

Emanuel Bissiatti de Almeida
Rafael Gomes Portácio de Souza

Modelagem Matemática da Malária

Brasil

2021

Emanuel Bissiatti de Almeida
Rafael Gomes Portácio de Souza

Modelagem Matemática da Malária

Modelagem matemática de disseminação epidemiológica da malária.

Fundação Getúlio Vargas – FGV
Escola de Matemática Aplicada – EMAp

Orientador: Flávio Codeço Coelho

Brasil
2021

Sumário

Introdução	3
Metodologia	5
Resultado	9
REFERÊNCIAS	19

Introdução

A malária é uma doença não contagiosa que é transmitida por mosquitos fêmeas do gênero *Anopheles*¹ portadoras do protozoário *Plasmodium*. Esse inseto é típico de climas úmidos e quentes. No Brasil, existe uma concentração dos mosquitos - e dos casos da doença - na região Amazônica.

Essa doença normalmente apresenta sintomas de febre alta, dores de cabeça, temores, calafrios e em alguns casos pode apresentar dores no corpo, perda do apetite, cansaço, vômitos e diarreia. Felizmente, segundo o Ministério da Saúde, a letalidade da malária é baixa: na região Amazônica é de 1,6/100.000 (SUS, 2021) enquanto no restante do país a letalidade é cerca de 128 vezes maior. Isso ocorre, pois, o tratamento da malária disponibilizado pelo Ministério da Saúde, principalmente na região Amazônica, é eficiente. Já nas outras regiões onde a malária é rara, a doença é mais difícil de ser identificada, e portanto possuiu tratamento menos eficaz.

Esse inseto põe ovos em locais de água parada, sendo assim, a densidade de mosquitos tende a aumentar conforme maior for a umidade do local. Por outro lado, outro fator climático que também interfere em sua proliferação, é o fato de que as fortes chuvas podem arrastar tais ovos(ou larvas) e diminuir assim a futura população desses mosquitos. Devido a tais fatores e ao seu curto ciclo de vida, a população desses insetos é extremamente dependente das condições climáticas e por causa disso é interessante que modelos que não consideram a interferência temporal sejam aplicados para pequenos espaços de tempo.

Pessoas que já foram infectadas múltiplas vezes pela malária só apresentam imunidade parcial assim como não há uma vacina para a doença. Devido a isso, o foco de sua contenção está principalmente nas outras medidas de prevenção. Visando prever os níveis de disseminação dessa doença, esse trabalho faz uma modelagem epidemiológica, isto é, neste caso, uma análise em função do tempo do comportamento populacional do vetor da malária bem como a taxa de infectados da população humana.

O primeiro modelo matemático da disseminação da Malária proposto foi o modelo de Ross-McDonald (NDACHERENGA, 2019), em que é adotado um modelo SIS para o comportamento da população humana e SI para a população de mosquitos, que não se recuperam. O modelo porém assume que ambas as populações tem quantidade total constante. Suposição essa que não condiz com a realidade da população do mosquito uma vez que ela é fortemente influenciada por diversos fatores e também possui um curtíssimo ciclo de vida, o que favorece rápidas mudanças na população. Para medir as taxas de

¹ mosquitos de gênero também são conhecidos como mosquito-prego.

infecção nessas duas populações, o modelo assume que a taxa de infecção de uma população é proporcional à quantidade de indivíduos suscetíveis dela e também à quantidade de indivíduos da outra população que estejam infectados.

Já o modelo alternativo proposto em (MACUFA et al., 2011) apresenta uma modelagem visando a simplificação de dimensões. Por isso, o autor decidiu desconsiderar a dinâmica de populações entre os humanos e os mosquitos. Nele, diferente do Ross-McDonald, a taxa de contaminação é proporcional a quantidade de infectados multiplicado pela constante relacionada a densidade de mosquitos na região. Dessa forma, o modelo proposto apresenta 3 equações baseadas no modelo SIR. Ressaltamos que, no caso da malária, após sair do estado de infectado apenas uma pequena fração da população permanece recuperada, enquanto a grande maioria retorna ao grupo de suscetíveis.

No modelo em (WYSE; BEVILACQUA; RAFIKOV, 2006) adota-se um modelo SEIS para população humana e SEI para a dos mosquitos que fazem parte do grupo de possíveis vetores (fêmeas em fase adulta). Nele assume-se apenas a população humana como constante: as taxas de natalidade e mortalidade que estão inclusas no modelo são iguais. Já a população de mosquitos segue o crescimento logístico, pois o seu ciclo de vida é curto quando comparado aos humanos. Semelhante ao modelo de Ross-McDonald, as taxas de contato com a doença, que nesse caso representam a transição de suscetível para exposto, são proporcionais ao produto da respectiva população suscetível com a população infectada da outra espécie. O modelo também considera a existência de múltiplas formas de tratamento, cada uma com um diferente grau de eficácia.

Dessa forma, é relevante que haja modelos de predição para que se saibam as zonas mais prováveis de disseminação, por isso, usaremos para a população humana o modelo SIS (Suscetíveis Infectados Suscetíveis) e SI para o mosquito. Assumindo que apenas a população humana é constante.

Metodologia

Em nossa análise, vamos modelar o vetor como a população de mosquitos fêmeas do gênero *Anopheles*, mais comum transmissor da malária no Brasil, e a população humana que vive na região amazônica onde se localiza a maior quantidade de casos de malária no país. No nosso modelo, a população de mosquito V segue um crescimento proporcional à população em relação ao tempo enquanto a população H permanece constante. Essa decisão se justifica no ciclo de vida curto do mosquito quando comparado ao do homem e na baixa mortalidade da doença na região Amazônica. Temos:

$$\begin{aligned}\frac{\partial H}{\partial t} &= 0 \\ \frac{\partial V}{\partial t} &= \frac{nV(k-V)}{k} - mV\end{aligned}$$

(Onde ambos H e V são medidos nas respectivas unidades populacionais $U.H.$ e $U.V.$. Exemplos comuns de unidades populacionais: milhares de indivíduos, milhões de indivíduos.)

Com relação da doença, vamos descrever a população humanos com o modelo SIS (Suscetível-Infectado-Suscetível), já que a malária é uma doença causada por protozoários: sua imunidade é baixa e a reinfeção por malária é comum no país (SUS, 2021). No caso do vetor, temos um modelo SI (Suscetível-Infectado), por simplicidade, consideramos que todos os mosquitos fêmeas nascem suscetíveis a doença e quando picam algum humano contaminado passam ao estado de infectado, quando já contamina os humanos ao sugar o seu sangue. Seja:

- t a unidade de tempo
- H_S quantidade de humanos suscetíveis;
- H_I quantidade de humanos infectados;
- V_S quantidade de mosquitos suscetíveis;
- V_I quantidade de mosquitos infectados;
- c é um fator para converter uma quantidade que está na unidade $U.H.$ para $U.V.$ (unid: $U.H.^{-1}U.V.$);
- a, b, p, q, n, m, k constantes;
- a é a taxa de humanos picados por uma unidade de mosquito por unidade tempo (unid: $U.H. \cdot U.V.^{-1}T^{-1}$);

- b é a taxa de recuperação dos humanos por unidade tempo (unid: T^{-1});
- p é a probabilidade de uma picada infectar um humano;
- q é a probabilidade de uma picada infectar um mosquito;
- n é a taxa de natalidade dos mosquitos, por hipótese, todo mosquito nasce suscetível (unid: T^{-1});
- m é a taxa de mortalidade dos mosquitos (unid: T^{-1});
- k é a constante limite do modelo logístico (unid: T^{-1}).

Considerando o modelo SIS para humanos e SI para mosquitos temos as equações:

$$H = H_I + H_S$$

$$V = V_I + V_S$$

De acordo com essas equações, apenas com a quantidade de infectados e tamanho da população é possível descobrir o número de suscetíveis. Então, a variação populacional em relação ao tempo será:

Para a população humana:

$$\frac{\partial H_I}{\partial t} = apV_I \frac{(H - H_I)}{H} - bH_I$$

Onde a parcela $apV_I \frac{H-H_I}{H}$ representa a taxa de infecção, seguindo a ideia de que $a \cdot V_I$ é a taxa total de humanos picados por mosquitos infectados por unidade de tempo. Então ao multiplicar isso pela probabilidade p da picada infectar o humano, teremos a taxa de infecções em humanos por unidade de tempo. Porém a infecção só é relevante para quem é suscetível, então ao multiplicar por $\frac{H_S}{H}$ (ou $\frac{(H-H_I)}{H}$) teremos a taxa de infecção nos humanos suscetíveis. A parcela $-bH_I$ representa a recuperação dos humanos do estado de infectado. (Note que $\frac{\partial H_I}{\partial t} = -\frac{\partial H_S}{\partial t}$)

Para a população dos vetores:

$$\frac{\partial V_I}{\partial t} = \left(a(V - V_I) \frac{H_I}{H}\right)cq - mV_I$$

$$\frac{\partial V_S}{\partial t} = n \frac{k - V}{k} V - \left(aV_S \frac{H_I}{H}\right)cq - mV_S$$

Onde a parcela $\left(a(V - V_I) \frac{H_I}{H}\right)cq$ representa a taxa de infecção seguindo uma ideia semelhante à da população humana. $a(V - V_I)$ é a taxa total de humanos picados por mosquitos suscetíveis, multiplicando pela razão $\frac{H_I}{H}$ teremos a taxa de humanos infectados

picados por mosquitos suscetíveis, note que essa é a taxa de eventos de possível infecção medida na unidade de $U.H. \cdot T^{-1}$, multipliquemos por um fator de conversão para a termos em $U.V. \cdot T^{-1}$ e então multipliquemos por q para termos então a taxa de infecção nos mosquitos. A parcela nV representa a natalidade. As parcelas mV_I e mV_S representam respectivamente a mortalidade dos suscetíveis e dos infectados.

Observe que estamos trabalhando com três grandezas lineares nesse sistema, o número de indivíduos da população humana, o número de indivíduos da população de fêmeas do mosquito e o tempo. As equações, por sua vez referem-se a variação da quantidade de indivíduos em função do tempo. Fazendo a análise dimensional das equações, vemos que todas estão dimensionadas corretamente:

$$\frac{\partial H_I}{\partial t} = apV_I \frac{(H - H_I)}{H} - bH_I$$

$$U.H. \cdot T^{-1} = \frac{U.H.}{U.V. \cdot T} \cdot 1 \cdot U.V. \frac{U.H.}{U.H.} - T^{-1}U.H.$$

$$U.H. \cdot T^{-1} = U.H. \cdot T^{-1}$$

$$\frac{\partial V_I}{\partial t} = \left(a(V - V_I) \frac{H_I}{H} \right) cq - mV_I$$

$$U.V. \cdot T^{-1} = \left(\frac{U.H.}{U.V. \cdot T} (U.V. - U.V.) \frac{U.H.}{U.H.} \right) \frac{U.V.}{U.H.} \cdot 1 - T^{-1}U.V.$$

$$U.V. \cdot T^{-1} = U.V. \cdot T^{-1}$$

$$\frac{\partial V_S}{\partial t} = n \frac{k - V}{k} V - \left(aV_S \frac{H_I}{H} \right) cq - mV_S$$

$$U.V. \cdot T^{-1} = T^{-1} \frac{U.V.}{U.V.} U.V. - \left(\frac{U.H.}{U.V. \cdot T} (U.V. - U.V.) \frac{U.H.}{U.H.} \right) \frac{U.V.}{U.H.} \cdot 1 - T^{-1}U.V.$$

$$U.V. \cdot T^{-1} = U.V. \cdot T^{-1}$$

Resultado

No equilíbrio da população humana:

$$0 = apV_I^* \frac{(H - H_I^*)}{H} - bH_I^*$$

$$apV_I^* \frac{H_S^*}{H} = bH_I^*$$

$$\frac{apV_I^*}{bH} = \frac{H_I^*}{H_S^*}$$

Ou seja:

$$H_I^* = \frac{HapV_I^*}{(bH + apV_I^*)}$$

$$H_S^* = \frac{H^2b}{(bH + apV_I^*)}$$

No equilíbrio da população de insetos infectados:

$$(a(V^* - V_I^*) \frac{H_I^*}{H})cq = mV_I^*$$

$$(a(V_S^*) \frac{H_I^*}{H})cq = mV_I^*$$

$$\frac{mH}{aH_I^*cq} = \frac{V_S^*}{V_I^*}$$

Podemos manipular as equações acima para obter a equação abaixo:

$$\frac{m(bH + apV_I^*)}{a^2pcq} = V_S^*$$

A seguir temos o equilíbrio da população de insetos total:

$$n \frac{k - V^*}{k} V^* - mV^* = 0$$

$$n \frac{k - V_I^* - V_S^*}{k} (V_I^* + V_S^*) - mV^* = 0$$

Seja a população diferente de zero, então:

$$V^* = \frac{(n - m)}{n}k$$

Note que para $n < m$ então a população decrescerá sempre, não importando as condições, então suponhamos $n \geq m$. Voltando para a equação que tínhamos antes, podemos concluir que:

$$\frac{m(bH + apV_I^*)}{a^2pcq} = V^* - V_I^*$$

$$\frac{m(bH + apV_I^*)}{a^2pcq} = \frac{(n-m)}{n}k - V_I^*$$

Após algumas manipulações:

$$V_I^* = \frac{a^2pcq\frac{(n-m)}{n}k - mbH}{apm + a^2pcq}$$

E então:

$$V_S^* = \frac{apm\frac{(n-m)}{n}k + mbH}{apm + a^2pcq}$$

$$H_I^* = \frac{H(a^2pcq\frac{(n-m)}{n}k - mbH)}{a^2pcq\frac{(n-m)}{n}k + acqbH}$$

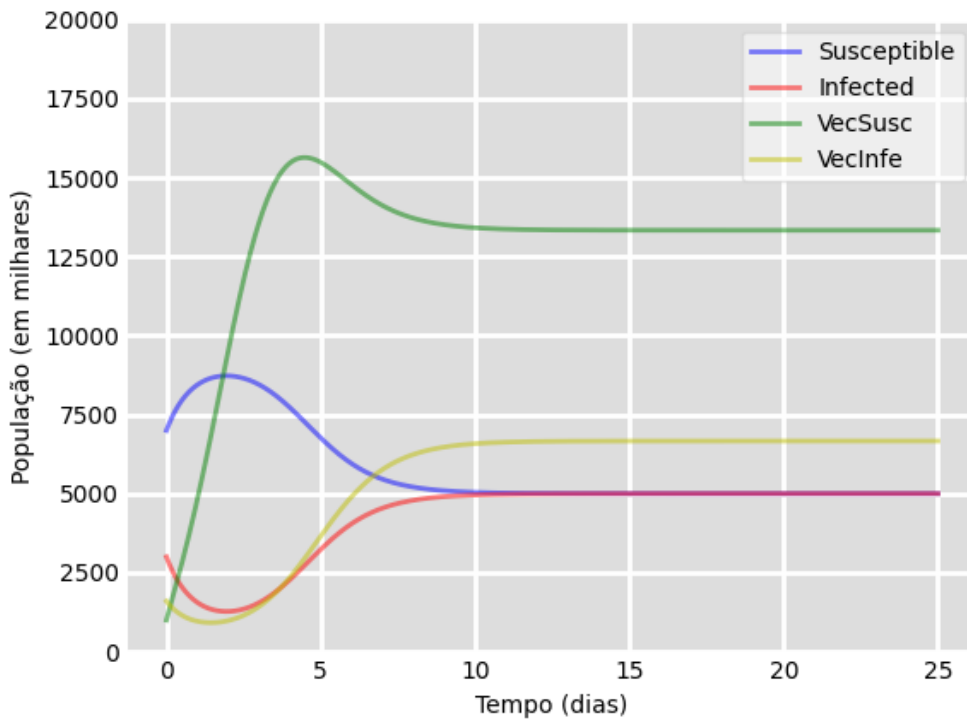
$$H_S^* = \frac{bH^2(acq + m)}{a^2pcq\frac{(n-m)}{n}k + acqbH}$$

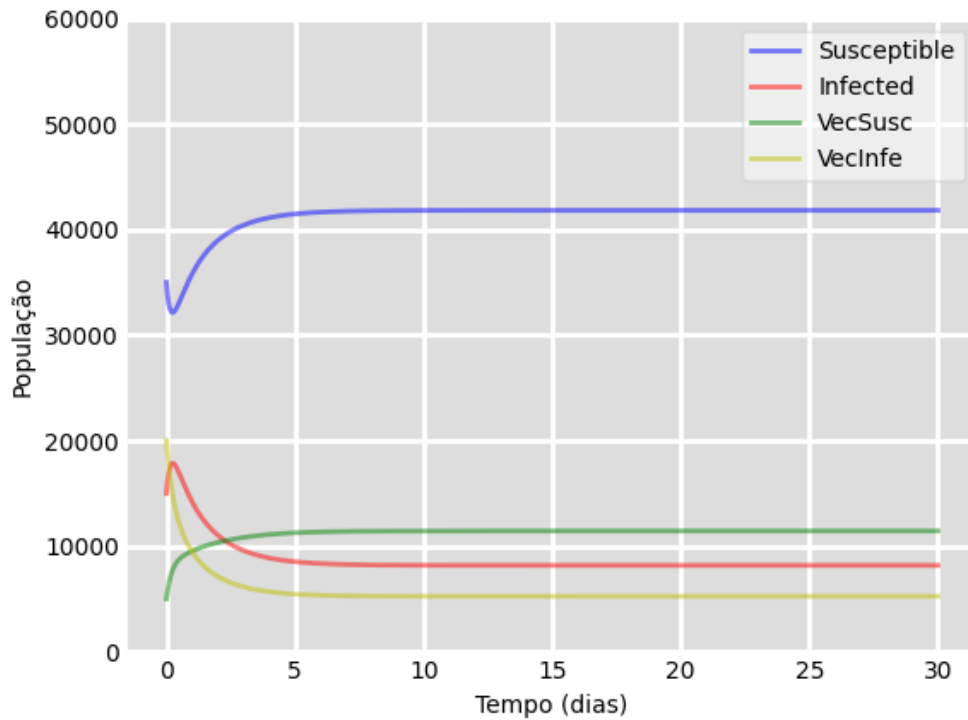
Note então que H_I^* , H_S^* , V_I^* e V_S^* serão equilibrados de forma estável desde que tenhamos $a^2pcq\frac{(n-m)}{n}k \geq mbH$, caso o contrário os equilíbrios H_I^* e V_I^* terão valor negativo. O equilíbrio H_S^* terá valor acima de H . E o equilíbrio V_S^* será maior que o equilíbrio V^* .

Observe que quando ocorre a seguinte igualdade teremos um igual equilíbrio entre os humanos saudáveis e infectados:

$$H(a^2pcq\frac{(n-m)}{n}k - mbH) = bH^2(acq + m)$$

Escolhendo constantes de forma que ocorra essa igualdade entre ambas as populações, testemos em nossa simulação:





Para a próxima simulação, nós alteramos o modelo ao considerar o limite k do modelo não como uma constante, mas sim como uma função cosseno do tempo, limitada entre em alguns valores:

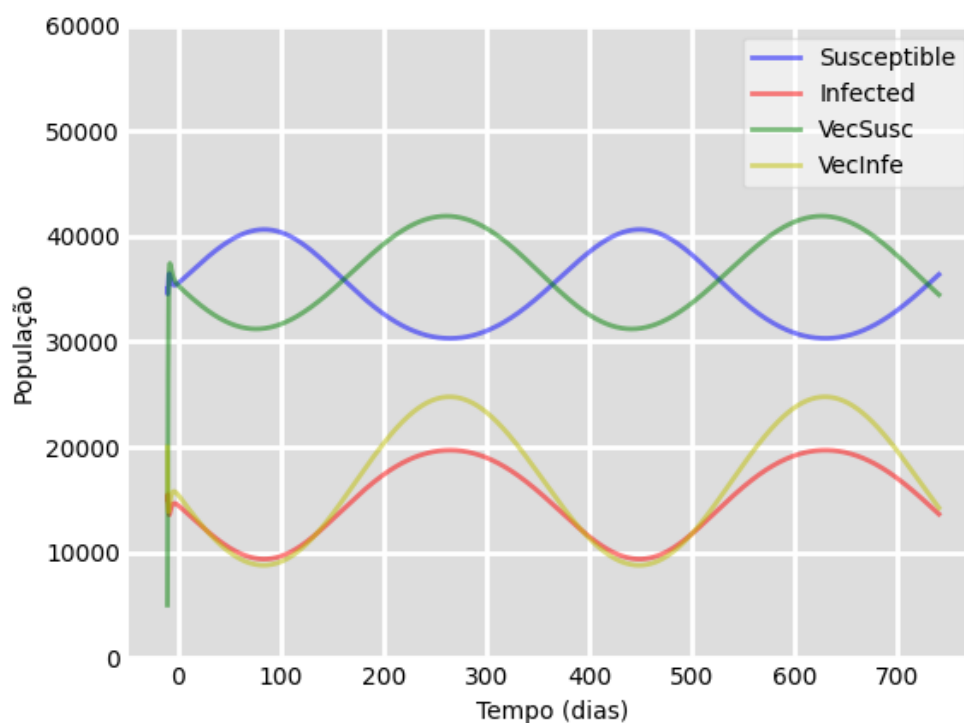
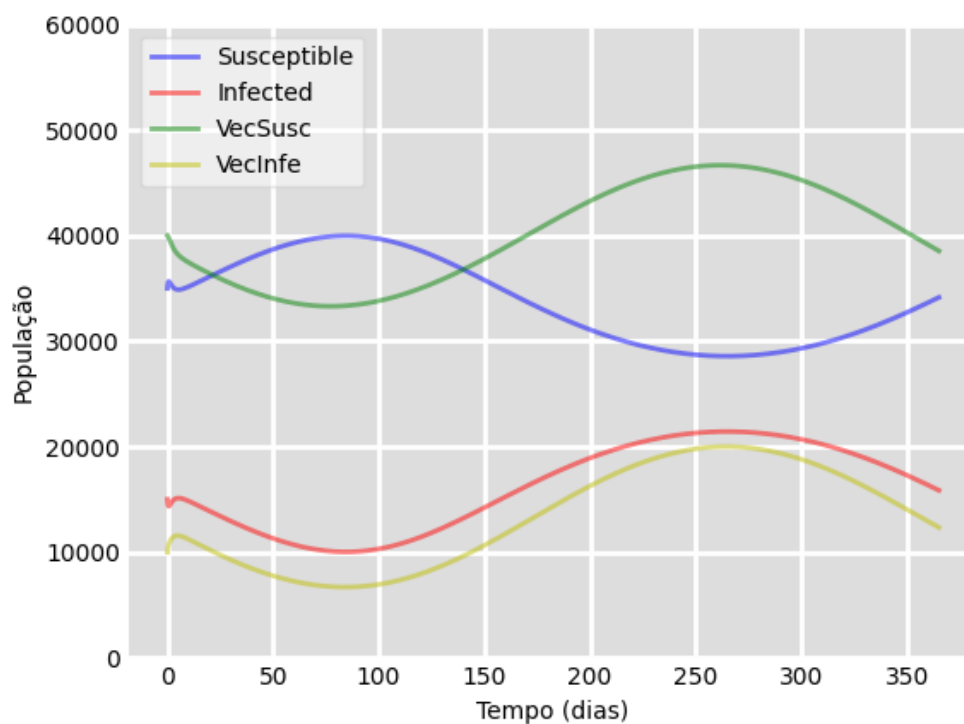
- Seja $dia0$ o dia do ano onde o ambiente é menos propenso para a reprodução dos mosquitos.
- Seja $kmax$ o valor máximo assumido por k durante o ano
- Seja $kmin$ o valor mínimo assumido por k durante o ano.
- considere t o tempo em dias.

Então a função que descreve k

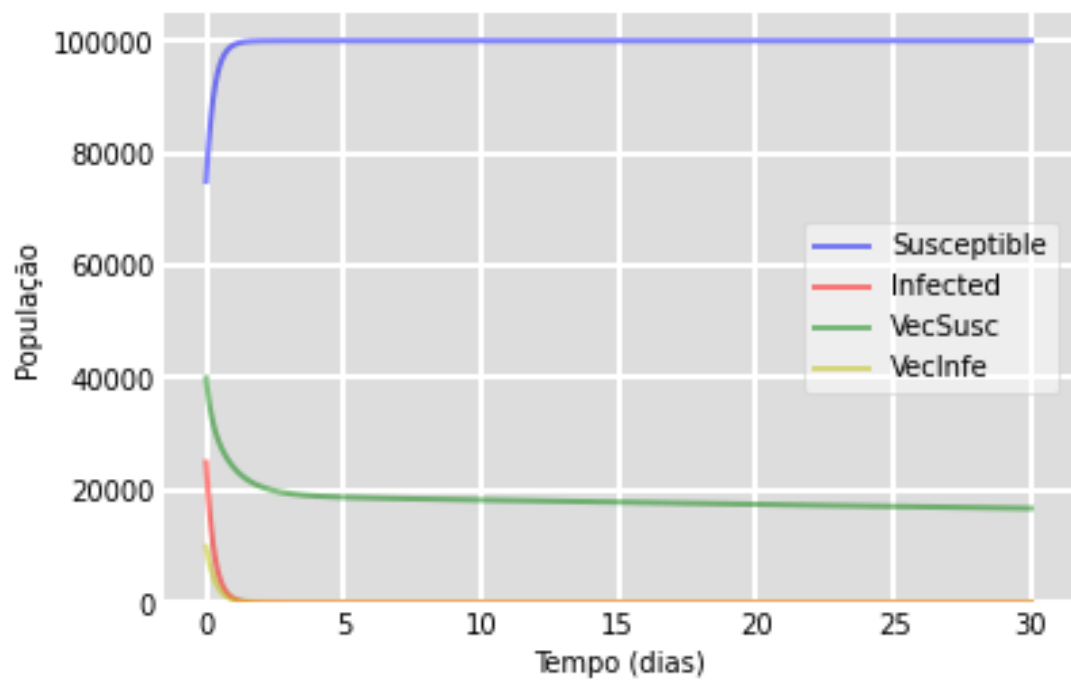
$$y = \pi + (x - dia0) \frac{2\pi}{365}$$

$$k(t) = (kmax + kmin + (kmax - kmin) \cos(y))/2$$

Tomamos essa decisão para melhor representar a realidade no modelo quando simulamos um longo período de tempo.



Por fim, uma simulação em que a doença não se desenvolve na população



Discussão dos resultados

Observe que, em pequeno espaço de tempo t em dias, em nossas simulações com constantes definidas aleatoriamente, o modelo se estabiliza. De fato esse comportamento era esperado desde a construção do modelo: consideramos a população humana permanecendo constante no período de tempo e a população do vetor cresce seguindo um modelo logístico, então foi possível concluir que, pelas as equações, haveria um ponto de equilíbrio. Assim, esse modelo é pensado para descrever o início de um surto da malária, afim de prever que este possa ocorrer.

No modelo aqui trabalhado, podemos traçar estimativas para o curto prazo e analisar múltiplos cenários ao se modificar as variáveis desejadas. Pelos equilíbrios, podemos analisar a desigualdade que precisa ser satisfeita para que a doença se sustente em nosso modelo ($a^2pcq \frac{(n-m)}{n}k \geq mbH$). Caso essa desigualdade não seja obedecida, segundo o nosso modelo, a doença naturalmente sumiria e deixaria de ser um problema.

Ressaltamos que o crescimento populacional dos mosquitos se dá em um determinado período do ano, no início da temporada de chuvas, e meses depois a população decresce. Sendo assim, é de se esperar que este modelo não condiz com a realidade em um logo período de tempo, porém, suficiente para entender o comportamento da doença em pequeno espaço de tempo.

Então, com o objetivo de adequar o modelo a realidade brasileira - a malária como uma doença que afeta os moradores da região amazônia anualmente principalmente na primavera ([SAÚDE, 2018](#)) - propomos que a taxa k limitante do modelo logístico para a natalidade da população de mosquitos seguisse uma função *cos seno* em uma escala anual, para que pudéssemos simular a malária como uma doença sazonal.

Apesar de obtermos algumas informações sobre o comportamento anual da malária, é evidente que não se trata de um retrato fiel da realidade brasileira. Os dados da malária ainda são escassos, e nós desconhecemos as populações das cidades onde foram estes foram registrados bem como o número de vetores presentes na região.

Sendo assim, deixamos aqui registrado apenas uma sugestão para uma análise sazonal da malária com o objetivo de estudar a interferência da variação da população dos mosquitos no número de casos da malária. Dessa pequena análise, observamos que quanto maior a população total de mosquitos, maior o número de infectados, fato que é observado na equação: $\frac{\partial V_S}{\partial t} = n \frac{k-V}{k} V - \left(a V_S \frac{H_I}{H} \right) cq - m V_S$

Conclusão

A malária mesmo que causando poucas mortes no país afeta anualmente milhares de brasileiros na região amazônica. Infelizmente, a ciência ainda não descobriu uma vacina para a malária, além de que, por ser uma doença causada por um protozoário, a resposta imune natural do corpo humano é baixa. Sendo assim, é importante compreender o comportamento tanto do vetor, quanto da população em relação a doença, para que os agentes públicos possam combater com mais eficiência a doença.

Semelhante ao Ross-MacDonald, nosso modelo considera as taxas de infecção proporcionais às populações suscetíveis, sendo porém mais próximo da realidade ao considerar que existem variações na população de mosquitos. Tais variações são porém claramente limitadas, pois dependem apenas de constantes que não descrevem perfeitamente os fatores e fenômenos que ocorrem no meio. Ao considerarmos a natalidade do mosquito como variante ao longo do ano, mesmo assim ela não segue uma curva senoidal perfeita ao longo dos anos, sendo dependente dessa ampla possibilidade de fatores e fenômenos que o modelo não prevê.

Uma possível aplicação do nosso modelo, é compreender os fatores que determinam se haverá uma epidemia em uma região em que a malária é erradicada, mas os mosquitos pregos ainda coexistem com os humanos. Em nosso modelo, a desigualdade a seguir é determinante para a proliferação da malária $a^2 pcq^{\frac{(n-m)}{n}} k \geq mbH$.

Além disso, compreender o comportamento sazonal da malária é importante para auxiliar o combate a doença. No período do ano em que a doença apresenta uma menor taxa de natalidade, por exemplo, as autoridades responsáveis poderiam criar medidas para isolar os humanos infectados dos mosquitos para que os novos mosquitos que nascem nesse período não se infectarem com a doença. Visto que, todo mosquito nasce suscetível, a transmissão da doença é realizada exclusivamente entre um humano e um vetor.

Dessa forma, o nosso modelo epidemiológico da malária, como uma evolução natural do modelo de Ross-MacDonald, contribuiu para uma melhor análise da doença ao considerar a variação da população de mosquitos em relação ao tempo. Essa abordagem, que se justifica pela grande diferença da expectativa de vida do mosquito quando comparada ao seres humanos, nos proporcionou uma expansão do modelo ao considerar o k variável durante o ano, fato esse que é comprovado pelos dados do Ministério da Saúde (SAÚDE, 2018). Porém, note as limitações dessa abordagem, pois ela considera de forma simplificada que todos os anos terão comportamento iguais quando na verdade, é algo que depende dos fatores do meio como a curva de temperatura e umidade que por exemplo não seguem uma senoide ao longo dos anos.

Portanto, nosso modelo pode contribuir para análise da malária sobretudo ao longo do ano ao melhorar e adaptar um modelo existente para um outro contexto.

Referências

MACUFA, M. M. M. et al. Modelos epidemiológicos alternativos da malária. [sn], 2011. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/306459/1/Macufa_MartaMariaMucacho_M.pdf>. Citado na página 4.

NDACHERENGA, J. D. Modelos matemáticos no estudo da malária. 2019. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/121196/2/342931.pdf>>. Citado na página 3.

SAÚDE, M. da. *Boletim Epidemiológico da Malária*. 2018. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/agosto/30/3.%20c%20-%20malaria_CIT_30_ago_2018_cassiopeterka.pdf>. Citado 2 vezes nas páginas 15 e 17.

SUS. *Malária: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção*. 2021. Disponível em: <<http://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/malaria/>>. Citado 2 vezes nas páginas 3 e 5.

WYSE, A. P. P.; BEVILACQUA, L.; RAFIKOV, M. Modelo matemático sazonal para malária. *Trends in Computational and Applied Mathematics*, v. 7, n. 2, p. 391–400, 2006. Disponível em: <<https://tema.sbmec.org.br/tema/article/view/266/205>>. Citado na página 4.