

## DTs no mundo: estatísticas recentes

### Mortalidade

Na viragem dos séculos 20 para 21, as DTs representam ainda uma importante causa de mortalidade no planeta, embora a sua importância relativa não esteja distribuída de forma uniforme. Em África, por exemplo, as DTs causam mais de metade das mortes ocorridas anualmente, enquanto na Europa causam cerca de 5% das mortes (Figura 1).

CAUSAS	Africa	Americas	Médio Orien	Europa	SE Asia	Total
Doenças não transmissíveis	2300057	4255439	2318027	7775901	16832109	33484000
Doenças transmissíveis	6308923	634586	1100621	451162	5530938	14025498
Acidentes	776426	552389	404388	750322	2617243	5100768
Desconhecidas ou outras	1050595	244499	395071	79952	1585972	3354354
<b>Total de mortes</b>	<b>10436001</b>	<b>5686913</b>	<b>4218107</b>	<b>9057337</b>	<b>26566262</b>	<b>55964620</b>

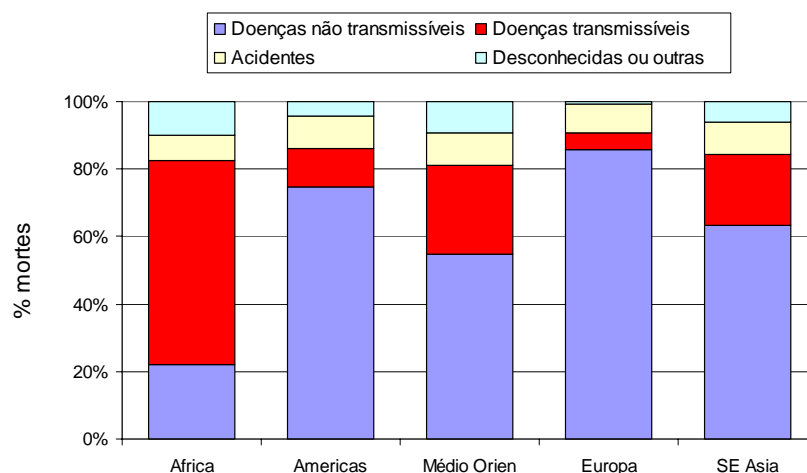


Figura 1. Causas de morte em 1999, por áreas geográficas seleccionadas do mundo (Fonte: OMS), em número (topo) e percentagem (baixo). As principais doenças não-transmissíveis são as cardiovasculares, respiratórias, oncológicas, digestivas, diabetes e de origem psiquiátrica. Os acidentes são de tráfico, envenenamentos, afogamentos, quedas, fogos, guerras, etc..

Dentro das DTs, à escala mundial, 28% das mortes são causadas por doenças respiratórias (principalmente pneumonias, em crianças muito jovens e idosos). Seguem-se por ordem decrescente de importância, o HIV/SIDA (19%), doenças diarreicas (cólera, salmonela, amebiose, rotavirus, *E. Coli*, etc.) (16%), tuberculose (12%), malária (8%) e sarampo (6%) (principalmente em menores de 4 anos de

idade) (Figura 2).

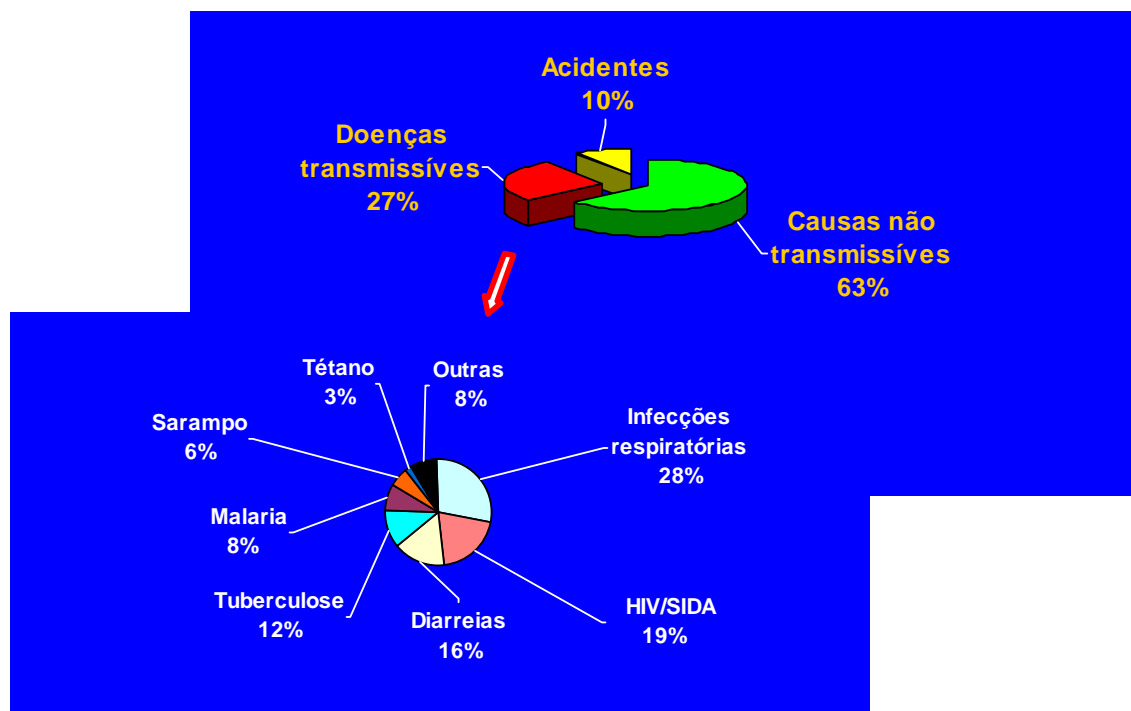


Figura 2. Mortes por DTs no mundo em 1999. Divisão percentual das mortes por doença ou grupo de doenças (Fonte OMS). (No gráfico do topo a divisão percentual refere-se apenas a causas conhecidas de morte).

Existe, contudo, grande heterogeneidade geográfica no que respeita às principais DTs causadoras de mortes. Na Europa (Figura 3), por exemplo, onde existem há décadas programas de prevenção e vacinação em massa contra doenças da infância, a percentagem de mortes provocadas por sarampo é inferior a 1% e o HIV causa 3% das mortes por DTs. Pelo contrário, as mortes por infecções do trato respiratório, dominadas pelas pneumonias, têm um peso muito superior àquele que estas doenças representam à escala global (Figs 2 e 3). Seguem-se-lhes a tuberculose, responsável ainda por 13% das mortes por DTs.

Em África, onde 2 em cada 3 mortes se devem a uma doença transmissível, o cenário é substancialmente diferente (Figura 4). O HIV/SIDA é já responsável por 34% das mortes, seguindo-se-lhe a malária (15%), as doenças da infância e as doenças diarreicas (12% cada). As doenças da infância são lideradas pelo sarampo, seguido da tosse convulsa e do tétano, todas elas potencialmente preveníveis por vacinação. Doenças com elevada letalidade e relativamente importantes no Hemisfério Norte, como as pneumonias e as meningites, desempenham um papel quase negligível em África, comparativamente com o HIV, malária e as doenças da infância (Figura 4).

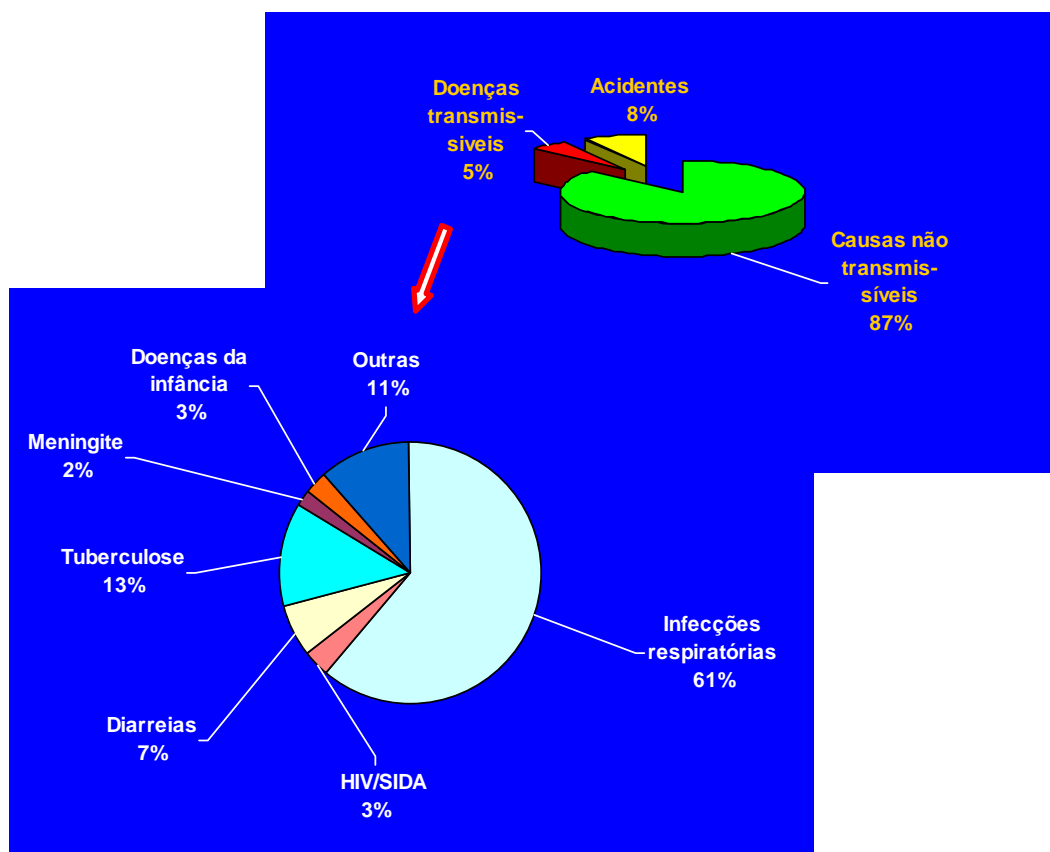


Figura 3. Mortes por DTs na Europa em 1999. Divisão percentual das mortes por doença ou grupo de doenças (Fonte OMS). (No gráfico do topo a divisão percentual refere-se apenas a causas conhecidas de morte). As principais doenças respiratórias são pneumonias causadas pela bactéria *Streptococcus*. As “Doenças da infância” são dominadas pelo sarampo, tosse convulsa e tétano. As “Outras” incluem hepatites e doenças sexualmente transmissíveis (excepto HIV). As “meningites” letais são predominantemente as de origem bacteriana.

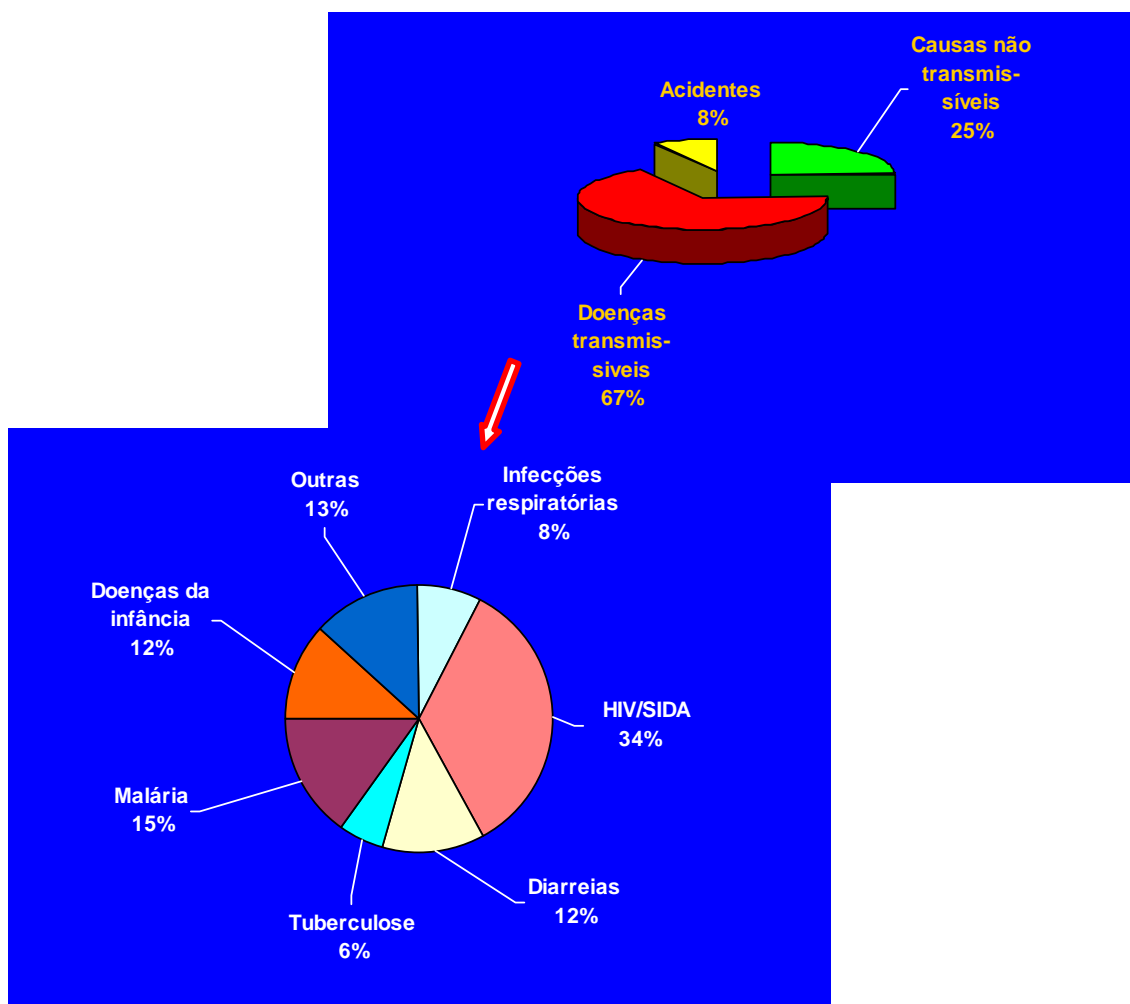


Figura 4. Mortes por DTs em África em 1999. Divisão percentual das mortes por doença ou grupo de doenças (Fonte OMS). (No gráfico do topo a divisão percentual refere-se apenas a causas conhecidas de morte). As principais doenças da infância são o sarampo, a tosse convulsa e o tétano. Entre as doenças diarreicas destacam-se a cólera, o rotavírus, a amebíase e a shigelose. O rótulo “Outras” inclui doenças tropicais várias, doenças sexualmente transmissíveis (excepto HIV), hepatites, meningites, etc.

## Prevalência - mundo

A nível planetário, são três as infecções causadas por agentes uniespecíficos que dominam as preocupações da Organização Mundial de Saúde (OMS) no que respeita tanto a mortalidade como a *prevalência* (= número de infectados presentes, por unidade de tempo) – são elas a tuberculose (TB), a malária e o HIV (Tabela 1). As três têm em comum o facto de terem longos períodos infecciosos, mas distinguem-se quanto a outros factores, nomeadamente quanto à forma de transmissão.

Doença	Mortes por ano	Novos casos por ano	% em países em vias de desenvolvimento
<b>HIV/SIDA</b>	3 milhões	5.3 milhões	92%
<b>Tuberculose</b>	1.8 milhões	8.8 milhões	84%
<b>Malaria</b>	> 1 milhão	300 milhões	aproxim 100%

Tabela 1. Mortes e incidência do HIV, TB e malária no mundo, em 2000. Fonte: OMS 2002. *Report on Infectious Diseases*.

### *Tuberculose*

Estima-se que perto de 1/3 da população mundial esteja infectada com a bactéria causadora da tuberculose. Só uma pequena proporção dos infectados chega a desenvolver a doença, porém, todos os anos 8.8 milhões de indivíduos desenvolvem TB activa e 1.8 milhões morrem da doença. A manterem-se as actuais circunstâncias, estima-se que nos próximos 15 anos 200 milhões de pessoas ficarão doentes e 35 milhões morrerão de TB. A TB transmite-se directamente entre hospedeiros por partículas infecciosas em aerosol. Uma vez infectado, estabelece-se um balanço entre as defesas imunitárias do hospedeiro e o agente infeccioso. Cerca de 10% dos infectados desenvolvem a doença activa em menos de 2 anos. Os restantes 90% permanecem infectados, mas não têm manifestações da doença nem capacidade de transmitir, contudo, na ausência de tratamento antibiótico, permanecem em risco permanente de activação ao longo da vida.

A TB, doença activa, está presente em todos os continentes (Fig. 5). Contudo, cerca de 80% dos casos ocorrem em apenas 22 países, a maior parte dos quais na África sub-Sahariana e no SE asiático. Nestas regiões, há países em que a TB mais do que duplicou na última década, devido ao efeito potenciador da epidemia de HIV - o enfraquecimento do sistema imunitário aumenta grandemente a probabilidade dos infectados desenvolverem as formas activas de TB. Nos países industrializados, em 2000, estima-se que houve 121 mil novos casos de TB activa.

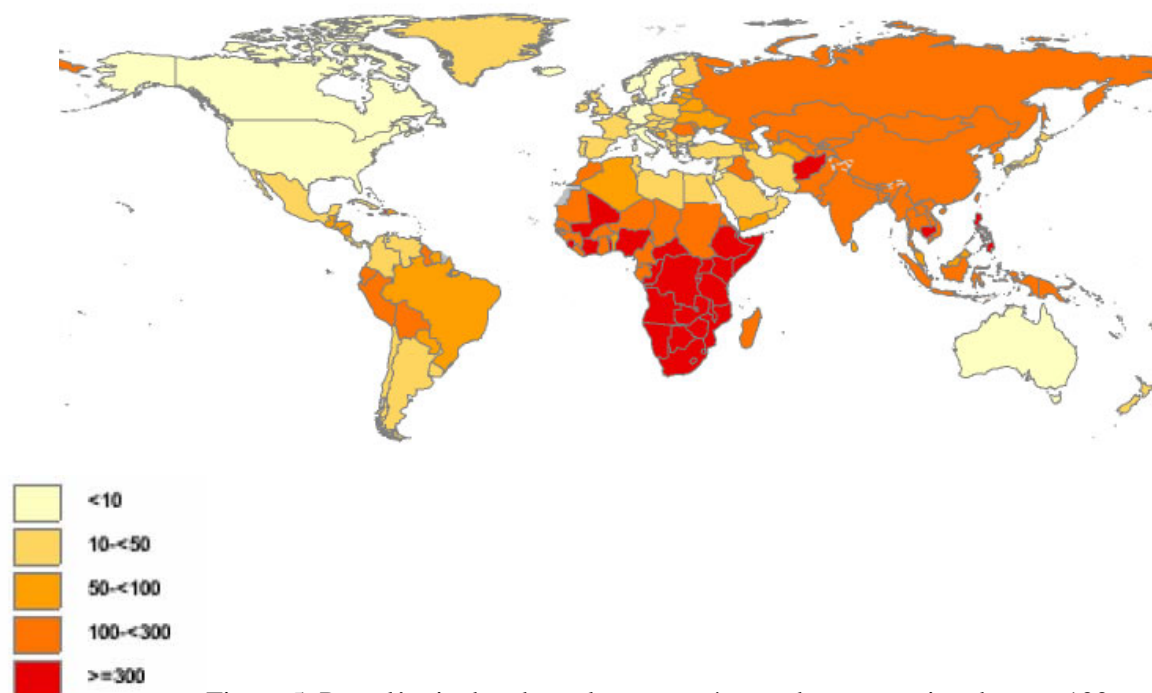


Figura 5. Prevalência de tuberculose, em número de casos estimados por 100 mil habitantes no mundo em 2002 (fonte: OMS).

### Malária

A malária mata mais de 1 milhão de indivíduos por ano (300 mil por dia). A prevalência cifra-se em cerca de 300 milhões de indivíduos, os quais sofrem febrões repetitivos, por vezes mais de uma vez por ano. As regiões mais afectadas são a África a sul do Sahara (90% da incidência e 97% das mortes), na América Central e do Sul e no SE asiático (Fig. 6). As crianças (< 5 anos) e as grávidas são os grupos mais afectados em termos de gravidade da doença. Esta está fortemente associada a condições de subnutrição e a outras doenças debilitantes, comuns em países nas áreas geográficas referidas. Na África sub-sahariana, a doença mata 1 criança em cada 20 antes dos 5 anos de idade. Nos países desenvolvidos, em 2000, foram declarados mais de 13 mil casos, sendo grande parte deles importações por viajantes.

A malária é causada por quatro espécies do protozoário *Plasmodium*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* e, o mais patogénico e difundido, o *P. falciparum*. O parasita tem um ciclo de vida complexo, o qual requer a infecção de mosquitos para se completar e transmitir. Nos humanos, as formas assexuadas replicam-se e produzem gametócitos que infectam o mosquito. A transmissão é grandemente influenciada pela densidade dos gametócitos no sangue humano, a densidade de mosquitos e a disponibilidade dos humanos aos mosquitos.

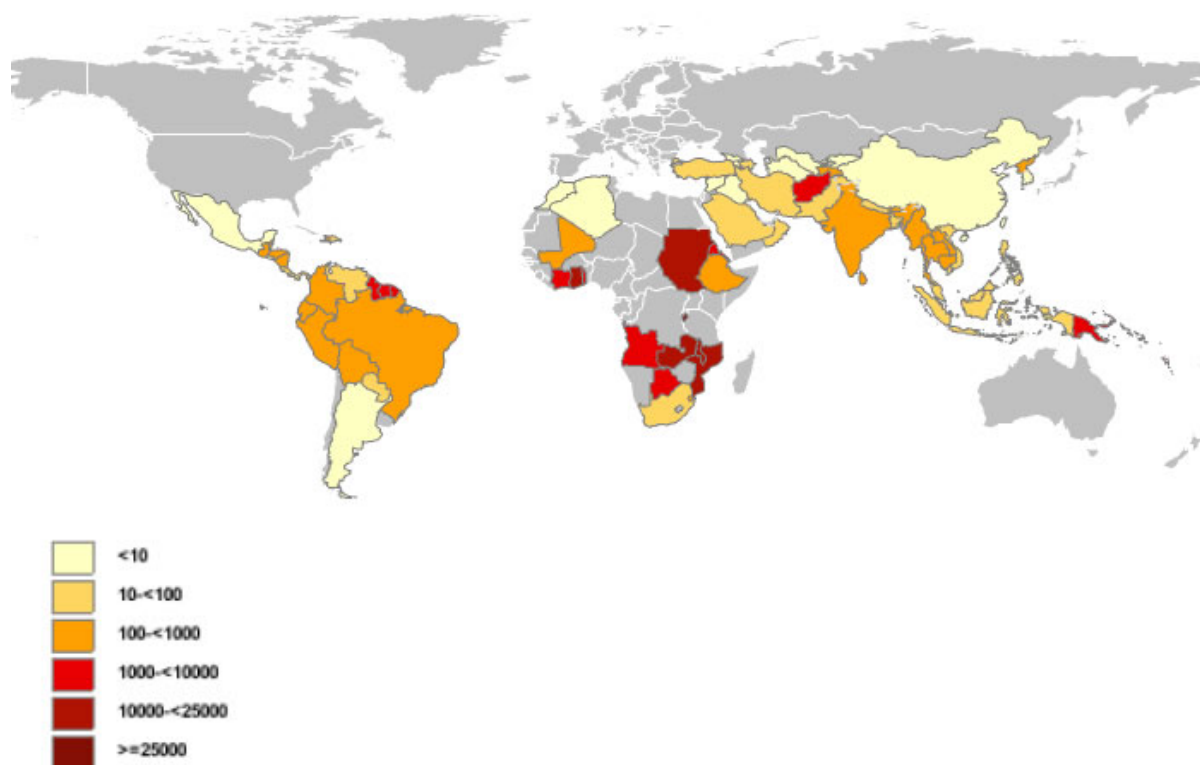


Figura 6. Número de casos *declarados* de malária por 100 mil indivíduos no mundo em 2001 (fonte: OMS). A cinzento, países que não declararam casos em 2001.

### *HIV/SIDA*

No início de 2001, havia mais de 36 milhões de infectados com HIV/SIDA em todo o mundo, o que representa mais de 50% do que havia sido previsto 10 anos antes. Desde o início da epidemia, morreram mais de 21 milhões de pessoas com SIDA e, se as tendências actuais se mantiverem, por volta de 2020 a SIDA terá causado mais mortes que qualquer outra doença epidémica da história. Cerca de 95% das infecções têm lugar em países em vias de desenvolvimento, em especial na África sub-Sahariana, onde em 2000 estavam 70% de todos os infectados com HIV. Nesta região, em 1998, a SIDA matou 2 milhões de indivíduos, um valor muito superior às 108 mil mortes causadas pelas guerras em África. Nos países industrializados, em 2000, havia cerca de 1.5 milhões de infectados com HIV.

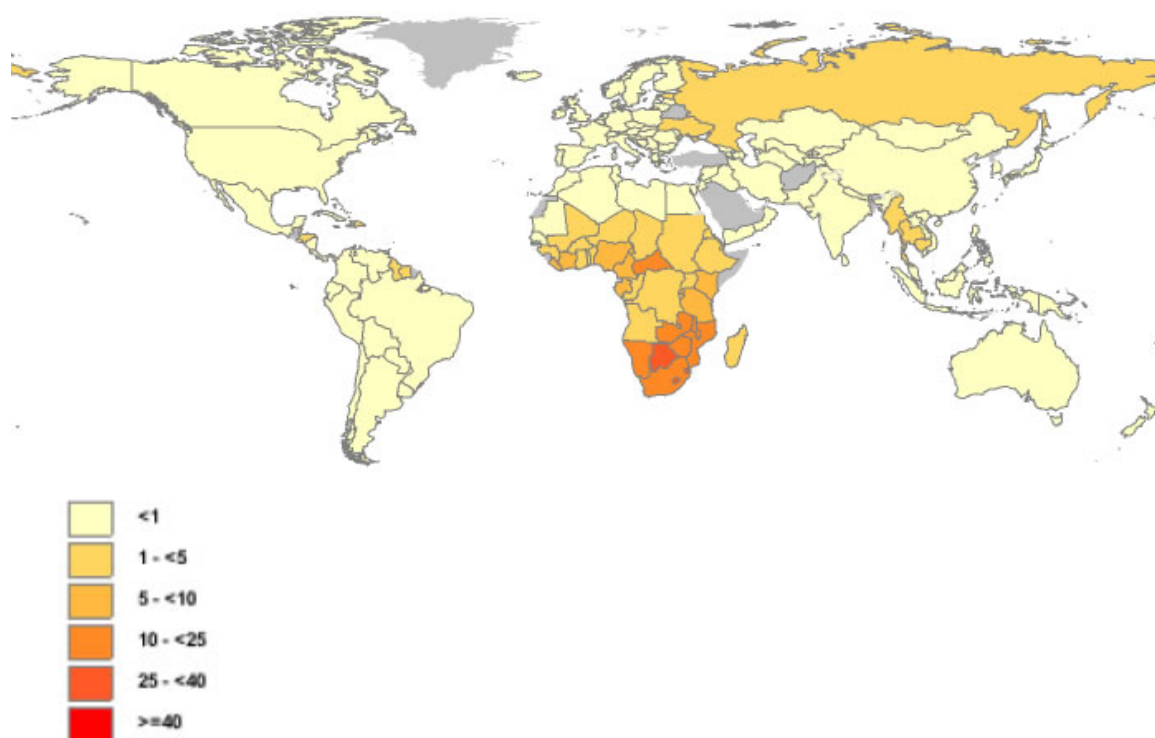


Figura 7. Prevalência de HIV no mundo em 2003, em número de casos por 100 mil indivíduos (fonte: OMS).

### **Prevalência - Portugal**

Entre 1998 e 2002 foram notificadas mais de 30 DTs em Portugal, com um total de 12 a 15 mil casos por ano. As DTs com maior número de notificações anuais são a tuberculose, o HIV, a parotidite epidémica (papeira), a febre escarionodular (febre da carraça) e as hepatites (Figura 8). A generalidade das doenças para as quais existe vacinação implementada desde há muitos anos, tem uma incidência comparativamente inferior. Exemplos são o sarampo, a rubéola, o tétano etc. (Figura 9).



## INTRODUÇÃO

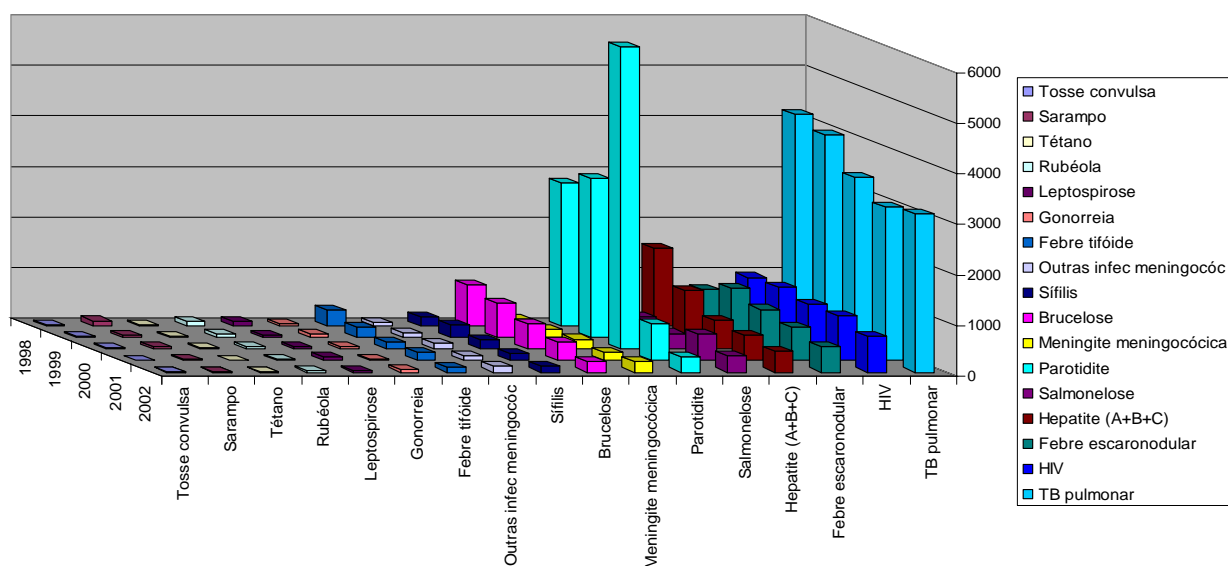


Figura 8. Número de notificações por ano, de 1998 a 2002, das DTs mais notificadas em Portugal. Em 2002, a tuberculose pulmonar (ponta direita) foi a DT mais notificada, seguida do HIV e da febre escaronodular. A figura ilustra ainda os restícios da epidemia de parotidite de 1996-97 (anos não representados), causada por uma estirpe vacinal ineficaz que, entretanto, foi substituída.

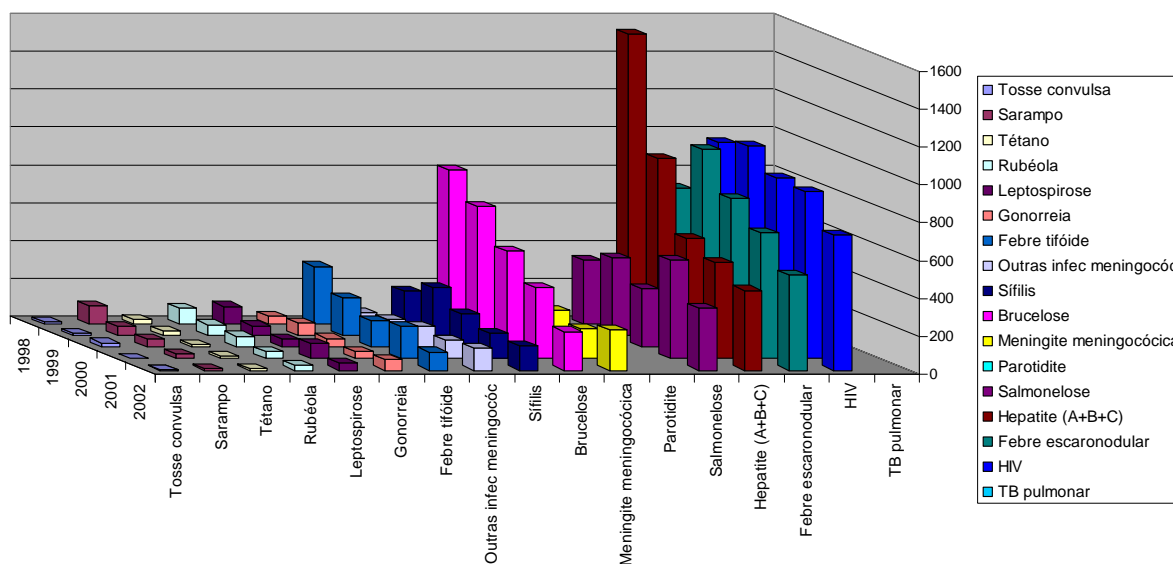


Figura 9. O mesmo que na Fig 8, mas as doenças mais notificadas (tuberculose e parotidite) foram removidas, a fim de se poder ver as outras em maior detalhe.

---

## DIVERSIDADE DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS

Os agentes causadores de doenças transmissíveis, globalmente designados por **parasitas**, englobam uma grande diversidade de formas e ciclos de vida: vírus, bactérias, fungos, protozoários, nemátodos, tremátodes, céstodes, artrópodes. Por uma questão de conveniência prática e porque os modelos epidemiológicos das doenças causadas por estes agentes têm características muito diferentes, dividem-se em dois grandes grupos:

**Microparasitas** (Vírus, bactérias e protozoários). Caracterizam-se por serem muito mais pequenos que os hospedeiros infectados, terem gerações curtas, taxas de reprodução dentro do hospedeiro extremamente elevadas e tendência para induzir em geral algum grau de imunidade à reinfeção por parte dos hospedeiros que recuperam da primeira infecção. A duração da infecção é em geral curta, relativamente à esperança de vida do hospedeiro, mas há exceções de que o vírus HIV, agente etiológico da SIDA, é apenas um exemplo. Devido ao tamanho muito reduzido e às dificuldades associadas à sua contagem, a unidade de estudo da dinâmica é o próprio hospedeiro. O estudo da doença na população, é feito seguindo a variação do número de hospedeiros infectados, susceptíveis, imunes etc., independentemente do número de microparasitas existente.

**Macroparasitas** (Nemátodes, tremátodes, céstodes, artrópodes). Têm gerações muito mais longas que os microparasitas. Os ciclos de vida são também mais complicados, raramente dependendo de um único hospedeiro. As respostas imunes que desencadeiam e a própria patologia geralmente dependem da abundância de parasitas presentes no hospedeiro infectado. As infecções causadas por macroparasitas tendem a ser persistentes, podendo os hospedeiros ser continuamente reinfectados sem desenvolverem uma reacção imunológica que confira protecção completa. Dada a relativa facilidade (comparativamente aos microparasitas) com que os macroparasitas podem ser contados dentro (ou sobre) o hospedeiro, o número de parasitas é geralmente a unidade de estudo.

A divisão entre micro- e macroparasitas é uma simplificação pois corresponde a dois extremos de um continuum. Muitos parasitas não são facilmente enquadráveis nesta dicotomia. As infecções causadas por muitos protozoários, por exemplo, têm uma dinâmica que é bem representada pelos modelos usados para microparasitas, contudo, os seus padrões de persistência no hospedeiro (o hospedeiro pode ser repetidamente reinfectado) são mais semelhante às características dos macroparasitas. Com esta simplificação pretende-se enfatizar a dinâmica populacional da interacção parasita-hospedeiro e desenfaturar as distinções taxonómicas convencionais. Os refinamentos

tendentes a um maior realismo podem ser acrescentados mais tarde - para já é necessário apreender as noções básicas importantes.

## 1.1 Formas de transmissão

Tanto os microparasitas como os macroparasitas completam os seus ciclos de vida passando de um **hospedeiro** infectado para um outro susceptível. Esta transmissão pode dar-se directa ou indirectamente via uma ou mais espécies hospedeiras intermédias. A **transmissão directa** pode ocorrer por contacto físico entre os indivíduos (e.g. doenças venéreas) ou através de estádios mais ou menos especializados do parasita que penetram no hospedeiro por inalação, ingestão, através da pele etc. Um exemplo comum é a inalação de partículas virais em suspensão (gripe, rubéola, sarampo, parotidite, varicela, etc.). A **transmissão indirecta** envolve os chamados **vectores** intermediários (moscas, mosquitos, carraças, mamíferos etc.) que picam ou mordem e que servem como hospedeiros intermédios da infecção. Exemplos são a malária, vírus do Nilo, febre escaronodular (= “febre da carraça”), febre amarela etc.. No processo de transmissão indirecta pode ainda estar envolvido um reservatório inanimado da doença, como por exemplo os reservatórios de água, no caso da cólera, ou o solo, no caso do tétano. O esporo do tétano é capaz de permanecer durante anos no solo ou em objectos inanimados, antes duma oportunidade para se introduzir numa abertura da epiderme através de um ferimento.

Na maioria dos casos, a transmissão directa ou indirecta da doença dá-se entre membros coexistentes da população hospedeira, a chamada **transmissão horizontal**. Um caso especial de transmissão directa ocorre, contudo, quando a doença é transmitida de um ascendente para um descendente ainda não-nascido (ovo ou embrião). Neste caso, diz-se que houve **transmissão vertical**, um tipo de transmissão bastante frequente em artrópodes. No caso da transmissão vertical em mamíferos, por exemplo, o feto é infectado no útero por meio de um vírus transportado numa célula da linha germinal, através de infecção da placenta ou do canal maternal por onde o feto passa. Nos humanos, o HIV, o vírus da rubéola, o citomegalovírus, o vírus da varicela-herpes-zoster, o vírus herpes simplex, o vírus da hepatite B e o protozoário da sífilis são todos agentes infecciosos que *podem* ser verticalmente transmitidos. A transmissão vertical baixa a chamada “densidade populacional crítica”, isto é a densidade mínima de hospedeiros necessária para a manutenção da doença, e pode desempenhar um papel importante na biologia de alguns microparasitas.

## 1.2 Períodos de latência, incubação e infecciosidade. Recuperação da infecção.

Habitualmente, uma infecção viral começa com uma invasão localizada de uma superfície epitelial e prossegue, após uma ou mais fases de replicação e rápido crescimento da população de vírus (a chamada **virémia**), com a infecção dos órgãos visados pelo vírus (e.g. pulmão, sistema nervoso, pele,

etc.). A taxa de crescimento populacional do vírus depende em parte da resposta imunológica do hospedeiro. Se for eficiente, a certa altura a taxa de crescimento torna-se negativa e a população de vírus decai até à extinção ou até níveis muito baixos (alguns vírus podem persistir em níveis muito baixos durante muito tempo, causando virémias recorrentes, e.g. o herpes simplex).

Em geral, um hospedeiro infectado não se torna imediatamente **infeccioso**, isto é, não adquire capacidade imediata de transmitir a doença. A capacidade de transmissão depende da multiplicação do microparasita e da sua chegada aos tecidos ou líquidos fisiológicos do hospedeiro (saliva, excreções do aparelho respiratório, fezes, sangue etc.) a partir dos quais ele é transmitido para o exterior. Existe um período de tempo entre o instante da infecção e o instante em que começa a haver capacidade de transmissão da infecção (em geral iniciado com a virémia), período esse que se designa por **período de latência**. Na maioria das doenças é difícil determinar o período de latência. Isto porque, por um lado, a ausência de sintomas clínicos ou fisiológicos da presença do microparasita torna muito incerto o momento em que se deu a infecção e, portanto, o início do período de latência. Por outro lado, a frequente ausência de sintomas clínicos quando se inicia a virémia e capacidade de transmissão, não leva o indivíduo a chamar atenção sobre si, tornando difícil identificar o fim do período de latência.

Em geral, os sintomas clínicos da doença também não surgem imediatamente após a infecção. O período decorrido entre o momento da infecção e a ocorrência dos sintomas é o **período de incubação**. O período de incubação inclui o período de latência (quando este existe) e pode prolongar-se durante a virémia. Se o período de latência for muito curto, o início da virémia assinala, aproximadamente, o início do período de incubação. O seu fim é identificado pelo início dos sintomas da doença. Os períodos de incubação contam-se em geral por dias e são muito variáveis, não só de doença para doença, como de indivíduo para indivíduo dentro da mesma doença (Tabela 1.1). Isto deve-se a diferenças entre a capacidade de resposta imunológica dos indivíduos as quais, por sua vez, dependem de factores genéticos e de factores circunstanciais relacionados com o estado dos indivíduos, a idade e o sexo.

Existe um vasto espectro de severidade nos sintomas causados por uma infecção. Apenas as infecções com sintomas clínicos evidentes são imediatamente detectáveis, porém, em epidemiologia de doenças transmissíveis, a capacidade de transmitir o agente infeccioso é mais importante do que ter ou não ter sintomas evidentes. Por exemplo, a maioria dos casos de poliomielite, antes da vacinação, eram **subclínicos**, i.e. sem sintomas clínicos aparentes e, por isso, passavam indetectados, mas ainda assim eram capazes de propagar o vírus. A epidemiologia da polio não pode portanto ser compreendida sem uma avaliação do número de portadores assintomáticos. A maioria dos casos de tuberculose são também inaparentes, mas são também capazes de transmitir a infecção, pelo que têm de ser identificados para fins de controle. No caso do sarampo, a maioria dos casos são de severidade moderada e só uma minoria é subclínica. Num outro extremo, existem doenças como a raiva, que não tem casos subclínicos e, sem tratamento, é em geral letal.

Entre o instante em que se dá a infecção e o instante de recuperação da doença, existem períodos de tempo em que o infectado é capaz de transmitir a doença. No seu conjunto, formam o **período de infecciosidade**, o qual se inicia logo após o período de latência e é de grande importância para o epidemiologista. O período de infecciosidade inicia-se frequentemente ainda durante o período de incubação e prolonga-se para lá deste, quando já existem sintomas da doença. Geralmente, contudo, termina antes destes sintomas terminarem. Infelizmente, para a maioria das doenças, não existe muita informação disponível sobre os diferentes níveis de capacidade de transmissão dos microparasitas ao longo do período de infecciosidade. É aparente contudo que, em algumas doenças, o período de infecciosidade é irregular, com picos de grande transmissibilidade espaçados por períodos de baixa ou nula transmissibilidade. A informação sobre este tipo de fenómeno deriva, em geral, da observação do nível de antígenos nos hospedeiros, e não da observação de contágios provocados pelos mesmos. O HIV, agente etiológico da SIDA, fornece um exemplo deste tipo de irregularidade na transmissão.

No caso das infecções virais (**viroses**), após recuperação os hospedeiros ficam em geral inteiramente imunes a nova infecção. Na espécie humana esta imunidade dura por vezes a vida inteira. Em geral desconhece-se a razão exacta para o facto da imunidade ser tão prolongada. Pode ser devida a exposição repetida aos agentes infecciosos (sem que ocorram sintomas clínicos) que dão repetidos impulsos à resposta imunológica do hospedeiro, devida à existência de clones de linfócitos (células-memória T e B) de longa duração, capazes de reconhecer antígenos virais e manter a produção de anticorpos na ausência de infecção, ou ainda devido à presença do vírus no hospedeiro em densidades muito baixas.

As bactérias são, em termos antigénicos, muito mais complexas que os vírus. A resposta do sistema imunológico às bactérias é diversificada e o seu sucesso depende em grande parte da danificação de componentes da parede celular da bactéria. Os anticorpos produzidos são em geral específicos de receptores na parede ou de toxinas produzidas pela bactéria. A imunidade conseguida após a recuperação da infecção bacteriana não costuma ser nem tão completa nem tão duradoura quanto a imunidade às infecções virais. No caso dos protozoários (e.g. *Trichomonas*) a resposta imunológica é também mais complexa que nas viroses. Os protozoários são maiores que os vírus e bactérias e despoletam a produção de antígenos mais variados e em maior quantidade. As infecções por protozoários tendem a ser mais persistentes podendo assumir características crónicas. A imunidade adquirida raramente confere protecção total contra reinfeção e a sua eficácia aparenta depender da duração e intensidade das infecções anteriores. Geralmente os mecanismos que permitem a persistência do parasita e as reinfeções são muito mal conhecidos.

TABELA 1.1. Algumas doenças causadas por microparasitas (vírus e bactérias). Entre os vírus distinguem-se os retrovírus (RNA) dos adenovírus (DNA) e, entre as bactérias, as Gram + das Gram -. Apresentam-se vários períodos epidemiologicamente relevantes na ausência de terapia: o período de incubação, de latência e de infecciosidade (em dias). Indica-se também a imunidade à doença numa escala nominal (imunidade activa, adquirida por vacinação ou recuperação da doença) e também a capacidade da doença causar fatalidades na ausência de terapia adequada. As principais fontes são Anderson (1982) e Isselbacher *et al.* (1994).

<b>Doença (Portu/Inglês)</b>	<b>Agente etiológico (Vírus)</b>	<b>Incubação</b>	<b>Latência</b>	<b>Infecciosi.</b>	<b>Imunidade</b>	<b>Letalidade</b>
Sarampo / measles	morbilivírus da fam. Paramyxoviridae (RNA)	8 - 12	6 - 9	5 - 7	permanente	baixa
Rubéola / rubella	fam. Togaviridae (RNA)	16 - 20	7 - 14	13 - 15	permanente	m <sup>to</sup> baixa
Varicela / chickenpox	varicela-zoster vírus (DNA)	14 - 17	8 - 12	10 - 20	permanente	baixa
Parotidite / mumps	fam. Paramyxoviridae (RNA)	10 - 20	10 - 18	7 - 11	permanente	baixa
Varíola / smallpox	orthopoxvírus da fam. Poxviridae (DNA)	10 - 14	8 - 11	2 - 3	permanente	m <sup>to</sup> baixa a baixa
Gripe / influenza	fam. Orthomyxoviridae (RNA)	1 - 3	1 - 3	1 - 4	baixa	baixa a média
Poliomielite / poliomyelitis	Poliovírus 1, 2 e 3 (subgrupo dos picornavírus) (RNA)	7 - 12	1 - 3	14 - 20	permanente	média
SIDA / AIDS	V. Imunodeficiência Humana (HIV-1 e HIV-2) (RNA)	8 - 10 anos	5 - 20	1 - 2 anos	nula	m <sup>to</sup> alta
Herpes / herpes simplex	Herpesvírus hominis (HSV-1 e HSV-2) (DNA)	?	?	longo (recorrente)	intermitente	m <sup>to</sup> baixa

TABELA 1.1 (Continuação). Algumas doenças infecciosas causadas por bactérias

<b>Doença (Portu/Inglês)</b>	<b>Agente etiológico (Bactéria)</b>	<b>Incubação</b>	<b>Latência</b>	<b>Infecciosi.</b>	<b>Imunidade</b>	<b>Letalidade</b>
Difteria / diphtheria	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> (Gram +)	2 - 5		14 - 21	longa	média
Tosse convulsa / whooping cough	<i>Bordetella pertussis</i> (Gram -)	7 - 10	6 - 7	15 - 21	permanente	baixa - média
Escarlatina / Scarlet fever	<i>Streptococcus pyogenes</i> (Gram +)	2 - 3	1 - 2	14 - 21		baixa
Tétano / tetanus	<i>Clostridium tetani</i> (Gram +)	4 - 13		21 - 30	permanente	alta
Febre tifóide / typhoid fever	<i>Salmonella typhi</i> (Gram -)	5 - 50		7 - 21	curta	baixa
Gonorreia / gonorrhoea	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (Gram -)	2 - 7		> 30	m <sup>to</sup> baixa	baixa

---

## EPIDEMIOLOGIA DESCRITIVA: OS DADOS REAIS

A informação mais directa de que dispomos acerca da forma como as doenças transmissíveis se propagam, é a incidência e a prevalência da doença. A **incidência** da doença é o número de *novos* casos de infecção por unidade de tempo. Se a incidência fôr dividida pelo número de indivíduos susceptíveis à infecção que estão presentes, temos uma medida do *risco*, ou probabilidade, de contrair a infecção. A **prevalência** é a proporção de indivíduos infectados (ou doentes) num dado intervalo de tempo. Inclui uma mistura de indivíduos com diferente duração de infecção e, por isso, não pode ser usada para medir risco de infecção. Tanto a incidência como a prevalência são muitas vezes apresentadas de forma estratificada, quanto à idade ou ao sexo. Fala-se, por exemplo, de incidência nos grupos etários dos 0-4, 5-9 anos, etc, da incidência nos homens ou nas mulheres. Em conjunto, incidência e prevalência são medidas do “peso” que a infecção representa para a comunidade, vulgarmente designado na literatura médica por **morbilidade**.

### 2.1 Os dados reais: Incidência, epidemias sazonais e plurianuais

Em muitos países as autoridades de saúde pública organizaram sistemas de recolha de dados da incidência de Doenças Transmissíveis (DT's). O sistema baseia-se na obrigatoriedade dos médicos notificarem uma autoridade central, sempre que deparam com um infectado por uma das doenças presentes numa lista dita de “doenças de notificação obrigatória” (Tabela 2.1), em Portugal abreviadamente conhecidas por **DDO's**. O sistema regista também a ocorrência de mortos provocados pela doença. Os casos são em geral registados por sexo, idade, região geográfica e data, e existem publicações governamentais com estes registos por mês ou por ano, ao longo de muitos anos (Figs. 2.2, 2.3, 2.4). Em alguns países, estes registos remontam até ao século XVII. Na literatura internacional, são famosos os dados do “United Kingdom General Registrar Office” que remontam ao século XIX, pela sua resolução (incidência semanal), fiabilidade (estima-se que estes dados regularmente representaram cerca de 60% do verdadeiro número de casos de doença ocorridos) e pela quantidade de estudos a que já deram origem.



TABELA 2.1 Lista de doenças transmissíveis de notificação obrigatória (DDO's) em Portugal. Quando um médico detecta um caso novo de infecção com uma destas doenças, deve preencher um impresso-postal próprio, dirigido à Direcção Geral de Saúde, informando também acerca do sexo e idade do indivíduo infectado.

Cólera	Escarlatina	Tracoma
Febres tifóide e paratifóide	Infecção meningocócica	Rickettsioses (exclui febre escaro-nodular)
Outras salmoneloses	(exclui meningite meningocócica)	Febre escaro-nodular
Shigelose	Meningite meningocócica	Sezonismo (malária)
Amebíase	Tétano (exclui Tétano neo-natal)	Leishmaníase
Tuberculose pulmonar	Poliomielite aguda	Febre recorrente
Outras tuberculoses do aparelho respiratório	Sarampo	Sífilis precoce sintomática
	Rubéola (exclui Rubéola congénita)	Sífilis precoce latente
Tuberculose das meninges e do sist. nerv. central	Febre amarela	Infecções gonocócicas
	Hepatite A	Cancro mole
Tuberculose miliar	Hepatite B	Linfogranuloma venéreo
Peste	Outras hepatites por vírus especificados	Leptospirose
Carnúnculo	Outras hepatites por vírus não especificados	Equinococose (hidatidose)
Brucelose	Raiva	Triquiníase
Lepra	Parotidite epidémica	Rubéola congénita
Difteria	Tosse convulsa	Tétano neonatal

O exame dos dados de incidência, ao longo de muitos anos, sugere que muitas DT's exibem **epidemias sazonais** com notável regularidade. Isto é, em certos meses do ano há tendência para a incidência da doença subir, originando uma pequena epidemia sazonal. Em Portugal, por exemplo, a difteria (Out-Dez), a tosse convulsa (Mar-Jul) e o sarampo (Mar-Jun), são doenças que tendem a exibir estas epidemias sazonais (nos meses indicados) (Fig. 2.1). É frequente explicar as epidemias sazonais regulares dizendo que o número de contactos que um infeccioso tem com outros indivíduos, nomeadamente com indivíduos susceptíveis à infecção, varia de forma sazonal. Exemplos de circunstâncias em que isto acontece são o regresso das crianças às aulas em Setembro ou a maior tendência para as pessoas se aglomerarem em recintos fechados nos meses de Inverno. Outra explicação, relacionada com a anterior, diz respeito ao tempo médio de vida das partículas infecciosas. Quando as pessoas espirram ou tosem, libertam-se gotículas de aerossol com agentes infecciosos. Após algum tempo, estas gotículas dissecam e o agente infeccioso permanece em suspensão no ar durante um tempo que pode variar de segundos a horas. Muitos agentes infecciosos têm o seu tempo de vida encurtado quando expostos à luz solar, mas duram mais tempo se suspensos no ar em recintos fechados. Assim sendo, a probabilidade de serem inalados por um indivíduo susceptível está associada à estação do ano.

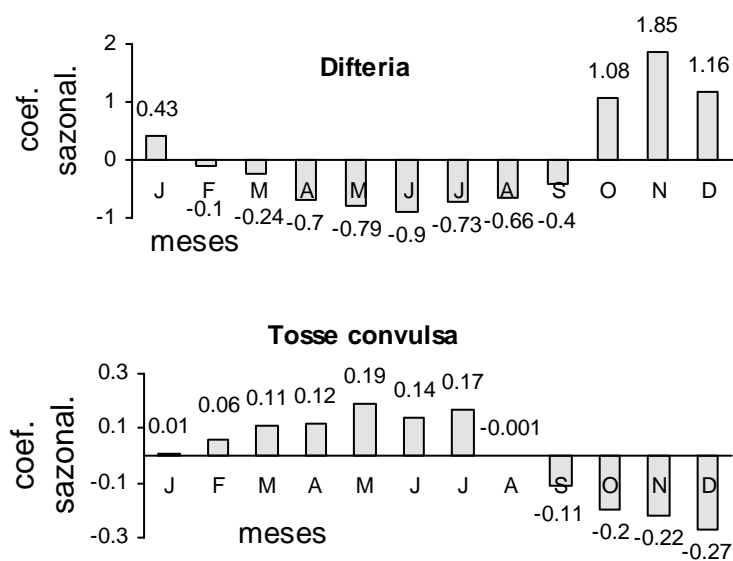


Figura 2.1. Coeficientes de sazonalidade da difteria e da tosse convulsa em Portugal. Os coeficientes de cada mês indicam quanto é que a incidência média da doença nesse mês se desvia da incidência média anual (padronizada de forma a igualar zero). Desvios positivos indicam que a incidência é superior à média anual e desvios negativos indicam que é inferior.

Mas é possível também detectar **epidemias plurianuais** regulares na incidência de algumas DT's. Em Portugal, por exemplo, antes da vacinação, a tosse convulsa tinha surtos epidémicos com periodicidade de 3 a 4 anos (Fig. 2.2c) e as epidemias de sarampo, avaliadas pelo número de mortos que provocavam, tinham lugar de 3 em 3 anos aproximadamente (Figs. 2.3a). O período de tempo que decorre entre duas epidemias consecutivas é designado por **período inter-epidémico**. Em Portugal, depois da vacinação, há evidência de que tanto o período inter-epidémico da tosse convulsa como o do sarampo, aumentou para 4 a 5 anos (Gomes *et al* 1999). Padrões semelhantes puderam ser detectados em outros países (Fig. 2.4). Em contraste, há também DT's com séries temporais de notificações igualmente longas, nas quais não é possível detectar oscilações plurianuais regulares. Um exemplo em Portugal é a difteria (Fig. 2.2a).

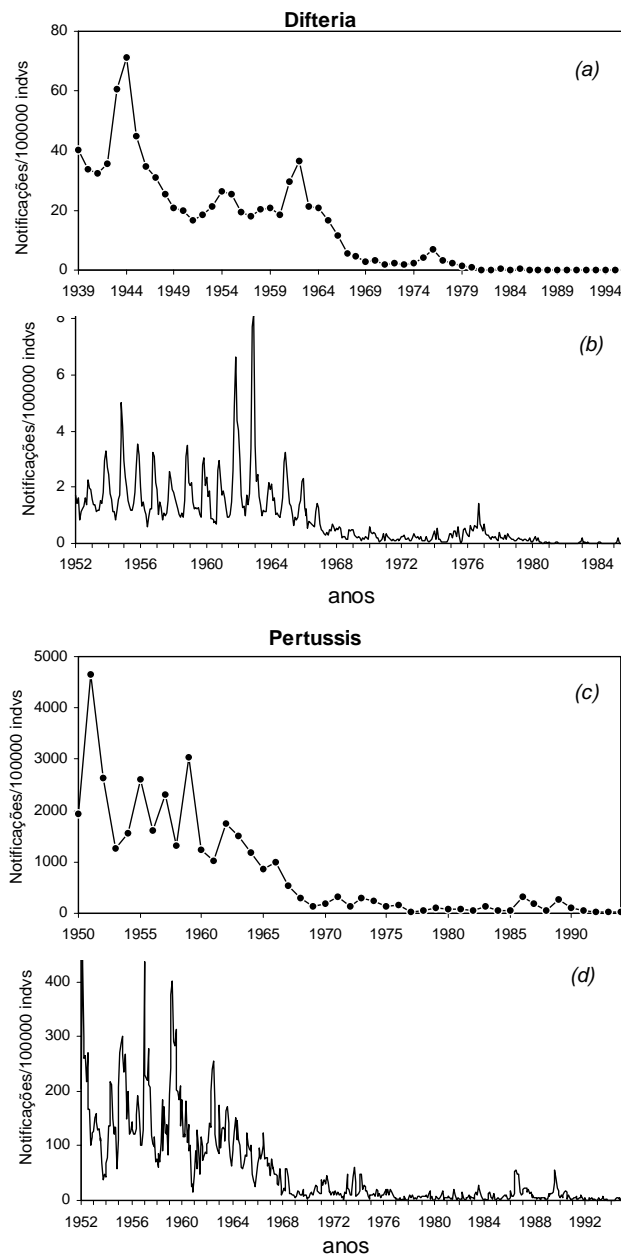


Figura 2.2. Notificações de difteria e tosse convulsa (= pertussis) em Portugal por  $10^5$  indivíduos. As notificações apresentam-se por ano (*a, c*) e por mês (*b, d*). A vacinação em larga escala contra estas doenças iniciou-se em 1964-67. Notar que, apesar do decréscimo no número anual de notificações após a vacinação, continuaram a observar-se pequenas epidemias sazonais todos os anos (*b, d*).

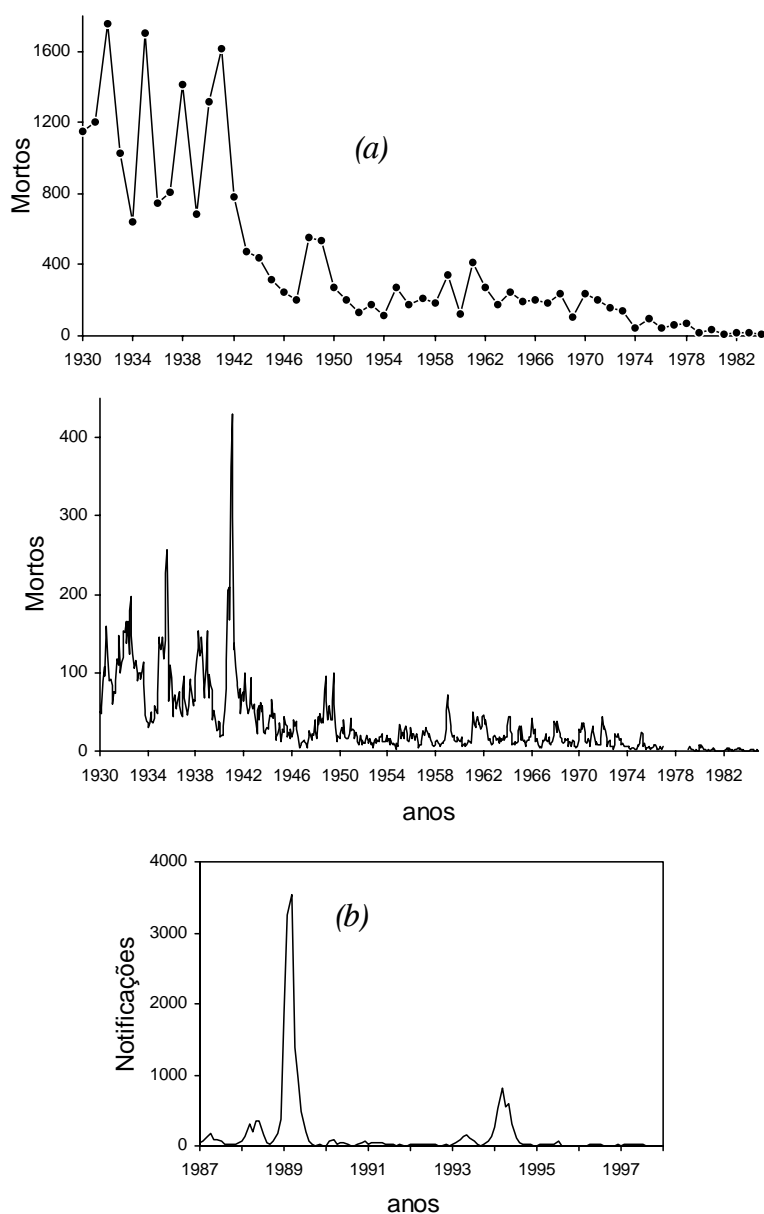


Figura 2.3. *No topo*, número de mortes devido a complicações do sarampo em Portugal, por ano e por mês (*ao meio*) com picos aproximadamente regulares de 3 em 3 anos. O grande decréscimo no início dos anos 40 coincide com a introdução dos antibióticos e o decréscimo de 1974 com a introdução da vacina. *Em baixo*, número de notificações mensais de sarampo em Portugal (1987-97). Notar as epidemias de 1989 e de 1994. Relatos não documentados numericamente (as notificações de sarampo em Portugal iniciaram-se só em 1987) indicam ter havido uma epidemia anterior de grandes dimensões, em 1985, sugerindo que o período inter-epidémico se alargou para 4 a 5 anos.

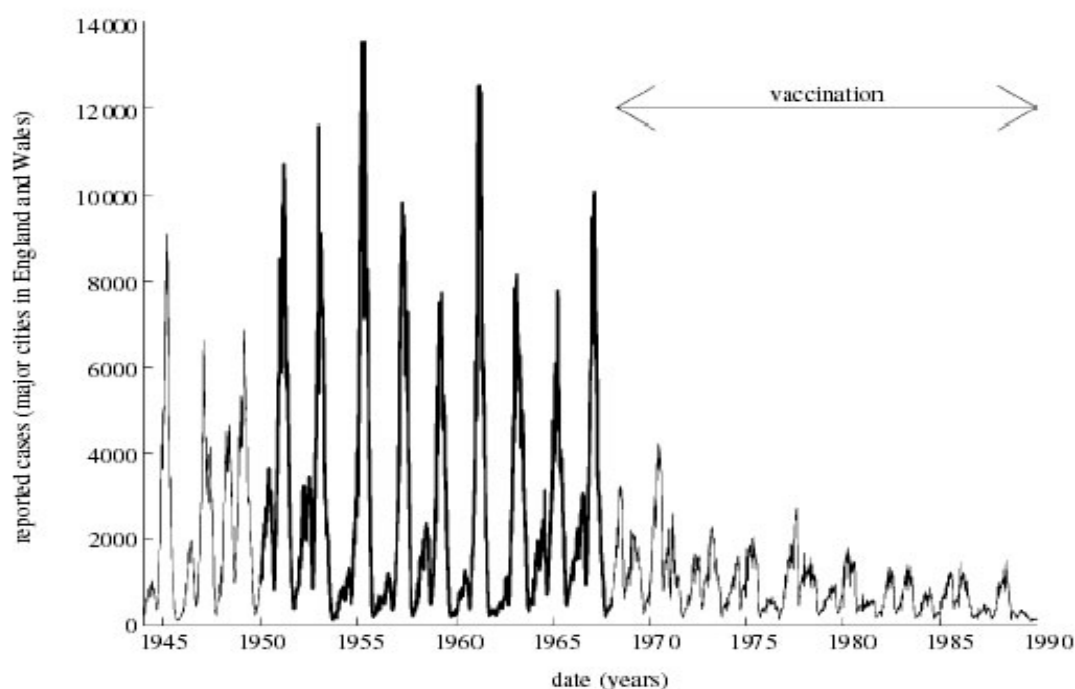


Figura 2.4. Registos da incidência mensal de sarampo em Inglaterra-Gales de 1944 a 1989. Indica-se o período coberto pela vacinação em massa, a partir de 1968. Antes de 1968 ocorriam com regularidade epidemias plurianuais (de 2 em 2 anos), sobrepostas sobre oscilações sazonais. Depois de 1968, a incidência geral baixou, mas as oscilações regulares persistiram. De: Keeling and Grenfell (2002).

A existência de epidemias regulares em algumas DT's, leva a que por vezes estas últimas sejam designadas pelo termo pouco feliz de “doenças epidémicas”. Uma **doença epidémica** é apenas uma doença cuja incidência é anormalmente elevada, esporádica ou periodicamente, em certos anos ou em certas áreas geográficas. Aquilo que é considerado “anormalmente elevado” fica em geral ao critério de cada um. O sarampo em Portugal, por exemplo, foi uma doença epidémica (Fig. 2.3b). Mas além de ter características epidémicas, o sarampo permaneceu desde sempre na população portuguesa, pelo menos até anos muito recentes. Mesmo nos períodos inter-epidémicos, houve sempre casos de sarampo, embora em muito menor número. Não parece portanto que as epidemias periódicas de sarampo se fiquem a dever à re-introdução da infecção por emigrantes. Como adiante se discute, são antes uma consequência da dinâmica da própria doença na população. Estas doenças que persistem na população durante muitos anos, são vulgarmente designadas por **doenças endémicas**, por oposição às doenças que só surgem por importação de casos vindos de fora da população. Uma doença endémica pode ser também epidémica, como é o caso do sarampo, mas nem todas as doenças endémicas são necessariamente epidémicas.

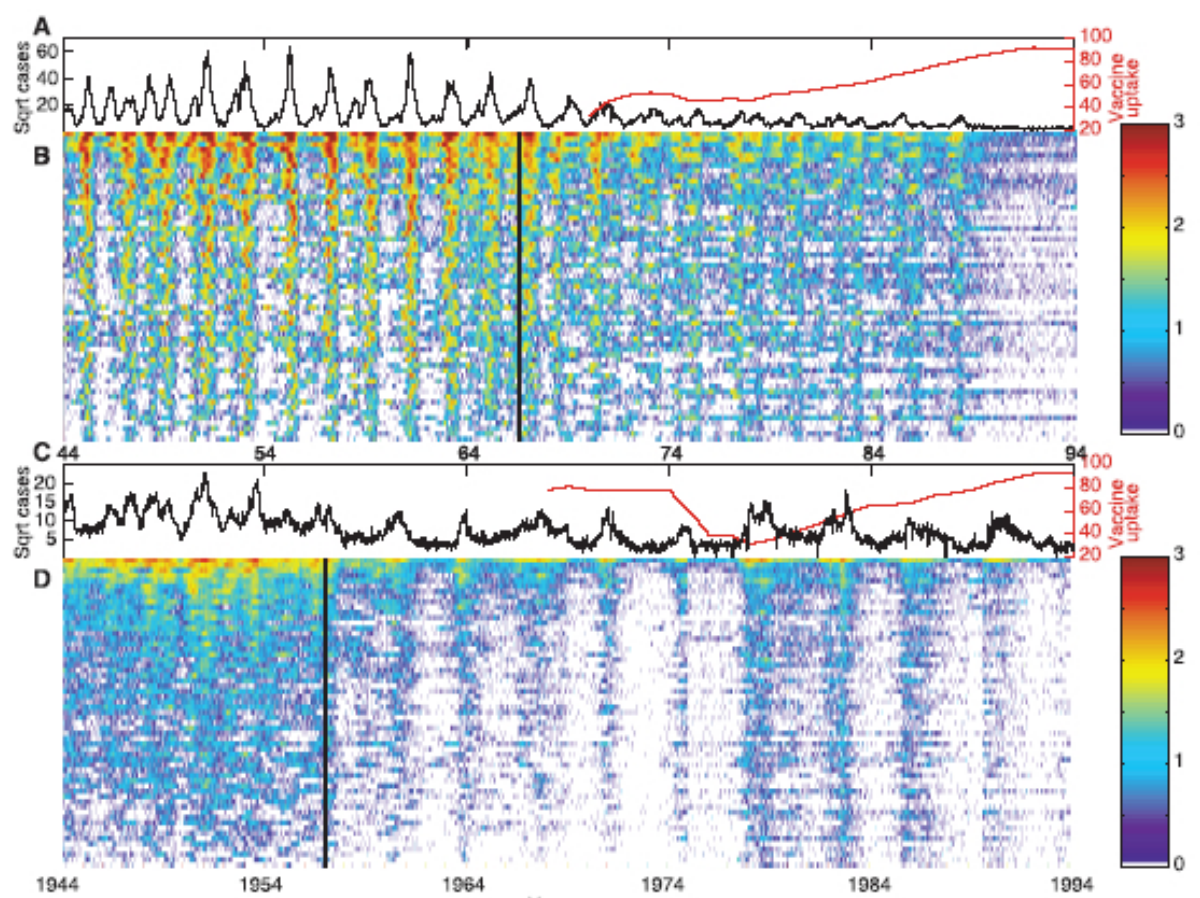


Figura 2.5. Dinâmica espacio-temporal do sarampo e da tosse convulsa em Inglaterra-Gales (1944-1994). **A.** (Raiz quadrada do) número de notificações de sarampo por semana em Londres (linha preta) e percentagem de cobertura vacinal (linha vermelha). **B.** Separação espacial das notificações de vários centros urbanos, arranjados em ordem decrescente de população (de cima para baixo). As cores representam uma escala do número de notificações, desde vermelho (muitas) a azul e lilás (poucas), o branco indica ausência de notificações. Notar a sincronia dos picos epidêmicos nas várias localidades antes da vacinação e a quebra da sincronia durante a vacinação. **C.** Notificações de tosse convulsa em Londres (linha preta) e cobertura vacinal (linha vermelha). **D.** Notificações de tosse convulsa em várias cidades com o mesmo esquema de cores. Notar o decréscimo da cobertura vacinal em 1974-84, após notícias que puseram em causa a segurança da vacina e o conseqüente aumento do número de notificações. Notar que, ao contrário do sarampo, antes da vacinação não havia sincronia das epidemias no espaço, mas a vacinação aparenta ter introduzido essa sincronia. De Rohani *et al* (1999).

Além dos padrões temporais de que as Figs 2.1-2.4 são exemplos, o exame da incidência das DTs revela também padrões espaciais regulares. Em países onde existem dados de notificações de DTs no período anterior à vacinação, quando a dinâmica da doença decorria livremente, e após a vacinação,

detectou-se que a incidência de algumas doenças formava padrões coerentes no espaço, resultantes da relativa sincronia dos picos epidêmicos entre diferentes regiões geográficas ou centros urbanos. O exemplo mais famoso é o do sarampo em Inglaterra-Gales (Fig. 2.5A, B). Antes da vacinação, as epidemias ocorriam mais ou menos em simultâneo nos principais centros urbanos (diz-se que havia correlação espacial ou coerência), porém, após a vacinação, a grande diminuição do número de casos desincronizou espacialmente as pequenas epidemias que entretanto continuaram a ocorrer. Um “contra”-exemplo é a tosse convulsa. Antes da vacinação, não havia coerência espacial das epidemias que ocorriam em diferentes centros urbanos separados no espaço. Com a introdução da vacina e diminuição do número de casos de tosse convulsa, surgiu aparentemente maior coerência espacial nas epidemias (Fig 2.5 C, D).

Do ponto de vista epidemiológico, o sarampo e a tosse convulsa são doenças muito semelhantes: ocorrem aproximadamente nas mesmas idades, têm curtos períodos de latência e infecciosidade, têm transmissão semelhante e conferem imunidade prolongada. A principal diferença entre elas reside no período de infecciosidade, que dura cerca de 7 dias no sarampo e 14 a 21 dias na tosse convulsa. Esta pequena diferença, aparenta ser capaz de explicar as dinâmicas espacio-temporais distintas que estão na Fig 2.5. O assunto é analisado por Rohani *et al* (1999, 2002).

#### *Ainda as notificações*

Uma palavra de cautela relativamente aos dados de notificações de DT's. Os registos de incidência baseada em notificações estão sujeitos a muitos erros:

1) Existe uma subnotificação generalizada, em geral mais acentuada para doenças benignas (sarampo, parotidite...) do que para doenças com alta taxa de letalidade (HIV, meningite meningocócica, etc.). Em Inglaterra-Gales, por exemplo, estimou-se que as notificações oficiais de sarampo (Fig. 2.4, Finkenstadt and Grenfell 2000), representavam cerca de 60% do número real de casos de doença. Se estivermos interessados em *tendências* na incidência, este problema poderá não ser grave, assumindo que a subnotificação permanece constante.

2) É frequente a notificação não ter o mesmo rigor para os diferentes grupos etários da população. Por exemplo, nos países desenvolvidos é comum a notificação ser boa para as crianças, medíocre para os adolescentes e meia-idade, e de novo boa para os velhos. A diferente fiabilidade das notificações em cada idade é, em parte, consequência de a gravidade dos sintomas variar com a idade. Algumas doenças passam de forma praticamente subclínica quando contraídas em certas idades, mas têm sintomas tão intensos se contraídas em outras idades, que têm grande probabilidade de levar o infectado ao médico e à notificação.

3) É frequente que os dados sejam mais correctos em períodos de epidemia do que quando a incidência é rara. Há tendência para maior número de falsos positivos em períodos inter-epidêmicos.

4) Certas infecções têm maior probabilidade de notificação em certas categorias da população. Por exemplo, a hepatite nos hemofílicos, a rubéola nas raparigas em idade de engravidar.

5) A grande maioria das notificações são de casos *suspeitos* de doença, isto é, casos com os sintomas clínicos da doença, mas sem confirmação laboratorial (pesquisa e identificação do agente patogénico). Para certas doenças, o diagnóstico clínico é bastante fiável, mas para outras não. Para estas últimas, muitas das notificações são falsos positivos (especialmente comuns em período interepidémico).

## 2.2 Análise da incidência: uma síntese introdutória

Ao contrário das oscilações sazonais, as oscilações plurianuais na incidência não são algo que pudéssemos facilmente prever em termos meramente intuitivos. Porque razão ocorrem epidemias plurianuais ? Quais são as doenças em que devemos esperar estas oscilações ? qual a razão da periodicidade observada ? A resposta a estas perguntas só é possível com uma investigação dos mecanismos individuais de transmissão da doença e das suas consequências ao nível de toda a população de hospedeiros. O assunto começou a ser investigado sistematicamente com recurso a técnicas matemáticas apenas nas últimas décadas do século XX e, embora se tenha detectado mais de um mecanismo candidato a explicar as oscilações plurianuais, ainda hoje o assunto está bastante aberto à investigação, pois não é claro qual a *importância relativa* de cada um deles na geração dos padrões oscilatórios reais observados.

Uma condição necessária para a geração de oscilações plurianuais na incidência, é a existência simultânea de duas escalas temporais muito distintas que determinam a dinâmica da doença: uma muito curta, tipicamente de 1 a 2 semanas, definida pelo tempo médio durante o qual um indivíduo infectado tem capacidade para transmitir a doença (o período de infecciosidade) e uma outra escala, definida pela taxa de entrada na população de novos indivíduos susceptíveis à doença (os recém-nascidos) – a taxa de natalidade. Numa população humana de tamanho aproximadamente constante (caso das populações dos países industrializados) a taxa de natalidade tem uma escala temporal definida pela longevidade média dos indivíduos, tipicamente 70 a 75 anos, muito superior portanto ao período de infecciosidade. Note-se que as DT's nas quais o período de infecciosidade é, em média, muito longo (tuberculose, hepatite B, HIV-SIDA, etc) *não* exibem oscilações epidémicas plurianuais. Voltarei a este assunto mais tarde.

Se existirem as duas escalas temporais díspares referidas, crê-se que pelo menos três mecanismos são potencialmente capazes de promover as oscilações plurianuais sustentadas que se observa na incidência de algumas DTs em grandes populações humanas:

1) *Oscilações periódicas na transmissão* – Significa que a probabilidade de um infeccioso contactar um



hospedeiro susceptível à doença, em vez de ser constante, oscila periodicamente. Há várias razões para que isso possa acontecer. Por exemplo, as crianças em idade escolar aglomeram-se periodicamente após as férias, aumentando enormemente o número médio de contactos por unidade de tempo de cada uma delas. Este tipo de aglomerações-desaglomerações dos hospedeiros, pode explicar não só as oscilações sazonais mas também as plurianuais em doenças da infância (sarampo, tosse convulsa etc). A sazonalidade já anteriormente referida da “sobrevivência” das partículas infecciosas no ar em suspensão, é outro exemplo de um mecanismo de oscilação na transmissão que pode gerar oscilações regulares na incidência. É frequente a literatura referir-se a este tipo de mecanismos causadores de oscilações que são exteriores à doença propriamente dita, como mecanismos de “**forçamento externo**” da dinâmica da doença.

2) *Estrutura etária* – A probabilidade de encontro entre um hospedeiro infeccioso e um susceptível, não é independente das respectivas idades. Em doenças da infância, por exemplo, esta probabilidade é maior entre idades escolares, já para doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), é maior entre as idades sexualmente mais activas. Este tipo de heterogeneidades, decorrentes da população ter estrutura etária e os comportamentos diferirem entre grupos etários, é potenciador de oscilações plurianuais sustentadas da incidência, embora não se creia que, só por si, expliquem os fenómenos oscilatórios sustentados. A combinação da heterogeneidade na transmissão entre idades, com os fenómenos de forçamento externo, é o mecanismo actualmente mais favorecido pelos epidemiologistas para explicar padrões na incidência como os observados na Fig. 2.4.

3) *Estrutura espacial* – Os diferentes tipos de hospedeiros (infecciosos, susceptíveis, imunes ...), não se encontram homogéneamente misturados no espaço. Um indivíduo infeccioso tende a contagiar o seu círculo restrito de contactos, daí resultando que os infectados formam aglomerações no espaço, o mesmo se passando com os susceptíveis. Em condições ideais de distribuição uniforme da população no espaço, a epidemia forma “ondas” de propagação e formam-se aglomerados *locais* de infectados a partir dos quais a infecção irradia. Este tipo de mecanismos é também capaz de gerar epidemias regulares, quando se contabiliza a incidência *total* da doença ao longo do tempo. A crescente disponibilidade de processadores computacionais rápidos, a preço acessível, especialmente a partir da década de 1990, despertou um interesse crescente pela simulação da propagação de doenças em populações distribuídas no espaço. Resultados preliminares destes estudos sugerem que, só por si, a heterogeneidade espacial tem potencial para gerar oscilações plurianuais sustentadas, mesmo sem forçamento externo, mas o assunto está francamente em aberto.

#### *Análise temporal da incidência*

Os registos da incidência de DT's ao longo dos anos (Figs 2.2 a 2.4) suscitam, como vimos, perguntas acerca dos mecanismos capazes de dar origem aos seus padrões temporais. Mas podem também ser *descritos* (por oposição a *explicados*) de forma rigorosa, recorrendo a métodos estatísticos

apropriados, sem preocupação pelos mecanismos que os geram. Em estatística, uma sucessão de observações da mesma variável ao longo do tempo é vulgarmente designada por uma **série temporal** ou cronosérie. Numa série temporal que não seja completamente aleatória, existe uma **estrutura de autocorrelação** entre as observações sucessivas. Por outras palavras, o valor da variável (neste caso a incidência da doença) num determinado intervalo de tempo, não é independente do valor que a variável tomou nos intervalos imediatamente anteriores. Esta estrutura de autocorrelação é quantificável com rigor e pode ser modelada matematicamente (Chatfield 1984), quantificando, por exemplo, a sazonalidade e as oscilações plurianuais periódicas já acima referidas. O modelo estatístico final é ajustado à série temporal original (Fig. 2.6) e, se se assumir que a mesma estrutura de autocorrelação se vai manter nos anos vindouros, este exercício de modelação permite efectuar projecções para o futuro.

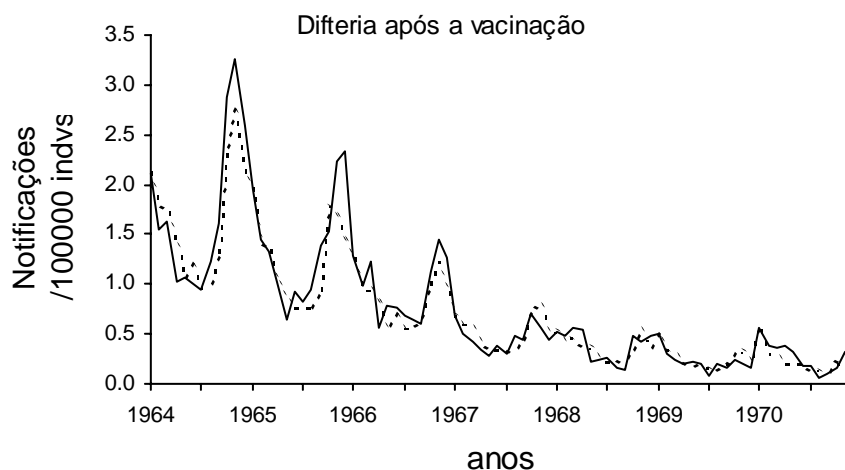


Figura 2.6. Notificações mensais da difteria em Portugal (linha a cheio), durante o período de transição (1964-1970) que se seguiu à introdução da vacinação em massa em 1964. A incidência da doença apresentou tendência decrescente, sazonalidade e resíduos autocorrelacionados. Uma vez quantificados, estes componentes originaram um modelo matemático (linha tracejada) que, uma vez ajustada à série temporal original, explica 90% da variância desta última. Se se assumir que a conjuntura que determinou a incidência em 1964-70 permanece inalterada, a expressão matemática que representa a linha a tracejado poderia ser usada para projectar os anos futuros.

A aplicação das técnicas estatísticas de análise e modelação de séries temporais tem sido usada na análise de séries epidemiológicas como as das Figs 2.2 a 2.5, nomeadamente em Portugal (Anderson *et al.* 1984, Gomes e Gomes 1998, Gomes *et al.* 1999). Mas é importante enfatizar que, por muito bem ajustados que resultem modelos estatísticos como o da Fig. 2.6, estes modelos não explicam, apenas *descrevem* o melhor possível o fenómeno. Daí que sejam por vezes designados por **modelos fenomenológicos**. Estes modelos não conseguem lidar com alterações que ocorram nos factores subjacentes à propagação da doença na população, nomeadamente factores demográficos, sanitários ou sócio-culturais. A sua utilização para previsões pressupõe que estes factores se manterão constantes. Por exemplo, o modelo ilustrado na Figura 2.6, não é aplicável às notificações anteriores a 1964, pois aí não

havia vacinação em massa, um factor que se sabe alterar profundamente a dinâmica da doença na população. Não é possível projectar o futuro da doença na população, com modelos fenomenológicos, quando se sabe de antemão que vão ser introduzidas alterações no plano de vacinação ou nos hábitos relacionados com a transmissão da doença.

A antecipação das consequências epidemiológicas de alterações na conjuntura que rodeia a doença, só são possíveis com a tomada em consideração dos mecanismos de transmissão da doença na população de hospedeiros. A modelação matemática destes factores dá origem a modelos “mecanicistas” ou “explicativos” que podem ter um maior ou menor grau de realismo, dependendo, entre outras coisas, do grau de complexidade matemática que estamos dispostos a tolerar. É uma introdução a este tipo de modelos que ocupa o essencial desta disciplina.

### 2.3 Prevalência

O registo da prevalência da infecção é em geral mais útil para DT's em que um hospedeiro permanece infectado durante muito tempo. Exemplos são as hepatites, a tuberculose ou o HIV. Os hospedeiros estão tanto tempo infectados (grande parte do tempo de forma assintomática) que, não só é difícil determinar o instante exacto em que foram infectados, como o mais relevante é conhecer o “peso” que estes infectados representam para a população (mais especificamente, o peso para os serviços de saúde e como fontes disseminadoras da infecção). As estatísticas destas doenças apresentam normalmente a prevalência das mesmas ao longo do tempo (Fig. 2.7).

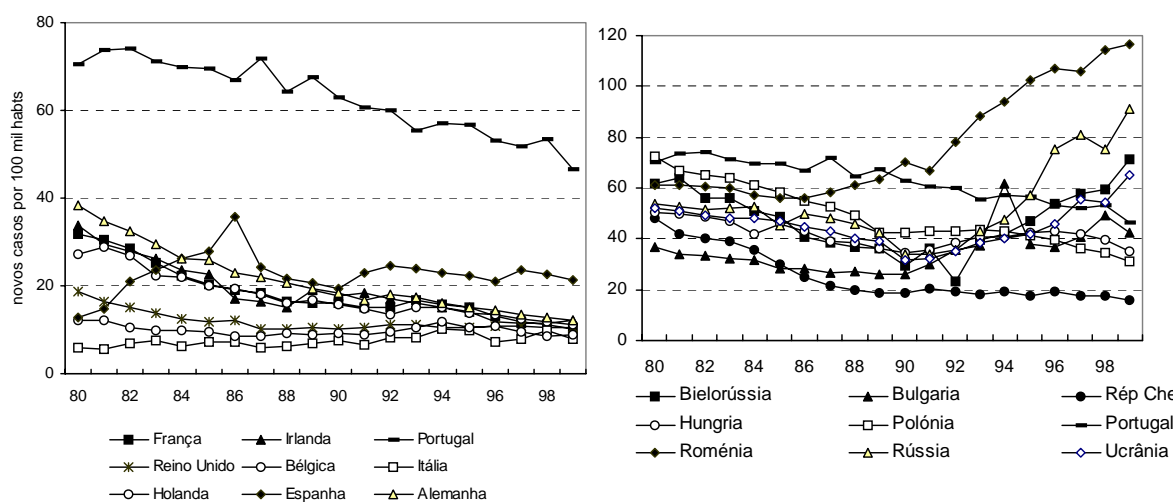


Figura 2.7. Prevalência (número infectados por 100 mil habitantes) da tuberculose em vários países europeus entre 1980 e 1999. Os países de menor prevalência estão à esquerda e os de maior à direita (notar que a escala em ordenadas é diferente). Portugal encontra-se representado nos dois gráficos para

DINÂMICA DE DOENÇAS INFECCIOSAS - M.C. GOMES

fins comparativos. Presentemente (2004) a prevalência em Portugal veio finalmente para baixo da fasquia dos 40 casos/100 mil habts). Fonte: OMS, 2000.