

O uso da epidemiologia no diagnóstico populacional e implicações no comércio internacional: determinação de zona livre de doença(s)

Luís Gustavo Corbellini

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Medicina Veterinária Preventiva, Av. Bento Gonçalves 9090, CEP 91540-000, Agronomia, Porto Alegre, RS; e-mail: luis.corbellini@ufrgs.br; lucorbellini@hotmail.com

1 – INTRODUÇÃO: UMA VISÃO DO ACORDO PARA APLICAÇÃO DAS MEDIDAS SANITÁRIAS E FITOSSANITÁRIAS

Na Rodada Uruguai, que ocorreu entre 1986 e 1994, foi instituída a Organização Mundial do Comércio (OMC), que visa promover o livre comércio entre os países, sendo um de seus objetivos eliminar as barreiras não-tarifárias (BNTs) ao comércio, destacando-se a criação do Acordo sobre Barreiras Técnicas ao Comércio (TBT) e o Acordo para aplicação das Medidas Sanitárias e Fitossanitárias (SPS, WTO, 1995) [13].

O acordo SPS preconiza que as medidas de proteção à saúde animal, humana e vegetal devam ser baseadas em princípios científicos, não sendo aplicadas de forma discriminatória ou de forma a constituir restrição velada ao comércio internacional. Recomenda-se que os países consignatários garantam a adoção de medidas sanitárias levando em consideração fatores econômicos em termos de perda de produção ou de mercado em decorrência da entrada, estabelecimento ou disseminação de uma doença. Países podem restringir a importação de animais ou produtos de origem animal somente através de evidências científicas de que essas importações possam causar algum efeito negativo na população animal, seres humanos ou plantas no país importador. O acordo SPS corresponde, dessa forma, a qualquer medida aplicada para:

- proteger a saúde humana ou animal, dentro do território dos países membros, de riscos provenientes da entrada, estabelecimento ou disseminação de doenças infecciosas graves;
- proteger a saúde humana ou animal, dentro do território dos países membros, de riscos provenientes de aditivos, contaminantes, toxinas ou microrganismos patogênicos presentes em alimentos, bebidas ou ração animal;
- proteger a saúde humana, dentro do território dos países membros, de riscos provenientes de doenças carregadas por animais, plantas ou produtos de origem animal.

Segundo relatório da Confederação Nacional das Industrias em conjunto com a Secretaria do Comércio Exterior (2001) [5], as exportações brasileiras para os Estados Unidos de frutas, vegetais e carnes são grandemente prejudicadas pela aplicação de regulamentos sanitários, fitossanitários e de saúde animal. Como exemplo, as carnes brasileiras sofrem restrições no mercado norte-americano sob alegação de contaminação de febre aftosa, mesmo em áreas consideradas livres com vacinação. Uma série de exigências são impostas pela União Européia (UE) no que diz respeito a importação de produtos de origem animal, inclusive apresentando condições específicas com relação a Encefalite Espongiforme Bovina (EEB). Dentre as exigências, a condição sanitária dos animais deve satisfazer os requisitos de importação para a UE e o país exportador deve ter a capacidade de notificar rápida e regularmente a existência de certas doenças infecciosas presentes na lista da Organização Mundial para a Saúde Animal (OIE, *Office International des Epizooties*). Para obtenção da autorização para exportação de carne bovina para UE é necessário conhecer a situação e os riscos de um país exportador apresentar EEB.

Os principais pontos abordados no acordo SPS são a regionalização, análise de risco, harmonização, equivalência e transparência. A criação de medidas sanitárias que assegurem níveis apropriados de proteção (ALOP, *Appropriate level of protection*) deve ser baseada na análise de risco, com o intuito de evitar a arbitrariedade das ações, o que configuraria um protecionismo. As medidas sanitárias adotadas devem estar adaptadas às características sanitárias da área de origem do produto e naquela onde o produto será destinado. O conhecimento da situação epidemiológica de uma região deve levar em consideração o nível de prevalência de uma doença específica, a existência de programas de erradicação e/ou controle, critérios apropriados ou recomendações desenvolvidas por

organizações internacionais. Nesse contexto, recomenda-se que os países membros reconheçam os conceitos de áreas livres ou de baixa prevalência de doenças listadas pela OIE. A determinação dessas áreas deve levar em consideração fatores como geografia, ecossistemas, monitoria e vigilância epidemiológica e eficácia das medidas de controle aplicadas. Países exportadores que desejam certificar-se da existência de áreas livres de doenças dentro do seu território devem providenciar evidências técnicas que demonstrem objetivamente aos países importadores que essas áreas são e provavelmente continuarão livres de doenças. No passado, quando uma doença estava presente no país, todo território era considerado infectado. Com o tratado SPS, a condição de livre pode ser aplicada a um país todo, uma zona ou a um compartimento. A compartimentalização é um novo conceito desenvolvido pela OIE que permite o reconhecimento de populações com status sanitário diferenciado baseado no manejo, diferentemente do preconizado pela regionalização, que basia-se principalmente em fatores geográficos. Dessa maneira, o monitoramento e vigilância em saúde animal e análise de risco são fundamentais no processo para o livre comércio.

Não só no âmbito da sanidade animal, mas também dos processos ao longo da cadeia produtiva, o acordo estimula os países membros a usarem padrões internacionais já existentes para a adoção de normas e regulamentos técnicos, com o intuito de facilitar o comércio internacional. A harmonização das medidas aplicadas pode ser alcançada através da utilização de standards, guias e recomendações, que são criados em comissões como o *Codex Alimentarius*, relacionado a práticas de segurança dos alimentos e pela OIE, direcionadas à sanidade animal. O código de animal terrestre [12], por exemplo, possui um manual com recomendações de testes diagnósticos de enfermidades e métodos de amostragens e cálculo de tamanho de amostras para estudos de investigação epidemiológica. O surgimento do acordo SPS culminou com uma evolução de métodos em epidemiologia quantitativa, fato que pode ser observado em inúmeros trabalhos publicados nos últimos 10 anos abordando técnicas de amostragens e modelos matemáticos para certificação de livre de doença/doenças em um país, zona ou compartimento, fundamentais para o livre comércio [1-4, 6,8,9,15].

2 – DIAGNÓSTICO POPULACIONAL: TESTES DIAGNÓSTICOS EMPREGADOS EM GRUPOS DE ANIMAIS

A afirmação da condição de livre de uma doença em um país, zona, compartimento ou mesmo em uma propriedade é possível quando não há sinais clínicos, epidemiológicos ou qualquer outra evidência de que o agente infeccioso esteja presente em um dado período [3]. Entretanto, a afirmação dessa condição só pode ser alcançada através de investigações epidemiológicas adequadas que, por sua vez, devem se basear no histórico da doença, modo de transmissão, disseminação e métodos de diagnósticos empregados. Devido a grande variabilidade na qualidade do registro de eventos sanitários, o histórico da doença clínica não é suficiente para a afirmação de condição de livre em uma dada área.

Cada vez mais, outras formas de evidências de ausência de uma doença estão sendo utilizadas, como por exemplo, amostragem representativa de animais e rebanhos. Ao invés de serem utilizados somente com o intuito de diagnóstico individual e na investigação de surtos de doenças, os testes diagnósticos estão sendo cada vez mais empregados na Medicina Veterinária para determinar a distribuição das doenças no tempo e espaço bem como sua presença ou ausência. Dentro do conceito de livre de doenças, o diagnóstico populacional é utilizado para verificar o status sanitário de uma granja, compartimento, zona ou país, ou seja, devemos classificar, com um alto nível de confiança, se uma determinada população (grupos de animais) apresenta ou não uma doença específica na ausência de sinais clínicos.

A determinação do status sanitário de uma população pode ser alcançada através de programas de monitoria sanitária e vigilância epidemiológica (*animal surveillance and monitoring systems*). Esses programas devem priorizar doenças de importância em saúde pública, que tenham impacto na produtividade e no comércio internacional. A Figura 1 apresenta um diagrama representativo de um sistema de monitoria e vigilância epidemiológica dentro do contexto do reconhecimento de áreas livres de doenças.

3 – INQUÉRITOS EPIDEMIOLÓGICOS: SISTEMA DE DIAGNÓSTICO POPULACIONAL

Os programas de monitoramento e vigilância são criados com o objetivo de documentar o status sanitário de uma população animal ou como suporte na tomada de ações, como demonstrado na Figura 1. Além disso, o objetivo

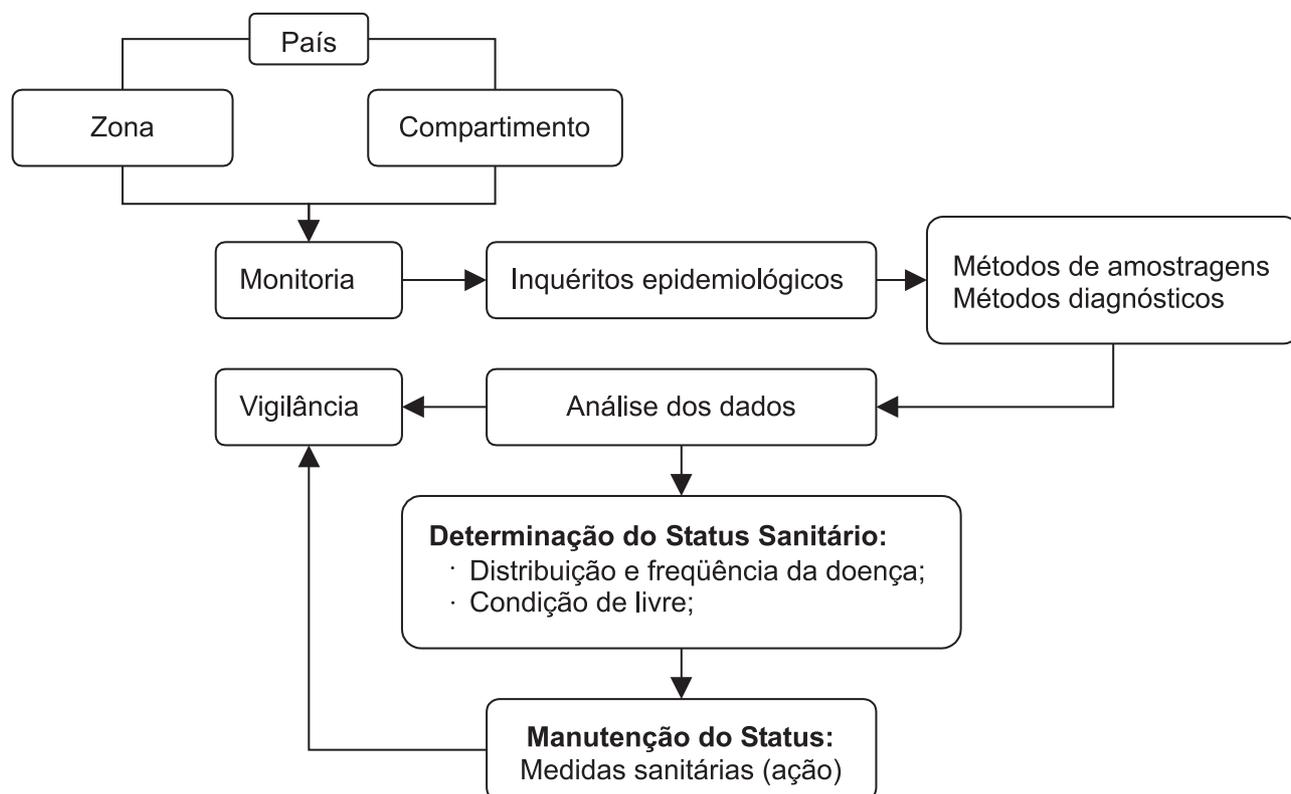


Figura 1. Os programas de vigilância e monitoria epidemiológica utilizam-se, dentre outros procedimentos, de inquéritos epidemiológicos (estudos) para determinar a freqüência e distribuição da doença ou sua presença ou ausência em uma determinada área. A monitoria constitui-se na coleta contínua de dados, enquanto a vigilância encarrega-se de analisá-los e tomar medidas caso seja necessário.

dos programas também é, em acordo com o tratado SPS, de facilitar o comércio internacional. Sendo assim, é essencial que os dados gerados pelos inquéritos epidemiológicos de um programa de monitoria e vigilância tenham qualidade suficiente para satisfazer os mercados mais exigentes [14]. A transparência dos métodos analíticos e qualidade do delineamento utilizado no inquérito epidemiológico aumentam a credibilidade dos programas de monitoria e vigilância epidemiológica. Existem métodos para verificação da qualidade dos sistemas de monitoria e vigilância, que consideram, dentre outros aspectos [14]:

- Objetivos.
- Amostragem.
- Testes diagnósticos.
- Coleta de dados e transferência de informações.
- Processamento e análise dos dados.
- Disseminação das informações.

Programas que utilizem inquéritos epidemiológicos bem estruturados, com objetivos bem definidos e sejam bem documentados são mais fáceis de serem avaliados, questão importante quando envolve mercado internacional.

3.1 – Emprego de modelos matemáticos (estocásticos) no delineamento e análise de inquéritos epidemiológicos

A estimativa de prevalência ou determinação da probabilidade de livre de doenças pode ser estabelecida através da construção de modelos estocásticos e/ou inferência Bayesiana. Essa análise pode ser extremamente útil para a avaliação da condição sanitária de uma região ou país e pode auxiliar na proteção de mercado. Modelos de estudos epidemiológicos para determinação de zona livre compreendem três níveis: animal, granja e país ou área em que as granjas se encontram. Para classificar um grupo de animais em uma granja de acordo com a presença ou ausência de agentes infecciosos, os investigadores devem coletar uma amostra de animais do estabelecimento e aplicar

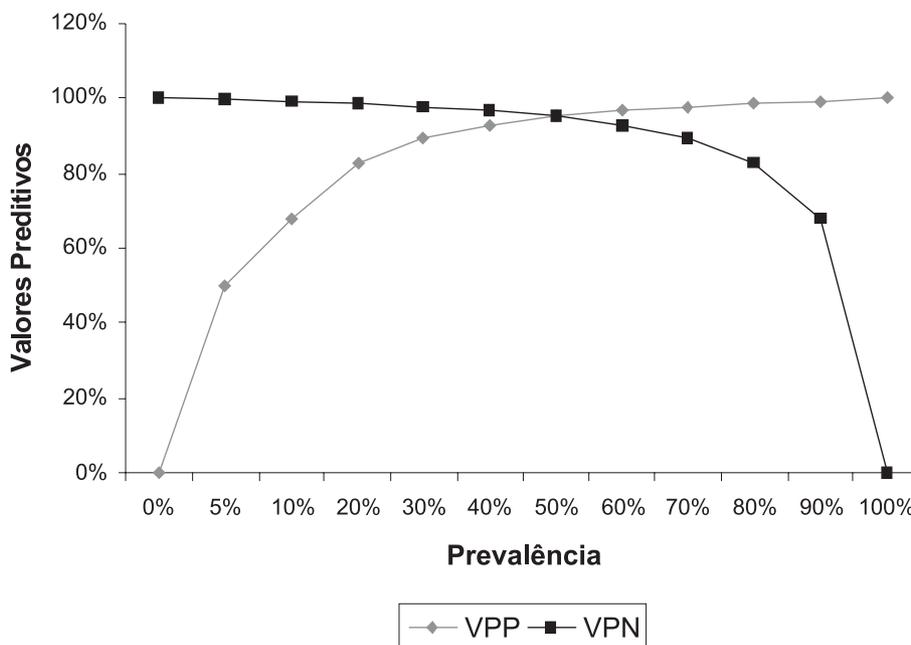


Figura 3. Relação entre valores preditivos positivo e negativo (VPP, VPN) e prevalência, usando um teste diagnóstico com sensibilidade e especificidade de 95%.

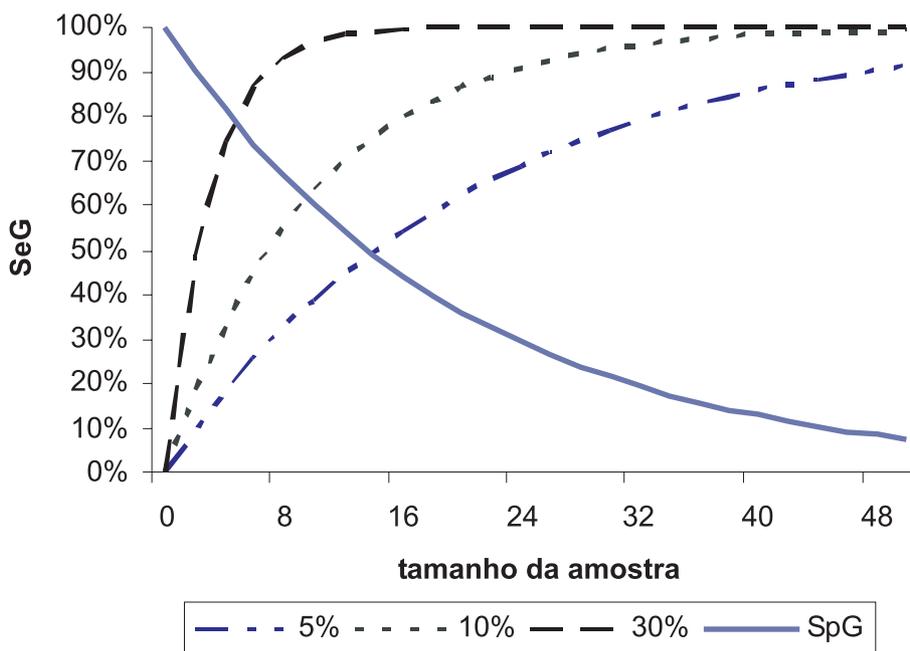


Figura 4. Relação entre tamanho da amostra (n) e sensibilidade e especificidade de granja (SeG, SpG) utilizando vários parâmetros de prevalência. A capacidade de detectar uma granja infectada depende, dessa forma, da prevalência dentro da granja (PDG), do número de animais testados e dos parâmetros de sensibilidade e especificidade do teste empregado.

tificar a incerteza. Uma vez estruturado o modelo, realiza-se uma simulação computacional. O método de Monte Carlo envolve a amostragem aleatória de valores de cada variável utilizada no estudo, representadas por uma distribuição de probabilidade, produzindo milhares de cenários/ ensaios, gerados por sucessivos cálculos computacionais. A cada ensaio realizado pelo sistema dá-se o nome de iteração. Em cada iteração há uma seleção randômica de uma série de valores de distribuição de probabilidade. Ocorre uma tentativa de combinação de todos os valores aplicados às variáveis para simular todas as possibilidades de resultados possíveis. As simulações podem ser realizadas em diferentes cenários, geralmente utiliza-se um cenário mais otimista e um mais pessimista.

3.2 – Determinação de livre de PRRS utilizando modelos estocásticos: relato de caso

A síndrome reprodutiva e respiratória dos suínos (*Porcine Reproductive Respiratory Syndrome*, PRRS) é uma doença altamente infecciosa com distribuição mundial. No Brasil, o indício de ausência de PRRS já foi descrito [7]. Na Europa, a infecção foi detectada pela primeira vez na Alemanha em 1990, disseminando-se rapidamente pelo continente [10,11]. Na Suíça, estudos sobre ausência de PRRS em suínos de engorda têm sido descritos [1,6]. O Serviço Oficial Veterinário da Suíça vêm realizando monitoramento de diversas doenças de suínos desde 2001, sendo que uma análise detalhada de dois inquéritos realizados em 2001 e 2004 para certificação de livre de PRRS foi realizada [8].

Nessa análise foram utilizadas duas técnicas, um modelo estocástico e uma inferência Bayesiana. Nos dois modelos foi aplicado simulação computacional de Monte Carlo com 5000 interações cada. Os objetivos da análise foram de verificar se o levantamento sorológico realizado em 2001 tinha uma sensibilidade igual ou superior a 95% de detectar pelo menos uma granja verdadeiramente infectada e, através de uma inferência Bayesiana, estimar a probabilidade do país ser livre de PRRS após o levantamento realizado em 2004. Esse método reduz muito o tamanho da amostra necessária para satisfazer o conceito de determinação de zona livre de PRRS com um alto nível de confiança.

O modelo foi construído utilizando os seguintes parâmetros [8]:

- PG = 0,1 e 0,2%.
- PDG = mínimo, mais provável e máximo de 20, 30 e 60%, respectivamente.
- SE = 94% (valor fixo).
- SP = 99,9% (distribuição de probabilidade Beta).

A estrutura hierárquica do modelo corresponde ao ilustrado na Figura 2, onde, no cenário desejado para ser considerado livre de PRRS, o sistema deve ser capaz de detectar pelo menos um animal VP com uma PG de 0,1%. Para isso, distribuições de probabilidade são aplicadas em cada nível do modelo, desde as granjas até o animal testado. No estudo de 2001, foram coletados 41.124 fêmeas suínas em idade de reprodução de 2540 granjas. Destes, todos resultaram negativos e 11 inconclusivos. O resultado da simulação computacional encontra-se na Figura 5.

A simulação do modelo mostrou que, num intervalo de confiança de 95%, o levantamento sorológico de 2001 poderia não detectar pelo menos um animal VP, indicando que a amostragem foi insuficiente para declarar livre

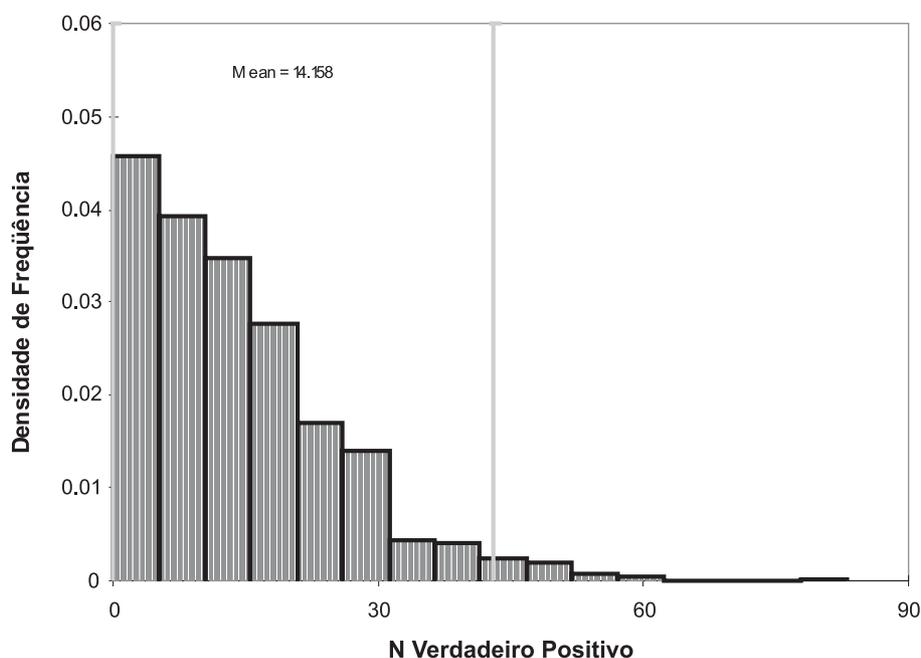


Figura 5. Número de animais verdadeiros positivos detectados pelo modelo aplicado na análise de condição de livre de PRRS na Suíça (Corbellini et al., 2006). Na simulação computacional (com 5000 interações), o modelo previu um mínimo de zero, média de 14 e máximo 40 animais VP num intervalo de confiança de 95%.

de PRRS a uma PG de 0,1% (ou seja, a simulação resultou em no mínimo zero e no máximo 40 animais VP, como demonstrado na Figura 5). Em outras palavras, apesar dos resultados negativos, estes podem ter sido em função ao tamanho insuficiente da amostra no primeiro estágio [8]. Na segunda etapa, foi realizada uma Inferência Bayesiana utilizando os dados obtidos nos levantamentos sorológicos de 2001 e 2004. Na Inferência Bayesiana, informações obtidas nos levantamentos podem ser incorporadas às informações pré-existentes (nesse caso, histórico de PRRS na Suíça e medidas sanitárias aplicadas no país), para melhorar a estimativa dos parâmetros usados para caracterizar a distribuição. Esse tipo de análise utiliza uma informação *a priori*, para gerar uma estimativa *a posteriori* sobre a probabilidade da Suíça ser livre de PRRS. O princípio da Inferência Bayesiana aplicada encontra-se na Figura 6.

Através do histórico de PRRS na Suíça e outras informações relevantes (Figura 6), uma distribuição foi utilizada para estimar a probabilidade *a priori* do país ser livre em 2001, que foi aplicada ao modelo descrito por Audigé *et al.* [2] para determinação da probabilidade *a posteriori*. Esta, por sua vez, foi utilizada como *a priori* nos resultados do levantamento de 2004. Um resumo dos resultados das simulações é demonstrado na Figura 7 (para maiores detalhes, sugere-se a leitura do artigo original de Corbellini *et al.* [8]. A probabilidade da Suíça ser livre após 2004, ou possuir uma PG menor que 0,1% foi de aproximadamente 99%. A vantagem desse método é a utilização de informações pré-existentes, que devem ser transparentes e refletir um indício real do status sanitário de uma determinada área em questão. A tamanho da amostra nesse tipo de estudo, num primeiro momento, é muito grande. Porém, com levantamentos soroepidemiológicos ao longo do tempo as amostras reduzem significativamente, mantendo o mesmo nível de confiança.

4 – CONCLUSÕES

O acordo SPS mudou a direção na qual as decisões sobre o comércio internacional de produtos agropecuários são feitas, evitando que medidas sanitárias sejam tomadas de maneira arbitrária. O acordo tem uma ênfase na impor-

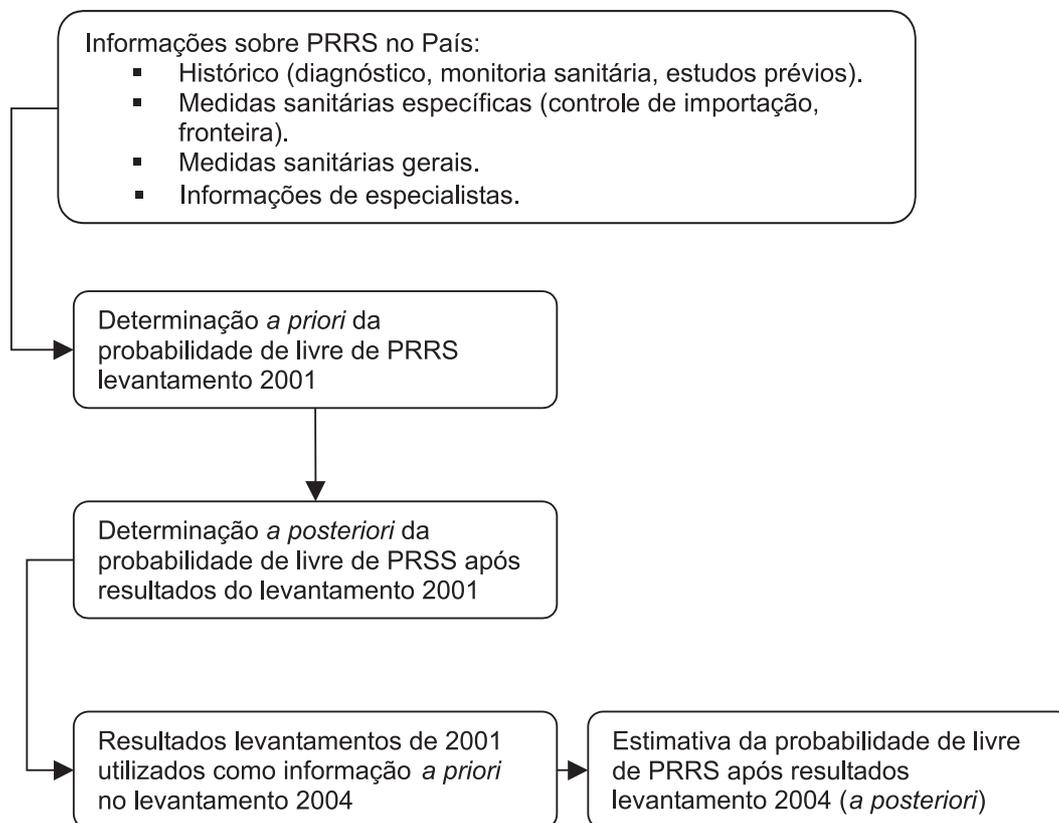


Figura 6. Parâmetros para estimar a probabilidade de livre de PRRS em um determinado país antes de começar um levantamento epidemiológico. Essa probabilidade *a priori* é subjetivamente estimada a partir do histórico da infecção. A inferência Bayesiana combina o parâmetro *a priori* com a análise dos resultados dos levantamentos epidemiológicos e calcula uma probabilidade *a posteriori* do país estar livre de uma determinada infecção.

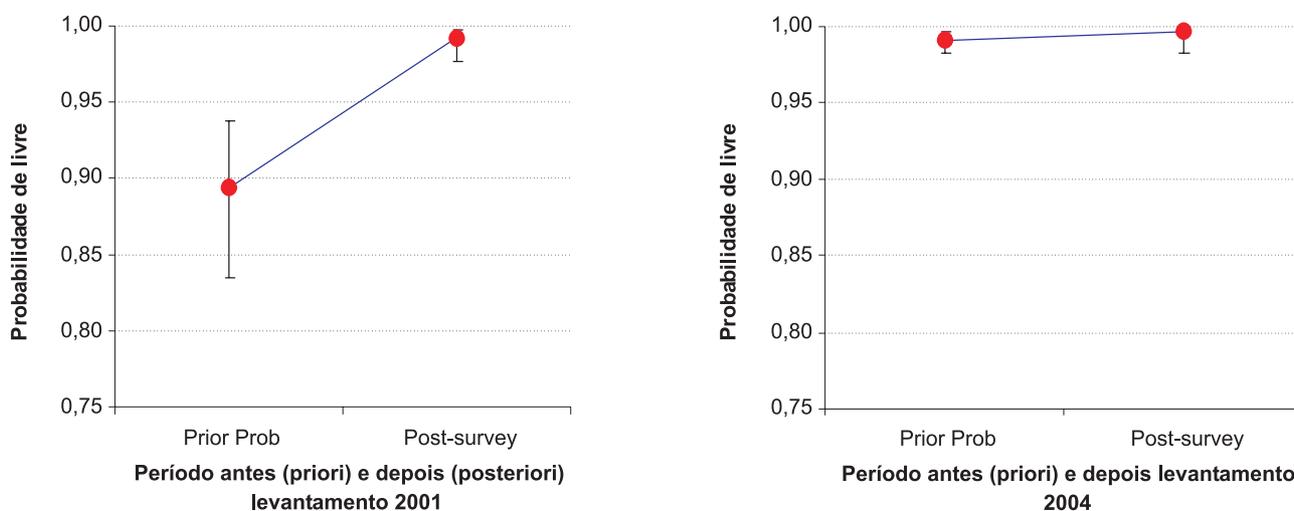


Figura 7. Probabilidade (*a posteriori*) de livre de PRRS após os levantamentos soroepidemiológicos realizados na Suíça entre os anos de 2001 e 2004 (Corbellini et al., 2006).

tância das medidas sanitárias adotadas, aumentando a demanda por métodos adequados de levantamentos epidemiológicos utilizados em programas de vigilância e monitoria, diagnóstico, desenvolvimento de análise de risco e garantia de qualidade. Há uma crescente necessidade que os países membros demonstrem o status sanitário da população animal através de métodos científicos bem estruturados. Sendo assim, os serviços veterinários oficiais, indústria e organismos internacionais estão mais atentos ao delineamento, implementação e resultados esperados de programas de vigilância e monitoria epidemiológica de doenças em animais e produtos de origem animal [16]. O agronegócio no Brasil é de extrema importância para economia, justificando-se o emprego de métodos cada vez mais avançados para o controle, monitoramento e determinação do status sanitário animal, com intuito de aumentar a credibilidade do produto brasileiro no mercado internacional.

5 – REFERÊNCIAS

- 1 **Audigé L. & Beckett S. 1999.** A quantitative assessment of the validity of animal-health surveys using stochastic modelling. *Preventive veterinary medicine.* 38: 259-276.
- 2 **Audigé L., Doherr M.G., Hauser R. & Salman M.D. 2001.** Stochastic modelling as a tool for planning animal-health surveys and interpreting screening-test results. *Preventive veterinary medicine.* 49: 1-17.
- 3 **Baldock F.C. 1998.** What constitutes freedom from disease in livestock? *Australian veterinary journal.* 76: 544-545.
- 4 **Cameron A.R. & Baldock F.C. 1998.** A new probability formula for surveys to substantiate freedom from disease. *Preventive veterinary medicine.* 34: 1-17.
- 5 **CNI – Confederação Nacional da indústria. 2001.** Barreiras externas às exportações brasileiras. http://www.cni.org.br/produtos/com_ext/barreiras2001.htm.
- 6 **Canon N., Audigé L., Denac H., Hofmann M. & Griot C. 1998.** Evidence of freedom from porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus infection in Switzerland. *The Veterinary record.* 142: 142-143.
- 7 **Ciacci-Zanella J.R., Trombetta C., Vargas I. & Costa D.E.M. 2004.** Lack of evidence of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) infection in domestic swine in Brazil. *Ciência Rural.* 34: 449-455.
- 8 **Corbellini L.G., Schwermer H., Presi P., Thür B., Stärk K.D.C & Reist M. 2006.** Analysis of national serological surveys for the documentation of freedom from porcine reproductive and respiratory syndrome in Switzerland. *Veterinary microbiology.* 118: 267-273.
- 9 **Hadorn D.C., Rüfenacht J., Hauser R. & Stärk K.D.C. 2002.** Risk-based design of repeated surveys for the documentation of freedom from non-highly contagious diseases. *Preventive veterinary medicine.* 56:179-192.
- 10 **Nodelijk G., Nielen M., De Jong M.C.M. & Verheijden J.H.M. 2003.** A review of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in Dutch breeding herds: population dynamics and clinical relevance. *Preventive veterinary medicine.* 60: 37-52.
- 11 **Ohlinger V.F., Pesh S. & Bischoff C. 2000.** History, occurrence, dynamics and current status of PRRS in Europe. *Veterinary research.* 31: 86-87.
- 12 **OIE-Office International des Epizooties. 2006.** Terrestrial Animal Health Code. http://www.oie.int/eng/normes/mcode/en_sommaire.htm
- 13 **OMC-Organização Mundial do Comércio. 1995.** Agreement on the Application of sanitary and Phytosanitary Measures. http://www.wto.org/english/docs_e/legal_e/legal_e.htm#sanitary.

- 14 **Stärk K.D.C. 2003.** Quality assessment of animal disease surveillance and surveys systems. *In: Animal disease surveillance and surveys systems.* Blackwell, Iowa, p.169.
- 15 **Suess E.A., Gardner I.A. & Johnson W.O. 2002.** Hierarchical Bayesian model for prevalence inferences and determination of a country's status for an animal pathogen. *Preventive veterinary medicine.* 55: 155-171.
- 16 **Zepeda C., Salman M., Thiermann A., Kellar J., Rojas H. & Willeberg P. 2005.** The role of veterinary epidemiology and veterinary services in complying with the World Trade Organization SPS agreement. *Preventive veterinary medicine.* 67: 125-140.

