



Fonte: Ternes e Vilamiu (2013).

Considerações sobre o R_0 da Anemia Infecciosa Equina a partir dos agentes infecciosos inseto-vetor “Mutuca” e “seringas contaminadas”

Marcelo Rossi¹
Sônia Ternes²
Márcia Furlan Nogueira³

Modelos matemáticos são elaborados para quando precisamos avançar no conhecimento das tendências que uma epidemia pode apresentar, seja baseando-se nas suas dinâmicas temporal e espacial, nos tipos de populações envolvidas, nos agentes patogênicos e de como eles interagem entre si.

Por meio de estudos epidemiológicos muitos parâmetros podem ser mensurados diretamente a partir do conjunto de dados coletados em experimentos, revelando taxas como mortalidade natural, natalidade, mortalidade induzida pela doença, perda de imunidade, velocidades de transição de um estado da infecção a outro, bem como os mecanismos envolvidos na transmissão do patógeno entre vetores e hospedeiros.

Na epidemiologia matemática os modelos devem representar o processo saúde-doença com simplicidade, mas sem excluir aspectos importantes da dinâmica de infecção. Dessa forma, são importantes para auxiliar o planejamento de estratégias de controle de epidemias, pois permitem a criação e testes de cenários de simulação possibilitando a análise prospectiva de características do sistema biológico, como os fatores determinantes para a aptidão do agente patogênico que,

consequentemente, contribuem para o espalhamento ou controle da doença. Assim, os modelos podem ser usados na predição do número de casos esperados da doença sob diferentes cenários associados aos fatores biológicos testados *in silico*.

Um dos conceitos importantes da epidemiologia matemática é o Número de Reprodução Básico, ou R_0 , que representa o número de casos secundários da doença gerados a partir da inclusão de um único indivíduo infeccioso numa população suscetível (APARICIO; PASCUAL, 2007; DIEKMANN et al., 1990; HEFFERNAN et al., 2005; ROBERTS, 2007; ROBERTS; HEESTERBEEK, 2003).

Este texto tem como objetivo apresentar e discutir o R_0 referente aos dois modelos matemáticos desenvolvidos no âmbito do projeto “Anemia Infecciosa Equina no Pantanal brasileiro: caracterização do agente, diagnóstico molecular, avaliação de práticas de manejo e modelagem quantitativa”, sob a liderança da Embrapa Pantanal.

Tais modelos consideram a dinâmica de infecção da doença por meio do:

¹ Engenheiro químico, doutor em Biotecnologia, bolsista PNPd/CNPq da Embrapa Informática Agropecuária, Campinas, SP.

² Matemática, doutora em Engenharia Elétrica, pesquisadora da Embrapa Informática Agropecuária, Campinas, SP.

³ Médica veterinária, doutora em Medicina Veterinária, pesquisadora da Embrapa Pantanal, Corumbá, MS.

- a) Agente infeccioso mutuca.
- b) Infecção por mutuca e pelo possível compartilhamento de seringas (ou agulhas) contaminadas.

Infectividade da transmissão do patógeno

Em estudos epidemiológicos adota-se um índice denominado "Número de Reprodução Básico", ou R_0 , o qual auxilia a compreensão sobre quais são as características ou parâmetros determinantes para que a doença infecciosa possa instalar-se em uma população totalmente suscetível (APARICIO; PASCUAL, 2007; DIEKMANN et al., 1990; HEFFERNAN et al., 2005; ROBERTS, 2007; ROBERTS; HEESTERBEEK, 2003). Este índice pode ser definido de algumas formas, tais como:

- número médio de pessoas infectadas por uma simples fonte de infecção;
- número esperado de infecções secundárias resultantes de um simples caso infeccioso;
- número de indivíduos que espera-se serem infectados pelo indivíduo que tem a enfermidade em questão.

Basicamente, o número de reprodutibilidade básico é utilizado para medir o limiar da potencial transmissão de uma dada doença infecciosa em uma população que não possui nenhuma defesa, seja biológica ou imunológica, a partir da introdução de um único indivíduo infeccioso (contaminado) no mesmo ambiente.

Podemos descrever o conceito do R_0 da seguinte forma: seja β o risco de ocorrer transmissão por contato entre um indivíduo sadio e outro contaminado (infectado) durante o período de infectividade τ da doença neste indivíduo. O produto $\beta\tau$ traduz o potencial risco de transmissão da infecção através deste indivíduo em seu tempo de vida. Quando estimamos o número médio de contatos, δ , que um indivíduo realiza dentro da população (por unidade de tempo), temos o número de infecções secundárias geradas pelo indivíduo infectado, propagando o patógeno em novos contatos com indivíduos suscetíveis. Caso ele gere mais de uma infecção por unidade de tempo, a infecção/doença se espalha, caso contrário, se extingue.

Matematicamente, podemos escrever R_0 como $R_0 = \beta\tau\delta$.

Cálculo do R_0 para o modelo de transmissão da AIE pelo inseto-vetor mutuca

O modelo matemático compartimental determinístico que representa a dinâmica de transmissão da AIE (MARQUES et al., 2012; VILAMIU et al., 2013) é representado pelo seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias:

$$\begin{cases} \frac{dS_h}{dt} = \phi - bf_h \frac{S_h}{N_h} I_v - \mu S_h \\ \frac{dI_h}{dt} = bf_h \frac{S_h}{N_h} I_v - \mu I_h \\ \frac{dS_v}{dt} = \rho N_v + \epsilon I_v - (bf_v \frac{I_h}{N_h} - \epsilon) S_v \\ \frac{dI_v}{dt} = bf_v \frac{I_h}{N_h} S_v - (\epsilon + \zeta) I_v \end{cases} \quad (1)$$

O modelo assume que a população S_h de cavalos suscetíveis pode ser infectada por mutucas I_v que carregam em seus aparelhos bucais certa quantidade de sangue contendo partículas virais. Entretanto, conforme descrito na literatura, supõe-se que as mutucas permanecem contaminadas por um período curto de tempo, retornando ao estado suscetível S_v . A população suscetível de mutucas adquire partículas virais ao alimentar-se do sangue dos cavalos infectados I_h , progredindo ao estado I_v . Os valores e significados biológicos dos parâmetros do modelo aparecem na Tabela 1.

Uma vez aplicada a metodologia denominada Next Generation Operator (DIEKMANN et al., 1990, 2010) para cálculo do R_0 , o sistema de equações (1) acima resulta na matriz,

$$\begin{pmatrix} 0 & T_{V \rightarrow H} \\ T_{H \rightarrow V} & 0 \end{pmatrix} \quad (2)$$

onde as expressões $T_{H \rightarrow V}$ e $T_{V \rightarrow H}$ são dadas por:

$$T_{V \rightarrow H} = \frac{bf_h}{(\epsilon + \zeta)\mu} \quad \text{e} \quad T_{H \rightarrow V} = \frac{bf_v}{(\epsilon + \zeta)\mu} \frac{N_v}{N_h} \quad (3)$$

e representam, respectivamente, as transmissibilidades da infecção dos vetores para os cavalos e vice-versa, respectivamente. Considera-se essa transmissibilidade como sendo a probabilidade de ocorrer infecção nos contatos que ocorrem entre a mutuca e o cavalo durante o tempo de vida de cada um.

Nessa matriz, os termos correspondem à relação do tipo "quem infecta quem" na dinâmica vetor-hospedeiro, e representam o estado endêmico da infecção do vírus equine infectious anaemia (EIA) na população de mutucas e cavalos. Quando representamos os termos com base nos parâmetros do modelo matemático acima, é possível ver que cada um deles dá origem a uma ge-

Tabela 1. Valores dos parâmetros do modelo considerando infecção por mutuca.

Parâmetro	Valor	Significado biológico
ϕ	1/335 (dias ⁻¹)	Taxa de recrutamento de cavalos de serviço
b	1/15 (dias ⁻¹)	Taxa de visitação do inseto-vetor
f_h	0.14 - 1.4. 10 ⁻⁶	Risco de infecção do cavalo por mutuca infectante
f_v	1	Risco de infecção de mutuca por cavalo infectado
μ	1/(12*365) (dias ⁻¹)	Taxa de mortalidade natural dos cavalos
ρ	0.07 - 0.0476 (dias ⁻¹)	Taxa de transição ovo - adulto (Mutuca)
ϵ	3 - 24 (dias ⁻¹)	Taxa de perda de infectividade das mutucas
ζ	1/60 (dias ⁻¹)	Taxa de mortalidade natural das mutucas.

Fonte: Ternes e Vilamiu (2013).

ração de infecção, seja nas mutucas, seja nos cavalos sadios, isto é, o vetor infecta o cavalo (1ª geração) e, posteriormente, o vetor é infectado pelo cavalo contaminado (2ª geração).

A transmissibilidade $T_{V \rightarrow H}$ corresponde ao número estimado de contatos infecciosos que ocorrem entre a população de mutucas infectantes e a subpopulação de cavalos sadios durante o período de infectividade da mutuca e o tempo de vida dos cavalos.

Do mesmo modo, $T_{H \rightarrow V}$ corresponde ao número estimado de novos contatos infecciosos que ocorrem quando do encontro entre mutucas sadias e a subpopulação de cavalos infectados, também durante o tempo de vida desses indivíduos infectados.

A expressão global do R_0 é um valor médio dos dois termos; um relacionado à ação das mutucas infectantes sobre os cavalos suscetíveis, e outro relativo aos cavalos infectados sobre as mutucas "sadias". A composição destes dois termos é dada por:

$$R_0^{mut} = \sqrt{T_{V \rightarrow H} \cdot T_{H \rightarrow V}}, \text{ ou ainda melhor,}$$

$$R_0^{mut} = \frac{1}{2} \sqrt{4b^2 \frac{f_h f_v}{(\epsilon + \zeta)\mu} \frac{N_v}{N_h}} \quad (4)$$

onde N_v/N_h corresponde à densidade entre vetores e cavalos.

Supondo alta densidade de 300 a 330 mutucas para cada cavalo e utilizando os valores dos parâmetros da Tabela 1, obtemos $R_0^{mut} = 1.003$ a 1.0035 , um valor muito baixo para infecção em um sistema vetor-hospedeiro. Isto significa que a infecção ocorre e a doença se instala no plantel ou tropa de animais suscetíveis.

Porém, nesse caso, o R_0^{mut} indica que a cada 300 contatos estimados entre mutucas e cavalos, menos que 1 animal é infectado por uma mutuca contaminada, o que, de acordo com a Teoria do Limiar na

Epidemiologia Matemática (KAMGANG; SALLET, 2008; LOPEZ, et al., 2002; VAN DEN DRIESSCHE; WATMOUGH, 2002), seria um forte indicativo de que a infecção viral se instalaria muito lentamente.

Segundo pesquisas da Embrapa Pantanal (SILVA et al., 2001), no plantel de chucros⁴ encontra-se uma prevalência de aproximadamente 4% (incidência de 4 mil infectados por 100 mil cavalos suscetíveis) e, portanto, uma proporção de 96% de cavalos chucros suscetíveis. Com base nessa informação e usando uma segunda metodologia para cálculo do R_0 denominada Tamanho Final da Epidemia (ANDREASEN, 2011), obtêm-se um valor estimado de $R_0^{mut} = 1.0406$, também indicando que a doença se instala, mesmo que lentamente. Mais uma vez pode-se supor que essa baixa prevalência é devido a outras fontes alternativas de infecção.

Cálculo do R_0 para o modelo de transmissão da AIE pelo inseto-vetor mutuca

O segundo modelo desenvolvido (TERNES; VILAMIU, 2013) considera a possibilidade de infecção de animais sadios pelo compartilhamento de seringas (agulhas) contaminadas, além da infecção por mutucas. Esse modelo é descrito matematicamente pelo seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias:

$$\begin{cases} \frac{dS_h}{dt} = \phi - bf_h \frac{S_h}{N_h} I_v - \mu S_h - \gamma I_h S_h \\ \frac{dI_h}{dt} = bf_h \frac{S_h}{N_h} I_v - \mu I_h + \gamma I_h S_h \\ \frac{dS_v}{dt} = \rho N_v + \epsilon I_v - (bf_v \frac{I_h}{N_h} - \epsilon) S_v \\ \frac{dI_v}{dt} = bf_v \frac{I_h}{N_h} S_v - (\epsilon + \zeta) I_v \end{cases} \quad (5)$$

O significado e valores dos parâmetros desse modelo aparecem na Tabela 2, com $\gamma = V_n \sigma_n \eta_n \sigma$.

⁴ Animal chucro (ou xucro): é o tipo de animal de sela ainda não domesticado ou que ainda não possui capacidade para desenvolver certos trabalhos e/ou atividades.

Tabela 2. Valores dos parâmetros do modelo considerando infecção por mutucas e agulhas contaminadas.

Parâmetros	Valores	Significado biológico
ϕ	1/335 (dias ⁻¹)	Taxa de recrutamento dos cavalos de serviço
b	1/15 (dias ⁻¹)	Taxa de visitação do vetor
f_h	0.14 - 1.4.10 ⁻⁶	Risco de infecção do cavalo por mutuca infectante
f_v	1	Risco de infecção de mutuca por cavalo infectado
μ	1/(12*365) (dias ⁻¹)	Taxa de mortalidade natural dos cavalos
ρ	0.07 - 0.0476 (dias ⁻¹)	Taxa de transição ovo - adulto (mutuca)
ϵ	3 - 24 (dias ⁻¹)	Taxa de perda de infectividade das mutucas
ζ	1/60 (dias ⁻¹)	Taxa de mortalidade natural das mutucas
σ_n	2.8.10 ⁻⁴ - 1.1.10 ⁻²	Risco de infecção do cavalo por agulha contaminada
n_n	8/365 (dias ⁻¹)	Taxa de compartilhamento de agulhas
V_n	2.3.10 ⁻³ - 84.10 ⁻³ ml	Volume estimado de sangue na agulha
σ	1.4.10 ⁻¹	Prob.infecção por ml de sangue contaminado

Utilizando novamente a metodologia de Next Generation Operator para cálculo do R_0 e aplicado sobre o conjunto de equações (5), o resultado é a matriz (6):

$$\begin{pmatrix} T_{S \rightarrow H} & T_{V \rightarrow H} \\ T_{H \rightarrow V} & 0 \end{pmatrix}$$

onde, além dos termos $T_{V \rightarrow H}$, $T_{H \rightarrow V}$, já descritos em (3), há o termo $T_{S \rightarrow H}$ que descreve a ação da transmissibilidade da agulha infectada sobre a população de cavalos suscetíveis, ou, em termos dos parâmetros do modelo,

$$T_{V \rightarrow H} = \frac{bf_h}{(\epsilon + \zeta)\mu}, \quad T_{H \rightarrow V} = \frac{bf_v}{(\epsilon + \zeta)\mu} \frac{N_v}{N_h} \text{ e} \\ T_{S \rightarrow H} = \frac{\gamma}{\mu} N_h \quad (6)$$

A expressão do R_0 que representa, globalmente, a infecção por mutuca infectante e por agulha infectada (segundo modelo) é denominada R_0^{ser} e, portanto:

$$R_0^{ser} = \frac{1}{2} \frac{\gamma}{\mu} + \frac{1}{2} \sqrt{\left(\frac{\gamma}{\mu}\right)^2 + 4 \frac{b^2 f_v f_h}{\mu(\epsilon + \zeta)} \frac{N_v}{N_h}} \quad (7)$$

Avaliando as duas expressões (4) e (7) de R_0 (R_0^{ser} e R_0^{mut}), percebe-se que $R_0^{ser} \gg R_0^{mut}$.

Conclusão

Os valores obtidos para R_0^{ser} e R_0^{mut} indicam que o risco de infecção por contato entre mutucas e seringas é diferente, e a contribuição da transmissão da infecção devido à mutuca é relativamente pequena quando comparada ao efeito exercido pelas agulhas infectadas, isto é, o efeito do sucesso da infecção causada pelo compartilhamento de agulhas infectadas é bem maior do que aquele imputado pela população de mutucas infectantes.

Se compararmos os resultados numéricos das equações (4) e (7), podemos admitir que:

$$R_0^{ser} \approx T_{S \rightarrow H} \equiv \gamma/\mu, \text{ pois } R_0^{ser} \approx 7.7 \quad (8)$$

isto é, estima-se que 2 agulhas (ou seringas) infectadas têm potencial para dar origem a 15 novos casos de cavalos infectados em um mesmo período de tempo, quando comparamos com o valor de $R_0^{mut} = 1.0406$ encontrado para o primeiro modelo.

Com isso, percebe-se que a presença de agulhas infectadas no sistema cavalo-mutuca resulta em uma prevalência muito maior do que aquela observada quando somente da presença de mutuca infectante.

Embora não se deva comparar os valores de R_0 de diferentes doenças com o intuito de verificar qual doença causaria maior impacto em uma população suscetível, apenas para se ter ideia da ordem de grandeza do R_0 obtido para os modelos da AIE, ressalta-se que o valor encontrado na literatura para o vírus da leucemia bovina (leucocitose bovina) é de 8.8 a 9.5 (MONTI et al., 2007a, 2007b). Esse dado é aqui citado por tratar-se de um patógeno da mesma família do EIAV e também possuir a via de infecção iatrogênica como principal forma de infecção dos animais.

4 Referências

ANDREASEN, V. The final size of an epidemic and its relation to the reproduction number. **Bulletin of Mathematical Biology**, v. 73, n. 10, p. 2305-2321, Oct. 2011. DOI: 10.1007/s11538-010-9623-3.

APARICIO, J. P.; PASCUAL, M. Building epidemiological models from R_0 : an implicit treatment of transmission in network. **Proceedings of the Royal Society: Biological**

Sciences, v. 274, n. 1609, p. 505-512, Dec. 2007. DOI: 10.1098/rspb.2006.0057.

DIEKMANN, O.; HEESTERBEEK, J. A. P.; METZ, J. A. J. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. **Journal Mathematical Biology**, v. 28, n. 4, p. 365-382, June 1990. DOI:10.1098/rsif.2009.0386.

DIEKMANN, O.; HEESTERBEEK, J. A. P.; ROBERTS, M. G. The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models. **Journal of Royal Society Interface**, v. 7, n. 47, p. 873-885, June 2010. DOI: 10.1098/rsif.2009.0386.

HEFFERNAN, J. M.; SMITH, R. J.; WAHL, L. M. Perspectives on the basic reproductive ratio. **Journal of Royal Society Interface**, v. 2, p. 281-293, Sept. 2005. DOI: 10.1098/rsif.2005.0042.

KAMGANG, J. C.; SALLET, G. Computation of threshold conditions for epidemiological models and global stability of the disease-free equilibrium (DFE). **Mathematical Bioscience**, v. 213, n. 1, p. 1-12, May 2008. DOI:10.1016/j.mbs.2008.02.005.

LOPEZ, L. F.; COUTINHO, F. A. B.; BURATTINI, M. N.; MASSAD, E. Threshold conditions for infective persistence in complex host-vector interactions. **Comptes Rendus Biologies**, v. 325, n. 11, p. 1073-1084, Nov. 2002. DOI:10.1016/S1631-0691(02)01534-2.

MARQUES, A. P. D.; TERNES, S.; VILAMIU, R.; NOGUEIRA, M. F. Mathematical epidemiology of equine infectious anemia (EIA). In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON MATHEMATICAL AND COMPUTATIONAL BIOLOGY, 2012, Tempe, Arizona. **Abstracts...** New Jersey: World Scientific Publishing 2012. BIOMAT 2012

MONTI, G. E.; FRAKENA, K.; DE JONG, C. M. de. Evaluation of natural transmission of bovine leukaemia virus within dairy herds of Argentina. **Epidemiology and Infection**, v. 135, n. 2, p. 228-237, Feb. 2007a. DOI: 10.1017/S095026880600066.

MONTI, G. E.; FRAKENA, K.; DE JONG, C. M. de. Transmission of bovine leukaemia virus within dairy herds by simulation modeling. **Epidemiology and Infection**, v. 135, n. 5, p. 722-732, July 2007b. DOI: 10.1017/S0950268806007357.

ROBERTS, M. G. The pluses and misuses of R_0 . **Journal of Royal Society Interface**, v. 4, n. 16, p. 949-961, Oct. 2007. DOI: 10.1098/rsif.2007.1031.

ROBERTS, M. G.; HEESTERBEEK, J. A. P. A new method for estimating the effort required to control an infectious disease. **Proceedings of the Royal Society: Biological Sciences**, 270, n. 1522, p. 1359-1364, July 2003.

SILVA, R. A. M. S.; ABREU, U. G. P. de; BARROS, A. T. M. de. **Anemia infecciosa equina: epizootologia, prevenção e controle no Pantanal**. Corumbá: Embrapa Pantanal, 2001. 30 p. (Embrapa Pantanal. Circular técnica, 29). Disponível em: <<http://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/37568/1/CT29.pdf>>. Acesso em: 9 out. 2015.

TERNES, S.; VILAMIU, R. **Epidemiologia matemática da Anemia Infecciosa Equina**. Trabalho apresentado no 1º Workshop Projeto. 23 a 16 abril 2013, Embrapa Pantanal, Corumbá, MS.

VAN DEN DRIESSCHE, P.; WATMOUGH, J. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. **Mathematical Biosciences**, v. 180, n. 1-2, p. 29-48, Nov./Dec. 2002. DOI:10.1016/S0025-5564(02)00108-6.

VILAMIU, R. G. d'A.; TERNES, S.; MARQUES, A. P. D.; FURLAN, M. F. The role of horseflies in the prevalence of Equine Infectious Anemia (EIA) in the Brazilian Pantanal. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON MATHEMATICAL METHODS AND MODELS IN BIOSCIENCES, 2013, Sofia. **Conference book**. [S.l.: s.n.], 2013. Não paginado. Disponível em: <<http://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/96829/1/role-horseflies.pdf>>. Acesso em: 9 out. 2015. BIOMATH 2013.

Comunicado Técnico, 121

Embrapa Informática Agropecuária
Endereço: Caixa Postal 6041 - Barão Geraldo
13083-886 - Campinas, SP
Fone: (19) 3211-5700
www.embrapa.br/informatica-agropecuaria
sac: www.embrapa.br/fale-conosco/sac/

Embrapa

Ministério da
Agricultura, Pecuária
e Abastecimento

GOVERNO FEDERAL
BRASIL
PÁTRIA EDUCADORA

1ª edição publicação digital - 2015

Todos os direitos reservados.

Comitê de Publicações

Presidente: Giampaolo Queiroz Pellegrino

Membros: Adhemar Zerlotini Neto, Stanley Robson de Medeiros Oliveira, Thiago Teixeira Santos, Maria Goretti Gurgel Praxedes, Adriana Farah Gonzalez, Neide Makiko Furukawa, Carla Cristiane Osawa (Secretária)

Suplentes: Felipe Rodrigues da Silva, José Ruy Porto de Carvalho, Eduardo Delgado Assad, Fábio César da Silva

Expediente

Supervisão editorial: Stanley Robson de Medeiros Oliveira, Neide Makiko Furukawa

Normalização bibliográfica: Maria Goretti Gurgel Praxedes

Revisão de texto: Adriana Farah Gonzalez

Editoração eletrônica: Neide Makiko Furukawa