



Bases da epidemiologia das doenças infecciosas

Prof. Dr. Fredi Alexander Diaz Quijano
Departamento Epidemiologia – FSP
E-mail: frediazq@msn.com Twitter: [@DiazQuijanoFA](https://twitter.com/DiazQuijanoFA)

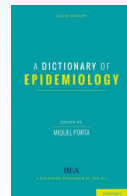
Bases da epidemiologia das doenças infecciosas

- **Definição**
- **Condições para uma infecção acontecer**
- **Rotas de transmissão**
- **Apresentação individual vs epidemiológica**
- **Abordagem para estudar os determinantes**

Epidemiologia

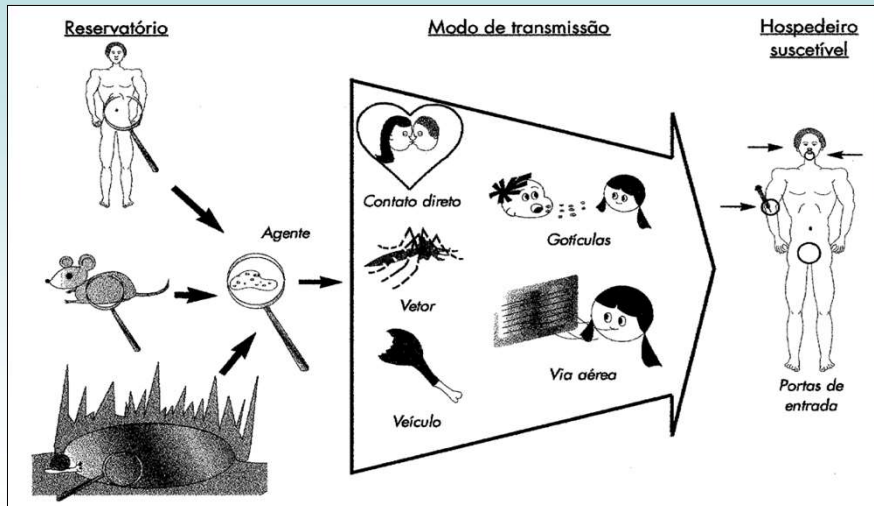
Estudo da ocorrência e da distribuição dos eventos, estados e processos relacionados à saúde em populações específicas, incluindo o estudo dos determinantes que influenciam esses processos, e a aplicação desse conhecimento para o controle dos problemas de saúde.

(Porta 2014)



Doença infecciosa é aquela causada por um **agente infeccioso** específico ou por seu **produto tóxico** e ocorre pela **transmissão** deste agente ou dos seus produtos de uma pessoa, animal ou **reservatório** infectado para um **hospedeiro susceptível**.

Cadeia do processo infeccioso



5

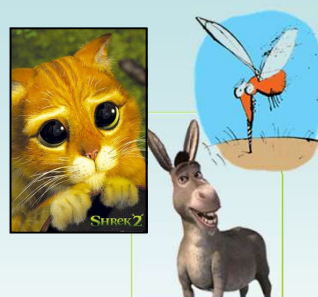
Condições para uma infecção acontecer:

1. **Hospedeiro** susceptível.
2. Um **agente infeccioso** capaz de causar infecção.
3. O microorganismo patogênico deve ter um **reservatório** (onde possa viver e reproduzir no estado natural).
4. Deve haver **portal de saída** do reservatório e um portal de **entrada** em um hospedeiro susceptível.
5. O organismo deve ser **transmitido**, directa ou indirectamente, a partir de um lugar para outro.

Termo	Exemplos
Agente infeccioso	Vírus, bactérias, fungos, protozoários, helmintos
Hospedeiro susceptível	Imunidade específica ou não específica insuficiente ou faltante
Reservatório	humanos, animais, insetos, meio ambiente
Portais de saída	Pele / sangue, secreções respiratórias, urina, fezes, sêmen / secreções cervicais
Portais de entrada	Pele, respiratórios, gastrointestinal, genito-urinário, transplacentária
Meios de transmissão	Contato (direto, indireto, gota, vertical), por veículos comuns, aérea, por vetores

➤ **Reservatório animal**

Zoonoses: São doenças infecciosas transmitidas em condições normais de animais para o homem



Exemplos:

- **Leptospirose** (*reservatórios:* roedores e eqüinos)
- **Raiva** (*reservatórios:* várias espécies de mamíferos)
- **Doença de chagas** (*reservatórios:* mamíferos silvestres)

Reservatório vs Fonte

Reservatório é o nicho que o patógeno normalmente habita.

Fonte: Meio pelo qual o agente patogénico é diretamente transmitido aos seres humanos.

Fontes podem ser animadas ou inanimadas e podem incluir outros seres humanos, animais, insetos, alimentos ou água, medicamentos ou dispositivos médicos.

Patógeno	Reservatório	Fonte
VIH	Humano	Humano
<i>Salmonella typhi</i>	Humano	Comida/água contaminada
<i>Salmonella enteritidis</i>	Animais	Comida/água contaminada Animais

TRANSMISSÃO.

As infecções podem resultar tanto de flora exógena quanto de flora endógena.

Geralmente, refere-se a transmissão como o mecanismo pelo qual os patógenos exógenos atingem e infectam um hospedeiro susceptível.

A transmissão pode ocorrer por uma ou mais das quatro rotas.

Transmissão por contato



O contato direto inclui atividades como tocar, beijar, e atividade sexual.

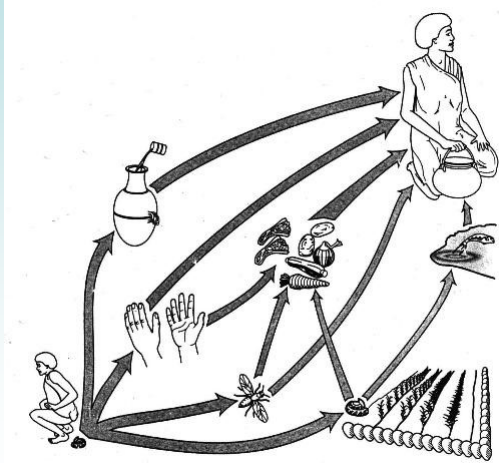
Contacto indirecto exige um objeto intermediário, normalmente inanimado.

Disseminação por gotículas respiratórias e exige proximidade relativa (<1 mt). Ex. rubéola e sarampo



Transmissão vertical (*in utero*) as vezes é considerada de contacto

Transmissão por veículos comuns



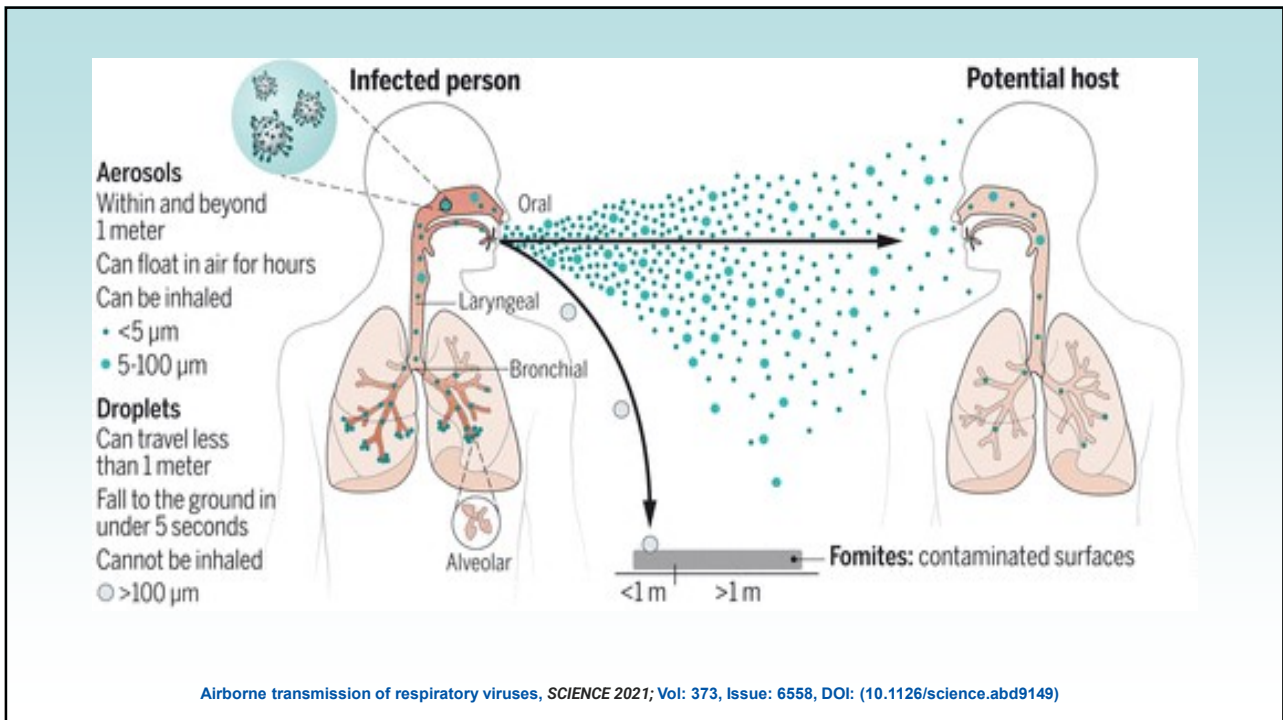
Podem incluir:
água ou alimentos ingeridos,
instrumentos médicos,
ou infusão de produtos tais como sangue.

Transmissão aérea

Refere-se a passagem de um agente patogénico através do ar por longas distâncias.

Tais agentes patogénicos podem ter um reservatório humano ou ambiental.

Exemplos: TBC, vírus da gripe



Transmissão por vetores

Refere-se à transmissão de um agente infeccioso por um artrópode.

Pode ser uma transferência simplesmente mecânica de microrganismos sobre os apêndices externos do vector.



ou, o vector pode internalizar o agente exigindo regurgitação subsequente, defecação (por exemplo, o triatomino)

ou a penetração da pele ou superfície mucosa (e.g., Anopheles, vetor do Plasmodium).



Tipos de Transmissão Vetorial

Transmissão vertical

(entre vetores ou diferentes estágios da vida do vetor).

- **Transovárica:** *Virus LaCrosse* em *Aedes triseriatus*
- **Transtadial:** patógenos transmitidos por carrapato podem passar de lava para ninfa para adulto (Lyme).

A ausência de doença entre humanos pode não indicar eliminação do agente infeccioso entre vetores.

Tipos de Transmissão Vetorial

Transmissão horizontal

(Hospedeiro-Vetor-Hospedeiro)

- **Transmissão mecânica** (Ex. Tularemia)
- **Transmissão biológica**, implica a multiplicação e/ou desenvolvimento do patógeno dentro do vetor.

A duração do período de incubação extrínseco afetará a força da infecção.

Tipos de Transmissão Vetorial

- **Transmissão biológica,**
 - a) Propagativa:** só se multiplica; Ex. febre amarela, dengue..
 - b) Ciclo-propagativa:** multiplicação e mudanças do ciclo; Ex. malária, *Leishmania*..
 - c) Desenvolvimento do ciclo (cyclodevelopmental):** só mudanças sem se multiplicar; Ex. filaria.

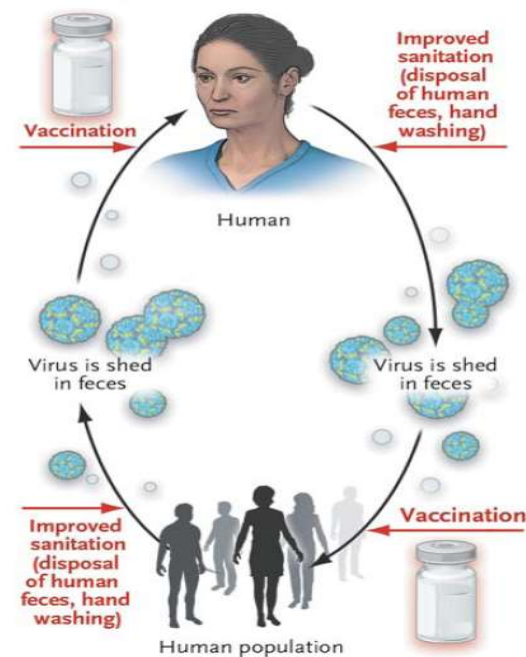
Ciclos de vida de patógenos

Ciclo de vida	Exemplos
Humano - Humano	<i>Treponema pallidum</i> (sífilis)
Humano – Ambiente - Humano	<i>Ascaris lumbricoides</i>
Humano – Artrópodo - Humano	<i>Plasmodium vivax</i> (malária)
Humano – Animal – Humano	<i>Schistosoma</i> spp.
Ambiente ↳ Humano (acidental)	<i>Sporothrix schenckii</i> (esporotricose)
Animal - Animal ↳ Humano (acidental)	Vírus da raiva
Animal – Ambiente - Animal ↳ Humano (acidental)	<i>Cryptosporidium</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>
Animal – Artrópodo - Animal ↳ Humano (acidental)	<i>Rickettsia rickettsii</i> (febre maculosa)

A interrupção do ciclo de vida, em um ou mais pontos é um princípio dos programas de controle, eliminação ou erradicação da doença.

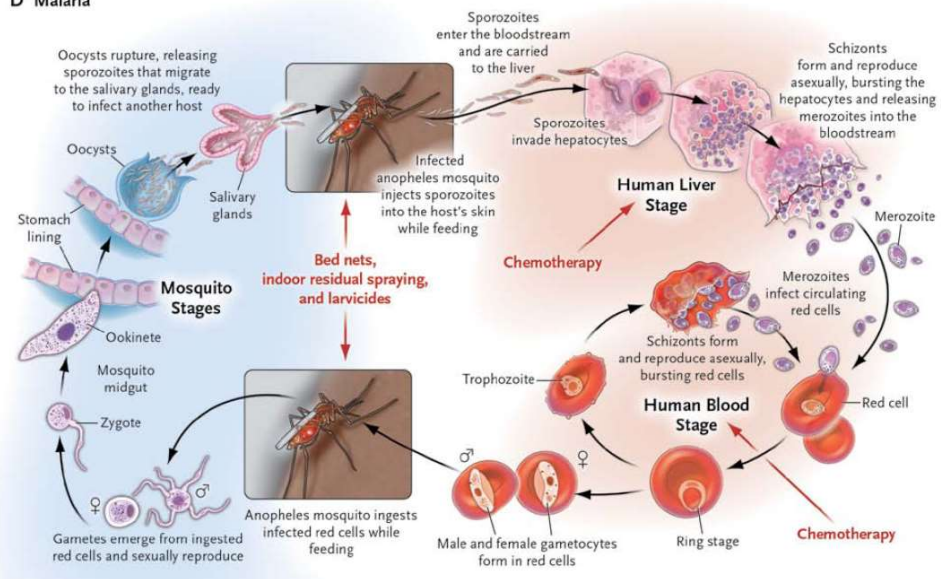
As vezes é possível identificar pontos comuns no ciclo de várias doenças, o que ajuda a integrar esforços de diferentes programas.

B Poliomyelitis



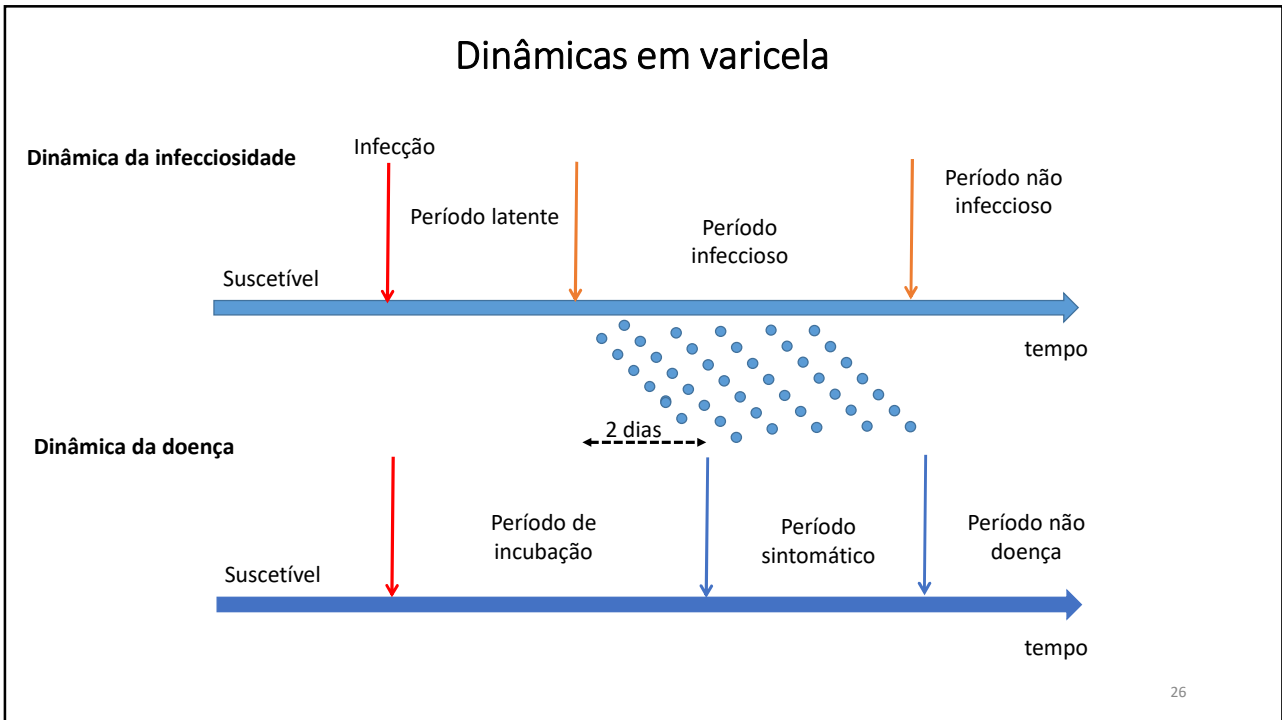
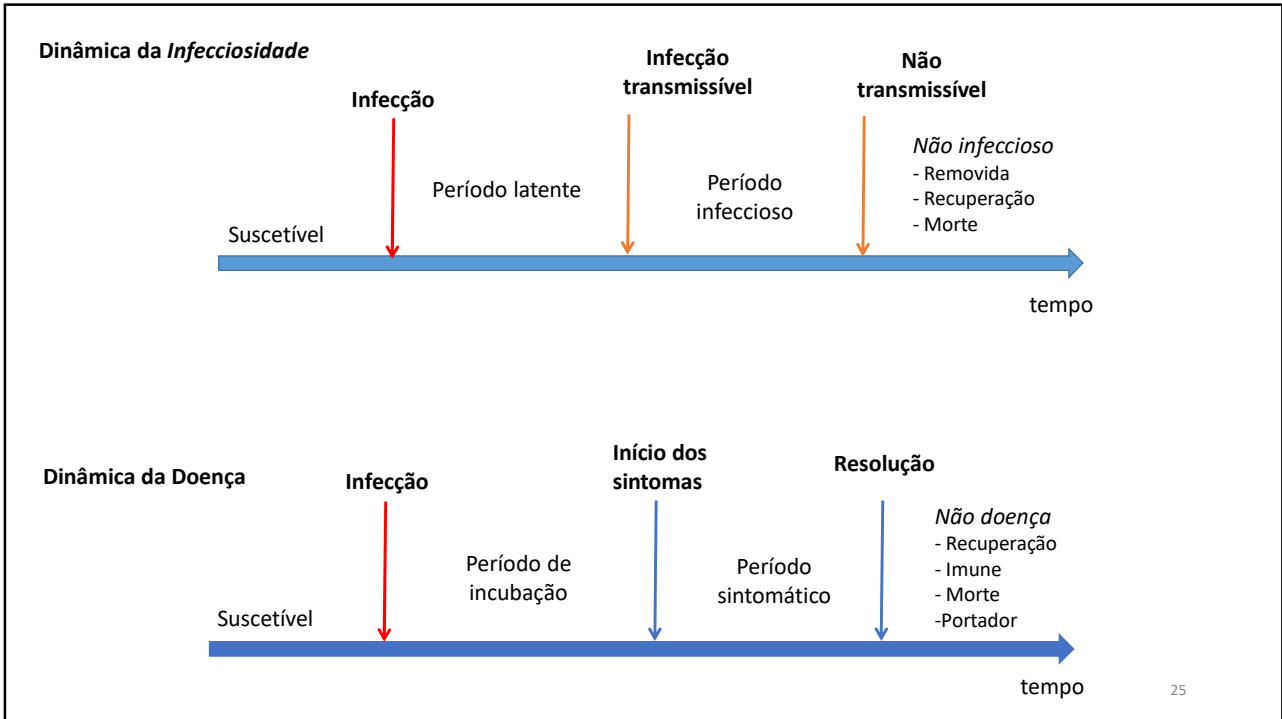
N Engl J Med
2013;368:54-63.

D Malaria



N Engl J Med 2013;368:54-63.

Apresentação individual vs coletiva

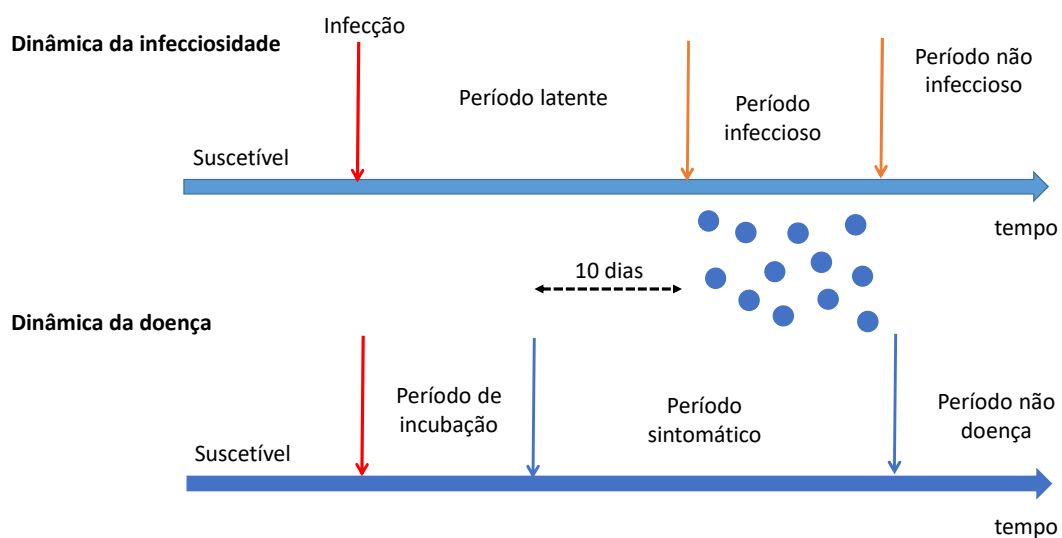


Malária por *Plasmodium falciparum*

- Período de incubação: 14 dias no humano
- Período latente é mais ou menos 10 dias a mais que o período de incubação
- Estágios infectantes ocorre 10 dias após o desenvolvimento dos sintomas
- Intervenção: Tratamento oportuno dos sintomáticos pode ter efeito importante na transmissão

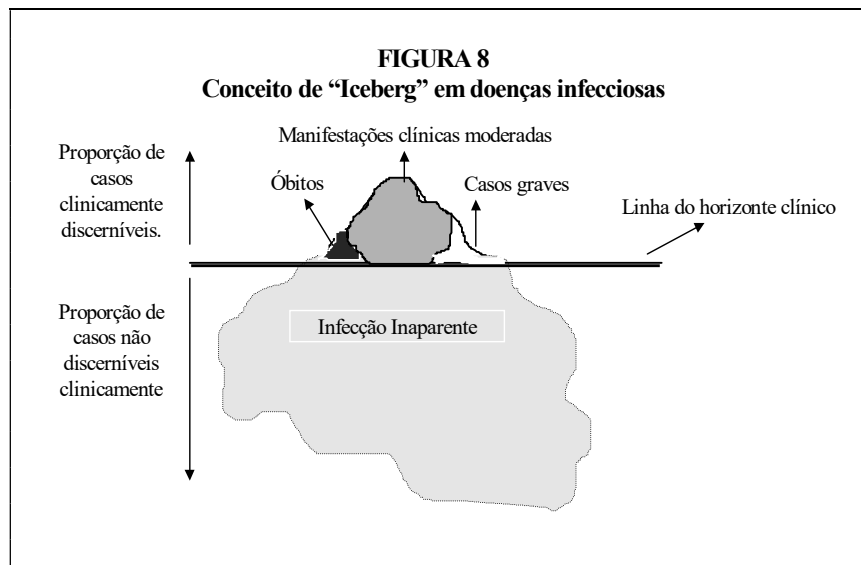
27

Dinâmicas em Malária por *Plasmodium falciparum*



28

FIGURA 8
Conceito de “Iceberg” em doenças infecciosas



29

Eventos relacionados a COVID-19 em Manaus

Evento	Número (20/05/20)
Mortes	1057
Casos notificados	11643
Infecções prováveis*	244469

*Considerando uma soroprevalência de 11.2% numa população de 2182763 habitantes.

30

Abordagem dos determinantes das doenças infecciosas

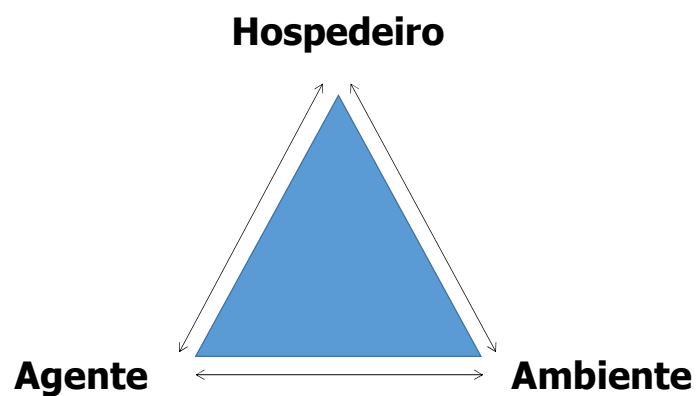
31

O comportamento das doenças infecciosas, na comunidade, varia em cada ponto no tempo e no espaço.

32

As mudanças na ocorrência estariam determinadas pela interação dos diversos fatores relacionados ao **agente**, **meio** e **hospedeiro**, caracterizando o que conceituamos como **estrutura epidemiológica**.

33



Modelo de triângulo das doenças infecciosas (Jackson, 1996)

Fatores do hospedeiro

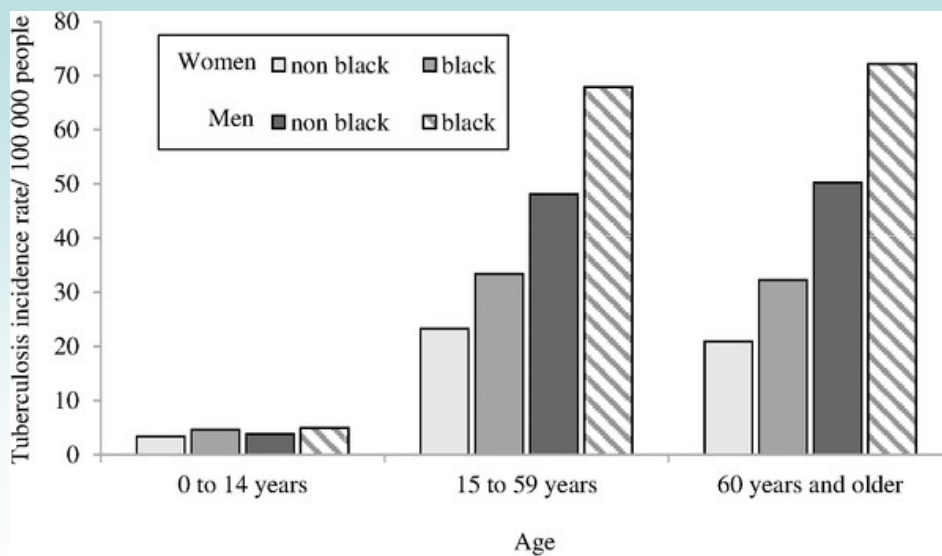
Intrínsecos

Idade
Sexo
Raça
Genéticos
Fisiológicos
Resposta Imune

Extrínsecos

Hábitos (tabagismo, álcool, drogas)
Atividades sexuais
Ocupação
Educação
Atividades recreativas
Exposição de animais
Medicamentos
Imunizações

Tuberculosis incidence rate in Brazil by age, sex and race.



Pelissari DM, Diaz-Quijano FA (2017) Household crowding as a potential mediator of socioeconomic determinants of tuberculosis incidence in Brazil. PLOS ONE 12(4): e0176116. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176116>

Infecções associadas com anomalias das defesas do hospedeiro

Defesa	Defeito	Patógenos	Doença
Pele	Rompimento	Streptococcus pyogenes Staphylococcus aureus	Celulite
Ácido gástrico	Aclorídia	Salmonella sp.	Febre entérica
Mucosa genital	Rompimento	VIH	AIDS
Neutrófilos	Neutropenia	Staphylococcus Bacilos Gram(-)	Sepsis
IgG	Deficiência	Streptococcus pneumoniae	Sepsis
Imunidade Celular	Imunossupressão (VIH, drogas)	M. Tuberculosis Pneumocystis carinii	Pneumonia

Fatores do patógeno

Características intrínsecas do agente podem ditar:

Gama de hospedeiros, modo de transmissão, e capacidade de produzir doenças que são independentes de qualquer interação hospedeiro.

Incluem: tamanho, temperatura, exigências para a replicação, tolerância ao pH, sensibilidade aos antibióticos, motilidade, produção de toxinas

Características extrínsecas do agente

Determinadas em função da sua relação com o hospedeiro:

Infectividade: habilidade do agente para invadir e se multiplicar no hospedeiro

Dose infecciosa: quantidade de organismos requeridos para estabelecer uma infecção

Taxa de ataque secundária: proporção de hospedeiros suscetíveis expostos que desenvolvem a doença

Infectividade	Exemplos
Alta	sarampo e varicela
Intermediária	rubéola e resfriado comum
Baixa	tuberculose, hanseníase, a doença de Creutzfeldt-Jakob.

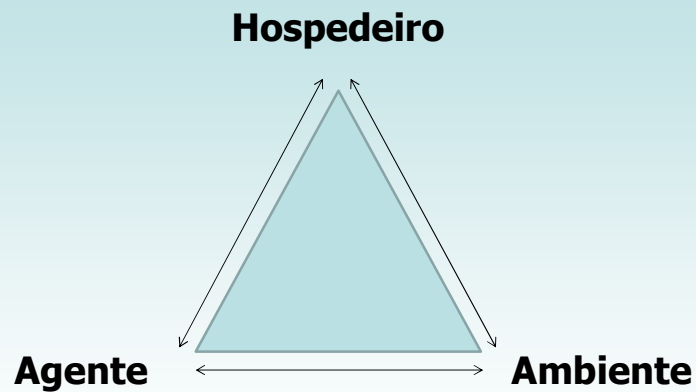
Características extrínsecas do agente

Patogenicidade: Proporção de infecções que resultam em doença.

Virulência: Proporção de doentes que desenvolvem manifestações clinicamente significativas (sequelas ou mortes).

Letalidade (Case fatality rate) é uma forma de medir virulência

Exemplos	Patogenicidade	Virulência
Raiva	Alta	Alta
Resfriado	Alta	Baixa
Polio	Baixa	Moderada



Modelo de triângulo das doenças infecciosas (Jackson, 1996)

Fatores do ambiente

Ambiente físico

Urbano vs rural
Tropical
Clima
Distanciamento
Presença de vetores

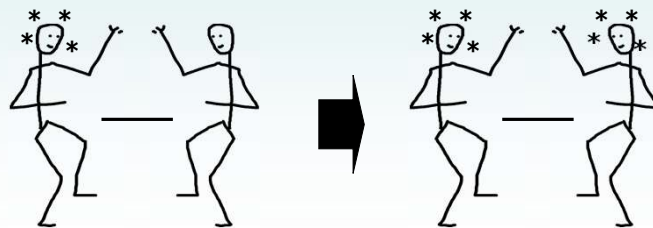
Ambiente social

Rede sexual
Superlotação
Disponibilidade de atendimento
Educação
Recursos públicos de saúde

O "ambiente" abrange todas as áreas em que o hospedeiro e o agente interagem.

Característica da epidemiologia das doenças infecciosas

- A transmissão implica que: um caso constitui fator de risco para a ocorrência de outro semelhante.



45

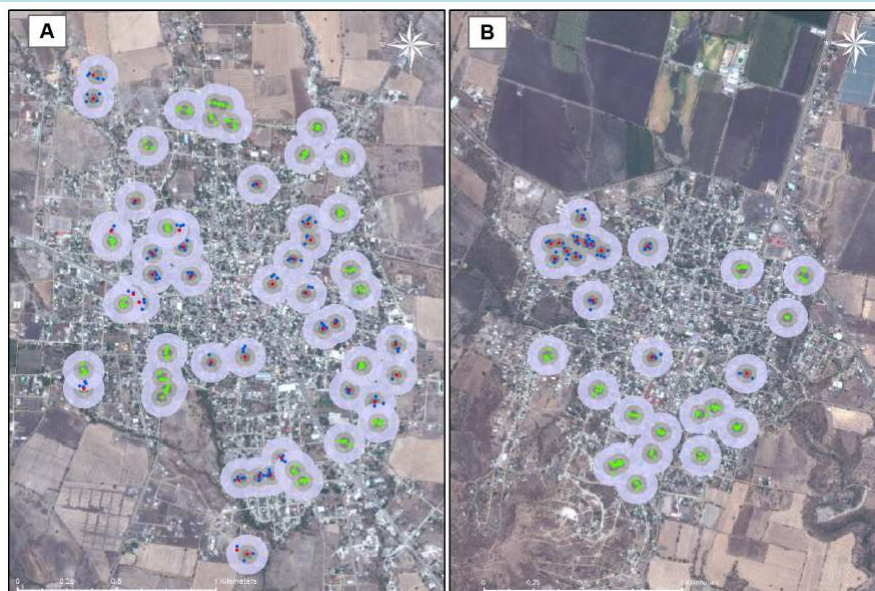


Fig 1. Accumulated Distribution of Groups in Axochiapan (A) and Tepalcingo (B). IC houses in red, IC neighbor houses in blue (exposed group)

Martínez-Vega RA, Danis-Lozano R, Díaz-Quijano FA, et al. Peridomestic Infection as a Determining Factor of Dengue Transmission. PLoS Negl Trop Dis. 2015

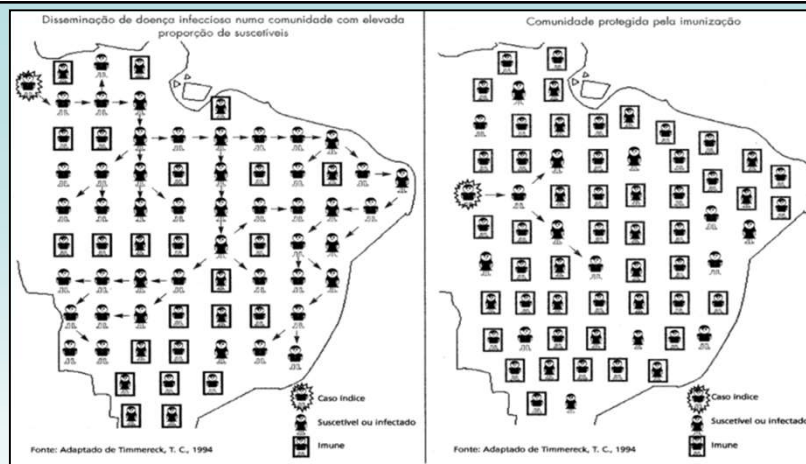
**Multilevel Pre-enrollment Dengue Infection Model
(n = 1,172 subjects; 213 infections).**

Exposure to an Index Case (IC)	n	Infected - n (%)	PR (95%CI)	Multilevel
Unexposed	479	53 (11.1)	1	1
Lives within 50m of an IC	534	107 (20)	1.81 (1.33–2.46)	1.82 (1.29–2.58)
Cohabits with an IC	159	53 (33.3)	3.01 (2.15–4.21)	3.55 (2.37–5.31)

Martínez-Vega RA, Danis-Lozano R, Díaz-Quijano FA, et al. Peridomestic Infection as a Determining Factor of Dengue Transmission. PLoS Negl Trop Dis. 2015

Imunidade de Rebanho / coletiva ou de grupo:

Resistência de uma população à invasão ou disseminação de um agente infeccioso que resulta da elevada proporção de indivíduos imunes nessa população. Diminuindo a probabilidade de contato entre um doente e um suscetível



Fatores que favorecem a imunidade de Rebanho:

- 1) O agente etiológico da doença possui uma única espécie hospedeira na qual a transmissão ocorre
- 2) A infecção deve induzir uma sólida imunidade
- 3) A transmissão deve se dar de forma direta (pessoa a pessoa)
- 4) Que os indivíduos imunes estejam homoganeamente dispersos na comunidade

CONCLUSÕES

Os estudos das doenças infecciosas devem estar baseados na compreensão dos ciclos biológicos e dos princípios envolvidos nas dinâmicas de transmissão.

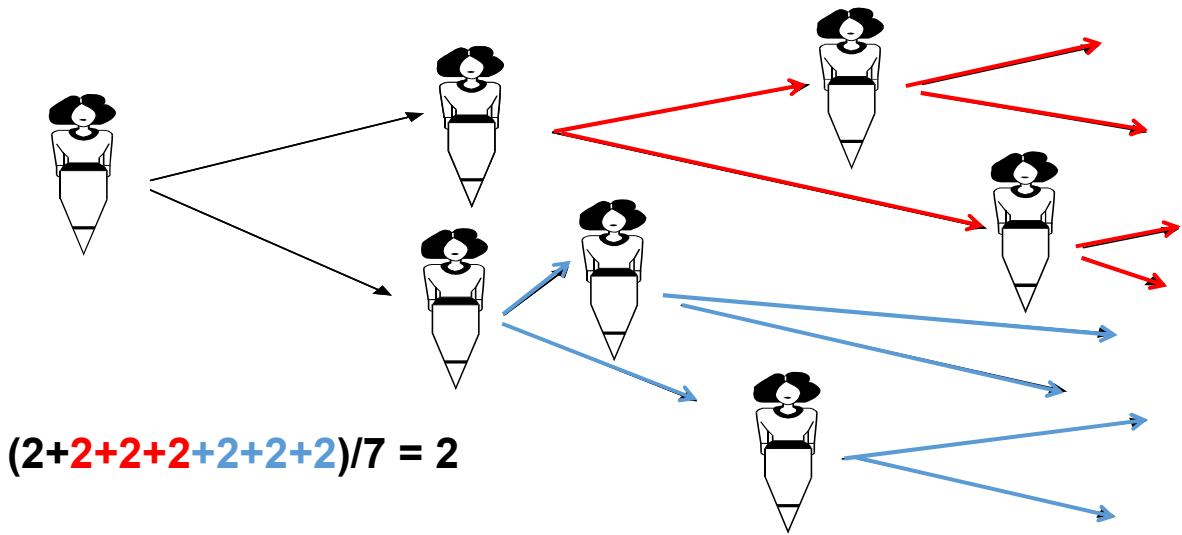
Desta forma, a pesquisa epidemiológica contribuirá a controlar ou eliminar essas doenças.

Medidas da transmissibilidade

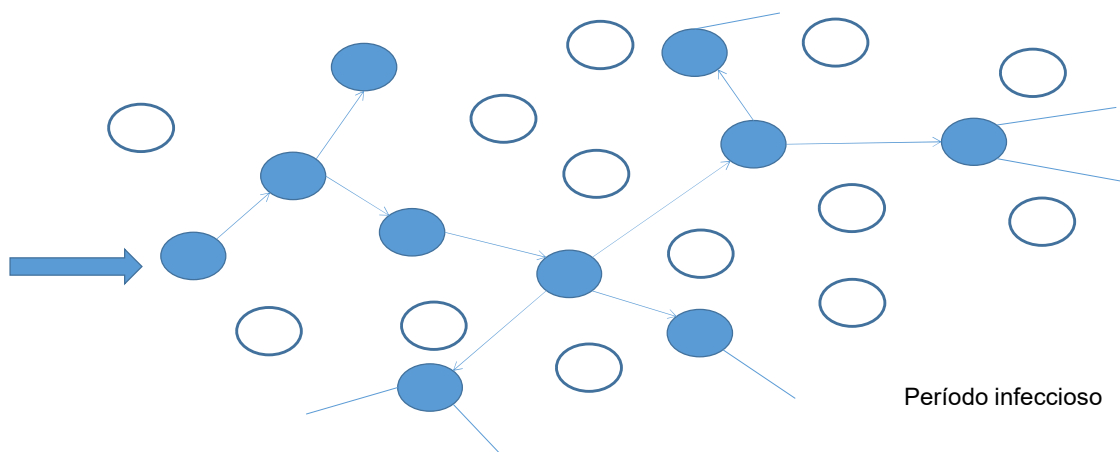
Número Básico de Reprodução, R_0 , “are-zero”

Número esperado de novos hospedeiros infecciosos que um hospedeiro infeccioso pode produzir.

Número Básico de Reprodução - R_0



Número Básico de Reprodução (R_0)



$$(1+2+0+1+3+2+1+2+1+2)/10 = 1,5$$

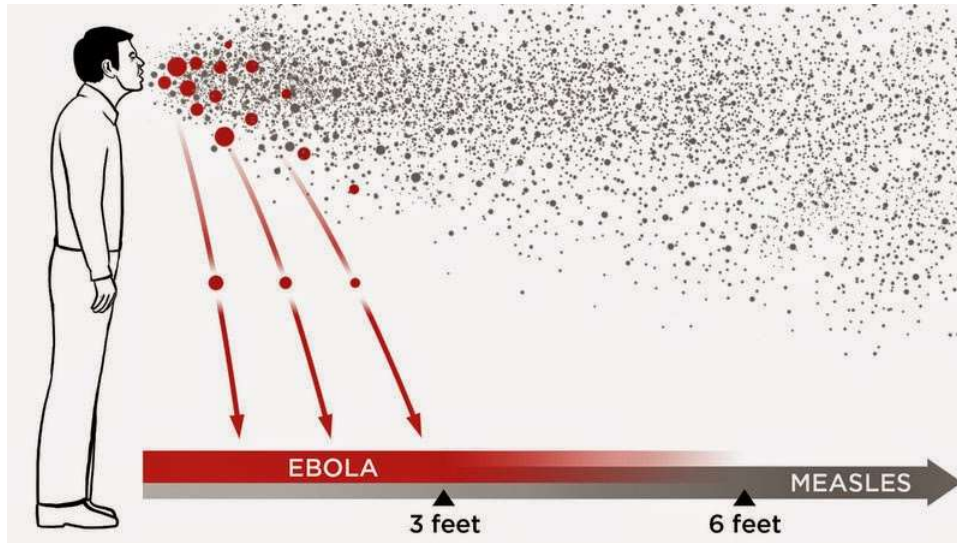
Medidas da transmissibilidade

Número Básico de Reprodução, R_0 , “are-zero”

$$R_0 = \text{duração da infecciosidade} \times \frac{\# \text{contatos}}{\text{Tempo}} \times \frac{\# \text{Infec.}}{\text{contato}}$$

$$R_0 = dcp$$

Doença	R_0
Sarampo	12 - 18
Coqueluche	12 - 17
VIH	2 - 5
Ebola	2 - 3



Medidas da transmissibilidade

Número Básico de Reprodução, R_0 , "are-zero"

$$R_0 = \text{duração da infecciosidade} \times \frac{\# \text{ contatos}}{\text{Tempo}} \times \frac{\# \text{ Infec.}}{\text{contato}}$$

Modificável por comportamento



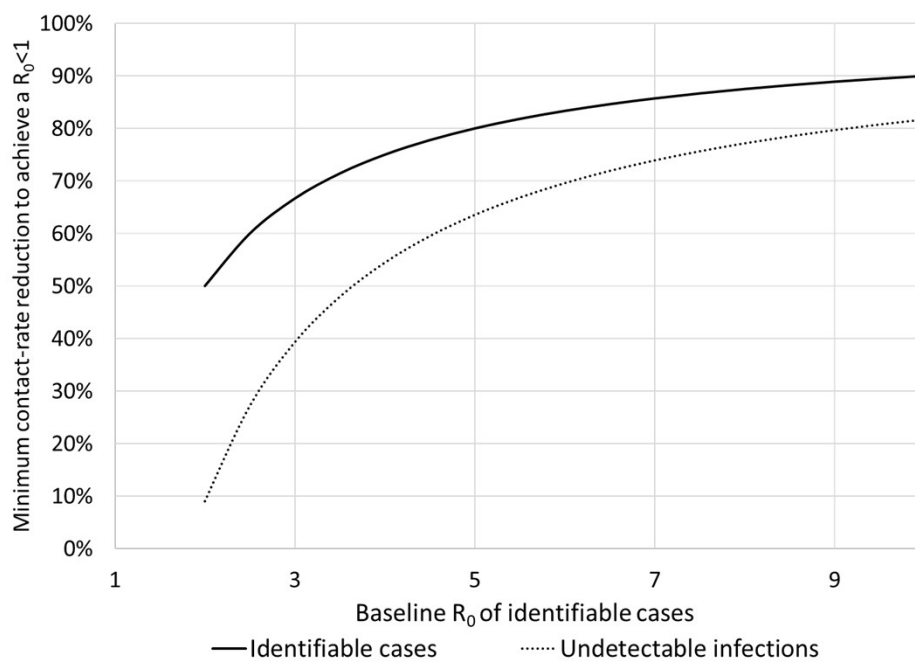
Revista de
Saúde Pública

<http://www.rsp.fsp.usp.br/>

Translating transmissibility measures into recommendations for coronavirus prevention

Fredi Alexander Diaz-Quijano^{III}  Alfonso Javier Rodriguez-Morales^{III,IV}  Eliseu Alves Waldman^I 

Diaz-Quijano FA, et al. Revista de Saúde Pública 2020, 54:43 <https://www.scielosp.org/pdf/rsp/2020.v54/43>



Diaz-Quijano FA, et al. Revista de Saúde Pública 2020, 54:43 <https://www.scielosp.org/pdf/rsp/2020.v54/43>

Medidas da transmissibilidade

R_0 , assume que todos os contatos são **suscetíveis**.

Na prática, apenas uma proporção X da população é susceptível.

Nestas circunstâncias, o **número efetivo de reprodução** (R) $\leq R_0$

$$R = R_0 X$$

R_0 e Saúde Pública

$$R = R_0 X$$

$R = 1$ \longrightarrow Incidência estável

$R > 1$ \longrightarrow Aumento da incidência

$R < 1$ \longrightarrow Incidência decrescente

R_0 e Saúde Pública

$$R = R_0 x$$

$$R < 1 \longrightarrow R_0 x < 1 \longrightarrow x < \frac{1}{R_0}$$

Se tivermos uma fracção da população imunizada (f):

$$x = (1-f) \longrightarrow (1-f) < \frac{1}{R_0} \longrightarrow f > 1 - \frac{1}{R_0}$$

Ex.: Proporção da população que deve ser vacinadas (com uma vacina totalmente protetora) para controlar uma doença com $R_0 = 2$

$$f > 1 - \frac{1}{R_0} \longrightarrow f > 1 - \frac{1}{2} \longrightarrow f > 0,5$$

Nestas circunstâncias, deveria ser vacinada pelo menos 50% da população

$$R_0 = 2 \quad \longrightarrow \quad f > 1 - \frac{1}{2} \quad \longrightarrow \quad f > 50\%$$

$$R_0 = 5 \quad \longrightarrow \quad f > 1 - \frac{1}{5} \quad \longrightarrow \quad f > 80\%$$

$$R_0 = 10 \quad \longrightarrow \quad f > 1 - \frac{1}{10} \quad \longrightarrow \quad f > 90\%$$

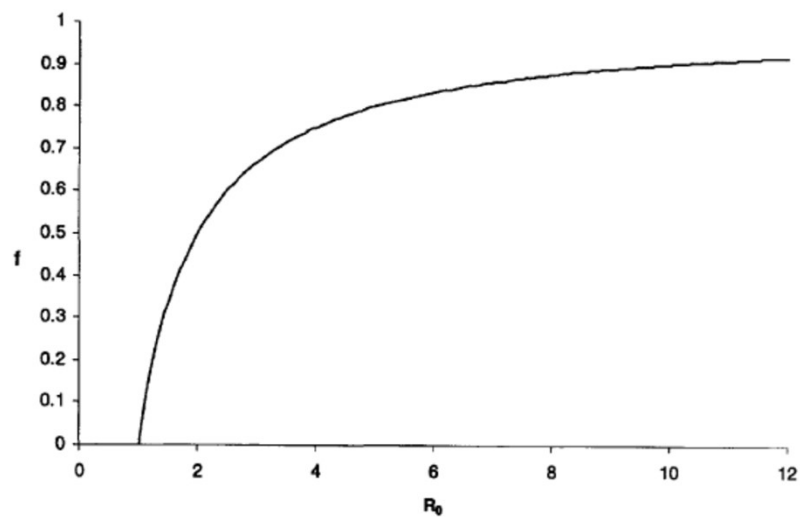


Figure 4-4. The fraction, f , of a population needed to be vaccinated with a completely protective vaccine to eliminate transmission as a function of R_0 , the basic reproductive number.

Quando a eficácia da vacina não for 100%, a proporção de vacinados deve ser maior.

Neste caso, o valor estimado deve ser dividido pela eficácia da vacina (h)

$$f > \frac{\left(1 - \left(\frac{1}{R_0}\right)\right)}{h}$$

$$\text{Se } R_0 = 2; h = 100\% \longrightarrow f > \frac{\left(1 - \left(\frac{1}{2}\right)\right)}{1} \longrightarrow f > 50\% / 1 \longrightarrow f > 50\%$$

$$\text{Se } R_0 = 2; h = 90\% \longrightarrow f > \frac{\left(1 - \left(\frac{1}{2}\right)\right)}{0,9} \longrightarrow f > 50\%/0,9 \longrightarrow f > 56\%$$

65

Referências

- Thomas JC, Weber DJ. Epidemiologic Methods for the Study of Infectious Diseases. Oxford. Oxford University Press. 2001. **Cap. 1.** Pag 3-27; e, **Cap. 4.** Pag 56-67.
- Giesecke J. Modern infectious disease epidemiology. London, Oxford University Press. 2nd Edition. 2002.

66