

# Estudo introdutório sobre medidas de controle do *Aedes aegypti* através de modelagem matemática, com parâmetros entomológicos dependentes de fatores abióticos.

**Palavras-Chave:** Medidas de controle do *Aedes aegypti*, Modelagem matemática, *Aedes aegypti*

**Autores(as):**

**Rafael de Barros Souza, FT – UNICAMP**

**Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Roberta Regina Delboni (orientadora), FT - UNICAMP**

---

## INTRODUÇÃO:

O mosquito *Aedes aegypti* é o vetor de algumas das principais arboviroses do mundo: febre amarela, dengue, chikungunya e zika. A febre amarela é a doença mais controlada devido ao aumento da cobertura vacinal, embora algumas secretarias estaduais tenham emitido alertas da possibilidade de novos casos no início de 2024. Com relação a dengue, o número de óbitos registrado é recorde, com um aumento de 344% no número de casos da doença comparando 2023 e 2024; com relação a Chikungunya foi registrado um acréscimo de 78,8% de casos comparando com o ano anterior; e para Zika houve um aumento de 9% com relação ao mesmo período.

Para o controle do vetor existem diversos mecanismos disponíveis. Destacam-se a remoção mecânica de criadouros; a remoção química do mosquito; a utilização da Técnica do Mosquito Estéril (que ao reproduzirem não vão gerar descendentes) [4]; a técnica que utiliza a bactéria *Wolbachia*, que infecta os mosquitos e impede que estes sejam vetores das arboviroses. A presença dessa bactéria é passada entre as gerações do mosquito [2].

O mecanismo mais avançado atualmente é a técnica de controle genético. Trata-se de uma técnica em que o mosquito geneticamente modificado é liberado na natureza com alta competitividade com relação aos machos silvestres, e que irá tentar acasalar com uma fêmea selvagem. Após o acasalamento, a fêmea gera ovos que vão conter genes dela e do inseto modificado, os quais vão inibir alguns metabolismos da prole para que não cheguem à fase adulta. Uma tecnologia mais atual faz com que apenas as pupas fêmeas não cheguem à fase adulta, garantindo um maior tempo de eficiência da tecnologia [4]. Ambas linhagens foram testadas em campo em diversos locais do mundo: Grand Cayman; Ilhas Cayman; Indaiatuba, Brasil [5]; Itaberaba, Brasil; Panamá e Malásia.

No entanto, um dos grandes fatores que deve ser mencionado quando se tenta prever, de forma mais realista, a variação populacional de mosquitos são os parâmetros abióticos. Parâmetros como temperatura e umidade são extremamente importantes para se prever o comportamento das populações de mosquitos, pois eles influenciam diretamente no desenvolvimento do mosquito, assim como no aumento de casos de dengue [1].

O objetivo deste trabalho é estudar a interação entre mosquitos selvagens e geneticamente modificados do *Aedes aegypti* através de um modelo matemático complexo, de modo a permitir um estudo analítico detalhado para um contato intermediário com ferramentas de análise de sistemas dinâmicos.

## METODOLOGIA:

Apresentamos um modelo de dinâmica populacional inédito, para descrever a interação entre mosquitos selvagens e mosquitos geneticamente modificados. O objetivo é avaliar a técnica de controle biológico, em que a chamada segunda geração do *A. aegypti* geneticamente modificado é utilizada. Tal método consiste na liberação de machos do mosquito *A. aegypti* que possuem um gene autolimitante. Quando eles se reproduzem com fêmeas selvagens, os descendentes herdam uma cópia deste gene, que impede que as fêmeas sobrevivam até a idade adulta. O objetivo da técnica é estender o efeito por algumas gerações, suprimindo a população do *Aedes* com menos liberações do mosquito modificado.

Denotamos por: fase aquática de mosquitos selvagens  $A$ , fase aquática de mosquitos geneticamente modificados  $A_G$ , fêmeas antes do acasalamento  $I$ , fêmeas adultas após o acasalamento fecundadas por machos selvagens  $F$ , fêmeas adultas fecundadas por machos geneticamente modificados  $F_G$ , machos selvagens  $M$ , machos geneticamente modificados  $G$  e fêmeas que herdaram o gene autolimitante, o que significa que morrerão antes de acasalarem  $I_n$ .

As taxas *per capita* de mortalidade das respectivas populações são denotadas por  $\mu_A, \mu_{AG}, \mu_I, \mu_F, \mu_{FG}, \mu_M, \mu_G$  e  $\mu_{I_n}$ . Assumimos que as taxas *per capita* de oviposição por fêmeas  $F$  e  $F_G$  são dadas, respectivamente, por  $\phi(1 - \frac{A+A_G}{K})F$  e  $\phi_G(1 - \frac{A+A_G}{K})F_G$ , onde  $K$  é a capacidade de suporte que está relacionada à quantidade de nutrientes e espaço disponível nos criadouros, e os parâmetros  $\phi$  e  $\phi_G$  representam as taxas intrínsecas de oviposição. A diminuição da população na fase aquática ocorre também conforme a passagem para a fase adulta, com taxas dadas por  $\gamma$  e  $\gamma_G$ .

Estamos supondo que uma fêmea antes do acasalamento tenha uma probabilidade  $\frac{M}{M+G}$  de ser fecundada por um mosquito selvagem e uma probabilidade  $\frac{G}{M+G}$  de ser fecundada por um mosquito geneticamente modificado. As taxas  $\beta_M$  e  $\beta_G$  representam as taxas de acasalamento de machos naturais e machos geneticamente modificados. Assim, existe um fluxo de  $\frac{\beta_M MI}{M+G}$  e  $\frac{\beta_G GI}{M+G}$  que sai do compartimento  $I$  e entra, respectivamente, nos compartimentos  $F$  e  $F_G$ .

O acasalamento entre fêmeas e machos selvagens resulta em uma proporção  $r$  de fêmeas e  $(1 - r)$  de machos selvagens. O acasalamento com machos geneticamente modificados resulta em uma fração  $v$  da prole carregando uma cópia dos genes, enquanto uma fração  $(1 - v)$  não carrega tais genes. Da fração  $v$ , uma fração  $q$  são fêmeas, enquanto uma fração  $(1 - q)$  são machos  $G$  que carregam o gene. Assim,  $vq\gamma_G A_G$  da fase aquática  $A_G$  são fêmeas que herdaram o gene autolimitante e entram no compartimento  $I_n$ , enquanto  $v(1 - q)\gamma_G A_G$  são

machos adultos que entram no compartimento  $G$  dos machos geneticamente modificados. Ainda considerando o acasalamento com machos geneticamente modificados, assumimos que uma fração  $(1 - \nu)$  não carrega uma cópia dos genes autolimitantes, dos quais uma proporção  $r_G$  são fêmeas e  $(1 - r_G)$  são machos. Assim, há um fluxo de  $(1 - \nu)r_G\gamma_G A_G$  para o compartimento  $I$ , e  $(1 - \nu)(1 - r_G)\gamma_G A_G$  para o compartimento  $M$  de fêmeas e machos, respectivamente, que saem da fase aquática  $A_G$  por se tornarem adultos. Com as hipóteses apresentadas, desenvolvemos um modelo matemático inédito de equações diferenciais ordinárias não lineares para descrever a interação entre diversas subpopulações de *A. aegypti*:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dA}{dt} = \phi \left( 1 - \frac{A+A_g}{K} \right) F - (\gamma + \mu_A)A \\ \frac{dA_g}{dt} = \phi_g \left( 1 - \frac{A+A_g}{K} \right) F_g - (\gamma_g + \mu_{A_g})A_g \\ \frac{dI}{dt} = r\gamma A + (1 - \nu)r_g\gamma_g A_g - \frac{\beta_m MI}{M+G} - \frac{\beta_g GI}{M+G} - \mu_I I \\ \frac{dF}{dt} = \frac{\beta_m MI}{M+G} - \mu_F F \\ \frac{dF_g}{dt} = \frac{\beta_g GI}{M+G} - \mu_{F_g} F_g \\ \frac{dM}{dt} = (1 - r)\gamma A + (1 - \nu)(1 - r_g)\gamma_g A_g - \mu_M M \\ \frac{dG}{dt} = \nu(1 - q)\gamma_g A_g - \mu_G G \\ \frac{dI_n}{dt} = \nu q\gamma_g A_g - \mu_{I_n} I_n. \end{array} \right.$$

Equações do modelo - fonte: Os autores

## RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Inicialmente assumimos que todos os parâmetros são constantes, positivos, e possuem valores médios fixos, desse modo, obtemos um modelo autônomo. Para prosseguir com o estudo analítico do modelo autônomo consideramos liberações fixas de mosquitos machos geneticamente modificados no tempo  $t = 0$ , que é representado por  $G(0) = \alpha$ . As equações em regime estacionário são obtidas igualando a zero as derivadas temporais do sistema de equações diferenciais ordinárias. Resolvendo o sistema não-linear obtido, determinamos as coordenadas dos pontos de equilíbrio  $P = (A, A_G, I, F, F_G, M, G)$ .

Foram determinados dois pontos de equilíbrio: o ponto de equilíbrio de mosquitos selvagens com ausência de mosquitos geneticamente modificados  $P_1$  e o ponto de equilíbrio de coexistência de mosquitos selvagens e modificados  $P_2$ . As expressões dos pontos são apresentadas à seguir:

$$P_1 = (A_1, A_{G1}, I_1, F_1, F_{G1}, M_1, G_1) = \left( \frac{K(Q_0 - 1)}{Q_0}, 0, \frac{r\gamma A_1}{\beta_m + \mu_I}, \frac{\beta_m r\gamma A_1}{\mu_F(\beta_m + \mu_I)}, 0, \frac{(1-r)\gamma A_1}{\mu_M}, 0 \right) \text{ sendo } Q_0 = \frac{\phi\beta_m r\gamma}{\mu_F(\beta_m + \mu_I)(\gamma + \mu_A)},$$

$$P_2 = (A_2, A_{G2}, I_2, F_2, F_{G2}, M_2, G_2) =$$

$$\left( \frac{T_1}{T_2}, A_2 \Gamma_1, \frac{(M_2 + G_2)[A_2 r\gamma + (1 - \nu)r_g\gamma_g A_{G2}]}{M_2\beta_m + G_2\beta_g + \mu_I(M_2 + G_2)}, \frac{\beta_m M_2 I_2}{\mu_{F_g}(M_2 + G_2)}, \frac{\beta_g G_2 I_2}{\mu_{F_g}(M_2 + G_2)}, \frac{(1-r)\gamma A_2 + (1-\nu)(1-r_g)\gamma_g A_{G2}}{\mu_M}, \frac{\nu(1-q)\gamma_g A_{G2}}{\mu_G} \right).$$

$$\text{Em que } \Gamma_1 = \frac{\gamma(1-r)(Q_1-1)}{\gamma_g(1-v)(1-r_g)}, T_1 = \Gamma_6(Q_2 - 1), T_2 = \frac{\phi \beta_m \mu_g \gamma Q_1(1-r)[r\gamma(1-r_g)+\gamma r_g(1-r)(Q_1-1)]}{K(1-r_g)} \left[1 + \frac{\gamma(1-r)(Q_1-1)}{\gamma_g(1-v)(1-r_g)}\right],$$

$$Q_1 = \frac{\phi_g \beta_g (\gamma + \mu_A) v (1-q) \gamma_g \mu_F \mu_M}{\phi \beta_M (\gamma_g + \mu_{AG}) (1-r) \gamma \mu_F \mu_G}, \text{ e } Q_2 = \frac{Q_1 \gamma (1-v) \phi (r + Q_1 (1-r) r_g) \beta_m \mu_g}{Q_1 \mu_g (\gamma (1-v) \phi r_g \beta_m + (1-v) (1-r_g) (\gamma + \mu_A) \mu_f (\beta_m + \mu_g)) + (1-q) (Q_1 - 1) v (\gamma + \mu_A) \mu_f (\beta_g + \mu_i) \mu_m}.$$

Para  $A_1$  ser positivo deve ser satisfeito:  $Q_0 > 1$ . Assim, garante-se que as outras coordenadas, dependentes de  $A_1$  sejam positivas e, portanto,  $P_1$  é biologicamente viável. Para obtermos  $A_2 > 0$ , as seguintes condições devem ser satisfeitas:  $Q_1 > 1$  e  $Q_2 > 1$ , de modo que,  $T_1 > 0$  e  $T_2 > 0$ . Uma outra condição que precisa ser respeitada é  $A_{g2} > 0$  e para isso é imprescindível que  $\Gamma_1 > 0$ , que será respeitada caso  $Q_1 > 1$ .

Para prosseguir com a análise de estabilidade local dos pontos, para cada ponto de equilíbrio  $P_i$ , resolvemos a equação  $\det(J(P_i) - \lambda I) = 0$ , e determinamos o polinômio característico, cujas raízes serão os autovalores associados a matriz Jacobiana. Se a parte real de todos os autovalores forem negativas, então o ponto é local e assintoticamente estável.

Considerando o ponto  $P_1$  obtivemos  $\psi(\lambda) = (-\lambda - \mu_{ig})(-\lambda - \mu_m) * h_1(\lambda) * h_2(\lambda)$ , sendo então  $h_1(\lambda) = \lambda^3 + b_2 \lambda^2 + b_1 \lambda + b_0$  e  $h_2(\lambda) = \lambda^3 + c_2 \lambda^2 + c_1 \lambda + c_0$ , polinômios de grau 3. Note que dois autovetores satisfazem o critério:  $\lambda_1 = -\mu_{ig} < 0$  e  $\lambda_2 = -\mu_m < 0$ . Para analisar o sinal da parte real dos outros autovalores, as condições do critério de Routh-Hurwitz devem ser satisfeitas para os polinômios  $h_1(\lambda)$  e  $h_2(\lambda)$ , os quais são  $b_2, c_2 > 0; b_0, c_0 > 0; b_2 b_1 - b_0 > 0$  e  $c_2 c_1 - c_0 > 0$ . Para o ponto de coexistência  $P_2$  obtivemos  $\psi(\lambda) = (-\lambda - \mu_{ig}) * h_3(\lambda)$ , em que  $h_3(\lambda)$  é um polinômio de grau 7 que não pode ser fatorado. Portanto, é impossível fazer um estudo analítico da estabilidade local de  $P_2$ .

## CONSIDERAÇÕES FINAIS:

O processo de tradução das hipóteses biológicas em símbolos matemáticos e equações é, por si só, demasiadamente complexo. O modelo matemático construído é inédito e conta com oito equações e muitos termos não lineares. Devido a alta complexidade do modelo, no presente momento ainda não conseguimos completar seu estudo analítico. Isto é, um modelo complexo demanda um estudo analítico detalhado, e para isso é necessário considerar todos os parâmetros fixos (constantes) e com valores médios. Isso torna o modelo autônomo e passível de ser feito um estudo analítico e qualitativo, com interpretações biológicas importantes e interessantes. Contudo, isso demanda bastante tempo para ser feito, sobretudo como um trabalho de Iniciação Científica.

No entanto, é possível apresentar, de forma resumida, como serão feitas simulações numéricas, com alguns parâmetros dependentes da temperatura. Em outras palavras, em um modelo em que todos os parâmetros entomológicos são dependentes da temperatura T, esses valores serão descritos como funções de T. Assim, a depender da temperatura, a taxa de oviposição, mortalidades, e taxas de transição da fase aquática para fase adulta

sofrem alterações [6]. Para simplificar nossa análise, na próxima etapa deste trabalho iremos analisar as trajetórias dinâmicas considerando dois cenários distintos: “clima frio” e “clima quente” assumindo temperaturas médias fixas para cada estação. Para isso, iremos calcular os valores dos parâmetros entomológicos dependentes da temperatura como feito em [7].

Também foram produzidos dois vídeos informativos sobre essa tecnologia em nome da Faculdade de Tecnologia, em parceria com a Oxitec, marca que comercializa essa tecnologia como “Aedes do Bem”. O primeiro destes vídeos é demonstrando o produto que vendem, como deve ser manuseado e utilizado. Já o segundo é um vídeo mais técnico comentando sobre a tecnologia.

O desenvolvimento deste trabalho propiciou ao estudante uma excelente oportunidade para um contato complexo com o processo de modelagem matemática, e estudo de conceitos e ferramentas de sistemas dinâmicos, tais como: determinação de pontos estacionários, Matriz Jacobiana, construção do polinômio característico, obtenção de autovalores, estudo de sinal dos autovalores, critério de Routh-Hurwitz etc. Dessa forma, destaca-se que o objetivo central do projeto foi alcançado, que era propiciar condições para o estudante colocar suas habilidades matemáticas, de análise e interpretação de sistemas dinâmicos em prova em um trabalho complexo, para ajudar no controle do mosquito *Aedes aegypti* e contribuindo para sua formação acadêmica e científica.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] ALEIXO, R. *et al.* **Predicting Dengue Outbreaks with Explainable Machine Learning**. IEEE -International Symposium on Cluster, Cloud and Internet Computing (CCGrid), Taormina, Italy, p. 940-947, 2022.
- [2] BRENES, G. Y. A. **Mathematical modeling of the interaction between wild and Wolbachia-infected *Aedes aegypti* mosquitoes [recurso eletrônico]: Modelagem matemática da interação entre mosquitos *Aedes aegypti* selvagens e infectados pela bactéria Wolbachia**. 1 recurso online (99 p.). Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, Campinas, SP, p. 23-25, 2020.
- [3] MACHI, A. R. **Efeitos da Radiação ionizante nas fases do ciclo evolutivo de *Aedes aegypti* L. visando seu controle através da técnica do inseto estéril**. p.75 Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN-CNEN/SP. São Paulo, 2019.
- [4] PATIL, P. B *et al.* **Self-Limiting OX513A *Aedes aegypti* Demonstrate Full Susceptibility to Currently Used Insecticidal Chemistries as Compared to Indian Wild-Type *Aedes aegypti***. Reino Unido: Psyche, Journal of Entomology, 2018. v. 2018. ISBN 0033-2615.
- [5] SPINNER, S. A. M. *et al.* **A New Self-Sexing *Aedes aegypti* Strain Eliminates Barriers to Scalable and Sustainable Vector Control for Governments and Communities in Dengue-Prone Environments**. Reino Unido: Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, v. 10, 2022. ISSN 2296-4185
- [6] YANG, H. M. *et al.* **Assessing the effects of temperature on the population of *Aedes aegypti*, the vector of dengue**. Epidemiol. Universidade Estadual de Campinas e Superintendência de Controle de Endemias, Infect., v. 137, p. 1188–1202, 2009.
- [7] YANG, H. M. **Dinâmica da Transmissão da Dengue com Dados Entomológicos Temperatura-dependentes**. Sociedade Brasileira de Matemática Aplicada e Computacional. TEMA Tend. Mat. Apl. Comput., 8, No. 1 p.159-168, 2007.