

ANÁLISE DE UM MODELO MATEMÁTICO DE EPIDEMIA DE DENGUE NO MUNICÍPIO DE TRÊS LAGOAS – MS.

Danilo Pinho de Almeida

Especialista em Gestão e Educação Ambiental – AEMS
Graduando de Engenharia Ambiental e Sanitária – AEMS

Cláudio Henrique Cerqueira Costa Basquerotto

UNESP - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira,
Departamento de Engenharia Mecânica, Av. Brasil 56, 15385-000, Ilha Solteira - SP

RESUMO

No cenário mundial a dengue apresenta em circulação quatro sorotipos, cujo vetor é o mosquito *Aedes aegypti*. Na atualidade está ocorrendo um aumento acentuado no número global de casos notificados da doença, que está vinculado à grande capacidade de adaptação do vetor. Os estudos de comportamento de doenças infecciosas ajudam a desenvolver métodos de detecção, prevenção, controle e erradicação de doenças. O município de Três Lagoas/MS apresenta 109.633 habitantes, densidade demográfica de 9,97, e sofre todos os anos com esta doença. Neste trabalho o modelo escolhido foi o SEIR (suscetível, exposto, infectado e removido) devido às características epidemiológicas da dengue, e este foi programado no *software* Matlab. Foi considerado o período do ano com favorecimento climático ao vetor, onde há chuvas intensas, como maneira de demonstrar o grau de avanço da doença no município. Os resultados demonstraram que a transmissão da dengue pode ser rápida. No período de quinze dias, aproximadamente, 20% da população infectada e 40% exposta à doença. No final de 30 dias, nota-se que o número de pessoas que não entraram em contato com o vírus ($S_{(30)}$) ficou em torno de 2,37%, removidos ($R_{(30)}$) 57,69%, e a população que não sobreviveria a infecção estaria por volta de 16%. Conclui-se que os modelos matemáticos são bastante úteis para a observação da dinâmica de doenças infecciosas como a dengue, mas que ainda são necessárias pesquisas de campo para entender melhor os mecanismos das dinâmicas epidemiológicas. Com esta simulação, pode-se notar a importância do controle do vetor *Aedes aegypti* como forma de conter o avanço da doença no município de Três Lagoas/MS.

PALAVRAS-CHAVE: Modelo matemático; SEIR; Epidemia; Dengue; *Aedes aegypti*.

INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas são motivo de pânico desde a antiguidade, onde as populações eram dizimadas e que causava grandes prejuízos socioeconômicos.

A dengue é uma doença que o município de Três Lagoas/MS sofre todos os anos, principalmente no período de chuvas intensas. Atualmente o combate à dengue está restrito à eliminação do vetor. O desenvolvimento de novos instrumentos de combate à dengue, como por exemplo, a criação de uma vacina, requer mais conhecimentos a cerca das características biológicas do vírus bem como a sua interação com os hospedeiros.

Um modelo matemático em epidemiologia é capaz de descrever a situação atual de uma epidemia em uma população, e no futuro ajudar a controlar as infecções por meio de previsões realizadas pelas alterações no sistema epidemiológico. Consequentemente ajudam a reduzir o tempo de desenvolvimento de métodos de detecção, prevenção, controle e erradicação de doenças.

Os problemas acima citados mostram a relevância do presente artigo quanto ao uso de modelos matemáticos epidemiológicos. Neste serão abordados artigos e livros de referência como forma de fundamentar e sustentar o trabalho.

1 REFERENCIAL TEÓRICO

Pode-se encontrar referências às epidemias e ao grande impacto social por elas causado desde a antiguidade até os dias atuais. Aproximadamente um terço da população de Atenas morreu em função da epidemia conhecida como a Praga de Atenas, bem descrita por uma das vítimas, Thucydides, no período de 430 a 427 a.C.. Cicatrizes de lesões, possivelmente provenientes de varíola, foram encontradas em múmias do período 1570 a 1085 a.C. e também na múmia de Ramsés V, que morreu em 1157 a.C. (NELSON, 2001). A peste negra levou a morte de um quarto da população da Europa durante os anos de 1347 a 1350. A epidemia mundial da gripe causou cerca de 20 milhões de óbitos (COX, 2003). A mortalidade causada pelas grandes epidemias é muito maior que a causada por todas as guerras juntas (ANDERSON, 1992).

Além do grande prejuízo em vidas humanas, as doenças infecciosas também atacam animais de valor econômico, podendo causar desde a redução de sua produtividade até sua mortalidade. As epidemias, em seus nomes populares, da vaca louca e da gripe aviária são exemplos de epidemias que geraram grandes prejuízos econômicos (COX, 2003).

Epidemias também podem ser induzidas pelo próprio ser humano por meio da liberação ou disseminação intencional de agentes biológicos. Na antiguidade e na idade média a guerra biológica era praticada utilizando substâncias tóxicas provenientes de organismos vivos. Os exércitos usavam corpos em decomposição para contaminar o abastecimento de água de uma cidade, ou jogavam dentro das muralhas inimigas cadáveres em decomposição de vítimas de doenças como varíola ou peste bubônica. Durante a Guerra Fria, os Estados Unidos e a ex-União Soviética

desenvolveram pesquisas voltadas para a guerra bacteriológica. No século XXI, o terrorismo encontrou uma nova modalidade para gerar pânico: o bioterrorismo.

Após 50 anos, a dengue ressurgiu em Boa Vista, Roraima, em 1981, envolvendo os vírus sorotipos 1 e 4 que circulavam na América Sul e Central na ocasião (OSANAI, 1983). Porém, foi com a extensa epidemia de 1986 no Rio de Janeiro e a disseminação para regiões vizinhas que as ações de vigilância e controle dos vetores do dengue tornaram-se prementes no Brasil. Estas ações foram sendo organizadas pelo Ministério da Saúde (MS), Secretarias Estaduais de Saúde e municípios em regiões acometidas, de forma heterogênea e intermitente. A partir de 1997, com o Plano Diretor de Erradicação do *Aedes aegypti* no Brasil (PEAa), seguido pelo Plano de Intensificação das Ações de Controle de Dengue, o MS aumentou o repasse de recursos a municípios brasileiros para descentralizar e (re)organizar ações de eliminação dos vetores e educação em saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1996).

Pouco se conhece sobre o real impacto destas medidas sobre a disseminação da virose no país. Torna-se relevante o incremento da investigação da epidemiologia da dengue e de seus vetores por parte de grupos de pesquisa já constituídos, além do incentivo à pesquisa operacional para responder de forma ágil questões específicas dos programas de controle e avaliar o impacto destas ações (DONALÍSIO, 2002).

Atualmente o combate à dengue está restrito à eliminação do vetor. O desenvolvimento de novos instrumentos de combate à dengue, como por exemplo, a criação de uma vacina, requer mais conhecimentos a cerca das características biológicas do vírus bem como a sua interação com os hospedeiros.

O vírus causador da dengue pertence ao gênero Flavivírus, que inclui um total de aproximadamente 70 espécies registradas pelo Comitê Internacional de Taxonomia Viral (CITV). A maioria das espécies, cerca de 53, são chamadas de arbovírus, uma vez que apresentam ciclo biológico dependente de um artrópode como hospedeiro, como é o caso da dengue. (LINDENBACH, 2007).

Os arbovírus multiplicam-se nos tecidos dos organismos dos artrópodes, que se infectam, tornando-se vetores depois de sugarem sangue de hospedeiros, em período de viremia.

Dentre essas 70 espécies, 40 estão associadas à infecção em humanos e são capazes de causar epidemias. No Brasil já foram encontrados o vírus rocio, encefalite de São Luís, vírus da Febre Amarela, esse último inclui o vírus selvagem e algumas linhagens, além dos quatro sorotipos responsáveis pela transmissão da dengue (FIGUEIREDO, 2000).

Os sorotipos da dengue apresentam propriedades antigênicas distintas que caracterizam os quatro sorotipos existentes responsáveis pela transmissão da dengue. Segundo Gibbons (2002), o antígeno da dengue é mais encontrado no fígado e sistema retículo endotelial, e se acredita que a sua replicação aconteça primariamente nos macrófagos e células dendríticas da pele.

A variabilidade genética do vírus da dengue é de extrema importância, pois algumas cepas podem ser resistentes à proteção imunológica do indivíduo, podendo causar sintomas e grau de infecção aumentada, sendo responsável pelo desencadeamento de surtos epidêmicos (HOLMES, 1998). Segundo Vaughn (2000) e Yang (2003), infecções secundárias são mais predispostas a resultar em casos de febre hemorrágica, o que pode ser explicado pela teoria de ampliação dependente de anticorpo (Teoria de Halstead) (SULLIVAN, 2001).

No Brasil até 2007, eram encontrados três dos quatro sorotipos causadores da dengue - DENV1, DENV2 e DENV3 (BRAGA, 2007). Indivíduos acometidos pelo DENV3 apresentam sintomas mais graves e com maiores chances de apresentar choque da dengue em relação aos indivíduos infectados com o sorotipo DENV2 (PASSOS et al., 2004). Em 2009 Costa et al. relataram a introdução do DENV4 na Cidade de Manaus, e em 2011 foi identificado o DENV4 no sudeste do país. O conhecimento dos sorotipos circulantes é fundamental, pois se sabe que alguns vírus causam manifestações clínicas mais severas.

No que diz respeito ao cenário mundial, nos últimos 30 anos, a circulação dos quatro sorotipos coincidiu com um aumento acentuado no número global de casos notificados de dengue e gerou quase um aumento de seis vezes no número de países que apresentaram dengue hemorrágica (MACKENZIE, 2004).

Diante da grande capacidade de adaptação do *Aedes aegypti* em face de conjunturas sociais e urbanas diferenciadas, muitos pesquisadores têm se dedicado a examinar a ecologia destes mosquitos, procurando desvendar seus

comportamentos e hábitos preferenciais na natureza e no espaço habitado pelo homem (DONALÍSIO, 2002).

2 METODOLOGIA

2.1 Área de estudo

O Município de Três Lagoas (52°33'44"W, 19°36'56"S) se situa no extremo leste do Estado de Mato Grosso do Sul, Região Centro-Oeste do Brasil. A altitude média no núcleo urbano é de 319m acima do nível do mar. Possui clima tropical quente e úmido, precipitação média anual de 1.500 mm e duas estações bem definidas: verão chuvoso e inverno seco (IBGE, 2013). O trimestre de maior precipitação compreende o período de novembro a janeiro. As temperaturas médias mensais variam entre 29,3°C no verão e 18,1°C no inverno. Seu território localiza-se na bacia do rio Paraná e apresenta biomas naturais importantes, como o cerrado (vegetação predominante) e faixas de mata ciliar, que se alternam perpendicularmente às margens do rio Paraná e do reservatório da Usina Hidrelétrica “Jupiá”; as paisagens são diferenciadas, com ampla diversidade de espécies da flora e fauna. De acordo com o IBGE (2013) a área territorial é 10.206 km (2,85% da área total do Estado), população é de 109.633 e densidade demográfica de 9,97.

2.2. Modelo Epidemiológico

Neste tipo de abordagem, uma população é representada por variáveis de estado (densidade populacional) que podem ser pensadas como compartimentos, que aumentam e diminuem de nível conforme as regras definidas pelos sistemas de equações diferenciais que modelam as taxas de crescimento populacional (GIACOMINI, 2007).

Os modelos epidemiológicos desse tipo têm como objetivo principal determinar se uma doença vai se espalhar ou não pela população. Utiliza-se para esta finalidade o cálculo da reprodutividade basal (PEIXOTO, 2004). O valor é dependente dos parâmetros do modelo e refere-se ao número de casos secundários causados por um único indivíduo infectado introduzido numa população livre da doença.

$$(1) \quad R_0 = \frac{\beta S_0}{\mu}$$

De acordo com Yang (2001) se $R_0 > 1$, diz-se que um indivíduo infectado consegue gerar mais que um novo caso, disseminando a doença pela população, e se $R_0 < 1$ a população estará livre da infecção.

Este trabalho baseia-se no estudo da transmissão e propagação da dengue usando ED ordinárias que compõem um modelo do tipo SEIR (suscetível, exposto, infectado e recuperado), onde:

$$(2) \quad N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$$

Os processos de transmissão ocorrem frequentemente devido a um contágio inicial com um número muito pequeno de unidades de patógeno (por exemplo, algumas células bacterianas ou vírus). Segue por um período de tempo, no qual o patógeno se reproduz rapidamente no hospedeiro. Durante esta fase, a abundância do patógeno é muito baixa para a transmissão ativa de outros hospedeiros, e ainda o patógeno está presente. Portanto, o hospedeiro não pode ser classificado como suscetível, infectado ou recuperado. Precisa-se introduzir uma nova categoria para estes indivíduos que estão infectados, mas ainda não são infecciosos. Estes indivíduos são referidos como expostos e são representados pela variável E no modelo SEIR.



Figura 1: Fluxograma do modelo SEIR.

2.2.1. Modelo SEIR com demografia

Na subseção anterior, o modelo SEIR foi analisado levando em conta que a propagação da doença é extremamente rápida, de modo a não ser afetada por nascimentos e mortes da população. Se o interesse é explorar a persistência em longo prazo e a dinâmica endêmica de uma doença infecciosa, então claramente processos demográficos serão importantes. Em particular, o mais importante e necessário ingrediente é o afluxo de novos suscetíveis através de nascimentos.

Este quadro é muito voltado para o estudo de doenças humanas em países desenvolvidos. De acordo com estes pressupostos, se obtém o modelo SEIR generalizado:

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = \mu_n N - \left[\beta_h \left(\frac{M_I(t)}{M(t)} \right) + \mu_h \right] S(t) \\ \frac{dE(t)}{dt} = \beta_h \left(\frac{M_I(t)}{M(t)} \right) S(t) - (\gamma_h + \mu_h) E(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} = \gamma_h E(t) - (\sigma_h + \mu_h + \mu_d) I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} = \sigma_h I(t) - \mu_h R(t) \end{cases}$$

As taxas que compõe o modelo possuem valores diários de acordo com a Tabela 1 e foram retirados de Yang e Ferreira (2008). Em seu trabalho ano foi dividido em três períodos, favorável, desfavorável e intermediário, de acordo com as condições climáticas que favorecem o desenvolvimento do vetor, por isso algumas taxas possuem valores diferentes para cada período do ano e na tabela estão apresentadas nessa ordem.

Tabela 1: Parâmetros utilizados no modelo SEIR.

Parâmetro	Símbolo	Valor/dia
Transmissão humanos - mosquitos	β_h	0,375
Humanos expostos - infectados	γ_h	0,1
Humanos infectados - removidos	σ_h	0,143
Mortalidade humanos	μ_h	0,000042
Mortalidade humanos	μ_n	0,00042
Taxa de letalidade	μ_d	0,04

As variáveis de $M(t)$ (total de mosquitos) e $MI(t)$ (mosquitos infectados) onde os valores foram obtidos por estimativa de números de mosquitos realizados em trabalho não publicado do próprio autor.

A simulação da transmissão da doença foi realizada utilizando os valores iniciais conforme descritos na Tabela 2. Com estes valores iniciais e com os valores das taxas das constantes (Tabela 1) as simulações foram realizadas no *Software* Matlab versão R2013.

Tabela 2: Valores utilizados para o modelo SEIR.

Parâmetro	Símbolo	Valor
População total	N	109.633
Mosquitos totais	M	300.000
Mosquitos infectados	M_i	100.000
Suscetíveis	S_0	109.632
Expostos	E_0	0
Infectados	I_0	1
Removidos	R_0	0

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste trabalho foi considerado o período do ano com favorecimento climático ao vetor (*Aedes aegypti*), onde as chuvas são intensas. Como maneira de demonstrar o grau de avanço da doença no município de Três Lagoas.

A figura 2 demonstra como a transmissão da dengue pode ser rápida no município. Aos quinze dias existem, aproximadamente, 20% da população infectada e 40% exposta à doença. Ao analisar o final dos 100 dias, nota-se que o número de pessoas que não entraram em contato com o vírus ($S_{(30)}$) ficou em torno de 2,37%, e a quantidade de removidos ($R_{(30)}$) 57,69%. A população que não sobreviveria à infecção está por volta de 16%.

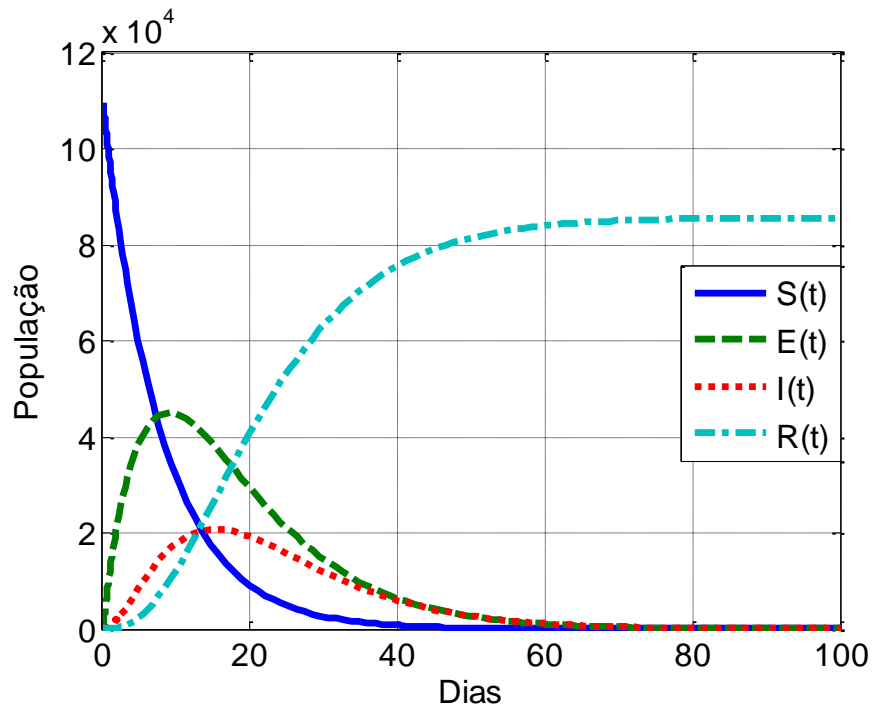


Figura 2: Resultado do modelo no período de trinta dias de infecção de dengue.

Em estudo epidemiológico realizado no México, Koopman (1991) verificaram que a temperatura média durante a estação chuvosa correspondeu ao mais forte preditor de infecção por dengue naquele país. O modelo matemático estimou o período de incubação extrínseco do vírus a 22°C de 16,67 dias e a 32°C de 8,33 dias, ou seja, fêmeas infectadas submetidas a elevadas temperaturas (32°C) teriam 2,64 vezes mais chance de completar o período de incubação extrínseco do que aquelas submetidas a baixas temperaturas.

O controle dos vetores inclui vigilância, redução dos criadouros, controle biológico e o controle químico, realizado, principalmente, usando inseticidas que atacam diretamente o vetor transmissor da doença.

Mesmo havendo uma diminuição no tamanho populacional do vetor em todos os casos analisados, nota-se que quando esse controle é realizado constantemente o impacto sobre a população é maior. O que indica que uma campanha que vise diminuir os índices populacionais do mosquito deve ser mantida ao longo de todo o ano, uma vez que o mosquito *Aedes aegypti* pode ser encontrado em qualquer uma das estações, como foi mostrado no trabalho de Tariq (2011). Além disso, o controle mecânico só é eficiente mediante a conscientização da população

humana para identificar e eliminar os focos da dengue em suas próprias residências (LUZ, 2009).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se concluir que os modelos matemáticos são bastante úteis para a observação da dinâmica de doenças infecciosas como a dengue, mas que ainda são necessárias pesquisas de campo para que entender melhor os mecanismos das dinâmicas epidemiológicas.

Com estas simulações pode-se notar a importância do controle do vetor *Aedes aegypti* como forma de conter o avanço da doença no município de Três Lagoas/MS. Em 30 dias o número de pessoas que não entraram em contato com o vírus ficou em torno de 2,37%, e a quantidade de removidos, ou sejam pessoas que ficaram doentes e continuam vivas, 57,69%. A população que não sobreviveria à infecção está por volta de 16%.

Para um entendimento mais abrangente do comportamento de epidemiológico da dengue são sugeridos mais simulações devem ser feitas a fim de considerar um tempo maior de observação, a possibilidade do aparecimento dos outros sorotipos da doença e formas biológicas de eliminação do vetor; gerar sistemas de informações para subsidiar as autoridades na tomada de decisões; desenvolver novas tecnologias para a análise automática de dados e detecção de epidemias.

REFERÊNCIAS

ANDERSON, R. M., AND MAY, R. M. **Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control**. Oxford University Press, 1992.

ANTON, H. **Cálculo, um novo horizonte**. 6. ed. Porto Alegre: Bookman, 2000.

BRAGA, I. A.; VALLE, D. **Aedes aegypti: histórico do controle no Brasil**. Epidemiologia e Serviços da Saúde, v. 16, n. 2, p. 113-118, 2007.

BOYCE, W.E.; DIPRIMA, R.C. **Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno**, 8. ed, Riode Janeiro: LTC, 2006.

COSTA, C. A. da; SANTOS, I. G. C. dos; BARBOSA, M. G. **Detection and typing of dengue viruses *Em Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in the city of Manaus,**

State of Amazonas. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 42, n. 6, p. 677-681, 2009.

COX, N., TAMBLYN, S. & TAM, T. **Influenza pandemic planning.** Vaccine 21, 16 (2003), 1801–1803.

DONALÍSIO, M.R.; GLASSER, C.M. **Vigilância entomológica e controle de vetores da dengue.** Rev. Bras. Epidemiol. vol. 5, n.3, 2002.

FIGUEIREDO, L.T. **The Brazilian Flaviviruses.** Microbes Infect, v. 2, p. 1643-1649, 2000.

GIACOMINI, H. C. **Sete motivações teóricas para o uso da modelagem baseada no indivíduo em ecologia.** Acta Amazonica, v. 37, n. 3, p. 431-446, 2007.

GIBBONS, R.V.; VAUGHN, D.W. **Dengue: an escalating problem.** British Medical Journal, v. 324, p. 1563-1566, 2002.

HOLMES, E.C.; BARTLEY, L.M.; GARNET, G.P. **The emergence of dengue past, present and future.** Emerging Infectors London: Academic Press. p.301-325, 1998.

KOOPMAN, J.S., PREVOTS, D.R., MARIN, M.A.V., GOMES-DANTES H. et al. **Determinants and predictors of dengue infection in Mexico.** Am. J. Epidemiol. 133 (11):1168-78, 1991.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo demográfico 2013.** Rio de Janeiro: IBGE. Disponível em: www.ibge.gov.br.

LINDENBACH, B. D.; THIEL, H-J.; RICE, C. M. **Flaviviridae: the viruses and their replication.** Fields Virology 5ed. KNIPE D.M, HOWLEY P.M. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins. p. 1101-1152, 2007.

LUZ, P.M. et al. **Impact of insecticide interventions on the abundance and resistance profile of Aedes aegypti.** Epidemiol. Infect. v. 137, n. 8, p. 1203-1218, 2009.

MACKENZIE, J. S. ET AL. **Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses.** Nature Medicine. v. 10, p. 98-109, 2004.

Ministério da Saúde – **Plano Diretor de Erradicação do Aedes aegypti do Brasil,** Brasília; janeiro de 1996.

NELSON, K. E., WILLIAMS, C. M., AND GRAHAM, N. M. H. **Infectious Disease Epidemiology: Theory and Practice.** Gaithersburg, Maryland: Aspen Publication, 2001.

OSANAI, C.H; ROSA, A.P.A.T.; TANG, A.T.; AMARAL, R.S. et al. **Surto de dengue em Boa Vista Roraima – nota prévia.** Rev Inst Med Trop 1983; 25(1): 53-4.

PASSOS, M.N.P. et al. **Diferenças clínicas observadas em pacientes com dengue causadas por diferentes sorotipos na epidemia de 2001/2002, ocorrida no município do Rio de Janeiro.** Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v. 37, p. 293-295, 2004.

TARIQ, R. M. et al. **Population and prevalence of dengue vector mosquitoes during winter to summer season with special reference to temperature in Karachi, Sindh-Pakistan.** Pakistan Journal of Entomology. v .26, n. 1, p. 77-80, 2011.

SULLIVAN, N. J. **Antibody-mediated enhancement of viral disease.** Current Topics in Microbiology and Immunology. v. 260, p.145-169, 2001.

VAUGHN,D.W. et al. **Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity.** Journal of Infectious Diseases. v. 181, p. 2-9, 2000.

YANG,H.M. **Epidemiologia da Transmissão da Dengue.** Tendências em Matemática Aplicada e Computacional. v. 4, n. 3, p. 387-396, 2003.