

EMERGÊNCIA DE DOENÇAS INFECCIOSAS HUMANAS: PROCESSOS ECOLÓGICOS E ABORDAGENS PREDITIVAS

Ulisses E. C. Confalonieiri

Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas René Rachou, Av. Augusto de Lima, 1715, Barro Preto, Belo Horizonte, MG, Brasil, CEP: 30190-001
E-mail: uconfalonieri@gmail.com

RESUMO

Investigações sobre o aumento da emergência de doenças infecciosas humanas, nas últimas décadas, enfatizou a importância dos processos zoonóticos, principalmente aqueles que tem como hospedeiros reservatórios, espécies de vertebrados da fauna silvestre. Vários processos ecológicos contribuem para aumentar o risco de ocorrência de eventos de emergência de infecções a partir destas populações e, dentre estes, estão a perda da diversidade biológica e fenômenos ligados ao “transbordamento” de espécies, no âmbito de meta-comunidades. Algumas abordagens preditivas têm sido desenvolvidas para se apontar situações de maior risco de emergência de processos infecciosos. Destaca-se dentre estas, a da identificação de “pontos quentes”, baseada em informações biogeográficas, epidemiológicas, microbiológicas, demográficas e históricas.

Palavras-chave: Zoonoses; modelos conceituais; meta-comunidade; emergência de doenças.

ABSTRACT

EMERGENCE OF HUMAN INFECTIOUS DISEASES: ECOLOGICAL PROCESSES AND PREDICTIVE APPROACHES. Recent research on the increasing trend of human infections disease emergence has stressed the importance of zoonotic processes, especially those originating in wildlife. Several ecological mechanisms contribute to increased risk of diseases emergence from wildlife to humans. Among these we should emphasize the loss of biological diversity, through the mechanism of “dilution” as well as the “spillover” mechanism in the context of meta-community dynamics. Some predictive approaches have been developed to facilitate the identification of situations of high risk of disease emergence. The most important is the “Hotspots” approach, based on epidemiological, demographic, historical, microbiological and biogeographical information.

Keywords: Zoonosis; conceptual models; meta-community; disease emergence.

RESUMEN

EMERGENCIA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS HUMANAS: PROCESOS ECOLOGICOS Y ABORDAJES PREDICTIVOS. Recientes investigaciones sobre el aumento de las tendencias de enfermedades infecciosas en humanos enfatizan la importancia de los procesos zoonóticos, principalmente aquellos que tienen como hospedadores reservorios, especies de vertebrados de la fauna silvestre. Varios procesos ecológicos contribuyen a aumentar el riesgo de infecciones emergentes en humanos a partir de estas poblaciones. Entre ellos, se enfatiza la pérdida de diversidad biológica a través de mecanismos de dilución y de derrame (spillover) en el contexto de las meta-comunidades. Algunos abordajes predictivos han sido desarrollados para identificar situaciones de mayor riesgo de emergencia de procesos infecciosos. Dentro de estas se destacan, la identificación de “puntos calientes” (hotspots) basada en información biogeográfica, epidemiológica, microbiológica, demográfica e histórica.

Palabras clave: Zoonosis; modelos conceptuales; meta-comunidad; enfermedades emergentes.

INTRODUÇÃO

Nas últimas quatro décadas a sociedade global assistiu à intensificação da emergência de doenças infecciosas/parasitárias (DIP) humanas (Morens *et al.* 2004, Jones *et al.* 2008, Woolhouse & Gaunt 2009). Considera-se como doença infecciosa emergente (DIE) aquelas que “recentemente aumentaram de incidência ou distribuição geográfica, que mudaram para novas populações de hospedeiros, que foram recentemente descobertas ou que sejam causadas por patógenos de evolução recente” (Daszak *et al.* 2000). No caso de ocorrência de aumento significativo na incidência de processos infecciosos anteriormente controlados, em um determinado espaço geográfico – geralmente como resultado de falhas nos programas de saúde pública – considera-se como sendo a doença de caráter re-emergente. Uma característica importante nos recentes processos de emergência de DIP humanas é a origem animal (hospedeiros domésticos ou silvestres) da maioria deles – cerca de 75% dos casos (Cleaveland *et al.* 2001, Taylor *et al.* 2001). Estas doenças são, classificadas como “zoonoses”, definidas estas como processos infecciosos comumente intercambiáveis entre hospedeiros humanos e animais vertebrados. Jones *et al.* (2008) verificando uma base de dados de doenças humanas emergentes (335 episódios, de 1940 a 2004) constataram que 60,3% delas eram zoonoses (destas, 71,8% eram originárias de espécies de animais silvestres) e 20,9% eram causadas por cepas microbianas resistentes a drogas.

No Brasil, várias das doenças infecciosas que se constituem em importantes problemas de saúde pública são processos emergentes ou re-emergentes que ocorreram como fenômenos regionais ou como processos epidêmicos globais (pandêmicos), originados em outras partes do mundo. No primeiro caso podemos citar a síndrome da hantavirose pulmonar; a urbanização da leishmaniose visceral (calazar); a febre da dengue e a Doença de Chagas na Amazônia; no segundo caso temos o cólera e a gripe suína A (H1N1).

A crescente emergência de doenças infecciosas na população humana contribuiu para a revisão do conceito de “Transição Epidemiológica” que considera, como característica das sociedades em processo de desenvolvimento sócio-econômico e modernização, a gradativa substituição das doenças

infecciosas por aquelas de natureza crônico-degenerativo, como causas de morbidade mortalidade (Barret *et al.* 1998).

Neste trabalho é feita uma breve revisão sobre os modelos explicativos que elucidam os mecanismos envolvidos nas DIE humanas, no passado recente. A seguir são discutidos os principais processos ecológicos que ocorrem em populações e que podem atuar como facilitadores dos eventos de emergência infecciosa (EE). Finalmente são apresentadas algumas estratégias de modelagem que tem sido propostas visando a previsão dos EE. Não foram considerados, nesta revisão, processos típicos de ambientes antrópicos (ex. zonas urbanas) que tem resultado em EE. Como por, exemplo, aqueles associados à utilização de tecnologias médicas (ex. transplantes de órgãos) ou industriais (ex. ar condicionado; processamento de alimentos).

HISTÓRICO DOS ESTUDOS SOBRE EMERGÊNCIA DAS DOENÇAS

Os eventos de emergência de doenças infecciosas humanas, quer tomem a forma epidêmica ou não, tem acompanhado a história humana. Entretanto, foi apenas com a consolidação da microbiologia e da parasitologia e o surgimento da ecologia como disciplina científica, no início do século XX é que se originaram os primeiros estudos sistematizados sobre o aparecimento de novos processos infecciosos humanos. Destacam-se, entre estes, pelo pioneirismo e originalidade, o desenvolvimento da disciplina da “Epidemiologia Paisagística”, por Pavlovsky e seguidores na Rússia e outros países da Europa Central, nos anos de 1930 (Pavlovsky 1966, Galuzo 1975). A Epidemiologia Paisagística desenvolveu o conceito de “focos naturais” das doenças infecciosas, constituídos por ecossistemas onde patógenos circulam naturalmente entre hospedeiros silvestres e, eventualmente, vetores. A intromissão humana nestas áreas, impelida por atividades econômicas, criou oportunidades para a infecção de novas espécies hospedeiras e para a dispersão de patógenos antes restritos a estes espaços naturais. Relatos isolados, da mesma época (Nicolle 1930, Swynnerton 1936,) ou até anteriores (Brumpt & Pedroso 1913, Swynnerton 1923), sem uma elaboração conceitual como a da escola da Epidemiologia Paisagística, também observaram os efeitos epidemiológicos da

intromissão da população humana no meio natural, até então inexplorado, como causa de “novas” infecções humanas.

Nos últimos vinte anos apareceram os primeiros trabalhos visando sintetizar os conhecimentos sobre os fatores que influenciam a emergência de infecções humanas, na sociedade atual. A principal iniciativa foi do Instituto de Medicina, da Academia Nacional de Ciências dos EUA que, em uma série de publicações, elencou os fatores de ordem sócio-ambiental e médico-biológicos que influenciam os eventos de emergência (Lederberg *et al.* 1992, Burroughs *et al.* 2002, Smolenski *et al.* 2003, Knobler *et al.* 2006). Dentre estes devem ser destacados os fatores de natureza social (viagens internacionais; pobreza; guerra; mudanças no comportamento humano; mudanças demográficas), médico-sanitárias (doenças imuno-depressoras; tecnologias médicas invasivas; falhas em programas de saúde pública); ambientais (desmatamento; mudança climática) e biológicas (mudanças genéticas e adaptação microbiana).

Na vasta literatura recente que discute emergência de doenças, tem sido enfatizados aspectos sócio-econômicos e ambientais (Daszak *et al.* 2000, Morse 2004, Weiss & McMichael 2004, Gibbs 2005, Confalonieri *et al.* 2006, Barnett & Walker 2008, Jones *et al.* 2008, Clements & Pfeiffer 2009); o papel da fauna silvestre e da perda de diversidade biológica (Daszak *et al.* 2000, Ostfeld & Keesing 2000, Wolfe *et al.* 2000, Dobson & Foufopoulos 2001, Bengis *et al.* 2004, Wolfe *et al.* 2005, Hui 2006, Keesing *et al.* 2006, Mills 2006, Wolfe *et al.* 2007, Pongsiri *et al.* 2009) bem como as transformações genéticas de patógenos e vetores (Boots *et al.* 2004, Brault *et al.*

2004, Webster & Hulse 2004, Sanders 2006, Yates *et al.* 2006, Kilpatrick *et al.* 2007, Storfer *et al.* 2007, Parrish *et al.* 2008, Domingo 2010).

Na próxima seção são apresentados brevemente alguns modelos conceituais visando uma compreensão abrangente do processo de emergência de doenças infecciosas humanas, em várias dimensões.

MODELOS CONCEITUAIS PARA A EMERGÊNCIA DAS DOENÇAS INFECCIOSAS

A emergência das doenças infecciosas humanas envolve diferentes contextos, mecanismos e processos de diferentes naturezas já que os eventos podem ocorrer em ambientes construídos pelo homem (indústrias; hospitais, etc), em ambientes naturais transformados (ex. agroecossistemas) ou, ainda, a partir do contato direto com a fauna silvestre, em seu ambiente natural. Assim sendo, estes modelos conceituais dificilmente serão abrangentes o suficiente para explicar a complexidade e a diversidade destas situações. Os que serão brevemente discutidos a seguir se destacam pelo seu caráter atual e didático, bem como pelo foco nas zoonoses.

Daszak *et al.* (2000) apresentaram um modelo sob a forma de um “continuum” ecológico entre hospedeiros e patógenos, com ênfase nas zoonoses. O modelo sustenta que a maioria das DIE existem no âmbito de um processo contínuo composto por um conjunto de interfaces bi-direcionadas entre grupos de hospedeiros de três categorias: humanos, animais domésticos e animais silvestres, conforme ilustrado na Figura 1.

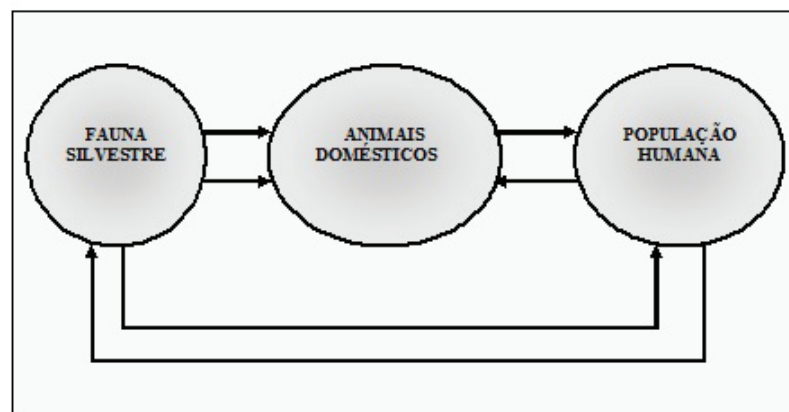


Figura 1. Interligações entre sistemas infecciosos de hospedeiros humanos, silvestres e domésticos.

Figure 1. Linkages between the cycles of infection among human host populations and those of wild and domestic animals.

Enfatizam estes autores que os determinantes da emergência de diferentes naturezas atuam, de forma diferenciada, sobre cada um destes grupos de hospedeiros. Como exemplo temos a perda de espécies silvestres, determinando o “Efeito de Diluição” (maior carga de infecção nas espécies remanescentes); os efeitos da manipulação biomédica, sobre a população humana e as tecnologias de intensificação da produção, em animais domésticos.

Confalonieri *et al.* (2006) propuseram um modelo que enfatizou a vulnerabilidade dos países em desenvolvimento, nos trópicos, aos eventos de emergência de infecções. Como fatores determinantes estavam uma maior exposição da população humana a uma fauna diversificada, tanto de patógenos como de vetores e reservatórios. A estes fatores se somam a ineficácia relativa de programas de vigilância e controle de vetores e de doenças infecciosas em geral.

Patz & Confalonieri (2004) sistematizaram, no âmbito do processo da “Avaliação Ecológica do Milênio” os conhecimentos sobre os mecanismos ecológicos reguladores da intensificação e expansão de processos infecciosos. A ênfase foi dada à degradação dos chamados “Serviços dos Ecossistemas”, ou seja aos benefícios que estes proporcionam à sociedade humana. A depleção de espécies animais; o desmatamento e a invasão de nichos silvestres por hospedeiros humanos foram os principais mecanismos apontados.

Smolenski *et al.* (2003) propuseram o que chamaram de “Modelo de Convergência”, para a emergência das doenças infecciosas. Este modelo foi construído com base na interseção de diferentes fatores, que modulam a interface entre hospedeiros humanos e agentes microbianos, a saber: a) fatores físicos do ambiente; b) fatores genéticos e biológicos; c) fatores ecológicos e, e) fatores sociais (Figura 2).

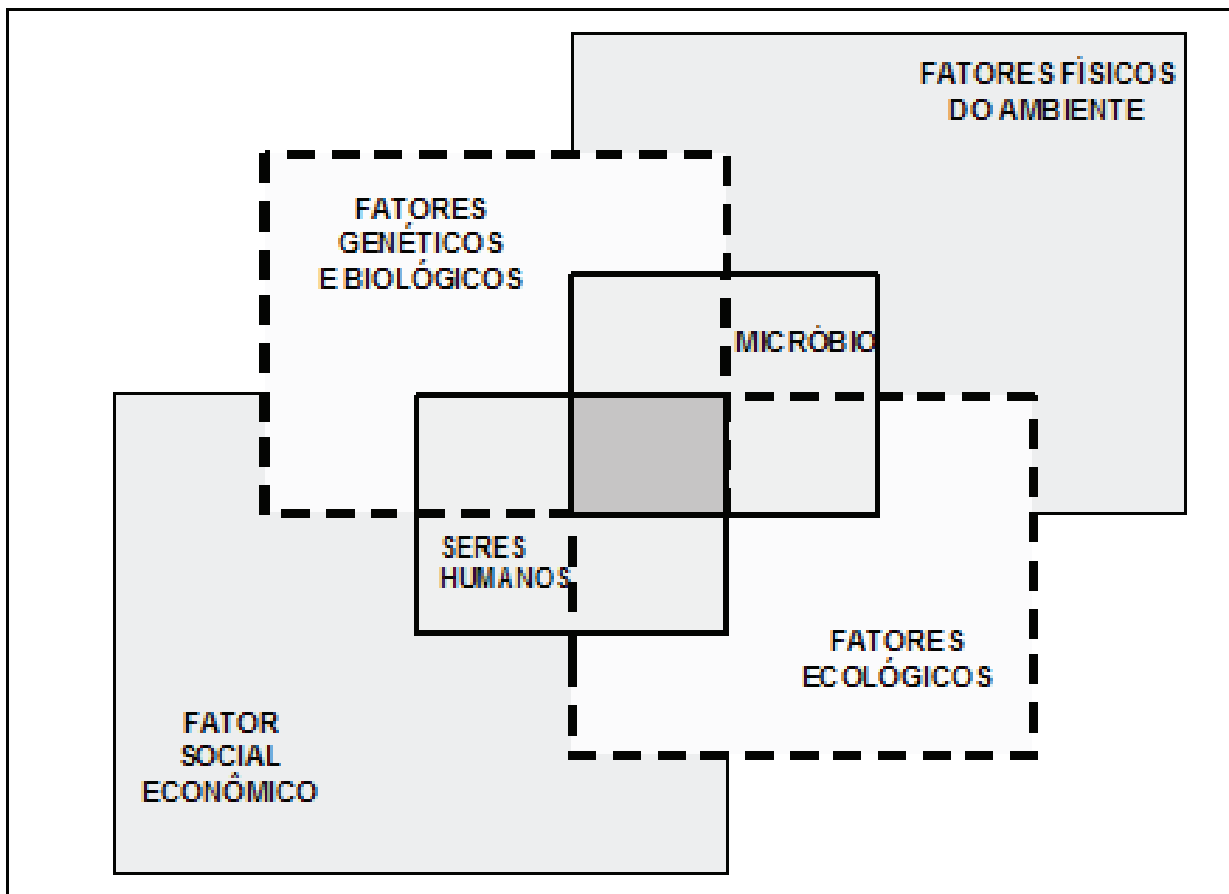


Figura 2. Modelo de Convergência para a Emergência das Doenças Infecciosas.

Figure 2. Convergence model for the emergence of infectious diseases.

Wilcox & Gluber (2005) elaboraram um arcabouço conceitual abrangente no qual uma sucessão de processos, tendo como determinantes primários a demografia, a tecnologia e a organização sócio-cultural, por meio de transformações ambientais (ex. alterações de habitats, etc.) impactariam a dinâmica ecológica e evolutiva das espécies envolvidas nos ciclos de infecção. Em última instância o EE se daria pela inclusão de uma nova espécie hospedeira no espectro de infecções do patógeno (“*Host Transfer*”) e pela “amplificação” do processo infeccioso na população dos novos hospedeiros.

Perkins *et al.* (2005) descreveram o processo de emergência de zoonoses com cinco etapas, sendo a primeira delas o que denominou de “exposição inter-específica”. Esta primeira etapa aconteceria principalmente por mudanças nas condições ecológicas e a etapa subsequente dependeria de interações com a fisiologia e imunidade do hospedeiro recém infectado.

Mais recentemente, Woolhouse & Gaunt (2009) adaptaram o modelo da “pirâmide de patógenos” (Wolfe *et al.* 2007) para a compreensão do processo de emergência das doenças transmissíveis. Este se resumiria a quatro etapas, a saber: 1) Exposição; 2) Infecção; 3) Transmissão e 4) Difusão epidêmica. Resumidamente, o processo envolveria, inicialmente, o contato humano com o patógeno devido a uma sobreposição dos habitats de ambos, (“oportunidade ecológica”), seguido do processo infeccioso propriamente dito, envolvendo a invasão de hospedeiro em função das características fisiológicas de ambos,

patógeno e organismo humano (susceptibilidade, neste último). No estágio seguinte (Transmissão) o agente infeccioso se torna capaz de infectar novos hospedeiros humanos e, a última fase na “pirâmide”, seria a produção de uma epidemia, como resultado da transmissão inter-humana.

Como uma síntese destas abordagens propomos o modelo conceitual simplificado, ilustrado abaixo, que se restringe aos processos biológicos e ecológicos relevantes, ou seja, sem a inclusão de “*drivers*” de ordem social econômica e tecnológica. Da mesma forma serão considerados apenas, como modelos de estudo, os EE que surgem a partir de populações de animais (especialmente os silvestres) e, cuja nova infecção humana significa a ampliação do espectro de hospedeiros infectados pelo patógeno específico. Esta situação foi escolhida por ser a mais complexa sob o ponto de vista ecológico, e de difícil previsão, além de ser, atualmente, a mais freqüente.

A partir de uma população animal naturalmente infectada por um determinado patógeno ocorre a passagem deste agente infectante para uma espécie de hospedeiro anteriormente não afetada por este processo infeccioso (no nosso exemplo, a espécie humana). Este processo, na literatura inglesa, tem sido referido como “*Host Transfer*”, “*Host switching*” ou “*Spillover*”; neste trabalho adotamos este último termo, em português: “Transbordamento”. Este é um fenômeno crítico nos eventos de emergência, quando a “oportunidade ecológica” concorre para a ampliação de espectro de hospedeiros de um determinado agente infeccioso. O desdobramento do

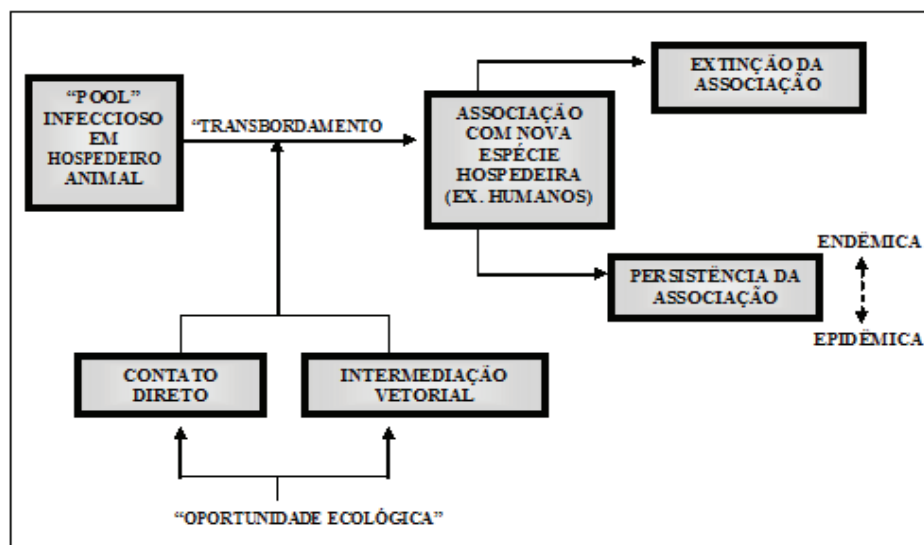


Figura 3. Modelo conceitual para a emergência de infecções humanas de caráter zoonótico.

Figure 3. Conceptual model for the emergence of human infections of zoonotic origin.

evento de “transbordamento”, ou seja, a persistência ou não da associação (infecção), quer em caráter endêmico ou epidêmico, dependerá da facilidade para a transmissão inter-humana do patógeno emergente, em grande parte determinada pelas características genéticas e fisiológicas de ambos, o patógeno emergente e o novo hospedeiro.

Na seção seguinte será discutida de forma mais aprofundada a ecologia do processo de “transbordamento”, mecanismo freqüente na emergência de novas infecções humanas em contraste com a mera expansão geográfica ou intensificação da transmissão de patógenos humanos já estabelecidos.

EMERGÊNCIA DE INFECCÕES E META-COMUNIDADES

Foi visto que o fenômeno crítico para a emergência das zoonoses é o “Transbordamento”, no qual um determinado patógeno passa de uma espécie hospedeira (doadora ou reservatório) a uma outra receptora, na qual a infecção não ocorria. Admite-se que alguns fatores são necessários para que isto ocorra, principalmente os seguintes (Power & Mitchell 2004):

- a) O patógeno deve ser uma espécie “generalista”, ou seja, tenha um espectro amplo de hospedeiros na natureza, o que demonstra uma capacidade fisiológica intrínseca de ocupar novos nichos parasitários.
- b) Altas prevalências da infecção na espécie doadora, para facilitar o processo de transmissão a uma população simpátrica de hospedeiros receptores.
- c) Persistência de contato entre indivíduos das populações doadora e receptora, determinado por uma “oportunidade ecológica” (quebra de barreiras; dispersão; translocação, etc.).

Em ecologia de comunidades utiliza-se o termo “*Spillover*” para designar “os movimentos de organismos e recursos através de limites entre habitats” (Holt *et al.* 2005). Trata-se de um fenômeno comum na dinâmica de meta-comunidades, entendidas estas como “um conjunto de comunidades locais que estão ligadas pela dispersão de múltiplas espécies que interagem potencialmente” (Holyoak *et al.* 2005). As meta-comunidades são, portanto, um conjunto regional de comunidades que intercambiam colonizadores de múltiplas espécies. Por outro lado, colonização é o mecanismo de dinâmica espacial no

qual as populações se estabelecem em locais onde previamente não existiam (Holyoak *et al.* 2005). Reconhece-se a ocorrência da colonização entre “comunidades abertas”, ou seja, aquelas sujeitas aos processos de emigração e imigração. Admite-se que os limites entre comunidades são permeáveis a ponto de permitir o movimento de organismos entre as mesmas; no caso de patógenos isto significa a ocorrência de novas infecções, em hospedeiros da mesma espécie ou de espécie diferente.

O fenômeno do “*spillover*” seria comum em paisagens fragmentadas por ação antrópica e seus efeitos particularmente intensos quando se justapõem ecossistemas com grandes diferenças.

Power & Mitchell (2004) definiram o transbordamento de patógenos como “...a determinação da dinâmica de uma doença infecciosa em uma população de hospedeiros (independente da forma de transmissão), a partir de uma outra população hospedeira, como resultado de uma grande abundância do patógeno nesta última”. Devemos enfatizar a troca de agentes microbianos entre espécies diferentes de hospedeiros.

Reperant (2009) aplicou a teoria da “Biogeografia de Ilhas” (Mac Arthur & Wilson 1967) na compreensão do processo de emergência de patógenos, especialmente aqueles de origem zoonótica. Considerou, de forma análoga, os hospedeiros como equivalentes às “Ilhas” da referida teoria. Afirma que os determinantes, já identificados, da emergência das DIP, correspondem a mudanças em um ou mais dos seguintes tipos de interação: a) entre as espécies hospedeiras (doadores e receptores); b) no âmbito da população doadora e c) no âmbito da população receptora.

Hess *et al.* (2001) admitiu que os hospedeiros sejam analogamente considerados equivalentes ao que as “manchas” ou “fragmentos” de habitats (“*Habitat patches*”) representam para as espécies não parasitárias. Outros autores sugeriram que, em última instância, a teoria epidemiológica se preocuparia com as mesmas questões da teoria das meta-populações, definidas estas como “um conjunto de populações distribuídas por diferentes fragmentos de habitats, conectados por dispersão (Nee 1994, May & Nowark 1994,). Então, sob a perspectiva do patógeno, um hospedeiro susceptível é um habitat vazio. A transmissão do patógeno equivale

ao processo de dispersão, nas espécies de vida livre e o estabelecimento da infecção, no hospedeiro, é análogo ao processo de colonização, que ocorre nas espécies não parasitárias.

No diagrama apresentado a seguir (Figura 4) indicamos, visualmente, a relação possível entre a estrutura espacial de uma meta-comunidade e o

processo de emergência de infecções, através do transbordamento de patógenos. Admitimos que, na prática, para que ocorra a emergência de zoonoses, interagem várias espécies hospedeiras e que o conceito de meta-comunidades se adequa mais ao estudo do transbordamento do que o de meta-população.

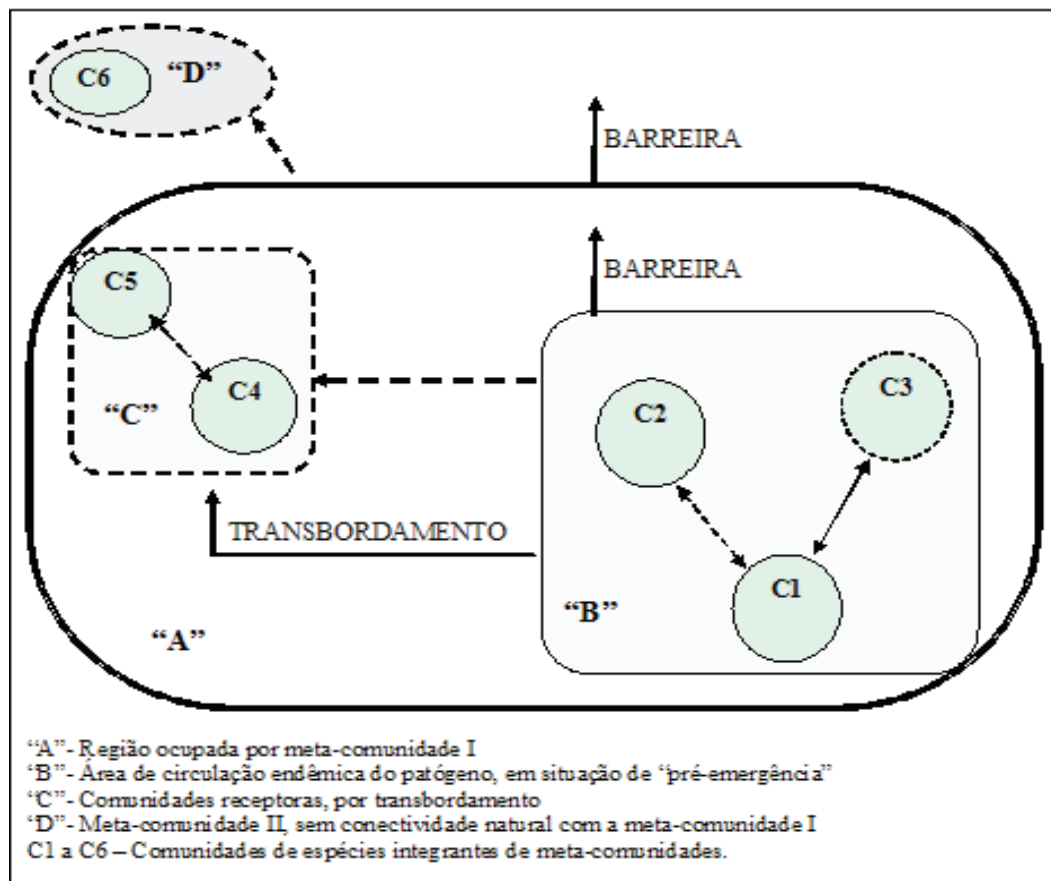


Figura 4. Representação esquemática do processo de “Transbordamento” em meta-comunidades de hospedeiros.

Figure 4. Diagram representing the “Spillover” process in host metacommunities.

O diagrama mostra uma região ocupada por uma meta-comunidade “A”, com suas comunidades componentes (C1 a C5), e a área “B” foi considerada como a de circulação endêmica do patógeno, entre diferentes comunidades, cada uma contendo várias espécies hospedeiras. O patógeno circula frequentemente entre C1 e C2, que contém os hospedeiros de manutenção, garantindo o caráter endêmico do processo, no território correspondente. A comunidade “C3” participa de forma menos intensa do processo endêmico (seta pontilhada) por conter apenas espécies hospedeiras consideradas “secundárias”, incapazes de amplificar o processo infeccioso. Da

área endêmica pode haver o transbordamento do patógeno, em função de uma quebra de barreira, para uma comunidade (C4) contendo espécies não anteriormente infectadas (novos hospedeiros). A seta pontilhada entre C4 e C5 indica o caráter bi-direcional do processo infeccioso, ou seja, a sua amplificação em comunidades que contém o novo hospedeiro, pré-requisito para o processo epidêmico. Notamos que as comunidades de C1 a C5 pertencem à mesma meta-população, ou seja, as espécies que contém interagem de forma real ou potencialmente. A passagem da espécie infectante para C4 e, a seguir para C5, se deu pela remoção (temporária ou permanente) de

barreiras entre habitats (“*patches*”), facilitando o evento de emergência zoonótica.

A situação designada por “D” representa uma outra meta-comunidade para qual o patógeno normalmente não se dispersaria, pela falta de conectividade entre as duas meta-populações. Entretanto, para “D” pode se dar a expansão do processo infeccioso devido à translocação de hospedeiros ou vetores infectados, em geral pela ação humana (ex. transporte intercontinental).

MODELOS PREDITIVOS DE EMERGÊNCIA

Uma vez conhecido o principal mecanismo de emergência de infecções humanas nas décadas recentes – o transbordamento de patógenos a partir de espécies animais reservatórios da infecção – a seguinte questão se coloca: o que pode ser feito para se prever e prevenir a ocorrência deste processo? Esta é uma pergunta que tem sido colocada desde os primeiros estudos sistemáticos sobre o surgimento de novas infecções na população humana. Wilson (1994) se baseou na hipótese de que propriedades comuns às doenças emergentes serviriam para uma previsão de emergência de patógenos, em circunstâncias similares. Argumentou que características tanto do agente infectante como dos ciclos de transmissão, como a especificidade de hospedeiros e a imunogenicidade, dariam indicações importantes para abordagens analíticas.

Um painel convocado pela Organização Mundial da Saúde, a Organização das Nações Unidas para a Agricultura e Alimentação e a Organização Mundial para a Saúde Animal (OIE), concluiu que “... prever quais doenças zoonóticas poderão emergir no futuro é extremamente difícil devido à natureza multifatorial, e em constante evolução, dos fatores de risco envolvidos” (WHO/FAO/OIE 2004).

Plowright *et al.* (2008) usaram modelos matemáticos e simulações em computadores para explorar a hipótese de que a dinâmica das meta-populações dos reservatórios silvestres do vírus Hendra (morcegos), na Austrália, explicaria os padrões temporais e espaciais da emergência da virose, bem como os padrões de soroprevalência em quatro espécies de reservatórios. Concluíram que, sob certas circunstâncias, na medida em que a população de reservatórios se torna mais fragmentada, a

dinâmica da meta-população dos hospedeiros reservatórios conduz a importantes surtos locais da virose e, por conseguinte, a uma maior probabilidade de transbordamento do vírus para outras espécies.

Wolfé *et al.* (2005) afirmam que a previsão dos EE é difícil embora seja um desafio importante para a pesquisa biomédica. Reconhecem que a previsão da emergência global de patógenos depende do conhecimento dos determinantes em todas as etapas do processo de emergência, desde o transbordamento até a amplificação da infecção pelo hospedeiro humano, evento que não ocorreria após a maior parte dos episódios de transbordamento. Reconhecem que os principais patógenos candidatos a emergência são os vírus tipo RNA, por atenderem aos requisitos de facilidade de mutação e recombinação gênica e por serem capazes de provocar epizootias, epidemias e pandemias.

Jones *et al.* (2008) coletaram vasta informação sobre as DIE visando subsidiar a identificação global de áreas/regiões de maior probabilidade de emergência, como parte de abordagens preditivas do surgimento de novas infecções na população humana. Após compararem as localidades de 335 EE com variáveis sócio-econômicas, ambientais e ecológicas concluíram que a densidade da população humana era um fator de predição significativo e independente, para os EE de qualquer natureza (zoonótico; não zoonótico, etc). Enquanto as atividades sócio-econômicas estavam mais associadas à emergência de patógenos resistentes a drogas (hemisfério norte), o preditor mais significativo para as DIE zoonóticas de origem na fauna silvestre, era a riqueza de espécies de vertebrados silvestres em baixas latitudes (trópicos).

Daszak (2009) afirma que, para o desenvolvimento de uma estratégia válida para se prever qual será a próxima zoonose a emergir, seria necessária uma fusão das disciplinas da ecologia, evolução, virologia e microbiologia. Reconhece que um dos maiores obstáculos para a previsão dos EE é o pouco conhecimento da diversidade microbiana global, especialmente do chamado “pool zoonótico” (infecções presentes naturalmente em vertebrados silvestres). Propõe o desenvolvimento de abordagens preditivas baseada na identificação de “área quentes” (ou “*Hotspots*”), reconhecidas segundo os seguintes critérios: a) alta diversidade biológica (microbiana; vertebrados silvestres); b) alta densidade populacional

humana; c) extensas modificações antropogênicas do meio ambiente e, e) ocorrência histórica de novos processos infecciosos na população humana. Conclui que a maior probabilidade de emergência de novas infecções é nos países tropicais, pela alta densidade da população humana e pela grande diversidade de vírus e de vertebrados silvestres.

Russel *et al.* (2003) lembram que a literatura de modelagem é extensa no que diz respeito a padrões “ex post facto” de disseminação de doenças infecciosas mas poucos modelos são capazes de fazer previsões “a priori” de emergência e disseminação de patógenos em novas regiões.

Na realidade, alguns estudos recentes aplicaram diferentes técnicas de modelagem visando se aquilatar a probabilidade de re-emergência ou emergência de processos infecciosos oriundos de outras regiões geográficas. Assim é que Linard e colaboradores (2009a, 2008b) desenvolveram um modelo espacialmente explícito, tipo simulação dinâmica multi-agente, para se avaliar o risco de re-emergência da malária no sul da França. Utilizando dados da distribuição de vetores e da população humana, assim como informações sobre uso e cobertura da terra, concluíram que o risco era baixo.

Um outro estudo similar foi o de Stevens *et al.* (2009) que mapearam a probabilidade de introdução e difusão do recém surgido vírus H5N1 da influenza aviária, em países Africanos, utilizando a Modelagem de Decisão por Multicritério. O estudo apontou várias áreas de maior probabilidade de ocorrência da infecção, com base em conhecimentos das inter-relações entre os determinantes do processo infeccioso sem, no entanto, se construir estimativas de risco absoluto.

Lembremos que estes são esforços analíticos direcionados a se avaliar o risco de introdução de infecções já conhecidas, ou em processo de amplificação, após a emergência, em áreas onde ainda não ocorrem; não sendo desenhadas para se prever o risco de transbordamento de infecções a partir de reservatórios animais.

No estado atual de conhecimento o que as abordagens preditivas são capazes de apontar são regiões geográficas com maior probabilidade de ocorrência de novas infecções (ex. países tropicais); a origem dos prováveis doadores (ex. vertebrados

silvestres) e a natureza biológica dos patógenos emergentes (ex. vírus RNA).

Com isto, organizações, programas e países teriam um subsídio para a orientação de estratégias de monitoramento e vigilância epidemiológica, visando uma preparação para respostas aos eventos de emergência.

CONCLUSÕES

A análise das tendências de emergência de infecções humanas, feitas por diferentes autores, apontam para uma importância crescente daqueles de origem na fauna silvestre, especialmente a das regiões tropicais. Portanto, o mecanismo ecológico de grande importância, em populações naturais é o “transbordamento”, no qual um patógeno passa a infectar uma nova espécie de hospedeiro (no caso, a espécie humana).

A melhor forma de se abordar conceitualmente os eventos de “transbordamento” é a aplicação da teoria das meta-comunidades, que pode proporcionar um instrumento relevante para a compreensão de como a influência antrópica em populações naturais pode facilitar os EE.

Embora existam abordagens de diferentes tipos para estimar a probabilidade de introdução em novas áreas, de agentes de doenças re-emergentes, ou patógenos recém surgidos, não há, atualmente, nem um conhecimento empírico global (ex. diversidade microbiana) nem modelos capazes de estimar a probabilidade de ocorrência de transbordamento. Um passo nesta direção, entretanto, é dado pela abordagem das “áreas quentes” (“Hotspots”) que se baseia em informações sócio-econômicas, epidemiológicas, ecológicas, geográficas e biológicas.

REFERÊNCIAS

- BARNETT, E. & WALKES, P. 2008. Role of immigrants and migrants in emerging infectious disease. *Medical Clinics of North America*, 92(6): 1147-1458.
- BARRET, R.; KUZAWA, C.W.; MCDADE, T & ARMELAGOS, G.J. 1998. Emerging and re-emerging infectious diseases: The third Epidemiologic Transition. *Annual Review Anthropology*, 27: 247-271.

- BENGIS, R.G.; LEIGHTON, F.A.; FISHER, J.R.; ARTOIS, M.; MÖRNER, T. & TATE, C.M. 2004. The role of wildlife in emerging and re-emerging zoonoses. *Revue Scientifique et Technique*, 23(2): 497-511.
- BOOTS, M.; HUDSON, P.J. & SASSAKI, A. 2004. Large shifts in pathogen virulence relate to host population structure. *Science*, 303(5659): 842-844.
- BURROUGHS, T.; KNOBLER, S. & LEDERBERG, J. (eds). 2002. *The emergence of zoonotic diseases. Understanding the impact on animal and Human Health*. IOM. National Academy Press, Washington, D.C. 123p.
- BRAULT, A.C.; POWERS, A.M.; ORTIZ, D.; FRANCO, J.G.E.; LOPEZ R.N. & WEAVER S.C. 2004. Venezuelan equine encephalitis emergence: Enhanced vector infection from a single amino acid substitution in the envelope glycoprotein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(31): 11344-11349.
- BRUMPT, E. & PEDROSO, A. 1913. Investigação epidemiológica sobre a leishmaniose americana das florestas no Estado de São Paulo (Brasil). *Anais Paulistas de Medicina e Cirurgia*, 1: 97-136.
- CLEAVELAND, S.; LAURENSEN, M.K. & TAYLOR, L.H. 2001. Diseases of humans and their domestic mammals: pathogen characteristics, host range and the risk of emergence. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*, 356(1411): 991-999.
- CLEMENTS, A.C.A. & PFEIFFER, D.U. 2009. Emerging viral zoonoses: Frameworks for spatial and spatiotemporal risk assessment and resource planning. *Veterinary Research*, 182: 21-30.
- CONFALONIERI, U.E.C.; WILSON, M.E. & NAJAR, A.L. 2006. Social and Environmental Vulnerability to Emerging Infectious Diseases. In: Crutzen, P. (org.). *Interactions Between Global Change and Human Health*. Roma: Pontifical Academy of Sciences, Scripta Varia, 106: 195-212.
- DASZAK, P.; CUNNINGHAM, A.A. & HYATT, A.D. 2000. Emerging infectious disease of wildlife Threats to biodiversity and human health. *Science*, 287(5452): 443-449.
- DASZAK, P. 2009. Can we predict future trend in disease emergence? Pp. 252-266. In: D.A. Relman, M.A. Hamburg, E.R. Choffnes & A. Mack (eds.). *Microbial evolution and co-adaptation: A tribute to the life and scientific legacies of Joshua Lederberg*. National Academies Press, Washington, D.C. 332p.
- DOBSON, A. & FOUFOPOULOS, J. 2001. Emerging Infectious pathogens of wildlife. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*, 256(1411): 1001-1012.
- DOMINGO, E. 2010. Mechanisms of viral emergence. *Veterinary Research*, 41(6) 41-38.
- GALUZO, I.G., 1975. Landscape epidemiology (Epizootiology). *Advances in Veterinary Science & Comparative Medicine*, 19: 73-96.
- GIBBS, E.P.J. 2005. Emerging zoonotic epidemics in the interconnected global community. *Veterinary Record*, 157(22): 673-679.
- HESS, G.R.; RANDOLPH, S.E.; ARNEBERG, P. FURLANELLO, C.; HARWOOD, J.; ROBERTS, M. & SWINTON, J. 2003. Spatial aspects of disease dynamics. Pp. 102-118. In: P.J. Hudson, A. Rizzoli, B.T. Grenfell, H. Heesterbeek & A.P. Dobson (eds.). *The ecology of wildlife disease*. Oxford University Press, New York, NY. 218p.
- HOLYOAK, M.; LEIBOLD, M. & HOLT, R.D. (eds) 2005. *Metacommunities. Spatial dynamics and ecological communities*. University of Chicago Press, Chicago, IL. 520 p.
- HOLT, R.D.; HOLYOAK, M.; LEIBOLD, M.A. 2005. Future directions in metacommunity ecology. Pp. 465-489. In: M. Holyak, R.D. Holt & M.A. Leibold (eds.) *Metacommunities*. Chicago University Press, Chicago, Illinois. 172p.
- HUI, E.K. 2006. Reasons for the increase in emerging and re-emerging viral infectious diseases. *Microbial Infections*, 8: 905-916.
- JONES, K.E.; PATEL, N.G.; LEVY, M.A.; STOREYGARD A.; BALK D.; GITTLEMAN, J.L. & DASZAK, P. 2008. Global Trends in Emerging infectious diseases. *Nature*, 451(7181): 990-993.
- KEESING, F.R.; HOLT, R.D. & OSTFELD, R.S. 2006. Effects os species diversity on disease risk. *Ecology Letters*, 9: 485-498.
- KILPATRICK, A.M.; KRAMER, L.D.; JONES, M.J.; MARRA P.P.; DASZAK, P. & FONSECA D.M. 2007. Genetic influences on mosquito feeding behaviour and the emergence of zoonotic pathogens. *Annals Journal Tropical Medicine and Hygiene*, 77(4): 667-671.
- KNOBLER, S.; MAHMOUD, A.; LEMON, S. & PRAY, L. (eds.) 2006. *The impact of globalization on infectious disease emergence and control*. Institute of Medicine, National Academy Press, Washington, D.C. 247p.

- LEDERBERG, J.; SLOPE, R.E. & OCKS, S.C. (eds.) 1992. *Emerging Infections: Microbial threats to health in the United States*. National Academy Press, Washington, D.C. 312p.
- LINARD, C.; POÇON, N.; FONTENILLE, D. & LAMBIN, E.F. 2008. A multi-agent simulation to assess the risk of malaria reemergence in Southern France. *Ecological Modelling*, 220: 160-174.
- LINARD, C.; POÇON, N.; FONTENILLE, D. & LAMBIN, E.F. 2009. Risk of malaria re-emergence in southern France: Testing scenarios with a multiagent simulation model. *Ecohealth*, 6: 135-147.
- MAC ARTHUR, R.H. & WILSON, E.O. 1967. *The theory of Island Biogeography*. Princeton University Press, Princeton, New Jersey. 224p.
- MAY, R.M. & NOWAK, M.A. 1994. Superinfection, metapopulation dynamics and the evolution of diversity. *Journal of Theoretical Biology*, 170: 95-114.
- MILLS, J.N. 2006. Biodiversity loss and emerging infectious disease: An example from the rodent-borne hemorrhagic Fevers. *Biodiversity*, 7(1): 9-17.
- MORENS, D.M.; FOLKERS, G.K. & FAUCI, A.S. 2004. The challenge of emerging and re-emerging infectious disease. *Nature*, 430 (6996): 242-249.
- MORSE, S. 2004. Factors and determinants of disease emergence. *Scientific and Technology Review*, 23(2): 443-451.
- NEE, S. 1994. How populations persist. *Nature*, 367: 123-124.
- NICOLLE, C. 1930. *Naissance vie e mort des maladies infectieuses*. Felix Alcan, Paris. 218p.
- OSTFELD, R.S. & KEESING, F. 2000. The function of biodiversity in the ecology of vector-borne zoonotic diseases. *Canadian Journal of Zoology*, 78: 2061-2078.
- PATZ, J. & CONFALONIERI, U.E.C. 2005. Ecosystem Regulation of Infectious Diseases. Pp. 391-415. In: W. Reid, H. Mooney, A. Crooper (org.). *Conditions and Trends*. Millennium Ecosystem Assessment. Island Press, Washington. 917p.
- PARRISH, C.R.; HOLMES, E.C.; MORENS, D.M.; PARK, E.C.; BURKE D.S.; CALISHER C.H.; LAUGHLIN C.A.; SAIF L.J. & DASZAK, P. 2008. Cross species virus transmission and the emergence of new epidemic diseases. *Microbiology and Molecular Biology Review*, 72(3): 457-470.
- PAVLOVSKY, E.N. 1966. *Natural nidity of transmissible diseases. With special reference to the landscape epidemiology of zoonothoponoses*. University of Illinois Press, Urbana. 261p.
- PERKINS, S.E.; CATTADORI, I.; HUDSON, R.J. 2005. The role of mammals in emerging zoonoses. *Mammal Study*, 30: 567-571.
- PLOWRIGTH, R.K.; SOKOLOW, S.H.; GORMAM, M.E.; DASZAK, P. & FOLEY, J.E. 2008. Causal inference in disease ecology: investigating ecological drivers of disease emergence. *Frontier in Ecological Environment*, 6(8): 420-429.
- PONGSIRI, M.J.; ROMAN, J.; EZENWC, V.O.; GOLDBERG, T.L.; KOREN, H.S.; NEWBOLD S.C.; OSTFELD, R.S.; PATTANAYAK, S.K. & SALKELD, D.J. 2009. Biodiversity loss affects global disease ecology. *Bio Science*, 59(11): 945-954.
- POWER, A.G. & MITCHELL, C.E. 2004. Pathogen spillover in disease epidemics. *American Naturalist*, 164: 579-589.
- REPERANT, L.A. 2009. Applying the theory of Island Biogeography to emerging pathogens: Toward predicting the sources of future emerging zoonotic and vector-borne disease. *Vector Borne Zoonotic Diseases*, 356(1411): 983-989.
- RUSSEL, C.C.; SMITH, D.L. & WALLER, L.A. 2003. A priori prediction of disease invasion dynamics in a novel environment. *Proceedings of the Royal Society of London B*, 271: 21-25.
- SANDERS, I.R. 2006. Rapid disease emergence through horizontal gene transfer between eukaryotes. *Trends in Ecology & Evolution*, 21(12): 654-658.
- SMOLENSKI, M.S.; HAMBURG, M.A. & LEDERBERG, J. (eds.) 2003. *Microbial threats to health: Emergence, detection and response*. National Academy Press, Washington, D.C. 367p.
- STEVENS, K.B.; COSTARD, S.; METRAS, R. & PFEIFFER, D.U. 2009. *Mapping the likelihood of introduction and spread of highly pathogenic avian influenza virus H5N1 in Africa, Ghana, Ethiopia, Kenya and Nigeria using multicriteria decision modelling*. DFID/RVC/IFPRI/ILRI/RDRC/ United Kingdom. 32p.
- STORFER, A.; ALFARO, M.E.; RIDENHOUR, B.J.; Jancovich, J.K.; Mech, S.G.; Parris, M.J. & Collins, J.P. 2007. Phylogenetic concordance analysis shows an emerging pathogen is novel and endemic. *Ecology Letters*, 10(11): 1075-1083.
- SWYNNERTON, C.F.M. 1936. The tse-tse flies of east Africa. *Transaction of the Royal Entomological Society of London*, 84: 592-597.

- SWYNNERTON, C.F.M. 1923. The relationships of some east African tse-tse to the fauna and flora. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 17: 128-141.
- TAYLOR, L.H.; LATHAM, S.M. & WOOLHOUSE, M.E. 2001. Risk factors for human disease emergence. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B Biological Sciences*. 356(1411): 983-989.
- WEBSTER, R.G. & HULSE, D.J. 2004. Microbial adaptation and change: Avian influenza. *Review Science Technology Oie*, 23: 453-465.
- WEISS, R.A. & MCMICHAEL, A.J. 2004. Social and Environmental risk factors in the emergence of infectious diseases. *Nature Medicine*, 10(12): 570-576.
- WILCOX, B.A. & GUBLER, D.J. 2005. Disease Ecology and the global emergence of zoonotic pathogens. *Environmental Health Prevention Medicine*, 10(5): 263-272.
- WILSON, M.L. 1994. Developing paradigms to anticipate emerging disease. *Annals New York Academy of Science*, 740(1): 418-422.
- WHO/FAO/OIE. 2004. *Report of the WHO/FAO/OIE Joint Consultation on emerging zoonotic diseases*. Geneva, Switzerland. 72p.
- WOLFE, N.D.; EITEL, M.N.; GOCKOWSKI, J.; MUCHAAL, P.K.; NOLTE, C.; PROSSER, A.T.; TORIMIRO, J.N.; WEISE, S.F. & BURKE, D.S. 2000. Deforestation, hunting and the ecology of microbial emergence. *Global Change Health*, 1: 10-25.
- WOLFE, N.D.; DASZAK, P.; KILPATRICK, A.M. & BURKE D.S. 2005. Bushmeat hunting, deforestation, and prediction of zoonoses emergence. *Emerging infectious disease*, 11(12): 1822-1826.
- WOLFE, N.; DUNAVAN, C.P. & DIAMOND, J. 2007. Origins of major human infectious diseases. *Nature*, 447(05775): 279-283.
- WOOLHOUSE, M & GAUNT, F. 2007. Ecological Origins of Novel Human Pathogens. Pp. 208-229. In: D.A. Delman, M.A. Hamburg, E.R. Choppers & A. Mack (orgs.) 2009. Microbial evolution and co-adaptation: A tribute to the life and scientific legacies of Joshua Lederberg. National Academies Press, Washington, D.C. 336p.
- YATES, A.; ANTIA, R. & REGOES, R.R. 2006. How do pathogen evolution and host heterogeneity interact in disease emergence? *Proceedings of the Royal Society London B Biological Sciences*, 273: 3075-3083.

Submetido em 10/04/2010

Aceito em 19/08/2010