Tendências em Matemática Aplicada e Computacional, **3**, No. 1 (2002), 223-232.

Dinâmica de Propagação de Vírus: Transmissibilidade, Virulência e Mecanismos de Controle

H.M. YANG, Departamento de Matemática Aplicada, IMECC, UNICAMP, Cx.P. 6065, 13081-970 Campinas, SP, Brasil.

Resumo. Muitas infecções que ainda assolam a humanidade podem ser combatidas usando-se as vacinações em massa. O acúmulo de conhecimentos referentes à transmissão de infecções permitiu quantificar a sua dinâmica usando-se modelos matemáticos. Estes modelos, no entanto, não apenas descrevem a disseminação das doenças na comunidade, mas também podem ser preditivos quanto aos resultados de diferentes mecanismos de controle que são introduzidos nesta comunidade.

1. Introdução

A imunização pela vacina transfere indivíduos suscetíveis para a classe dos imunes, escasseando, assim, a fonte para novas infecções e, ao mesmo tempo, os indivíduos desta classe conferem uma barreira protetora aos indivíduos suscetíveis. Desta forma, a vacinação tem sido uma grande aliada para prevenir a população contra — e até erradicar — algumas doenças infecciosas [5]. Quando se tem por objetivo a erradicação de doenças infecciosas, deseja-se quantificar o esforço mínimo necessário para garantir o sucesso do mecanismo de controle a ser implantado.

Modelos matemático têm auxiliado os sanitaristas na escolha do melhor mecanismo de controle de doenças infecciosas por meio de vacinações. Diante do sucesso obtido quanto ao controle da varíola, imaginou-se que outras doenças poderiam ser erradicadas, quando se aplicassem medidas de controle preconizadas pelos resultados obtidos dos modelos matemáticos. Contudo, se modelos matemáticos não levarem em consideração aspectos importantes do conhecimento bio-médico, seus resultados devem ser considerados com bastante parcimônia.

Este trabalho pretende analisar, de forma simples, como resultados matemáticos podem ser utilizados em epidemiologia. Para isto, apresenta uma modelagem matemática para descrever a dinâmica de transmissão de infecções diretamente transmissíveis, com a finalidade de estudar os mecanismos de controle e o correspondente esforço necessário para a erradicação destas doenças. Além do mais, estes resultados permitem um estudo sobre a evolução da interação entre parasita e hospedeiro. Antes, porém, descreve-se os modos de transmissão de infecções [4] e, especificamente à varíola, características que resultaram na sua erradicação [2].

1.1. Modos de Transmissão

As infecções transmissíveis são as doenças causadas por agentes infecciosos transmitidas de uma fonte (indivíduos infectantes, animais, reservatórios) para um indivíduo suscetível direta (vias aéreas) ou indiretamente (hospedeiro ou vetor). Estas doenças, em geral as doenças tropicais, estão fortemente relacionadas com adversidades tanto ambientais quanto econômicas.

Em relação ao agente infeccioso, existem algumas propriedades epidemiológicas principais: a infectividade (ou transmissibilidade, ou contagiosidade), a patogenicidade, a virulência e a dose infectante. A infectividade está relacionada à capacidade do agente penetrar e multiplicar no novo hospedeiro, disseminando, assim, na comunidade. Por exemplo, o vírus da gripe é muito mais infectivo do que o vírus da rubéola. A patogenicidade é a capacidade do micro-organismo, uma vez instalado, resultar em sintomas em maior ou menor proporção. O sarampo, por exemplo, é muito patogênico, uma vez que praticamente todos os infectados apresentam sintomas e sinais específicos da doença. A virulência é a capacidade do vírus resultar em uma forma grave ou fatal da doença, por exemplo a raiva, em que todos os casos são fatais. Finalmente, a dose infectante é a quantidade do vírus necessária para iniciar uma infecção.

As interações do sistema hospedeiro–parasita influenciam na transmissão da infecção. Uma delas é a suscetibilidade, relacionada com indivíduos que não possuem resistência ao agente infeccioso, por isso podem contrair a doença. Outras são a resistência natural e a imunidade, sendo a primeira inespecífica, e a outra, específica que resulta quando exposto ao agente. Das propriedades do agente infeccioso e da sua interação com o hospedeiro pode resultar na presença de portadores (os infectados assintomáticos), que são os mantenedores da doença ao evadir-se dos mecanismos de controle.

Finalmente, a transmissão de infecções depende fundamentalmente do meio-ambiente, que incluem todos os outros fatores que não sejam do agente infeccioso ou do hospedeiro. Estão incluídos fatores como a presença de reservatórios fora o homem, os hospedeiros ou vetores transmissores e a forma de agregação social.

Todos estes fatores devem ser considerados para que se proponham medidas corretas para a erradicação de infecções de transmissão direta. Com o advento de vacinas como formas eficazes de controle de muitas doenças infecciosas, imaginou-se que elas poderim ser erradicadas através de campanhas de imunização. Por exemplo, imaginava-se que a erradicação de sarampo poderia ser obtida no fim do século XX. Porém, a varíola foi a única doença considerada erradicada em todo o globo terrestre.

1.2. Exemplo de Erradicação Global — Varíola

Um exemplo de infecção efetivamente erradicada no mundo contemporâneo é a varíola. Cabe ressaltar algumas características desta doença para mostrar as razões que permitiram a sua erradicação.

A varíola é causada por vírus (*Poxvirus variolae*) que é muito menos infectivo que outras infecções, como sarampo e rubéola. Acredita-se que um caso primário não resulte em mais que 3 a 5 casos, e em torno de 20% da forma severa resulta em morte. As infecções nos indivíduos apresentam duas viremias, e é na segunda viremia (nos órgãos ricos em tecido retículo-endotelial) que resulta em infecções leves e brandas ou em casos graves (o vírus aloja-se na pele). Somente casos clínicos de certa gravidade são realmente contagiosos, que são facilmente identificáveis pelos sintomas (assim como os casos benignos), sendo que indivíduos portadores (casos subclínicos) e os que apresentam forma leve da doença, assim como os convalescentes, não transmitem a infecção.

Estudos epidemiológicos mostram que a transmissão da varíola ocorre quando há contatos íntimos com pessoas doentes com certa gravidade, que são facilmente identificáveis pela intensidade do período pré-eruptivo, inclusive nas erupções abortivas. Por isso, as infecções secundárias ocorrem principalmente entre familiares, escolares e aqueles nas enfermarias dos hospitais, pois a única fonte de transmissão é o doente, não existindo nem hospedeiro intermediário, nem reservatório natural fora o homem.

Diante desse quadro, existem duas formas de controlar esta infecção. Em países que apresentam um bom sistema de saúde pública, a doença pode ser controlada através de isolamento de casos e a vigilância sanitária de contatos, como fizeram a Inglaterra e a Holanda. Em outros países, em geral, em desenvolvimento, o controle é feito através de campanhas de vacinação em massa. Porém, a vacinação pode resultar em complicações, podendo mesmo até matar. Por exemplo, em um surto em Nova York, em 1947, de um caso importado de México, ocorreram 14 casos graves com 2 mortes, tendo terminado por medidas de isolamento e vigilância sanitária. Entretanto, as vacinações em massa produziram no mínimo 48 mortes, dezenas de casos de vacínia generalizada e grave encefalite pós-vacínica, além de grande número de complicações dermatológicas. Em regiões onde a vacinação em massa foi introduzida, os novos casos surgem em decorrência de importação de doentes (ou enxertos). Nesta situação, as estratégias de controle podem ser as vacinações em anéis expansíveis, isolamento de casos ou vigilância sanitária de contatos.

A baixa transmissibilidade, doença facilmente identificável, a ausência de portadores e de reservatório natural e o período de incubação uniforme (10 a 14 dias) fizeram da varíola, talvez, uma infecção a mais fácil de ser combatida e erradicada do que outras doenças contagiosas.

2. Dinâmica de Doenças Infecciosas

Para analisar a facilidade ou a dificuldade em erradicar doenças infecciosas, desenvolve-se um modelo matemático. O encadeamento do processo infeccioso inicia-se quando um indivíduo suscetível entra em contato com o agente infeccioso. Este indivíduo, denominado exposto, permanece neste estado desde o início do contato com o vírus até o momento em que se torna um agente transmissor da doença (infectante). Este intervalo de tempo é denominado período de incubação, denotado por σ^{-1}, onde o parâmetro σ é a taxa de incubação. Por sua vez, o organismo deste indivíduo, denominado de infectante, passa a combater o agente invasor através de produção de anticorpos específicos, que já se processava desde as primeiras horas após o contato com o vírus. Portanto, após um certo período, devido à ação do sistema imunitário, a concentração de vírus no indivíduo passa a ser zero ou praticamente nulo, situação em que não ocorre mais a eliminação do vírus para o meio ambiente. Este tempo é denominado de período de recuperação (ou infecção), designado por γ^{-1}, onde o parâmetro γ é a taxa de recuperação (ou infecção). Após o período de recuperação, o indivíduo passa a ser imune.

Dessa forma, o modelo considera uma comunidade dividida em quatro compartimentos não interceptantes, representados por $X(t,a)$, $H(t,a)$, $Y(t,a)$ e $Z(t,a)$, que são, respectivamente, as distribuições etárias a dos indivíduos suscetíveis, expostos, infectantes e recuperados no instante de tempo t. Estas distribuições etárias podem ser transformadas em quantidade de indivíduos, pois, por exemplo, $X(t,a)da$ é o número de indivíduos suscetíveis compreendidos entre as idades a e $a+da$, onde da é uma variação muito pequena (infinitesimal) de idade. Assim, somando-se todas as idades tem-se o número total de indivíduos em um compartimento, por exemplo, $X(t) = \int_0^L X(t,a)da$ representa o número total de indivíduos suscetíveis, com o parâmetro L designando a idade máxima (longevidade) dos indivíduos.

O modelo é descrito pelas seguintes equações íntegro-diferenciais parciais

$$\left\{ \begin{array}{lcl} \left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right) X(t,a) & = & \alpha Y(t,a) - \left[\lambda(t,a) + \nu\,(a) + \mu\right] X(t,a) \\ \left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right) H(t,a) & = & \lambda(t,a) X(t,a) - (\sigma + \mu)\, H(t,a) \\ \left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right) Y(t,a) & = & \sigma H(t,a) - (\gamma + \mu + \alpha)\, Y(t,a) \\ \left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right) Z(t,a) & = & \nu\,(a)\, X(t,a) + \gamma Y(t,a) - \mu Z(t,a), \end{array} \right. \tag{2.1}$$

onde μ e α são as taxas de mortalidade, respectivamente, natural e diferenciada (adicional pela doença) dos indivíduos na comunidade, $\nu\,(a)$ é a taxa de vacinação e $\lambda(t,a)$ é a força de infecção, definida por

$$\lambda(t,a) = \int_0^L \beta\,(a,a')\, Y(t,a') da', \tag{2.2}$$

com $\beta\,(a,a')$ sendo a taxa de contato entre indivíduos suscetíveis de idade a com infectantes de idade a'. Para a sua resolução, basta fornecer as condições inciais ($X(0,a) = X_0(a)$, $H(0,a) = H_0(a)$, $Y(0,a) = Y_0(a)$ e $Z(0,a) = Z_0(a)$, obtidas em equilíbrio antes da introdução da vacinação, $\nu\,(a) = 0$) e de contorno, $X(t,0) = \mu N$, onde μN é a taxa de recém-nascidos quando se tem uma população constante dada por N, e $H(t,0) = Y(t,0) = Z(t,0) = 0$ (não são considerados nem anticorpos maternos, nem transmissão vertical).

Quando as taxas de vacinação e de contato forem independentes de idade, o sistema de equações (2.1) e (2.2) pode ser re-escrito, em termos de frações de indivíduos $x(t)$, $h(t)$, $y(t)$ e $z(t)$, como

$$\left\{ \begin{array}{lcl} \frac{d}{dt} x(t) & = & \mu + \alpha y(t) - \left[\beta y(t) + \nu + \mu\right] x(t) \\ \frac{d}{dt} h(t) & = & \beta y(t) x(t) - (\sigma + \mu)\, h(t) \\ \frac{d}{dt} y(t) & = & \sigma h(t) - (\gamma + \mu + \alpha)\, y(t) \\ \frac{d}{dt} z(t) & = & \nu x(t) + \gamma y(t) - \mu z(t), \end{array} \right. \tag{2.3}$$

onde, por exemplo, $x(t) = X(t)/N$ é a fração de indivíduos suscetíveis e tem-se a identidade $x(t) + h(t) + y(t) + z(t) = 1$.

Os pontos de equilíbrio do sistema de equações (2.3) são o trivial com as coordenadas $x = \mu/(\mu+\nu)$, $h = y = 0$ e $z = \nu/(\mu+\nu)$; e não-trivial, com

$$\left\{ \begin{array}{lcl} x & = & \dfrac{(\mu+\sigma)(\mu+\alpha+\gamma)}{\beta\sigma} \equiv \dfrac{1}{R_0^\alpha} \\ h & = & \dfrac{(\mu+\nu)(\mu+\sigma)(\mu+\alpha+\gamma)^2}{\beta\sigma\left[(\mu+\sigma)(\mu+\gamma)+\mu\alpha\right]}\left(R_\nu^\alpha - 1\right) \\ y & = & \dfrac{(\mu+\nu)(\mu+\sigma)(\mu+\alpha+\gamma)}{\beta\left[(\mu+\sigma)(\mu+\gamma)+\mu\alpha\right]}\left(R_\nu^\alpha - 1\right) \\ z & = & \dfrac{\nu(\mu+\sigma)(\mu+\alpha+\gamma)}{\mu\beta\sigma} + \dfrac{\gamma(\mu+\nu)(\mu+\sigma)(\mu+\alpha+\gamma)}{\mu\beta\left[(\mu+\sigma)(\mu+\gamma)+\mu\alpha\right]}\left(R_\nu^\alpha - 1\right), \end{array} \right. \tag{2.4}$$

onde a razão de reprodutibilidade basal R_0^α (o superescrito α refere-se à mortalidade diferenciada) é dada por

$$R_0^\alpha = \frac{\beta\sigma}{(\mu+\sigma)(\mu+\alpha+\gamma)}, \tag{2.5}$$

e a razão de reprodutibilidade R_ν^α é dada por $R_\nu^\alpha = \mu R_0^\alpha/(\mu+\nu)$.

Nas infecções por micro-parasitas, a razão de reprodutibilidade basal (sem vacinação) corresponde ao número médio de infecções secundárias que um caso primário produz, durante todo o seu período infeccioso, em uma comunidade totalmente suscetível na ausência de qualquer tipo de heterogenidade [5]. Portanto, este número fornece uma idéia de quão infectivo (contagioso) é uma infecção.

A estabilidade dos dois pontos de equilíbrio do sistema de equações (2.3) pode ser determinada pelos autovalores da equação $\Phi(\phi) = \det(\mathbf{J}^* - \phi\mathbf{I}) = 0$, onde $\mathbf{I}$ é uma matriz identidade 4×4 e $\mathbf{J}^*$ é a matriz jacobiana do sistema de equações (2.3)

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} -(\mu+\nu) - \beta y(t) & 0 & \alpha - \beta x(t) & 0 \\ \beta y(t) & -(\mu+\sigma) & \beta x(t) & 0 \\ 0 & \sigma & -(\mu+\gamma+\alpha) & 0 \\ \nu & 0 & \gamma & -\mu \end{bmatrix}$$

calculada nos pontos de equilíbrio.

Os autovalores correspondentes ao ponto de equilíbrio trivial são dados por $\phi_1 = -\mu$ e $\phi_2 = -(\mu+\nu+\pi)$ mais as raízes do polinômio de segundo grau

$$\phi^2 + (2\mu+\sigma+\gamma+\alpha)\phi + (\mu+\sigma)(\mu+\gamma+\alpha)(1 - R_\nu^\alpha) = 0.$$

Este polinômio tem duas raízes com parte real negativa se, e somente se, $R_\nu^\alpha < 1$ [3]. Portanto, o ponto de equilíbrio trivial é localmente e assintoticamente estável se $R_\nu^\alpha < 1$; e instável se $R_\nu^\alpha > 1$.

Para determinar a estabilidade do ponto de equilíbrio não trivial, substituem-se as coordenadas dadas pelas equações (2.4) na matriz jacobiana. Os autovalores são $\phi_1 = -\mu$ mais as raízes do polinômio de terceiro grau

$$\phi^3 + a\phi^2 + b\phi + c = 0,$$

onde os coeficientes a, b e c são dados por

$$\left\{\begin{array}{lcl} a & = & (3\mu+\nu+\sigma+\gamma+\alpha)+\frac{(\mu+\nu)(\mu+\sigma)(\mu+\alpha+\gamma)}{(\mu+\sigma)(\mu+\gamma)+\mu\alpha}\left(R_\nu^\alpha-1\right) \\ b & = & (2\mu+\sigma+\gamma+\alpha)\left[\mu+\nu+\frac{(\mu+\nu)(\mu+\sigma)(\mu+\alpha+\gamma)}{(\mu+\sigma)(\mu+\gamma)+\mu\alpha}\left(R_\nu^\alpha-1\right)\right] \\ c & = & (\mu+\nu)(\mu+\sigma)(\mu+\alpha+\gamma)\left(R_\nu^\alpha-1\right). \end{array}\right.$$

Este polinômio de terceiro grau obedece os critérios de Routh-Hurwitz se $R_\nu^\alpha > 1$. Portanto, o ponto de equilíbrio não-trivial é localmente e assintoticamente estável se $R_\nu^\alpha > 1$ [3]; e se $R_\nu^\alpha < 1$, então este ponto é instável.

Mostrou-se que o ponto de equilíbrio trivial é estável se $R_\nu^\alpha < 1$, e instável se $R_\nu^\alpha > 1$. Por outro lado, o ponto de equilíbrio não-trivial é estável se $R_\nu^\alpha > 1$, e instável se $R_\nu^\alpha < 1$. Note que o valor da razão de reprodutibilidade basal R_0^α pode ser diminuído pela vacinação até atingir o valor de bifurcação, ou seja, existe um valor ν^{th} tal que a razão de reprodutiblidade R_ν^α atinge o valor unitário. Como existem apenas dois pontos de equilíbrio, o sistema dinâmico em estudo apresenta apenas um valor de bifurcação em relação ao parâmetro ν, quando $R_\nu^\alpha = 1$. Conseqüentemente, para todos os valores de ν maiores que ν^{th} resultam em $R_\nu^\alpha < 1$, sendo, assim, a vacinação uma possível estratégia de erradicação.

Baseado nestes resultados, faz-se estudo de duas classes de infecções em relação à letalidade da doença.

2.1. Infecções Brandas — $\alpha = 0$

Considera-se infecções que não resultem em uma mortalidade diferenciada, fazendo-se $\alpha = 0$ nos sistemas de equações (2.1) e (2.3).

Do sistema de equações (2.3) em equilíbrio, na ausência de vacinação, obteve-se, para a razão de reprodutibilidade basal, $R_0 = \beta\sigma/\left[(\mu+\sigma)(\mu+\gamma)\right]$, e, para a fração de indivíduos suscetíveis, $x_0 = 1/R_0$. Após a introdução da vacinação, obteve-se, no equilíbrio, $R_\nu = \mu R_0/(\mu+\nu)$ e $x = 1/R_0$. Aqui R_ν e R_0 representam, respectivamente, R_ν^0 e R_0^0 da equação (2.5).

Para que os valores R_ν e R_0 possam ser relacionados matematicamente, é preciso, antes, obter uma expressão que relacione a taxa de vacinação ν e o correspondente proporção vacinada p. Para este fim, considere uma população em que a vacinação é muito mais intensa do que a infecção natural, ou seja, $\nu \gg \lambda$. Nesta situação, a primeira equação do sistema (2.1) com $\lambda = 0$ descreve a população sob a influência apenas da mortalidade e da vacinação. Difine-se a proporção vacinada como sendo $p = 1 - \int_0^L N_\nu(a)da/\int_0^L N_0(a)da$, onde $N_0(a) = \mu N e^{-\mu a}$ e $N_\nu(a) = \mu N e^{-(\mu+\nu)a}$ são as densidades etárias dos indivíduos da comunidade, respectivamente, sem e com a vacinação. Resolvendo esta equação, obtém-se

$$p = 1 - \frac{\mu}{\mu+\nu} = \frac{\nu}{\mu+\nu}.$$

Desta equação, obtém-se a relação entre R_ν e R_0, que é dada por

$$R_p = (1-p)\,R_0, \tag{2.6}$$

onde R_ν foi reescrito como R_p.

O valor limiar da proporção vacinada para erradicar uma infecção é obtido quando se impõe $R_p = 1$ na equação (2.6). Assim, quando se vacina uma proporção p de indivíduos suscetíveis, acima do limiar p_{th} dado por

$$p_{th} \simeq 1 - \frac{1}{R_0} = 1 - x_0,$$

a doença é erradicada. No entanto, vacinar uma proporção p_{th} de suscetíveis equivale a vacinar uma fração x_ν de todos os indivíduos da comunidade, dada por

$$x_\nu = p_{th} x_0 = (1 - x_0)\, x_0.$$

Algumas considerações são feitas baseadas nestas duas equações.

O montante de vacinas a serem aplicadas em uma população apresenta o maior valor para infecções que tenham o valor de R_0 em torno de 2, pois, para $R_0 = 2$ tem-se a maior fração de indivíduos suscetíveis ($x_0 = 0,5$) e a maior proporção a ser vacinada ($x_v = 25\%$ da população toda). Estes valores diminuem-se quadraticamente à medida em que se afasta do máximo valor. Portanto, infecções com $R_0 = 2$ requer esforços de controle muito maior, pois um número maior de indivíduos suscetíveis devem ser protegidos.

Na história da humanidade, infecções estiveram sempre presentes, e muitas delas perpetuaram-se até os dias atuais. Em relação às infecções brandas que não deixam seqüelas (no sentido de deixar uma "marca" que identifique como tendo sido exposto à infecção), as pessoas não se preocuparam com o isolamento de indivíduos doentes. Porém, em relação às infecções brandas que deixavam marcas, as pessoas aprenderam a se defender através de isolamento de indivíduos doentes, ou de vilas e cidades em que a doença era endêmica. Uma outra alternativa foi a emigração de indivíduos saudáveis (suscetíveis e recuperados). Assim, na ausência de vacina (tempos passados), o isolamento de indivíduos infectantes (sintomáticos, pois os assintomáticos não manifestam quadros clínicos da doença) tem quase os mesmos princípios de ação da vacina: evita-se que o agente infeccioso encontre indivíduos suscetíveis, sendo que o isolamento age como uma barreira protetora destes indivíduos.

Quando as doenças infecciosas que deixavam seqüelas apresentavam alta (R_0 muito elevado) ou baixa (R_0 próximo de um) infectividade, de certa forma o isolamento foi um mecanismo de proteção eficiente. Como tem-se por objetivo a proteção de indivíduos suscetíveis, isola-se indivíduos infectantes e, assim, quanto maior o número destes indivíduos isolados, mais indivíduos suscetíveis estarão protegidos. Assim, proteger uma fração elevada de indivíduos da comunidade deve requerer um rígido isolamento de indivíduos infectantes, cujo esforço deve diminuir se o objetivo é proteger um número menor de indivíduos suscetíveis. Portanto, em casos extremos de infectividade, a fração de indivíduos suscetíveis a serem isolados era relativamente baixa — da mesma maneira que a ação de uma vacinação —, o que facilitaria a erradicação destas doenças. Dessa forma, doenças que deixam seqüelas, para se evadirem de isolamento e se perpetuarem, precisavam apresentar um valor próximo de dois para a razão de reprodutibilidade basal, a fim de aumentar o esforço para isolar indivíduos sintomáticos. Portanto, doenças brandas, que deixam seqüelas e que têm um valor para a razão de reprodutibilidade basal próximo de dois, podem ter perpetuado até os dias atuais e, juntamente com aquelas que não deixam nenhuma seqüela, são as moléstias–alvos das vacinas para a erradicação.

Um exemplo destas infecções pode ser a varíola, que foi considerada erradicada pela vacinação. As características epidemiológicas desta doença (descritas na subseção 1.2) podem ser traduzidas como uma infecção com seqüelas que apresenta R_0 próximo de 2, o que permitiu a sua erradicação através de vacinação em massa. Contudo, em vez de vacina, esta infecção pôde ser eliminada pelo isolamento em muitos países com boa infra-estrutura de saúde coletiva.

2.2. Infecções Severas — $\alpha > 0$

Considera-se infecções que resultem em uma mortalidade diferenciada. Do sistema de equações (2.3), na ausência de vacinação ($\nu = 0$), obteve-se a razão de reprodutibilidade basal, dada por

$$R_0^\alpha = \frac{\beta\sigma}{(\mu+\sigma)(\mu+\gamma+\alpha)},$$

e a fração de indivíduos suscetíveis, dada por

$$x_0^\alpha = \frac{1}{R_0^\alpha}.$$

O valor de R_0^α decresce, enquanto x_0^α cresce, com aumento de α.

O maior valor para R_0^α e o menor valor para x_0^α ocorrem para $\alpha = 0$. Quando $R_0^\alpha = 1$ (e, conseqüentemente, $x_0^\alpha = 1$), tem-se

$$\alpha^c = (\mu+\gamma)(R_0 - 1),$$

onde R_0 é a razão da reprodutibilidade basal sem a mortalidade diferenciada ($\alpha = 0$), e α^c é o valor crítico para a taxa de mortalidade diferenciada, acima do qual a doença se estingüe na comunidade. Isto é devido à fração de indivíduos infectantes assumir (matematicamente) valores negativos para $\alpha > \alpha^c$; portanto, biologicamente, tem-se $y = 0$ (e $x = 1$) para $\alpha \geq \alpha^c$. À medida em que o valor de α aumenta, diminui-se o período médio infeccioso de indivíduos infectantes, que é dado por $(\mu+\gamma+\alpha)^{-1}$, tendo como conseqüência a diminuição de número de casos secundários. Portanto, quanto maior for a letalidade de uma infecção, menor é a sua chance de perpetuar-se na natureza, sendo a peste bubônica, que assolou a humanidade em séculos passados, um exemplo. A infecção por vírus Ebola nos dias atuais é um exemplo de doença altamente letal que poderá ser erradicada por isolamento ou pela vacina, quando esta for desenvolvida.

As doenças que resultam em um aumento de mortalidade têm os mesmos comportamentos de doenças brandas que deixam seqüelas, acrescidos da redução de geração de casos de infecções secundárias devido à morte dos indivíduos transmissores da doença. Assim, o isolamento tem uma eficácia muito maior nestas infecções do que àquelas consideradas na secção anterior. Por isso, uma outra razão, além das apresentadas anteriormente, que resultou na erradicação da varíola é a letalidade de cerca de 20% dos casos graves (transmissores).

3. Evolução da Interação Hospedeiro–Parasita

O melhor conhecimento das causas das doenças e a forma de transmissão têm resultado em intervenções de controle mais eficazes. Assim, para que uma doença infecciosa possa se manter na natureza, o agente causador precisa ter a capacidade de evasão contra medidas de controle. As infecções que resultam na morte adicional são as menos favorecidas para se perpetuarem, pois a letalidade da doença age contra a sua manutenção. Em seguida, as que não induzem à uma mortalidade adicional, porém deixam seqüelas estão na faixa intermediária quanto à capacidade de se perpetuarem na natureza. Estas infecções, para a sua erradicação, exigem um isolamento dos indivíduos infectantes, sendo este mais rígido quanto mais o valor de R_0 estiver próximo de 2. Finalmente, as mais capacitadas para se perpetuarem na natureza estão as infecções muito brandas que não deixam nenhuma marca. Estas são as mais difíceis de serem erradicadas. Entretanto, a brandura de uma infecção está relacionada com a forma de interação entre o parasita e o hospedeiro, sendo que a indução de imunidade é tanto um mecanismo de defesa do último quanto uma forma de perpetuação do primeiro.

Assim, levando-se em consideração o valor da razão de reprodutiblidade basal (R_ν^α ou R_0) e o esforço necessário para a erradicação, dada pela porcentagem de indivíduos em uma comunidade ($x_\nu \times 100\%$) que devem ser vacinados (ou isolados), pôde-se conjecturar que as infecções que perpetuaram e estão presentes nos dias atuais são aquelas brandas com seqüelas com R_0 próximo de 2, ou não deixam seqüela nenhuma. Pois as doenças infecciosas sem estas características foram erradicadas na história da humanidade através de intervenções como isolamento ou emigração dos indivíduos saudáveis de locais de contaminação. A erradicação da varíola e a grande dificuldade de controlar sarampo coadunam-se com esta hipótese.

Por outro lado, a indução de imunidade por parte dos parasitas pode ser usada como forma de controle, através de vacinação, diminuindo sensivelmente a fonte de indivíduos suscetíveis. Em contrapartida, as doenças infecciosas brandas, para se perpetuarem na comunidade em que a vacinação tenha sido introduzida, deve apresentar valores elevados para a razão de reprodutibilidade basal. Pois quanto maior for o valor de R_0, maior será a dificuldade de efetivamente encontrar e vacinar, mesmo que seja em proporções baixas, os raros indivíduos suscetíveis em um 'mar' de indivíduos imunes. Atualmente, a rubéola é considerada erradicada em muitas regiões do mundo, enquanto que o sarampo ainda resiste a intensas campanhas de vacinação. Pode-se explicar esta situação vigente comparando-se os valores da razão de reporditibilidade basal. Usando-se os valores $\mu = 0,017$ e para as forças de infecção para rubéola e sarampo, respectivamente, $\lambda_0 = 0,0766$ e $\lambda_0 = 0,25$

($anos^{-1}$) [1]; e a equação $R_0 = 1 + \lambda_0/\mu$ [5], modificação da equação (2.5) com $\alpha = 0$, tem-se, para a razão de reprodutibilidade basal, os seguintes valores: para sarampo, $R_0 = 15,7$, e para rubéola, $R_0 = 5,5$.

4. Conclusão

O modelo matemático não considerou fatores importantes na transmissão de infecções. Não se considerou, por exemplo, a mutação e a variabilidade antigênica de vírus, tão essenciais para evadir-se diante da resposta imunitária. Mesmo considerando uma única cepa de vírus, foi possível mostrar a grande dificuldade para se controlar doenças infecciosas. Não se considerou, também, nem a presença de portadores, nem a perda de imunidade. A presença dos transmissores "silenciosos", assim como os reservatórios naturais, mantem a endemia em baixos níveis, enquanto a perda de imunidade diminui a pressão sobre o vírus para a sua perpetuação [5].

Portanto, os resultados matemáticos apresentados aqui representam a situação mais favorável para a erradicação das infecções, pois as características acima não foram consideradas. A influenza, um exemplo de vírus (influenza A, B e C) com variabilidade antigência, e a gripe comum (rhinovírus), um vírus com centenas se sorotipos sem nenhuma reação cruzada, são doenças cuja erradicação é praticamente impossível. Por outro lado, a presença dos portadores e a perda de imunidade estão frustrando todas as previsões otimistas para a erradicação de muitas infecções. Questões sócio-demográficas, devido à intensa mobilidade resultante da globalização das economias dos países, são novos fatores atuais no combate às doenças infecciosas.

Abstract. Mathematical models, based on the accumulated knowledge related to the disease's transmission mechanisms, can be a useful tool, not only to describe the distribution of the infection in a community, but also to provide scenarios when controlling mechanisms are introduced in this community.

Referências

[1] R.M. Anderson and R.M. May, "Infectious Diseases of Humans – Dynamics and Control", Oxford University Press, Oxford, New York, 1992.

[2] J.J. Angulo, Varíola, em "Doenças Infecciosas e Parasitárias" (R. Veronezi, ed.), pp. 55-63, Ed. Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, 1991.

[3] M.B.F. Leite, R.C. Bassanezi e H.M. Yang, The basic reproduction ratio for a model of directly transmitted infections considering the virus charge and the immunological response, *IMA J. Math. Appl. Med. Biol.*, **17** (2000), 15-31.

[4] M.Z. Rouquayrol e N. Almeida, "Epidemiologia & Saúde", Ed. Médica e Cient. Ltda., Rio de Janeiro, 1999.

[5] H.M. Yang, "Epidemiologia Matemática – Estudo dos Efeitos da Vacinação em Doenças de Transmissão Direta", EDUNICAMP e FAPESP, Campinas e São Paulo, 2001.