

Modelagem Epidemiológica do Vírus Influenza

Bianca Bulhões Martins RA:166887
Leonardo Tadeu Lima Franco RA:239274

07/12/2022

Resumo

Em vista do aumento da incidência de casos de gripe no Brasil, o presente trabalho pretende estimar os impactos do vírus H3N2 sobre a dinâmica populacional brasileira. Para tanto, a sociedade foi modelada por equações diferenciais conforme o modelo epidemiológico SIRS ("Suscetíveis-Infectados-Removidos-Suscetíveis") considerando a distribuição de vacinas e a ausência delas. Resolvido computacionalmente em Python com algoritmos de Hunge-Kutta de quarta ordem, espera-se que uma população não vacinada tenha um montante de 387011 hospitalizações em 2 anos e 17660 mortos, enquanto a constância de uma campanha de vacinação permitirá a redução do número de hospitalizados para 205164 e de mortes para 9362.

1 Introdução

Em março de 2022, o Instituto Butantan começou a distribuir vacinas trivalentes contra a gripe no Brasil pelo Sistema Único de Saúde (SUS), isto é, vacinas com anticorpos contra duas cepas do vírus influenza A(H1N1 e H3N2) e uma linhagem do influenza B, Victoria [1]. Nesse viés, foi a primeira vez que vacinas contra o H3N2, chamado de Darwin, foram introduzidas na população brasileira, pois, embora ela tenha sido a causadora da Pandemia de 1968 em países do leste asiático e nos Estados Unidos, o aumento de casos no Brasil foi detectado apenas no último semestre de 2021 [2].

Existem três tipos de gripe capazes de afetar os seres humanos, causadas pelo influenza A, B ou C, sendo que as do tipo A são sazonais e podem manifestar a doença de forma moderada ou grave [3]. Assim sendo, o subtipo H3N2 é transmitido por meio do contato de gotículas de saliva de um indivíduo já contaminado com as vias aéreas de alguém sadio, o que pode ocorrer por meio de espirros, tosse, contato direto ou objetos contaminados [2]. O indivíduo infectado pode apresentar febre alta, tosse, inflamação da garganta, coriza, dores de cabeça, calafrios, diarreia, entre outros, porém, o quadro também pode se agravar e causar pneumonia e bronquiolite, ocasionando até mesmo a morte [4].

Dessa forma, o aumento dos casos de gripe no Brasil suscita a possibilidade de que haja uma epidemia no país, já afetado pela pandemia do COVID-19. Portanto, o atual trabalho busca estimar, a partir de uma abordagem numérica em Python, como a doença afetará a população brasileira nos próximos anos, bem como comparar os possíveis cenários com ou sem a aplicação sazonal de doses de vacina contra o patógeno.

2 Metodologia

Para o estudo da evolução do H3N2 sobre a população brasileira, as pessoas foram divididas em 3 classes: suscetíveis, infectadas ou removidas. Enquanto as primeiras são aquelas que podem vir a ser contaminadas pelo vírus, ou seja, a população saudável, os removidos são os vacinados ou aqueles que já contraíram o vírus e estão em um período de imunidade a novas contaminações.

Como espera-se verificar se há uma diferença na dinâmica populacional com a vacinação, foram utilizados dois modelos distintos, baseados no modelo SIRS ("Suscetível-Infectado-Removido-Suscetível") [5], em que existem as três classes apresentadas. No entanto, no primeiro deles não se considerou a vacinação contra o H3N2, enquanto no segundo sim. Em ambos, atribui-se taxa de perda de imunidade para aqueles que já se contaminaram e se recuperaram, mas no segundo caso também há a perda de imunidade das vacinas, tornado a população novamente suscetível ao vírus [6].

Em ambos, considerou-se a dinâmica populacional do país, em que nascimentos e mortes, tanto por causas naturais quanto devido à doença, foram contabilizados. Dessa forma, a população total $N(t)$ é

variável e pode ser expressa como função temporal da soma dos suscetíveis ($S(t)$), dos infectados ($I(t)$) e dos removidos ($R(t)$):

$$N(t) = S(t) + I(t) + R(t) \quad (1)$$

O modelo SIRS sem vacinação é descrito por três equações diferenciais, as equações (2), (3) e (4), em que a variação da população suscetível é contabilizada em função do acréscimo de nascimentos, representados pela taxa de natalidade (Δ), e da população que já foi infectada, mas perdeu a imunidade (γR , sendo γ a taxa de perda de imunidade). Ademais, os suscetíveis sofrem o decréscimo devido à contaminação pelo vírus (αSI , em que α é a taxa de infecção do H3N2), às mortes naturais (μS , sendo μ a taxa de mortalidade natural) e às mortes devido ao vírus Darwin (ϕS , em que ϕ é taxa de mortalidade pela doença).

Além disso, a mudança do número de infectados em relação ao tempo depende de quantas pessoas se infectam (αSI). Também ocorre a diminuição desse grupo porque os indivíduos que estavam doentes podem se recuperar (κI , sendo κ a taxa de recuperação) e outros morrerem por causas naturais (μI) ou em motivo da doença (ϕI). Por outro lado, a variação dos recuperados é acrescida daqueles que se recuperam (κI), mas perde os que morrem por causas naturais (μR) e os que perdem a imunidade (γR) adquirida após o indivíduo se recuperar de uma contaminação. Essa dinâmica pode ser vista na figura 01.

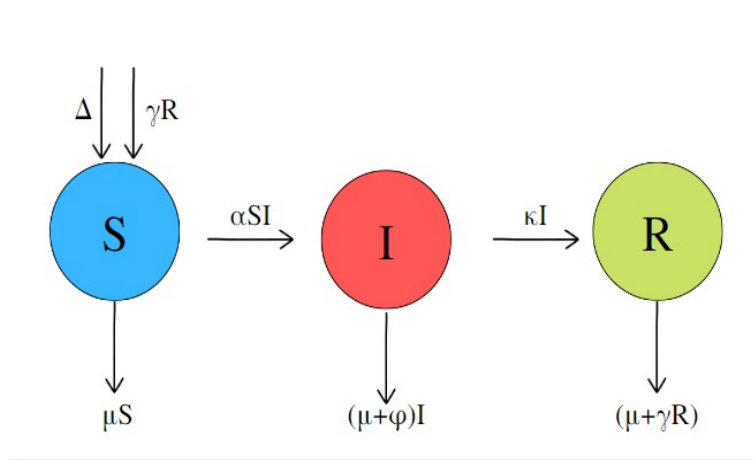


Figura 1: Modelo SIRS sem vacinação. A população suscetível aumenta com a contribuição de Δ e γR , mas perde μS e αSI . Por outro lado, os infectados recebem αSI e perdem $(\phi + \mu + \kappa)I$. Os removidos recebem κI e perdem $(\mu + \gamma)R$.

$$\frac{dS}{dt} = \Delta - \alpha SI - \mu S + \gamma R \quad (2)$$

$$\frac{dI}{dt} = \alpha SI - (\kappa + \mu + \phi)I \quad (3)$$

$$\frac{dR}{dt} = \kappa I - (\mu + \gamma)R \quad (4)$$

Em contrapartida, o modelo com vacinação é configurado pelas equações (5), (6) e (7), nas quais atuam os mesmos parâmetros do modelo SIR anterior, mas também é adicionada a influência da taxa de vacinação (ν). Nesse sentido, as equações se diferem do caso anterior ao subtraírem da taxa de variação dos suscetíveis o número de novos vacinados (νS) e acrescentarem a mesma quantidade na variação dos recuperados. Como também há a perda de imunidade da vacinação, os vacinados eventualmente retornam à população suscetível ao longo do tempo. O esquema pode ser visto na figura 02.

$$\frac{dS}{dt} = \Delta - \alpha SI - (\mu + \nu)S + \gamma R \quad (5)$$

$$\frac{dI}{dt} = \alpha SI - (\kappa + \mu + \phi)I \quad (6)$$

$$\frac{dR}{dt} = \kappa I + \nu S - (\mu + \gamma)R \quad (7)$$

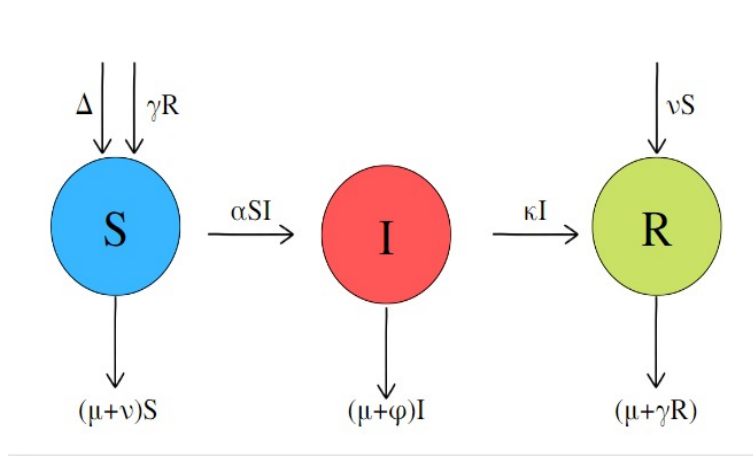


Figura 2: Modelo SIRS com vacinação. A população suscetível aumenta com a contribuição de Δ e γR , mas perde $(\mu + \nu)S$ e αSI . Por outro lado, os infectados recebem αSI e perdem $(\phi + \mu + \kappa)I$. Os removidos recebem κI e νS , porém, perdem $(\mu + \gamma)R$

As equações diferenciais de ambos os modelos foram escritas como funções em Python, tal que a resolução delas foi encontrada por meio da aplicação do método de Runge-Kutta de quarta ordem. Para tanto, assumiu-se que inicialmente a população total é de 214 milhões de pessoas, em que o número de infectados é 50, o número de recuperados é 30% da população e os suscetíveis são o restante da população. Como o número de pessoas $N(t)$ é alterado pela dinâmica populacional, foi necessário normalizá-lo em cada interação de acordo com os nascimentos e com a mortalidade.

Para mais, foi necessário estimar as constantes presentes nas equações diferenciais. Com base nos dados do CDC [7], foram utilizados valores médios para os parâmetros $\alpha = 0.168$, $\phi = 1.62 * 10^{-5}$ e $\gamma = 0.0013$. Por outro lado, $\Delta = 3.45 * 10^{-5}$, $\mu = 2.33 * 10^{-5}$ e $\kappa = 0.091$ se referem a dados da população brasileira encontrados a partir de ([8],[9]). O código formulado para o trabalho pode ser encontrado em <https://github.com/Kakooleo/Modelagem-Influenza>.

3 Resultados

Em um primeiro momento, simulou-se o modelo sem a vacinação para um período de 2 anos e de 20 anos. Os resultados estão nos gráficos abaixo:

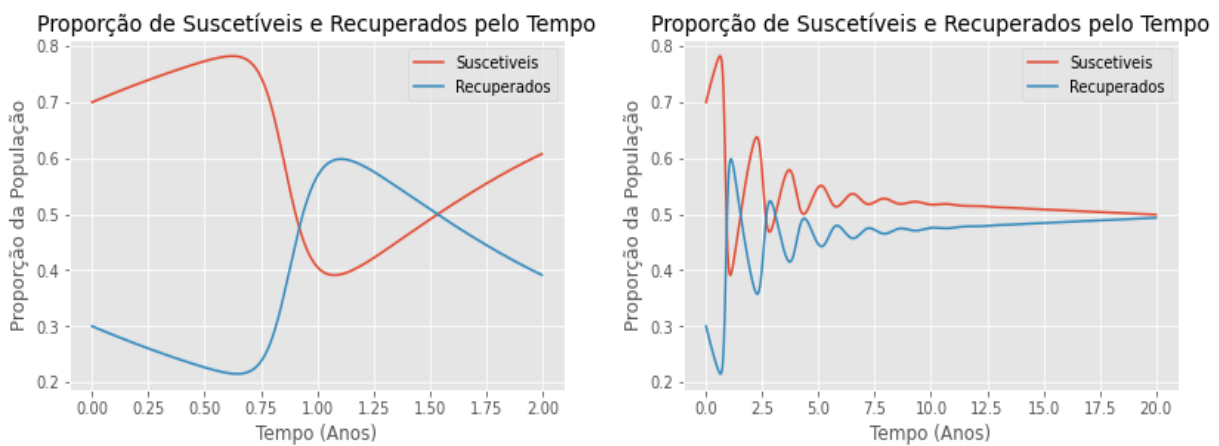


Figura 3: Porcentagem da população suscetível e recuperada para um período de 2 anos e 20 anos no modelo sem vacina.

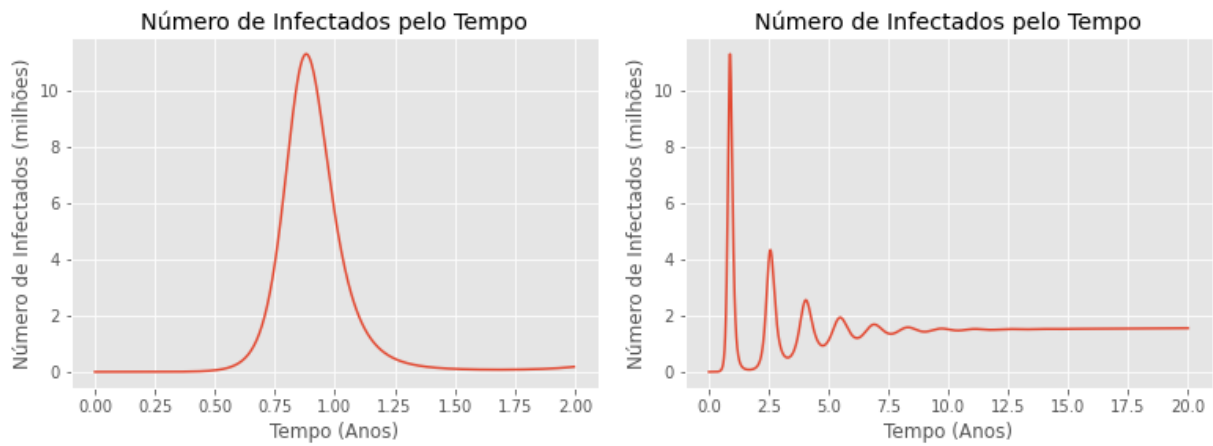


Figura 4: Número de infectados (casos ativos) para um período de 2 anos e 20 anos no modelo sem vacina.

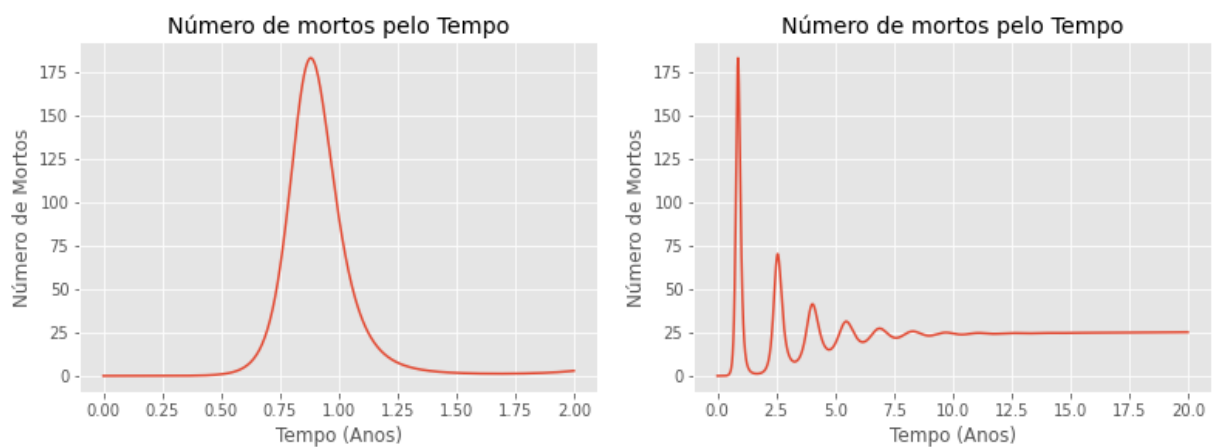


Figura 5: Número de mortos por dia para o período de 2 e 20 anos para o modelo sem vacina.

Observando os gráficos, vemos que, o modelo prevê um pico elevado logo no primeiro ano, com um grande aumento do número de infectados e mortes junto a uma grande diminuição do número de suscetíveis. Nos anos seguintes, pode-se observar vários outros picos, que estão ligados à perda de imunidade, e são menores que o inicial, já que a população já entrou em contato com o vírus. Após aproximadamente 10 anos, a doença se estabiliza e não se vê mais picos, mas uma linha reta, com o número de suscetíveis e recuperados se aproximando ambos de 50% da população. Porém, para o vírus influenza real, isso é pouco provável de acontecer, já que ele está constantemente em mutação, o que não é levado em conta no modelo. Além disso, foi previsto um número de 387011 hospitalizações, que é composto pelo número de pessoas que precisam de uma UTI e que são só internadas, e 17660 mortes no período de 2 anos.

Após isso, foi simulada a epidemia de influenza com vacinação para o mesmo período de 2 e 20 anos. Os resultados estão abaixo:

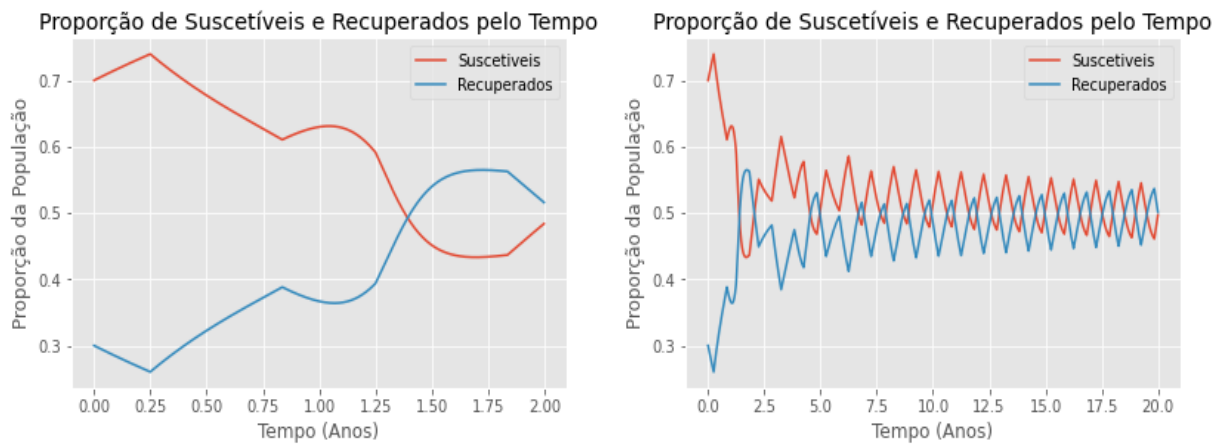


Figura 6: Porcentagem da população suscetível e recuperada para o modelo com vacinação, sendo o gráfico a esquerda em um período de 2 anos e o gráfico a direita, em 20.

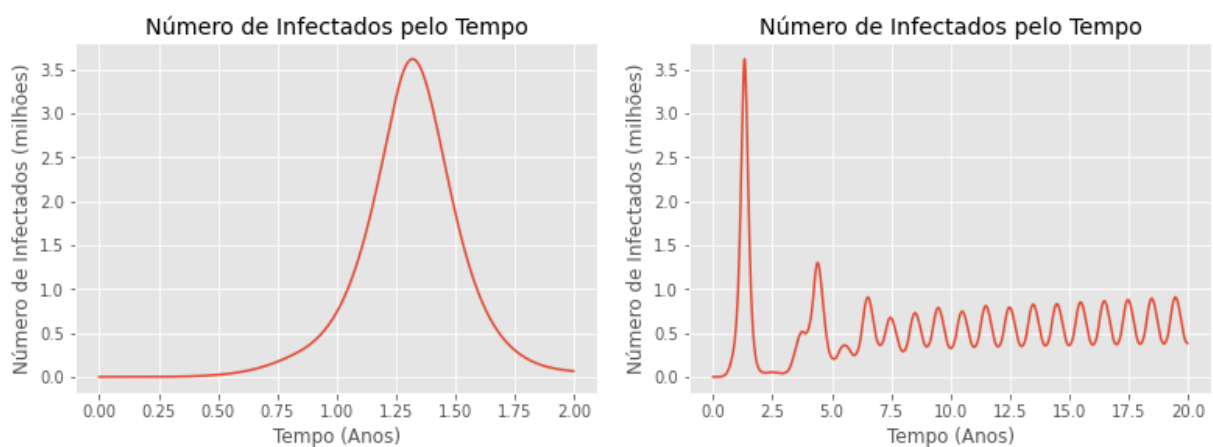


Figura 7: Número de infectados (casos ativos) para o período de 2 anos e 20 anos considerando-se a vacinação.

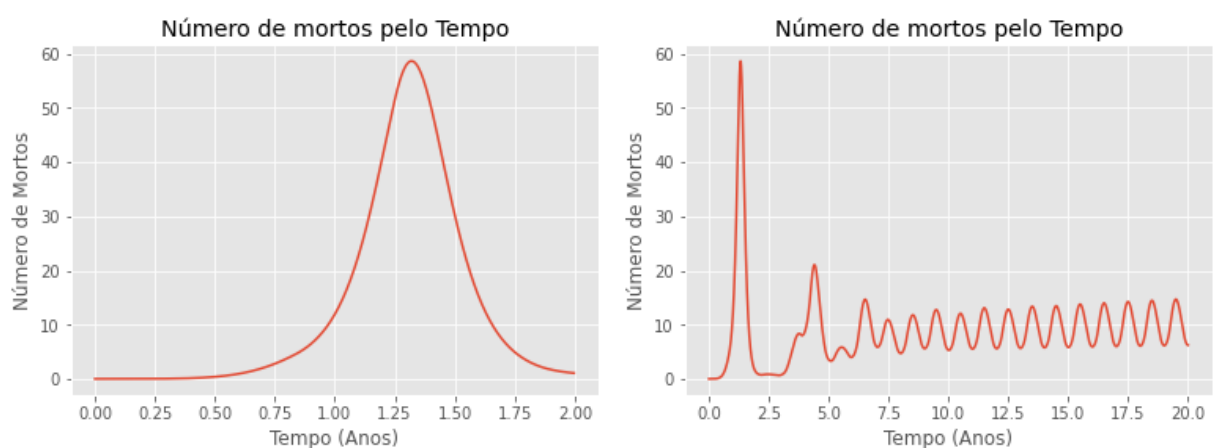


Figura 8: Número de mortos por dia para um período de 2 anos e 20 anos para o modelo SIRS com vacinação

Observando os gráficos, é possível ver, novamente, um grande pico de infectados e mortos logo nos 2 primeiros anos da epidemia. Apesar disso, esse pico é cerca de 3 vezes menor do que o previsto pelo modelo sem a vacinação. Nos anos seguintes, vemos vários picos, com a doença oscilando em torno de 500000 infectados e 10 mortos por dia. O modelo, nesse caso, previu um número de 205164 hospitalizações e 9362 mortes no período de 2 anos.

4 Discussão

Pelos resultados, é possível observar uma queda de 47% no número de mortos previstos pelo modelo com vacinação em relação ao sem vacinação. Além disso, o primeiro também prevê uma queda de cerca de 47% no número de hospitalizações em relação ao segundo. Mais do que isso, com a vacinação o pico de infectados é cerca de 3.12 vezes menor que o sem vacinação, sendo também mais larga e e atrasada em mais ou menos 8 meses, o que ajuda a não sobrecarregar o sistema de saúde tanto diminuindo o número de internações, quanto dando mais tempo para prepará-lo para receber pacientes.

Os números previstos pelo SIRS com vacinação estão de acordo, isto é, dentro de um intervalo de confiança de 95%, com os valores previstos pelo CDC [7], órgão de saúde americano, para a temporada 2021-2022 de gripe. No caso, estimou-se que 4601 mortes e 101262 hospitalizações nos EUA nesse período de 1 ano. Porém, a caracterização da doença para a realidade brasileira é complicada por conta da falta de dados disponíveis, causada pela pandemia de COVID-19. Valores, então, como a mortalidade da doença e a taxa de hospitalizações podem variar em relação aos dados americanos por conta de fatores, como a aceitação da vacina e a facilidade de se conseguir acesso médico adequado. Além disso, dados sobre o próprio vírus ainda não estão bem estabelecidos, como o valor de R_0 , já que se trata de uma variante nova no Brasil. Por fim, o modelo ainda pode ser mais refinado adicionando fatores que não foram levados em consideração na análise, como a eficácia da vacina, fatores populacionais, já que idosos tendem a ter casos mais graves e morrer mais do que jovens, fatores sociais, como uma maior procura da vacina ao começar a se ter um surto, bem como a consideração de um tempo de incubação e uma maior chance de morte para casos graves.

5 Conclusão

Neste trabalho foi modelado o comportamento do vírus Influenza utilizando dados disponibilizados pelo governo americano e aplicando-os à realidade brasileira. Utilizando o modelo SIRS, foi possível analisar o impacto de vírus no curto prazo, em um período de 2 anos, e, também, seu comportamento ao longo dos anos para os casos em que há vacinação e quando não há vacinação. Foi possível, então, prever o número de hospitalizações e mortes no período de 2 anos para ambas as situações, chegando em valores 47% menores, tanto de mortes quanto de hospitalizações, quando houve a vacinação.

Apesar disso, o modelo ainda pode ser refinado, podendo adicionar outros fatores que não foram levados em consideração, como a eficácia da vacina e quarentena, e também se houvesse mais dados disponibilizados pelo Ministério da Saúde, que, por conta da pandemia de COVID, reduziu bastante seu monitoramento de Influenza nos últimos 2 anos. Além disso, características próprias do vírus ainda precisam ser melhores estabelecidas, como o valor de R_0 , já que o vírus H3N2 é recente.

Referências

- [1] VACINA atual da gripe pode conferir proteção cruzada contra Darwin, cepa responsável pelo surto de influenza. 2022. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/vacina-atual-da-gripe-pode-conferir-protacao-cruzada-contradarwin-cepa-responsavel-pelo-surto-de-influenza>. Acesso em: 01 de dezembro de 2022.
- [2] JESTER, B. J.; UYEKI, T. M.; JERNIGAN, D. B. Fifty years of influenza a (h3n2) following the pandemic of 1968. *American journal of public health*, American Public Health Association, v. 110, n. 5, p. 669–676, 2020.
- [3] NOGUEIRA, T.; PONCE, R. *Vírus da gripe: desafios do sistema imunitário e da medicina à luz da evolução*. 2019.
- [4] ALLEN, J. D.; ROSS, T. M. H3n2 influenza viruses in humans: Viral mechanisms, evolution, and evaluation. *Human vaccines & immunotherapeutics*, Taylor & Francis, v. 14, n. 8, p. 1840–1847, 2018.
- [5] LUIZ, M. H. R. Modelos matemáticos em epidemiologia. Universidade Estadual Paulista (Unesp), 2012.
- [6] CAETANO, M. T. P. Modelagem matemática da influenza a (h1n1). *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas*, 2010.

- [7] PRELIMINARY Estimated Influenza Illnesses, Medical visits, Hospitalizations, and Deaths in the United States – 2021-2022 influenza season. 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/2021-2022.htm>. Online; Acessado 01/12/2022.
- [8] PANDEMIA leva taxa de mortalidade à maior da década no Brasil, diz IBGE. 2022. Disponível em: <https://g1.globo.com/saude/coronavirus/noticia/2022/12/02/pandemia-leva-taxa-de-mortalidade-a-maior-da-decada-no-brasil-diz-ibge.ghtml>. Acessado em 02/12/2022.
- [9] BRASIL - Taxa bruta de natalidade. 2022. Disponível em: <https://pt.knoema.com/atlas/Brasil/Taxa-de-natalidade>. Acessado em 02/12/2022.