

O Número Básico de Reprodução R_0 na ecologia epidemiológica

Marcelo Rossi¹
Sônia Ternes²

O Número Básico de Reprodução ou de Reprodução Basal (R_0) é um parâmetro epidemiológico que representa o risco de alastramento de uma doença infecciosa sobre uma população suscetível. Seu cálculo não é trivial, o que faz com que tenha pouca atenção na literatura científica na área agrícola, apesar de sua importância biológica conceitual. Este trabalho apresenta uma forma de obtenção do R_0 a partir do sistema de equações diferenciais ordinárias representando um modelo matemático epidemiológico.

O parâmetro denominado Número Básico de Reprodução ou de Reprodução Basal, R_0 (também denominado *Basic Reproductive Ratio* ou *Basic Reproducibility Number*) é um parâmetro epidemiológico muito utilizado para auxiliar pesquisadores e profissionais da saúde na determinação do risco de alastramento de uma doença infecciosa sobre uma população suscetível. Este índice tem recebido pouca atenção da literatura científica sobre o risco inicial da transmissão de infecções em plantas, pois poucos são os trabalhos de modelagem matemática que apresentam a expressão do R_0 como um estimador de progresso desta infecção (CHAPAGAIN et al., 2008; HAGENAARS et al., 2000; MADDEN; BOSCH, 2002).

O R_0 foi conceituado pela primeira vez, em um contexto epidêmico, por Macdonald em 1952 para relacionar a capacidade vetorial do mosquito *Anopheles* (Diptera) ao progresso infeccioso da malária. Aplicado em problemas epidemiológicos da pecuária e agricultura, o parâmetro R_0 representaria um limiar da possibilidade de uma infecção em plantas (ou animais) por um ou mais patógenos, assim como um estágio inicial da resistência do hospedeiro ao agente agressor.

O objetivo deste trabalho é mostrar uma forma simples de obtenção da expressão do R_0 , partindo de um sistema de equações diferenciais que compõem um modelo epidemiológico, e calcular a estimativa do potencial de transmissão ou de alastramento de contágios de um patógeno.

Contextualização teórica

Na ecologia epidemiológica, existem fatores determinantes de doenças ou pragas que, uma vez identificados, precisam ser reduzidos, neutralizados ou eliminados. Os fatores que geralmente interferem

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

no estabelecimento e no desenvolvimento destas epidemias são diversos, e a parceria entre hospedeiro e agente etiológico pode ser impactada por determinantes físico-químicos, ambientais (temperatura, umidade, poluição), pela susceptibilidade dos cultivares, ou a “agressividade” do fito patógeno, e principalmente suas relações, conforme demonstra a Figura 1 (BARROS et al., 2006). Fazem parte do conjunto de hospedeiros todos aqueles onde a doença se desenvolverá e terá oportunidade de manifestar-se clinicamente, constituindo um estímulo para o início ou a perpetuação do processo infeccioso. O conjunto de agentes (fito)patógenos abriga organismos que influenciam ou são capazes de provocar agravos à população de plantas suscetíveis e cuja intensidade do processo infeccioso depende da dose infectante, do tempo de exposição e da virulência, por exemplo. As relações interativas entre estes conjuntos ocorrem na presença de fatores ambientais propícios e condições climáticas favoráveis.

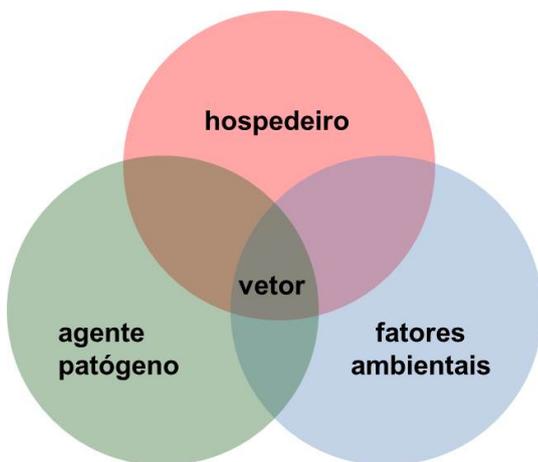


Figura 1. Diagrama das relações que podem ser observadas entre os componentes da Tríade Epidemiológica.

O R_0 é um índice importante relacionado à avaliação da dinâmica de transmissão das infecções. Este valor é determinado por fatores biológicos inerentes ao agente patogênico e aos fatores do meio ambiente que intermedeiam a probabilidade de contatos efetivamente infecciosos. Os mecanismos de propagação da infecção englobam características como o ciclo de vida dos microrganismos, da população suscetível a este patógeno e da existência do contato entre eles, o momento e a duração destes contatos infecciosos (que regem a intensidade e proliferação da infecção), a distribuição ou aglomeração de plantas infectadas (que pode ser altamente influenciada pela densidade populacional), a susceptibilidade do hospedeiro e a infecciosidade, transmissibilidade e infectividade do agente fito patogênico. Outros fatores são de grande importância, onde se podem citar os períodos de incubação e de latência pós-infecção.

Do ponto de vista da epidemiologia médica, uma doença que é transmissível por macroparasitas, a reprodução básica é definida como o número de “descendentes” de uma dada infecção (ou de infecções secundárias) partindo-se de um caso indexado (termo usado para o “paciente” zero). Já para os microparasitas, esta reprodução é definida como o número de infecções secundárias causadas por um caso índice em uma população inteiramente suscetível durante seu período de infecciosidade. Quando um microparásita dissemina-se em uma população hospedeira, a fração dos indivíduos suscetíveis desta população decresce. Eventualmente, um equilíbrio pode ser atingido quando a taxa de infecção de indivíduos suscetíveis for balanceada pela taxa de aparecimento de novos indivíduos suscetíveis (DEZOTTI, 2000).

Para a ecologia epidemiológica, a disseminação de pragas e doenças em animais e mais precisamente em plantas, não segue exatamente as mesmas regras mencionadas acima. O número de reprodução básica depende de fatores como a densidade do pomar, o tamanho e a forma das lesões nas plantas, as características das propagações dos fitopatógenos entre os pomares, assim como os espaços em grande escala percorridos por estes agentes infectantes (BOSCH et al., 2008).

Quando podemos usar a hipótese de uma população homogênea do ponto de vista epidemiológico (onde não se verifica nenhuma forma de diferenciação ou agregação), o número total de infecções secundárias produzidas por um único indivíduo infectado em uma população inteiramente suscetível será linearmente proporcional à probabilidade de ocorrer este contato entre infectados e suscetíveis (Lei de Ação das Massas) (COUTINHO, 2004; MASSAD, 1996; SHI et al., 2014;), isto é, o número de reprodução efetivo, $R(t)$, será igual ao produto do R_0 multiplicado pela fração de indivíduos suscetíveis s^* em uma população total N . Van der Plank (1963, 1975) introduziu um indicador para representar a “velocidade de reprodução” de fitopatógeno, em plantas, onde a taxa básica corrigida da infecção, denotada por R_c (número de novas infecções ocorridas por unidade de tempo desta infecção), é multiplicada por i (período infeccioso). O produto iR_c é igual ao R_0 (MADDEN et al., 2007; VAN DER PLANK, 1963, 1975).

Todavia, verifica-se que a vida real apresenta vários casos de “desvios” desta homogeneidade na transmissão da doença e, mesmo que se perca a simplicidade da relação de R_0 , ainda se pode considerar como um parâmetro epidemiológico que traduz a capacidade de disseminação da doença em uma população hospedeira em questão. Esquemáticamente, para patógenos

em uma população hospedeira com padrões de contato homogêneo, a reprodutibilidade da doença, $R(t)$, é uma relação do produto do número de contatos potencialmente infectantes (w), a proporção de hospedeiros suscetíveis ($s(t)$) e o período de permanência na condição infectante (Δt), isto é, $R(t) = w \cdot s(t) \cdot \Delta t$ (MASSAD et al., 2010).

Força de infecção

Força de Infecção é a taxa de transmissão per capita entre as populações suscetível e infectada. Se o contágio epidêmico segue a Lei Geral de Ação das Massas, a infecção se propaga ou diretamente proporcional à densidade (βSI) ou à frequência deste contato ($\beta S(I/N)$), onde β é o coeficiente de transmissão e S e I representam as populações de “indivíduos” suscetíveis e infectados, respectivamente (DEZOTTI, 2000; DIEKMANN et al., 1995). Porém, existem casos onde a transmissão per capita do agente patógeno possui algum fator que depende do espaço físico limitado (denominado Efeito de Refúgio) (BARLOW, 1991), ou casos onde características ambientais, climáticas ou geográficas demonstram intrínseca correlação com a heterogeneidade da população suscetível e o risco de contágio. Nesta direção, tanto Barlow (1991) quanto Diekmann e Kretzschmar (1991) utilizaram o conceito de capacidade de suporte do meio (*carrying capacity*) com a adoção de uma constante (q ou k) na representação matemática da Força de Infecção, corrigindo a evolução deste contágio epidêmico de forma assintótica e tornando mais realista as oportunidades de contato e de transmissão da doença entre “indivíduos” suscetíveis, expostos ao agente infeccioso.

Contato e transmissão

A Taxa de Contato per capita entre hospedeiros suscetíveis e tudo o que transporte a infecção, depende de uma probabilidade “ p ” de que um encontro “ b ” realmente possa transmitir a doença/infecção. Claramente, tal probabilidade depende do poder infeccioso do parasito e da susceptibilidade do hospedeiro, entre outras possibilidades. Do ponto de vista matemático, podemos sintetizar estas premissas na seguinte relação: $B = p \cdot b$, onde B é o coeficiente de transmissão acima mencionado (BEGON et al., 2007; MASSAD et al., 2004). Outro ponto a se ressaltar é que a taxa de contato não sofre alterações severas em seu valor em decorrência da ação de programas de controle da propagação de

pragas e doenças, porque estas intervenções não influenciam diretamente o padrão de comportamento da população de patógenos (DEZOTTI, 2000).

A expressão matemática adotada para representar a Força de Infecção deve conter, de forma simples, as informações sobre o modo e a eficiência deste contato infeccioso. As hipóteses assumidas na elaboração de um modelo epidêmico não são necessariamente realistas, pois de fato, a taxa de contato per capita não é constante para o fluxo de indivíduos que adentram ou saem da população. Mas mesmo assim, o modelo matemático bem elaborado e robusto pode capturar o essencial da dinâmica das epidemias.

Métodos para obtenção da relação de R_0

Como definido anteriormente, o parâmetro R_0 estima o número de infecções secundárias geradas a partir de um indivíduo já infectado (e infeccioso) em uma população suscetível. Na literatura, encontra-se diversas metodologias de obtenção da expressão matemática de R_0 , como análise de sobrevivência, máximo autovvalor de uma matriz Jacobiana, metodologia do Operador Nova Geração (DIEKMANN; HEESTERBEEK, 2000), a taxa intrínseca de crescimento (CHOWELL et al., 2004), a idade da infecção (AJELLI et al., 2008), etc. Baseado nestas definições e na admissão de uma população homogeneamente misturada, de mesma idade e epidemiologicamente semelhante, este número de infecções secundárias será proporcionalmente linear à probabilidade de existir contágio eficiente proveniente de um contato entre indivíduos suscetíveis e infecciosos dentro de um período médio de ocorrência desta respectiva infecção.

Rossi e Ternes (2015¹) apresentam uma metodologia de obtenção da expressão de R_0 por meio da linearização da Força de Infecção por meio da série de Maclaurin, partindo-se de um modelo epidêmico de equações diferenciais ordinárias.

A tuberculose bovina é uma doença infectocontagiosa e tem como agente infeccioso o *Mycobacterium bovis*. A transmissão entre os bovinos é de forma direta ou indireta, sendo a transmissão aérea a mais importante. Barlow (1991) modelou matematicamente a agregação de animais sadios e infectados em duas áreas distintas, correlacionando-as a um parâmetro q de agregação. A representação da Força de infecção é:

³ ROSSI, M. M.; TERNES, S. A simple method for obtaining R_0 from invasive epidemic models. Artigo submetido em outubro de 2015 à análise no periódico Natural Resource Modeling.

$$\lambda(SI) = I\beta \left(N - \frac{I}{q} \right),$$

com a dependência do parâmetro q . Expandindo esta expressão a partir de um modelo epidemiológico SIR,

$$\begin{aligned} f_I(S, I) &= \beta I \left(N - \frac{I}{q} \right) \\ \beta I \left(S + I + R - \frac{I}{q} \right) &= \beta SI + \beta IR + \beta I^2 - \beta \frac{I^2}{q} = \\ &= \beta(S+R) + \beta \left(1 - \frac{1}{q} \right) I^2 \end{aligned} \quad (1)$$

Aplicando a primeira e segunda derivadas da Força de Infecção f_I em relação à I e adotando a condição inicial de população totalmente suscetível em (1), surgem as expressões (1a),

$$\begin{aligned} f_I(S, 0) &= f_I(I=0) \rightarrow f_I(0) = 0 \\ \frac{df_I(S, I)}{dI} &= \beta(S+R) + 2\beta \left(1 - \frac{1}{q} \right) I \\ \frac{d^2f_I(S, I)}{dI^2} &= 2\beta \left(1 - \frac{1}{q} \right) \end{aligned} \quad (1a)$$

Linearizando a expressão (1) por série de Maclaurin usando as derivadas (1a) acima e, considerando a hipótese de que há um número muito pequeno de animais infectados quando comparamos ao número total do rebanho no momento inicial da doença, a Força de Infecção pode ser linearizada (1b) sem perda de generalidade, isto é:

$$f_I \rightarrow 0 + \left[\beta(S+R) + 2\beta \left(1 - \frac{1}{q} \right) I \right] + \left[2\beta \left(1 - \frac{1}{q} \right) \right] \frac{I^2}{2} + \dots \quad (1b)$$

A expressão matemática do R_0 será então

$$R_0 = \frac{\frac{df_I(S, I)}{dI}}{\text{expectativa de vida do infectado}} \equiv R_0 = \frac{\beta(S+R)}{\mu} \quad (2)$$

Se a hipótese inicial de $I \sim 0$ então $R = 0$, pois, se não há infecção, não existem animais recuperados, e $S \sim$

N_{total} .

Então, a expressão (2) pode ser reescrita sob a forma

$$R_0 = \frac{\beta}{\mu} N_{I=0}$$

Conclusão

Observando a expressão do R_0 na Equação 2 concluiu-se, portanto, que a transmissão direta (aérea) seria impactada negativamente quando animais sadios e infectados fossem separados em diferentes rebanhos, a uma distância tal que a transmissão não fosse possível. O fator de agregação q é um fator de relevância para esta separação.

A estimativa da incidência de novos contágios é uma ferramenta muito importante para minimizar os riscos de alastramento de determinado agente patogênico. A escolha de parâmetros que representam a história da infecção é uma etapa de grande importância, pois refletirá na adoção de estratégias de controle e erradicação. Portanto, é necessário o uso de modelos matemáticos epidemiológicos para testar cenários e, mais precisamente, o cálculo explícito do R_0 quando a finalidade recai sobre o controle, “vacinação” e erradicação do agente patogênico.

Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio do CNPq, processo 107351/2015-3.

4 Referências

- AJELLI, M.; IANELLI, M.; MANFREDI, P.; CIOFI DEGLI ATTI, M. L. Basic mathematical models for temporal dynamics of HAV in medium-endemicity italian áreas. **Vaccine**, v. 26, n. 13, p. 1697-1707, 2008. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.12.058.
- BARLOW, N. D. A spatially aggregated disease/host model for bovine Tb in new Zealand possum populations. **Journal of Applied Ecology**, v. 28, n. 3, p. 777-793, Dec. 1991. DOI: 10.2307/2404207.
- BARROS, B. de C.; CASTRO, J. L. de; PATRÍCIO, F. R. A. Resposta de cultivares de trigo *Triticum aestivum* ao controle químico das principais doenças fúngicas da cultura. **Summa Phytopathologica**, v. 32, p. 239-46, 2006.
- BEGON, M.; TOWNSEND, C. R.; HARPER, J. **Ecologia**: de indivíduos a ecossistemas. 4 ed. Porto Alegre : Artmed, 2007. 740 p.
- BOSCH, F. van den; MCROBERTS, N.; BERG, F. van den; MADDEN, L. V. The basic reproduction number of plant pathogens: matrix approaches to complex dynamics. **Phytopathology**, v. 98, n. 2, p. 239-249, 2008.
- CHAPAGAIN, P. P.; KESSEL, J. S. van; KARNS, J. S.; WOLFGANG, D. R.; HOVINGH, E.; NELEN, K. A.; SCHUKKEN, Y. H.; GROHN, Y. T. A mathematical model of the dynamics of *Salmonella Cerro* infection in an US dairy herd. **Epidemiology and Infection**, v. 136, n. 2, p. 263-272, Feb. 2008.
- CHOWELL, G.; HENGARTNER, N. W.; CASTILLO-CHAVEZ, C.; FENIMORE, P. W.; HYMAN, J. M. The basic reproductive number of Ébola and the effects of public health measures: the cases of Congo and Uganda. **Journal of Theoretical Biology**, v. 229, n. 1, p. 119-126, July 2004. DOI:10.1016/j.jtbi.2004.03.006.

COUTINHO, F. A. B. A matemática das epidemias. In: MASSAD, E.; MENEZES, R. X.; SILVEIRA, P. S. P.; ORTEGA, N. R. S. **Métodos quantitativos em Medicina**. São Paulo: Manole, 2004. cap. 3, p. 55-74.

DEZOTTI, C. H. **A teoria espectral e doenças infecciosas de transmissão direta**. 2000. 90 p. Tese (Doutorado), Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

DIEKMANN, O.; HEESTERBEEK, J. A. P. **Mathematical epidemiology of infectious diseases**. New York: Wiley, 2000. 303 p. ill.

DIEKMANN, O.; KRETZSCHMAR, M. Patterns in the effects of infectious diseases on population growth. **Journal of Mathematical Ecology**, v. 29, n. 6, p. 539-570, 1991.

DIEKMANN, O.; JONG, M. C. M.; KOIJER, A. A. Reijnders P. The force of infection in population of varying size: a modelling problem. **Journal of Biology Systems**, v. 3: 519-529, June 1995. DOI: 10.1142/S0218339095000484.

HAGENAARS, T. J.; DONNELLY, C. A.; FERGUSON, N. M.; ANDERSON, R. M. The transmission dynamics of the aetiological agent of scrapie in a sheep flock. **Mathematical Biosciences**, v. 168, n. 2, p. 117-135, Dec. 2000.

MADDEN, L. V.; BOSCH, F. van den. A population-dynamics approach to assess the threat of plant pathogens as biological

weapons against annual crops. **Bioscience**, v. 52, n.1, p. 65-74, 2002.

MADDEN, L. V.; HUGHENS, G.; BOSCH, F. van den. **The study of plant disease epidemics**. St. Paul: American Phytopathological Society, 2007. 421 p. ill.

MASSAD, E. Modelagem. In: FORATTINI, O. P. **Epidemiologia geral**. 2. ed. São Paulo: Artes Médicas, 1996. p. 143-166.

MASSAD, E.; COUTINHO, F. A.; BURATTINI, M. N.; AMAKU, M. Estimation of R_0 from the initial phase of an outbreak of a vector-borne infection. **Tropical Medicine And International Health**, v. 15, n. 1, p. 120-126, Jan. 2010. DOI: 10.1111/j.1365-3156.2009.02413.x.

MASSAD, E.; MENEZES, R. X.; SILVEIRA, P. S. P.; ORTEGA, N. R. **Métodos Quantitativos em Medicina**. Barueri: Manole, 2004. 561 p.

SHI, R.; ZHAO, H.; TANG, S. Global dynamics analysis of a vector-borne plant disease model. **Advances in Difference Equations**, p. 59, 2014.

VAN DER PLANK, J. E. **Plant diseases: epidemics and control**. New York: Academic Press, 1963. 349 p.

VAN DER PLANK, J. E. **Principles of Plant Infection**. New York: Academic Press, 1975. 216 p. ill.

Comunicado Técnico, 120

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