

Modelagem das epidemias combinadas de tuberculose e HIV em uma favela na África do Sul

J. Math. Biol. 57 (2008) 557 – 593
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01358623>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement, Bondy, França
nicolas.bacaer@ird.fr

Rachid Ouifki, Carel Pretorius

SACEMA, Centro de Excelência em Modelagem e Análise Epidemiológica DST / NRF
Universidade de Stellenbosch, África do Sul

Robin Wood

Desmond Tutu HIV Center, Instituto de Doenças Infecciosas e Medicina Molecular
Universidade da Cidade do Cabo, África do Sul

Brian Williams

Departamento da OMS Stop TB, Genebra, Suíça

resumo

Um modelo matemático simples, com seis compartimentos, é apresentado para a interação entre as epidemias de HIV e tuberculose. Com dados de uma favela perto da Cidade do Cabo, na África do Sul, onde a prevalência do HIV excede 20% e onde a taxa de notificação anual de TB é próxima de 2000 por 100.000, os parâmetros do modelo são estimados. Estamos estudando como várias medidas preventivas podem mudar o curso dessas epidemias. A promoção do preservativo, o aumento da detecção da tuberculose e a profilaxia da TB têm claramente um efeito positivo. O impacto dos anti-retrovirais na incidência do HIV não é claro e depende de sua capacidade de reduzir a transmissão sexual. Esses anti-retrovirais reduziram bastante a taxa de notificação de TB.

1. Introdução

Na África do Sul, 5,5 milhões de pessoas vivem com HIV, ou 12% da população total (UNAIDS, 2006, p. 455). Cerca de 270.000 casos de tuberculose ativa são relatados a cada ano (OMS, 2007, p. 137). Cerca de 60% dos adultos com tuberculose ativa estão infectados pelo HIV; de fato, a co-infecção com HIV e *Mycobacterium tuberculosis* (abreviada como *M. tuberculosis*) aumenta consideravelmente a probabilidade de progredir da tuberculose latente para a tuberculose ativa.

(Lawn et al., 2006a; Wood et al., 2007) estudaram essas epidemias em detalhes em uma favela perto da Cidade do Cabo. A Tabela 1 mostra as estimativas da taxa de notificação de tuberculose, calculadas a partir do número anual de notificações e de dois censos populacionais realizados em 1996 e 2004, assumindo uma evolução linear da população entre esses dois anos. A tabela também mostra a prevalência do HIV, estimada com dados de uma clínica pré-natal.

Tabela 1. Notificações de tuberculose por 100.000 pessoas por ano; Prevalência de HIV (%). Dados de (Lawn et al., 2006a, Tabela 1).

ano	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
tuberculose	580	653	913	897	982	1410	1366	1472	1468
HIV	6,3	8,9	11,6	14,2	16,5	18,4	19,9	21,1	21,9

Em 2005, houve 259 casos de TB ativos relatados entre adultos (≥ 15 anos de idade) (Wood et al., 2007); 66% dos testados para o HIV eram HIV positivos. A população adulta foi estimada em 10400 e a população total em 13000. Portanto, a taxa de notificação de tuberculose na população foi $259/13000 \approx 1992$ por 100.000 habitantes por ano. Além disso, em uma amostra da população composta por 762 adultos, 12 pessoas não diagnosticaram tuberculose ativa (3 soronegativas e 9 soropositivas). Cerca de 23% (174/762) das pessoas da amostra eram HIV positivas. Mais de 80% dos casos de tuberculose com esfregaço positivo que receberam tratamento foram curados.

Existem muitos estudos na literatura médica focando aspectos particulares das epidemias combinadas de HIV e tuberculose nesta favela ou em outras próximas à Cidade do Cabo (Badri et al., 2002; Lawn et al., 2005a, 2006a e 2006b; Lawn e Wood, 2006a, 2006b e 2007; Wood et al., 2007). Aqui construímos um modelo matemático que integra dados sobre tuberculose e HIV para entender melhor essas epidemias. Mantemos o modelo mais simples, consistente com os dados disponíveis; o modelo não está estruturado por idade. O objetivo principal é estudar o impacto de várias medidas de prevenção. Dados os níveis extremamente altos de HIV e TB neste contexto, é essencial saber quais medidas são mais eficazes. Um projeto importante para controlar o HIV e a tuberculose nesta favela está sendo preparado. O modelo pode ajudar a planejar intervenções. Além disso, o modelo e suas previsões podem servir como uma estrutura para avaliar o sucesso ou fracasso das intervenções.

A Seção 2 revisa os modelos matemáticos que combinam HIV e tuberculose. A Seção 3 apresenta nosso modelo, que tentamos manter o mais simples possível. A seção 4 analisa algumas propriedades matemáticas desse modelo. A seção 5 revisa os valores dos parâmetros encontrados na literatura médica. A Seção 6 estima vários parâmetros usando dados da favela sul-africana. A Seção 7 propõe um diagrama de bifurcação que mostra qualitativa e quantitativamente como os estados de equilíbrio do modelo dependem de certos valores dos parâmetros. Essa abordagem é necessária porque alguns parâmetros são conhecidos apenas aproximadamente. A Seção 8 examina como várias intervenções podem afetar as epidemias de HIV e TB. Estudamos em particular a dinâmica transitória, pois a convergência para um estado de equilíbrio leva várias décadas. A principal questão é o impacto dos anti-retrovirais na taxa de notificação da TB; A resposta não é evidente. De fato, as pessoas co-infectadas com anti-retrovirais têm um risco 80% reduzido de desenvolver tuberculose ativa, mas sua expectativa de vida também é maior. Como o risco de desenvolver tuberculose ativa ainda é várias vezes maior do que o das pessoas soronegativas, isso pode aumentar a transmissão da tuberculose. Nossos resultados numéricos sugerem o contrário: os anti-retrovirais podem diminuir consideravelmente a taxa de notificação da tuberculose, mesmo se a prevalência do HIV for aumentada.

2. Revisão de modelos epidêmicos com HIV e tuberculose

A tabela 2 revisa os modelos epidêmicos com HIV e tuberculose. Os estudos são essencialmente de dois tipos: simulações em computador do comportamento transitório de modelos realistas, porém complexos, ou estudos matemáticos de estados de equilíbrio e sua estabilidade em modelos mais simples e menos realistas. Esses modelos focavam a situação na África subsaariana, nos Estados Unidos, na Rússia, na Índia e nas prisões brasileiras. Alguns modelos tentaram apresentar uma

visão geral considerando todas as cinco regiões da OMS. Outros modelos não se relacionavam com uma região específica. Os modelos combinam i classes para HIV e j classes para tuberculose. Portanto, espera-se que o modelo tenha $i \times j$ compartimentos. Alguns modelos agregaram vários compartimentos, enquanto outros adicionaram mais compartimentos para levar em conta intervenções específicas. É por isso que a tabela 2 indica o número de compartimentos na forma $i \times j \pm k$. Alguns modelos assumem a forma de um sistema de equações diferenciais. A maioria dos outros usa equações de diferença em tempo discreto. Por fim, mencionamos o trabalho em andamento de Lungu (2007). Vários outros modelos estudaram genericamente duas doenças que infectam a mesma população; mas eles não tinham um compartimento separado para pessoas co-infectadas (Moghadas e Gumel, 2003) ou não incluíam um período de latência (Blyuss et al., 2005), que é uma característica importante da tuberculose.

Tabela 2. Revisão cronológica dos modelos com HIV e tuberculose.

(Bermejo et al., 1992)	Modelo estático para a África Subsaariana com $2 \times 2 - 2 = 2$ compartimentos. Relação afim entre a incidência de tuberculose e a prevalência do HIV.
(Schulzer et al., 1992)	Simulação de mais de 20 anos para a África Subsaariana. Detalhes em (Schulzer et al., 1994). Impacto de um suposto aumento da prevalência do HIV na incidência de tuberculose.
(Heymann, 1993)	Simulação acima de 10 anos para Uganda com $2 \times 4 = 8$ compartimentos. Profilaxia contra tuberculose mais eficaz que tratamento.
(Massad et al., 1993)	Análise matemática de 16 equações diferenciais. Estudo numérico da estabilidade dos equilíbrios.
(Schulzer et al., 1994)	Simulação há mais de 20 anos para a África Subsaariana e o Canadá. Estrutura etária e tempo desde a infecção pelo HIV ou <i>M. tuberculosis</i> . Impacto de um suposto aumento da prevalência do HIV na incidência de tuberculose.
(Brewer et al., 1996)	Simulação acima de 10 anos para os Estados Unidos com $3 \times 5 - 2 = 13$ compartimentos, 3 faixas etárias e tuberculose resistente. Combine a prevenção contra a tuberculose e o tratamento necessário para alcançar os objetivos atuais.
(West e Thompson, 1997)	Simulação há mais de 25 anos nos Estados Unidos com 30 equações diferenciais, incluindo homossexuais, usuários de drogas e imigração. Mais dados são necessários sobre a soropositividade dos casos de tuberculose.
(Dye et al., 1998)	Simulação há mais de 22 anos para o mundo inteiro com estrutura etária. Mais detalhes disponíveis no site da revista. Impacto da estratégia de tuberculose da OMS nas mortes.
(Murray e Salomon, 1998)	Simulação ao longo de 32 anos para o mundo inteiro com $2 \times 19 = 38$ equações diferenciais. Tamanho estimado do problema com tuberculose.
(Debanne et al., 2000)	Simulação de mais de 30 anos para os Estados Unidos. Estrutura por idade, sexo, etnia e região. 14 compartimentos para tuberculose.
(Porco et al., 2001)	Simulação estocástica de 2 anos para os Estados Unidos com $5 \times 6 = 30$ compartimentos. Tamanho das epidemias de tuberculose muito sensíveis à taxa de tratamento.
(Raimundo et al., 2002)	Análise matemática para o Brasil de $3 \times 3 - 1 = 8$ equações diferenciais. Diagrama de bifurcação dos equilíbrios. A transmissão da tuberculose ocorre na prisão.
(Currie et al., 2003)	Simulação de mais de 20 anos para o Quênia, Uganda e África do Sul com $3 \times 6 = 18$ compartimentos. Aumentar a detecção e o tratamento da tuberculose de forma mais eficaz do que outras intervenções.
(Raimundo et al., 2003)	Análise matemática para o Brasil de $3 \times 3 - 2 = 7$ equações diferenciais. Estabilidade dos estados de equilíbrio.
(Schinazi, 2003)	Análise matemática de três equações diferenciais e de um modelo estocástico especializado para o Sudeste Asiático. O HIV não pôde invadir pessoas com muita tuberculose.
(Guwatudde et al., 2004)	Simulação acima de 20 anos para Uganda com $2 \times 5 + 1 = 11$ equações diferenciais. Prevalência constante de HIV, vacinação BCG. A profilaxia da TB para pessoas HIV positivas teria pouco impacto.
(Atun et al., 2005)	Simulação de mais de 20 anos para a Rússia com $3 \times 18 = 54$ compartimentos. Impacto da taxa de cura da TB resistente no número de mortes.
(Williams et al., 2005)	Simulação há mais de 40 anos para a Índia. Detalhes não disponíveis. Seriam necessários anti-retrovirais para cumprir as metas de desenvolvimento do milênio para a tuberculose.
(Currie et al., 2005)	Simulação de mais de 20 anos para o Quênia com $2 \times 6 = 12$ compartimentos. Melhorar a detecção e o tratamento da tuberculose mais eficazes que os anti-retrovirais.
(Naresh e Tripathi, 2005)	Análise matemática de 4 equações diferenciais. Estabilidade dos estados de equilíbrio.
(Cohen et al., 2006)	Simulação acima de 30 anos para a África Subsaariana de $2 \times 22 + 1 = 45$ equações diferenciais. A profilaxia acelera o surgimento de tuberculose resistente.
(Dowdy et al., 2006)	Simulação até o equilíbrio para a África do Sul com $3 \times 8 = 24$ compartimentos. Impacto de melhores técnicas de diagnóstico em comparação com outras intervenções em TB.
(Hughes et al., 2006)	Simulação estocástica de 70 anos para o Zimbábue com $3 \times 6 = 18$ compartimentos. 10.000 pessoas em casas. Trabalho em progresso.
(Atun et al., 2007)	Simulação acima de 10 anos para a Rússia com $3 \times 18 = 54$ compartimentos, como em (Atun et al., 2005). Alto nível de anti-retrovirais necessários com TB resistente.
(Sharomi et al., 2008)	Análise matemática de $4 \times 4 - 1 = 15$ equações diferenciais com reinfeção. Estabilidade dos estados de equilíbrio. Bifurcação subcrítica para tuberculose.

Todos esses modelos contêm muitos parâmetros desconhecidos, mas são baseados em poucos dados. Por exemplo, parece que (Currie et al., 2003; Currie et al., 2005; Hughes et al., 2006; Raimundo et al., 2003; West e Thompson, 1997) são os únicos que ajustam seus parâmetros aos parâmetros prevalência de HIV ou AIDS e notificações de tuberculose. Para a favela sul-africana de nosso estudo, temos duas informações adicionais: a porcentagem de pessoas HIV-positivas entre os casos de TB notificados e a prevalência de TB em uma data. Essas duas restrições adicionais devem tornar nossas estimativas para os parâmetros mais robustas. Além disso, a favela é certamente mais homogênea que países inteiros (Estados Unidos em (West e Thompson, 1997), Quênia em (Currie et al., 2003; Currie et al., 2005), Zimbábue em (Hughes et al., 2006)) e menos excepcional que uma prisão feminina (Raimundo et al., 2003). Além disso, focamos em um dos modelos mais simples, com um mínimo de compartimentos e parâmetros. Mesmo assim, nosso modelo contém 22 parâmetros.

3. O modelo

Os compartimentos do nosso modelo combinam dois estados para HIV (soronegativo e soropositivo) com três estados para tuberculose (tuberculose saudável, latente e tuberculose ativa), como em (Moghadas e Gumel, 2002; Moghadas e Alexander, 2004; Singer e Kirschner 2004). A tabela 3 mostra os seis compartimentos. O índice 1 é para pessoas soronegativas e o índice 2 é para pessoas soropositivas. Pessoas em compartimentos E_1 , E_2 , I_1 e I_2 são aqueles infectados com *M. tuberculosis*.

Tabela 3. Os seis compartimentos do modelo e algumas anotações.

S_1	Pessoas seronegativas não infectadas com <i>M. tuberculosis</i>
S_2	Pessoas HIV positivas não infectadas com <i>M. tuberculosis</i>
E_1	Pessoas HIV negativas com tuberculose latente
E_2	Pessoas HIV positivas com tuberculose latente
I_1	Pessoas HIV negativas com TB ativa
I_2	Pessoas HIV positivas com tuberculose ativa
P	população total: $P = S_1 + E_1 + I_1 + S_2 + E_2 + I_2$
H	Prevalência de HIV: $H = (S_2 + E_2 + I_2)/P$

A tabela 4 mostra os parâmetros do modelo. Os parâmetros fisiológicos são praticamente os mesmos em todo o mundo ou pelo menos para as pessoas que vivem na África Subsaariana: estas são as mortalidades μ_1 e μ_2 , parâmetros para tuberculose p_1 , p_2 , q_1 , q_2 , a_1 , a_2 , m_1 e m_2 . Pelo contrário, os parâmetros “sociais” dependem da região do estudo, em particular

- densidade populacional e condições de vida (taxa de transmissão k_1 e k_2),
- acesso a hospitais (taxa de detecção γ_1 e γ_2),
- a qualidade do tratamento (ε_1 e ε_2),
- hábitos sexuais locais e cofatores para transmissão do HIV, como outras doenças sexualmente transmissíveis e circuncisão (d),
- a velocidade com que as informações sobre o HIV se espalham (λ)
- a história da epidemia (t_0)

Estimativas para a maioria dos parâmetros fisiológicos podem ser encontradas na literatura médica. Todos os parâmetros sociais devem ser estimados a partir de dados locais.

Tabela 4. Os 22 parâmetros do modelo e algumas anotações (índice 1 para HIV negativo, 2 para HIV positivo).

B	nascimentos
μ_1, μ_2	mortalidade sem tuberculose ativa
k_1, k_2	taxa máxima de transmissão da TB
p_1, p_2	proporção de novas infecções com rápida progressão para tuberculose ativa
q_1, q_2	proporção de re-infecções com progressão rápida
a_1, a_2	taxa de progressão da TB latente para a TB ativa
β_1, β_2	taxa de cura da TB ativa sem tratamento
γ_1, γ_2	taxa de detecção de casos de tuberculose ativa
$\varepsilon_1, \varepsilon_2$	probabilidade de sucesso do tratamento para casos de TB detectados
m_1, m_2	mortalidade com tuberculose ativa
d	taxa máxima de transmissão do HIV
λ	parâmetro que representa mudanças no comportamento
t_0	data de introdução do HIV
p'_1, p'_2	proporção com progressão lenta para tuberculose: $p'_1 = 1 - p_1, p'_2 = 1 - p_2$
b_1, b_2	taxa de cura da tuberculose: $b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \varepsilon_1, b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \varepsilon_2$
$f(H)$	taxa reduzida de transmissão do HIV: $f(H) = d e^{-\lambda H}$

As equações do nosso modelo são

$$\frac{dS_1}{dt} = B - S_1 (k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - \mu_1 S_1 - f(H) H S_1, \quad (1)$$

$$\frac{dE_1}{dt} = (p'_1 S_1 - q_1 E_1)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1 - f(H) H E_1, \quad (2)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = (p_1 S_1 + q_1 E_1)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1 - f(H) H I_1, \quad (3)$$

para pessoas seronegativas e

$$\frac{dS_2}{dt} = -S_2 (k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - \mu_2 S_2 + f(H) H S_1, \quad (4)$$

$$\frac{dE_2}{dt} = (p'_2 S_2 - q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (a_2 + \mu_2) E_2 + b_2 I_2 + f(H) H E_1, \quad (5)$$

$$\frac{dI_2}{dt} = (p_2 S_2 + q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (b_2 + m_2) I_2 + a_2 E_2 + f(H) H I_1, \quad (6)$$

para pessoas com HIV. A Figura 1 mostra os fluxos entre os diferentes compartimentos.

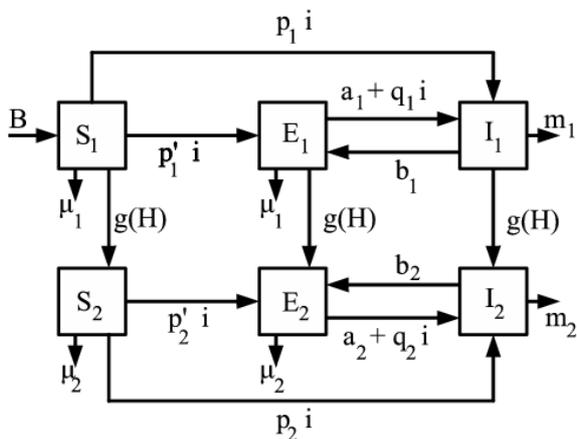


Figura 1. Fluxo entre os compartimentos do modelo. Aqui, $i = (k_1 I_1 + k_2 I_2) / P$ e $g(H) = f(H) H$.

A Tabela 5 mostra a correspondência que usamos entre o vocabulário médico e nosso modelo. A taxa de notificação de TB é a taxa na qual as pessoas nos compartimentos ativos de TB são detectadas. Apenas uma fração ε_1 ou ε_2 destes retornam aos compartimentos latentes de TB. A incidência de tuberculose é a taxa na qual as pessoas entram nos compartimentos ativos de TB divididos pela população total, geralmente dada "por 100.000 pessoas por ano". A taxa de infecção por *M. tuberculosis*, que é o análogo contínuo do risco anual de infecção, é a taxa pela qual as pessoas nos compartimentos sem tuberculose entram nos compartimentos da tuberculose latente ou ativa. A prevalência de *M. tuberculosis* é a proporção da população total nos compartimentos com tuberculose latente ou ativa. A prevalência de tuberculose é a proporção da população total nos compartimentos com tuberculose ativa. Isso inclui tuberculose ativa, se não foi diagnosticada ou foi detectada, mas tratada sem sucesso.

O termo "quociente de Styblo" é utilizado para o quociente entre a incidência de tuberculose e a taxa de infecção por *M. tuberculosis*, multiplicado por 1000. Na literatura médica, esse quociente é geralmente restrito a notificações de tuberculose com esfregaço positivo (aproximadamente metade de todas as notificações), com um valor assumido como constante e igual a 50 para populações HIV negativas. Em outras palavras, uma taxa de infecção de 1% ao ano corresponde a uma taxa de incidência de 50 casos de tuberculose com baciloscopia por 100.000 por ano, ou aproximadamente 100 casos de tuberculose com baciloscopia ou negativos por 100.000 por ano. Essa suposição é chamada de "regra de Styblo" (Borgdorff, 2002). No entanto, como será visto na Tabela 7, o quociente Styblo não pode mais ser considerado o mesmo em regiões com alta prevalência de HIV. Essa observação põe em dúvida o método usado por (Schulzer et al., 1992).

A reativação endógena é a contribuição para a incidência de tuberculose proveniente dos compartimentos latentes de tuberculose com taxas constantes a_1 ou a_2 . Reinfecção exógena é a contribuição que vem dos compartimentos da tuberculose latente com uma taxa que depende do número de casos de tuberculose ativa. Tuberculose primária é a contribuição que vem diretamente dos compartimentos sem tuberculose.

Tabela 5. Correspondência entre o vocabulário médico e o modelo.

taxa de notificação	$(\gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2) / P$
taxa de infecção	$(k_1 I_1 + k_2 I_2) / P$
incidência total	$T = a_1 E_1 + a_2 E_2 + (p_1 S_1 + p_2 S_2 + q_1 E_1 + q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)$
taxa de incidência	T / P
prevalência de <i>M. tuberculosis</i>	$(E_1 + I_1 + E_2 + I_2) / P$
prevalência de tuberculose	$(I_1 + I_2) / P$
quociente de Styblo	$1000 \times (\text{taxa de incidência}) / (\text{taxa de infecção})$
% de reativação endógena	$(a_1 E_1 + a_2 E_2) / T$
% de reinfecção exógena	$(q_1 E_1 + q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2) / T$
% de tuberculose primária	$(p_1 S_1 + p_2 S_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2) / T$

Há vários pontos importantes a serem observados:

- Supõe-se que uma pessoa HIV positiva seja inicialmente introduzida em uma população livre de HIV estacionária onde a tuberculose é endêmica. Optamos por colocar essa primeira pessoa com HIV no compartimento S_2 . As fórmulas para S_1 , E_1 e I_1 no equilíbrio endêmico da tuberculose pode ser encontrado na seção 4.1.
- Idade e sexo não são levados em consideração. Em particular, o modelo não pode distinguir entre as diferentes rotas de transmissão do HIV, como transmissão sexual e transmissão de mãe para filho. Não há distinção entre tuberculose pulmonar e extra-pulmonar, com esfregaço positivo (infectioso) e negativo (não infectioso), de modo a minimizar o número de compartimentos.
- A TB resistente ainda é bastante limitada na favela sul-africana de nosso estudo. A eficácia do BCG não é clara. Não incluímos esses aspectos em nosso modelo.
- Na equação (1), presume-se que os nascimentos sejam constantes, independentemente do número de pessoas que morrem de AIDS ou tuberculose. Assim, nosso modelo considera a evolução das coortes de tamanho fixadas no nascimento. Não é muito irracional se você usar apenas dados
 - Prevalência do HIV, ou seja, a porcentagem da população que vive com o HIV (não o número total de pessoas infectadas),
 - sobre a taxa de notificação de tuberculose por 100.000 pessoas por ano (e não o número total de casos notificados por ano).
 Se fosse assumido que as mortes foram substituídas por novos imigrantes, sua condição de TB e HIV teria que ser especificada. É difícil ter informações sobre esse assunto. Se, por outro lado, assumimos que os nascimentos eram proporcionais à população, não poderíamos mais estudar os equilíbrios. A demografia da favela é realmente bastante complexa. A população cresceu consideravelmente na última década. A pirâmide etária tem um viés com mais jovens adultos e menos crianças e idosos. Também existem entradas e saídas na população.
- Nas equações (1) e (4), a "forma padrão" foi escolhida para infecção e reinfecção por tuberculose (Feng et al., 2000; Sharomi et al., 2008; Singer e Kirschner, 2004). Não escolhemos a "lei da ação de massa" usada por exemplo em (Gomes et al., 2004; Moghadas e Gumel, 2002; Moghadas e Alexander, 2004). Com nascimentos constantes, a população total diminui à medida que a epidemia de HIV se desenvolve. Se a "lei da ação em massa" fosse usada para a transmissão da tuberculose, a taxa de transmissão diminuiria e isso retardaria artificialmente a epidemia de tuberculose.
- Nas equações (1) - (3), também escolhemos a "forma padrão" para a transmissão do HIV, como por exemplo (Sharomi et al., 2008). É a forma mais utilizada para doenças sexualmente transmissíveis. Como em (Williams et al., 2006), mas diferente de (Sharomi et al., 2008), supõe-se que a taxa de transmissão seja uma função exponencialmente decrescente da prevalência do HIV. Isso inclui mudanças comportamentais à medida que o conhecimento sobre o HIV se espalha pela população. (Williams et al., 2006, suplemento) mostrou que essa função especial fornece um bom ajuste aos dados de infecção por HIV em outra pesquisa na África do Sul.
- Todos os outros termos são lineares. Na realidade, a taxa de progressão para tuberculose ativa é uma função do tempo desde a infecção: a taxa é alta durante os primeiros dois anos e baixa para o resto da vida (Vynnycky e Fine, 1997). Obviamente, é possível colocar isso em equações (Feng et al., 2001). Mas, para manter o número de parâmetros do modelo o menor possível, presume-se que uma certa fração dos recém-infectados desenvolva tuberculose ativa

imediatamente, enquanto o restante entra no estado latente com uma taxa constante de progressão para tuberculose ativa, como em (Gomes et al., 2004; Moghadas e Gumel, 2002; Moghadas e Alexander, 2004; Porco e Blower, 1998; Singer e Kirschner, 2004). Da mesma forma, assume-se que uma certa fração de reinfeições imediatamente leva à tuberculose ativa como em (Feng et al., 2000; Gomes et al., 2004; Moghadas e Gumel, 2002; Moghadas e Alexander, 2004; Singer e Kirschner, 2004). As outras reinfeições estão "perdidas", pois as pessoas já estão com tuberculose latente.

- Observe como as equações modelam pessoas cujo tratamento falhou. Eles são contados na taxa de notificação e induzem menores taxas de cura entre os casos de tuberculose ativa. Mas eles não são colocados em um compartimento separado.

4. Análise matemática

O estado de equilíbrio sem tuberculose e sem HIV é dado por $S_1^0 = B/\mu_1$ e $E_1 = I_1 = S_2 = E_2 = I_2 = 0$.

4.1 Tuberculose sozinha

Contexto. O modelo com tuberculose, mas sem HIV, possui apenas três compartimentos (S_1, E_1, I_1). As equações são (1) - (3) com $I_2 = 0, H = 0$ e $P = S_1 + E_1 + I_1$

$$\frac{dS_1}{dt} = B - k_1 S_1 I_1 / P - \mu_1 S_1, \quad (7)$$

$$\frac{dE_1}{dt} = (p_1' S_1 - q_1 E_1) k_1 I_1 / P - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1, \quad (8)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = (p_1 S_1 + q_1 E_1) k_1 I_1 / P - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1. \quad (9)$$

Essas equações são, exceto as notações, as mesmas de (Singer e Kirschner, 2004, §3). (Feng et al., 2000) estuda um modelo com quatro compartimentos (mais um compartimento para pessoas curadas) e com reinfeção, mas sem progressão primária. Veja também a revisão de (Castillo-Chavez e Song, 2004, §4.5). (Lipsitch e Murray, 2003) comentaram o modelo de (Feng et al., 2000). (Singer e Kirschner, 2004) tentaram mostrar para um modelo que compreende as três rotas que levam à tuberculose (progressão primária, reativação e reinfeção) que uma bifurcação subcrítica ocorre se o parâmetro de reinfeção for grande o suficiente, como (Feng et al., 2000) observaram isso. Mas esse parâmetro é muito grande para ser realista, como (Lipsitch e Murray, 2003) observou.

Em nossa opinião, existem dois pontos fracos na análise de (Singer e Kirschner, 2004, §3). O primeiro ponto é que, de acordo com a idéia de (Lipsitch e Murray, 2003), os parâmetros realistas devem verificar a desigualdade $q_1 \leq p_1$, uma vez que a tuberculose latente protege contra a rápida progressão para tuberculose ativa em caso de reinfeção (Vynnycky e Fine, 1997). Essa desigualdade não aparece em (Singer e Kirschner, 2004). O segundo ponto fraco é que o limiar dado por (Singer e Kirschner, 2004, equação (7)) é estimado usando uma amostra de hipercubo latino dos parâmetros. Com esse método, a conclusão é provável, mas não certa, e pode depender da escolha dos parâmetros. Mostraremos abaixo que a bifurcação subcrítica ocorre quando q_1 está acima de um limite q_1^* , que é sempre maior que p_1 . Isso mostra que a bifurcação subcrítica não ocorre para valores realistas dos parâmetros. Por fim, (Singer e Kirschner, 2004) não apresentaram os detalhes da análise dos estados de equilíbrio, apresentando apenas as conclusões. Para o nosso estudo, precisamos da fórmula do equilíbrio endêmico apenas com tuberculose, pois ela serve como condição inicial para o modelo completo com tuberculose e HIV.

Também devemos mencionar aqui os trabalhos (Moghadas e Gumel, 2002; Moghadas e Alexander, 2004) em um modelo semelhante a (7) - (9), mas com uma lei de ação em massa em vez da forma padrão. Seu modelo também pressupõe implicitamente que as pessoas que se recuperaram da TB estão protegidas pelo resto de suas vidas (elas não retornam à latência), uma suposição um tanto irrealista. Formalmente, isso corresponde ao caso $b_1 = 0$ no nosso modelo. Apesar das observações de (Lipsitch e Murray, 2003), (Moghadas e Alexander, 2004) afirma que a bifurcação subcrítica pode ocorrer para valores realistas dos parâmetros. Observe, no entanto, que os valores dos parâmetros utilizados em (Moghadas e Alexander, 2004) para k_1, p_1 e o produto $k_1 q_1$ não satisfazem a desigualdade $q_1 \leq p_1$. Esses valores, portanto, parecem irrealistas.

Recentemente, na análise de um modelo com HIV e tuberculose (Sharomi et al., 2008) estudou uma extensão do modelo de quatro compartimentos para tuberculose com reinfeção introduzido por (Feng et al., 2000). Os autores estudaram a bifurcação subcrítica que ocorre quando o quociente q_1/p_1 está acima de um certo limite. Mas esse limite pode ser maior que 1 (é difícil dizer se esse é sempre o caso, porque as fórmulas para os modelos com quatro compartimentos são muito complicadas). E, de fato, os autores escolheram o quociente irrealista $q_1/p_1 = \eta_r = 3$ para ilustrar seus resultados.

Análise. Linearize o sistema (7) - (9) próximo ao estado de equilíbrio sem doença. Nós obtemos

$$\frac{dE_1}{dt} \simeq k_1 p_1' I_1 - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1, \quad \frac{dI_1}{dt} \simeq k_1 p_1 I_1 - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1.$$

Portanto, a reprodutibilidade para tuberculose, conforme definida em (Diekmann e Heesterbeek, 2000), é o raio espectral da matriz

$$\begin{pmatrix} 0 & k_1 p_1' \\ 0 & k_1 p_1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_1 + \mu_1 & -b_1 \\ -a_1 & b_1 + m_1 \end{pmatrix}^{-1},$$

que é facilmente calculado:

$$R_0^{\text{TB}} = \frac{k_1 (a_1 + p_1 \mu_1)}{a_1 m_1 + m_1 \mu_1 + \mu_1 b_1}. \quad (10)$$

Como essa fórmula não depende do parâmetro de reinfeção, é idêntica à (Murphy et al., 2003, equação (10)). É a mesma fórmula que em (Feng et al., 2000, §1) se $b_1 = 0$ e $p_1 = 0$. Uma maneira um pouco mais intuitiva de obter (10) é escrever que a reprodutibilidade é a expectativa do número de casos secundários produzidos por um caso infectado em uma população livre de doenças. Este primeiro caso transmite *M. tuberculosis* para k_1 pessoas por unidade de tempo e permanece infectado em média $1/(b_1 + m_1)$ unidades de tempo. Além disso, cada pessoa recém-infectada será imediatamente infecciosa com uma probabilidade p_1 e infeccioso somente após reativação com probabilidade $(1 - p_1) a_1 / (a_1 + \mu_1)$. Finalmente, o primeiro caso pode se tornar infeccioso novamente depois de curado (possivelmente várias vezes), com uma probabilidade que é o produto de $b_1 / (b_1 + \mu_1)$ e de $a_1 / (a_1 + \mu_1)$. A fórmula a seguir dá o mesmo resultado que (10)

$$R_0^{\text{TB}} = \frac{k_1}{b_1 + m_1} \left[p_1 + (1 - p_1) \frac{a_1}{a_1 + \mu_1} \right] \sum_{n=0}^{\infty} \left(\frac{b_1}{b_1 + m_1} \times \frac{a_1}{a_1 + \mu_1} \right)^n. \quad (11)$$

Porque a probabilidade de desenvolver TB ativa por reativação $a_1 / (a_1 + \mu_1)$ é pequeno, obtemos uma boa aproximação para reprodutibilidade substituindo a soma infinita em (11) pelo seu primeiro termo, que é igual a 1.

Vamos procurar um estado endêmico de equilíbrio para tuberculose

$$(S_1^*, E_1^*, I_1^*, 0, 0, 0)$$

no sistema (1) - (6) com $S_1^* > 0, E_1^* > 0$ e $I_1^* > 0$, isto é, um equilíbrio não trivial (S_1^*, E_1^*, I_1^*) do sistema (7) - (9). Por conveniência, definimos

$$P^* = S_1^* + E_1^* + I_1^*, \quad s_1^* = S_1^* / P^*, \quad e_1^* = E_1^* / P^*, \quad i_1^* = I_1^* / P^*. \quad (12)$$

Após cálculos trabalhosos, pode-se demonstrar de (7) - (9) que a fração de casos de tuberculose ativa i_1^* deve ser uma raiz positiva da equação quadrática

$$(i_1^*)^2 + \left[\frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1)m_1 + p_1\mu_1}{q_1 k_1} + \frac{m_1}{k_1} - 1 \right] i_1^* + \frac{a_1 m_1 + m_1 \mu_1 + \mu_1 b_1}{q_1 k_1^2} (1 - R_0^{\text{TB}}) = 0. \quad (13)$$

Além disso, temos

$$e_1^* = i_1^* \frac{k_1 - m_1 - k_1 i_1^*}{\mu_1 + k_1 i_1^*}, \quad S_1^* = \frac{B}{k_1 i_1^* + \mu_1}, \quad (14)$$

a partir do qual podemos calcular

$$s_1^* = 1 - e_1^* - i_1^*, \quad P^* = S_1^*/s_1^*, \quad E_1^* = e_1^* P^*, \quad I_1^* = i_1^* P^*. \quad (15)$$

Equações quadráticas semelhantes à equação (13) são encontradas em (Feng et al., 2000, equação (A.1)) e (Moghadas e Gumel, 2002, equação (5.3)). Nós definimos

$$k_1^* = \frac{a_1 m_1 + m_1 \mu_1 + \mu_1 b_1}{a_1 + p_1 \mu_1}. \quad (16)$$

e

$$q_1^* = \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1)m_1 + p_1\mu_1}{b_1 + (1 - p_1)m_1} \times \frac{a_1 + p_1\mu_1}{\mu_1}. \quad (17)$$

Dado (10), temos $R_0^{\text{TB}} = k_1/k_1^*$. Então nós temos $R_0^{\text{TB}} < 1$ E se $k_1 < k_1^*$ e $R_0^{\text{TB}} > 1$ E se $k_1 > k_1^*$. Vamos estudar os estados de equilíbrio de (7) - (9) no espaço de parâmetros (k_1, q_1) . No apêndice, mostramos que:

- com $q_1 < q_1^*$, o sistema (7) - (9)
 - não possui equilíbrio endêmico quando $0 < k_1 < k_1^*$,
 - tem um equilíbrio endêmico quando $k_1 > k_1^*$.
 Existe uma bifurcação transcritical quando o parâmetro k_1 aumenta de 0 a $+\infty$.
- com $q_1 > q_1^*$, há outro limite $\hat{k}_1(q_1) < k_1^*$
 - o sistema (7) - (9) não possui um estado de equilíbrio endêmico quando $0 < k_1 < \hat{k}_1(q_1)$,
 - o sistema possui dois estados de equilíbrio endêmico quando $\hat{k}_1(q_1) < k_1 < k_1^*$,
 - o sistema possui apenas um estado de equilíbrio endêmico quando $k_1 > k_1^*$.
 Existe uma bifurcação subcritical.

Observe que a primeira fração em (17) é maior que 1 e que a segunda fração é maior que p_1 . q_1^* é, portanto, sempre maior que p_1 . Mas um valor realista para q_1 é necessariamente menor que p_1 , como já mencionado. Isso mostra que a área de parâmetros com uma bifurcação subcritical é uma curiosidade matemática que não ocorre na prática. Isso confirma as observações de (Lipsitch e Murray, 2003) e a conclusão sugerida por (Singer e Kirschner, 2004). Observe que a fórmula (17) para q_1^* poderia ter sido obtido em (Singer e Kirschner, 2004) se a expressão (16) para k_1^* foram inseridos na equação (7) de (Singer e Kirschner, 2004).

4.2 HIV sozinho

Sem tuberculose, o sistema (1) - (6) torna-se

$$\frac{dS_1}{dt} = B - \mu_1 S_1 - f(H) H S_1, \quad \frac{dS_2}{dt} = -\mu_2 S_2 + f(H) H S_1 \quad (18)$$

com $H = S_2/(S_1 + S_2)$. (Hethcote e van den Driessche, 1991; Wang, 2006), entre outros, estudaram modelos epidêmicos semelhantes com uma taxa de contato que depende não linearmente do número de pessoas infectadas. (Williams et al., 2006) usaram um modelo mais complicado para transmissão do HIV com uma taxa de contato que depende não linearmente da prevalência. Primeiro, vamos linearizar a segunda equação em (18) perto do equilíbrio livre de doença $S_1 = S_1^0$ e $S_2 = 0$,

$$\frac{dS_2}{dt} \simeq -\mu_2 S_2 + f(0) S_2.$$

Portanto, a reprodutibilidade para o HIV é dada por

$$R_0^{\text{VH}} = f(0)/\mu_2.$$

É fácil verificar usando (18) que o estado de equilíbrio endêmico com o HIV, mas sem tuberculose, é dado por

$$\hat{S}_1 = \frac{B(1 - \hat{H})}{\mu_1(1 - \hat{H}) + \mu_2 \hat{H}}, \quad \hat{S}_2 = \frac{B \hat{H}}{\mu_1(1 - \hat{H}) + \mu_2 \hat{H}}.$$

$\hat{H} = \hat{S}_2/(\hat{S}_1 + \hat{S}_2)$ é a prevalência do HIV no estado estacionário. Esta é a solução para a equação

$$(1 - \hat{H}) f(\hat{H}) = \mu_2, \quad \hat{H} \in]0, 1[. \quad (19)$$

O lado esquerdo de (19) é uma função decrescente, que assume o valor $f(0) = d$ E se $\hat{H} = 0$ e o valor 0 se $\hat{H} = 1$. Portanto, a equação (19) não tem solução em $]0, 1[$ E se $R_0^{\text{VH}} < 1$ e exatamente uma solução em $]0, 1[$ E se $R_0^{\text{VH}} > 1$.

4.3 HIV e tuberculose

O estado endêmico de equilíbrio com tuberculose pode ser invadido pelo HIV. Linearize o sistema (4) - (6) próximo a este equilíbrio e use as notações de (12). Nós obtemos

$$\begin{aligned} \frac{dS_2}{dt} &\simeq -k_1 S_2 i_1^* - \mu_2 S_2 + f(0) s_1^* (S_2 + E_2 + I_2), \\ \frac{dE_2}{dt} &\simeq k_1 (p_2' S_2 - q_2 E_2) i_1^* - (a_2 + \mu_2) E_2 + b_2 I_2 + f(0) e_1^* (S_2 + E_2 + I_2), \\ \frac{dI_2}{dt} &\simeq k_1 (p_2 S_2 + q_2 E_2) i_1^* - (b_2 + m_2) I_2 + a_2 E_2 + f(0) i_1^* (S_2 + E_2 + I_2). \end{aligned}$$

Então a reprodutibilidade r_0^{VIH} para o HIV introduzido em uma população com tuberculose endêmica é o raio espectral da matriz

$$f(0) \begin{pmatrix} s_1^* & s_1^* & s_1^* \\ e_1^* & e_1^* & e_1^* \\ i_1^* & i_1^* & i_1^* \end{pmatrix} \begin{pmatrix} k_1 i_1^* + \mu_2 & 0 & 0 \\ -k_1 p_2' i_1^* & k_1 q_2 i_1^* + a_2 + \mu_2 & -b_2 \\ -k_1 p_2 i_1^* & -k_1 q_2 i_1^* - a_2 & b_2 + m_2 \end{pmatrix}^{-1}. \quad (20)$$

Esta matriz é de grau 1, portanto, seu raio espectral é igual ao seu traço. Então nós temos

$$r_0^{\text{VIH}} = f(0) (s_1^* \tau_{S_2} + e_1^* \tau_{E_2} + i_1^* \tau_{I_2}).$$

τ_{S_2} , τ_{E_2} e τ_{I_2} são expressões complexas com uma interpretação simples. Por exemplo, τ_{S_2} é a expectativa de vida de uma pessoa a partir do momento em que ela entra no compartimento S_2 (no modelo linearizado). Em particular, τ_{S_2} , τ_{E_2} e τ_{I_2} são estritamente inferiores a $1/\mu_2$ e se $m_2 > \mu_2$ (como deveria ser). Então nós temos

$$r_0^{\text{VIH}} < R_0^{\text{VIH}}.$$

Não é de surpreender que a expectativa do número de casos secundários produzidos por uma pessoa HIV-positiva "média" em uma população com tuberculose endêmica seja menor do que em uma população sem tuberculose, uma vez que a tuberculose ativa diminui a vida dessa pessoa.

Da mesma forma, o equilíbrio endêmico com o HIV pode ser invadido pela tuberculose. Linearize as equações (2) - (3) - (5) - (6) próximas $(\widehat{S}_1, 0, 0, \widehat{S}_2, 0, 0)$. Nós definimos

$$\widehat{P} = \widehat{S}_1 + \widehat{S}_2, \quad \widehat{s}_1 = \widehat{S}_1/\widehat{P} = 1 - \widehat{H}, \quad \widehat{s}_2 = \widehat{S}_2/\widehat{P} = \widehat{H}.$$

Nós obtemos

$$\begin{aligned} \frac{dE_1}{dt} &\simeq p_1' \widehat{s}_1 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1 - f(\widehat{H}) \widehat{H} E_1, \\ \frac{dI_1}{dt} &\simeq p_1 \widehat{s}_1 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1 - f(\widehat{H}) \widehat{H} I_1, \\ \frac{dE_2}{dt} &\simeq p_2' \widehat{s}_2 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (a_2 + \mu_2) E_2 + b_2 I_2 + f(\widehat{H}) \widehat{H} E_1, \\ \frac{dI_2}{dt} &\simeq p_2 \widehat{s}_2 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (b_2 + m_2) I_2 + a_2 E_2 + f(\widehat{H}) \widehat{H} I_1. \end{aligned}$$

Então a reprodutibilidade r_0^{TB} para tuberculose introduzida em uma população com HIV endêmica é o raio espectral da matriz $M N^{-1}$ com

$$M = \begin{pmatrix} 0 & p_1' k_1 \widehat{s}_1 & 0 & p_1' k_2 \widehat{s}_1 \\ 0 & p_1 k_1 \widehat{s}_1 & 0 & p_1 k_2 \widehat{s}_1 \\ 0 & p_2' k_1 \widehat{s}_2 & 0 & p_2' k_2 \widehat{s}_2 \\ 0 & p_2 k_1 \widehat{s}_2 & 0 & p_2 k_2 \widehat{s}_2 \end{pmatrix} \quad (21)$$

e

$$N = \begin{pmatrix} a_1 + \mu_1 + f(\widehat{H}) \widehat{H} & -b_1 & 0 & 0 \\ -a_1 & b_1 + m_1 + f(\widehat{H}) \widehat{H} & 0 & 0 \\ -f(\widehat{H}) \widehat{H} & 0 & a_2 + \mu_2 & -b_2 \\ 0 & -f(\widehat{H}) \widehat{H} & -a_2 & b_2 + m_2 \end{pmatrix}.$$

Parece que r_0^{TB} pode ser maior ou menor que R_0^{TB} de acordo com os valores numéricos dos parâmetros.

Suponha realisticamente que $q_1 \leq p_1$, para que não haja bifurcação subcrítica para o modelo com tuberculose, mas sem HIV. Esta análise de estabilidade linear sugere a seguinte conjectura:

- o estado de equilíbrio sem nenhuma doença é um atrator global do sistema (1) - (6) se $R_0^{\text{VIH}} < 1$ e $R_0^{\text{TB}} < 1$,
- estado estacionário com HIV endêmico é um atrator global se $R_0^{\text{VIH}} > 1$ e $r_0^{\text{TB}} < 1$,
- o estado de equilíbrio com tuberculose endêmica é um atrator global se $R_0^{\text{TB}} > 1$ e $r_0^{\text{VIH}} < 1$,
- nos outros casos, há um estado endêmico de equilíbrio com o HIV e a tuberculose, que deve ser calculado numericamente e que é um atrator global.

Porque $R_0^{\text{VIH}} > r_0^{\text{VIH}}$, o quarto caso oferece apenas duas possibilidades:

- $R_0^{\text{VIH}} > 1$, $r_0^{\text{TB}} > 1$, $R_0^{\text{TB}} > 1$ e $r_0^{\text{VIH}} > 1$. Os estados de equilíbrio somente com HIV e tuberculose existem, mas cada estado de equilíbrio é um ponto de sela.
- $R_0^{\text{VIH}} > 1$, $r_0^{\text{TB}} > 1$ e $R_0^{\text{TB}} < 1$. O estado de equilíbrio somente com o HIV existe, mas é um ponto de sela. Não há estado de equilíbrio apenas com tuberculose.

5. Valores dos parâmetros de acordo com a literatura médica

5.1 Parâmetros demográficos

Tiramos uma mortalidade natural $\mu_1 = 0,02$ por ano, como por exemplo em (Cohen et al., 2006), o que corresponde a uma expectativa de vida de 50 anos. É um pouco pessimista, mesmo em uma área onde os habitantes vivem em uma pobreza muito grande, como a favela da África do Sul do nosso estudo. A mortalidade é de 0,0064 por ano em (Heymann, 1993), 0,0081 por ano em (Guwatudde et al., 2004) e 0,0167 por ano em (Raimundo et al., 2002). Observe que as mortalidades em (Guwatudde et al., 2004; Heymann, 1993) correspondem a expectativas de vida muito altas.

Escolhemos os nascimentos B para ter uma população total em equilíbrio sem doença ($S_1 = B/\mu_1$) de 10.000, o tamanho aproximado da favela (Lawn et al., 2006a). Então $B = 200$ por ano.

5.2 Parâmetros do HIV para pessoas não infectadas com *M. tuberculosis*

Tomamos pela mortalidade de pessoas HIV positivas $\mu_2 = 0,1$ por ano como em (Cohen et al., 2006) para ter uma sobrevivência média de 10 anos. Essa mortalidade foi de 0,13 por ano em (Heymann, 1993) e em (Guwatudde et al., 2004), de acordo com um estudo em Uganda (Nunn et al., 1997). Schulzer et al. (1992) assumiram

um tempo de sobrevivência fixo de dez anos.

5.3 Parâmetros de tuberculose para pessoas seronegativas

Os parâmetros para progressão para tuberculose ativa, p_1 e a_1 . Já foi mencionado que a taxa de progressão para TB ativa é uma função decrescente do tempo desde a infecção. Usando dados da Holanda para o período 1951-1970 (Sutherland et al., 1982) estimaram que os homens têm um risco anual de 5% de desenvolver tuberculose primária durante os cinco anos após a infecção e 0,025% risco anual de reativação após cinco anos. Para as mulheres, os números foram de 6% e 0,002%. (Vynnycky e Fine, 1997) fizeram um estudo semelhante com dados da Inglaterra e do País de Gales para o período 1953-1988. Para indivíduos acima de 20 anos, a estimativa para o risco acumulado durante os primeiros cinco anos foi de 14%, com um risco de cerca de 8% no primeiro ano, 3% no segundo ano, 1% no terceiro ano. O risco de reativação a seguir foi de 0,03% ao ano. Para indivíduos com menos de 10 anos e com 15 anos, o risco acumulado nos primeiros cinco anos foi de 4% e 9%, respectivamente, enquanto o risco de reativação foi próximo de 0 e 0,015% ao ano. Observe que o risco cumulativo durante os primeiros cinco anos em (Sutherland et al., 1982) é de cerca de 25%, significativamente superior aos 14% em (Vynnycky e Fine, 1997).

Nosso modelo não inclui o tempo desde a infecção, mas supõe que uma certa fração de novas infecções desenvolva tuberculose imediatamente, enquanto o restante entra em uma fase latente em que a taxa de progressão para tuberculose ativa é constante. Supõe-se, como nas estimativas mais recentes de (Vynnycky e Fine), que $p_1 = 11\%$ (a estimativa para o risco acumulado durante os primeiros dois anos) e $a_1 = 0,03\%$ por ano.

Em vista da mortalidade natural μ_1 escolhidos anteriormente, esses valores de parâmetros correspondem a uma probabilidade de evoluir da tuberculose latente para a tuberculose ativa

$$a_1/(a_1 + \mu_1) \simeq 1,5\%,$$

e uma probabilidade total de desenvolver tuberculose ativa após infecção por *M. tuberculosis*

$$p_1 + a_1/(a_1 + \mu_1) \simeq 12,5\%.$$

Não é certo, no entanto, que estimativas de parâmetros para a progressão da tuberculose nos britânicos sejam aplicáveis aos africanos que vivem em condições muito diferentes. Precisamos de mais dados sobre este assunto.

Em comparação, a porcentagem de pessoas HIV negativas que progridem rapidamente para a TB ativa foi

- 5% em (Schulzer et al., 1992) (o primeiro ano; sem referência),
- 5% em (West e Thompson, 1997) (após um curto período de atraso de cerca de um ano; sem referência),
- 5% em (Guwatudde et al., 2004) (progressão imediata; sem referência),
- 5% ao ano em (Raimundo et al., 2002) (risco constante; sem referência),
- 7% em (Dowdy et al., 2006) (progressão imediata; de (Veening, 1968)),
- 14% em (Cohen et al., 2006) (após um curto período de atraso de cerca de um ano; de acordo com (Sutherland et al., 1982) e outras referências),
- 14% em (Hughes et al., 2006) (nos primeiros cinco anos; depois (Sutherland et al., 1982; Vynnycky e Fine, 1997) e outras referências).

A taxa de reativação foi

- 0,01% ao ano em (Cohen et al., 2006) (de (Vynnycky e Fine, 1997) e outras referências),
- 0,074% ao ano em (Guwatudde et al., 2004),
- 0,1% ao ano em (Dowdy et al., 2006)
- 0,1% ao ano em (Hughes et al., 2006) (após cinco anos de infecção, de acordo com (Vynnycky e Fine, 1997)).

(Schulzer et al., 1992) e (West e Thompson, 1997) usam modelos mais complexos que levam em consideração o tempo desde a infecção. Observe o desacordo entre os valores dos parâmetros.

Infecção e reinfeção: q_1/p_1 . (Sutherland et al., 1982) acredita que a infecção latente por *M. tuberculosis* reduz o risco de doença após reinfeção em 63% para homens HIV negativos e em 81% para mulheres HIV negativas. (Vynnycky e Fine, 1997) encontram uma redução de risco de 16% entre adolescentes HIV negativos e 41% entre adultos HIV negativos. O modelo de (Cohen et al., 2006) assume uma redução de risco de 65% para pessoas HIV-negativas, de acordo com (Sutherland et al., 1982; Vynnycky e Fine, 1997). (Dowdy et al., 2006) assume uma redução de 72% para pessoas HIV-negativas e recentemente HIV-positivas, de acordo com (Sutherland et al., 1982). Esses dois estudos seguem os resultados de (Sutherland et al., 1982) e não os mais recentes de (Vynnycky e Fine, 1997). Preferimos aqui usar uma média dos valores de (Vynnycky e Fine, 1997). Supomos que $q_1/p_1 = 0,7$. Isso corresponde a uma redução de 30% no risco para pessoas HIV negativas.

Mortalidade m_1 e a taxa de cura natural β_1 . Os dados sobre a mortalidade por tuberculose não tratada remontam à época em que não havia tratamento eficaz, no início do século XX. A probabilidade de morrer [$m_1/(m_1 + \beta_1)$] era então de cerca de 50%. Essa é a estimativa relatada em (Murray et al., 1990). (Corbett et al., 2003b, Tabela 1) estima que a doença para pessoas HIV negativas não tratadas para tuberculose [$1/(m_1 + \beta_1)$] dura aproximadamente 2 anos. Essas duas estimativas para $1/(m_1 + \beta_1)$ e $m_1/(m_1 + \beta_1)$ dar $m_1 = 0,25$ por ano e $\beta_1 = 0,25$ por ano. Estes são os valores que adotamos para o nosso modelo. Outro modelo assumiu 35% de mortalidade após um ano (Heymann, 1993, p. 407). Entre os modelos que adotaram diferentes mortalidades para casos de tuberculose não tratados, infecciosos ou não infecciosos, as mortalidades foram de 0,3 e 0,2 por ano, respectivamente (Cohen et al., 2006), ou 35% e 10. % após um ano (Dowdy et al., 2006). (Cohen et al., 2006) assumiram que a taxa na qual os casos de tuberculose não tratada HIV negativos retornam ao estágio latente [β_1] foi de 0,2 por ano. Todos esses valores não estão muito longe daqueles que escolhemos.

5.4 Parâmetros que envolvem o HIV e a tuberculose

O quociente de infectividade k_2/k_1 . Os casos de tuberculose que são HIV positivos são, em média, menos infecciosos do que aqueles que são HIV negativos, uma vez que a tuberculose extrapulmonar ocorre com mais frequência em pessoas com HIV. Os modelos geralmente dividem os compartimentos para casos ativos de TB em dois (sejam negativos ou HIV positivos), com um subcompartimento para TB infecciosa e um subcompartimento para TB não infecciosa. As percentagens de casos de TB seropositivos e negativos para o VIH que são infecciosos foram de 50% e 40% em (Schulzer et al., 1992), 57% e 50% em (Guwatudde et al., 2004), 45% e 30% em (Cohen et al., 2006). Em nosso modelo, não distinguimos casos de tuberculose infecciosa daqueles que não são. Usamos infectiosidade média k_1 para todos os casos de tuberculose soronegativa e infectiosidade moderada k_2 para todos os casos de tuberculose HIV positivos. Dada a estrutura do nosso modelo, a diferença de infectividade pode ser levada em consideração ao se escolher um valor apropriado para o quociente. k_2/k_1 . Com os valores numéricos de (Cohen et al., 2006), assume-se que $k_2/k_1 = 30/45 = 2/3$.

A taxa de progressão a_2 para TB ativa em pessoas com HIV. Tal como acontece com pessoas seronegativas, a taxa de progressão para TB ativa depende do tempo desde a infecção, mas também do estágio da infecção pelo HIV. No entanto, nosso modelo não distingue entre os estágios da infecção pelo HIV. Portanto, ficaremos satisfeitos com as estimativas que são médias em todas as etapas. Para usuários de drogas HIV positivo nos Estados Unidos (Selwyn et al., 1989 e 1992) encontraram uma taxa de progressão média entre 0,079 e 0,097 por ano. Na Cidade do Cabo (Badri et al., 2002) encontrou uma incidência média de tuberculose (incluindo reativação, rápida progressão e reinfeção) de 0,097 por ano. Mas a incidência de tuberculose atingiu 0,24 por ano entre as pessoas com HIV nos estágios 3 e 4, de acordo com o OMS (Badri et al., 2002). A seguir (Selwyn et al., 1989 e 1992), assumimos que a taxa de reativação do nosso modelo é $a_2 = 0,08$ por ano, o que também parece ser consistente com os dados de (Badri et al., 2002). (Heymann, 1993) também utilizou a estimativa de (Selwyn et al., 1989 e 1992) em seu modelo. Outros estudos usaram 0,0074 por ano (Guwatudde et al., 2004) (assumindo um aumento de dez vezes em comparação com pessoas HIV-negativas), 0,05 por ano (Raimundo et al., 2002) ou 0,17 por ano (Cohen et al., 2006) (sem referência). (Schulzer et al., 1992) usaram um modelo mais complicado que distingue se a infecção por *M. tuberculosis* ocorreu antes ou depois da infecção pelo HIV. Observe novamente o desacordo entre os valores dos parâmetros.

Infecção e reinfeção: q_2/p_2 . Existem poucos dados sobre reinfeção para pessoas HIV positivas. Na epidemia de tuberculose estudada em (Di Perri et al., 1989), nenhum dos quatro indivíduos que já tinham um teste tuberculínico positivo desenvolveu tuberculose. (Cohen et al., 2006, suplemento, Tabela 2) pressupõe uma redução de risco de 25% para pessoas HIV positivas (sem referência). (Dowdy et al., 2006) assume uma redução de 25% para pessoas com AIDS (depois (Currie et al., 2003)). Assume-se aqui como em (Cohen et al., 2006) que $q_2/p_2 = 0,75$. Mas seriam necessários mais dados para confirmação. Lembre-se de que assumimos que $q_1/p_1 = 0,7$ para pessoas seronegativas.

Mortalidade m_2 e a taxa de cura natural β_2 . Mortalidade por casos de tuberculose HIV positivos [m_2] foi de 0,325 por ano em (Guwatudde et al., 2004) (após Elliott et al., 1995) e 1,0 por ano em (Cohen et al., 2006) (depois (Nunn et al., 1997)) para tuberculose infecciosa e não infecciosa. A taxa na qual os casos de TB não tratados e HIV positivos retornam ao estágio latente [β_2] foi de 0,1 por ano em (Cohen et al., 2006). Para o nosso modelo, ainda usamos os dados de (Corbett et al., 2003b, tabela 1): a duração média da doença para casos soropositivos de tuberculose não tratada [$1/(m_2 + \beta_2)$] é de 0,5 anos. Na mesma referência, a probabilidade de morrer [$m_2/(m_2 + \beta_2)$] é de 81% para tuberculose infecciosa (35% de todos os casos) e 76% para tuberculose não infecciosa (65% de todos os casos): é usada a média ponderada, que é próxima a 80%. Essas duas estimativas para $1/(m_2 + \beta_2)$ e $m_2/(m_2 + \beta_2)$ dar $m_2 = 1,6$ por ano e $\beta_2 = 0,4$ por ano.

6. Estimativa dos outros parâmetros a partir de dados sul-africanos

Proporções de sucesso do tratamento, ε_1 e ε_2 . A proporção de tratamentos bem-sucedidos é de cerca de 80% (Wood et al., 2007). Tomamos esse valor para ε_1 e ε_2 .

Taxas de detecção γ_1 e γ_2 . (Wood et al., 2007) indica que 259 casos de tuberculose foram notificados entre adultos (idade ≥ 15) em 2005; 66% dos testados para o HIV eram HIV positivos. A população adulta naquele ano era de aproximadamente 10.400. Além disso, em uma amostra da população de 762 adultos, 12 tinham tuberculose não diagnosticada (3 HIV negativo e 9 HIV positivo). Portanto, espera-se que os seguintes relacionamentos sejam verdadeiros:

$$\gamma_1 I_1^{\text{adulte}} \simeq 34\% \times 259, \quad I_1^{\text{adulte}} \simeq 10\,400 \times 3/762, \quad (22)$$

$$\gamma_2 I_2^{\text{adulte}} \simeq 66\% \times 259, \quad I_2^{\text{adulte}} \simeq 10\,400 \times 9/762. \quad (23)$$

Isso fornece as estimativas $\gamma_1 \simeq 2,2$ por ano e $\gamma_2 \simeq 1,4$ por ano. Mas observe que, como os quocientes $3/762$ e $9/762$ são pequenos, a incerteza é grande: os intervalos de confiança binomial em 95% para os quocientes $3/762$ e $9/762$ são respectivamente [0,08% 1,15 %] e [0,54% 2,23%]. Com (22) - (23), o intervalo de confiança para γ_1 é [0,74 10,6] por ano, e para γ_2 é [0,74 3,0] por ano. (Corbett et al., 2004) sugere $\gamma_2 > \gamma_1$. Para o nosso modelo, escolhemos

- o limite inferior do intervalo de confiança para γ_1 , $\gamma_1 = 0,74$ por ano,
- o limite superior do intervalo de confiança para γ_2 , $\gamma_2 = 3,0$ por ano.

Uma motivação vem de dados recentes não publicados, que mostram que a taxa de infecção por *M. tuberculosis* aumentou apenas um pouco nos últimos anos. Em nossas simulações, descobrimos que isso só é possível se γ_2 é várias vezes maior que γ_1 . De fato, o grande aumento no número de casos de tuberculose notificados deve ser compensado por uma menor duração infecciosa para manter a taxa de infecção por *M. tuberculosis* em um nível relativamente baixo.

Com essas opções, obtemos $b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \varepsilon_1 \simeq 0,84$ por ano e $b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \varepsilon_2 \simeq 2,8$ por ano. Em comparação, os valores de b_1 e b_2 para todo o Uganda (Guwatudde et al., 2004) eram ambos 0,3 por ano. Mas a detecção de casos provavelmente não é tão boa quanto na favela sul-africana de nosso estudo.

Também observamos que as probabilidades de detectar tuberculose são

$$\frac{\gamma_1}{m_1 + \beta_1 + \gamma_1} \simeq 60\%, \quad \frac{\gamma_2}{m_2 + \beta_2 + \gamma_2} \simeq 60\%.$$

Embora a mortalidade m_2 é alta, a probabilidade de detecção de casos de tuberculose soropositiva é a mesma das pessoas seronegativas, devido ao alto valor da γ_2 usado aqui. Lembre-se de que a meta estabelecida pela OMS para a probabilidade de detecção é de 70%. A duração média da doença é de

$$\frac{1}{b_1 + m_1} \simeq 0,92, \quad \frac{1}{b_2 + m_2} \simeq 0,23$$

anos. Em comparação, (Corbett et al., 2004) estimaram a duração da doença (com esfregaço positivo) antes do diagnóstico para pessoas que trabalham em minas da África do Sul: 1,15 anos para pessoas HIV negativas, 0,17 ano para pessoas com HIV.

Taxa de transmissão de *M. tuberculosis* k_1 . A taxa média de notificação de TB na década anterior a 1995 na África do Sul, isto é, antes do aumento da prevalência do HIV, era de cerca de 200 por 100.000 por ano; ver (Williams and Maher, 2007) e (OMS, 2007, p. 184). Também é uma estimativa razoável para a favela do nosso estudo, dados os dados da Tabela 1. Em nosso modelo, a taxa de notificação de tuberculose quando não há HIV é $\gamma_1 i_1^*$. Com a equação (13) para i_1^* , podemos estimar o único parâmetro desconhecido que permanece: k_1 . Nós obtemos $k_1 = 11,4$ por ano, o que corresponde a uma taxa de notificação de 203 por 100.000 por ano. De acordo com (Murray et al., 1990), cada pessoa seronegativa com tuberculose baciloscóptica não diagnosticada infecta entre 10 e 14 pessoas por ano. Se os casos positivos para a baciloscopia representam metade de todos os casos, um caso de tuberculose soronegativa causa em média 5 a 7 infecções por ano. Esse intervalo de valores é compatível com nossa estimativa $k_1 = 11,4$ por ano para a taxa máxima de infecção em uma população completamente saudável. Se, por exemplo, $x = 60\%$ da população já está infectada com *M. tuberculosis*, um caso de tuberculose ativa infecta aproximadamente $x k_1$ pessoas saudáveis por ano.

As configurações d , λ e t_0 para o HIV. Vamos somar as três equações (1) - (3) para pessoas HIV positivas e as três equações (4) - (6) para pessoas HIV positivas. Nós definimos $X_1 = S_1 + E_1 + I_1$ e $X_2 = S_2 + E_2 + I_2$. $H = X_2/(X_1 + X_2)$ é a prevalência do HIV. Temos o sistema

$$\frac{dX_1}{dt} = B - \mu_1 X_1 - f(H) H X_1 + (\mu_1 - m_1) I_1, \quad (24)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = -\mu_2 X_2 + f(H) H X_1 + (\mu_2 - m_2) I_2. \quad (25)$$

Para obter uma primeira estimativa de d , λ e t_0 , negligenciamos os termos que contêm I_1 e I_2 porque os casos ativos de tuberculose representam apenas uma pequena proporção da população. O sistema resultante envolve apenas X_1 e X_2 , é formalmente idêntico ao sistema (18) para o HIV sem tuberculose. Vamos levar $X_1(t_0) = B/\mu_1$ e $X_2(t_0) = 1$. Obtemos um bom ajuste à prevalência de HIV apresentada na tabela 1 com $d = 0,7/\text{ano}$, $\lambda = 5,9$ e $t_0 = 1984$ para o início da epidemia de HIV. Três parâmetros são necessários e frequentemente suficientes para ajustar-se a qualquer conjunto de números crescentes que seguem aproximadamente uma curva logística, como é o caso aqui. Lembre-se de que d , λ e t_0 não pode vir de estudos sobre outras localidades ou regiões.

O parâmetro p_2 rápida progressão para tuberculose em pessoas HIV positivas. (Di Perri et al., 1989) estudaram uma epidemia de tuberculose entre pessoas HIV positivas: após o primeiro caso, oito pessoas desenvolveram tuberculose rapidamente e seis tiveram um novo teste positivo de tuberculina, sugerindo que $8/14 \simeq 57\%$ pessoas infectadas pelo HIV recém-infectadas desenvolvem TB primária. Em 1992 (Daley et al. 1992) estudaram uma epidemia semelhante e encontraram uma proporção igual a $11/15 \simeq 73\%$. Mas é possível que apenas grandes epidemias sejam estudadas e que epidemias com menos casos de tuberculose primária não sejam notadas ou não sejam um bom assunto para publicação. Um viés semelhante teria ocorrido se nossa estimativa da probabilidade de rápida progressão entre pessoas seronegativas tivesse sido baseada em relatos de epidemias como (Kline et al., 1995), o que indica $14/41 = 34\%$ tuberculose primária. Portanto, preferimos variar p_2 para ajustar os dados referentes à taxa de notificação na tabela 4. Para esse fim, o sistema (1) - (6) foi simulado a partir da condição inicial

$$S_1(t_0) = S_1^*, \quad E_1(t_0) = E_1^*, \quad I_1(t_0) = I_1^*, \quad S_2(t_0) = 1, \quad E_2(t_0) = I_2(t_0) = 0.$$

Observe nesta fase que todos os parâmetros na tabela 1 foram definidos, exceto p_2 . O ajuste dá $p_2 = 30\%$ (linha sólida na Figura 2a), quase 3 vezes o valor p_1 para pessoas seronegativas. Observe que esse valor para p_2 é ainda menor do que os obtidos pelo estudo de epidemias de tuberculose entre pessoas soropositivas (Daley et al., 1992; Di Perri, 1989). Em vista da mortalidade μ_2 de pessoas com HIV, as estimativas para a_2 e p_2 correspondem a uma probabilidade de progredir lentamente da tuberculose latente para a tuberculose ativa

$$a_2/(a_2 + \mu_2) \simeq 44\%$$

e probabilidade de desenvolver tuberculose ativa após infecção por *M. tuberculosis*

$$p_2 + a_2/(a_2 + \mu_2) \simeq 74\%.$$

Em comparação, a porcentagem de pessoas HIV positivas que progredem rapidamente (imediatamente ou dentro de um ano) para TB ativa foi de 20% em (Guwatudde et al., 2004) (sem referência), 42% em (Schulzer et al., 1992) (sem referência), 67% em (Cohen et al., 2006) (depois (Daley et al., 1992)) e 100% em (West e Thompson, 1997). Em modelos com compartimento separado para AIDS, como (Dowdy et al., 2006), o percentual foi de 7% para pessoas HIV positivas sem AIDS (o mesmo que para pessoas HIV negativas) e 56% com AIDS, segundo (Daley et al., 1992; Di Perri, 1989).

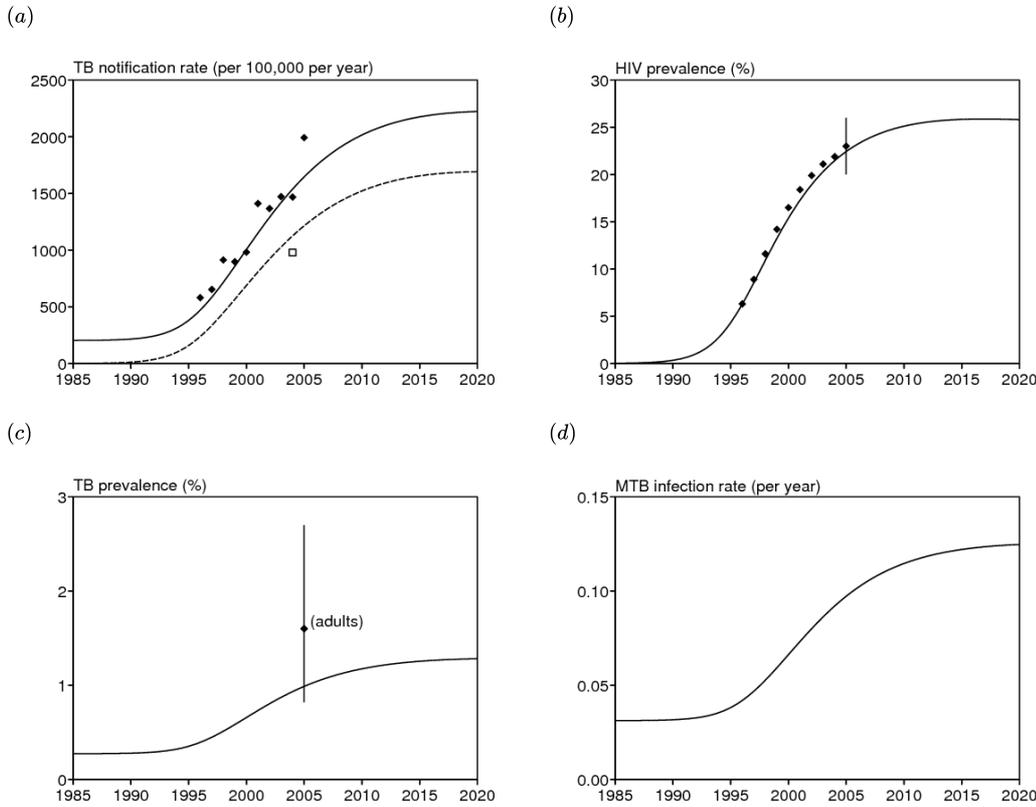


Figura 2. (a) Dados e simulação para a taxa de notificação de TB. A curva pontilhada mostra a contribuição das pessoas vivendo com HIV (apenas um ponto de dados). (b) Dados e simulação para a prevalência do HIV. (c) Simulação da prevalência de casos ativos de tuberculose. Dados com intervalo de confiança binomial de 95% correspondem à prevalência de tuberculose não diagnosticada em adultos, maior do que na população em geral. (d) Taxa de infecção por *M. tuberculosis*.

Todos os valores dos parâmetros foram fixados e são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. Valores numéricos para parâmetros do modelo.

mortalidade	μ_1	0,02/ano	(Cohen et al., 2006)	μ_2	0,1/ano	(Cohen et al., 2006)
excesso de mortalidade	m_1	0,25/ano	(Corbett et al., 2003b)	m_2	1,6/ano	(Corbett et al., 2003b)
infecções	k_1	11,4/ano	ajustamento	k_2	$k_1 \times 2/3$	(Cohen et al., 2006)
primário	p_1	11%	(Vynnycky e Fine, 1997)	p_2	30%	ajustamento
reativação	a_1	0,0003/ano	(Vynnycky e Fine, 1997)	a_2	0,08/ano	(Badri et al., 2002; Selwyn et al., 1989 e 1992)
reinfeção	q_1	$0,7 p_1$	(Vynnycky e Fine, 1997)	q_2	$0,75 p_2$	(Cohen et al., 2006)
cura	β_1	0,25/ano	(Corbett et al., 2003b)	β_2	0,4/ano	(Corbett et al., 2003b)
deteção	γ_1	0,74/ano	(Corbett et al., 2004; Wood et al., 2007)	γ_2	3,0/ano	(Corbett et al., 2004; Wood et al., 2007)
tratamento	ε_1	80%	(Wood et al., 2007)	ε_2	80%	(Wood et al., 2007)
nascimentos	B	200 / ano	(Lawn et al., 2006a)			
Contatos	d	0,7/ano	ajustamento			
prevenção	λ	5,9	ajustamento			
começar	t_0	1984	ajustamento			

A porcentagem de notificações de TB que são HIV positivas. A linha pontilhada na Figura 2a mostra a contribuição das pessoas HIV positivas para a taxa de notificação de tuberculose, produzida pela simulação do modelo completo (1) - (6) com os parâmetros da Tabela 6. A curva passa perto dos únicos dados disponível (66% das pessoas seropositivas entre os casos notificados de tuberculose em 2005 (Wood et al., 2007)). Isso sugere que nossas estimativas de parâmetros não são irracionais.

Verificação da hipótese usada para estimar os parâmetros para o HIV d , λ e t_0 . Podemos verificar se era razoável ignorar os termos, incluindo I_1 e I_2 em (24) - (25). A Figura 2b mostra de fato que a simulação do modelo completo (1) - (6) com os parâmetros na Tabela 6 sempre se ajusta bem aos dados de HIV. Observe

que os dados com um intervalo de confiança binomial de 95% na Figura 2b correspondem à prevalência de HIV de 23% (174/762) na amostra populacional tomada em 2005 (Wood et al., 2007).

Outras curvas. A Figura 2c mostra a prevalência de tuberculose não diagnosticada, calculada simulando o modelo completo (1) - (6) com os parâmetros da Tabela 6. Os dados com um intervalo de confiança binomial de 95% correspondem à prevalência de tuberculose não diagnosticada entre adultos (12/762), que deve ser maior que a de toda a população. Assim, a Figura 2c também sugere que nossas estimativas para os parâmetros não são irracionais. Por fim, também mostramos a taxa de infecção por *M. tuberculosis* (Figura 2d), na qual dados foram coletados recentemente, mas ainda não publicados. Lembre-se, no entanto, que nossas escolhas para taxas de detecção de tuberculose, γ_1 e γ_2 , foram influenciados pelo conhecimento de que a taxa de infecção não havia crescido tão rápido quanto a taxa de notificação.

7. Sensibilidade dos estados de equilíbrio em relação aos valores dos parâmetros

Com todos os parâmetros fixados ou estimados (tabela 6), observamos os resultados numéricos fornecidos pelas fórmulas matemáticas da seção 4 para os estados de equilíbrio. Primeiro de tudo, o estado de equilíbrio sem HIV e sem tuberculose é $S_1^0 = 10\,000$. Nós também recebemos

$$R_0^{TB} \simeq 1,3, \quad R_0^{VIH} \simeq 7,0, \quad r_0^{TB} \simeq 1,7, \quad r_0^{VIH} \simeq 5,8.$$

A estimativa $R_0^{TB} \simeq 1,3$ está próximo do intervalo [0,6 1,2] mencionado em (Murray et al., 1990). Com dados nacionais sobre a prevalência do HIV em clínicas pré-natais, (Williams e Gouws, 2001; Williams et al., 2006) encontraram um resultado semelhante $R_0^{VIH} \simeq 6,4 \pm 1,6$. Observe também $r_0^{TB} > R_0^{TB}$: Uma pessoa "média" recém-infectada com *M. tuberculosis* produz mais casos secundários se for introduzida em uma população sem tuberculose onde o HIV é endêmico do que se for introduzido em uma população completamente saudável. Isso ocorre porque essa pessoa "média" provavelmente é HIV positiva; portanto, a probabilidade de progredir para TB ativa e infectar outras pessoas é alta (depende dos valores numéricos de vários parâmetros, incluindo a_2 , mas não a estrutura do modelo). Finalmente, $r_0^{VIH} < R_0^{HIV}$, conforme explicado em §4.3. De certa forma, pode-se dizer que a tuberculose está retardando a epidemia de HIV.

Nas seções seguintes, estudamos a sensibilidade dos diferentes estados de equilíbrio em relação aos parâmetros mais importantes do modelo, a saber, aqueles que inserem os termos não lineares do sistema (1) - (6): as taxas de transmissão de tuberculose k_1 e k_2 , parâmetros de reinfeção q_1 e q_2 e os parâmetros d e λ para o HIV.

7.1 Visão global dos estados de equilíbrio no diagrama (k_1, d)

A Figura 3 mostra um diagrama de bifurcação dos estados de equilíbrio no espaço de parâmetros (k_1, d) usando os valores numéricos na Tabela 6, exceto é claro para k_1 e d e com uma constante quociente k_2/k_1 . O ponto preto próximo à linha 2000 para a taxa de notificação de tuberculose (por 100.000 por ano) corresponde aos valores de k_1 e d na Tabela 6. Os limites entre as quatro áreas do diagrama de bifurcação ("livre de doença", "HIV", "tuberculose" e "HIV + tuberculose") são obtidos através da resolução das quatro equações $R_0^{VIH} = 1$, $r_0^{VIH} = 1$, $R_0^{TB} = 1$ e $r_0^{TB} = 1$ em termos de k_1 e d . R_0^{VIH} não depende de k_1 e R_0^{TB} não depende de d . Então a linha $R_0^{VIH} = 1$ é horizontal e a linha $R_0^{TB} = 1$ é vertical. Linha $r_0^{VIH} = 1$ separa os domínios "tuberculose" e "HIV + tuberculose". Linha $r_0^{TB} = 1$ separa os domínios "HIV" e "HIV + tuberculose".

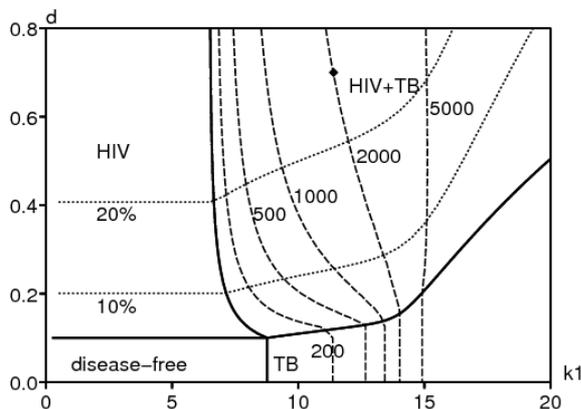


Figura 3. Diagrama de bifurcação no plano (k_1, d) e linhas de nível da taxa de notificação de TB (linhas com grandes traços, 500 significa 500 por 100.000 por ano) e prevalência de HIV (linhas pontilhadas), em estado estacionário.

Observe na Figura 3 como as linhas de contorno da taxa de notificação de TB são torcidas à medida que cruzam a linha $r_0^{VIH} = 1$ da zona "tuberculose" para a zona "HIV + tuberculose". As taxas de notificação próximas ao "limiar de reinfeção" mencionado na seção 4.1 (por exemplo, as linhas de nível 1000 e 2000), que pareciam totalmente irrealistas na ausência do HIV, agora ocorrem para valores menores da taxa de transmissão k_1 se a prevalência do HIV for alta o suficiente. Com $k_1 = 11,4$ por ano, como na Tabela 6, a taxa de notificação de TB no estado estacionário aumenta de 200 para 2.000 por 100.000 por ano, à medida que a prevalência do HIV aumenta de 0 a cerca de 25%.

7.2 Estado de equilíbrio com tuberculose, mas sem HIV

O estado de equilíbrio com tuberculose, mas sem HIV, é indicado no lado esquerdo da tabela 7. Esse é o equilíbrio usado como condição inicial nas simulações do modelo completo com HIV e tuberculose. Note que o "quociente de Styblo" (para casos de esfregaço positivo e negativo) é de aproximadamente 100, o valor geralmente aceito para populações HIV negativas.

Tabela 7. Características do equilíbrio endêmico apenas com tuberculose (seção 4.1) e com tuberculose e HIV (seção 4.3).

	tuberculose sozinha	tuberculose e HIV
população total	9695	4161
saudável (HIV negativo) S_1	3904	1112
tuberculose latente (soronegativa) E_1	5764	2029
tuberculose ativa (soronegativa) I_1	27	30
saudável (HIV positivo) S_2	0 0	208
tuberculose latente (HIV positivo) E_2	0 0	762
tuberculose ativa (HIV positivo) I_2	0 0	20

Prevalência de HIV	0 0	24%
Taxa de notificação de TB (/ 100.000 / ano)	203	2005
Notificações positivas para o HIV	0 0	74%
prevalência de <i>M. tuberculosis</i>	60%	68%
prevalência de tuberculose	0,27%	1,2%
Taxa de infecção por <i>M. tuberculosis</i> (/ ano)	3,1%	12%
taxa de incidência de tuberculose (/ 100.000 / ano)	299	2945
"Quociente de estilete"	96	222
reativação (entre casos de tuberculose)	6%	50%
reinfeção (entre casos de tuberculose)	48%	32%
progressão primária (entre os casos de tuberculose)	46%	18%

A Figura 4 mostra como o estado estacionário apenas com TB muda se você alterar k_1 e q_1 . Também mostra as linhas de nível da taxa de notificação de TB. O ponto preto na linha de nível 200 por 100.000 por ano corresponde aos valores numéricos de k_1 e q_1 na Tabela 6. Uma figura semelhante, desenhada à mão e sem as linhas de nível, é encontrada em (Feng et al., 2000, Figura 3). Certas linhas cruzam-se na zona da figura 4 com duas soluções positivas. Estas são as projeções no plano de linhas desenhadas em uma superfície na dimensão 3 com uma dobra.

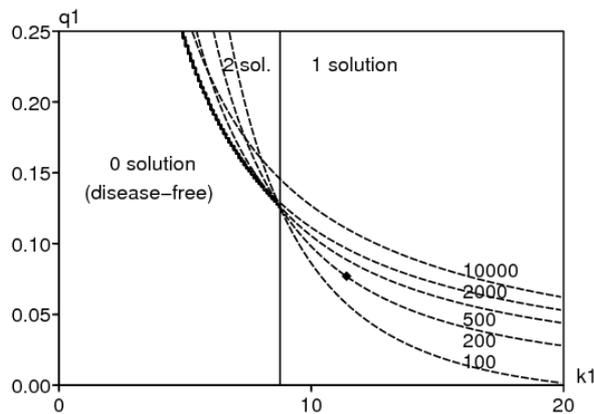


Figura 4. Tuberculose sozinha. Número de estados de equilíbrio não triviais do sistema (7) - (9) no espaço de parâmetro (k_1, q_1) . Existe apenas uma solução à direita da linha vertical, 0 ou 2 à esquerda. As linhas de nível da taxa de notificação de TB também são mostradas (por 100.000 por ano, linhas com traços). Algumas linhas cruzam a área com 2 soluções.

Numericamente, o limiar acima do qual dois equilíbrios não triviais podem existir é $q_1^* \approx 12,5\%$, quando escolhemos $q_1 = 7,7\%$. O outro limite, que separa a área onde existem 0 ou 2 soluções não triviais da área em que há apenas uma solução, é $k_1^* \approx 8,8$ por ano, quando escolhemos $k_1 = 11,4$ por ano. As linhas de contorno na Figura 4 mostram que a taxa de notificação de TB em estado estacionário é sensível a mudanças na q_1 . Isso significa que nossa estimativa na seção 6 do parâmetro k_1 deve ser visto com cautela.

Como observado (Gomes et al., 2004; Singer e Kirschner, 2004) para um modelo ligeiramente diferente, a dependência da taxa de notificação da TB q_1 é ainda maior acima de um certo "limiar de reinfeção". Veja as observações no final do apêndice e (Brebán e Blower, 2005; Gomes et al., 2005) para uma discussão dessa terminologia. Observe, por exemplo, a proximidade entre as linhas de nível 2000 e 10.000 na Figura 4. No entanto, as taxas de notificação próximas a 2000 por 100.000 por ano, como na favela do nosso estudo (com HIV), já estão entre as mais altas de todos os tempos relatado em uma comunidade. Portanto, parece improvável que os valores dos parâmetros para tuberculose em uma comunidade livre de HIV estejam acima do "limiar de reinfeção", conforme sugerido em (Gomes et al., 2004; Singer e Kirschner, 2004).

A Figura 5 mostra a porcentagem de novos casos de TB devido à reinfeção em função da k_1 e q_1 . Observe que a escala vertical não é a mesma da Figura 4. Um ponto preto indica os valores numéricos de k_1 e q_1 da tabela 6; corresponde a 45% de reinfeção entre novos casos de tuberculose.

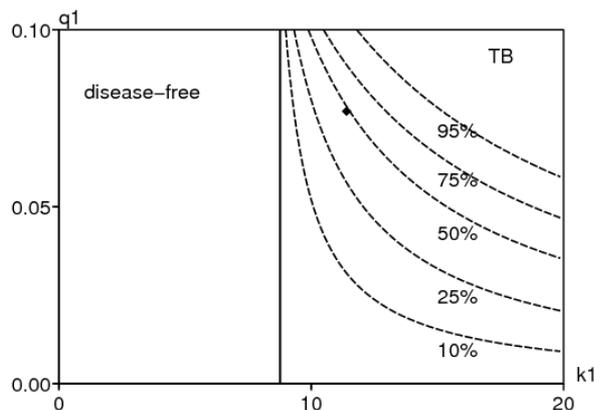


Figura 5. Tuberculose sozinha. Linhas de nível da porcentagem de novos casos de tuberculose devido a reinfeção no espaço de parâmetros (k_1, q_1) .

7.3 Estado de equilíbrio com o HIV, mas sem tuberculose

Em nosso modelo, o estado de equilíbrio com o HIV, mas sem tuberculose, é dado por $\hat{S}_1 \simeq 3450$, $\hat{S}_2 \simeq 1310$ e $\hat{H} \simeq 28\%$. População total em equilíbrio com o HIV é menos da metade do equilíbrio sem doença S_1^0 , porque consideramos coortes de nascimentos B por ano e não a população real total com seus insumos e produtos. A Figura 6 mostra a sensibilidade da prevalência do HIV ao equilíbrio em relação às variações em λ e d . O ponto preto no canto superior direito corresponde aos valores numéricos de λ e d na Tabela 6.

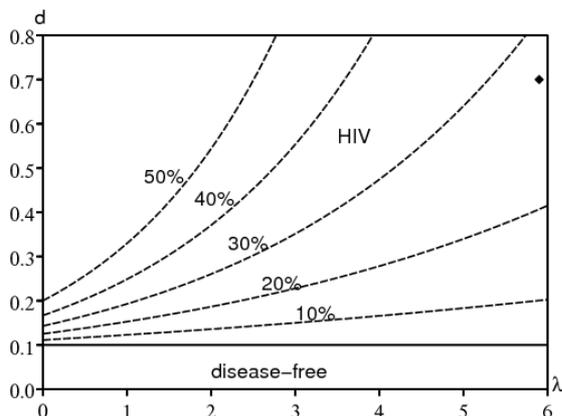


Figura 6. HIV sozinho. Diagrama de bifurcação no espaço de parâmetros (λ , d) e linhas de nível de prevalência de HIV de equilíbrio.

7.4 Estado de equilíbrio com HIV e tuberculose

O estado endêmico de equilíbrio com o HIV e a tuberculose pode ser calculado numericamente. A tabela 7 mostra as características. Estes são aqueles que teriam sido obtidos se as simulações na Figura 2 tivessem continuado até o equilíbrio ser alcançado. Comparado com o equilíbrio endêmico apenas com tuberculose (lado esquerdo da tabela 7), a taxa de notificação de tuberculose e a incidência de tuberculose foram multiplicadas por 10, a prevalência de tuberculose e a taxa de infecção com 4. A prevalência de *M. tuberculosis* aumentou apenas ligeiramente. A reativação tornou-se o caminho mais importante para a TB ativa. A Figura 3 já mostrou a sensibilidade do estado estacionário da tuberculose por HIV.

A epidemia de TB associada ao HIV leva a um risco aumentado de infecção por TB na população, especialmente em pessoas HIV negativas? Esta questão é objeto de debate na literatura médica (Egwaga et al., 2006; Lawn e Wood, 2006a; Williams e Maher, 2007). (Egwaga et al., 2006) descobriram que o risco de infecção diminuiu entre 1983 e 2003 na Tanzânia entre crianças de 6 a 14 anos, apesar da crescente incidência populacional de tuberculose relacionada ao HIV. Da mesma forma, (Corbett et al., 2003a) não encontraram aumento na incidência de tuberculose em mineiros sul-africanos HIV negativos. Pelo contrário, (Lawn e Wood, 2006a) observaram que na favela sul-africana, objeto de nosso estudo, a taxa de notificação de TB entre adolescentes HIV negativos aumentou significativamente nos últimos anos; portanto, o risco de infecção provavelmente também aumentou. É o que acontece em nosso modelo: a taxa de infecção por *M. tuberculosis* é multiplicado por 4, à medida que a prevalência do HIV aumenta de 0 para o seu equilíbrio de 24%.

8. Medidas de controle

8.1 Uso de preservativo

Observe com (20) - (21)

- r_0^{VH} é proporcional a $f(0) = d$ (a taxa máxima de transmissão do HIV)
- r_0^{TB} é proporcional a k_1 (taxa máxima de transmissão da tuberculose), com um quociente constante k_2/k_1 .

Portanto, se d é dividido pelo menos por r_0^{VH} e se os outros parâmetros permanecerem constantes, o novo r_0^{VH} será menor que 1 e o HIV desaparecerá a longo prazo. Da mesma forma, se k_1 é dividido pelo menos por r_0^{TB} , então o novo r_0^{TB} será menor que 1 e a tuberculose desaparecerá a longo prazo. Na figura 3, partindo do ponto preto que representa a situação real, podemos verificar que, se k_1 é dividido por $r_0^{\text{TB}} \simeq 1,7$, passamos da zona "tuberculose HIV +" para a zona somente com HIV. Se d é dividido por $r_0^{\text{VH}} \simeq 5,8$, então passamos da zona "tuberculose HIV +" para a zona somente com tuberculose. Diminuir k_1 , temos que melhorar as condições de vida. O parâmetro d diminui se mais preservativos forem usados.

A Figura 7 mostra o impacto de uma queda repentina na taxa de transmissão do HIV, de um valor inicial de d para um novo valor d' , na prevalência de HIV (Figura 7b) e também indiretamente na taxa de notificação de TB (Figura 7a). O impacto é uma função monótona de d' , como seria de esperar. Podemos verificar nessas simulações que o HIV não desaparece a longo prazo, a menos que $d' < d/r_0^{\text{VH}} \simeq d/5,8$, ou seja, nas duas simulações $d' = d/8$ e $d' = 0$ mas não tão $d' = d$, $d' = d/2$ ou $d' = d/4$. No primeiro caso, a taxa de notificação da tuberculose finalmente retorna ao seu nível no início dos anos 80, antes da introdução do HIV. O comportamento assintótico da taxa de notificação da TB e a prevalência do HIV também podem ser lidos diretamente nas linhas de nível da Figura 3. Mas a velocidade na qual esses estados de equilíbrio são alcançados é vista apenas na figura. 7)

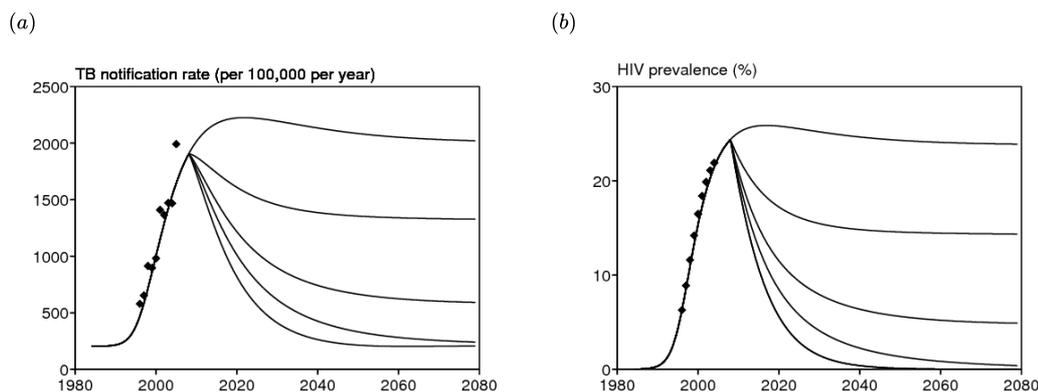


Figura 7. Aumento repentino no uso de preservativos em 2008: a taxa máxima de transmissão d se torna d' . As diferentes curvas correspondem de cima para baixo com $d' = d$, $d' = d/2$, $d' = d/4$, $d' = d/8$ e $d' = 0$. a) Taxa de notificação de tuberculose. (b) Prevalência do HIV.

Na ausência de intervenção (Figura 7, $d' = d$), observe na simulação que o pico da prevalência do HIV ocorre aproximadamente ao mesmo tempo que o pico da taxa de notificação da TB. Isso não parece ser incompatível com os dados do Quênia (Currie et al., 2005, Figura 1), o que sugere um atraso de vários anos entre o aumento do HIV e o da tuberculose. Uma razão para esse atraso pode ser que os casos de tuberculose ativa apareçam com mais frequência nos estágios finais da infecção pelo HIV. No entanto, os dados da favela sul-africana não mostram atraso óbvio. Nosso modelo com apenas dois compartimentos para HIV (soronegativo / soropositivo) ajusta os dados para tuberculose e HIV razoavelmente bem, embora não haja atraso.

Finalmente, deve-se mencionar que uma campanha de promoção em larga escala para o uso de preservativos começou na televisão no final de 2006 na África do Sul. Em princípio, deve ser possível recuperar dados sobre o número de preservativos comprados pela população da favela e verificar se o comportamento mudou.

8.2 Detecção de tuberculose

A possibilidade de aumentar as taxas de detecção de tuberculose está agora sendo considerada (γ_1 e γ_2) e a probabilidade de sucesso de um tratamento (ε_1 e ε_2). Para as favelas, isso pode ser alcançado procurando ativamente os casos de tuberculose, em vez de esperar que eles cheguem à clínica. Os quatro parâmetros acima só entram no sistema de equações diferenciais (1) - (6) através de combinações $b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \varepsilon_1$ e $b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \varepsilon_2$. No entanto, você deve ter cuidado porque γ_1 e γ_2 abrangidos pela expressão da taxa de notificação da tuberculose ($\gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2$). Se aumentarmos γ_1 ou γ_2 , a taxa de notificação de TB em estado estacionário pode aumentar e começar a diminuir somente se γ_1 ou γ_2 é grande o suficiente. Não é apropriado considerar a taxa de notificação de TB como uma medida da gravidade da situação quando a taxa de detecção é alterada. Em vez disso, a taxa de incidência de TB será usada.

A Figura 8a mostra o diagrama de bifurcação e as linhas de contorno da taxa de incidência de tuberculose no espaço de parâmetros $(1/\gamma_1, 1/\gamma_2)$, com os valores numéricos da tabela 6 para os outros parâmetros. γ_1 e γ_2 não intervenha na fórmula para R_0^{VH} . O estado de equilíbrio com o HIV endêmico ainda está lá. Esse estado de equilíbrio pode ser invadido pela tuberculose? A resposta é dada pela equação $r_0^{TB} = 1$, uma equação implícita para γ_1 e γ_2 representado por uma linha preta grossa que separa "HIV" da "tuberculose HIV +" no canto inferior esquerdo da Figura 8a. Os valores de γ_1 e γ_2 na tabela 6 correspondem ao ponto preto na figura.

A Figura 8b mostra o impacto de um aumento repentino na taxa de detecção de tuberculose γ_2 para pessoas com HIV. Isso quase não tem impacto na curva para a prevalência do HIV. Então não mostramos. Obviamente, a incidência de tuberculose diminui monotonicamente à medida que a taxa de detecção aumenta.

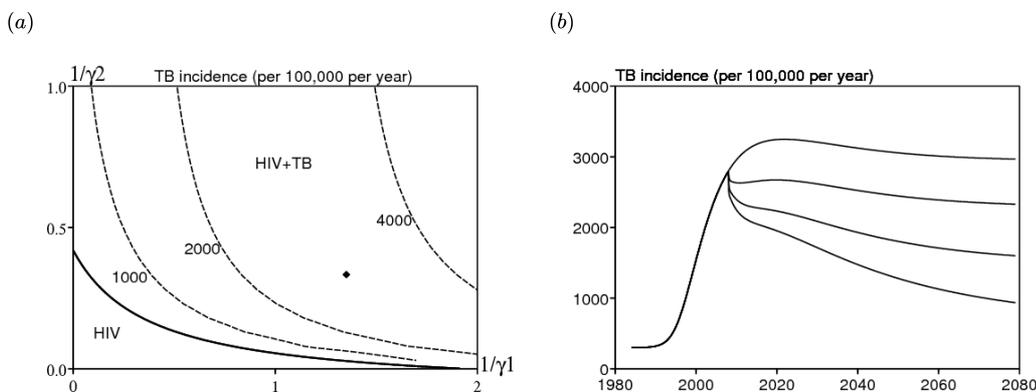


Figura 8. Taxa de detecção de TB aumentada: (a) diagrama de bifurcação $(1/\gamma_1, 1/\gamma_2)$ e linhas de nível de taxa de incidência de tuberculose. (b) Taxa de incidência de tuberculose em função do tempo, com um aumento repentino na taxa de detecção de tuberculose em pessoas HIV positivas em 2008. O parâmetro γ_2 é substituído de cima para baixo por $\gamma_2, 2\gamma_2, 4\gamma_2$ ou $8\gamma_2$.

8.3 Tratamento profilático com isoniazida

Este tratamento reduz

- a_1 se aplicado a pessoas seronegativas
- a_2 se aplicado a pessoas com HIV.

Esses parâmetros não fazem parte da fórmula para R_0^{VH} . Portanto, o HIV ainda está presente e a questão é se a tuberculose pode ser interrompida na presença do HIV: o limiar é dado por $r_0^{TB} = 1$. A curva correspondente é encontrada na parte inferior da Figura 9a, como uma linha de nível 0. As linhas de nível da taxa de notificação de TB no diagrama (a_1, a_2) são quase horizontais (Figura 9a). Portanto, a profilaxia para pessoas com HIV tem um impacto muito maior na taxa de notificação de TB do que a profilaxia para pessoas com HIV. Os valores de a_1 e a_2 na Tabela 6 correspondem ao ponto preto na Figura 9a, próximo à linha de nível de 2000 para 100.000 por ano.

A Figura 9b mostra a influência de uma queda repentina na taxa de progressão a_2 para pessoas HIV positivas devido ao tratamento profilático com isoniazida. Isso quase não tem influência na curva de prevalência do HIV; então não mostramos. A taxa de notificação de TB no estado estacionário diminui monotonicamente quando a_2 diminui.

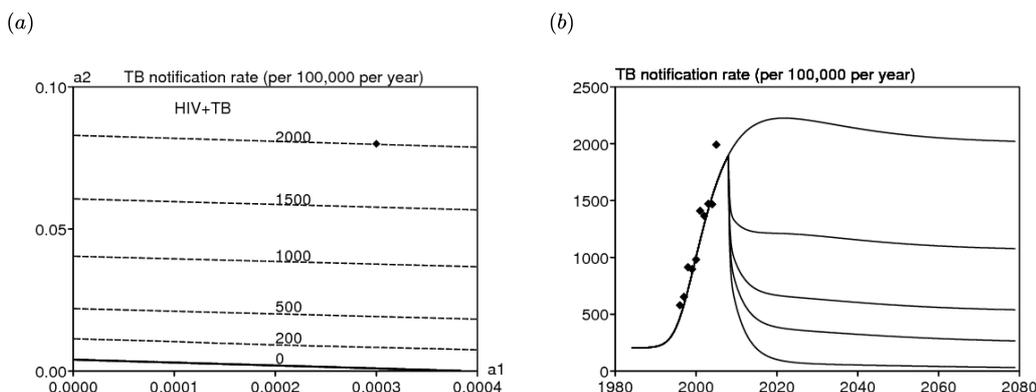


Figura 9. Tratamento profilático com isoniazida para pessoas com HIV, que diminui a_2 : (a) diagrama de bifurcação no espaço de parâmetros (a_1, a_2) e linhas de nível da taxa de notificação de TB, em estado estacionário. (b) Taxa de notificação da tuberculose em função do tempo. Suposição: a partir de 2008, a_2 torna-se de cima para baixo $a_2, a_2/2, a_2/4, a_2/8$ ou 0.

8.4 Antirretrovirais

Agora estamos considerando o possível impacto do tratamento anti-retroviral, mais especificamente a terapia tripla. Eles reduzem a carga viral e, portanto, também o parâmetro de transmissão d para o HIV. Mas eles também aumentam a expectativa de vida das pessoas vivendo com HIV, diminuindo μ_2 e m_2 (é claro que não abaixo da mortalidade natural μ_1), que aumenta o número de pessoas vivendo com HIV e promove a transmissão do HIV. Esses dois efeitos estão em oposição. O impacto no HIV no nível da população, portanto, não é óbvio e depende da amplitude com a qual os três parâmetros mudam sob o efeito dos anti-retrovirais. Os anti-retrovirais também reduzem em média a taxa na qual as pessoas co-infectadas desenvolvem TB ativa, mas não no mesmo nível das pessoas HIV negativas infectadas com TB (Badri et al., 2002; Wilson; Lawn et al., 2005a e 2005b; Lawn e Wood, 2006b), e mesmo que uma doença de "reconstituição imunológica" possa, pelo contrário, aumentar a_2 durante os primeiros meses de terapia anti-retroviral (Lawn et al., 2008). Mais uma vez, o efeito dos anti-retrovirais na tuberculose não é óbvio, uma vez que as pessoas que vivem com o HIV com anti-retrovirais vivem mais. Quantitativamente, estudos na África do Sul (Badri et al., 2002; Lawn et al., 2005b) e no Brasil (Miranda et al., 2007) mostraram que os anti-retrovirais reduzem em 80% a_2 ou seja, eles dividem a_2 por 5. Com $a_2 = 0,08$ por ano sem anti-retrovirais, isso dá $a_2 = 0,016$ por ano com anti-retrovirais. Ainda é 50 vezes mais do que $a_1 = 0,0003$ por ano para pessoas seronegativas. Outro relatório (Lawn et al., 2006) menciona um risco 5 a 10 vezes maior após três anos de anti-retrovirais em comparação com pessoas HIV-negativas. Supõe-se ainda que

- μ_2 é dividido por 2 sob o efeito de anti-retrovirais, o que dá $\mu_2 = 0,05$ por ano em vez de 0,1 por ano, sempre acima da mortalidade natural $\mu_1 = 0,02$ por ano; a nova expectativa de vida de pessoas HIV positivas em uso de anti-retrovirais é de 20 anos;
- m_2 é dividido por 2 sob o efeito de anti-retrovirais: $m_2 = 0,8$ por ano, enquanto $m_1 = 0,25$ por ano.

Vários casos são considerados para o parâmetro d de transmissão do HIV d (Figura 10), assumindo que 100% das pessoas com HIV recebem imediatamente anti-retrovirais a partir de 2008, independentemente do número de CD4 (uma variável que não está incluída no nosso modelo). Essa hipótese é obviamente muito otimista e requer que toda a população adulta da favela seja testada para o HIV. Observe também que, na prática e em modelos mais realistas, certos fatores podem favorecer o início tardio dos anti-retrovirais (Lawn e Wood, 2007). Com nossos valores de parâmetro, encontramos uma queda na taxa de notificação de tuberculose, mesmo no caso em que os anti-retrovirais não influenciam o parâmetro d (Figura 10a, curva contínua a partir do topo). Este caso levaria a um aumento na prevalência do HIV (Figura 10b, curva contínua a partir do topo). Os casos em que $d' = d/2$ e $d' = d/4$ provavelmente são mais realistas, uma vez que se espera uma redução na transmissão do HIV se todos souberem seu status de HIV. Nestes casos, e assumindo que os outros valores dos parâmetros foram escolhidos corretamente, a prevalência do HIV diminui quando $d' = d/4$ mas não para $d' = d/2$ (Figura 10b, 2ª e 3ª curva contínua a partir do topo). Portanto, o futuro da prevalência do HIV é incerto. Mas com uma taxa de progressão a_2 reduzido em 80% e uma expectativa de vida $1/\mu_2$ multiplicado por 2, parece que os anti-retrovirais reduziram consideravelmente a taxa de notificação da tuberculose, mesmo que a taxa de reativação de pessoas HIV-positivas seja várias vezes maior que a de pessoas HIV-negativas.

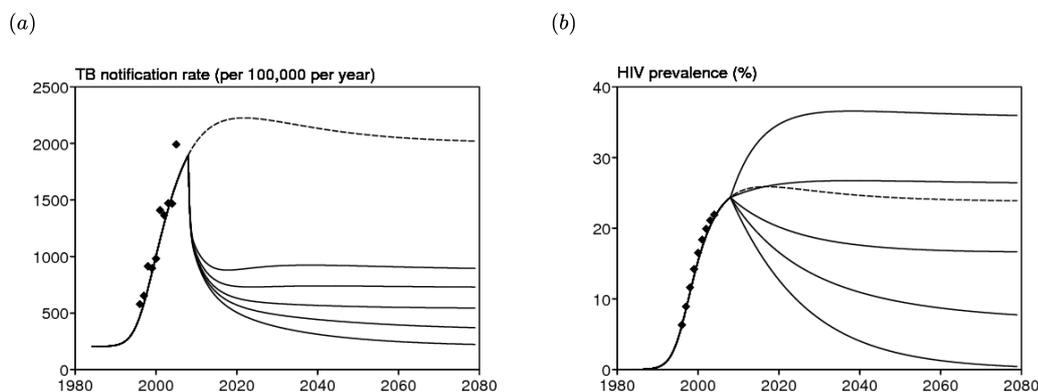


Figura 10. Antirretrovirais. a) Taxa de notificação de tuberculose em função do tempo. (b) Prevalência do HIV em função do tempo. Hipótese: 100% das pessoas com HIV recebem anti-retrovirais a partir de 2008. O parâmetro μ_2 é substituído por $\mu_2/2$, m_2 de $m_2/2$, a_2 de $a_2/5$, enquanto o parâmetro d é substituído por d , $d/2$, $d/4$, $d/8$ ou 0 (de cima para baixo). A linha pontilhada mostra o caso sem intervenção.

Os anti-retrovirais estão cada vez mais disponíveis na favela desde 2006. Mas ainda é cedo para entender qual foi o impacto nas epidemias de HIV e tuberculose.

9. Conclusão

Este trabalho é uma primeira tentativa de modelar as epidemias simultâneas de HIV e tuberculose em uma favela perto da Cidade do Cabo, na África do Sul, para a qual muitos dados estão disponíveis. A principal dificuldade vem do grande número de parâmetros no modelo, o que dificulta a estimativa e a análise matemática. Garantimos que esse número seja o menor possível; assim, foi possível fazer um estudo relativamente completo do modelo somente com HIV ou tuberculose.

Mostramos que a bifurcação subcrítica em nosso modelo somente com tuberculose era impossível com valores realistas dos parâmetros, porque *M. tuberculosis* oferece um certo grau de proteção contra uma rápida progressão para tuberculose ativa após reinfeção ($q_1 \leq p_1$). Até onde sabemos, nenhum modelo de tuberculose jamais apresentou uma bifurcação subcrítica com valores realísticos dos parâmetros, apesar de toda a ênfase dada a essa possibilidade nos artigos matemáticos sobre tuberculose (Feng et al., 2000; Moghadas e Alexander, 2004; Sharomi et al., 2008). Nesse ponto, concordamos com (Lipsitch e Murray, 2003) e (Singer e Kirschner, 2004).

Quanto ao modelo completo (1) - (6) com HIV e tuberculose, foi estudada a estabilidade linear do equilíbrio endêmico com tuberculose ou HIV. Dentro do estajo $q_1 \leq p_1$, conjecturamos que não havia bifurcação subcrítica para (1) - (6). No entanto, esse ponto ainda precisa ser verificado matematicamente. Diagramas de bifurcação foram desenhados com linhas de nível para prevalência de HIV e taxa de notificação de TB. O diagrama mais interessante é mostrado na Figura 3. Ele mostra como, para um valor fixo da taxa de transmissão da tuberculose, a taxa de notificação da tuberculose no estado estacionário pode aumentar de 200 para 2000 por 100.000 por ano, quando a prevalência do HIV aumenta de 0 a cerca de 25%.

(Gomes et al., 2004; Gomes et al., 2005; Gomes et al., 2007) enfatizaram o papel do "limiar de reinfeção" em modelos de tuberculose livre de HIV. Em (Gomes et al., 2004, Figura 3) e (Gomes et al., 2007, Figura 2), esse limiar foi atingido quando aproximadamente 1% da população apresentava tuberculose ativa. Na favela sul-africana, 12 / 762-1,6% da amostra da população não diagnosticou tuberculose ativa em 2005. Isso pode sugerir que realmente existem populações que estão além do "limiar de reinfeção". No entanto, é questionável se as populações com tuberculose endêmica, mas com baixa prevalência de HIV, podem realmente atingir 1% de prevalência de tuberculose ativa. Em outras palavras,

Mesmo em populações com alta prevalência de HIV, o "limiar de reinfeção" não parece desempenhar um papel importante. A Tabela 7 sugere que a porcentagem de reinfeção por HIV e tuberculose é menor do que quando a tuberculose está sozinha.

Entre as intervenções estudadas, a maioria tem um óbvio impacto positivo na limitação das epidemias de HIV e tuberculose: é o caso do uso de preservativos, detecção de tuberculose e tratamento profilático. A situação dos anti-retrovirais é mais complicada. No entanto, embora o futuro para a prevalência do HIV seja incerto, parece que o amplo acesso aos anti-retrovirais levaria a uma queda significativa na taxa de notificação da TB. De fato, sabemos de estudos na África do Sul e no Brasil que os anti-retrovirais podem reduzir a taxa de progressão da TB latente para a TB ativa em cerca de 80%, ou uma divisão em 5. Se as pessoas HIV

positivas em uso de anti-retrovirais vivem cerca de duas vezes o tempo médio de sobrevivência de 10 anos de pessoas HIV positivas sem acesso a anti-retrovirais, espera-se que a incidência de TB aumente em 2/5. É uma redução de 60%.

Este argumento simples pode ser falso se os anti-retrovirais aumentarem a prevalência do HIV e indiretamente a incidência de tuberculose. Nossos resultados numéricos sugerem que esse não é o caso. Mesmo no pior cenário em que a prevalência do HIV aumenta devido à introdução de anti-retrovirais (linha sólida na parte superior da Figura 10b), a taxa de notificação de TB cai significativamente (linha sólida na parte superior da Figura 10a).

É difícil dizer se as observações extraídas deste modelo com parâmetros adaptados a essa favela na África do Sul se aplicam a regiões menos densas e com alta prevalência de HIV. Poderíamos tentar usar o mesmo modelo e adaptar os parâmetros aos dados locais. Infelizmente, dados confiáveis sobre HIV e TB são escassos. Por exemplo, a prevalência do HIV no Zimbábue provavelmente não foi estimada com a mesma frequência que sugere (Hughes et al., 2006, Figura 5) [J. Hargrove, comunicação pessoal].

Evidência adicional

i_1^+ e i_1^- são as duas raízes possivelmente complexas da equação (13), da forma

$$(i_1^*)^2 + c_1 i_1^* + c_0 = 0. \quad (26)$$

Estamos interessados apenas em raízes positivas, as únicas com significado biológico. A existência de raízes positivas depende, em particular, dos sinais dos coeficientes de (26). Devemos distinguir vários casos:

- O caso $k_1 > k_1^*$. Porque $c_0 < 0$, temos $i_1^+ \times i_1^- < 0$. Isso só acontece se $i_1^+ > 0$ e $i_1^- < 0$. Portanto, existe apenas uma raiz positiva de (13).
- O caso $0 < k_1 < k_1^*$ e $0 < k_1 < \tilde{k}_1(q_1)$ com

$$\tilde{k}_1(q_1) = \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1)m_1 + p_1\mu_1}{q_1} + m_1. \quad (27)$$

Nesse caso, temos $c_1 > 0$. Então nós temos $i_1^+ + i_1^- < 0$. Mas $i_1^+ \times i_1^- > 0$. Portanto, este caso ocorre apenas se i_1^+ e i_1^- são negativos ou se i_1^+ e i_1^- são números complexos conjugados cuja parte real é negativa. Portanto, não há raiz positiva de (13). Observe que $\tilde{k}_1(q_1) < k_1^*$ apenas quando $q_1 > q_1^*$, a definição (17) de q_1^* tendo sido escolhido precisamente para esse fim.

- O caso $0 < k_1 < k_1^*$ e $k_1 > \tilde{k}_1(q_1)$ (o que implica que $q_1 > q_1^*$) Δ é o discriminante de (13). Enfatiza a dependência de um parâmetro escrevendo $\Delta(k_1)$. Com (13), $\Delta(k_1)$ é um polinômio quadrático em $1/k_1$, então a equação $\Delta(k_1) = 0$ tem no máximo duas raízes na meia-linha $k_1 > 0$. Nós temos
 - $\Delta(k_1) = c_1^2 - 4c_0$,
 - $c_1 = 0$ E se $k_1 = \tilde{k}_1(q_1)$
 - $c_0 = 0$ E se $k_1 = k_1^*$.

Nós temos $\Delta(\tilde{k}_1(q_1)) < 0$ e $\Delta(k_1^*) > 0$. Então a equação $\Delta(k_1) = 0$ tem pelo menos uma raiz no intervalo $]\tilde{k}_1(q_1), k_1^*[$. A equação não pode ter duas raízes porque a função $k_1 \mapsto \Delta(k_1)$ deve alterar o sinal um número ímpar de vezes neste intervalo. Nós definimos $\hat{k}_1(q_1)$, a única raiz. Nós temos então $\Delta(k_1) < 0$ E se $\tilde{k}_1(q_1) < k_1 < \hat{k}_1(q_1)$: neste caso, a equação (13) não tem solução entre os números reais. Dentro do estojo $\hat{k}_1(q_1) < k_1 < k_1^*$, temos $\Delta(k_1) > 0$, $c_0 = i_1^+ \times i_1^- > 0$ e $c_1 = -(i_1^+ + i_1^-) < 0$: neste caso, a equação (13) tem duas soluções positivas.

Ainda temos que verificar se (13) tem uma raiz positiva i_1^* , todos os componentes do trigêmeo (S_1^*, E_1^*, I_1^*) dados por (14) - (15) são positivos. Para fazer isso, basta mostrar que $s_1^* > 0$ e $e_1^* > 0$. Mas adicionando (8) e (9), encontramos $s_1^* = (\mu_1 c_1^* + m_1 i_1^*) / (k_1 i_1^*)$. Então apenas mostre $e_1^* > 0$, isto é, $i_1^* < 1 - m_1/k_1$. Primeira nota com (27) que se (13) tiver uma raiz positiva i_1^* , então nós necessariamente temos $k_1 > m_1$. Nós definimos $\chi(i_1)$, o polinômio quadrático no lado esquerdo de (13), para que $\chi(i_1^*) = 0$. Cálculos simples mostram

$$\chi(1 - m_1/k_1) = \frac{[b_1 + (1 - p_1)m_1](k_1 - m_1 + \mu_1)}{q_1 k_1^2} > 0,$$

$$\chi'(1 - m_1/k_1) = 1 - \frac{m_1}{k_1} + \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1)m_1 + p_1\mu_1}{q_1 k_1} > 0,$$

que implica $i_1^* < 1 - m_1/k_1$. Isso completa a prova.

Para concluir, aqui estão algumas observações sobre a noção de “limiar de reinfecção” (Breban e Blower, 2005; Gomes et al., 2004; Gomes et al., 2005) para o nosso modelo no caso em que $k_1 > k_1^*$. É equivalente a $R_0^{TB} > 1$ e também para $c_0 < 0$. A única solução positiva para (26) é

$$i_1^* = \left[-c_1 + \sqrt{c_1^2 - 4c_0} \right] / 2.$$

Considere o caso especial em que $4|c_0|/c_1^2$ é pequeno. Este caso acaba por ser satisfeito digitalmente em toda a área $k_1 > k_1^*$ na Figura 4, exceto em uma faixa estreita ao longo da curva $c_1 = 0$, cuja equação pode ser escrita

$$q_1 = Q_1(k_1) = \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1)m_1 + p_1\mu_1}{k_1 - m_1}.$$

Podemos então mostrar que

$$i_1^* \simeq \begin{cases} -c_0/c_1 & , \quad c_1 > 0, \\ -c_1 & , \quad c_1 < 0. \end{cases}$$

A aproximação para $c_1 > 0$ é negligenciar o termo quadrático na equação (26), enquanto a aproximação para $c_1 < 0$ equivale a negligenciar o termo constante. Note que desde $4|c_0|/c_1^2$ foi considerado pequeno, a expressão $-c_0/c_1$ é muito menor que $-c_1$. Portanto, a prevalência de tuberculose é alta quando $q_1 > Q_1(k_1)$ e muito menor quando $q_1 < Q_1(k_1)$. Porém, como (Breban e Blower, 2005; Gomes et al., 2005) apontaram para um modelo ligeiramente diferente, o “limiar de reinfecção” que acabamos de obter não está bem definido matematicamente (um situação semelhante ocorre, por exemplo, quando se define a largura de uma “camada limite” na física).

obrigado

Este trabalho foi realizado em parte enquanto NB visitava o SACEMA em Stellenbosch. Um resumo foi apresentado na 38ª conferência da União Internacional contra Tuberculose e Doenças Respiratórias na Cidade do Cabo, de 8 a 12 de novembro de 2007. Agradecemos a SM Moghadas por enviar seus artigos. R. Oufiki e C. Pretorius contribuíram igualmente para este trabalho.

Referências bibliográficas

- Atun, R. A., Lebcir, R., Drobniewski, F., Coker, R. J. : Impact of an effective multidrug-resistant tuberculosis control programme in the setting of an immature HIV epidemic : system dynamics simulation model. *Int. J. STD & AIDS* 16, 560–570 (2005)
- Atun, R. A., Lebcir, R. M., Drobniewski, F., McKee, M., Coker, R. J. : High coverage with HAART is required to substantially reduce the number of deaths from tuberculosis : system dynamics simulation. *Int. J. STD & AIDS* 18, 267–273 (2007)
- Badri, M., Wilson, D., Wood, R. : Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa : a cohort study. *Lancet* 359, 2059–2064 (2002)
- Bermejo, A., Veeken, H., Berra, A. : Tuberculosis incidence in developing countries with high prevalence of HIV infection. *AIDS* 6, 1203–1206 (1992)
- Blyuss, K. B., Kyrzychko, Yu. N. : On a basic model of a two-disease epidemic. *Appl. Math. Comput.* 160, 177–187 (2005)
- Borgdorff, M. W. : Annual risk of tuberculosis infection – time for an update? *Bull. WHO* 80, 501–502 (2002)
- Breban, R., Blower, S. : The reinfection threshold does not exist. *J. Theor. Biol.* 235, 151–152 (2005)
- Brewer, T. F., Heymann, S. J., Colditz, G. A., Wilson, M. E., Auerbach, K., Kane, D., Fineberg, H. V. : Evaluation of tuberculosis control policies using computer simulation. *J. Am. Med. Assoc.* 276, 1898–1903 (1996)
- Castillo-Chavez, C., Song, B. : Dynamical models of tuberculosis and their applications. *Math. Biosci. Eng.* 1, 361–404 (2004)
- Cohen, T., Lipsitch, M., Walensky, R. P., Murray, M. : Beneficial and perverse effects of isoniazid preventive therapy for latent tuberculosis infection in HIV-tuberculosis coinfecting populations. *P. Natl. Acad. Sci.* 103, 7042–7047 (2006)
- Corbett, E. L., Charalambous, S., Fielding, K., Clayton, T., Hayes, R. J., De Cock, K. M., Churchyard, G. J. : Stable incidence rates of tuberculosis (TB) among human immunodeficiency virus (HIV)-negative South African gold miners during a decade of epidemic HIV-associated TB. *J. Infect. Dis.* 188, 1156–1163 (2003a)
- Corbett, E. L., Charalambous, S., Moloi, V. M., et al. : Human immunodeficiency virus and the prevalence of undiagnosed tuberculosis in African gold miners. *Am. J. Respir. Care Med.* 170, 673–679 (2004)
- Corbett, E. L., Watt, C. J., Walker, N., Maher, D., Williams, B. G., Raviglione, M. C., Dye, C. : The growing burden of tuberculosis : global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch. Intern. Med.* 163, 1009–1021 (2003b)
- Currie, C. S. M., Williams, B. G., Cheng, R. C. H., Dye, C. : Tuberculosis epidemics driven by HIV : is prevention better than cure? *AIDS* 17, 2501–2508 (2003)
- Currie, C. S. M., Floyd, K., Williams, B. G., Dye, C. : Cost, affordability and cost-effectiveness of strategies to control tuberculosis in countries with high HIV prevalence. *BMC Public Health* 5 : 130, doi : 10.1186/1471-2458-5-130 (2005)
- Daley, C. L., Small, P. M., Schecter, G. F., Schoolnik, G. K., McAdam, R. A., Jacobs, W. R. Jr, Hopewell, P. C. : An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus : An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N. Engl. J. Med.* 326(4), 231–235 (1992)
- Debanne, A. M., Bielefeld, R. A., Cauthen, G. M., Daniel, T. M., Rowland, D. Y. : Multivariate markovian modeling of tuberculosis : forecasts for the United States. *Emerg. Infect. Dis.* 6, 148–157 (2000)
- Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P. : *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases – Model Building, Analysis and Interpretation.* Wiley, Chichester (2000)
- Di Perri, G., Cruciani, M., Danzi, M. C., Luzzati, R., De Checchi, G., Malena, M., et al. : Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV-infected patients. *Lancet* 2, 1502–1504 (1989)
- Dowdy, D. W., Chaisson, R. E., Moulton, L. H., Dorman, S. E. : The potential impact of enhanced diagnostic techniques for tuberculosis driven by HIV : a mathematical model. *AIDS* 20, 751–762 (2006)
- Dye, C., Garnett, G. P., Sleeman, K., Williams, B. G. : Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. *Lancet* 352, 1886–1891 (1998)
- Egwaga, S. M., Cobelens, F. G., Muwinge, H., Verhage, C., Kalisvaart, N., Borgdorff, M. W. : The impact of the HIV epidemic on tuberculosis transmission in Tanzania. *AIDS* 20, 915–921 (2006)
- Elliott, A. M., Halwiindi, B., Hayes, R. J., Luo, N., Mwinga, A. G., Tembo, G., et al. : The impact of human immunodeficiency virus on mortality of patients treated for tuberculosis in a cohort study in Zambia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 89, 78–82 (1995)
- Feng, Z., Castillo-Chavez, C., Capurro, A. F. : A model for tuberculosis with exogenous reinfection. *Theor. Pop. Biol.* 57, 235–247 (2000)
- Feng, Z., Huang, W., Castillo-Chavez, C. : On the role of variable latent periods in mathematical models for tuberculosis. *J. Dynam. Diff. Equ.* 13, 425–452 (2001)
- Gomes, M. G. M., Franco, A. O., Gomes, M. C., Medley, G. F. : The reinfection threshold promotes variability in tuberculosis epidemiology and vaccine efficacy. *P. R. Soc. Lond. B* 271, 617–623 (2004)
- Gomes, M. G. M., White, L. J., Medley, G. F. : The reinfection threshold. *J. Theor. Biol.* 236, 111–113 (2005)
- Gomes, M. G. M., Rodrigues, P., Hilker, F. M., Mantilla-Beniers, N. B., Muehlen, M., Paulo, A. C., Medley, G. F. : Implications of partial immunity on the prospects for tuberculosis control by post-exposure interventions. *J. Theor. Biol.* 248, 608–617 (2007)
- Guwatudde, D., Debanne, S. M., Diaz, M., King, C., Whalen, C. C. : A re-examination of the potential impact of preventive therapy on the public health problem of tuberculosis in contemporary sub-Saharan Africa. *Prev. Med.* 39, 1036–1046 (2004)
- Hethcote, H. W., van den Driessche, P. : Some epidemiological models with nonlinear incidence. *J. Math. Biol.* 29, 271–287 (1991)
- Heymann, S. J. : Modelling the efficacy of prophylactic and curative therapies for preventing the spread of tuberculosis in Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 87, 406–411 (1993)
- Hughes, G. R., Currie, C. S. M., Corbett, E. L. : Modeling tuberculosis in areas of high HIV prevalence. In : Perrone, L. F., Wieland, F. P., Liu, J., Lawson, B. G., Nicol, D. M., Fujimoto, R. M. (Eds), *Proceedings of the 2006 Winter Simulation Conference, Institute of Electrical and Electronics Engineers, Piscataway NJ*, pp. 459–465 (2006)
- Kline, S. E., Hedemark, L. L., Davies, S. F. : Outbreak of tuberculosis among regular patrons of a neighborhood bar. *N. Engl. J. Med.* 333, 222–227 (1995)
- Lawn, S. D., Badri, M., Wood, R. : Tuberculosis among HIV-infected patients receiving HAART : long term incidence and risk factors in a South African cohort. *AIDS* 19, 2109–2116 (2005a)
- Lawn, S. D., Bekker, L.-G., Middelkoop, K., Myer, L., Wood, R. : Impact of HIV infection on the epidemiology of tuberculosis in a peri-urban community in South Africa : The need for age-specific interventions. *Clin. Infect. Dis.* 42, 1040–1047 (2006a)
- Lawn, S. D., Bekker, L.-G., Wood, R. : How effectively does HAART restore immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*? Implications for tuberculosis control. *AIDS* 19, 1113–1124 (2005b)
- Lawn, S. D., Myer, L., Bekker, L.-G., Wood, R. : Burden of tuberculosis in an antiretroviral treatment programme in sub-Saharan Africa : impact on treatment outcomes and implications for tuberculosis control. *AIDS* 20, 1605–1612 (2006)
- Lawn, S. D., Wood, R. : The epidemic of HIV-associated tuberculosis in sub-Saharan Africa : does this also impact non-HIV-infected individuals? *AIDS* 20, 1787–1788 (2006a)
- Lawn, S. D., Wood, R. : Tuberculosis control in South Africa – will HAART help? *S. Afr. Med. J.* 96, 502–504 (2006b)
- Lawn, S. D., Wood, R. : When should antiretroviral treatment be started in patients with HIV-associated tuberculosis in South Africa? *S. Afr. Med. J.* 97, 412–414 (2007)

- Lawn, S. D., Wilkinson, R. J., Lipman, M. C. I., Wood, R. : Immune reconstitution and 'unmasking' of tuberculosis during antiretroviral therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* (2008), doi : 10.1164/rccm.200709-1311PP
- Lipsitch, M., Murray, M. B. : Multiple equilibria : Tuberculosis transmission require unrealistic assumptions. *Theor. Pop. Biol.* 63, 169–170 (2003)
- Lungu, E. : Anti-tuberculosis resistance in patients co-infected with HIV and TB. Résumé présenté à la conférence CMS-MITACS, à Winnipeg au Canada, du 31 mai au 3 juin 2007. <http://www.math.ca/Reunions/ete07/abs/pdf/id-el.pdf> (2007)
- Massad, E., Burattini, M. N., Coutinho, F. A. B., Yang, H. M., Raimundo, S. M. : Modeling the interaction between AIDS and tuberculosis. *Math. Comput. Modelling* 17, 7–21 (1993)
- Miranda, A., Morgan, M., Jamal, L., et al. : Impact of antiretroviral therapy on the incidence of tuberculosis : the Brazilian experience, 1995–2001. *PLoS ONE* 2, e826 (2007)
- Moghadas, S. M., Gumel, A. B. : Analysis of a model for transmission dynamics of TB. *Canadian Appl. Math. Quart.* 10, 411–428 (2002)
- Moghadas, S. M., Gumel, A. B. : An epidemic model for the transmission dynamics of HIV and another pathogen. *ANZIAM J.* 45, 1–13 (2003)
- Moghadas, S. M., Alexander, M. E. : Exogenous reinfection and resurgence of tuberculosis : A theoretical framework. *J. Biol. Syst.* 12, 231–247 (2004)
- Murphy, B. M., Singer, B. H., Kirschner D. : On the treatment of TB in heterogeneous populations. *J. Theor. Biol.* 223, 391–404 (2003)
- Murray, C. J. L., Styblo, K., Rouillon, A. : Tuberculosis in developing countries : burden, intervention, and cost. *Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis.* 65, 6–24 (1990)
- Murray, C. J. L., Salomon, J. A. : Modeling the impact of global tuberculosis control strategies. *P. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 13881–13886 (1998)
- Naresh, R., Tripathi, A. : Modelling and analysis of HIV–TB coinfection in a variable size population. *Math. Model. Anal.* 10, 275–286 (2005)
- Nunn, A. J., Mulder, D. W., Kamali, A., Ruberantwari, A., Kengeya-Kayondo, J. F., Whitworth, J. : Mortality associated with HIV–1 infection over five years in a rural Ugandan population : cohort study. *Brit. Med. J.* 315(7111), 767–771 (1997)
- OMS : Global tuberculosis control : surveillance, planning, financing. Geneva (2007)
- ONUSIDA : 2006 Report on the global AIDS epidemic. Geneva (2006)
- Porco, T. C., Blower, S. M. : Quantifying the intrinsic transmission dynamics of tuberculosis. *Theor. Pop. Biol.* 54, 117–132 (1998)
- Porco, T. C., Small, P. M., Blower, S. M. : Amplification dynamics : predicting the effect of HIV on tuberculosis outbreaks. *JAIDS* 28, 437–444 (2001)
- Raimundo, S. M., Yang, H. M., Bassanezi, R. C., Ferreira, M. A. C. : The attracting basins and the assessment of the transmission coefficients for HIV and M. Tuberculosis infections among women inmates. *J. Biol. Syst.* 10, 61–83 (2002)
- Raimundo, S. M., Engel, A. B., Yang, H. M., Bassanezi, R. C. : An approach to estimating the transmission coefficients for AIDS and for tuberculosis using mathematical models. *Syst. Anal. Model. Simul.* 43, 423–442 (2003)
- Schinazi, R. B. : Can HIV invade a population which is already sick? *Bull. Braz. Math. Soc.* 34, 479–488 (2003)
- Schulzer, M., Fitzgerald, J. M., Enarson, D. A., Grzybowski, S. : An estimate of the future size of the tuberculosis problem in sub-Saharan Africa resulting from HIV infection. *Tuber. Lung. Dis.* 73, 52–58 (1992)
- Schulzer, M., Radhamani, M. P., Grzybowski, S., Mak, E., Fitzgerald, J. M. : A mathematical model for the prediction of the impact of HIV infection on tuberculosis. *Int. J. Epidemiol.* 23, 400–407 (1994)
- Selwyn, P. A., Hartel, D., Lewis, V. A., Schoenbaum, E. E., Vermund, S. H., Klein, R. S., Walker, A. T., Friedland, G. H. : A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 320, 545–550 (1989)
- Selwyn, P. A., Sckell, B. M., Alcabes, P., Friedland, G. H., Klein, R. S., Schoenbaum, E. E. : High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 268, 504–509 (1992)
- Sharomi, O., Podder, C. N., Gumel, A. B. : Mathematical analysis of the transmission dynamics of HIV/TB coinfection in the presence of treatment. *Math. Biosci. Eng.* 5, 145–174 (2008)
- Singer, B. H., Kirschner, D. E. : Influence of backward bifurcation on interpretation of R_0 in a model of epidemic tuberculosis with reinfection. *Math. Biosci. Eng.* 1, 81–93 (2004)
- Sutherland, I., Svandova, E., Radhakrishna, S. : The development of clinical tuberculosis following infection with tubercle bacilli. *Tubercle* 63, 255–268 (1982)
- Veening, G. J. : Long term isoniazid prophylaxis : Controlled trial on INH prophylaxis after recent tuberculin conversion in young adults. *Bull. Int. Union Tuberc.* 41, 169–171 (1968)
- Vynnycky E., Fine, P. E. M. : The natural history of tuberculosis : the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. *Epidemiol. Infect.* 119, 183–201 (1997)
- Wang, W. : Epidemic models with nonlinear infection forces. *Math. Biosci. Eng.* 3, 267–279 (2006)
- West, R. W., Thompson, J. R. : Modeling the impact of HIV on the spread of tuberculosis in the United States. *Math. Biosci.* 143, 35–60 (1997)
- Williams, B. G., Gouws, E. : The epidemiology of human immunodeficiency virus in South Africa. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 356, 1077–1086 (2001)
- Williams, B. G., Granich, R., Chauhan, L. S., Dharmshaktu, N. S., Dye, C. : The impact of HIV/AIDS on the control of tuberculosis in India. *P. Natl. Acad. Sci.* 102, 9619–9624 (2005)
- Williams, B. G., Lloyd-Smith, J. O., Gouws, E., Hankins, C., Getz, W. M., Hargrove, J., de Zoysa, I., Dye, C., Auvert, B. : The potential impact of male circumcision on HIV in sub-Saharan Africa. *PLoS Med.* 3(7), e262 (2006)
- Williams, B. G., Maher, D. : Tuberculosis fueled by HIV : Putting out the flames. *Am. J. Resp. Crit. Care* 175, 6–7 (2007)
- Wood, R., Middelkoop, K., Myer, L., Grant, A. D., Whitelaw, A., Lawn, S. D., Kaplan, G., Huebner, R., McIntyre, J., Bekker, L.-G. : Undiagnosed tuberculosis in a community with high HIV-prevalence : implications for TB control. *Am. J. Resp. Crit. Care* 175, 87–93 (2007)