

Efeitos da Vacinação como Tratamento na Dinâmica de Transmissão da Tuberculose

Marcio R. Sabino, Hyun M. Yang,

Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, UNICAMP,

C.P. 6065, CEP: 13081-970, Campinas, SP, Brasil

E-mail: marciorsabino@yahoo.com.br, hyunyang@ime.unicamp.br,

Silvia M. Raimundo

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP,

Av. Dr. Arnaldo 455, CEP: 01246-903, São Paulo, SP, Brasil

E-mail: silviamr@dim.fm.usp.br.

Resumo: Neste trabalho propõe-se um modelo matemático para descrever a dinâmica da transmissão da Tuberculose (TB) para avaliar o impacto da vacina gênica como estratégia de controle ou erradicação da doença.

Palavras-chave: Tuberculose, Vacina Gênica, Modelagem Matemática

1 Introdução

A Tuberculose (TB) é uma doença crônica, infecto-contagiosa, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) e representa um grande problema em Saúde Pública em todo o mundo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a TB é a principal causa de mortalidade por doença infecciosa sendo responsável pela morte de mais de 2 milhões de pessoas anualmente (World Health Organization (WHO), 2007).

De acordo com o relatório de Controle Global da Tuberculose 2009, apresentado no 3º Fórum Stop TB, 22 países concentravam 80% dos casos de tuberculose no mundo em 2007. Nos últimos três anos o Brasil, que passou da 14ª para 16ª posição no ranking, registrou aproximadamente 75 mil casos novos, com uma média de 48 casos por 100 mil habitantes e 4500 mortes pela doença [2].

O contágio pode ocorrer por via aérea, pela inalação do bacilo devido a um espirro ou tosse de pessoas que possuam a doença. Também são possíveis outras vias de transmissão como a digestiva e cutânea, mas são raras. Os principais sintomas são tosse, que em geral persiste por mais de 15 dias, febre mais frequente ao entardecer, suores noturnos, falta de apetite, emagrecimento e cansaço fácil.

Após a transmissão do MTB por via inalatória, quatro situações podem ocorrer: a eliminação do bacilo pelas defesas do hospedeiro, o desenvolvimento de uma infecção latente (primoinfecção), o desenvolvimento progressivo da tuberculose (tuberculose primária), a ativação da doença anos depois (reativação endógena ou tuberculose pós-primária) [4].

Dos indivíduos que tiveram contato com o bacilo aproximadamente 10% são infectados pelo MTB sendo que 5% desses desenvolvem a doença nos primeiros anos por progressão direta e os outros 5% podem desenvolvê-la ao longo de sua vida de uma forma lenta, pela ativação dos bacilos existentes no organismo ou reativação endógena [3].

A vacina BCG é efetiva em reduzir a incidência da doença entre as crianças, mas não previne a infecção pelo MTB, nem mesmo protege os indivíduos adultos já vacinados. Assim, os indivíduos vacinados pela BCG podem desenvolver TB doença, tanto pela reinfeção exógena como pela reativação endógena. A estratégia adotada para o controle da infecção é o tratamento através de

antibióticos durante o período de seis meses a um ano. O tratamento pode ser administrado para os indivíduos infectados pelo *MTB* no estado latente, como terapia preventiva ou profilaxia, e para os indivíduos com a doença ativa. Embora muito agressivo, observa-se uma resposta rápida do paciente à medicação, ou seja, a inicialização do tratamento remove o indivíduo do estado de *TB* ativa e como os sintomas desaparecem, o paciente tem a falsa sensação de cura, abandona o tratamento, e pode então evoluir novamente para a doença, com possíveis imunidades ao tratamento antigo. Surge então a chamada Multidrug Resistant Tuberculosis (*MDR-TB*) ou Tuberculose Multirresistente ao Tratamento [6].

Segundo afirmação do pesquisador Célio Lopes Silva, coordenador do Laboratório de Vacinas Gênicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da USP. “A vacina gênica (ou vacina de DNA), ainda em fase de experimento e padronização, pode se tornar a maior promessa de combate a doenças infecciosas para as quais até hoje não existe prevenção segura, como é o caso da *TB*”. O pesquisador observou o efeito da terapia gênica, induzindo em camundongos as condições observadas na evolução da doença em indivíduos imunossuprimidos, que no estado de latência podem sofrer uma reativação e evoluir para a doença. Nos grupos de animais controle, que não foram vacinados (infectados, tratados com fármacos antibacterianos para estabelecer um estado de latência e tratados com corticóides para causar imunossupressão), observou-se a reativação da infecção e estabelecimento da doença. Nos grupos experimentais, que foram tratados com a vacina de DNA, não foi observada a reativação da doença e, portanto, não houve evolução para a doença [5],[1].

A vacina gênica foi utilizada no tratamento da doença, como um conceito diferente em relação às vacinas convencionais, que são utilizadas somente como prevenção à evolução da doença. A vacina de DNA cura a infecção, cura a doença, sem perder a sua característica profilática [5],[1].

Os benefícios práticos e estratégicos resultantes do desenvolvimento da vacina gênica com atividade terapêutica contra a *TB* são inúmeros. Ela é segura, eficaz, pode ser dada em uma única dose estimulando amplamente a resposta imunológica, tem efeito protetor duradouro e pode contribuir significativamente para a diminuição da incidência e talvez a erradicação da doença [5],[1].

O objetivo deste trabalho é desenvolver e analisar um modelo matemático, descrito por um sistema de equações diferenciais ordinárias não lineares que descreve o impacto da vacina gênica como tratamento e cura da *TB*. Com este estudo, acredita-se que pode ser possível definir novas estratégias para o controle e erradicação da doença.

1.1 Formulação do Modelo

Propõe-se um modelo determinístico para estudar o impacto da vacina gênica na dinâmica de transmissão da *TB*. Assume-se que todos os parâmetros do modelo são positivos e que a população total é suficientemente grande para que cada uma das subpopulações possa ser considerada como uma variável contínua. A população total $N = s + v + l + tb + tv$, de tamanho constante, é dividida em cinco subpopulações: s , número de indivíduos suscetíveis; tb , número de indivíduos tuberculosos; l , número de indivíduos latentes, v , número de indivíduos vacinados e tv , número de indivíduos tratados com vacina.

A transmissão da doença ocorre pela Lei da Ação das Massas em Epidemiologia (LAME), ou seja, a taxa na qual os indivíduos suscetíveis tornam-se infectados é proporcional ao número de encontros aleatórios entre suscetíveis e infecciosos, é dada por $\beta \cdot s \cdot tb$, onde β é o coeficiente de transmissão da doença.

Por hipótese, todos os indivíduos são considerados suscetíveis a doença. Quando um indivíduo suscetível entra em contato com o *MTB* torna-se um indivíduo infectado, e no estado latente. O indivíduo que apresenta os sintomas da doença é considerado infeccioso (doente) e, portanto, um transmissor. Define-se λ^{-1} o tempo médio que o indivíduo permanece no estado latente, isto é, λ é a taxa de reativação endógena da doença.

Como prevenção, os indivíduos suscetíveis são vacinados a uma taxa ν e tornam-se imunes

a doença. Porém, como pode existir uma perda de memória imunológica pela vacina a uma taxa γ , os indivíduos vacinados podem se tornar novamente suscetíveis. Assim, define-se γ^{-1} o tempo no qual o indivíduo vacinado permanece imune à doença. O indivíduo latente, recebe a vacina gênica como tratamento a uma taxa σ como prevenção à evolução para a doença. Os indivíduos tuberculosos são vacinados a uma taxa $q\sigma$, com $q \leq 1$ um fator de aumento da cura. Por hipótese, assume-se $\sigma = \nu$, onde σ é a taxa de vacinação como tratamento e ν é a taxa de vacinação como prevenção. Define-se σ^{-1} o tempo médio de cura. Indivíduos latentes e tuberculosos, que receberam a vacina como tratamento, migram para a classe de tratados a uma taxa ρ , que representa a taxa de clareamento das bactérias presentes no organismo e apoptose das células do sistema imune.

As taxas de mortalidade natural e pela *TB* são dadas respectivamente por μ e α ; enquanto Π é a taxa de recrutamento, representando o número de indivíduos que nascem ou migram por unidade de tempo.

Baseado nas suposições anteriores, a dinâmica do modelo é então descrita pelo seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias não lineares

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{ds}{dt} = \Pi + \gamma v - \beta stb - (\mu + \nu)s \\ \frac{dl}{dt} = \beta stb - (\mu + \lambda + \sigma)l \\ \frac{dv}{dt} = \nu s + \rho tv - (\mu + \gamma)v \\ \frac{dtb}{dt} = \lambda l - (\mu + \alpha + q\sigma)tb \\ \frac{dtv}{dt} = \sigma l + q\sigma tb - (\mu + \rho)tv. \end{array} \right. \quad (1)$$

Como por hipótese a população total é constante, então

$$\frac{dN}{dt} = 0 \Leftrightarrow \Pi = \mu N + \alpha tb. \quad (2)$$

Por conveniência, estamos interessados em proporção das populações. Portanto, obtém-se o sistema normalizado fazendo as seguintes mudanças de variáveis:

$$S = \frac{s}{N}; \quad L = \frac{l}{N}; \quad V = \frac{v}{N}; \quad TB = \frac{tb}{N}; \quad TV = \frac{tv}{N}. \quad (3)$$

Baseado nas suposições anteriores, a dinâmica do modelo é então descrita pelo seguinte sistema normalizado de equações diferenciais ordinárias não lineares

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \mu + \alpha TB + \gamma V - \beta STB - (\mu + \nu)S \\ \frac{dL}{dt} = \beta STB - (\mu + \lambda + \sigma)L \\ \frac{dV}{dt} = \nu S + \rho TV - (\mu + \gamma)V \\ \frac{dTB}{dt} = \lambda L - (\mu + \alpha + q\sigma)TB \\ \frac{dTV}{dt} = \sigma L + q\sigma TB - (\mu + \rho)TV, \end{array} \right. \quad (4)$$

onde $\frac{dN}{dt} = 0$, $N = S + V + L + TB + TV = 1$ e todos os parâmetros positivos.

2 Análise da Estabilidade do Equilíbrio Trivial

Apresenta-se a análise do sistema de equações (4) determinando-se, primeiramente, o ponto de equilíbrio trivial e estudando a estabilidade deste ponto.

Igualando a zero os membros direitos do sistema (4) obtém-se o seguinte ponto de equilíbrio trivial:

$$P_0 = (S_0, V_0, L_0, TB_0, TV_0) = \left(\frac{\mu + \gamma}{\mu + \gamma + \nu}, \frac{\nu}{\mu + \gamma + \nu}, 0, 0, 0 \right), \quad (5)$$

que corresponde a situação de ausência de infectados e infecciosos na população total.

A estabilidade local do ponto de equilíbrio trivial é determinada pelos autovalores correspondentes à matriz jacobiana associada ao sistema (4) e calculada em P_0 . Assim, se $Re(r_j) < 0, \forall j$, o equilíbrio trivial é localmente assintoticamente estável (L.A.E).

A matriz jacobiana associada ao sistema de equações (4) é dada por

$$J(P_0) = \begin{pmatrix} -(\nu + \mu) & 0 & \gamma & (\alpha - \beta S_0) & 0 \\ 0 & -(\mu + \lambda + \sigma) & 0 & \beta S_0 & 0 \\ \nu & 0 & -(\mu + \gamma) & 0 & \rho \\ 0 & \lambda & 0 & -(\mu + \alpha + q\sigma) & 0 \\ 0 & \sigma & 0 & q\sigma & -(\mu + \rho) \end{pmatrix},$$

cuja equação característica, $\det(J(P_0) - rI) = 0$, é definida por

$$(-\mu - r)(-\mu - \rho - r)(-\mu - \gamma - \nu - r)\det(A) = 0, \quad (6)$$

e a matriz A dada por

$$\begin{pmatrix} -(\mu + \sigma + \lambda + r) & \beta S_0 \\ \lambda & -(\mu + q\sigma + \alpha + r) \end{pmatrix}. \quad (7)$$

Note que da equação (6) obtém-se três autovalores negativos:

$$r_1 = -\mu, \quad r_2 = -(\mu + \rho) \quad e \quad r_3 = -(\mu + \gamma + \nu).$$

Os outros dois autovalores são obtidos calculando-se o determinante de A dado por

$$P(r) = a_0 r^2 + a_1 r + a_2, \quad (8)$$

onde

$$\begin{aligned}
a_0 &= 1, \\
a_1 &= 2\mu + \sigma + q\sigma + \alpha + \lambda, \\
a_2 &= (\mu + \sigma + \lambda)(\mu + q\sigma + \alpha)(1 - R_{vac}),
\end{aligned}$$

com

$$R_{vac} = \frac{\beta}{(\mu + \alpha + q\sigma)} \frac{\lambda}{(\mu + \lambda + \sigma)} \frac{(\mu + \gamma)}{(\mu + \gamma + \nu)}. \quad (9)$$

A expressão (9) define um conceito importante em epidemiologia teórica que deriva do conceito de densidade crítica (limiar) do modelo Kermack-Mckendrick, o número de reprodutibilidade basal. Define-se o número de reprodutibilidade basal, R_0 , como o número médio de infecções secundárias produzidas por um indivíduo infeccioso quando introduzido em uma população inteiramente suscetível na ausência de qualquer tipo de heterogeneidade. Quando $R_0 > 1$, significa que um indivíduo infeccioso infecta mais que um indivíduo suscetível e, conseqüentemente, uma epidemia pode ocorrer. Por outro lado, quando $R_0 < 1$, então um indivíduo infeccioso infecta, em média, menos de um suscetível e a infecção desaparece na população.

Analogamente, da equação (9) tem-se o número de reprodutibilidade modificado devido a inserção da vacina no modelo [6]. Assim, para $R_{vac} < 1$ o equilíbrio trivial é L.A.E e a doença desaparece da população enquanto para $R_{vac} > 1$ o equilíbrio não trivial é L.A.E ocorrendo a epidemia. Essa análise pode ser realizada através do estudo do sinal do polinômio (8). Garante-se a estabilidade local do equilíbrio trivial quando a parte real dos autovalores $r_{4,5}$ são negativas, ou seja, quando todos os coeficientes do polinômio (8) são positivos. Verifica-se facilmente que $a_0 > 0$ e $a_1 > 0$ já que por hipótese, todos os parâmetros são positivos, e que $a_2 > 0$, se e somente se, $R_{vac} < 1$. Como todos os coeficientes são positivos, os autovalores têm parte real negativa e, portanto, o equilíbrio livre da doença é L.A.E.

3 Ponto de Equilíbrio não Trivial

Nesta seção, determina-se o ponto de equilíbrio não trivial do sistema de equações (4). Ainda, das equações do sistema (4) igualadas a zero, obtém-se o seguinte ponto:

$$\bar{P} = (\bar{S}, \bar{V}, \bar{L}, \bar{TB}, \bar{TV}), \quad (10)$$

com

$$\bar{S} = \frac{(\mu + \lambda + \sigma)(\mu + \alpha + q\sigma)}{\beta\lambda}, \quad \bar{V} = \frac{\nu(\mu + \lambda + \sigma)(\mu + \alpha + q\sigma) + \Psi}{\beta\lambda(\mu + \gamma)}, \quad \bar{L} = \frac{\bar{TB}(\mu + \alpha + q\sigma)}{\lambda}, \quad \bar{TB} = \frac{1 - \frac{1}{R_{vac}}}{\Phi}, \quad (11)$$

$$\bar{TV} = \frac{\sigma\bar{TB}(\mu + \alpha + q(\lambda + \sigma))}{\lambda(\mu + \rho)},$$

e

$$\Psi = \frac{\bar{TB}\beta\rho\sigma(\mu + \alpha + q(\sigma + \lambda))}{\mu + \rho} \quad e \quad \Phi = 1 + \frac{\mu + \alpha + q\sigma}{\lambda} + \frac{\sigma(\alpha + q\lambda + \mu + q\sigma)}{\lambda(\mu + \rho)} + \frac{\rho\sigma(\mu + \alpha + q(\lambda + \sigma))}{\lambda(\mu + \gamma)(\mu + \rho)}. \quad (12)$$

Note em (11) que se $R_{vac} < 1$ então $\bar{TB} < 0$ o que torna o ponto biologicamente não relevante já que TB representa a proporção de indivíduos. Assim, para a existência do equilíbrio não trivial, deve-se ter $R_{vac} > 1$.

4 Parâmetro de controle

A partir do número de reprodutibilidade (9) é possível determinar um parâmetro de vacinação crítica com o objetivo de tornar o ponto de equilíbrio trivial estável. Este parâmetro é dado por

$$\nu_{crit} = (\nu + \gamma) \left[\frac{\beta\lambda}{(\mu + \alpha + q\sigma)(\mu + \lambda + \sigma)} - 1 \right]. \quad (13)$$

Quando tomamos $\nu > \nu_{crit}$, tem-se $R_{vac} < 1$ e, conseqüentemente, o ponto de equilíbrio trivial estável.

5 Conclusão

A proposta deste trabalho é desenvolver um modelo para descrever a dinâmica da transmissão da TB quando adotada a vacina gênica como estratégia de controle e erradicação.

Através do estudo analítico do modelo é possível concluir que, existindo vacinação, a doença pode ser erradicada quando a razão de reprodutibilidade for $R_{vac} < 1$ e o esforço vacinal maior que o seu valor crítico ν_{crit} .

Os próximos passos deste trabalho serão determinar as condições de estabilidade local e global para o ponto de equilíbrio não trivial e analisar qualitativamente o modelo analiticamente e através de simulações numéricas.

Referências

- [1] Silva C.L et all, Could a DNA vaccine be useful in the control of tuberculosis?, *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 30(4) - Jul/Ago de 2004.
- [2] Global tuberculosis control : epidemiology, strategy, financing : WHO report 2009.
- [3] Kritski A.Lineu, Conde M.,Souza G, Tuberculose - Do ambulatório à enfermaria, 1999.
- [4] Gomes E.P, Carvalho E.V, Oliveira J.C.A, Tuberculose. medicina atual, Outubro de 2005.
- [5] <http://doutorjairo.uol.com.br/atualidades.asp?IdConteudo=653&idTipoItem=22>, acesso : 03.04.2009.
- [6] S.M. Raimundo e H.M. Yang, Tuberculose: Questões sobre reinfeção exógena e reativação endógena, *TEMA – Tend. Mat. Apl. Comput.*, **6 (1)** (2005), 121-130.