

---

## MODELAÇÃO DA TRANSMISSÃO DA DOENÇA

Do ponto de vista individual, o percurso de uma doença é descrito pelo que se passa entre o momento em que o indivíduo começa a ter sintomas da doença e o momento em que estes acabam. Do ponto de vista epidemiológico, porém, é muito mais importante a distribuição no tempo e no espaço dos contactos infecciosos tidos pelo indivíduo infectado com outros indivíduos e a forma como isso se repercute na propagação da infecção pela população. Pode a infecção originar uma epidemia ? pode esta infecção permanecer endémica na população ? como é que as proporções de indivíduos infectados e susceptíveis vão evoluir ao longo do tempo ? quais as consequências das medidas de controle, como a vacinação, para a epidemiologia da doença ? Embora ao nível individual a sintomatologia, patologia e os mecanismos de transmissão da maioria das doenças infecciosas estejam razoavelmente compreendidos, para responder a estas perguntas há que ter em consideração um número muito grande de factores supra-indivíduo que complicam a investigação. Entre estes factores incluem-se a biologia do agente infeccioso (ciclo de vida, taxas de reprodução e de mortalidade), as características populacionais do hospedeiro (natalidade e mortalidade, taxas de contacto entre indivíduos, grau de imunidade dos indivíduos, sex ratio, aspectos sócio-culturais e comportamentais etc.) e as características da doença em si (forma de transmissão, dependência relativamente a factores climáticos, etc.). A complexidade do assunto implica, por conseguinte, a necessidade de modelar o problema recorrendo a instrumentos apropriados, nomeadamente modelos matemáticos. Antes disso, alguma terminologia básica sobre o assunto.

### 3.2 Terminologia básica dos modelos para microparasitas

Ao estudar determinada doença infecciosa, o parasitologista e o médico preocupam-se em aprofundar os aspectos biológicos e patológicos, que tornam a doença única entre muitas outras. Nesta introdução aos modelos epidemiológicos, pelo contrário, o principal objectivo é estabelecer uma terminologia e uma simbologia matemática unificadoras, o mais abrangentes possível no mundo das doenças infecciosas. Se não existisse um tal quadro unificador, cada doença tenderia a desenvolver a sua própria literatura e terminologia, que seriam mais ou menos crípticas para o exterior. Uma vez feita a unificação, será depois possível sistematizar as doenças infecciosas partindo do geral para o particular com base em critérios que se julguem relevantes. Comece-se então pelas variáveis e parâmetros que são comuns a quase todos os sistemas epidemiológicos.

Os indivíduos que compõem a população hospedeira são divididos em quatro categorias:

**Susceptíveis:** categoria que inclui todos os indivíduos que podem contrair a infecção

**Latentes:** inclui os indivíduos que já foram infectados pelo parasita mas que ainda não são capazes de o transmitir a outros indivíduos.

**Infecciosos:** indivíduos capazes de transmitir a doença a outros. Podem ter ou não sintomas de doença.

**Removidos:** inclui todos os indivíduos que foram removidos dos três grupos anteriores por qualquer razão, nomeadamente porque adquiriram imunidade ou porque foram isolados.

Estas quatro classes não têm de estar sempre todas presentes quando se considera uma determinada doença. A classe de latentes, por exemplo, é frequentemente ignorada quando se pode pressupor que o período de latência é muito curto ou nulo. Os números absolutos de indivíduos pertencentes a cada uma destas categorias, são simbolizadas por:  $S$  = susceptíveis,  $E$  = latentes,  $I$  = infecciosos,  $R$  = removidos. Admitindo que as quatro categorias cobrem de forma exaustiva todos os indivíduos da população,

$$S + E + I + R = N \quad [3.1]$$

sendo  $N$  o **número total de indivíduos** na população. As *proporções* de indivíduos em cada categoria são representadas por letras minúsculas:  $s = S/N$ ,  $e = E/N$ ,  $i = I/N$ ,  $r = R/N$ . A sua soma iguala a unidade:

$$s + e + i + r = 1$$

É muito frequente pressupor que  $N$ , o efectivo populacional, é aproximadamente constante ou, pelo menos, que varia numa escala temporal muito longa, comparativamente à escala temporal em que decorre o processo epidemiológico em estudo. De um modo geral, este pressuposto é adequado a muitas populações de grandes dimensões, como é o caso da população humana. Contudo, para o estudo de fenómenos epidemiológicos que decorrem numa escala temporal de muitos anos numa população em crescimento, pode não ser adequado pressupor  $N$  constante. No caso das populações humanas dos países desenvolvidos, o pressuposto parece em geral apropriado. Para populações humanas em países em vias de desenvolvimento, ou para não-humanas com grande variabilidade de efectivo (e.g. artrópodes, populações marinhas), provavelmente só raramente o pressuposto será apropriado.

### 3.3 O processo de transmissão: Contactos, incidência e força de infecção

A capacidade de transmissão do agente patogénico é uma propriedade fundamental das doenças transmissíveis e desempenha um papel crucial na sua dinâmica, por isso, vou-lhe dedicar uma atenção especial. Considere-se um indivíduo infeccioso. Durante um certo período de tempo, ele estabelece contactos com outros indivíduos da população, sejam eles da fracção  $S$ ,  $E$ ,  $I$  ou  $R$ . Designe-se por **contacto adequado** um contacto em que a doença pode ser transmitida. O adjectivo "adequado" serve portanto para distinguir entre contactos em que não possa haver contágio (mesmo que o outro indivíduo

seja susceptível) e os que permitem contágio. No texto que se segue, sempre que se utilizar o termo **contacto**, subentende-se que se está a falar de contacto adequado. Pode, evidentemente, haver contactos adequados com susceptíveis, latentes, removidos ou outros infectados. Apenas no caso dos susceptíveis, contudo, a doença será transmitida no momento de contacto.

Designa-se agora por  $\beta$  o **número médio de contactos** de um indivíduo infeccioso numa unidade de tempo, por exemplo um dia (as unidades de  $\beta$  são tempo<sup>-1</sup>). Entenda-se que  $\beta$  é uma constante característica da infecção, numa dada população, durante um período de tempo relativamente longo:  $\beta$  não muda devido a campanhas de vacinação, mas pode mudar devido a mudanças de hábitos de higiene pessoal ou pública (mudanças que costumam ser lentas). Como se viu,  $\beta$  refere-se aos contactos do infeccioso com indivíduos de todas as categorias (S, E, I, R) da população. Suponha-se agora que os indivíduos pertencentes a todas estas categorias estão *homogeneamente misturados* e que a população é muito grande. Se assim fôr, a proporção de contactos do infeccioso que se dá apenas com indivíduos susceptíveis, será a mesma que a proporção de susceptíveis na população, isto é,  $s$ . O **número médio de contactos com indivíduos susceptíveis** por dia será:

$$\beta s \quad [3.2]$$

Se um infectado origina em média  $\beta s$  novos infectados por dia, para saber qual o número *total* de novos infectados por dia, i.e. a incidência diária da doença, basta multiplicar  $\beta s$  pelo número total de infectados, ou seja  $I$ . Assim, a **incidência diária** (= número médio total de susceptíveis infectados por dia = número de novas infecções por dia), será:

$$\beta s I = \beta SI/N = \beta i S \quad [3.3]$$

A quantidade  $\beta s I$  é o número de susceptíveis convertidos em infectados durante o tempo a que  $\beta s$  se refere. Por outro lado,  $\beta i$  mede a "força" exercida pela infecção sobre os susceptíveis, visando convertê-los em infectados;  $\beta i$ , é designada por **força de infecção**. Frequentemente, representá-la-ei por  $\lambda$  (isto é  $\lambda = \beta i$ ). A força de infecção pode ainda ser entendida como:

- (i) A taxa de conversão de susceptíveis em infectados *por susceptível*, uma vez que se obtém dividindo  $\beta i S$  por  $S$ . É, portanto, a *incidência por susceptível*.
- (ii) A *probabilidade*, por unidade de tempo, de que um susceptível seja infectado.

Veremos, mais tarde, que a força de infecção média pode ser estimada a partir de dados epidemiológicos reais, como os já apresentados anteriormente.

---

EXEMPLO

Considere-se uma população com 10 milhões de habitantes, onde 80% de indivíduos são susceptíveis a determinada doença. No início de um certo dia estão presentes 20 indivíduos infecciosos na população. Sabe-

se que, em média, cada um deles tem 10 contactos por dia. Quantos novos infectados são originados diariamente por um indivíduo infeccioso ? Qual a incidência diária da doença ? Qual a força de infecção ?

Novos infectados por dia por infeccioso:  $10 \times 0.80 = 8$

Incidência diária:  $8 \times 20 = 160$  no primeiro dia,  $8 \times 160 = 1280$  no segundo dia, ... etc.

Força de infecção diária:  $ai = 10 \times 20 \times 10^{-7} = 0.00002$  no 1º dia;  $10 \times 160 \times 10^{-7} = 0.00016$  no 2º dia...

Note-se que se pressupõe que um infectado no dia  $t$  é capaz de transmitir a infecção no dia  $t+1$ . Pressupõe-se também que a população é tão grande que a proporção  $s=0.8$  não se alterou significativamente.

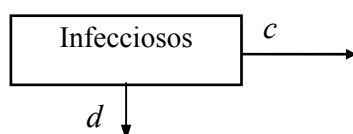
---

### 3.4 Número básico de reprodução da infecção, $R_0$ , e número de substitutos

O facto de até aqui se ter utilizado o dia como unidade de tempo não retira generalidade ao raciocínio exposto. Poder-se-ia ter utilizado qualquer outra unidade de tempo, desde que a população fôsse suficientemente grande para que  $\beta$ ,  $S$  e  $I$  não se alterassem muito durante essa unidade de tempo. Cada doença, contudo, caracteriza-se pelo seu próprio período médio de infecciosidade, i.e. o intervalo de tempo médio, durante o qual um indivíduo infectado é capaz de transmitir a doença. É mais natural exprimir o número de novos infectados numa unidade de tempo menos arbitrária, mais adaptada às características da própria doença - o período médio de infecção ( $pmi$ ).

O  $pmi$  é o tempo médio durante o qual um indivíduo está na categoria dos infecciosos. Este tempo depende da "força" com que actuam as taxas de remoção de indivíduos para fora dessa categoria. Há, recorde-se, duas razões principais pelas quais a categoria  $I$  perde indivíduos, a saber, (1) porque os indivíduos recuperam da infecção (indo para a classe dos removidos ou regressando à dos susceptíveis) e (2) porque morrem. Se, por exemplo, a taxa de mortalidade dos infecciosos fôr muito forte, os indivíduos não permanecerão muito tempo dentro desta categoria e o período médio de estadia no estado infeccioso será curto. Se, pelo contrário, mortalidade e recuperação da doença forem ambas muito fracas, o tempo médio em  $I$  será muito prolongado.

Designa-se por  $c$  a taxa instantânea de remoção de infecciosos por recuperação da doença. As suas unidades são número de indivíduos, por indivíduo, por unidade de tempo. Designa-se por  $d$  a taxa instantânea de remoção por morte, com as mesmas unidades. Esquemáticamente:



O efeito conjunto destas duas taxas é  $c+d$  e, portanto, o tempo médio de estadia na categoria dos infecciosos, ou **período médio de infecciosidade** ( $pmi$ ), é o seu inverso:

$$pmi = 1 / (c+d) \quad [3.4]$$

Recorde-se que  $\beta$  era o número médio de contactos, por infeccioso, em 1 dia. Mas 1 dia era uma quantidade de tempo arbitrária. Generalize-se agora, admitindo que  $\beta$  se possa referir a uma quantidade de tempo qualquer. Qualquer que esta seja, para saber qual o número médio de contactos de um infeccioso, é necessário multiplicar  $\beta$  pelo  $pmi$  (assumindo, evidentemente, que tanto  $\beta$  como o  $pmi$  estão na mesma unidade de tempo).

O *número médio de contactos, por infeccioso*, é então:

$$R_0 = \beta \frac{1}{c+d} \quad [3.5]$$

A quantidade  $R_0$  é fundamental em epidemiologia e, se bem que o mesmo conceito exista em Ecologia (onde é designada por taxa líquida de reprodução), a sua representação simbólica parece dever-se a Alfred Lotka (Dietz 1993), um dos fundadores da Biologia Populacional. A designação correcta para  $R_0$  é **número básico de reprodução** (do inglês "basic reproduction number"), embora uma parte da literatura moderna (e.g. Anderson and May 1979, 1991) use a designação "taxa básica de reprodução". O termo "taxa", contudo, não é apropriado. Uma taxa quantifica um fluxo e tem dimensões tempo<sup>-1</sup>, enquanto  $R_0$  não tem dimensões (verificar isto na equação [3.5]), é apenas um número de contactos.

$R_0$ , introduzido em epidemiologia por Dietz (1975) e Hethcote (1976), é uma medida da capacidade máxima da doença para aumentar a prole de infectados. Suponha-se que um infeccioso, ao qual chamarei infecção primária, é introduzido numa grande população em que todos os indivíduos são susceptíveis.  $R_0$  é o *número médio de infecções secundárias causadas pela infecção primária numa população inteiramente susceptível*. Se a população for tão grande que se possa desprezar as infecções que vão sendo produzidas,  $R_0$  mede a velocidade inicial de crescimento da epidemia, pois cada indivíduo infectado ramifica-se em  $R_0$  novos infectados que, por sua vez, originam  $R_0$  infectados cada um, e assim sucessivamente. Quando  $R_0$  é maior que 1, a doença tem capacidade para invadir uma população totalmente susceptível, enquanto que, se  $R_0 < 1$ , a doença acaba por desaparecer.

NOTA:  $R_0$  e  $\lambda$  são formas complementares de modelar o processo de transmissão. Enquanto  $R_0$  adopta a perspectiva do infeccioso – é o número de contactos que o infeccioso tem enquanto é infeccioso,  $\lambda$  adopta a perspectiva do susceptível – é a probabilidade do susceptível ser infectado numa unidade de tempo. Matematicamente,  $\lambda = R_0(d+c)i$  (exercício: verificar esta relação).

Evidentemente, a partir de certa altura, há tantos indivíduos não-susceptíveis na população (uns já infectados outros já imunes), que só uma parte dos  $R_0$  contactos ocorrem com susceptíveis e, portanto, transmitem a infecção. Assumindo que os contactos se fazem aleatoriamente com os indivíduos de todas as categorias (S, E, I, R), o número médio de contactos com susceptíveis é  $R_0s$ , sendo  $s$  a fracção da população que é susceptível. A quantidade  $R_0s$  é designada por **número líquido de reprodução** (do inglês “net reproduction number”) ou por **número de substitutos** (do inglês “replacement number”). Representa o *número de infecções secundárias causadas por uma infecção primária* numa população que não é inteiramente susceptível. Estas infecções secundárias vêm “substituir” o infeccioso que as origina, daí a segunda designação:

$$\text{Número de substitutos} = R_0s = \frac{\beta s}{c + d} \quad [3.6]$$

É óbvio que para a infecção se propagar numa população não totalmente susceptível, é necessário que  $R_0s > 1$ , ou seja, cada infeccioso tem de deixar, em média, mais de um infectado que o substitua antes de deixar de ser infeccioso. Admitindo que as características de transmissão na população (e, portanto,  $R_0$ ) se mantêm aproximadamente constantes, o destino da infecção é então governado pela proporção de susceptíveis na população. De facto,  $R_0$  é estático, característico da infecção, mas  $s$  é continuamente variável. Há factores que fazem  $s$  aumentar e outros que fazem  $s$  diminuir. Entre os primeiros, conta-se o nascimento de novos indivíduos e a perda de imunidade por parte de indivíduos que já foram imunes à infecção. O principal factor que faz  $s$  diminuir é o próprio processo de transmissão da infecção. (Se houver um programa de vacinação em massa, será este o principal factor de diminuição de  $s$ ). O destino da infecção na população é então governado pela correlação de forças entre estes factores. É possível, por exemplo, que se atinja um equilíbrio em que entradas e saídas na categoria dos susceptíveis mantenham a doença na população.

Numa situação de equilíbrio (a prevalência da doença mantém-se constante), cada indivíduo infectado deveria, em média, dar origem a um (e só um) outro indivíduo infectado que o substitui. Quer dizer, no equilíbrio espera-se que  $R_0s = 1$ . Este resultado, que vem ao encontro do senso comum, é de grande importância e utilidade em epidemiologia.

#### EXEMPLO

Suponha-se que a proporção de indivíduos susceptíveis a determinada doença infecciosa ronda os 80%, numa grande população em que a taxa instantânea de mortalidade,  $d$ , é igual a  $0.2 \text{ mês}^{-1}$ . Suponha-se que a doença não afecta a taxa de mortalidade significativamente e, uma vez infectados, os indivíduos recuperam do estado infeccioso a uma taxa instantânea,  $c = 0.5 \text{ mês}^{-1}$ . Sabendo que o número de contactos mensais ( $\beta$ ) de um infeccioso é, em média, de 8, qual o número de substitutos desta doença?

Há duas causas independentes de diminuição dos infecciosos. O seu efeito combinado é  $c+d = 0.7 \text{ mês}^{-1}$ . O período médio de infecção é  $pmi = 1/0.7 = 1.43 \text{ meses}$ . Sendo assim, o número básico de reprodução é  $R_0 = 1.43 \times 8 = 11.44$  contactos infecciosos. Como só 80% destes contactos dão origem a novos infectados, o

número de substitutos é de  $R_0s = 11.44 \times 0.8 = 9.15$  indivíduos. A incidência da infecção está obviamente a aumentar, pois  $R_0s > 1$ .

---

### 3.5 Anatomia de uma epidemia

Todos temos ideia da dinâmica típica de uma epidemia. No início, o número de novos casos de infecção, ainda muito baixo, começa por subir exponencialmente, depois abranda, atinge um máximo e a seguir decresce mais ou menos rapidamente. Na Fig. 2.3b, as duas últimas epidemias de sarampo em Portugal (1989 e 1994) ilustram este padrão epidémico típico. Da exposição acima torna-se claro que, na fase inicial da epidemia,  $R_0s > 1$ . Assumindo que  $R_0$  permanece constante, uma epidemia deve então ser despoletada quando a proporção de susceptíveis, a certa altura, torna o número de substitutos maior que 1. A epidemia consome os susceptíveis a uma taxa maior do que a taxa com que estes se renovam e gera uma dinâmica de descida em  $s$ . Esta dinâmica faz com que cada infectado primário tenda para gerar, em média, 1 infectado secundário e, depois, menos de 1 infectado secundário, invertendo a tendência da epidemia. A Fig 3.1 ilustra a evolução do número de substitutos durante a epidemia:

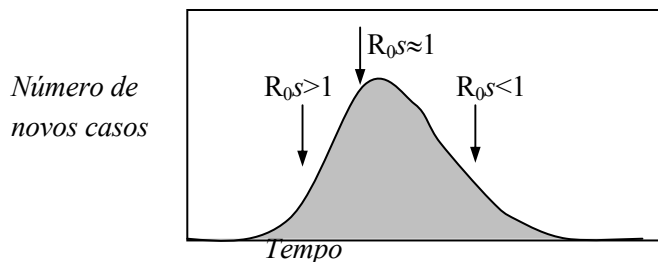


Figura 3.1. A evolução de uma epidemia está relacionada com a disponibilidade de susceptíveis e, portanto, da evolução do número de substitutos.

Se se recordar as Figs. 2.3-2.5, constata-se, contudo, que as epidemias em grandes populações ocorrem ciclicamente. É necessário para isso que a infecção não desapareça durante os períodos inter-epidémicos (os “vales” da Fig 2.4), após o “consumo” de grandes quantidades de susceptíveis. Para que ocorra nova epidemia, é necessário que a quantidade de susceptíveis na população seja reconstruída. A principal fonte de susceptíveis são os nascimentos ou, no caso de doenças que não dão imunidade para toda a vida, a perda de imunidade de antigos infectados.

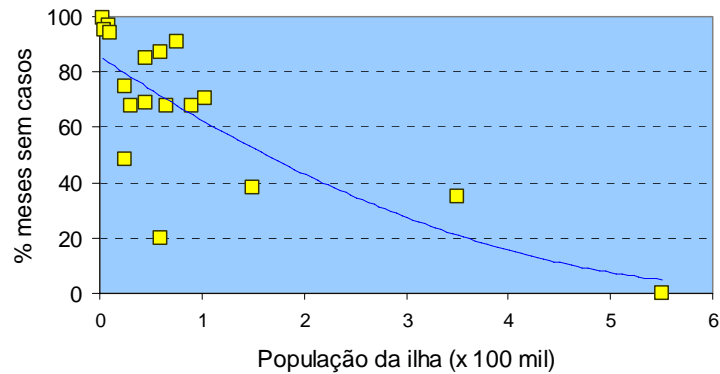
### 3.6 “Critical Community Size”

Em pequenas populações, é frequente a infecção extinguir-se no decorrer do período interepidémico por razões meramente aleatórias – os chamados “epidemic fade-outs” – pois embora ainda existam alguns indivíduos susceptíveis na população, os poucos infecciosos que existem não os encontram. Após uma epidemia, em populações muito pequenas, podem passar-se muitos meses sem que haja sarampo e o vírus aparenta ter-se extinguido. Em populações muito grandes, pelo contrário, não há mês em que não haja pelo menos um caso de sarampo (Fig. 3.2).

A população mínima para assegurar a persistência de uma doença, sem que ocorram extinções aleatórias, é conhecida na literatura por “Critical Community Size” (CCS). Para o sarampo na Grã-Bretanha e na América do Norte, o tamanho crítico das comunidades para assegurar o endemismo parece rondar as 200 a 300 mil pessoas. Em comunidades insulares ou relativamente isoladas, o mesmo valor crítico parece rondar as 500 mil pessoas mesmo na ausência de vacinação (Fig 3.2). A CCS não depende apenas do tamanho da população. Um factor também bastante importante é a taxa de natalidade, uma vez que esta assegura a reconstituição dos susceptíveis. Países com elevada taxa de natalidade, têm maior capacidade para manter DTs endémicas do que países com população igual mas taxa de natalidade menor. Outro factor a ter em conta é o período de infecciosidade. Para doenças com períodos muito longos, a cadeia de transmissão pode nunca chegar a ser interrompida, uma vez que um infeccioso acaba por ter contacto com um susceptível mesmo que isso leve muito tempo. Alguns autores defendem também que muitas doenças infecciosas de curto período infeccioso, endémicas nas sociedades modernas, não se poderiam ter mantido nas sociedades primitivas, onde a densidade populacional era demasiado baixa. Esta opinião não se pode contudo aplicar às sociedades primitivas em crescimento populacional, pois nestas a natalidade devia superar a mortalidade natural. Anderson and May (1979) mostram que, nestes casos, o constante influxo adicional de novos susceptíveis recém-nascidos é suficiente para manter no estado endémico uma doença com fatalidades associadas, que de outra forma desapareceria.

Os resultados para a dinâmica da doença, decorrentes da existência da CCS, são claros quando se compara, por exemplo, a dinâmica do sarampo entre duas ilhas com populações muito diferentes – o Reino Unido (Fig. 2.4) e as Ilhas Faroe (Fig. 3.3). Nas Faroe, o sarampo desaparece após uma epidemia, por vezes durante anos, sendo reintroduzido por imigração ou viajantes infectados. O resultado são epidemias irregulares no timing e na amplitude.





ILHA	Núm habitantes (x 100 mil)	Porcentagem de meses em que não se registaram casos
Hawai	5.5	0
Fiji	3.46	36
Islândia	1.6	39
Samoa	1.18	72
Solomon	1.1	68
Polinésia Fr.	0.75	92
Nova Caledónia	0.68	68
Guam	0.63	20
Tonga	0.57	88
N. Hebrides	0.52	70
Gilbert e Ellice	0.4	85
Groenlândia	0.28	76
Bermudas	0.41	49
Faroe	0.34	68
Cook	0.16	94
Niue	0.05	95
Nauru	0.03	95
St Helena	0.05	96
Falkland	0.02	100

Figura 3.2. Persistência do sarampo antes da vacinação, em ilhas com populações de tamanho diferente. A percentagem de meses em que não há sarampo (ordenadas) aumenta quando a população é progressivamente menor. Dados de Black (*J Theor Biol*, 11: 207-11, 1966) apresentados em Anderson and May (1991).

A determinação da CCS é difícil, pois a informação do tipo apresentado na Fig. 3.2 é rara – notar que a Figura apresenta informação recolhida ao longo de dezenas de anos, antes da introdução da vacinação, numa gama importante de valores de  $N$ . A modelação teórica do problema por simulações

estocásticas tem sido tentada, mas é difícil reconstruir todos os factores que determinam a CCS (Bolker and Grenfell 1996), nomeadamente a estrutura espacial e o grau de contacto entre hospedeiros. Pode-se no entanto especular um pouco sobre o assunto. Em microparasitas como os do sarampo, gripe, varíola etc, o período de infeciosidade é curto (poucos dias), o agente não sobrevive muito tempo no meio ambiente e é transmitido sem necessidade de contactos íntimos entre infecciosos e susceptíveis. Para estas doenças, parece intuitivo que a CCS deva ter valores elevados, sem o que a doença tem um “fade-out” e não persiste. Este tipo de doenças requer populações muito numerosas, nomeadamente as humanas (Fig. 3.2), populações que formem colónias ou outro tipo de aglomerações. Num outro extremo, estão doenças como as causadas por macroparasitas e algumas DSTs, cujo período de infeciosidade ocupa parte apreciável da vida do hospedeiro e em que a transmissão é eficiente entre contactos íntimos do hospedeiro. Estas doenças presumivelmente requerem valores de CCS muito mais baixos.

Esta intuição vem ao encontro de informação esparsa que sugere a predominância de infecções microparasíticas em humanos, manadas de ungulados, colónias reprodutoras de aves e comunidades de insectos. Os humanos apanham gripes, enquanto os carnívoros que vivem isoladamente são mais incomodados por macroparasitas, como vermes intestinais, pulgas e carraças.

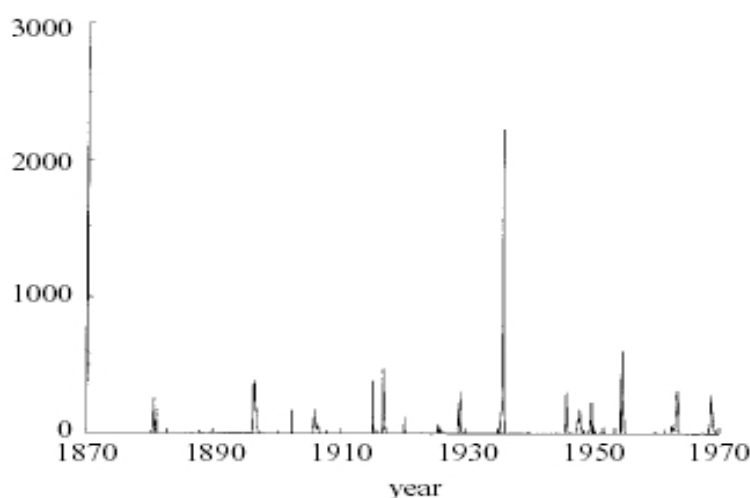


Figura 3.3. Número de casos mensais de sarampo (ordenadas) nas ilhas Faroé (Atlântico Norte, população de aproxi. 25000 habitantes) entre 1870 e 1970. A infecção desaparece durante longos períodos, é re-introduzida por imigração, dá origem a uma epidemia entre os susceptíveis entretanto acumulados e depois volta a extinguir-se. De Rhodes *et al* (1997).

---

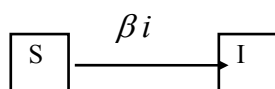
## MODELOS ELEMENTARES PARA MICROPARASITAS

Provavelmente, a primeira epidemia a ser matematicamente modelada foi a Grande Peste de Londres de 1665-66, a qual matou cerca de 1/6 da população da cidade. Esta epidemia foi mais uma, de entre uma sequência de vagas epidémicas, conhecidas pela “morte negra”, que desde 1346 atingiram Londres. Hoje sabemos ter-se tratado da peste bubónica, a qual invadiu a Europa no século 6, durante o reinado do imperador Justiniano do império romano, causando epidemias até ao século 19, por vezes com proporções dantescas. Uma das características da Grande Peste foi aparecer muito rapidamente, crescer de intensidade e depois desaparecer, deixando uma parte da população susceptível não infectada. O mesmo tipo de dinâmica foi observado em outras epidemias, tanto no caso de doenças fatais como no caso de doenças em que os infectados recuperam e adquirem imunidade. Foi o caso das vagas epidémicas de cólera, que mataram milhões de pessoas na Índia durante o século 19, a epidemia de gripe de 1918-19 que matou um total de 20 milhões de pessoas em todo o mundo ou, em muito menor escala, a epidemia de “papeira” de 1996-97 em Portugal.

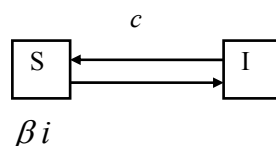
Um dos grandes triunfos da epidemiologia matemática, desde as primeiras décadas do século 20, foi o desenvolvimento de modelos muito simples, capazes de reproduzir este tipo de dinâmica. Seguidamente apresenta-se a formulação gráfica e matemática destes modelos para microparasitas. Os modelos têm uma estrutura compartimental, baseada na divisão da população de hospedeiros em várias categorias (S, E, I, R ou outra), entre as quais os hospedeiros fluem, com taxas que em geral dependem das características biomédicas da doença.

### 4.1 Modelos elementares

Considere-se o caso muito simples em que só existem as categorias de indivíduos susceptíveis (S) e infecciosos (I) na população. Os susceptíveis convertem-se em infecciosos com taxa  $\beta i$  (caso nada seja dito em contrário, as unidades de uma taxa são “indivíduos por indivíduo por unidade de tempo”). Os infecciosos podem nunca recuperar da doença ou podem recuperar a uma taxa  $c$ , tornando-se imediatamente susceptíveis se se assumir que a recuperação não confere imunidade (não há categoria R). Se não há recuperação, temos o modelo SI, se há recuperação temos o modelo SIS. Representando por quadrados as categorias de indivíduos e por setas o sentido do seu fluxo, tem-se, esquemáticamente:

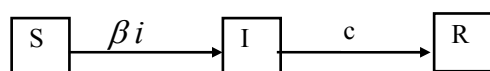


Modelo SI



Modelo SIS

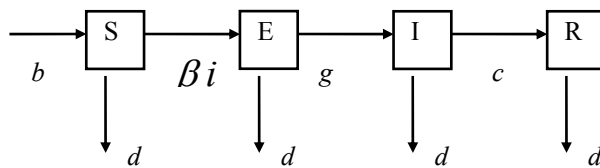
Existem muitas doenças em que os indivíduos infecciosos podem recuperar da doença e adquirir imunidade, sendo removidos da classe I. A duração média dessa imunidade varia de doença para doença. (Pode também acontecer que os indivíduos infectados sejam pura e simplesmente isolados e, portanto, removidos). O que há de novo nestes casos, relativamente ao esquema SI-SIS, é a existência da categoria dos removidos (R). Esta categoria inclui os indivíduos que transitam para fora dos infecciosos (com taxa  $c$ ) nomeadamente porque recuperaram da infecção e adquiriram imunidade. O modelo compartimental gráfico correspondente, teria o seguinte aspecto,



Poder-se-à dizer que *em geral* os modelos SIR são apropriados para doenças virais que conferem imunidade, como o sarampo, a parotidite e a rubéola, enquanto os modelos SIS são apropriados para várias doenças causadas por agentes bacterianos, nas quais a recuperação não protege contra uma reinfecção, como a meningite meningocócica, a peste, muitas doenças venéreas, e também por protozoários, como a malária e a doença do sono. Todos estes modelos podem ainda acomodar a existência de uma categoria de indivíduos latentes (E), isto é, já infectados mas não-transmissores, situada entre a dos susceptíveis e a dos infecciosos. Até aqui supôs-se que o tempo de latência era aproximadamente zero, contudo, raramente assim é. Por exemplo, o período de latência é de aproximadamente 15 dias no caso da varicela, 10 dias no sarampo e 2 dias na gripe (Tabela 2.1). Se se considerar que existe latência, ter-se-ão modelos SEI, SEIS, SEIR. Neste texto, o período de latência será em geral ignorado na formulação de modelos epidemiológicos. A razão para isso é que o comportamento

*qualitativo* dos modelos é essencialmente idêntico, quer se inclua o período de latência quer não, o mesmo se passando com as chamadas “quantidades críticas” adiante deduzidas.

Frequentemente, os modelos compartimentais têm em atenção as **taxas vitais** da população do hospedeiro, i.e., as taxas de natalidade e mortalidade, respectivamente,  $b$  e  $d$ . A taxa de natalidade afecta a categoria dos susceptíveis. As taxas de mortalidade afectam todas as categorias e podem variar entre elas. As setas no desenho abaixo indicam o sentido dos fluxos de indivíduos,



No caso mais simples em que se pressupõe que  $N$ , o número total de hospedeiros, não varia significativamente, a natalidade e a mortalidade balanceiam-se:  $b=d$ , um pressuposto bastante razoável para muitas populações humanas, nomeadamente em países desenvolvidos.

A maior parte dos parâmetros epidemiológicos e demográficos destes modelos, nomeadamente taxas vitais, taxa de recuperação da doença e taxa de perda de imunidade, podem ser medidas directamente por estudos apropriados. O coeficiente de transmissão,  $\beta$ , porém, combina factores biológicos, sociais e ambientais, sendo raramente passível de medição directa.

Os modelos apresentados não pretendem de forma alguma ser exaustivos na cobertura de todos os tipos de doenças infecciosas. Também não pretendem espelhar com realismo todos os factores relevantes para a dinâmica de qualquer doença particular. São apenas uma forma possível de enquadramento dos vários tipos de doenças, uma espécie de primeira escolha a partir da qual se poderão efectuar elaborações adicionais, tendentes a tornar o modelo mais próximo da realidade. Há elaborações óbvias quando se pensa em doenças particulares. A título meramente ilustrativo, considere-se por exemplo a infecção HIV/SIDA. O modelo SI é talvez o mais adequado, mas fará sentido dividir o compartimento S em vários subgrupos, segundo o risco de exposição à infecção. Além disso, o período de latência e o período de infecciosidade do HIV/SIDA são muito longos, pelo que é necessário modelar em maior detalhe o que se passa durante esses períodos. No caso das viroses que afectam as crianças, a taxa que mede a transmissão está sujeita a flutuações periódicas em que o máximo se situa por altura do início das aulas e o mínimo no Verão. Mais adiante haverá oportunidade de lidar com algumas doenças particulares e as suas elaborações sobre os modelos elementares. Para já vejamos algumas complicações biológicas importantes, frequentemente tidas em atenção mesmo em modelos elementares.

## 4.2 Imunidade passiva devido a anticorpos maternos

Durante a gravidez, a mãe transfere para o feto anticorpos (concretamente, as imunoglobulinas G, ou IgG, as únicas capazes de atravessar a placenta) contra as doenças para as quais a mãe está imunizada. O recém-nascido nasce assim com imunização passiva, herdada da mãe, a qual costuma durar 3 a 6 meses na espécie humana (Fig. 4.1). Este facto é relevante para a determinação da idade de primeira vacinação. Certas vacinas (e.g. anti-sarampo) não estimulam uma resposta imune duradoura durante o período de protecção maternal, sendo desaconselhável ministrá-las nesse período. Em consequência, a vacinação contra essas doenças não pode ser ministrada rotineiramente nas maternidades, o que seria administrativamente muito conveniente. Entre o desaparecimento dos anticorpos maternos e o desenvolvimento de protecção activa pelo bebé, decorrem alguns meses durante os quais a probabilidade de contracção de infecções aumenta, especialmente em meios sócio-culturais de elevada endemicidade de doenças infecciosas. O período que decorre entre o fim da protecção maternal e a idade média de primeira infecção é a chamada "janela de imunização", e esta é por vezes demasiado curta. Em termos de modelação matemática, quando se pretende planear programas de imunização, é desejável ter em atenção uma categoria inicial de hospedeiros protegidos, dentro da qual são colocados todos os recém-nascidos antes de passarem para a categoria S. Se a taxa de saída dessa primeira categoria for  $h$ , então  $1/h$  é o tempo médio de protecção conferida pelos anticorpos maternos.

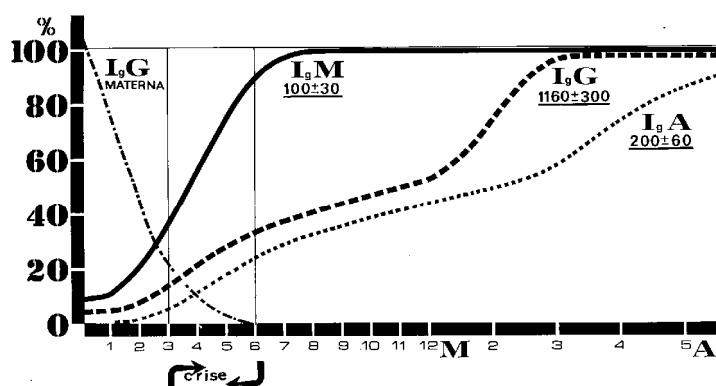


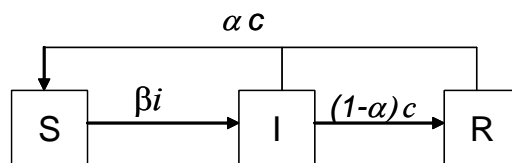
Figura 4.1. Evolução da percentagem de três tipos de imunoglobulinas (IgG, IgM, IgA) nos primeiros meses (M) e anos (A) de vida do bebé. A IgG de origem materna decai rapidamente nos primeiros meses, atingindo apenas cerca de 60% do nível do adulto ao 1 ano de idade. A IgM é a primeira a atingir os níveis encontrados no adulto, por volta dos 10 meses de idade. Há um período de menor protecção (crise) em que a probabilidade de primeira infecção é maior, caso haja contacto com agentes infecciosos (de Duarte e Machado 1982).

### 4.3 Imunidade temporária, parcial e reinfeção

Os modelos SIS e SIR são usados para representar duas situações extremas: no SIS, o hospedeiro não adquire imunidade e a reinfeção seguida de virémia é a norma; no SIR, a imunidade confere protecção total até à morte, evitando sempre a reinfeção com virémia. Existem, de facto, infecções, normalmente virais, que induzem imunidade no hospedeiro para toda a vida. Depois de recuperar duma infecção como o sarampo, a parotidite ou a varicela, um indivíduo fica imunizado e, em princípio, não volta a ter aquelas doenças. Quando se aprecia a diversidade de doenças que existem, porém, constata-se que este tipo de imunidade não é necessariamente a mais comum. O mais frequente é que, depois de recuperar duma infecção, um hospedeiro possa voltar a ser reinfectado e apresente novamente sintomas de doença. Exemplos familiares são a gripe, a malária, a tuberculose, o vírus respiratório sincicial e, suspeita-se, a pertussis. Existem muitas outras doenças para as quais se desconhece a duração da imunidade.

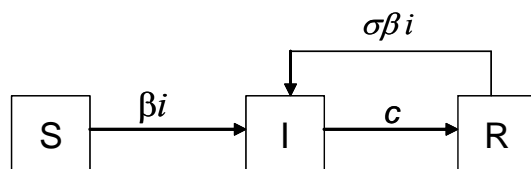
Os mecanismos imunológicos envolvidos na aquisição e perda de imunidade à generalidade das DTs são, em geral, mal compreendidos. Contudo, sabe-se que a susceptibilidade à reinfeção após a primeira infecção, deve-se em geral à combinação de dois factores. Por um lado, a imunidade adquirida pode-se perder ao longo do tempo; diz-se nesse caso **imunidade temporária**. Por outro lado, a imunidade adquirida pode, desde o primeiro momento, não conferir protecção total; fala-se nessa altura em **imunidade parcial**. Este último tipo de insuficiência imunitária, deve-se frequentemente à capacidade do microparasita para gerar diversidade antigénica que lhe permite evitar reconhecimento pelo sistema imunitário. O vírus da gripe é talvez o exemplo mais familiar. Outros agentes conhecidos por suscitar imunidade parcial são o meningococo (nome vulgar da bactéria *Neisseria meningitidis*) o pneumococo (nome vulgar da bactéria *Streptococcus pneumoniae*) e a bactéria causadora de tuberculose *Mycobacterium tuberculosis*.

Em termos de modelos gráficos compartimentais, a imunidade temporária pode ser representada da seguinte forma,



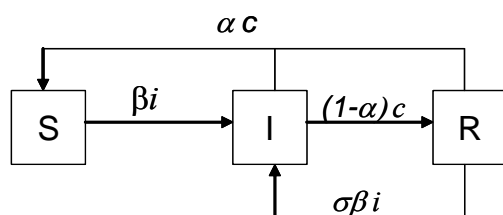
Onde  $\alpha$ , não é uma taxa, mas sim um coeficiente que controla a taxa de perda de imunidade. Este coeficiente pode variar entre 0 e 1. No extremo em que  $\alpha = 0$ , não há perda de imunidade e o modelo comporta-se como o SIR; no caso em que  $\alpha = 1$ , a recuperação não confere imunidade e o modelo comporta-se como o SIS com taxa de recuperação  $c$ .

Quanto à imunidade parcial, pode ser representada pelo seguinte modelo gráfico,



Os indivíduos adquirem imunidade, após recuperarem da infecção, mas esta é apenas parcial e podem ser reinfectedos com a habitual taxa  $\beta i$ . A susceptibilidade à reinfecção, contudo, é reduzida pelo coeficiente  $\sigma$ , o qual varia entre 0 e 1. No extremo  $\sigma = 1$ , a susceptibilidade é total, os removidos comporta-se como susceptíveis e, portanto, está-se na situação do modelo SIS. No extremo  $\sigma = 0$ , a imunidade é total, e está-se na situação SIR.

Um modelo generalizado, que admite toda a gama de casos de imunidade entre a situação SIS e SIR, representar-se-ia graficamente por,



Uma última palavra, sobre a taxa de recuperação do estado infeccioso,  $c$ . Esta taxa é geralmente considerada constante, podendo ser calculada a partir do tempo médio de duração da infecção ( $D$ ),  $c = 1/D$ . A consequência matemática de ter uma taxa constante é que o número de infecciosos decai como uma curva exponencial negativa e, portanto, admite-se a possibilidade de haver indivíduos a recuperar quase imediatamente após terem contraído a infecção. Este pressuposto é matematicamente conveniente mas não é realista. Na realidade, a recuperação não deve ocorrer antes de um tempo mínimo de infecção  $D$ , antes do qual ninguém recupera e após o qual a recuperação ocorre com taxa mais ou menos constante. A incorporação deste maior realismo implica maior complicação matemática e as suas consequências para a dinâmica dos modelos tem sido alvo de debate (Grossman 1980, Keeling and Grenfell 1997, Lloyd 2001). Neste texto adopto o procedimento da maior parte da literatura, usando a simplicidade da taxa  $c$  constante. Quando apropriado, chamo a atenção para as (poucas) situações em que uma função de recuperação mais realista faz diferença.



#### 4.5 Matematização dos modelos elementares

O estudo da dinâmica de uma DT consiste essencialmente em esclarecer como é que a abundância dos indivíduos pertencentes a cada um dos compartimentos S, I, R, varia à medida que o tempo passa. Numa grande população, a variação do efectivo de cada um dos compartimentos ocorre a todo o instante. Matematicamente, a variação de uma variável Y em função de outra, X, é medida pela derivada de Y em ordem a X. Se, por exemplo, o número de infecciosos (I) na população for representado em função do tempo, i.e.  $I = f(t)$ , então a variação de I à medida que t varia é medida pela derivada de I em ordem a t,

$$dI/dt$$

e o mesmo se poderia dizer da abundância dos indivíduos em qualquer categoria da população. Os modelos epidemiológicos apresentados gráficamente na Secção 4.1 podem portanto ser representados matematicamente por sistemas de equações diferenciais.

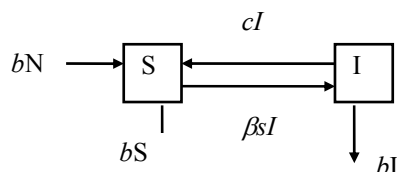
O procedimento geral aqui adoptado consiste em construir as equações apropriadas para cada tipo de modelo epidemiológico, justificando em detalhe todos os termos das mesmas. Em seguida apresenta-se a solução das equações e o ênfase é colocado nas consequências epidemiológicas dessas soluções. Antes porém, eis os principais pressupostos simplificadores comuns aos modelos elementares apresentados em seguida:

1. A população considerada tem dimensão constante N. Este N é suficientemente grande para que o número de indivíduos em cada categoria populacional possa ser considerado uma variável contínua à qual faça sentido aplicar taxas de variação instantâneas e onde efeitos resultantes de estocasticidade demográfica são negligíveis.
2. Pressupõe-se taxas de natalidade e mortalidade idênticas, garantindo N constante, e que todos os recém-nascidos se tornam imediatamente susceptíveis, portanto, não há transmissão vertical e ignora-se o período de protecção maternal.
3. A variação instantânea do número de indivíduos devido à mortalidade, numa categoria qualquer, é proporcional à abundância dos indivíduos nessa categoria. A constante de proporcionalidade é  $d$ , a taxa instantânea de mortalidade. O tempo médio de vida (= longevidade média) é  $L = 1/d$ .
4. A população é uniforme, estando os indivíduos de cada categoria homoganeamente misturados uns com os outros; assume-se transmissão por lei da acção de massa (módulo 3).
5. O coeficiente de transmissão,  $\beta$ , é fixo e não varia sazonalmente. O tipo de contacto, directo ou indirecto, adequado à transmissão, depende das características específicas da doença.
6. A variação instantânea do número de indivíduos na classe dos infecciosos (I) devido a recuperação da doença, é proporcional ao número de infecciosos com constante de proporcionalidade  $c$ , a chamada taxa instantânea de recuperação, dada em unidades  $(\text{tempo})^{-1}$ ; a proporção de indivíduos infecciosos no instante t que ainda estão infecciosos no instante  $t+\Delta t$  é  $e^{-c\Delta t}$  e o período médio de infecciosidade é  $1/c$ .

7. O período de latência é zero, por outras palavras, ignora-se a possível existência de latência.
8. As taxas de variação (taxas vitais, transmissão, recuperação da doença) são independentes da idade. Este pressuposto está implícito nos anteriores, onde se diz que as taxas são constantes, e permite tratar os indivíduos dentro de cada categoria como um todo, independentemente da sua idade. Quando se trabalha com a população humana este pressuposto é em geral demasiado forte e não pode ser adoptado para planear, por exemplo, programas de imunização. Por esta razão, mais tarde introduzo a matemática da população estruturada por idades.

### 5.1 O modelo SIS: estática.

O modelo SIS aplica-se a doenças causadas por microparasitas em que a recuperação da infecção não confere imunidade. O modelo SI é um caso particular do SIS em que a taxa de recuperação da doença é nula e, portanto, a estática e a dinâmica do SI pode ser deduzida de a partir das soluções do SIS bastando para tal colocar  $c = 0$ . Na matematização que se segue assume-se  $b=d$  e utiliza-se o símbolo  $b$  para representar ambas as taxas. Assume-se inicialmente que a doença não causa um acréscimo significativo de mortos entre os infectados. O esquema compartimental do modelo, é o seguinte,



O número de susceptíveis,  $S$ , aumenta devido aos nascimentos e aos infecciosos que, recuperando da doença, voltam a ser susceptíveis. Por outro lado, diminui devido à mortalidade natural e aos contactos com infecciosos que transformam susceptíveis em infectados. Suponha-se por momentos que estas causas de variação actuavam isoladamente. Se, por exemplo, a variação de  $S$  fosse devida apenas aos nascimentos, a variação de  $S$  seria sempre positiva. O número de nascimentos depende do efectivo populacional  $N$  e, portanto, a taxa de variação seria proporcional a  $N$ . O coeficiente de proporcionalidade é  $b$  e poder-se-ia escrever:

$$\frac{dS}{dt} = bN$$

Se a variação de  $S$  fosse devida apenas aos mortos, a taxa de variação de  $S$  seria sempre negativa. O número de mortos entre os susceptíveis depende apenas da quantidade de susceptíveis ( $S$ ) e, portanto, a taxa de variação de  $S$  seria proporcional ao próprio  $S$ , com coeficiente de proporcionalidade  $-d$  (que aqui é substituído por  $-b$ ):

$$\frac{dS}{dt} = -bS$$

Quando o efeito de todos os factores que causam variação no número de susceptíveis é combinado, pode-se escrever a equação dos susceptíveis no modelo SIS:

$$\frac{dS}{dt} = bN - bS + cI - \beta iS \quad [5.1a]$$

Nascimentos - mortos + recuperados - infectados

O termo  $-\beta iS = -\beta IS/N$  representa a conversão instantânea de susceptíveis em infectados. É a incidência da doença no instante  $t$ . Esta conversão é proporcional à abundância dos susceptíveis ( $S$ ) e o coeficiente de proporcionalidade é a força de infecção  $-\beta i$ . Este coeficiente aumenta com a abundância relativa dos infecciosos e com o número de contactos por infeccioso. Os pressupostos 4 e 5 (secção 4.3) são fundamentais para a validade deste termo na equação. Finalmente,  $cI$  representa o aumento de susceptíveis por recuperação dos infectados. Seguindo raciocínio idêntico, a taxa de variação dos infecciosos será:

$$\frac{dI}{dt} = -bI - cI + \beta iS \quad [5.1b]$$

mortos - recuperados + infectados

Dividindo todos os termos das equações [5.1] por  $N$ , obtem-se o sistema de equações SIS em termos de *proporções* de indivíduos:

$$\frac{ds}{dt} = b - bs + ci - \beta si \quad [5.2a]$$

$$\frac{di}{dt} = -bi - ci + \beta si \quad [5.2b]$$

A variação de cada categoria da população depende de **variáveis de estado** ( $s, i$ ) e de **parâmetros** ( $b, c, \beta$ ). Uma questão que os estudantes muitas vezes colocam é: qual é a diferença entre uma variável de estado e um parâmetro? como é que eu os distingo em geral?

Nestes sistemas de equações epidemiológicas não deveria haver dúvidas. As variáveis de estado são as quantidades que descrevem o sistema em causa e em cuja dinâmica nós estamos interessados. Estas quantidades vão variando ao longo do tempo, da forma especificada pelo próprio sistema. Em [5.2] tratam-se de  $s$  e  $i$  e esta especificação é feita representando as derivadas das variáveis de estado em ordem ao tempo, em função das próprias variáveis de estado e dos parâmetros. A solução de [5.2] permite-nos conhecer qual é o "estado" do sistema em qualquer altura, i.e. o valor numérico de  $s$  e  $i$  em

qualquer altura. A variação dos parâmetros ao longo do tempo, essa tem de ser especificada fora do sistema [5.2]. O valor numérico atribuído aos parâmetros é determinado inteiramente por factores extrínsecos ao sistema. O valor numérico das variáveis de estado, pelo contrário, é largamente determinado por factores intrínsecos ao sistema.

Num sistema de equações, tudo o que permanece constante ao longo do tempo é um parâmetro. Em [5.2] está-se a pressupôr que, uma vez escolhida uma doença SIS à qual estas equações se apliquem, o valor dos parâmetros permanece constante. Mas e se o parâmetro  $\beta$  que representa o número de contactos num instante de tempo variar de ano para ano devido, por exemplo, a alterações climáticas que influenciam a sobrevivência do microparasita, isso faz com que  $\beta$  passe a ser uma variável de estado ? A resposta é não, porque as variações do clima são *extrínsecas* ao sistema. A única forma de ter em atenção estas variações de  $\beta$ , seria transformar  $\beta$  numa função do tempo, colocando depois essa função em todo o lado onde  $\beta$  está. As equações diferenciais com parâmetros que variam ao longo do tempo são entidades matemáticas perfeitamente respeitáveis e, por vezes, são mesmo indispensáveis para representar certos fenómenos biológicos. Aqui, contudo, evitamo-las porque tornam a matemática mais difícil. Finalmente, há ainda outra complicação possível. Suponha-se que o parâmetro  $\beta$  varia, não devido ao clima, mas porque o valor de uma das variáveis de estado influencia uma terceira variável não representada que, por sua vez, influencia  $\beta$ . Seria difícil expressar isto apenas tornando  $\beta$  função do tempo devido à interacção entre o sistema [5.2] e a tal terceira variável. Bem, nesse caso talvez fosse boa ideia alargar aquilo que tem sido o nosso conceito de "sistema" de forma a incluir a terceira variável como mais uma variável de estado. Regressemos ao velho sistema [5.2].

No sistema [5.2] todos os parâmetros ( $b$ ,  $c$ ,  $\beta$ ) são positivos e, quando se inicia a contagem do tempo, no instante  $t_0$ , tem-se  $s > 0$ ,  $i \geq 0$ . Além disso, como  $s+i = 1$  em qualquer instante, para saber o que acontece aos susceptíveis à medida que o tempo passa, basta saber o que acontece aos infecciosos e vice-versa. Quer dizer, em termos práticos a análise do sistema [5.2] resume-se à análise de uma só das suas equações. Tome-se, por exemplo, a equação dos infecciosos. Se se substituir nesta equação  $s$  por  $(1-i)$ , é fácil obter:

$$\frac{di}{dt} = (\beta - b - c)i - \beta i^2 \quad [5.3]$$

Se inicialmente (em  $t_0$ ) houver  $i_0$  infectados na população, quantos infectados haverá  $t$  tempo mais tarde ? Para que valor tende  $i$  com o passar do tempo ? Tenderá a infecção a desaparecer da população ? A resposta a estas perguntas passa pela obtenção da solução da equação diferencial [5.3]. Essa solução exprime a proporção da população que está infectada em função do tempo  $i(t)$ . Antes de apresentar a solução, é importante reparar que pode existir um valor de  $i$ , chamemos-lhes  $i^*$ , que anula a equação [5.3], isto é, se a proporção de infectados atingir  $i^*$  a taxa de variação  $di/dt$  anula-se. Por

definição, diz-se então que a proporção de infectados atingiu um ponto de **equilíbrio**. Para obter  $i^*$  basta igualar o lado direito de [5.3] a zero,

$$(\beta - b - c)i - \beta i^2 = 0$$

e resolver para obter as raízes desta equação. Fica como exercício verificar que há duas raízes:

$$i_1^* = 0 \quad e \quad i_2^* = 1 - \frac{b+c}{\beta} = 1 - \frac{1}{R_0}$$

onde  $R_0$  é o número básico de reprodução da doença (eq. [3.5] do módulo 3). A primeira raiz é, por definição, um chamado **equilíbrio trivial**, uma vez que a anulação de  $di/dt$  foi conseguida com o desaparecimento de todos os infecciosos. De facto, é trivial dizer que quando  $i=0$  não há variação em  $i$ . A raiz  $i_2^*$  é mais interessante. Sugere que a proporção de infectados *pode* permanecer inalterada (porque  $di/dt = 0$ ) num valor não-nulo, tornando-se nesse caso a doença *endémica* na população.

Quando é que a doença se torna endémica? A segunda raiz,  $1-1/R_0$ , sugere já que o valor de  $R_0$  é determinante para responder a esta questão. Só quando  $R_0 > 1$  é que este equilíbrio toma um valor superior a zero. Quando  $R_0 = 1$  ambas as raízes são iguais a zero e quando  $R_0 < 1$  a raiz não trivial é negativa, o que não tem qualquer significado pois  $i$  só está definido no intervalo  $[0,1]$ .

No equilíbrio endémico a fracção de susceptíveis na população é,

$$s^* = 1 - i^* = 1 - (1-1/R_0) = 1/R_0$$

e, portanto, no equilíbrio o número de substitutos é,

$$R_0 s^* = 1$$

Este resultado é fundamental e intuitivo. Diz-nos que *a doença estabiliza na população quando o número de substitutos é exactamente igual a 1*. Ver-se-á ao longo deste texto que a conclusão  $s^* = 1/R_0$  é comum a todos os modelos em que o endemismo é possível. A proporção de equilíbrio  $i^*$ , pelo contrário, varia de modelo para modelo.

Parece razoável concluir que as doenças do esquema SIS devem em geral permanecer endémicas nas populações. De facto, o requisito  $R_0 > 1$  parece ser de concretização relativamente fácil, a julgar pelas estimativas reais de  $R_0$ .