BCG}}{dt} = p \Pi - q \beta X_{BCG}(TB + TB_S) - \mu X_{BCG} + rL \\ \frac{dL}{dt} = \beta X (TB + TB_S) + q \beta X_{BCG}(TB + TB_S) - (\omega_1 + \omega_2 + r + \mu)L \\ \frac{dX_1}{dt} = -\lambda X_1 - \beta' X_1(TB + TB_S) + \sigma TB_R + w_2 L - \mu X_1 \\ \frac{dT_B}{dt} = \lambda X_1 + w_1 L - (\xi + \mu + \alpha)TB \\ \frac{dT_{B_S}}{dt} = \beta' X_1(TB + TB_S) - (\xi + \mu + \alpha)TB_S \\ \frac{dT_{B_R}}{dt} = \xi(TB + TB_S) - (\mu + \sigma) TB_R, \end{array} \right. \quad (2.1)$$

onde  $\frac{dN}{dt} = \Pi - \mu N - \alpha(TB + TB_S)$ . Para  $N > \frac{\Pi}{\mu}$ , a população total é decrescente, isto é,  $\frac{dN}{dt} < 0$ . Se  $\alpha = 0$ , então  $\frac{dN}{dt} = \Pi - \mu N$ , e tem-se a assíntota  $N(t) \rightarrow \frac{\Pi}{\mu}$ , quando  $t \rightarrow \infty$ . Se  $\alpha = 0$  e  $\Pi = \mu N$ , então  $\frac{dN}{dt} = 0$ , e a população total é constante,  $N(0)$ .

### 3. Estabilidade do Equilíbrio Trivial e o Número de Reprodutibilidade, $\mathcal{R}_p$

O número de reprodutibilidade basal,  $\mathcal{R}_0$ , é um parâmetro epidemiológico muito útil para quantificar a transmissão de um patógeno, sendo definido como o número médio de infecções secundárias produzidas por um indivíduo infectado quando introduzido numa população inteiramente suscetível, na ausência de qualquer tipo de heterogeneidade. Sabe-se que  $\mathcal{R}_0$  é um valor limiar e sempre que  $\mathcal{R}_0 \leq 1$  o equilíbrio livre da doença é globalmente assintoticamente estável (G.A.E.), e a epidemia não ocorre. Para  $\mathcal{R}_0 > 1$ , existe um único equilíbrio endêmico localmente assintoticamente estável (L.A.E.). Assim, a epidemia persiste na população independentemente das condições iniciais do sistema e a expressão analítica para  $\mathcal{R}_0$  pode ser calculada pelos resultados da análise do equilíbrio trivial. Entretanto, numa população onde existem a vacinação e a reinfecção, o limiar dado por  $\mathcal{R}_0$  é substituído por um outro limiar, aqui definido como valor de reprodutibilidade,  $\mathcal{R}_p$ .

O sistema (2.1) tem sempre o equilíbrio trivial  $P_0^* = (X^*, X_{BCG}^*, 0, 0, 0, 0, 0)$ , ou livre da doença, com as coordenadas  $X^* = (1-p)\Pi/\mu$  e  $X_{BCG}^* = p\Pi/\mu$ . A estabilidade do equilíbrio trivial é verificada através da matriz jacobiana do sistema (2.1) calculada em  $P_0^*$ . A matriz jacobiana tem sete autovalores:  $\lambda_1 = \lambda_2 = -\mu$  e  $\lambda_3 = -(\mu + \alpha + \xi)$  com os outros quatro dados pelas raízes do seguinte polinômio característico,

$$P(\lambda) = \lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_3\lambda + a_4, \quad (3.1)$$

com

$$\begin{cases} a_1 = (\omega_1 + \omega_2 + 2\mu + r + \lambda) + (\mu + \alpha + \xi) + (\mu + \sigma) \\ a_2 = \mu (\mu + \sigma) (\omega_1 + \omega_2 + 2\mu + r + \lambda) + \mu (\mu + \alpha + \xi) (\mu + \sigma) + \\ \mu (\omega_1 + \omega_2 + 2\mu + r + \lambda) (\mu + \alpha + \xi) + \mu [(\omega_1 + \omega_2 + \mu + r) (\lambda + \mu)] - \\ \omega_1 \Pi \beta [1 - p(1 - q)] \\ a_3 = \mu (\omega_1 + \omega_2 + \mu + r) \{(\lambda + \mu) (2\mu + \sigma + \alpha + \xi) + (\mu + \sigma) (\mu + \alpha + \xi)\} + \\ \mu^2 (\lambda + \mu + \sigma) (\mu + \alpha + \xi) + \mu \sigma \lambda (\mu + \alpha) - \\ \Pi \beta [1 - p(1 - q)] [\lambda (\omega_1 + \omega_2) + \mu \omega_1 + (\mu + \sigma) \omega_1] \\ a_4 = \mu (\omega_1 + \omega_2 + \mu + r) \{ \lambda [(\mu + \sigma) (\mu + \alpha) + \mu \xi] + \mu (\mu + \sigma) (\mu + \alpha + \xi) \} - \\ \Pi \beta [1 - p(1 - q)] (\mu + \sigma) [\lambda (\omega_1 + \omega_2) + \mu \omega_1] . \end{cases} \quad (3.2)$$

Para avaliar a estabilidade de  $P_0^* = (X^*, X_{BCG}^*, 0, 0, 0, 0, 0)$ , o critério de Routh-Hurwitz determina que se  $a_1 > 0$ ,  $a_3 > 0$ ,  $a_4 > 0$  e  $a_1 a_2 a_3 > a_3^2 + a_1^2 a_4$ , então todos os autovalores associados ao polinômio (3.1) são negativos (se reais) ou têm parte real negativa (se complexos). Verificando tais condições, conclui-se que o critério de Routh-Hurwitz é satisfeito quando  $a_4 > 0$ . Ou seja,  $P_0^*$  é G.A.E. sempre que  $\beta < \beta_p$ , com a taxa de contato limiar  $\beta_p$  dada por

$$\beta_p = \frac{(\omega_1 + \omega_2 + \mu + r) \mu \{ \lambda [(\mu + \sigma) (\mu + \alpha) + \mu \xi] + \mu (\mu + \sigma) (\mu + \alpha + \xi) \}}{(\mu + \sigma) \Pi [1 - p(1 - q)] [\lambda (\omega_1 + \omega_2) + \mu \omega_1]} . \quad (3.3)$$

Caso contrário,  $P_0^*$  é instável. Desta forma, o número de reprodutibilidade,  $\mathcal{R}_p$ , é então definido por  $\mathcal{R}_p = \beta/\beta_p$ . Assim, quando  $\mathcal{R}_p < 1$ , o equilíbrio trivial  $P_0^*$  é G.A.E. e a doença é eliminada na população. Quando  $\mathcal{R}_p > 1$ , o equilíbrio trivial  $P_0^*$  é instável e a epidemia deflagra. Observe que  $\mathcal{R}_p$  não depende do parâmetro  $\beta'$ , porém a reinfeção exógena aumenta o esforço que deve ser feito para a infecção ser eliminada da população, pois aumenta a prevalência da doença. Quando  $p = 0$ , tem-se o número de reprodutibilidade basal,  $\mathcal{R}_0 = \beta/\beta_0$ .

#### 4. Equilíbrio Endêmico para $\beta' = 0$ e $\beta' = \beta$

Reescrevendo o sistema (2.1), da seguinte forma:

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} & = (1 - p)\Pi - \beta X TB_{TOT} - \mu X \\ \frac{dX_{BCG}}{dt} & = p \Pi - q \beta X_{BCG} TB_{TOT} - \mu X_{BCG} + rL \\ \frac{d(X + X_{BCG} + L)}{dt} & = \Pi - \mu(X + X_{BCG} + L) - (\omega_1 + \omega_2)L \\ \frac{d(X_1 + TB + TB_S)}{dt} & = \sigma TB_R + (\omega_1 + \omega_2)L - (\xi + \mu + \alpha)TB_{TOT} - \mu X_1 \\ \frac{dTB_{TOT}}{dt} & = \lambda X_1 + \beta' X_1 TB_{TOT} + w_1 L - (\xi + \mu + \alpha)TB \\ \frac{dTB_R}{dt} & = \xi TB_{TOT} - (\mu + \sigma) TB_R, \end{cases} \quad (4.1)$$

com  $TB_{TOT}^* = TB + TB_S$ , determina-se o ponto de equilíbrio não trivial, ou equilíbrio endêmico,  $P^* = (X^*, X_{BCG}^*, L^*, X_1^*, TB_{TOT}^*, TB_R^*)$ , com as coordenadas dadas por

$$\begin{cases} X^* &= \frac{(1-p)\Pi}{\beta TB_{TOT}^* + \mu} \\ X_{BCG}^* &= \frac{p\Pi + rL^*}{q\beta TB_{TOT}^* + \mu} \\ L^* &= \frac{[\Pi\beta^2 q TB_{TOT}^* + \Pi\beta\mu + \mu p\Pi\beta(q-1)]TB_{TOT}^*}{[(q\beta TB_{TOT}^* + \mu)(\omega_1 + \omega_2 + \mu) + \mu r](\beta TB_{TOT}^* + \mu)} \\ TB_R^* &= \frac{\xi TB_{TOT}^*}{(\mu + \sigma)} \\ X_1^* &= \frac{\sigma TB_R^* + (\omega_1 + \omega_2)L^* - (\xi + \mu + \alpha)TB_{TOT}^*}{\mu} \\ X_1^* &= \frac{(\xi + \mu + \alpha)TB_{TOT}^* - \mu\omega_1 L^*}{\lambda + \beta' TB_{TOT}^*}, \end{cases} \quad (4.2)$$

onde o valor de  $TB_{TOT}^*$  é determinado pela equação:

$$\begin{aligned} (\lambda + \beta' TB_{TOT}^*) [\sigma TB_R^* + (\omega_1 + \omega_2)L^* - (\xi + \mu + \alpha)TB_{TOT}^*] \\ - \mu(\xi + \mu + \alpha)TB_{TOT}^* - \mu\omega_1 L^* = 0. \end{aligned} \quad (4.3)$$

Substituindo-se (4.2) na equação (4.3) obtém-se  $TB_{TOT}^* = 0$  ou a solução não-nula,  $TB_{TOT}^* \neq 0$ , através do polinômio:

$$A_0^*(\beta') (TB_{TOT}^*)^3 + A_1^*(\beta') (TB_{TOT}^*)^2 + A_2^*(\beta') TB_{TOT}^* + A_3^*(\beta') = 0, \quad (4.4)$$

com os coeficientes em função de  $\beta'$  dadas por

$$\begin{cases} A_0^*(\beta') = \beta' \left[ \frac{(\mu + \alpha)(\mu + \sigma) + \mu\xi}{(\mu + \sigma)} \right] q\beta^2 (\omega_1 + \omega_2 + \mu) \\ A_1^*(\beta') = \beta' \left[ \frac{(\mu + \alpha)(\mu + \sigma) + \mu\xi}{(\mu + \sigma)} \right] [\beta\mu(\omega_1 + \omega_2 + \mu)(1 + q) + \beta\mu r] \\ \quad + \left[ \frac{\lambda[(\mu + \alpha)(\mu + \sigma) + \mu\xi] + \mu(\mu + \sigma)(\mu + \sigma + \xi)}{(\mu + \sigma)} \right] q\beta^2 (\omega_1 + \omega_2 + \mu) - \beta' (\omega_1 + \omega_2)\Pi q\beta^2 \\ A_2^*(\beta') = \beta' \left[ \frac{(\mu + \alpha)(\mu + \sigma) + \mu\xi}{(\mu + \sigma)} \right] \mu^2 (\omega_1 + \omega_2 + \mu + r) \\ \quad + \left[ \frac{\lambda[(\mu + \alpha)(\mu + \sigma) + \mu\xi] + \mu(\mu + \sigma)(\mu + \sigma + \xi)}{(\mu + \sigma)} \right] [\beta\mu(\omega_1 + \omega_2 + \mu)(1 + q) + \beta\mu r] \\ \quad - \beta' (\omega_1 + \omega_2)\Pi\beta\mu [1 - p(1 - q)] - [\lambda(\omega_1 + \omega_2) + \mu\omega_1] \Pi\beta^2 q \\ A_3^*(\beta') = \left[ \frac{\lambda[(\mu + \alpha)(\mu + \sigma) + \mu\xi] + \mu(\mu + \sigma)(\mu + \sigma + \xi)}{(\mu + \sigma)} \right] \mu (\omega_1 + \omega_2 + \mu + r) \\ \quad - [\lambda(\omega_1 + \omega_2) + \mu\omega_1] \Pi\beta [1 - p(1 - q)]. \end{cases} \quad (4.5)$$

Quando  $TB_{TOT}^* = 0$ , tem-se o equilíbrio trivial, cuja análise de estabilidade já foi descrita anteriormente.

Na situação endêmica, o equilíbrio não trivial é obtido determinando os valores de  $TB_{TOT}^*$  como raiz do polinômio (4.4). Assim, é possível determinar as condições nas quais o equilíbrio endêmico,  $P^* = (X^*, X_{BCG}^*, L^*, X_1^*, TB_{TOT}^*, TB_R^*)$ , é único e biologicamente viável (todas as coordenadas são positivas). Além disso, como cada sub-população dada por (4.2) está definida como função de  $TB_{TOT}^*$ , para mostrar que existe o equilíbrio não trivial positivo para o sistema (2.1), é suficiente mostrar que  $TB_{TOT}^*$  é positiva para o polinômio (4.4). Esta análise será apresentada para duas situações epidêmicas. Primeiro, a infecção é mantida somente pela infecção primária, isto é,  $\beta' = 0$ . Segundo, a reinfecção exógena e a infecção primária ocorrem a uma mesma taxa, ou seja,  $\beta' = \beta$ . A reativação endógena ocorre em ambos os casos. No último caso, fazendo  $q = 0$  e  $q = 1$ , investiga-se uma resposta imune

induzida pela vacina nos casos extremos. Usando o Teorema do Valor Intermediário, e as simulações numéricas, generalizamos as condições nas quais  $TB_{TOT}^*$  é positiva e onde o ponto de equilíbrio não trivial é estável.

Observe que o sistema (2.1) tem sempre o equilíbrio livre da doença, enquanto o equilíbrio endêmico depende sempre dos valores dos coeficientes de transmissão ( $\beta'$  e  $\beta$ ) e do valor da taxa de reativação endógena ( $\lambda$ ). Mostramos, a seguir, que quando os valores de  $\beta$  e  $\lambda$  variam, múltiplos equilíbrios endêmicos podem ocorrer para o sistema (2.1). De acordo com esta variação investiga-se a existência dos possíveis equilíbrios endêmicos, considerando-se os dois casos mencionados anteriormente:  $\beta' = 0$  e  $\beta' = \beta$ . A estabilidade destes pontos é obtida através de procedimentos numéricos.

A partir de agora as análises serão desenvolvidas substituindo-se os valores de  $\beta' = 0$ , ou de  $\beta' = \beta$ , nos coeficientes (4.5) do polinômio (4.4).

#### 4.1. A não ocorrência da reinfeção exógena ( $\beta' = 0$ )

Fazendo  $\beta' = 0$  em (4.5), o polinômio (4.4) é dado por

$$A_1 (TB_{TOT}^*)^2 + A_2 (TB_{TOT}^*) + A_3 = 0. \quad (4.6)$$

De (4.5) tem-se que  $A_1 = A_1^*(0) > 0$ . Além disso, de (3.2) observa-se que  $A_3 = A_3^*(0) = a_4$ . Portanto, existe uma única raiz real positiva,  $TB_{TOT}^*$ , para o polinômio (4.6), independente do sinal de  $A_2 = A_2^*(0)$ . Assim, existe um único ponto de equilíbrio endêmico,  $P^* = (X^*, X_{BCG}^*, L^*, X_1^*, TB_{TOT}^*, TB_R^*)$ , biologicamente viável, que é L.A.E. para  $\mathcal{R}_p > 1$ . Ou seja, a doença pode ser mantida na população pela reativação endógena, mesmo que o tratamento seja cumprido integralmente pelos pacientes. Isto sugere que, por ser uma doença oportunista, a infecção pelo *HIV* é um fator importante na reemergência da *TB*.

#### 4.2. A ocorrência da reinfeção exógena ( $\beta' = \beta$ )

Neste caso considera-se que a reinfeção exógena e a infecção ocorrem a uma mesma taxa, quando a eficiência da vacina é 100% ( $q = 0$ ) ou nula ( $q = 1$ ).

##### 4.2.1. Vacina efetiva ( $q = 0$ )

Fazendo-se  $\beta' = \beta$  e  $q = 0$  nos coeficientes (4.5) do polinômio (4.4), obtém-se

$$A_4 (TB_{TOT}^*)^2 + A_5 (TB_{TOT}^*) + A_6 = 0, \quad (4.7)$$

com  $A_4 = A_4^*(\beta) > 0$ . Primeiro, os valores de  $\beta$  que anulam os coeficientes  $A_5 = A_5^*(\beta)$  e  $A_6 = A_6^*(\beta)$  são determinados e designados por  $\beta_{A_5}$  e  $\beta_{A_6}$ , respectivamente. Conseqüentemente, o valor de  $\beta$  para o qual  $TB_{TOT}^*$  é positiva pode ser, então, determinado observando-se a posição relativa entre  $\beta_{A_5}$  e  $\beta_{A_6}$ , dada por

$$\beta_{A_5} - \beta_{A_6} = a_0' \lambda^2 + a_1' \lambda + a_2', \quad (4.8)$$

com os coeficientes  $a'_0 > 0$ ,  $a'_1 > 0$  e  $a'_2 < 0$  (por serem extensas, as expressões desses coeficientes são omitidas). O polinômio (4.8) tem exatamente uma única solução positiva, designada por  $\lambda_{A_{5,6}}^+$ . De acordo com as variações de  $\lambda$  e de  $\beta$ , os seguintes casos podem ocorrer:

**Caso A)** Para  $\lambda > \lambda_{A_{5,6}}^+$  tem-se  $\beta_{A_5} - \beta_{A_6} > 0$ .

Se  $\beta < \beta_{A_6}$ , isto é, quando  $\mathcal{R}_{A_6}^* = \beta/\beta_{A_6} < 1$ , o sistema (2.1) tem somente o equilíbrio livre da doença, G.A.E. Se  $\mathcal{R}_{A_6}^* > 1$ , existe uma única solução positiva  $TB_{TOT}^*$  para (4.7) e, portanto, um único equilíbrio endêmico, L.A.E., para o sistema (2.1). Este fato sugere que, mesmo com a eficácia vacinal de 100%, a reinfecção exógena pode ter um papel importante na incidência da TB, desde que o esforço ( $\beta$ ) para manter a infecção na população cresça. Observe que  $\mathcal{R}_{A_3}^* > \mathcal{R}_p$ , onde  $\mathcal{R}_p = \frac{\beta}{\beta_p}$ , com o limiar  $\beta_p$  definido por (3.3).

**Caso B)** Para  $0 < \lambda < \lambda_{A_{5,6}}^+$  tem-se  $\beta_{A_5} - \beta_{A_6} < 0$ .

Se  $\beta < \beta_{A_5}$ , o sistema (2.1) tem somente o equilíbrio livre da doença G.A.E. Se  $\beta_{A_5} < \beta < \beta_{A_6}$ , então existem duas soluções positivas  $TB_{TOT}^*$  para (4.7) e, portanto, dois equilíbrios endêmicos positivos, para o sistema (2.1), o maior deles L.A.E. Se  $\mathcal{R}_{A_6}^* > 1$ , então existe uma única solução positiva  $TB_{TOT}^*$  para (4.7) e, portanto, um único equilíbrio endêmico positivo, L.A.E., para o sistema (2.1). Esta análise é apresentada com detalhes em [5].

#### 4.2.2. Eficácia nula da vacina ( $q = 1$ )

Fazendo  $\beta' = \beta$  e  $q = 1$ , nos coeficientes (4.5) do polinômio (4.4), obtém-se

$$A_7 (TB_{TOT}^*)^3 + A_8 (TB_{TOT}^*)^2 + A_9 (TB_{TOT}^*) + A_{10} = 0. \quad (4.9)$$

Desde que  $A_7 = A_0^*(\beta) > 0$ , devemos então analisar a posição relativa dos coeficientes  $A_8 = A_1^*(\beta)$ ,  $A_9 = A_2^*(\beta)$  e  $A_{10} = A_3^*(\beta)$  em três casos distintos.

Primeiro, determina-se os valores de  $\beta$  que anulam os coeficientes  $A_9$  e  $A_{10}$ , agora designados, respectivamente, por  $\beta_{A_9}$  e  $\beta_{A_{10}}$ . De forma análoga ao que foi feito anteriormente, calcula-se a posição relativa desses valores, fazendo

$$\beta_{A_9} - \beta_{A_{10}} = b'_0 \lambda^2 + b'_1 \lambda + b'_2, \quad (4.10)$$

com  $b'_0 > 0$ ,  $b'_1 > 0$  e  $b'_2 < 0$  (as expressões dos coeficientes são omitidas por serem extensas); donde conclui-se que o polinômio (4.10) tem exatamente uma única solução positiva, neste caso designada por  $\lambda_{9,10}^+$ . Disto segue que,

i) Para  $\lambda > \lambda_{A_9,10}^+$  tem-se  $\beta_{A_9} - \beta_{A_{10}} > 0$

ii) Para  $0 < \lambda < \lambda_{A_9,10}^+$  tem-se  $\beta_{A_9} - \beta_{A_{10}} < 0$ .

Segundo, investiga-se a posição relativa entre  $\beta_{A_8}$  e  $\beta_{A_{10}}$ , valores que anulam os coeficientes  $A_8$  e  $A_{10}$ , fazendo

$$\beta_{A_8} - \beta_{A_{10}} = c'_0 \lambda^2 + c'_1 \lambda + c'_2, \quad (4.11)$$

donde  $c'_0 > 0$ ,  $c'_1 > 0$  e  $c'_2 = (\omega_1 + \omega_2 + \mu) \left[ \frac{(\mu+\sigma)(\mu+\alpha)+\mu\xi}{(\mu+\sigma)} \right] \mu^2 \omega_1 + b'_2$ .

Por fim, dos coeficientes  $A_8$  e  $A_9$  tem-se,

$$\beta_{A_8} - \beta_{A_9} = d'_0 \lambda^2 + d'_1 \lambda + d'_2, \quad (4.12)$$

com  $d'_0 > 0$ ,  $d'_1 > 0$  e  $d'_2 = (\omega_1 + \omega_2 + \mu) \left[ \frac{(\mu+\sigma)(\mu+\alpha)+\mu\xi}{(\mu+\sigma)} \right] \mu^2 (2\omega_1 + \omega_2) + b'_2$ .

Importante observar que as expressões dos coeficientes são omitidas por serem extensas e que, como  $b'_2 < 0$ , o sinal de  $c'_2$  e de  $d'_2$  nos polinômios (4.11) e (4.12) deverá ser investigado.

Assim, as raízes de (4.11) e (4.12) podem ser determinadas de acordo com a seguinte variação do sinal dos coeficientes  $c'_2$  e  $d'_2$ :

- (i) se  $c'_2 > 0$  e  $d'_2 > 0$  então as soluções para os dois polinômios são negativas. Este caso, além de não ter sentido epidemiológico, não satisfaz a hipótese de todos os parâmetros serem positivos, no caso,  $\lambda < 0$ .
- (ii) se  $d'_2 < 0$  e  $c'_2 < 0$  então cada polinômio tem uma solução negativa e outra positiva.

Tomando  $\lambda_{8,10}^+$  como a solução positiva de (4.11) e  $\lambda_{8,9}^+$  a solução positiva de (4.12), verifica-se que  $\lambda_{8,10}^+ > \lambda_{8,9}^+$ . Por fim, juntando todas as possíveis combinações das posições relativas de  $\lambda$ , com as posições relativas de  $\beta$ , através de (4.10), determina-se a existência de todos possíveis equilíbrios endêmicos. Assim, o sistema (2.1) pode apresentar os seguintes pontos de equilíbrio: (a) o equilíbrio livre da doença G.A.E.; (b) um único equilíbrio endêmico L.A.E.; (c) dois equilíbrios endêmicos, com o menor deles L.A.E. (vide detalhes em [5]) ou (d) até três equilíbrios endêmicos, com um deles L.A.E. e os outros dois complexos ou reais negativos.

Interessante notar que a existência do equilíbrio livre da doença depende da posição relativa entre  $\beta$  e  $\lambda$ , enquanto a situação de existência de um único equilíbrio endêmico é definida apenas pelo valor do limiar  $\mathcal{R}_{A_{10}}^*$ . Assim, se  $\beta > \beta_{A_{10}}$ , ou seja, se  $\mathcal{R}_{A_{10}}^* = \beta/\beta_{A_{10}} > 1$ , então existe um único equilíbrio endêmico L.A.E. para o sistema (2.1).

É importante ressaltar que a análise feita para o sistema (2.1), em ambos os casos  $q = 0$  e  $q = 1$ , mostra a existência de nenhuma, uma, duas ou até três soluções positivas para  $TB_{TOT}^*$ . Se cada condição é satisfeita, é possível existirem até três soluções positivas  $TB_{TOT}^*$  para o polinômio (4.4). Assim, a análise numérica mostra quando o equilíbrio endêmico  $P^* = (X^*, X_{BCG}^*, L^*, X_1^*, TB_{TOT}^*, Tr^*)$  dado pela equação (4.2) é estável ou não.

## 5. Implicações Epidemiológicas e Conclusões

O objetivo deste trabalho é o estudo da dinâmica da transmissão da *TB* quando a vacina *BCG* e o tratamento são adotados como estratégias de controle. Embora

aproximadamente 95% dos pacientes com *TB*, que completam o tratamento, retornem para o estado latente, infelizmente as vacinas não são provavelmente 100% eficientes e não atuam como prevenção da doença. *BCG* pode ser efetiva em reduzir a incidência da *TB*, mas é ineficiente em proteger os adultos contra a doença. Em nosso modelo, considera-se a hipótese de que todos os indivíduos que cumprem o tratamento retornam para a classe dos indivíduos latentes,  $X_1$ . Baseado nesta suposição, o modelo permite que os efeitos da vacina sejam investigados.

Analisando o número de reprodutibilidade, conclui-se que o esforço para manter  $\mathcal{R}_p < 1$  é menor quando a vacina é 100% efetiva, ou seja, quando  $q = 0$ . Este fato sugere que a erradicação poderia ser possível se a proteção induzida pela vacina ocorresse em todos os indivíduos vacinados. Sob o ponto de vista da reativação endógena, tomando  $\lambda = 0$  e  $\lambda = \infty$  na equação (3.3), tem-se para o número de reprodutibilidade  $\mathcal{R}_p = \frac{\beta}{\beta_p(\lambda=0)}$  e  $\mathcal{R}_p = \frac{\beta}{\beta_p(\lambda \rightarrow \infty)}$ . Mostra-se facilmente que  $\beta_p(\lambda = 0) - \beta_p(\lambda \rightarrow \infty) < 0$ , ou seja, o valor limiar  $\beta_p(\lambda)$  decresce com o taxa de reativação endógena  $\lambda$ . Portanto, o decréscimo de  $\beta_p(\lambda)$  com  $\lambda$  tem como efeito aumento do número de reprodutibilidade  $\mathcal{R}_p$  com  $\lambda$ , o que implica na possibilidade de aumentar a incidência (ou ressurgência em regiões livres) da *TB*. Por isso, regiões (ou países) outrora livres de *TB* estão sofrendo a re-emergência desta infecção devido à epidemia de síndrome da imunodeficiência humana (*AIDS*).

Portanto, mesmo que as estratégias de controle, tais como vacinação e tratamento, reduzissem a transmissão pelo *MTB*, a incidência da *TB* pode aumentar devido à reativação endógena. Isto corrobora o fato de que a redução na resposta imune dos indivíduos devido ao *HIV* aumenta a probabilidade de reativação da *TB* [3]. Além disso, se a reativação endógena cresce, então  $\mathcal{R}_p$  cresce. Portanto, se a taxa de reativação endógena é alta, o esforço para a infecção ser mantida na população pela reinfecção exógena ou/e infecção pode ser menor. É necessário diminuir a taxa de reativação para diminuir  $\mathcal{R}_0$ . Isto mostra que a reativação endógena tem um papel importante na epidemia da *TB*.

Finalmente, estes resultados sugerem que, para erradicar a *TB*, seria necessário que todos os indivíduos fossem vacinados com vacinas 100% efetivas ( $q = 0, p = 1$ ). Assim,  $\mathcal{R}_{p=1} = 1$ , independentemente da reativação endógena ou/e reinfecção exógena.

Vale ressaltar que o modelo matemático aqui apresentado apresenta múltiplos equilíbrios endêmicos devido à super-infecção ou reinfecção exógena. Assim, para a erradicação da *TB* não basta baixar  $\mathcal{R}_p$  a valores menores que um, mas sim considerar um outro valor limiar,  $\mathcal{R}_p^*$ . Portanto, se é possível baixar apenas  $\mathcal{R}_p$ , deve-se também baixar a prevalência da doença no domínio de atração do ponto de equilíbrio trivial, que é a alternativa para a erradicação da doença [5].

O propósito deste trabalho é muito específico. Para estudar a dinâmica da transmissão da *TB*, formulamos um modelo básico, tão simples quanto possível, considerando simultaneamente vários aspectos da epidemiologia da *TB*, tais como infecções endógena e exógena, “fast” e “slow” *TB*, vacina *BCG* e tratamento. A desvantagem deste modelo é que não estamos considerando um sério problema de saúde pública, que é o abandono ao tratamento pelos pacientes. Contudo, esta formulação permitiu um estudo teórico e conclusões analíticas importantes. Assim, este modelo é a base de um estudo complexo, tais como os efeitos da resistência

a drogas e o aparecimento da *TB* resistente a multi-drogas (*MDR – TB*). Neste sentido, o próximo propósito é o de incorporar no modelo as dificuldades em tratar pacientes com *TB* doença e o não cumprimento do tratamento, e acreditamos que simulações numéricas possam corroborar nossas conclusões analíticas.

**Abstract.** This work is concerned with a theoretical framework for assessing the transmission dynamics of *Tuberculosis (TB)*. We propose a mathematical model to evaluate the impact of factors on *TB* epidemic and its control, by including into the model both effects of vaccination and treatment of active *TB* cases. Once infected with *Mycobacterium tuberculosis*, an individual can be either “a slow” (endogenous infection) or “a fast” progressor to *TB*. Latent infected individuals may be reinfected acquiring a new infection from another infectious individuals (exogenous reinfection). Our results suggest that even if effective control strategies could have a significant effect on reducing *TB* transmission, the endogenous infection, due to mainly *HIV* infection, increases *TB* incidence. Besides, we also observed that exogenous reinfection may also play an important role in the transmission of *TB*.

## Referências

- [1] B.M. Murphy, B.H. Singer e D. Kirschner, On treatment of tuberculosis in heterogenous populations, *J. Theoretical Biology*, **223**, No. 4 (2003), 391-404 .
- [2] S.M. Raimundo, H.M. Yang, R.C. Bassanezi e M.A.C. Ferreira, The Attraction Basins and the Assessment of the Transmission Coefficients for HIV and *M. tuberculosis* Infections among Women Inmates, *J. Biol. Syst.*, **10**, No. 1 (2002), 61-83.
- [3] S.M. Raimundo, H.M. Yang, A.B. Engel e R.C. Bassanezi, An approach to estimating the Transmission Coefficients for AIDS and for Tuberculosis, *Systems Analysis Modelling Simulation*, **43**, No. 4 (2003), 423-442.
- [4] S.M. Raimundo e H.M. Yang, A mathematical model for exogenous reinfection and control of Tuberculosis transmission, *Abstract Book: Computational and Mathematical Population Dynamics (CMPD)*, Trento, Italy, pg. 129, 2004.
- [5] S.M. Raimundo e H.M. Yang, Dinâmica de transmissão das moléstias infecciosas: múltiplas infecções e período de latência, *TEMA Tend. Mat. Apl. Comput.*, **6**, No. 1 (2005), 131-140.