

# Modelo Matemático Sazonal para Malária

**Ana Paula P. Wyse,**

**Luiz Bevilacqua,**

LNCC - Laboratório Nacional de Computação Científica,

Av. Getúlio Vargas, 333

25651-075, Petrópolis, RJ

E-mail: anawyse@lncc.br, bevi@lncc.br,

**Marat Rafikov**

UNIJUÍ - Universidade Regional do Noroeste do RS

Rua São Francisco, 501

98700-000, Ijuí, RS

E-mail: rafikov@unijui.tche.br.

## 1 Introdução

A malária é uma doença infecciosa causada por um protozoário do gênero *Plasmodium* que é transmitido de pessoa infectada a pessoa sadia através da picada de fêmeas de mosquitos do gênero *Anopheles*.

Anualmente, sobretudo no continente africano, entre 300 e 500 milhões de pessoas são infectadas, das quais cerca de um milhão morrem em consequência da doença. O maior número de casos relatados no continente americano ocorre no Brasil, que registra cerca de 500 mil casos; destes, 99% se concentram na região amazônica.[8]

No começo do século XX, a malária ocorria em quase todo o território brasileiro. As medidas de controle, incluindo o uso de DDT fizeram com que o número de casos fosse reduzido.[7] A partir da década de 70, em razão da descoberta de ouro e dos projetos de colonização e expansão da fronteira agrícola, construção de estradas e hidrelétricas, projetos agropecuários e extração de madeira que levaram à ocupação desordenada da Amazônia, o número de casos subiu progressivamente e, até hoje, continua sendo uma grande preocupação para a população que vive nas áreas de risco.

A incidência de malária na Amazônia, assim como em outras regiões tropicais, sofre variações com as estações do ano. Nessas regiões a temperatura é praticamente estável, mas os índices de umidade variam conforme a época do ano, assim o ritmo de propagação da malária se dá de acordo com as chuvas, e a estiagem diminui a proliferação de mosquitos contribuindo para o decréscimo do número de casos da doença.

O principal transmissor de malária no Brasil é o mosquito *Anopheles darlingi*. Ele tem como criadouro grandes coleções de água como represas, lagoas, lagoas e remansos de rios, sendo o principal

vetor da região amazônica.

Sua sazonalidade está relacionada ao nível das águas dos rios e aos períodos de chuvas e secas. O aumento das chuvas resulta em uma elevação de mosquitos viáveis, ocasionando ondas epidêmicas. Por outro lado, as fortes chuvas podem arrastar os mosquitos para locais inadequados, destruindo os criadouros e resultando em um declínio da incidência de malária. Assim, o período de maior densidade de mosquitos coincide com a estabilização dos seus criadouros, após as fortes chuvas.[5]

Modelos matemáticos têm sido desenvolvidos no intuito de melhor compreender a dinâmica envolvendo a população de mosquitos vetores e a transmissão de malária. Eles auxiliam na avaliação dos principais parâmetros responsáveis pela manutenção da doença em níveis considerados endêmicos.

Os cenários traçados através de simulações numéricas do modelo indicam tendências do processo evolutivo de transmissão frente a determinadas situações. Para avaliar a efetividade dos mecanismos de controle, muitas vezes são simulados modelos matemáticos.

## 2 Modelo Matemático

O modelo matemático descrito a seguir considera a dinâmica do processo infeccioso da malária em regiões onde a variação sazonal na densidade populacional de mosquitos é um fator fundamental. As equações que compõem o modelo descrevem a variação das respectivas populações ao longo do tempo.

Para sua elaboração, as seguintes considerações devem ser feitas:

- O modelo proposto considera duas populações:  $H$  – Humanos, com tamanho constante e  $V$  – Mosquitos, com tamanho variável. A hipótese

de que o tamanho da população de humanos é constante enquanto o tamanho da população de mosquitos é variável se deve ao fato de que uma geração de humanos corresponde a muitas gerações de mosquitos em função da diferença entre suas expectativas de vida;

- Na população de humanos são consideradas pessoas de todas as idades e ambos os sexos;
- Na população de mosquitos são consideradas apenas as fêmeas adultas, pois apenas estas alimentam-se de sangue a fim de obterem proteína necessária para a maturação de seus ovos;
- Os fenômenos migratórios são negligenciados;
- Cada uma das populações é dividida em três compartimentos que representam as variáveis de estado: Suscetíveis ( $H_s$  e  $V_s$ ), Expostos ( $H_e$  e  $V_e$ ) e Infecciosos ( $H_i$  e  $V_i$ ), onde  $H = H_s + H_e + H_i$  e  $V = V_s + V_e + V_i$ ;
- Ambas as populações estão homogeneamente distribuídas no espaço. Essa hipótese pode ser adotada quando a área em questão é pequena o suficiente de modo que apresente a mesma característica em toda a sua extensão;
- A doença não confere nenhuma imunidade, o humano curado retorna imediatamente à classe dos suscetíveis e pode adquirir a doença sempre que estiver sujeito a um contato adequado com o mosquito infeccioso;
- A doença não reduz a fecundidade em humanos ou mosquitos;
- A mortalidade atribuída a doença é desprezível;
- Todos os seres (humanos ou mosquitos) nascem suscetíveis. A infecção para o mosquito ocorre quando um mosquito suscetível pica um humano infeccioso e a infecção para o humano ocorre quando um mosquito infeccioso pica um humano sadio;
- Os mosquitos suscetíveis, expostos e infecciosos picam com a mesma frequência;
- O tempo de recuperação dos humanos depende da eficácia do tratamento. São consideradas  $n$  situações: pessoas tratadas eficazmente, pessoas cujo tratamento foi incompleto ou inadequado ao tipo de *Plasmodium* que elas adquiriram e tantas outras situações quantas se queira especificar. Para os mosquitos, bem como para os humanos que nunca foram tratados, o período infeccioso cessa com o fim da sua vida;

- A flutuação sazonal observada em populações de *Anopheles spp.* está diretamente relacionada ao nível das águas dos rios, já que esta espécie utiliza grandes volumes de água para sua reprodução. Com isso, as variações climáticas afetam somente as formas imaturas do mosquito e por esse motivo o modelo não apresenta variação sazonal na capacidade suporte e na taxa de mortalidade.

Desta forma, o modelo que descreve a dinâmica da malária pode ser posto nos seguintes termos:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dH_s}{dt} = \mu H - abV_i \frac{H_s}{H} - \mu H_s + \sum_{j=1}^n (\phi_j p_j) H_i \\ \frac{dH_e}{dt} = abV_i \frac{H_s}{H} - \mu H_e - \eta H_e \\ \frac{dH_i}{dt} = \eta H_e - \mu H_i - \sum_{j=1}^n (\phi_j p_j) H_i \\ \frac{dV_s}{dt} = \frac{1}{\varepsilon + \varepsilon_0 \psi(t)} V - \left( \frac{1}{\varepsilon \kappa} - \frac{\delta}{\kappa} \right) V_s V - acV_s \frac{H_i}{H} - \delta V_s \\ \frac{dV_e}{dt} = acV_s \frac{H_i}{H} - \left( \frac{1}{\varepsilon \kappa} - \frac{\delta}{\kappa} \right) V_e V - \delta V_e - \alpha V_e \\ \frac{dV_i}{dt} = \alpha V_e - \left( \frac{1}{\varepsilon \kappa} - \frac{\delta}{\kappa} \right) V_i V - \delta V_i \end{array} \right.$$

Os parâmetros são interpretados como:

- $\mu$  – taxa de natalidade e mortalidade para humanos por u.t., as quais são idênticas pela hipótese de que a população de humanos é constante e as taxas de migração não foram consideradas;
- $a$  – número de picadas por mosquito por u.t.;
- $b$  – probabilidade de que um humano suscetível picado por um mosquito infeccioso desenvolva a infecção;
- $c$  – probabilidade de que um mosquito suscetível desenvolva a infecção ao picar um humano infeccioso;
- $\eta, \alpha$  – taxas de transição do compartimento dos expostos para o compartimento dos infecciosos para humanos e mosquitos por u.t., respectivamente;
- $\frac{1}{\eta}, \frac{1}{\alpha}$  – duração dos períodos latentes intrínseco e extrínseco, respectivamente;
- $p_j$  – proporção da população que recebeu o tipo de tratamento  $j$ , onde  $\sum_{j=1}^n p_j = 1$ ;

$\phi_j$  – taxas de recuperação para  $p_j$  por u.t.;

$\frac{1}{\phi_j}$  – duração do período infeccioso para  $p_j$ ;

$\varepsilon^{-1}$  – número de fêmeas adultas geradas por fêmea de mosquito por u.t.;

$\varepsilon_0$  – amplitude da variação sazonal da densidade de mosquitos;

$\psi(t)$  – função periódica de período  $t$ , variando no intervalo  $[-1, 1]$ ;

$\kappa$  – capacidade suporte avaliada no período intermediário;

$\delta$  – taxa de mortalidade dos mosquitos por u.t..

As equações que descrevem o comportamento das populações totais de humanos e mosquitos apresentam a forma

$$\begin{cases} \frac{dH}{dt} = 0 \\ \frac{dV}{dt} = \left( \frac{1}{\varepsilon + \varepsilon_0 \psi(t)} - \delta \right) V - \left( \frac{1}{\varepsilon \kappa} - \frac{\delta}{\kappa} \right) V^2 \end{cases}$$

onde a população total de humanos é constante conforme a hipótese do modelo e a população total de mosquitos é uma generalização do modelo de crescimento logístico de Verhulst para o caso sazonal.

## 2.1 Estimativas

As simulações numéricas mostradas na seção seguinte visam contemplar características da Amazônia, descrevendo a flutuação sazonal que ocorre na densidade de mosquitos nesta região. Neste caso, a função  $\psi(t) = \cos\left(\frac{\pi}{6}t\right)$  [6] descreve o comportamento observado, já que o pico na densidade de mosquitos ocorre em torno no mês de junho [5]. A unidade de tempo adotada é mês.

A função de sazonalidade escolhida apresenta o seguinte comportamento:

$t = 0$  – A taxa de recrutamento assume o valor mínimo:  $\frac{1}{\varepsilon + \varepsilon_0}$ ;

$t = 3, t = 9$  – A taxa de recrutamento assume o valor médio:  $\frac{1}{\varepsilon}$ ;

$t = 6$  – A taxa de recrutamento assume o valor máximo:  $\frac{1}{\varepsilon - \varepsilon_0}$ ;

A capacidade suporte é estimada como a média das densidades populacionais de mosquitos nos meses de Março e Setembro e dada por

$$\kappa = \frac{1}{2}(V(3) + V(9)) \approx 20.$$

O valor de  $\left(\frac{1}{\varepsilon} - \delta\right)$  é estimado considerando o fato de que a população de mosquitos cresce exponencialmente na ausência de qualquer fator limitante, sendo seu crescimento descrito nesse caso por

$$\frac{dV}{dt} = \left(\frac{1}{\varepsilon} - \delta\right) V,$$

cujas soluções são dadas por

$$V = V(0)e^{\left(\frac{1}{\varepsilon} - \delta\right)t},$$

de onde se conclui que

$$\frac{1}{\varepsilon} = \frac{1}{t} \ln \left( \frac{V}{V(0)} \right) - \delta.$$

Estudos de laboratório de Santos et.al. [4] a respeito da biologia de *Anopheles darlingi* mostraram que o ciclo biológico de ovo a adulto leva, em média, 15,6 dias (0,51 mês) para se completar com uma taxa de sobrevivência de 57%. O número médio de ovos a cada postura é de 110 ovos [4] e cada fêmea põe ovos em média duas vezes em sua vida [5]. Charlwood e Alecrim [2] estimaram em 80,4% a taxa diária de sobrevivência dos mosquitos adultos. Considerando que 50% dos ovos resultam em fêmeas, então:

- $\delta = 1 - 0,804^{30} = 0,9985/\text{mês}$ ;
- $\frac{1}{\varepsilon} = \frac{1}{0,51} \ln \left( \frac{220 * 0,5 * 0,57}{1} \right) - 0,9985 = 7,116/\text{mês}$ ,
- $\varepsilon_0 < \varepsilon \Rightarrow \varepsilon_0 = 0,14$  ou menos.

Assumindo que a expectativa de vida média da população de humanos seja de 60 anos, então

$$\mu = \frac{1}{720} = 0,00139/\text{mês}.$$

A taxa de picada do *Anopheles darlingi* é estimada a partir do índice de estabilidade  $S = \frac{a}{\delta_d}$ , onde  $\delta_d$  é a taxa diária de mortalidade do mosquito. Na região Amazônica foi estimado  $S = 5,01 - 8$  [2]. Para efeito de cálculo é assumido  $S = 7$ .

Então,

$$7 = \frac{a}{1 - 0,804} \Rightarrow a = 1,372/\text{dia}.$$

Como nem todos os mosquitos sobrevivem a um mês, é normal que a taxa de picada tenha relação com a taxa de sobrevivência diária do mesmo. Então,

$$a = 1,372 * \sum_{t=1}^{30} 0,804^t = 5,628/\text{mês}.$$

Os coeficientes  $b$  e  $c$  devem variar no intervalo  $[0, 1]$  conforme o grau de suscetibilidade de humanos e mosquitos, respectivamente. Neste caso são assumidos

$$b = c = 1.$$

O período latente para malária é definido como o intervalo de tempo desde a picada até o surgimento de gametócitos no sangue (período latente intrínseco - para humanos) ou o surgimento de esporozoítos nas glândulas salivares (período latente extrínseco - para mosquitos). Sua duração varia com a temperatura ambiente, mas estima-se em média 10 dias (0,33 mês) para *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax* [1]. Assim, a taxa de transição do compartimento dos expostos para o compartimento dos infecciosos é dada por

$$\alpha = \eta = \frac{1}{0,33} = 3/\text{mês}.$$

Em relação ao tratamento, são consideradas aqui três situações:

- Tratamento completo e eficaz: Neste caso o indivíduo permanece infeccioso por um período que vai desde o término do período latente até a total eliminação da doença em seu organismo. Esse espaço de tempo compreende o intervalo entre o início do tratamento e a cura, que é de aproximadamente 15 dias somado ao período que corresponde a diferença entre o período de incubação (período assintomático) e o período latente (período de não transmissibilidade), pois o indivíduo só procura tratamento ao manifestar os sintomas da doença.

$$\phi_1 = \frac{1}{15 + 5} * 30 = 1,5/\text{mês}$$

- Tratamento incompleto: Neste caso o indivíduo permanece infeccioso por um longo período, pois o seu organismo vai eliminando a doença de forma lenta, assim como é administrado o seu tratamento. Para a realização das simulações é considerado o período infeccioso de dois anos.

$$\phi_2 = \frac{1}{24} = 0,0416/\text{mês}$$

- Tratamento inexistente: Quando o tratamento não é realizado, o indivíduo permanece infeccioso até o fim de sua vida. Neste caso,

$$\phi_3 = 0.$$

Os coeficientes obtidos estão dispostos na Tabela 1.

Parâmetros	Valores
$\varepsilon$	0,1405
$\varepsilon_0$	0,1296
$\delta$	0,9985
$\kappa$	20
$\mu$	0,00139
$a$	5,628
$b$	1
$c$	1
$\alpha$	3
$\eta$	3
$\phi_1$	1,5
$\phi_2$	0,0416
$\phi_3$	0

Tabela 1: Parâmetros do Modelo

## 2.2 Simulações Numéricas

As simulações numéricas visam verificar a dinâmica sazonal descrita pelo modelo. Os coeficientes utilizados nas simulações estão resumidos na Tabela 1.

A população total de mosquitos apresenta conformidade com as observações de campo realizadas em 1997 no município de Novo Airão/AM [5] e sua evolução é vista na Figura 1, onde é possível perceber a influência da variação sazonal na sua densidade populacional.

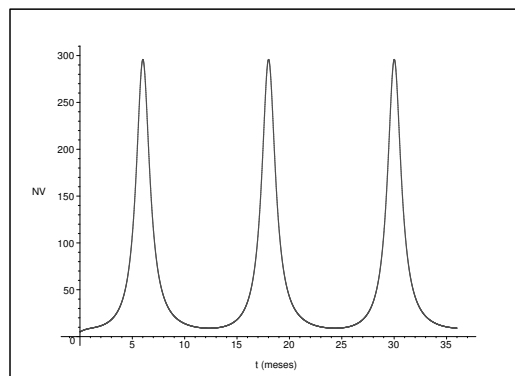


Figura 1: Evolução temporal do *An. darlingi*

Consequentemente, essa variação sazonal observada na população de mosquitos provoca as ondas epidêmicas visualizadas na Figura 2, que mostra as flutuações na densidade populacional de humanos suscetíveis e infecciosos.

A relação entre a densidade populacional de mosquitos infecciosos e a densidade populacional de humanos infecciosos é apresentada na Figura 3, onde além da flutuação sazonal é possível perceber que um pequeno número de mosquitos infecciosos é capaz de caracterizar uma situação endêmica de malária. Isso justifica a predominância do *Anopheles darlingi* como o principal mosquito vetor da região amazônica.

As simulações numéricas seguintes visam traçar

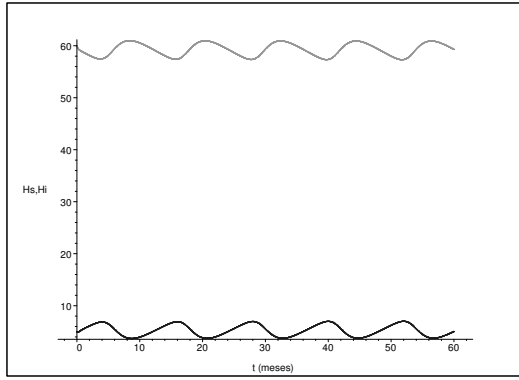


Figura 2: Evolução temporal da população de humanos suscetíveis com condição inicial  $H_s(0) = 60$  e da população de humanos infecciosos com condição inicial  $H_i(0) = 5$ . Foram admitidos  $p_1 = 0,17$ ,  $p_2 = 0,6$  e  $p_3 = 0,23$ .

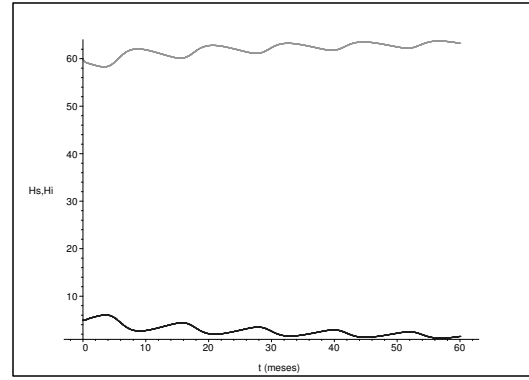


Figura 4: Evolução temporal da população de humanos suscetíveis com condição inicial  $H_s(0) = 60$  e da população de humanos infecciosos com condição inicial  $H_i(0) = 5$ . Foram admitidos  $p_1 = 0,2$ ,  $p_2 = 0,6$  e  $p_3 = 0,2$ .

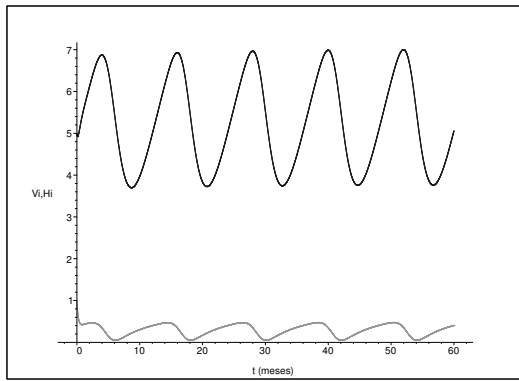


Figura 3: Evolução temporal da população de humanos infecciosos com condição inicial  $H_i(0) = 5$  e da população de mosquitos infecciosos com condição inicial  $V_i(0) = 1$ . Foram admitidos  $p_1 = 0,17$ ,  $p_2 = 0,6$  e  $p_3 = 0,23$ .

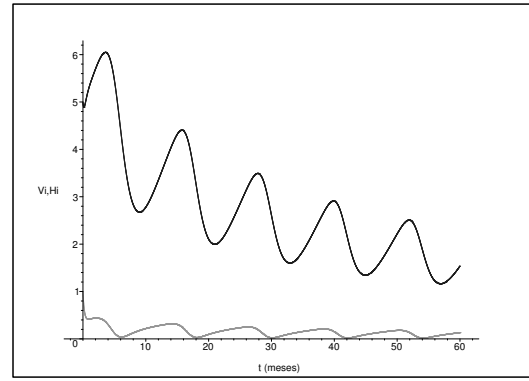


Figura 5: Evolução temporal da população de humanos infecciosos com condição inicial  $H_i(0) = 5$  e da população de mosquitos infecciosos com condição inicial  $V_i(0) = 1$ . Foram admitidos  $p_1 = 0,2$ ,  $p_2 = 0,6$  e  $p_3 = 0,2$ .

cenários comparativos em relação à proporção da população que recebeu determinado tipo de tratamento.

Os cenários mostrados nas Figuras 4 e 5 consideram uma maior proporção da população de infeccioso recebendo tratamento eficaz e adequado. Assim, é possível perceber uma tendência a erradicação da doença quando se investe em tratamento.

Quando, ao contrário, a população deixa de fazer o tratamento corretamente ou este é negligenciado, a situação tende a se agravar.

Como pode ser visto nas Figuras 6 e 7, os resultados obtidos pelo descaso com o tratamento não foram satisfatórios. Nesse caso, a doença se mantém em níveis bastante elevados.

### 3 Discussão

Os modelos matemáticos existentes na literatura buscam quase sempre descrever a situação da malária em países da África onde a doença é alta-

mente endêmica, apresentando elevados índices de incidência ao longo de todo o ano.

Porém, não são apenas estes os países prejudicados pela malária; as regiões cuja incidência é elevada em determinadas épocas do ano, como a Amazônia, também merecem atenção. A morbidade que a doença provoca induz a um decréscimo significativo da produção material e intelectual pelo fato de que o indivíduo infectado se ausenta do trabalho e da escola. A exploração do potencial turístico da região também é afetada.

Os danos econômicos atribuídos a malária classificam esta doença como uma das quatro principais causas de pobreza no mundo [8].

O modelo contemplando variação sazonal da densidade de mosquitos considerado neste trabalho descreve de forma mais realista a dinâmica populacional de mosquitos em áreas como a Amazônia. A conformidade do modelo com as observações da região auxiliam na elaboração de formas de controle do mosquito vetor.

A malária afeta principalmente pessoas pobres

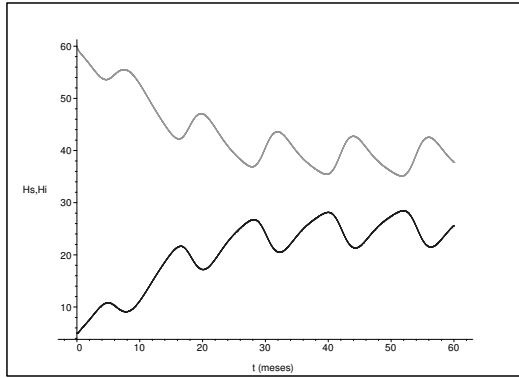


Figura 6: Evolução temporal da população de humanos suscetíveis com condição inicial  $H_s(0) = 60$  e da população de humanos infecciosos com condição inicial  $H_i(0) = 5$ . Foram admitidos  $p_1 = 0,08$ ,  $p_2 = 0,6$  e  $p_3 = 0,32$ .

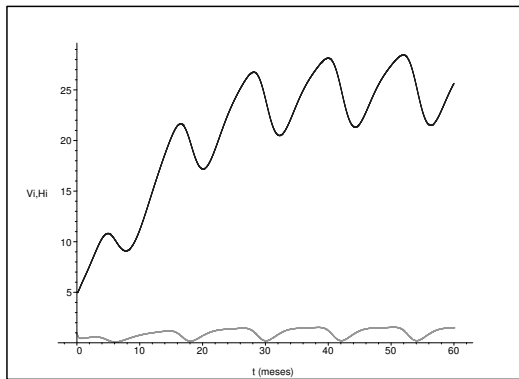


Figura 7: Evolução temporal da população de humanos infecciosos com condição inicial  $H_i(0) = 5$  e da população de mosquitos infecciosos com condição inicial  $V_i(0) = 1$ . Foram admitidos  $p_1 = 0,08$ ,  $p_2 = 0,6$  e  $p_3 = 0,32$ .

e que vivem em áreas rurais onde o atendimento médico é inexistente ou precário. Esse fato foi a motivação da diferenciação no tratamento que é contemplada no modelo.

Conforme se verificou nas simulações numéricas, o investimento em saúde tem um papel fundamental na redução da malária.

Outras formas de redução da doença como o controle dos mosquitos também têm sua importância, podendo se utilizar larvicidas, adulticidas ou mosquitos geneticamente modificados para que sejam refratários à doença [6], mas estes casos não foram tratados neste trabalho.

As pesquisas de campo/laboratório e a interação entre pesquisadores de diferentes áreas do conhecimento devem ser intensificadas no sentido de obter informações mais precisas. Dessa forma, os cenários traçados poderão ser mais próximos à realidade para que tenham condições de fornecer diretrizes aos órgãos relacionados à saúde pública, indicando meios mais eficazes e econômicos de controlar a doença.

## Agradecimentos

Ao CNPq e à Rede GEOMA pelo financiamento deste trabalho. Ao Dr. Manuel Cesário (UFAC) pela discussão a respeito do tratamento diferenciado da malária e ao Dr. Wanderli Tadei (INPA) pelas informações sobre *An. darlingi*.

## Referências

- [1] R. M. Anderson e R. M. May, "Infectious Diseases of Humans", Oxford Science Publication, New York, 1991.
- [2] J. D. Charlwood, W. A. Alecrim, Capture-recapture studies with the South America malaria vector *Anopheles darlingi*, *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 83 (1989) 569-576.
- [3] A. Kiszewski et al, A Global Index Representing the Stability of Malaria Transmission, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 70(5) (2004) 486-498.
- [4] J. Santos et al, Biologia de anofelinos amazônicos 1- Ciclo biológico, postura e estádios larvais de *Anopheles darlingi* Root 1926 (Díptera: Culicidae) da Rodovia Manaus – Boa Vista, *Acta Amazônica*, 11(4) (1981) 789-797.
- [5] W. Tadei et al, Entomologia da Malária em Áreas de Colonização da Amazônia, Programa de Pesquisa Dirigida – PPD, MCT, 1997.
- [6] A. P. Wyse, L. Bevilacqua, M. Rafikov, Population Dynamics of *An. darlingi* in the Presence of Genetically Modified Mosquitoes with Refractoriness to Malaria, em "Proc. Symp. Math. Comp.Biol.", 2005.
- [7] Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária, Brasília: Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde – FUNASA, 2002.
- [8] Roll Back Malaria Department, Basic Facts on Malaria, World Health Organization, 2004.