

A Sobrevivência do Vírus *varicela-zoster*

A. L. Vieira,^{1 2}

DMA – UFV, 36.570-000, Viçosa/MG.

L. T. Takahashi,^{3 4}

DMA – UFV, 36.570-000, Viçosa/MG.

Resumo. Apresentamos um estudo da dinâmica da varicela e sua relação com o herpes-zóster por meio de um modelo matemático $SIR + IR$ (Bassanezi e Ferreira Jr, 1978; Edelstein-Keshet, 1988; Yang, 2001) . Pela análise deste modelo, e através de simulações numéricas, chegamos a conclusão que a presença do herpes-zóster na população de humanos pode ser uma explicação plausível para os surtos periódicos de varicela, garantindo assim a não extinção do vírus *varicela-zoster*.

Palavras-chave: *Varicela; Herpes-zóster; Epidemiologia; Biomatemática;*

1. Introdução

A varicela, doença causada pelo vírus *varicela-zoster*, se manifesta com febre e aparecimento de bolhas, “catapora”, que coçam. Mesmo que se manifeste fracamente ela confere ao indivíduo imunidade permanente CIVES (2006); BEPA (2006).

¹ailton.vieira@ufv.br

²Cnpq

³ltiemi@ufv.br

⁴FAPEMIG, Demanda Universal, CEX-APQ-00149-08

A varicela é uma doença altamente transmissível, podendo sua transmissão ocorrer em qualquer tempo e lugar sendo favorecida no entanto, como toda doença de transmissão direta, pelo maior número de contatos entre as pessoas suscetíveis e as infecciosas CDC (2006); BEPA (2006). Em geral, o sistema imunológico controla a replicação viral e, na maioria dos casos, o indivíduo evolui para a cura, mesmo sem tratamento específico, principalmente em crianças saudáveis CDC (2006); CIVES (2006). Assim, não requer hospitalização nem cuidados especiais e é bem comum em nosso país. Devido a isso, por muito tempo foi considerada uma doença sem relevância e, até hoje, não é de notificação compulsória.

Mas, nos adultos os sintomas são mais sérios e a doença mais perigosa. A taxa de letalidade entre adultos está, entre 15 e 45 vezes maior que a mesma entre crianças CDC (2006); CIVES (2006). Há também a forma congênita muito perigosa podendo ocorrer má formação entre outras complicações em recém nascidos de mães que tiveram a doença na gravidez. Vale lembrar ainda o grande risco dos imunodeficientes e que estes dados são referentes a pessoas saudáveis, o que não é muito comum em nosso país. Devido a tudo isso, a varicela começa a ser vista pelas autoridades de saúde como ela realmente é: um sério problema para a humanidade que agrava com o tempo.

Assim, ao estudar a varicela e compreender melhor sua dinâmica vimos que sérias complicações podem vir dela. Destacamos que durante o episódio da varicela, geralmente na infância, alguns vírus invadem os gânglios nervosos espinhais e, ou, dos nervos cranianos, onde permanecem na forma latente, sem se multiplicar e sem causar danos ou sintomas. E muitos anos depois, tipicamente após os 50 anos de idade, o envelhecimento do sistema imunitário leva à moderada imunodepressão, e o vírus é reativado. Contudo a imunidade adquirida pelo indivíduo é ainda suficiente para impedi-lo de causar novo episódio de varicela sistêmica. Em vez disso, ele limita-se a multiplicar-se nos nervos sensitivos nos quais foi reativado. O resultado é o episódio de herpes-zóster, “cobreiro”, seguido de enfraquecimento, comichão, fortes dores e feixes de bolhas sobre um lado do corpo CDC (2006). O indivíduo

com herpes-zóster pode transmitir o *varicela-zoster*, causando a varicela em pessoas suscetíveis BEPA (2006).

2. Objetivos

- Propor um modelo baseado na *Lei da Ação das Massas* em epidemiologia, $SIR + IR$, para descrever a dinâmica da varicela e sua relação com o Herpes-zóster;
- Realizar simulações numéricas do modelo para extrair informações sobre a doença e assim entender como o Herpes-zóster é importante na permanência da varicela na população;
- Dar uma explicação plausível para a não extinção do vírus *varicela-zoster*.

3. Metodologia

Para descrever a dinâmica da transmissão da varicela, consideramos a população humana total, $N(t)$, dividida em cinco sub-populações (ou compartimentos) e a consideramos grande o suficiente para que possamos considerar cada uma das sub-populações como uma variável contínua. A saber:

- $S(t)$ é o número de pessoas sadias mas, sujeitas à infecção caso entre em contato com alguém infectado, por varicela ou herpes-zóster, num instante de tempo t .
- $I_v(t)$ é o número de infecciosos com varicela, podendo transmitir o vírus *varicela-zoster* a pessoas suscetíveis, num instante de tempo t .
- $R_v(t)$ é o número de pessoas que desenvolveram a varicela, foram curadas e adquiriram imunidade permanente, num instante de tempo t .

- $I_z(t)$ é o número de infecciosos com herpes-zóster, podendo transmitir o vírus *varicela-zoster* a pessoas suscetíveis, num instante de tempo t .
- $R_z(t)$ denota o número de pessoas que desenvolveram herpes-zóster e foram removidas desta categoria, no instante de tempo t .

Assim, a população total será dada por:

$$N(t) = S(t) + I_v(t) + R_v(t) + I_z(t) + R_z(t).$$

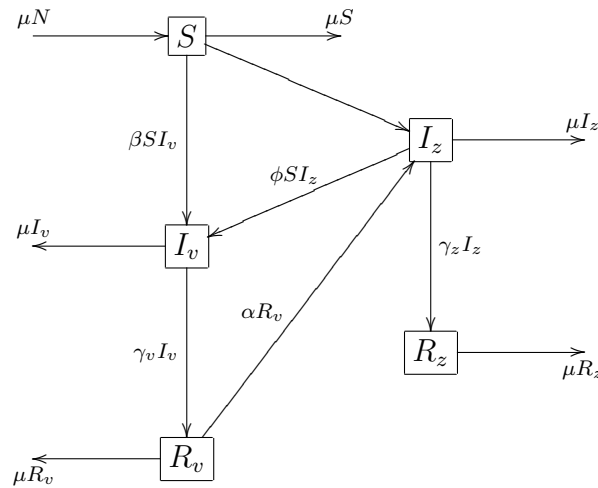
Consideramos também que o modelo com dinâmica vital apresenta:

- λ uma taxa de natalidade;
- μ uma taxa de mortalidade natural;
- β a taxa de transmissão da doença pelos infecciosos com varicela, I_v ;
- ϕ a taxa de transmissão pelos infecciosos com zóster, I_z ;
- γ_v a taxa de recuperação da infecção por varicela;
- γ_z a taxa de recuperação da infecção por herpes-zóster;
- α é a taxa em que os indivíduos da sub-população R_v tornam-se infecciosos por herpes-zóster.

Descrevemos a dinâmica da transmissão da varicela dentro deste contexto populacional, com a escala de tempo de anos, e consideramos que a população não muda de tamanho, no tempo de observação que iremos avaliar, 5 anos. Assumiremos que a taxa μ é igual a taxa λ , e que todos os indivíduos nascem sadios. Assim, temos um fluxo de entrada, positivo e constante, no compartimento dos suscetíveis, μN . Indivíduos suscetíveis, S , à infecção, entram em contato com os infecciosos, I_v ou I_z , tornam-se infecciosos a uma taxa β ou ϕ , respectivamente. Pela *Lei da Ação das Massas* a taxa na qual os indivíduos suscetíveis tornam-se infecciosos é proporcional ao número de

encontros entre suscetíveis e os infecciosos. E assim, desenvolvendo a varicela sistêmica, passando para a sub-população I_v . Recuperam-se a uma taxa γ_v desenvolvendo imunidade permanente para a varicela, passando assim, para a sub-população dos removidos R_v . Estes, por sua vez, podem desenvolver o herpes-zóster a uma taxa α passando assim, para uma nova sub-população de infecciosos por herpes-zóster, I_z e, dessa se recuperam a uma taxa γ_z passando, para uma última sub-população, a de removidos do herpes-zóster denominada R_z , onde permanecem CDC (2006). Temos que o período em que o indivíduo fica doente com varicela é γ_v^{-1} , uma semana, e o período em que o indivíduo fica doente com herpes-zóster, γ_z^{-1} , é três semanas CDC (2006); CIVES (2006). Assumiremos, que a vida média do homem é de setenta e um anos*, que o herpes-zóster, em geral, surge após os cinqüenta anos de idade e que a taxa de contágio da varicela é muito maior do que a do herpes-zóster uma vez que a pessoas com zóster, em geral, fica debilitada, ou seja, sem condições de movimentação, logo dificultando a transmissão do vírus.

O que acabamos de escrever pode ser, simplificadaamente, esquematizado por um diagrama de compartimentos, que segue:



Desta forma definimos o seguinte sistema dinâmico:

*Fonte:IBGE

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \mu N - \mu S - \beta S I_v - \phi S I_z \\ \frac{dI_v}{dt} = -\mu I_v + \beta S I_v + \phi I_z S - \gamma_v I_v \\ \frac{dR_v}{dt} = -\mu R_v + \gamma_v I_v - \alpha R_v \\ \frac{dI_z}{dt} = -\mu I_z + \alpha R_v - \gamma_z I_z \\ \frac{dR_z}{dt} = -\mu R_z + \gamma_z I_z \end{array} \right. \quad (3.1)$$

Após introduzir a escala apropriada, adimensionalizamos o sistema (3.1), usando as seguintes unidades: N para a população de humanos e μ^{-1} para o tempo, os quais nos fornece os parâmetros adimensionais $\bar{\beta} = \frac{\beta}{\mu} N$, $\bar{\phi} = \frac{\phi}{\mu} N$, $\bar{\gamma}_v = \frac{\gamma_v}{\mu}$, $\bar{\gamma}_z = \frac{\gamma_z}{\mu}$, $\bar{\alpha} = \frac{\alpha}{\mu}$. Para simplificação de notação utilizaremos a mesma do sistema (3.1) e desconsideramos a sua última equação, pois pelo tempo de observação consideramos que a população total está fixa, ou seja, $\mu = \lambda$. Logo para se obter a quantidade de indivíduos em $R_z(t)$ basta uma simples diferença entre N e as demais sub-populações. Daí, temos o sistema adimensional:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = 1 - S - \beta S I_v - \phi S I_z \\ \frac{dI_v}{dt} = -I_v + \beta S I_v - \gamma_v I_v + \phi I_z S \\ \frac{dR_v}{dt} = -R_v + \gamma_v I_v - \alpha R_v \\ \frac{dI_z}{dt} = -I_z + \alpha R_v - \gamma_z I_z \end{array} \right. \quad (3.2)$$

Os parâmetros adimensionais utilizados para simulação, baseados nas informações anteriores são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Valores adimensionais estimados para os parâmetros μ , α , γ_v e γ_z , extraídos de CDC (2006); CIVES (2006).

μ	$3,9138 \times 10^{-5}$	α	1,4
γ_v	3650	γ_z	1216

4. Resultados

Consideramos no sistema (3.2) β , ϕ , γ_v , γ_z e α constantes positivas. Determinamos os pontos de equilíbrio que são soluções do sistema homogêneo associado, obtendo $P_0 = (1, 0, 0, 0)$, equilíbrio trivial e

$$P_1 = \left(A, B, \frac{\gamma_v}{1 + \alpha} B, \frac{\alpha \gamma_v}{(1 + \gamma_z)(1 + \alpha)} \right),$$

$$\text{onde } A = \frac{(1 + \gamma_v)}{\beta + (\phi \alpha \gamma_v / ((1 + \gamma_z)(1 + \alpha)))}, \quad B = \frac{(1/A - 1)}{\beta + (\phi \alpha \gamma_v / ((1 + \gamma_z)(1 + \alpha)))}.$$

Determinamos o comportamento destes pontos de equilíbrio pela análise das raízes da auto-equação

$$Q(x) = \det(J^* - Ix) \quad (4.3)$$

onde I é a matriz identidade 4×4 e J^* é a matriz jacobiana do sistema (3.2).

Substituindo as coordenadas do ponto P_1 na equação (4.3), obtemos o seguinte polinômio característico: $Q_1(x)$ cujo o termo de grau um tem o seguinte coeficiente:

$$\begin{aligned} a_1 = & \left(1 + \beta B + \frac{\phi \alpha \gamma_v}{(1 + \gamma_z)(1 + \alpha)} B \right) [(1 + \gamma_z)(2 + \gamma_v + \alpha - \beta A)] \\ & + \phi \alpha \gamma_v A + \beta AB \left(\beta + \frac{\phi \alpha \gamma_v}{(1 + \gamma_z)(1 + \alpha)} \right) (2 + \alpha + \gamma_z) \\ & + (1 + \gamma_v - \beta A)(1 + \gamma_z)(1 + \alpha) \end{aligned}$$

que será positivamente definido desde que $\frac{1}{A} > 1$. Note que, essa é também a condição de existência de P_1 .

Sabemos do Teorema Fundamental da Álgebra Monteiro (1978), que este polinômio possui quatro raízes em \mathbb{C} . Daí, como o coeficiente do termo de primeiro grau é positivo, consegue-se garantir facilmente, por manipulações algébricas supondo a existência de quatro raízes sendo ora quatro reais, depois duas reais e duas complexas e finalmente quatro complexas, que ele terá, pelo menos uma raiz, com parte real negativa.

Assim sendo, temos que P_1 é pelo menos um ponto de sela. Logo, é possível que se aparecer em uma população sadia, alguém com varicela esta população deverá conviver com a doença. Isto será comprovado numericamente.

Para o ponto P_0 pelas simulações utilizando os dados da Tabela 1, vemos que ele não é estável. Sabemos que, P_0 na equação (4.3) admite $x = -1$ como raiz. Logo, se trata de um ponto de sela.

5 Simulações

As simulações foram feitas utilizando o pacote ode23s do Matlab, que resolve Equações Diferenciais do tipo Stiff utilizando o método de Runge - Kutta de segunda ordem, com os parâmetros de referência dados na Tabela 1 para a dinâmica da doença, numa região com condições favoráveis à sua propagação. Estes juntamente com os parâmetros de β e ϕ cujos valores são heurísticos e as condições iniciais para o sistema (3.2), compõem a Tabela 2.

A Figura 1 mostra que no início com o aparecimento de indivíduos infecciosos, $I_v(0)$, na comunidade suscetível, provoca uma forte epidemia e rapidamente a população de suscetíveis, S , cai, enquanto que a de infecciosos, I_v , cresce seguida pela sub-população de removidos da varicela, R_v .

Na Figura 2 vemos que praticamente toda sub-população de suscetíveis, S , é tomada pela varicela e passa, com o tempo, a compor a sub-população de

Tabela 2: Parâmetros adimensionais extraídos de CDC (2006); CIVES (2006); BEPA (2006) e Tabela 1 para a dinâmica da varicela. As condições iniciais foram tomadas de tal forma que represente o surgimento de indivíduos infecciosos numa população originalmente suscetível.

μ	$3,9138 \times 10^{-5}$	α	1,4	β	22995
γ_v	3650	γ_z	1216	ϕ	2,555
$S(0)$	0,99	$I_v(0)$	0,01	$R_v(0)$	0
$I_z(0)$	0	$R_z(0)$	0		

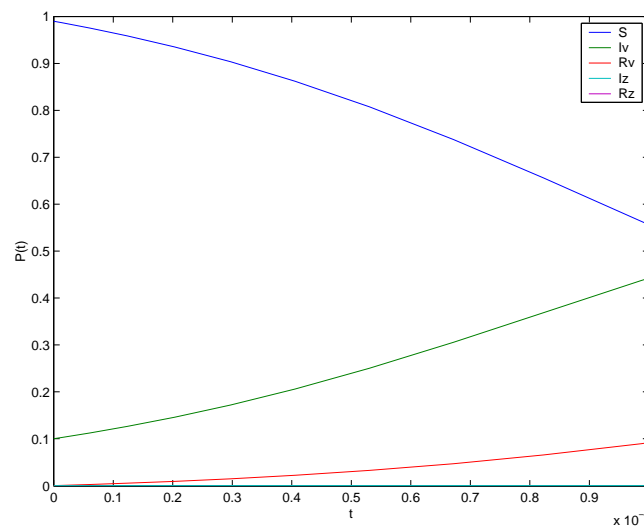


Figura 1: Estabelecimento da doença devido a infecciosos I_v (I_v -curva que inicia em 0.1) na população S (S -curva do alto da figura) e surgimento dos removidos da varicela R_v (R_v - curva que inicia em 0 e termina próximo de 0.1)

removidos, R_v . Devido a esta forte epidemia a sub-população de infecciosos, I_v , não tem como se manter pois não houve tempo da sub-população de suscetíveis se renovar, assim I_v diminui drasticamente.

A Figura 3 mostra o surgimento da população de infecciosos zóster, I_z . Finalmente, na Figura 4 vemos os surtos periódicos de varicela, des-

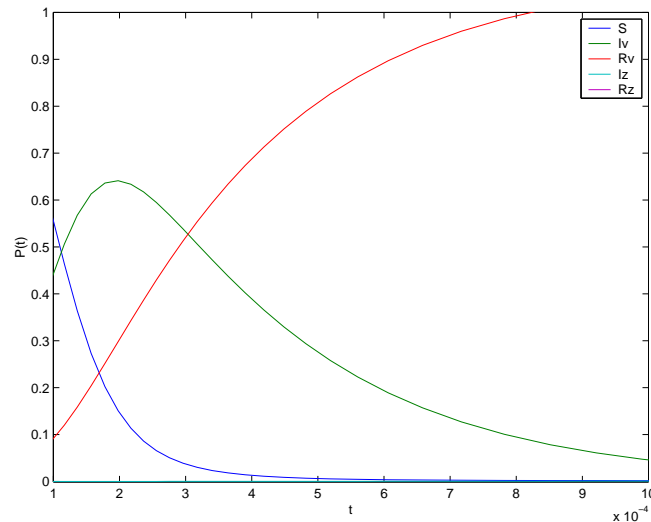


Figura 2: A varicela provoca uma epidemia transformando praticamente toda sub-população de suscetíveis, S (S -curva que inicia entre 0.5 e 0.6), na de removidos, R_v (R_v -curva que inicia em 0.1 e termina próximo de 1) nota-se um forte decréscimo de I_v (I_v -curva que inicia entre 0.4 e 0.5)

critas pelas oscilações da população de infecciosos por varicela, I_v , convergirem para um valor não nulo, como era de se esperar uma vez que P_1 é pelo menos sela. Estes pulsos da população de infecciosos é típico em sistemas que descrevem epidemias Yang (2001). Note que, com esta simulação temos o estabelecimento da doença, ou seja, ela sempre estará presente nesta população, não tão forte como no seu surgimento, mas todos os anos teremos surtos de varicela, até chegarmos a uma quantidade limiar, que pode ser calculada através da expressão do ponto P_1 .

Simulações sem o zóster

Destacamos agora que se desconsiderarmos o zóster, o sistema (3.2), se reduz ao modelo SIR acrescido das taxas de mortalidade e natalidade

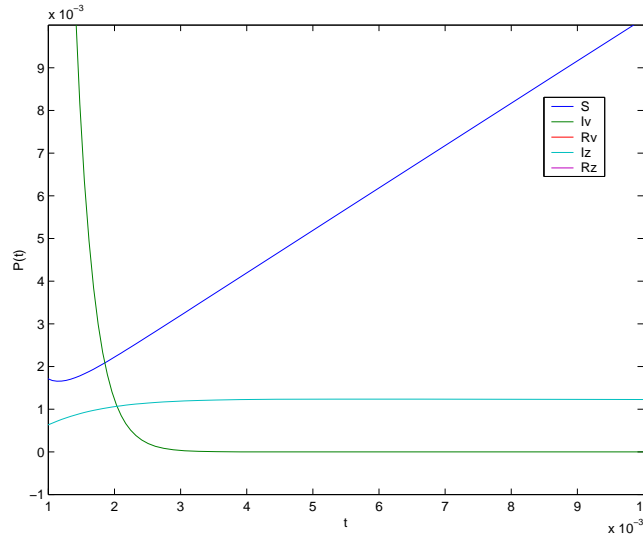


Figura 3: Após a queda da sub-população de I_v (I_v -curva que inicia no alto da figura e termina próximo de zero), e com o crescimento da sub-população de removidos, R_v (R_v -curva que nem aparece nesta figura), começa a surgir a sub-população de infecciosos zóster, I_z (I_z -curva que inicia entre 0 e 1 e termina entre 1 e 2). Percebemos também, devido à taxa de natalidade um aumento dos suscetíveis, S (S -curva que inicia entre 1 e 2 e termina no alto da figura)

(iguais, hipóteses do modelo), como segue:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = 1 - S - \beta SI_v \\ \frac{dI_v}{dt} = -I_v + \beta SI_v - \gamma_v I_v \\ \frac{dR_v}{dt} = -R_v + \gamma_v I_v \end{array} \right. \quad (5.4)$$

Para este novo sistema adimensional utilizando os mesmos valores para os parâmetros, Tabela 2, nas simulações, obtemos o seguinte quadro:

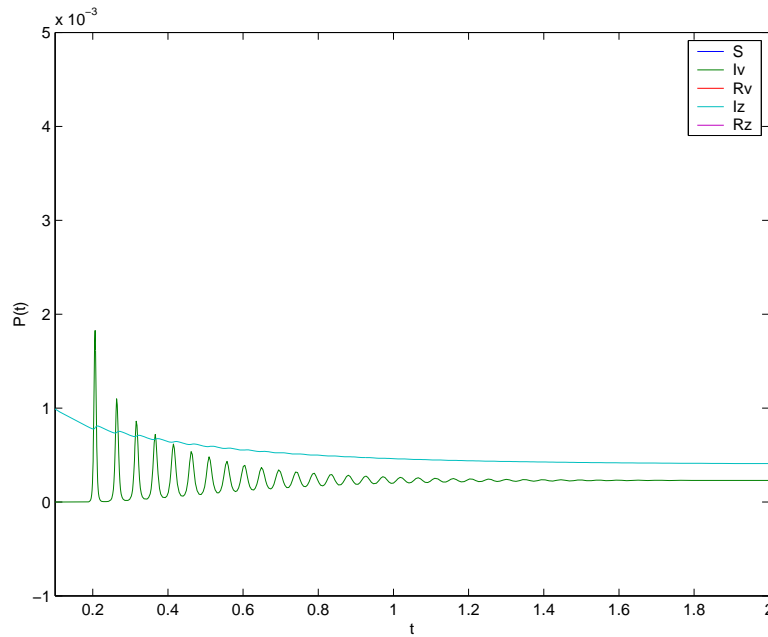


Figura 4: Surtos periódicos de varicela, descritas pelas oscilações da população de infecciosos por varicela, I_v (I_v -curva que oscila) e presença da sub-população de infecciosos zóster, I_z (I_z -curva que inicia em 1 e termina entre 0 e 1) responsável por causar tais surtos.

Nas Figuras 5 e 6 vemos que rapidamente a doença se espalha e consegue infectar praticamente toda a população, mas com o passar do tempo a renovação pela mortalidade e natalidade, a sub-população de suscetíveis cresce e chega a sua capacidade suporte, enquanto que a de infecciosos e removidos diminuem até a extinção, ou seja, depois que a doença se espalha causando a epidemia o vírus morre com a sub-população de removidos.

Observação: Na Figura 5 a curva dos suscetíveis, S (inicia em 1 e termina em 0), a curva dos removidos, R_v (inicia em 0 e termina em 1). Já na Figura 6 a curva dos suscetíveis, S (inicia entre 0.4 e 0.6 e termina em 1), a curva dos removidos, R_v (inicia entre 0.4 e 0.6 e termina em 0).

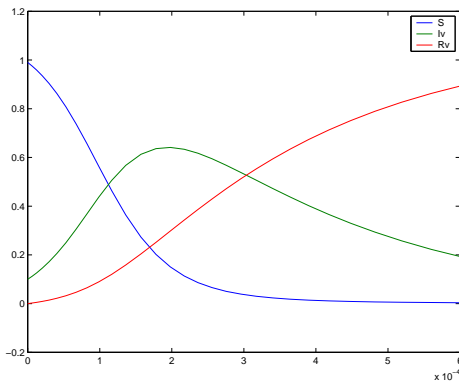


Figura 5: No início com o surgimento de infecciosos na população, originalmente suscetível, a sub-população de I_v cresce rapidamente seguida pela sub-população de removidos, R_v , enquanto que a suscetíveis, S , cai.

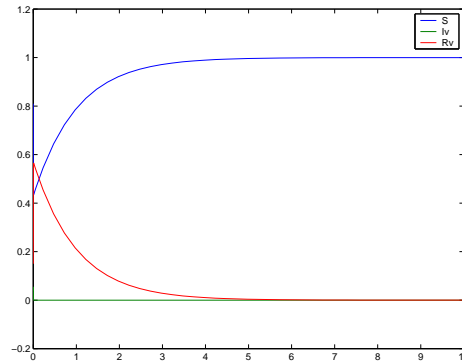


Figura 6: Após a epidemia provocada pelo surgimento de infecciosos na população, a sub-população de suscetíveis, S , se recupera chegando a sua capacidade máxima enquanto que a de infecciosos e removidos cai até a extinção, ou seja, a população fica livre da varicela.

6. Conclusões

Assim, através das simulações apresentadas na seção anterior, podemos concluir que com o surgimento de infecciosos na população rapidamente a doença se espalha e consegue infectar praticamente a todos, mas com o passar do tempo a renovação da mesma pela natalidade e mortalidade, faz com que a sub-população de suscetíveis cresça. Na ausência do herpes-zóster a população de suscetíveis cresce e chega a sua capacidade suporte, enquanto que a de infecciosos e removidos diminuem até a extinção junto com o vírus *varicela-zoster*, pois o homem é o seu único hospedeiro, e assim a população fica livre da varicela. Mas sabemos que isso não é real pois todos os anos ocorrem surtos de varicela, principalmente no inverno, em nosso país (BEPA, 2006). Por este motivo vemos que o modelo que propomos (sistema (3.2))

leva em consideração a existência do herpes-zóster, “cobreir”, é melhor no sentido de que garante a permanência da varicela na população. E segundo BEPA (2006) a varicela tem surtos mais intensos, grande número de doentes, aproximadamente a cada quatro anos o que é também previsto em nosso modelo, veja Figura 4

Pelas simulações temos que o *varicela-zoster* se extingue na ausência do herpes-zóster. Logo, para que haja um melhor controle sobre os surtos de varicela o ideal é que se diminua a ocorrência do herpes-zóster, mas para isso é necessário melhorar as condições de saúde da população, uma vez que ele aparece em pessoas que além de possuir o vírus, na forma latente, tenham uma baixa em sua imunidade, ou seja, pessoas com deficiência na alimentação e na qualidade de vida. Hoje em dia é comum jovens terem o herpes-zóster, devido ao ritmo da vida moderna. Assim devemos nos preocupar não só com os idosos mas reforçarmos a atenção nos jovens.

Esperamos que este trabalho alerte a todos que o lerem da importância de estudarmos mais a varicela e o seu risco para a população.

Referências

- Bassanezi, R. C. e Ferreira Jr, W. C. (1978). *Equações diferenciais com aplicações*. Ed. Harbra, S. Paulo.
- BEPA (última visita em 07/07/2006). Centro de vigilância epidemiológica - são paulo. *Boletim Epidemiológico Paulista*, página www.cve.saude.sp.gov.br.
- CDC (última visita em 07/07/2006). Department of health and human services. *Centers for Disease Control and Prevention*, página www.cdc.gov.
- CIVES (última visita em 07/07/2006). Centro de informação em saúde para viajantes. *UFRJ, CCS, Faculdade de Medicina*, página www.cives.ufrj.br.

Edelstein-Keshet, L. (1988). *Mathematical models in biology*. The Random House.

Monteiro, J. L. H. (1978). *Elementos de Álgebra*. L T C, Rio de Janeiro.

Yang, H. M. (2001). *Epidemiologia matemática: estudo dos efeitos da vacinação em doenças de transmissão direta*. Editora da Unicamp, Campinas-SP.

