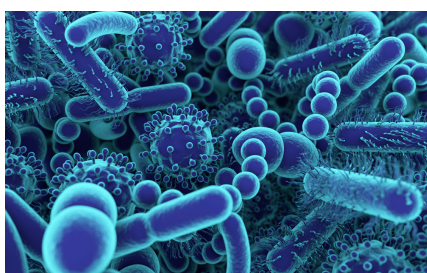


Ciência & Tecnologia: Modelos matemáticos aplicados a Sars-CoV-2



História e processos da modelagem matemática de doenças infecciosas

O aparecimento e reemergência de doenças infecciosas são continuamente documentadas na história da humanidade, com o delineamento de suas transmissões sendo fortemente relacionados com a globalização econômica, assim como as mudanças globais ambientais, demográficas e tecnológicas. Alguns agentes infecciosos causaram várias mortes antes do seu desaparecimento, outros

se tornaram endêmicos (epidemias periódicas) em uma população, e consequentemente, desenhando um perfil de desigualdade, destacando regiões pobres e com precários sistemas de saúde. Doenças como a malária, cólera, esquistossomose, tuberculose, arbovírus (doenças transmitidas por vetores como mosquitos), doenças respiratórias e dentre outras, tem um impacto significativamente negativo na expectativa de vida da população e afeta a economia do país em causa, uma vez que uma população doente tem sua força de trabalho reduzida. Neste contexto, a modelagem matemática tem se tornado um aliado, contribuindo na compreensão das complexidades da transmissão e evolução dos patógenos, predição de tendências e controle das doenças infecciosas. São modelos que se adequam a contextos variados, que capturam características individuais até um nível macro, levando em consideração características regionais, sociais e econômicas da população, sumarizando resultados e ferramentas matemáticas/computacionais que guiam áreas de epidemiologia e saúde pública no estudo da dinâmica de transmissão e controle de contágio de doenças infecciosas.

Doenças infecciosas: Breve história e contribuições da modelagem

As doenças infecciosas (DIs) são causadas por agentes patogênicos como bactérias, vírus, parasitas ou fungos. A transmissão das DIs podem ocorrer de forma direta ou indireta, de humanos para humanos ou

de animais para humanos, sendo esta última denominada como doenças zoonóticas [4, 5].

Apesar a moderna definição das DIs, a existência de microorganismos somente foi demonstrado no século XVII por van Leeuwenhoek, advinda da aparição do primeiro microscópio. Ainda sem a criação e formalização da teoria microbiana das doenças, uma das primeiras contribuições de

modelagem é dada pelo trabalho de John Graunt (1620 - 1674) em seu livro “Natural and Political Observations made upon the bills of Mortality” em 1662, baseado em dados sobre DIs [6]. Com a análise dos dados o autor dá um método para estudar a hipótese de k riscos causados pela infecções de várias doenças competem pela vida dos indivíduos (ou seja, para cada indivíduo, um desses riscos

'vencerá' e o indivíduo morrerá por causa desse risco), as suas ideias iniciaram a teoria do risco competitivo que vai além das causas de mortes causadas por doenças. Desde então, somente no final do século XIX e início no século XX, temos uma melhor compreensão dos agentes que causam uma doença infecciosa com o princípio da teoria microbiana das doenças descrita por Jacob Henle (1809 - 1885) em 1840 e que foi desenvolvida por Robert Koch (1843 - 1910), Joseph Lister (1827 - 1912) e Louis Pasteur (1822 - 1875).

Até o final do século XX as DIs foram responsáveis por grande parte da taxa de mortalidade e malformações na população. Pandemias globais como varíola, cólera e gripe, ameaçaram periodicamente a sobrevivência de populações inteiras. Com a melhoria das condições sanitárias, abastecimento de água e mudanças na qualidade de vida da população, as DIs deram espaço para as doenças não infecciosas, responsáveis na atualidade por maior parte das causas de morte no mundo.

A epidemia da varíola foi uma das piores doenças na história da humanidade, sendo a única doença do mundo a ser erradicada e a conquista mais triunfante do mundo na medicina [3]. Coincidentemente, o primeiro modelo associado a epidemiologia matemática foi associado ao trabalho de Daniel Bernoulli (1700 - 1782) [1]. Em 1760 Bernoulli escreveu um artigo intitulado "An attempt at a new analysis of the mortality caused by smallpox and of the advantages of inoculation to prevent it" [1, 2]. Na ausência de vacinas, o trabalho de Bernoulli tinha como objetivo compreender se a inoculação (a introdução voluntária de uma pequena quantidade de varíola menos virulenta no corpo para protegê-lo contra infecções posteriores) seria uma técnica a ser considerada, mesmo que às vezes seja uma operação mortal. Com usos de dados sobre os casos de varíola, da Tábua de mortalidade de Halley e modelagem matemática, Bernoulli estimou que a inoculação

poderia ser vantajosa se o risco associado de morte fosse menor do que 11% e consequentemente, a inoculação poderia aumentar a expectativa de vida ao nascer em 3 anos.

Outra contribuição notável na modelagem matemática de DIs está relacionado com a epidemia de cólera. Cólera teve grande impacto no século XIX, sendo reduzida significativamente em países desenvolvidos devido a melhora de saneamento básico e tratamento de água. Contudo, a doença ainda é endêmica em mais de 47 países em todo o mundo, causando em aproximadamente 2,9 milhões de casos e matando cerca de 95.000 pessoas. Na epidemia de 1855 em Londres, John Snow (1813 - 1858) contribuiu para a descoberta da fonte causal da epidemia de cólera na cidade. Para tal efeito, Snow desenvolveu um estudo para analisar padrões espaço-temporais de casos de cólera durante a epidemia, obtendo assim a localização de uma fonte de abastecimento de água responsável pelas infecções.

Processos da modelagem matemática

O processo de modelagem pode ser dividido em três etapas. O primeiro passo consiste em compreender o fenômeno biológico que se deseja estudar (modelar), subsequentemente traduzindo os aspectos biológicos, comportamentais, imunológicos e demográficos em termos que nos permitam analisar o fenômeno com rigor matemático, tecnicamente descrito por equações. As equações matemáticas, por sua vez serão calibradas com dados disponíveis, ou seja, medidas e observações do fenômeno. Por fim, uma vez que as condições de análises são biologicamente e matematicamente plausíveis, desenhamos as conclusões, interpretando a linguagem matemática em termos biológicos.

Um modelo pode ser desenhado de várias formas, tendo diferentes níveis de complexidade, com obje-

tivos de estudos variados, dependendo da avaliabilidade de dados, precisão e generalidade requerida e da janela de tempo disponível para a demanda de resultados. Condição com a definição da palavra, um "Modelo" é uma representação, imitação, e portanto não tem o poder de descrever fielmente um fenômeno natural. Desta forma, um modelo sempre virá acompanhado de hipóteses que se adequam às condições postas e simplificam e viabilizam a sua manipulação matemática-computacional.

Agradecimentos

O projeto tem apoio do Programa Fiocruz de Fomento à inovação: ideias e produtos inovadores - COVID-19, encomendas e estratégias - INOVA-FIOCRUZ (Processo VPPIS-005-FIO-20-2-40). Um trabalho de colaboração entre o "Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde - CIDACS" e a "Fundação Oswaldo Cruz de Rondônia".

References

- [1] Nicolas Bacaër. Daniel bernoulli, d'alembert and the inoculation of smallpox (1760). In *A short history of mathematical population dynamics*, pages 21–30. Springer, 2011.
- [2] Daniel Bernoulli and Sally Blower. An attempt at a new analysis of the mortality caused by smallpox and of the advantages of inoculation to prevent it. *Reviews in medical virology*, 14(5):275, 2004.
- [3] Frank Fenner, Donald Ainslie Henderson, Isao Arita, Zdenek Jezek, Ivan D Ladnyi, et al. *Smallpox and its eradication*, volume 6. World Health Organization Geneva, 1988.
- [4] King K Holmes, Stefano Bertozzi, Barry R Bloom, Prabhat Jha, Hellen Gelband, Lisa M DeMaria, and Susan Horton. Major infectious diseases: key messages

- from disease control priorities. 2017.
- [5] Lance Saker, Kelley Lee, Barbara Cannito, Anna Gilmore, Diarmid H Campbell-Lendrum, et al. Globalization and infectious diseases: a review of the linkages. Technical report, World Health Organization, 2004.
- [6] David Smith and Nathan Keyfitz. *Mathematical demography: selected papers*, volume 6. Springer Science & Business Media, 2012.