



A vantagem epidemiológica de direcionar preferencialmente o controle da tuberculose às populações pobres*

J. R. Andrews,¹ S. Basu,² D. W. Dowdy³
e M. B. Murray⁴

Como citar (publicação original) Andrews JR, Basu S, Dowdy DW, Murray MB. The epidemiological advantage of preferential targeting of tuberculosis control at the poor. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(4):375–80.

RESUMO

A tuberculose (TB) continua concentrada de modo desproporcional nas populações pobres, mas os determinantes de reativação de TB conhecidos não conseguem explicar as disparidades observadas nas taxas da doença por renda. No presente estudo, com base na revisão de dados sobre as disparidades em TB na Índia e a distribuição de fatores de risco de TB conhecidos por renda, é descrito como os padrões de miscigenação social poderiam estar contribuindo para as disparidades em TB. A miscigenação por afinidade seletiva por renda, segundo a qual é mais provável que as pessoas entrem em contato com outras pessoas de extração socioeconômica semelhante, amplifica as pequenas diferenças no risco da TB, resultando em grandes disparidades ao nível populacional. Com o aumento das disparidades e da assortatividade (afinidade

seletiva), fica mais difícil fazer o controle da TB, este efeito fica obscurecido quando são examinadas somente as médias populacionais de parâmetros epidemiológicos, como taxas de detecção de casos. O estudo ilustra como os esforços de controle da TB podem beneficiar-se de um direcionamento preferencial às populações pobres. Na Índia, uma intervenção de escala equivalente poderia ter um impacto substancialmente maior se fosse direcionada aos que vivem abaixo da linha de pobreza em vez de ser usada uma estratégia com alcance populacional. Além da potencial eficiência de focar em populações de maior risco, os esforços de controle da TB levariam a uma maior redução no número de casos secundários de TB por cada caso primário diagnosticado se eles fossem direcionados preferencialmente às populações pobres. Destaca-se a necessidade de coletar dados programáticos sobre as disparidades em TB e incorporar de modo explícito considerações de equidade nos planos de controle da TB.

Palavras-chave: Disparidades; pobreza; modelos; miscigenação social; política.

As associações entre a tuberculose (TB) e a pobreza têm sido bem descritas em uma variedade de situações e períodos, da era pré-quimioterapia ao momento presente da estratégia do tratamento diretamente supervisionado (DOTS) (1–6) com apoio público. Os estudos mais recentes têm sugerido que, além da pobreza absoluta, a desigualdade de renda nas comunidades pode representar um fator determinante de TB independente (7). A Organização Mundial da Saúde (OMS), citando a desigualdade de renda na prevalência e desfechos da TB, fez a recomendação para que os países “abordem a pobreza no controle da TB” com a redução das barreiras de acesso à atenção da TB nas populações pobres (8). As implicações específicas das disparidades na epidemia de TB e o impacto previsto de estratégias centradas na pobreza têm recebido menos atenção.

© Organização Pan-Americana da Saúde, 2016, versão em português. Todos os direitos reservados. Publicado com permissão da International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.

© The Union, 2015, versão em inglês. Todos os direitos reservados.

¹ Divisão de Doenças Infecciosas e Medicina Geográfica, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, Estados Unidos. Correspondência: Jason Andrews, jandr@stanford.edu

² Stanford Prevention Research Center, Stanford University, School of Medicine, Stanford, Califórnia.

³ Departamento de Epidemiologia, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland.

⁴ Departamento de Saúde Global e Medicina Social, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA.

* Tradução oficial ao português feita pela Organização Pan-Americana da Saúde com permissão da *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*. Em caso de discrepância entre as duas versões, prevalecerá o original em inglês.

No presente artigo, são examinadas as áreas críticas da interseção entre a pobreza e a epidemiologia da TB e discutidas as consequências fundamentais das disparidades no controle da TB. Toma-se o exemplo da Índia, que apresenta a maior epidemia de TB do mundo, decorrente de um gradiente de renda desmedido: o quintil de menor renda da população tem uma prevalência de TB cinco vezes maior (1105 casos por 100 000 habitantes) que o quintil de maior renda (201 casos por 100 000) (figura 1) (9). Com base nos fundamentos da epidemiologia matemática, é ilustrado o papel da miscigenação social ao essencialmente criar disparidades na distribuição da TB e demonstrado como a concentração do risco e a transmissão da doença nas populações pobres apresenta desafios e oportunidades para o controle da TB.

EXPLICAÇÃO DAS DISPARIDADES EXTREMAS DA TUBERCULOSE NA ÍNDIA

Apesar de os vínculos entre TB e pobreza estarem bem estabelecidos, não está claro se a associação é principalmente devida a 1) fatores de risco relacionados à pobreza que levam a um risco diferencial de progressão ou reativação da TB ou 2) diferenças de risco de exposição à TB em decorrência de condições de vida com aglomeração humana e padrões de contato social. A maioria das pesquisas realizadas para entender as disparidades na carga de TB tem focado nos fatores de risco de nível individual, como baixa massa corporal, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), diabetes, tabagismo, uso de álcool e poluição do ar em ambientes internos (9–11). A partir de dados da Pesquisa Nacional de Saúde Familiar (NFHS), Oxlade e Murray verificaram que a maioria destes fatores de risco (exceto HIV e diabetes) era mais prevalente nos quintis de menor renda na Índia (tabela A1 do Apêndice) (9).

O objetivo do estudo foi avaliar o grau em que os determinantes conhecidos poderiam explicar as disparidades observadas na Índia. Para tal, foi calculada uma razão das taxas de incidência (RTI) resumo, comparando os 40% de menor renda (representando os que vivem com menos de US\$ 1,25 ao dia, limiar de pobreza

do Banco Mundial em 2005, na época da realização do NFHS-III) (12) em relação aos 60% de maior renda. Com base nos dados da NFHS sobre a prevalência dos fatores de risco de TB por quintil de renda na Índia, a RTI resumo foi de 1,40 (aumento de 40%), enquanto que a razão de prevalência observada foi de 2,59 (aumento de 159%). Esta grande discrepância indica que a distribuição dos fatores de risco conhecidos para a progressão da TB não explica completamente as disparidades observadas na doença.

Limitações epidemiológicas convencionais, como fatores de risco não medidos ou mensuração diferencial segundo renda, justificam indubitavelmente parte desta discrepância, mas parece pouco provável que tais limitações expliquem uma diferença quádrupla. Porém, três outros mecanismos poderiam explicar a lacuna entre a prevalência observada e a prevista:

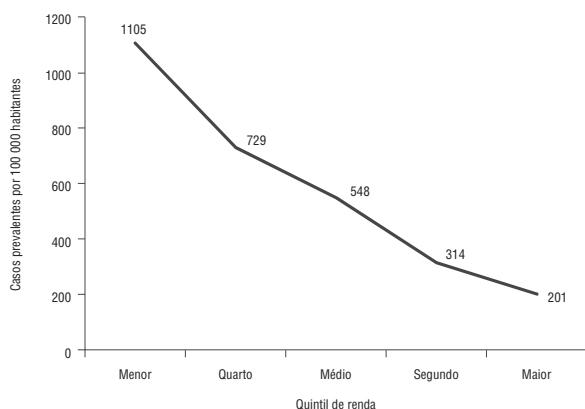
1. A pobreza está associada à doença mais prolongada (por exemplo, devido ao menor acesso à assistência de saúde).
2. As populações pobres têm uma taxa maior de contato efetivo devido a condições de vida com aglomeração em ambientes mal ventilados.
3. As pessoas de baixa renda se mesclam em grande parte com outras pessoas de baixa renda e as pessoas de alta renda se mesclam com outras pessoas de alta renda (miscigenação por assortatividade ou afinidade seletiva; figura 2).

Esses três mecanismos implicam transmissão diferencial e não são facilmente avaliados por métodos convencionais de regressão. Além disso, existem poucos dados sobre estas três características. Embora alguns estudos tenham encontrado associações entre a pobreza e a demora no tratamento (13), os dados sobre demora de diagnóstico por condição socioeconômica na Índia são limitados e conflitantes (14–16). Os estudos históricos demonstraram o papel da aglomeração e condições de vida precárias no risco da transmissão da TB dentro dos domicílios (17). Porém, não há dados publicados sobre as taxas de contato respiratório ou assortatividade da miscigenação por grupo socioeconômico na Índia ou em outros países em desenvolvimento.

Foi realizada uma análise exploratória para examinar esses fatores, avaliando a magnitude dos diferenciais socioeconômicos no momento do diagnóstico, as taxas de contato e a assortatividade necessários para explicar as disparidades residuais observadas na prevalência da TB além do previsto com os dados da NFHS, comparando os 60% de maior renda com os 40% de menor renda. Para isso, foram modificados os modelos de TB publicados (18) para incorporar uma estrutura de renda (Apêndice⁵).

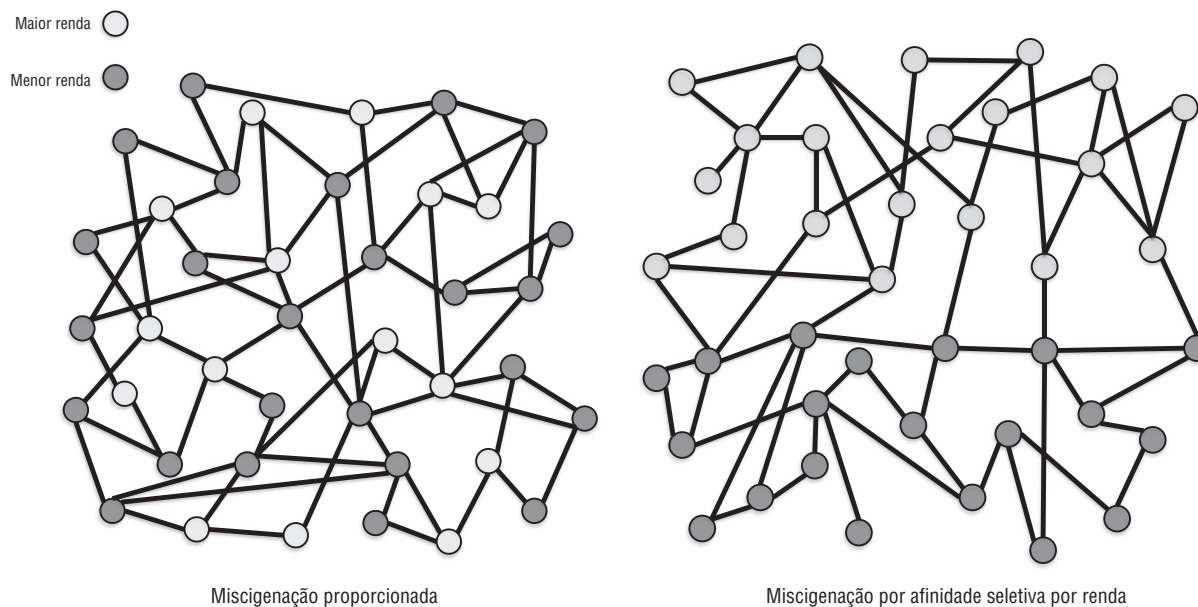
Na ausência de miscigenação seletiva, tanto a duração da infecciosidade como as taxas de contato teriam de ser 58% maiores na população de menor renda, por exemplo, para gerar a disparidade

FIGURA 1. Prevalência de tuberculose autonotificada por quintil de renda na Pesquisa Nacional de Saúde Familiar (NFHS) III



Fonte: adaptado de Oxlade e Murray (9).

⁵ O Apêndice está disponível na versão online deste artigo, <http://www.ingentaconnect.com/content/iatld/ijtd/2015/0000019/0000004/art00004>

FIGURA 2. Comparação entre a miscigenação social proporcionada e a miscigenação por afinidade seletiva por renda^a

^a Na miscigenação proporcionada (ou não por afinidade seletiva por renda), as duas classes de renda apresentam taxas de contato iguais com cada classe de renda, proporcional ao tamanho da classe. Na miscigenação social por afinidade seletiva por renda, a maioria dos contatos ocorre dentro de cada classe de renda.

observada de 2,6 vezes na prevalência. No entanto, a magnitude das diferenças necessárias diminui à medida que aumenta a assortatividade. Se 90% dos contatos ocorresse dentro do próprio estrato de renda (em vez dos 50% supostos por miscigenação proporcional), a duração da infeciosidade e as taxas de contato precisariam ser apenas 22% mais altas. A miscigenação por afinidade seletiva segundo a condição socioeconômica pode ser, portanto, um amplificador fundamental das disparidades na TB, sem a qual é difícil explicar a magnitude de desigualdade observada em distribuição da doença.

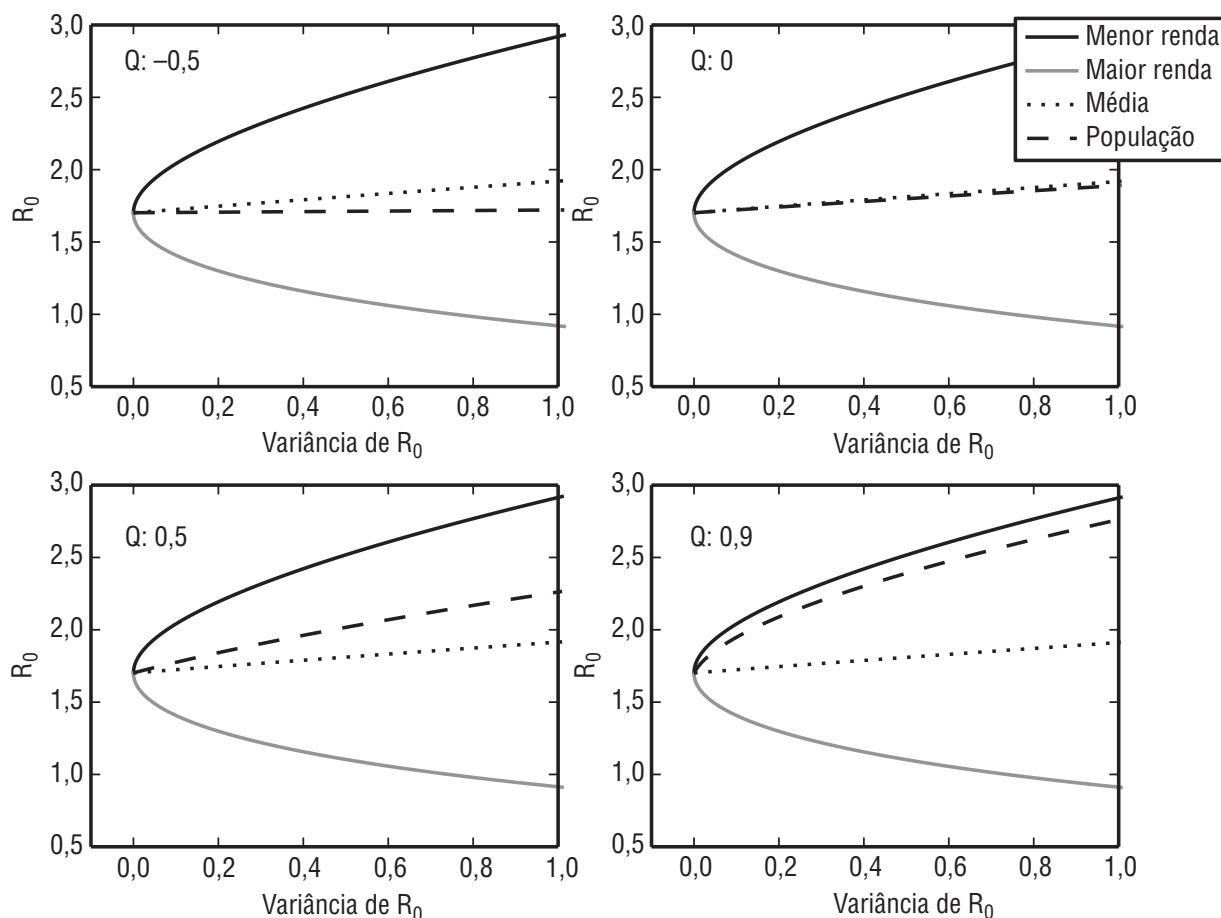
DISPARIDADES E MISCIGENAÇÃO POR AFINIDADE SELETIVA COMO OBSTÁCULOS AO CONTROLE DA TUBERCULOSE

Uma implicação fundamental do vínculo entre a miscigenação por afinidade seletiva e as disparidades na prevalência da TB é que fica mais difícil controlar a doença em nível populacional. Para demonstrar isso, usa-se o conceito de número reprodutivo (R_0) da doença, definido como o número médio de casos secundários da doença que surgem da transmissão por uma única pessoa infecciosa. Entre outros, o R_0 deixa claro o quanto será difícil controlar uma doença, sendo mais difícil controlar as infecções com um R_0 alto do que com um R_0 baixo. Se $R_0 < 1$, a doença desaparecerá na população.

Com relação à TB, é preciso considerar tanto o número de indivíduos infectados por uma pessoa quanto a probabilidade de estes indivíduos terem posteriormente TB ativa. Quando a miscigenação por afinidade seletiva por renda está presente, as pessoas de

menor renda têm maior probabilidade de entrar em contato com outras pessoas de menor renda que, por sua vez, têm mais probabilidade de adquirir a doença, têm mais contatos secundários e continuam sendo infecciosos por um período mais prolongado. Um caso isolado de TB, portanto, pode gerar mais casos secundários da doença. Isto está ilustrado na figura 3: o R_0 populacional aumenta em função das disparidades (representadas pela variância em R_0 entre os grupos de maior e menor renda) e a miscigenação por afinidade seletiva. A transmissão dentro de um grupo de alto risco para a doença posterior atua como reforço positivo à TB.

Esta observação tem sido com frequência mencionada na literatura epidemiológica sobre infecções sexualmente transmissíveis, que postula uma população "core" de miscigenação, um grupo primordial que tem um grande número de contatos sexuais (19). A existência de uma população primordial ou "core" eleva o número reprodutivo e, portanto, torna mais difícil controlar uma doença se as estratégias de controle não são direcionadas ao grupo primordial (20). No caso da TB, assumir valores homogêneos para as taxas de diagnóstico, contatos e riscos de progressão e não levar em conta a miscigenação por afinidade seletiva poderia levar à considerável superestimação do impacto das intervenções de controle da TB não focalizadas em um meio específico. A concentração da doença e a transmissão entre as populações de menor renda pode explicar por que tem sido lenta a melhora da epidemia de TB apesar da implementação global com êxito da estratégia DOTS e das previsões otimistas dos modelos epidemiológicos que ignoram esta heterogeneidade.

FIGURA 3. Número reprodutivo em função das disparidades e miscigenação por afinidade seletiva^a

^a A miscigenação por afinidade seletiva (Q) varia em cada painel de não seletiva ($Q = -0,5$, parte superior esquerda) a altamente seletiva ($Q = 0,9$, parte inferior direita), e a variância no número reprodutivo entre as pessoas de menor renda (linha preta contínua) e as de maior renda (linha cinza contínua) é mostrada em cada eixo x. O número reprodutivo médio (linha pontilhada) e o número reprodutivo populacional (linha descontinua) estão ilustrados para cada situação. R_0 = número reprodutivo da doença.

BENEFÍCIOS DE DIRECIONAR AS INTERVENÇÕES DE TUBERCULOSE ÀS POPULAÇÕES POBRES

Por outro lado, a presença da miscigenação por afinidade seletiva também oferece uma oportunidade para o controle da TB. De fato, as intervenções de TB direcionadas às populações pobres podem ser mais eficientes em evitar a transmissão da doença do que seria previsto de outra maneira. As intervenções direcionadas não apenas teriam maior rendimento (por exemplo, um número menor necessário de fazer a triagem) devido a uma maior prevalência de base, mas quando as disparidades na história natural ou nos parâmetros de transmissão e a miscigenação por afinidade seletiva por renda estão presentes, as intervenções direcionadas resultam em uma maior redução da transmissão secundária obtida *por caso diagnosticado*.

Isso é ilustrado com a implantação de um programa hipotético de diagnóstico precoce na Índia que duplica a taxa de diagnóstico para 75 pacientes por 100 000

(ou seja, aproximadamente 25% dos pacientes com TB). Este programa, implantado uniformemente em toda a população, é comparado a uma intervenção de escala equivalente direcionada ao grupo de maior renda ou ao de menor renda. Quando a intervenção é direcionada às populações pobres, o impacto na prevalência populacional de TB é 27% maior que a intervenção não direcionada, ao passo que o impacto da intervenção direcionada aos de maior renda (por exemplo, um novo exame diagnóstico implantado em centros de referência de acesso sobretudo dos grupos de maior renda) foi 23% menos (figura 4). As diferenças reais provavelmente são ainda maiores, porque não se levou em consideração os efeitos de pauperização da TB (21,22), que pode resultar em alças de feedback ou “armadilhas da pobreza” que amplificam ainda mais as disparidades (23). Ademais, é possível que um número menor de pessoas tenha de passar por triagem na população pobre para identificar 75 pacientes com TB, o que torna a intervenção direcionada às populações pobres não somente mais eficaz por caso diagnosticado, mas também mais eficiente.

ENFOCAR AS DISPARIDADES PARA O CONTROLE GLOBAL DA TUBERCULOSE

Dada a importância fundamental das disparidades para o sucesso das intervenções de TB, argumenta-se aqui que a equidade deve ser considerada explicitamente ao elaborar os planos de controle da TB. Destacam-se duas maneiras principais de como isso pode ser realizado.

Primeiro, os dados sobre disparidades na TB devem ser coletados e notificados junto com as métricas programáticas convencionais (24). Os programas globais de controle da TB dependem em grande parte de métricas como taxa de notificação de casos; coletar e compilar tais dados programáticos permite aos programas avaliar o progresso no controle da TB e projetar a necessidade de investir mais recursos. Porém, um contexto com disparidades significativas na distribuição da TB por renda pode requerer mais recursos para obter o mesmo impacto ao nível populacional na incidência da TB que um contexto com incidência equivalente mas com menos disparidades. É, portanto, sumamente importante compreender o grau em que disparidades de renda existem e o grau de concentração da TB nas subpopulações de alto risco. A inclusão de dados sobre a renda nos relatórios de notificação rotineira possibilitaria uma comparação global destas disparidades e ajudaria a demarcar os desafios a serem enfrentados, estabelecendo metas para populações específicas.

Obter dados sobre a miscigenação social segundo condição socioeconômica é um desafio maior, apesar de as condições para miscigenação por afinidade seletiva por renda ser evidentes. Diferentes classes de serviço no transporte público, concentração da pobreza em favelas urbanas ou comunidades rurais agrícolas e desigualdade regional persistente na

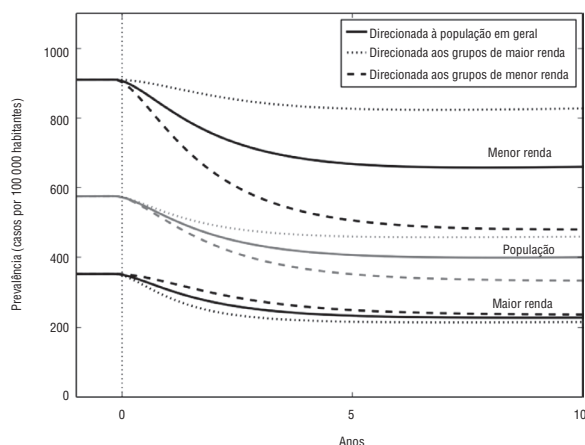
Índia indicam os diversos níveis em que classes de renda estão fisicamente separadas (25). Porém, apesar dos vários estudos recentes realizados para entender os padrões de contato social em diferentes populações por idade e estrutura doméstica (26–28), nenhum estudo foi realizado para examinar a miscigenação social por nível de renda ou outros fatores demográficos. Com os recentes avanços tecnológicos, talvez seja possível enumerar as redes sociais mais detalhadamente e compreender como estes contatos sociais diferem por condição socioeconômica (29, 30). Tais apreciações são essenciais para explicar as disparidades na carga da TB e de outras doenças da pobreza.

Em segundo lugar, as políticas para intervenções devem ser direcionadas explicitamente às populações mais pobres e com risco mais elevado. Na Índia, como em muitos outros países de baixa e média renda, existe conglomerados geográficos de pobreza tanto entre as áreas quanto dentro de cada área, como nas grandes favelas. De acordo com os dados da NFHS, a taxa de TB autonotificada foi de 822 por 100 000 em áreas de favelas comparada a 321 por 100 000 em áreas urbanas não favelizadas. Dowdy et al. fizeram a projeção de que focalizar em áreas críticas (hot spots) nas favelas do Rio de Janeiro poderia ser uma maneira extremamente efetiva de controlar a TB na população como um todo (31). A alocação estratégica de recursos diagnóstico em locais geográficos que atendem as áreas pobres e de alto risco poderia ser um enfoque eficiente para reduzir a carga de TB.

Em contraste, existe o risco de que novos exames diagnósticos possam acentuar as disparidades se o acesso a eles é preferencialmente das pessoas de maior renda. Na Índia, por exemplo, uma iniciativa visa ampliar o acesso ao teste Xpert® MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA) ao vender kits com desconto a um consórcio de laboratórios particulares em troca da cobrança de preços menores que os atuais. Porém, o preço pago pelo paciente é ainda em torno de US\$ 35 por teste (32). Este é um custo proibitivo para a maioria dos pacientes mais pobres. Se este programa não for complementado com a ampliação do Xpert com a realização gratuita na rede pública, é possível que as disparidades no diagnóstico aumentem. Por sua vez, os subsídios direcionados ao acesso ao diagnóstico da TB nas populações mais pobres, por exemplo, os que estão abaixo da linha de pobreza, poderiam reduzir as disparidades e ter um maior impacto na transmissão da TB. O sucesso de qualquer intervenção para reduzir as disparidades no acesso aos meios diagnósticos dependerá da medição das desigualdades no uso (33). A coleta de indicadores socioeconômicos para monitorar o uso diagnóstico em TB poderia contribuir com esta informação essencial (34).

Existem dois argumentos persuasivos para melhorar o acesso das populações pobres às intervenções para TB. O primeiro é de caráter moral, embasado no conceito da equidade. O segundo diz respeito à eficiência, para fazer uso ótimo dos recursos limitados, é preciso ir onde a doença está. Acrescenta-se aqui um terceiro

FIGURA 4. Impacto de estratégias de diagnóstico precoce segundo a população-alvo^a



^a Comparação do impacto projetado de uma intervenção diagnóstica de escala equivalente, resultando no diagnóstico a mais de 75 por 100 000 habitantes ao ano, que é direcionada (linha contínua), que é direcionada aos 60% de maior renda (linha pontilhada) e que é direcionada aos 40% de menor renda (linha descontinua), com o resultado da prevalência da TB ao longo de 10 anos. Supõe-se aqui que a assortatividade seja 0,8, e a taxa de reativação e a taxa de contato variam entre os grupos.

argumento para combater as desigualdades na distribuição da TB, a saber: que as intervenções adaptadas às populações mais pobres terão um impacto maior na transmissão da TB por caso diagnosticado devido à heterogeneidade do risco e à miscigenação por afinidade seletiva. A medição e a notificação das disparidades na TB por renda, acompanhadas da elaboração e implementação de intervenções que favorecem as populações pobres, podem dar poder de decisão aos países para desenvolver estratégias de controle da TB que sejam mais bem fundamentadas do ponto de vista ético, mais eficientes e, em última análise, mais efetivas.

Agradecimentos. JRA recebeu apoio financeiro do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (K01 AI104411), Bethesda, Maryland, EUA.

Conflitos de interesse. Nada declarado pelos autores.

ABSTRACT

The epidemiological advantage of preferential targeting of tuberculosis control at the poor Tuberculosis (TB) remains disproportionately concentrated among the

poor, yet known determinants of TB reactivation may fail to explain observed disparities in disease rates according to wealth. Reviewing data on TB disparities in India and the wealth distribution of known TB risk factors, we describe how social mixing patterns could be contributing to TB disparities. Wealth-assortative mixing, whereby individuals are more likely to be in contact with others from similar socio-economic backgrounds, amplifies smaller differences in risk of TB, resulting in large population-level disparities. As disparities and assortativeness increase, TB becomes more difficult to control, an effect that is obscured by looking at population averages of epidemiological parameters, such as case detection rates. We illustrate how TB control efforts may benefit from preferential targeting toward the poor. In India, an equivalent-scale intervention could have a substantially greater impact if targeted at those living below the poverty line than with a population-wide strategy. In addition to potential efficiencies in targeting higher-risk populations, TB control efforts would lead to a greater reduction in secondary TB cases per primary case diagnosed if they were preferentially targeted at the poor. We highlight the need to collect programmatic data on TB disparities and explicitly incorporate equity considerations into TB control plans.

Key words: Disparities; poverty; models; social mixing; policy.

REFERÊNCIAS

- Terris M. Relation of economic status to tuberculosis mortality by age and sex. *Am J Public Health Nations Health* 1948; 38: 1061–1070.
- Terris M, Monk M A. The validity of socio-economic differentials in tuberculosis mortality. *Am Rev Respir Dis* 1960; 81: 513–517.
- Hoa N B, Tiemersma E W, Sy D N, et al. Household expenditure and tuberculosis prevalence in Viet Nam: prediction by a set of household indicators. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15: 32–37.
- Hossain S, Quaiyum M A, Zaman K, et al. Socio-economic position in TB prevalence and access to services: results from a population prevalence survey and a facility-based survey in Bangladesh. *PLOS ONE* 2012; 7: e44980.
- Olson N A, Davidow A L, Winston C A, Chen M P, Gazmararian J A, Katz D J. A national study of socio-economic status and tuberculosis rates by country of birth, United States, 1996–2005. *BMC Public Health* 2012; 12: 365.
- Nana Yakam A, Noeske J, Dambach P, Bowong S, Fono L A, Ngatchou-Wandji J. Spatial analysis of tuberculosis in Douala, Cameroon: clustering and links with socio-economic status. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18: 292–297.
- Harling G, Ehrlich R, Myer L. The social epidemiology of tuberculosis in South Africa: a multilevel analysis. *Soc Sci Med* 2008; 66: 492–505.
- Organização Mundial da Saúde. Addressing poverty in TB control: options for national TB control programmes. Genebra, Suíça: OMS, 2005.
- Oxlade O, Murray M. Tuberculosis and poverty: why are the poor at greater risk in India? *PLOS ONE* 2012; 7: e47533.
- Murray M, Oxlade O, Lin H-H. Modeling social, environmental and biological determinants of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15 (Suppl 2): S64-S70.
- Lonnroth K, Jaramillo E, Williams B G, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med* 2009; 68: 2240–2246.
- Banco Mundial. World Bank Open Data: free and open access to data about development in countries around the globe. Washington DC, EUA: Banco Mundial, 2014. data.worldbank.org. Consultado em dezembro de 2014.
- Storla D G, Yimer S, Bjune G A. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health* 2008; 8: 15.
- Rajeswari R, Chandrasekaran V, Suhadev M, Sivasubramaniam S, Sudha G, Renu G. Factors associated with patient and health system delays in the diagnosis of tuberculosis in South India. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 789–795.
- Sudha G, Nirupa C, Rajasakthivel M, et al. Factors influencing the care-seeking behavior of chest symptomatics: a community-based study involving rural and urban population in Tamil Nadu, South India. *Trop Med Int Health* 2003; 8: 336–341.
- Tamhane A, Ambe G, Vermund S H, Kohler C L, Karande A, Sathiakumar N. Pulmonary tuberculosis in Mumbai, India: factors responsible for patient and treatment delays. *Int J Prev Med* 2012; 3: 569–580.
- Chapman J S, Dyerly M D. Social and other factors in intrafamilial transmission of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1964; 90: 48–60.
- Blower S M, McLean A R, Porco T C, et al. The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics. *Nat Med* 1995; 1: 815–821.
- Keeling M J, Rohani P. Modeling infectious diseases in humans and animals. Princeton, NJ, USA: Princeton University Press, 2007.
- Yorke J A, Hethcote H W, Nold A. Dynamics and control of the transmission of gonorrhoea. *Sex Transm Dis* 1978; 5: 51–56.

21. Pantoja A, Floyd K, Unnikrishnan K P, et al. Economic evaluation of public-private mix for tuberculosis care and control, India. Part I. Socio-economic profile and costs among tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 698–704.
22. Barter D M, Agboola S O, Murray M B, Baumann T. Tuberculosis and poverty: the contribution of patient costs in sub-Saharan Africa—a systematic review. *BMC Public Health* 2012; 12: 980.
23. Bonds M H, Keenan D C, Rohani P, Sachs J D. Poverty trap formed by the ecology of infectious diseases. *Proc Biol Sci* 2010; 277: 1185–1192.
24. Van Leth F, Guilatco R S, Hossain S, et al. Measuring socio-economic data in tuberculosis prevalence surveys. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15 (Suppl 2): S58–S63.
25. Singh N, Kendall J, Jain R K, Chander J. Regional inequality in India in the 1990s: trends and policy implications. Mumbai, Índia: Banco Central da Índia, 2010. <http://www.rbi.org.in/scripts/PublicationsView.aspx?id%412292>. Consultado em dezembro de 2014.
26. Mossong J, Hens N, Jit M, et al. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLOS MED* 2008; 5: e74.
27. Horby P, Pham Q T, Hens N, et al. Social contact patterns in Viet Nam and implications for the control of infectious diseases. *PLOS ONE* 2011; 6: e16965.
28. Johnstone-Robertson S P, Mark D, Morrow C, et al. Social mixing patterns within a South African township community: implications for respiratory disease transmission and control. *Am J Epidemiol* 2011; 174: 1246–1255.
29. Read J M, Edmunds W J, Riley S, Lessler J, Cummings D A T. Close encounters of the infectious kind: methods to measure social mixing behavior. *Epidemiol Infect* 2012; 140: 2117–2130.
30. Salathe M, Bengtsson L, Bodnar T J, et al. Digital epidemiology. *PLOS Comput Biol* 2012; 8: e1002616.
31. Dowdy D W, Golub J E, Chaisson R E, Saraceni V. Heterogeneity in tuberculosis transmission and the role of geographic hotspots in propagating epidemics. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 9557–9562.
32. Anand G. Plan to fight deadly TB strain gains in India. *Wall Street Journal*. 17 de março de 2013. Nova York, NY, EUA: News Corp, 2013.
33. Squire S B, Ramsay A R C, van den Hof S, et al. Making innovations accessible to the poor through implementation research. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15: 862–870.
34. Nhlema Simwaka B, Benson T, Salaniponi F M L, Theobald S J, Squire S B, Kemp J R. Developing a socio-economic measure to monitor access to tuberculosis services in urban Lilongwe, Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 65–71.

APÊNDICE

Descrição do modelo e equações

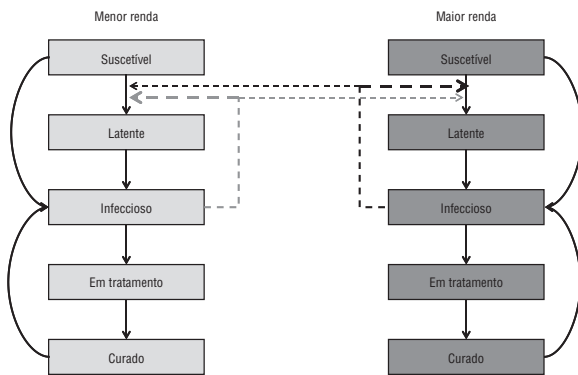
Foi ampliado um modelo determinístico e compartimental da história natural da tuberculose (TB) e sua transmissão com base em uma estrutura publicada de amplo uso (1) adicionando-se uma estrutura paralela para dois grupos de renda que têm parâmetros naturais, taxas de contato e miscigenação social variáveis (figura A). Neste modelo, os indivíduos nascem no modelo como suscetíveis (S) à infecção pela tuberculose e podem ser infectados por meio do contato com

indivíduos infecciosos. A infecção pode resultar na progressão rápida à TB (I, em uma minoria de indivíduos) ou em infecção latente de tuberculose (TBIL) (L, na maioria de indivíduos). Os indivíduos com TBIL podem progredir para TB por reativação e a probabilidade de progressão aumenta com a reexposição, embora o risco de progressão não seja tão alto na reexposição quanto na exposição inicial (2). Os indivíduos com TB não diagnosticada transmitem a doença a outras pessoas até serem diagnosticados e começarem o tratamento (T) e o tratamento resulta na cura (C) da doença. A partir do estado de cura, os indivíduos podem novamente ficarem infecciosos

TABELA A1. A) Risco relativo calculado de fontes publicadas e prevalência dos principais fatores de risco em dados da NFHS nos 40% de menor renda e 60% de maior renda, de Oxlade e Murray (3); B) comparação entre os riscos relativos resumo, a razão de prevalência de tuberculose nos 40% de menor renda e 60% de maior renda a população projetada no modelo usando a razão de risco resumo e a razão de prevalência nos dados da NFHS^a

	Prevalência de fator de risco	
	40% de menor renda	60% de maior renda
	RR	RR
A)		
Tabagismo	2,0	8,5
Contaminação do ar em ambientes internos	1,4	48,5
IMC baixo	2,1	29,5
Consumo diário de álcool	2,9	0,9
Diabetes mellitus	3,1	1,5
Infecção pelo HIV	26,7	0,4
B)	40% de menor renda/60% de maior renda	
RR resumo de fontes publicadas	1,40	
Razão de prevalência de TB projetada pelo modelo	1,47	
Razão de prevalência de TB segundo os dados da NFHS-III	2,59	

^a IMC = índice de massa corporal; NFHS = National Family Health Survey (Pesquisa Nacional de Saúde Familiar); RR = risco relativo; TB = tuberculose.

FIGURA A. Estrutura do modelo compartimental de TB com duas classes de renda^a

^a A transmissão, gerada no compartimento infeccioso (linha pontilhada), leva à transição ao estado latente (exibido) ou diretamente à TB infecciosa (não exibido). As linhas pontilhadas mais grossas indicam maior transmissão dentro das classes de renda (miscigenação por afinidade seletiva). O nascimento ocorre no compartimento suscetível e a mortalidade pode ocorrer em qualquer compartimento (não exibido).

por recaída ou reinfecção. A modelagem aqui inclui uma população estável por um curto período da análise.

Esses processos são determinados por uma série de cinco equações diferenciais ordinárias, para cada um dos dois grupos de renda:

$$\frac{dS_i(t)}{dt} = \mu(L_i(t) + C_i(t)) + \mu_i T_i(t) + \mu_u I_i(t) - S_i(t)(\beta_{iL} I_L(t) + \beta_{iH} I_H(t))$$

Aqui, o subíndice i se refere a um de dois grupos de renda (de menor renda, P , ou de maior renda, W). O nascimento em uma população suscetível compensa a mortalidade por causas diferentes da TB (μ), a mortalidade por TB não tratada (μ_u) e a mortalidade durante o tratamento antituberculose (μ_i). β_{ij} é a taxa de contato de grupo j com o grupo i .

$$\frac{dL_i(t)}{dt} = ((1 - p_i)S_i(t) + \alpha p_i L_i(t) + \beta_{iL} I_L(t) + \beta_{iH} I_H(t)) - (r_i + \mu)L_i(t)$$

Os indivíduos que estão infectados, mas não adquirem TB rapidamente progressiva ($1 - p$) apresentam TBIL (L_i). Eles podem ser reinfecidos, mas a probabilidade de progredir rapidamente para TB é reduzida por um fator, α . Eles podem progredir para TB por reativação a uma taxa r .

$$\frac{dL_i(t)}{dt} = p_i(S_i(t) + \alpha L_i(t) + \alpha C_i(t))(\beta_{iL} I_L(t) + \beta_{iH} I_H(t)) + r_i L_i(t) + \varepsilon C_i(t) - (\mu_u + \delta_i)L_i(t)$$

Os indivíduos evoluem para TB não diagnosticada por progressão rápida (p), reativação (r) ou recaída (ε) e morrem ou são diagnosticados nas *taxas* μ_u e δ .

$$\frac{dT_i(t)}{dt} = \delta_i I_i(t) - (\mu_T + \omega) T_i(t)$$

Neste modelo simples, presumiu-se que todo tratamento resulta em cura ou morte e que a taxa de progressão para cura (ω) é a recíproca da duração do tratamento.

$$\frac{dC_i(t)}{dt} = \omega T_i(t) - (\mu + \varepsilon + \alpha p_i(\beta_{iL} I_L(t) + \beta_{iH} I_H(t)))C_i(t)$$

Tratamento bem sucedido resulta em cura, a partir da qual um indivíduo pode ter recaída ou ser reinfecido.

Este modelo contém vários pressupostos simplificadores e não leva em consideração a composição por idade, a mortalidade diferencial por fator de risco (por exemplo, vírus da imunodeficiência humana [HIV]), nível de renda, farmacoresistência, entre outros. A intenção é dar aporte qualitativo à dinâmica de transmissão no contexto de heterogeneidades estruturais na história natural e transmissão da TB.

HISTÓRIA NATURAL E PARÂMETROS EPIDEMIOLÓGICOS

Para os parâmetros da história natural (por exemplo, mortalidade, progressão da TB e taxas de reativação), o modelo se baseou em dados de estimativas publicadas na literatura (tabela A2). As distribuições de fatores de risco e as estimativas de risco de TB foram obtidas a partir da análise de Oxlade e Murray dos dados da Pesquisa Nacional de Saúde Familiar III (NFHS-III) e análises publicadas de fatores de risco (tabela A1) (3). Os dados de prevalência da TB por quintil de renda foram derivados de dados de prevalência autonotificados na NFHS-III (3). A duração de TB não diagnosticada e a taxa de contato efetivo são parâmetros para os quais existem dados escassos disponíveis, em particular dada a discrepância entre as estimativas de prevalência da TB da NFHS e as da Organização Mundial da Saúde. A duração da infecciosidade foi calculada comparando-se os dados de prevalência e incidência e considerando a duração do tratamento (prevalência/incidência - duração de tratamento). A taxa de contato efetivo foi, portanto, ajustada aos dados minimizando as diferenças de quadrados mínimos entre a prevalência de TB observada e prevista usando um algoritmo de declive simples (simplex descent).

Permitiu-se que os principais parâmetros epidemiológicos e da história natural diferissem entre os dois grupos de renda. Entre eles, a taxa de contato (β), taxa de progressão (p) ou reativação (r) e taxa de diagnóstico

TABELA A2. Valores de parâmetros selecionados usados no modelo ilustrativo

Parâmetro	Símbolo	Valor	Referência
Mortalidade de base	μ	1/65y	5
Mortalidade por tuberculose (não tratada)	μ_U	0,139y ⁻¹	1
Mortalidade por tuberculose (em tratamento)	μ_T	5%/6m	6
Progressão primária à tuberculose	P	0,14 ^a	7
Duração da infeciosidade	1/ δ	0,88y ^a	6
Duração do tratamento	1/ ω	0,5y	6
Taxa de reativação	r	0,0005y ⁻¹	8
Taxa de contato efetivo	β	22,3y ^{-1a}	Ajustada
Taxa de recaída	ϵ	0,01y ^{-1a}	1
Risco relativo de reinfeção	α	0,21	2
Assortatividade de contato	Q	Variada	-

(a) Permitiu-se variar segundo o grupo de renda em análise.

(d). Para o modelo de casos-base, presumiu-se taxas de contato e de diagnóstico iguais. Presumiu-se que os indivíduos de maior renda tinham um risco de reativação equivalente às estimativas populacionais dos Estados Unidos (equivalente às estimativas da Europa), enquanto que os do grupo de menor renda tinham um risco relativo (RR) composto de reativação derivado segundo a distribuição dos fatores de risco e do RR associado a cada fator de risco, como descrito no texto principal. Para derivar este risco composto, usou-se um modelo de Poisson:

$$\ln(Y_i) = \alpha + \beta_{\text{tobacco}} \text{P} \text{tobacco} + \beta_{\text{indoor air pollution}} \text{P} \text{indoor air pollution} + \beta_{\text{low BMI}} \text{P} \text{low BMI} + \beta_{\text{daily alcohol use}} \text{P} \text{daily alcohol use} + \beta_{\text{HIVPHIV}} \text{P} \text{HIVPHIV} + \beta_{\text{Diabetes}} \text{P} \text{Diabetes}$$

Aqui, λ_i é a incidência de TB nos estratos de renda i , β_j e p_j são o logaritmo do RR e prevalência, respectivamente, para um fator de risco indexado como j . A razão das taxas de incidência (RTI) resumo para TB na população pobre comparada à população rica é dada pela expressão $\exp(\ln(\lambda_{\text{pobres}}) - \ln(\lambda_{\text{ricos}}))$. Embora os dados usados para estimar os coeficientes eram predominantemente em termos do RR ou razão de chances (ORs), dada a duração supostamente igual da doença implícita nestas estimativas e a baixa prevalência da doença (<1%), as diferenças de converter estes a uma RTI são pequenas e dentro do erro das estimativas.

Diante destas pressuposições, as disparidades previstas na TB a partir do modelo foram muito menores que as observadas nos dados da NFHS-III. Em seguida foi examinada a magnitude das diferenças nos parâmetros requeridos para reproduzir as disparidades observadas variando-os um a um, usando o mesmo procedimento de ajuste do modelo descrito anteriormente (tabela A3). Além disso, foi avaliada uma razão de disparidades nos dois parâmetros principais (taxas de contato relativas, duração da infeciosidade) ajustando o modelo com assortatividade e RTI fixas. Com uma RTI de 1,4 e assortatividade de 0,9, um aumento de 22% na duração da

infeciosidade e taxas de contato poderia explicar as disparidades observadas.

MISCIGENAÇÃO POR AFINIDADE SELETIVA

Na miscigenação aleatória, os indivíduos entram em contato com outras pessoas dentro da própria classe de renda e de outra classe de renda na mesma taxa, que é proporcional ao tamanho da classe e a taxa de contato em cada classe. Em contraste, na miscigenação por afinidade seletiva, ocorre uma maior proporção de contatos normalizados dentro da mesma classe de renda.

O grau de assortatividade é guiado por um parâmetro Q , que representa a quantidade relativa de contatos intragrupo em comparação com o que seria através do contato aleatório (proporcional ao tamanho do grupo) (4). Q é definido como:

$$\frac{Q}{M-1} = \sum^2 i = 1W_1 - 1$$

onde ω_r é definido do seguinte modo:

$$R_0 = \left(\frac{\beta}{\mu + \omega} \right) \left(p + \left(\frac{1-p}{\mu+r} \right)^r \right) \left(1 + \left[\frac{\delta}{Y + \mu_T} \right] \left[\frac{\omega}{\omega + \mu_T} \right] \left[\frac{\epsilon}{\epsilon + \mu} \right] \right)$$

Portanto, Q varia entre -1 (ausência de afinidade seletiva) e 1 (plena afinidade seletiva).

NÚMERO REPRODUTIVO

O número reprodutivo para a versão não estruturada deste modelo de TB pode ser expresso como o número de infecções secundárias geradas antes de morrer ou de iniciar o tratamento e a probabilidade de que estas infecções resultarão em TB ativa por progressão rápida, reativação e recaída, segundo Blower et al. (1).

TABELA A3. Razão (menor renda/menor renda) dos valores ajustados de duração da TB não diagnosticada, a progressão da TB ou taxa de reativação e taxa de contato relativo que reproduziram as disparidades observadas na TB quando variaram individualmente, segundo o nível de assortatividade; níveis mais altos de miscigenação por afinidade seletiva requerem diferenças menores nos parâmetros epidemiológicos para gerar disparidades na prevalência da Tuberculose

Assortatividade	Razão dos valores ajustados (menor renda/menor renda)		
	Taxa de progressão à TB ativa ^a	Duração da TB ativa ^a	Taxa de contato relativa
0	2,21	3,23	2,81
0,5	1,97	2,04	2,20
0,9	1,80	1,56	1,73

^a TB: tuberculose.

$$R_0 = \left(\frac{\beta}{\mu u + \delta} \right) \left(p + \left(\frac{1-p}{\mu+r} \right)^r \right) \left(1 + \left[\frac{\delta}{\delta + \mu_r} \right] \left[\frac{\omega}{\omega + \mu_r} \right] \left[\frac{\varepsilon}{\varepsilon + \mu} \right] \right)$$

Cada grupo de renda tem dois componentes no número reprodutivo, que correspondem ao contato com o próprio grupo e com o outro grupo. Por exemplo, o número reprodutivo do grupo de menor renda (R_0^p) é composto pelo número reprodutivo por contatar outros do grupo de menor renda (R_0^{pp}) e o número

reprodutivo por contatar outros do grupo de maior renda (R_0^{wp}). As taxas de contato, taxas de diagnóstico e taxas de progressão específicas por estratos são substituídas na equação de R_0 apresentada acima. O R_0 para a população é o raio espectral, ou o *eigenvalue* dominante, da matriz dos números reprodutivos componentes. Com o aumento das disparidades nos parâmetros da história natural aumentam, a variância de R_0 aumenta. Por sua vez o número reprodutivo aumenta com o aumento da variância e assortatividade (figura 3). As disparidades na história natural ou riscos de transmissão tornam a TB mais difícil de controlar, um efeito que é amplificado com a miscigenação por afinidade seletiva.