

# Consequências epidemiológicas da reinfecção – o caso da BCG

## 1. Impacto da vacinação em doenças com imunidade parcial e reinfecção

A incidência duma doença transmissível na população, isto é, o número de novos casos por unidade de tempo, é determinado pelo balanço entre a entrada de novos indivíduos susceptíveis à doença e a “transmissibilidade” da mesma. A transmissibilidade, que representamos por  $\beta$ , determina o número de novas infecções que um indivíduo infectado, em média, é capaz de provocar em outros indivíduos. O valor de  $\beta$  é determinado por numerosos factores, entre os quais os hábitos sócio-culturais prevalecentes na população e, em doenças como a tuberculose, o tempo durante o qual os infectados permanecem ser detectados e sem terapia.

Em doenças como o sarampo ou a rubéola, os indivíduos são infectados, adoecem, recuperam e tornam-se imunes para o resto da vida. Para estas doenças, é possível demonstrar que a transmissibilidade deve ter um valor mínimo para a doença poder instalar-se e permanecer na população. A partir desse valor mínimo, que designamos por  $\beta_0$ , a incidência média da doença tende a aumentar com a transmissibilidade, embora o faça de forma não linear (Figura 1).

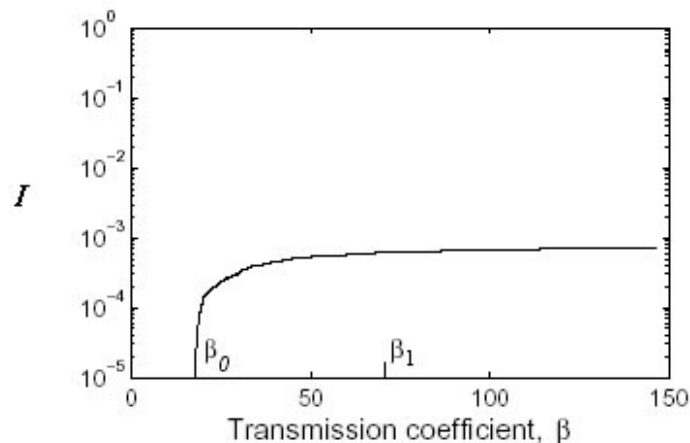


Figura 1. A proporção média de infectados na população com uma doença como o sarampo ( $i$ ), em ordenadas, aumenta com o aumento da transmissibilidade (em abcissas). A incidência só é superior a zero a partir de  $\beta_0$ , o valor crítico mínimo da transmissibilidade.

Para estas doenças, os epidemiologistas dispõem de instrumentos para efectuar previsões acerca da incidência esperada da doença e, no caso de existir uma vacina, sabem dizer com precisão quais as condições em que a vacina pode eliminar a doença ou, pelo menos, reduzir significativamente a sua incidência.

Existem doenças, contudo, como a tuberculose, em que os indivíduos depois de infectados, adquirem imunidade *parcial* contra a reinfecção. Na população, coexistem indivíduos totalmente susceptíveis com indivíduos parcialmente susceptíveis e, a presença destes últimos, altera a relação entre a transmissibilidade e o nível de incidência da doença na população. Se a transmissibilidade for inferior a  $\beta_0$  a doença

não se instala, se fôr um pouco superior a  $\beta_0$ , predominam as infecções primárias (a Fig. 1 prevalece), se fôr muito superior a  $\beta_0$ , predominam as reinfecções e a incidência atinge níveis muito mais elevados do que os previstos pela Fig. 1. O nível de transmissibilidade a partir do qual predominam as reinfecções sobre as infecções primárias é aqui designado por  $\beta_1$ . A Figura 2 ilustra o efeito descrito.

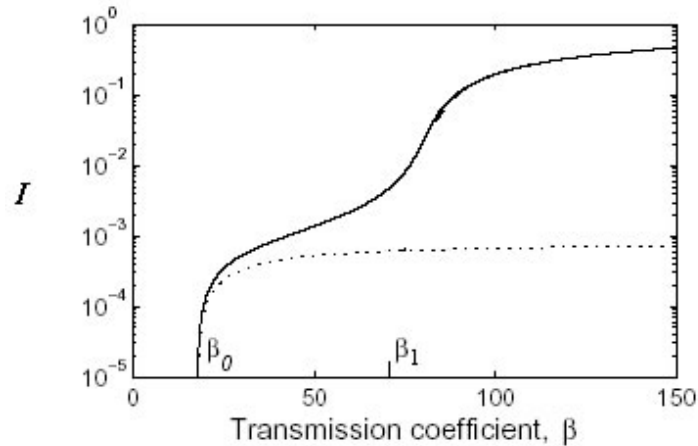


Figura 2. Relação entre a transmissibilidade ( $\beta$ ) e o nível de incidência ( $I$ ) numa doença em que a imunidade contra a reinfecção é apenas parcial. Quando a  $\beta < \beta_0$  a doença não se instala. Se  $\beta_0 < \beta < \beta_1$ , predominam as infecções e a incidência média é baixa. Se  $\beta > \beta_1$ , predominam as reinfecções e a incidência média aumenta duas ordens de grandeza (notar que a escala em ordenadas é logarítmica). A curva a ponteados corresponde à linha da Fig. 1.

Qual o impacto da vacinação contra doenças em que existe imunidade parcial ? Se a vacina não conferir uma protecção maior do que a própria infecção, os vacinados tornam-se também parcialmente susceptíveis e engrossam o grupo de indivíduos que podem ser reinfectados. A Figura 3 ilustra o efeito da vacinação introduzida em três populações com níveis de transmissibilidade diferente. A população A tem transmissibilidade inferior a  $\beta_1$ , a população B tem transmissibilidade ligeiramente superior a  $\beta_1$  e a população C tem transmissibilidade muito superior a  $\beta_1$ . Na Figura 3, a curva de cima apresenta o nível de incidência da doença na ausência de vacinação e a curva de baixo a incidência esperada após a instalação de um programa de vacinação, administrado a recém-nascidos, com 95% de cobertura vacinal. É bem evidente a diferença na efectividade da vacina. Numa população com baixa transmissibilidade ( $\beta < \beta_1$ ), a introdução de vacinação com uma vacina que confere protecção idêntica à conferida pela própria infecção, conduz a incidência para níveis muito inferiores aos que havia antes da vacinação. Contudo, numa população caracterizada por elevada transmissibilidade (população C), o nível de incidência é muito elevado e a vacina praticamente não tem efeito prático.

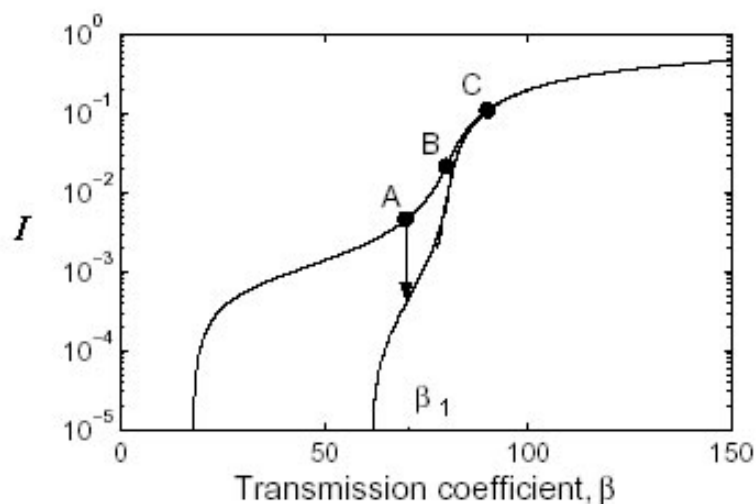


Figura 3. Impacto da vacinação quando a vacina não confere protecção superior à que é conferida por uma infecção anterior, em três populações com transmissibilidades diferentes. Na população A,  $\beta < \beta_1$ ; nas populações B e C a transmissibilidade é superior ao valor crítico  $\beta_1$ . A curva de cima representa a incidência esperada na ausência de vacinação e a de baixo é a nova incidência após a vacinação (95% de cobertura vacinal em recém-nascidos). A seta indica o sentido de deslocação da incidência

## 2. Tuberculose e BCG: uma explicação para a variação na eficácia da vacina

A vacina BCG contra a micobactéria *M. tuberculosis*, causadora de tuberculose em humanos, é, provavelmente, a vacina cuja eficácia está rodeada de maior controvérsia. Os primeiros ensaios da BCG iniciaram-se em 1930 e, desde então, as estimativas da sua eficácia em grandes populações têm variado entre 0 e 80%.

Uma das explicações mais divulgadas, atribui a responsabilidade desta variabilidade a diferenças geográficas na distribuição de outras micobactérias existentes no meio ambiente. O raciocínio é o seguinte – em certas regiões do globo, a exposição a micobactérias ambientais (que não a *M. tuberculosis*), confere imunidade parcial contra *M. tuberculosis* e esta imunidade não é aumentada pela toma da BCG. Quando a vacinação é feita nestas regiões, não aparenta fazer qualquer efeito, uma vez que as populações já estão parcialmente imunizadas. As micobactérias, de certo modo, fazem o efeito da vacinação. O padrão geográfico de eficácia da BCG parece dar razão a esta explicação. A eficácia da vacina tende a aumentar quando se caminha das regiões perto do equador, onde as micobactérias são abundantes, para as latitudes mais elevadas, onde as micobactérias escasseiam.

Este raciocínio, contudo, sempre teve um senão. É que não explica por que razão a tuberculose tem prevalência muito mais elevada nas baixas latitudes, precisamente em populações que deviam estar “vacinadas” pelas micobactérias ambientais.

Os nossos resultados vêm resolver esta dificuldade. Se os factores sócio-económicos em baixas latitudes são tais que a transmissibilidade da *M. tuberculosis* ultrapassa o nível crítico  $\beta_1$ , as populações nestas regiões são do tipo C (Figura 3),

devem ter níveis endêmicos de tuberculose muito elevados e nem as micobactérias nem a BCG podem alterar esta realidade.

O modelo biomatemático que apresentamos (Gomes *et al* 2004), apesar de relativamente simples, não só explica a variabilidade existente nos níveis endêmicos de tuberculose em diferentes regiões do mundo, mas também a variabilidade na eficácia da BCG. Estas variabilidades são provocadas por não-linearidades, resultantes da coexistência de infecção e reinfecção em doenças com imunidade parcial (Figura 2).

### 3. Controle da tuberculose no mundo

Como a experiência tem mostrado, e a teoria agora explica, as maiores dificuldades em controlar a tuberculose têm lugar nas regiões do globo em que a prevalência é muito alta e a reinfecção domina ( $\beta > \beta_1$ ). A redução da transmissibilidade é uma forma de resolver o problema. Provavelmente, é isto que os países industrializados conseguiram, entre os séculos 19 e 20, através da alteração dos factores sócio-culturais associados à transmissão de tuberculose – melhores condições sanitárias, melhor habitação, menor aglomeração de indivíduos por  $m^2$ . A rápida detecção de indivíduos com tuberculose activa e o seu tratamento, é outra importante medida que reduz a transmissibilidade.

Mas a implementação destas medidas é um processo lento. Uma alternativa é o desenvolvimento de uma vacina capaz de conferir maior protecção do que a própria infecção. Uma tal vacina, diminuiria a probabilidade de reinfecção, fazendo com que o valor de  $\beta_1$  se deslocasse para níveis mais elevados. Na Figura 3, o resultado seria a colocação das populações B e C à esquerda de  $\beta_1$ , com perspectivas de grande redução na prevalência de tuberculose activa. A Figura 4 ilustra o resultado esperado.

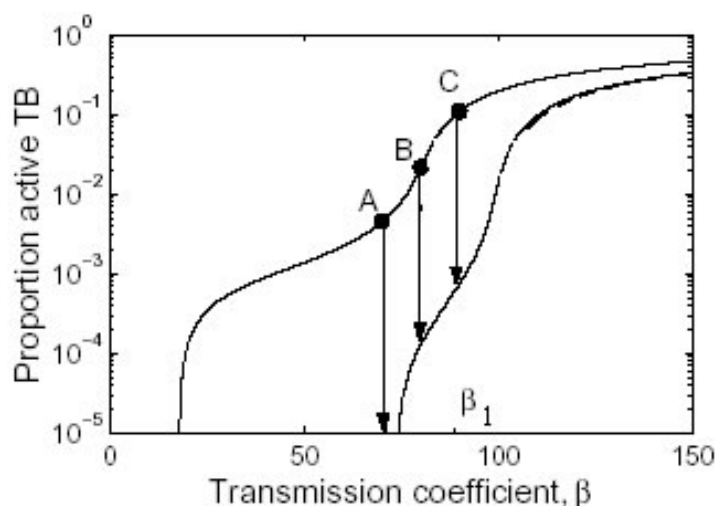


Figura 4. Impacto da vacinação, quando a vacina confere protecção superior à que é conferida por uma infecção. As curvas representam o nível endêmico da doença activa antes (curva de cima) e depois (curva de baixo) da implementação da vacinação (95% de cobertura vacinal em recém-nascidos). O nível crítico  $\beta_1$  deslocou-se para a direita (comparar com Figura 3) sendo superior à transmissibilidade de todas as populações. O impacto da vacinação é grande em todas as populações.