

MODELOS EPIDEMIOMÉTRICOS EM TUBERCULOSE - BCG *

ANTONIO RUFFINO NETTO **

INTRODUÇÃO

No instante presente, em que a Divisão Nacional de Tuberculose no Brasil começa a se preocupar com o aspecto operacional da aplicação do BCG intradérmico e, portanto, aceitando de uma forma implícita a sua eficácia para o nosso país, julgamos de bom senso fazer algumas considerações.

Em primeiro lugar, é sabido que experiências com o BCG intradérmico, efetuadas em diferentes áreas, apresentaram resultados de eficácia diferentes, esta variando de 30 a 80% (1, 2, 3).

É sabido que a eficácia do BCG é uma função da situação epidemiológica em termos de pessoas infectadas³, assim como existe também a hipótese que a eficácia seria uma função da quantidade de germes para-tuberculosos disseminados pela comunidade.

Se, por um lado, louvamos a atitude de imediatamente levar a efeito programas de vacinação com o BCG, lembraríamos apenas, que seria também nossa responsabilidade desenvolver, em paralelo, um programa de pesquisa quanto à eficácia dessa vacina em nosso meio.

Quanto ao efeito protetor do BCG oral, em uma revisão crítica das pesquisas⁴ nesse sentido, assinalou-se “Embora a maioria dos dados não possa ser aceita sem crítica, parecem eles indicar que a vacinação oral é capaz de conferir proteção. A evidência disponível, todavia, é extremamente escassa”.

Dado que atualmente os programas de vacinação parecem estar orientados em dois sentidos — crianças menores recebem vacinação oral, crianças maiores, recebem vacinação intradérmica, pelo menos durante a fase do es-

* O presente trabalho faz parte de programa de pesquisas sobre modelos epidemiométricos em Tuberculose, que o autor levou a efeito na Harvard-School of Public Health — Boston — Mass. USA, através de uma bolsa de pesquisa financiada pela FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo).

** Prof. Assistente, Doutor do Departamento de Medicina Social — Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto — Universidade de S. Paulo.

tudo operacional dos programas, por que não pesquisar as eficácias dos BCGs intra-dérmico, oral e os dois comparados durante esse período?

Um estudo da eficácia poderia ser planejado para um período de tempo relativamente curto, sem que isso implicasse em um montante de despesa significativa.

Após sugerir algumas linhas de pesquisa, na mesma revisão crítica⁴ assinala-se: "uma experiência, como a esboçada acima, deveria prolongar-se por considerável período de tempo, por exemplo, 10 anos. A fim de obter resultados com brevidade, é aconselhável que pelo menos parte da população (por exemplo 25% fosse acompanhada com frequentes exames radiológicos. Na parte restante, o seguimento poderia ser menos exigente. Segundo as circunstâncias locais e o método usado, a população a estudar deve, em estimativa grosseira, compreender 200.000 a 600.000 in-

divíduos. Se se dispuser de meios para o diagnóstico e estudo estatístico, será necessária, pelo menos inicialmente, uma equipe de 50 a 100 médicos, estatísticos enfermeiras de saúde pública, escrivães e técnicos".

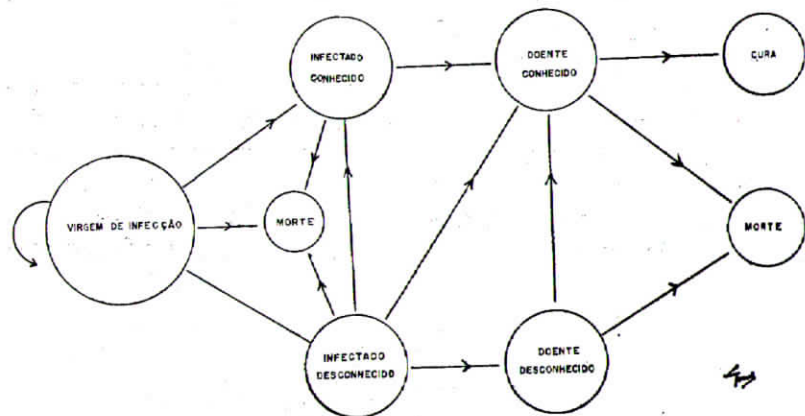
Em vista do exposto, pensamos em um modelo teórico para a investigação do assunto, sendo que contrariamente às previsões do grupo que efetuou a revisão crítica, nossas estimativas em termos de tempo, de tamanho amostral e de pessoal necessário, são bem menores que as assinaladas.

PONTOS BÁSICOS E RESUMO DO PLANEJAMENTO

Na figura 1, são apresentadas as várias alternativas de evolução, em relação à Tuberculose, para o caso de uma pessoa virgem de infecção no transcorrer de um intervalo de tempo.

Adotando-se que o critério de seguimento para os grupos de

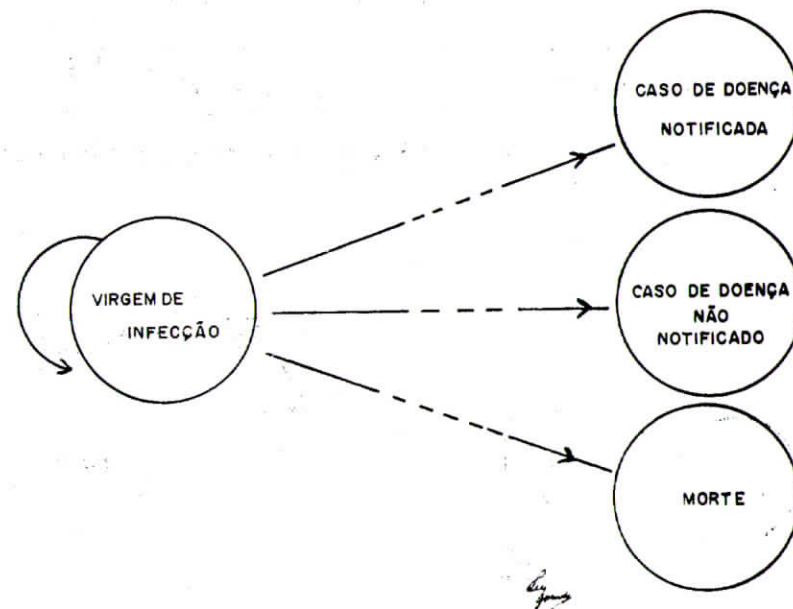
FIGURA 1



vacinado e controle, será feito usando somente o sistema de notificação de casos novos de tuberculose, (estabelecido na área), que aparecerem na população es-

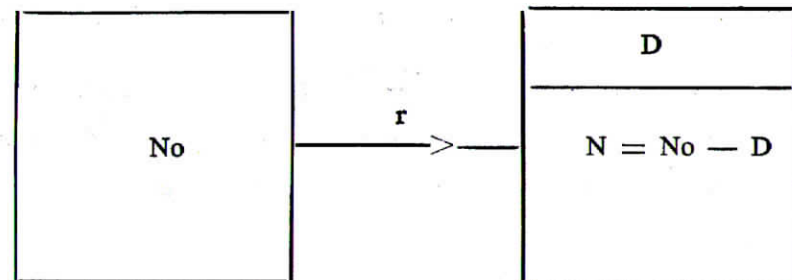
tudada durante os anos que se seguem à vacinação, podemos reduzir o esquema assinalado para o referido na figura 2.

FIGURA 2



Chamando-se:

- N_0 = número de pessoas virgens de infecção no tempo $t = 0$
- r = a taxa constante de notificação de doenças
- D = o número de casos de doença tuberculose notificados no intervalo de tempo t
- N = número de pessoas virgens de infecção no tempo t



Já tivemos ocasião de demonstrar anteriormente (5, 6) que:
 Não doentes no tempo t será dado por

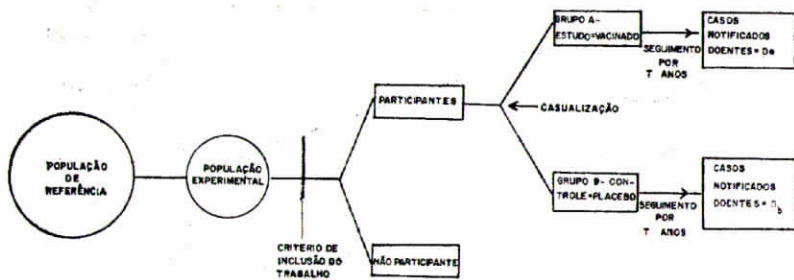
$$N = N_0 E^{* - rt}$$

e portanto, número de doentes no tempo t será dado por:

$$D = N_0 - N_0 E^{* - rt} = N_0 [1 - E^{* - rt}]$$

Na figura 3 apresentamos esquematicamente, modelo que poderia ser seguido.

FIGURA 3



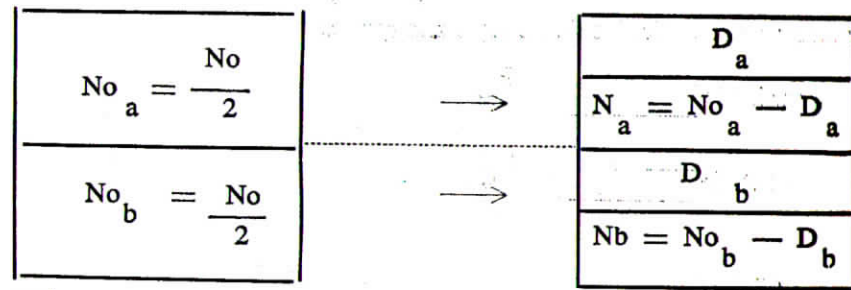
Chamando-se de:

- N_0 = total população de participantes, virgens de infecção no tempo = 0
- $N_{0A} = \frac{N_0}{2}$ = participantes do grupo vacinado (virgens de infecção no tempo t = 0)
- $N_{0B} = \frac{N_0}{2}$ = participantes do grupo controle (virgens de infecção no tempo t = 0)
- N_A = participantes do grupo vacinado (virgens de infecção no tempo t)
- N_B = participantes do grupo controle (virgens de infecção no tempo t)
- D_A = doentes notificados entre participantes do grupo vacinado no intervalo de tempo t.

E^* = Epsilon

- D_B = doentes notificados entre participantes do grupo controle no intervalo de tempo t.
- r_A = taxa constante de notificação de casos de tuberculose entre participantes do grupo vacinado.
- r_B = taxa constante de notificação de casos de tuberculosos entre participantes do grupo controle.

teremos:



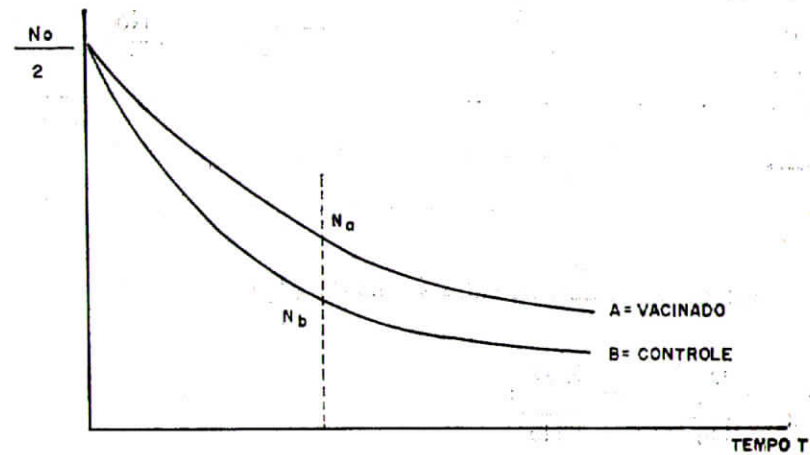
onde:

$$N_A = N_{0A} E^{* - r_A t} = \frac{N_0}{2} E^{* - r_A t}$$

$$N_B = N_{0B} E^{* - r_B t} = \frac{N_0}{2} E^{* - r_B t}$$

Assumindo-se: $r_B = 0,002$ eficácia do BCG 50% portanto $r_A = 0,001$ teremos:

FIGURA 4



A^* = Alfa

E^* = Epsilon

Fixado um nível de significância A^* , podemos calcular o mínimo tamanho N_0 para produzir uma diferença significativa entre N_A e N_B no fim de t anos.

Conhecido N_0 , calculamos D_A e D_B , a partir da qual estimamos as prevalências de doenças nos grupos:

vacinado $\longrightarrow P_A$

controle $\longrightarrow P_B$

ou seja:

casos notificados de doentes

Grupos	+	-	TOTAL
A Vacinado	D_a	$\frac{N_0 - D_a}{2}$	$\frac{N_0}{2}$
B Controle	D_b	$\frac{N_0 - D_b}{2}$	$\frac{N_0}{2}$
Total	$(D_a + D_b)$	$N_0 - (D_a + D_b)$	N_0

Proporção de doentes entre vacinados (P_a)

$$P_a = \frac{D_a}{\frac{N_0}{2}} = \frac{2 D_a}{N_0}$$

$A^* = \text{Alfa}$

Proporção de Doentes entre controles (P_b)

$$P_b = \frac{D_b}{\frac{N_0}{2}} = \frac{2 D_b}{N_0}$$

Objetivo primordial será a comparação entre P_a e P_b , devendo-se contar com um razoável tamanho amostral de maneira a permitir aplicação de um teste de significância entre essas proporções.

CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL

Dado P_a
 P_b

$A^* = 0,05$ (nível de significância do teste)

$B^* = 0,10$ (erro tipo II)

estima-se o tamanho amostral n para cada grupo, aplicando-se a fórmula

$$n = \frac{(P_a Q_a + P_b Q_b) (Z_{A^*} + Z_{B^*})^2}{(P_a - P_b)^2}$$

Na tabela 1 é apresentado o tamanho amostral necessário para diferentes situações, isto é:

$$N_a = N_b = \frac{N_0}{2}$$

$$e N_a = 2 N_b = \frac{2}{3} N_0$$

assim como diferentes programas, isto é, programas para:

- 2 anos
- 5 anos
- 10 anos

$A^* = \text{Alfa}$ $B^* = \text{Beta}$

Na tabela 2 apresentamos o custo e o benefício para diferentes situações e programas levantados. Observa-se que o benefício assinalado seria entendido apenas como o benefício primário do BCG (em relação ao grupo vacinado) e se a eficácia fosse da ordem de 50%.

CONCLUSÃO

Assinalamos a necessidade de pesquisar a eficácia do BCG (in-

TABELA I

TAMANHO AMOSTRAL NECESSÁRIO PARA DIFERENTES SITUAÇÕES E PROGRAMAS

SITUAÇÃO	Programa para	População tomada	N.º Casos esperados Notificação	Prevalência %	Tamanho amostral necessária dado $A^* = 0,05$ e $B^* = 0,10$	
					Em cada grupo	Total (No)
$No_a = No_b = \frac{No}{2}$	2 anos	VAC-A 5.935	13	$P_a = 0,21$	14.947	29.894
		CON-B 5.935	25	$P_b = 0,42$	14.947	
	5 anos	VAC-A 2.383	13	$P_a = 0,54$	7.576	15.152
		CON-B 2.383	24	$P_b = 1,00$	7.576	
	10 anos	VAC-A 1.332	14	$P_a = 1,04$	3.633	7.266
		CON-B 1.332	26	$P_b = 1,95$	3.633	
$No_a = 2No_b = \frac{2}{3} No$	2 anos	VAC-A 7.813	17	$P_a = 0,21$	23.122	34.683
		CON-B 3.906	17	$P_b = 0,43$	11.561	
	5 anos	VAC-A 2.560	14	$P_a = 0,54$	12.056	18.084
		CON-B 1.280	13	$P_b = 1,01$	6.028	
	10 anos	VAC-A 1.787	18	$P_a = 1,00$	4.384	7.476
		CON-B 894	18	$P_b = 2,01$	2.492	

 $A^* = \text{Alfa}$ $B^* = \text{Beta}$

TABELA II

CUSTO E BENEFÍCIO PARA DIFERENTES SITUAÇÕES E PROGRAMAS

Situação	Programa para	Total de pessoas p/ seguimento	N.º pessoas vacinadas	Custo			N.º casos evitados de Tuberculose	Benefícios: Hospitaliz. = 60 dias (\$30,00/dia) Tratam. = \$60,00/ano p/ cada pessoa	Diferença Benefício menos o Custo
				Vacina à base \$ 1,00/ vacina	Seguimento à base \$500,00/ ano	Total			
$No_a = No_b$	2 anos	29.894	14.947	14.947	\$ 1.000,00	\$15.947,00	12	\$22.320,00	\$ 6.373,00
	5 anos	15.152	7.576	7.576	\$ 2.500,00	\$10.076,00	11	\$20.460,00	\$10.384,00
	10 anos	7.266	3.633	3.633	\$ 5.000,00	\$ 8.633,00	12	\$22.320,00	\$13.687,00
$No_a = 2No_b = \frac{2}{3} No$	2 anos	34.683	23.122	23.122	\$ 1.000,00	\$24.122,00	17	\$31.620,00	\$17.498,00
	5 anos	18.084	12.056	12.056	\$ 2.500,00	\$14.556,00	14	\$26.040,00	\$11.484,00
	10 anos	7.476	4.984	4.984	\$ 5.000,00	\$ 9.984,00	18	\$32.400,00	\$22.416,00

tradérmico e/ou oral) paralelamente com os programas de aplicação das vacinas.

Através de modelos epidemiométricos, avaliamos diferentes situações, demonstrando a viabilidade de realizar a investigação em tempo relativamente curto e com um custo mínimo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MEDICAL RESEARCH COUNCIL — BCG and Vole Bacillus Vaccines in the Prevention of Tuberculosis in Adolescence — Brit. Med. Journal (London): pp. 413-427, February, 1965.
2. MEDICAL RESEARCH COUNCIL — BCG and Vole Vaccines in the Prevention of Tuberculosis in Adolescence and Early Adult Life — Brit. Med. Journal (London): pp. 937-978, April, 1963.
3. PALMER, C.E.; SHAW, L.W. — Community Trials of BCG Vaccination — The Amer. Rev. Tuberculosis and Pulm. Dis. 77(6): 877-907, June, 1958.
4. SERVIÇO NACIONAL DE TUBERCULOSE — Revisão crítica das pesquisas sobre vacinação com o BCG oral — Rev. Serv. Nac. Tub. 12(47): 273-287, 1968.
5. RUFFINO NETTO, A. — Modelos Epidemiométricos em Tuberculose — (1.º Relatório entregue a FAPESP — Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo — Fev., 1972.
6. RUFFINO NETTO, A. — Modelos Epidemiométricos em Tuberculose — (2.º Relatório entregue a FAPESP — Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo — julho, 1972.