

Estudo da dinâmica evolutiva do mosquito *Aedes aegypti* sob controle SIT e estratégia de *replacement*

Rafaela Veloso¹

Unifesp, São José dos Campos, SP

Evelyn Braga²

Unifesp, São José dos Campos, SP

Leonardo Kanashiro³

Unifesp, São José dos Campos, SP

Bruno Ferrari⁴

Unifesp, São José dos Campos, SP

Luiz Leduino de Salles Neto⁵

Unifesp, São José dos Campos, SP

Weldon Lodwick⁶

University of Colorado, Denver, USA

Margareth Capurro⁷

USP, São Paulo, SP.

Resumo. Neste trabalho foram feitas simulações da introdução de dois grupos de mosquitos *Aedes aegypti* transgênicos em uma região ao longo do tempo - um grupo de inseto estéril (SIT - *Sterile Insect Technique*) e um grupo que carrega uma alteração no DNA que leva o mosquito à morte quando em contato com o vírus da dengue. Primeiramente, simulou-se a inserção de cada grupo separadamente e, em seguida, analisaram-se os dois casos sendo aplicados em conjunto. Os modelos foram testados sob parâmetros variáveis de sazonalidade, considerando uma distribuição inicial de população selvagem fixa aproximada da região de estudo (Ribeirão Preto). Os resultados indicam quais políticas seriam eficazes para extinção do vetor na região estudada.

Palavras-chave. Modelagem Matemática, *Aedes aegypti*, Dengue.

1 Introdução

O mosquito *Aedes aegypti*, também conhecido como mosquito-da-dengue é transmissor dos vírus da dengue, além de zika e chikungunya. Entre essas, a dengue é considerada a doença mais grave. O Brasil, especificamente, vive uma situação alarmante em relação à dengue, conforme dados divulgados pelo Ministério da Saúde [4]: foram registrados 1.544.987 casos de dengue em 2019 (com 782 mortes), um aumento de 488% em relação a 2018. O boletim epidemiológico nº

¹rafaelaveloli@gmail.com

²evelynbraga@outlook.com

³kanashiroleonardo@gmail.com

⁴bjferrari12@gmail.com

⁵luiz.leduino@gmail.com

⁶wlodwick@gmail.com

⁷mlcapurro@gmail.com

07 de 2020 aponta que o número de casos prováveis da doença cresceu 19% nas cinco primeiras semanas do ano em comparação com o mesmo período do ano passado.

Por esse motivo é essencial desenvolver métodos de controle que ajudem no combate ao mosquito transmissor. Nos últimos anos vêm sendo implementadas técnicas de combate usando o próprio mosquito, através de modificação genética. A mais conhecida é a de liberação do inseto estéril (SIT - *Sterile Insect Technique*) [1], que consiste na geração de mosquitos estéreis para inserção forçada no ambiente. Nesse caso, o acasalamento entre uma fêmea selvagem e um macho estéril produzirá ovos que não eclodirão, reduzindo a população ao longo do tempo. Essa estratégia é chamada supressão.

Neste trabalho, foram feitas simulações da introdução dos dois grupos de mosquitos *Aedes aegypti* transgênicos em uma região ao longo do tempo. Primeiramente, simulou-se a inserção de cada grupo separadamente e, em seguida, analisaram-se os dois casos sendo aplicados em conjunto. Os modelos foram testados sob parâmetros variáveis de sazonalidade, considerando uma distribuição inicial de população selvagem fixa aproximada da região de estudo (Ribeirão Preto).

2 O Modelo Matemático

Para a modelagem, considerou-se, além da população de mosquitos, a população de humanos, pois a taxa de transmissão da dengue pelas pessoas afeta a dinâmica populacional dos mosquitos em especial devido à morte dos mosquitos geneticamente modificados do grupo de *replacement* ao contraírem o vírus por picarem alguém infectado. Da mesma forma, a substituição da população de mosquitos também tem efeito sobre a ocorrência da doença entre humanos, de modo que há uma relação de dependência entre as populações que é relevante para o presente estudo.

A Tabela 1 apresenta os diferentes grupos populacionais envolvidos.

Notação	População
A	Fase aquática
M	Machos selvagens
H	Fêmeas saudáveis não fecundadas (sem o gene <i>replacement</i>)
F_S	Fêmeas saudáveis fecundadas por machos selvagens (sem o gene <i>replacement</i>)
F_I	Fêmeas infectadas fecundadas por machos selvagens (sem gene <i>replacement</i>)
N	Machos inférteis
G_S	Fêmeas saudáveis fecundadas por machos inférteis (sem o gene <i>replacement</i>)
G_I	Fêmeas infectadas fecundadas por machos inférteis (sem o gene <i>replacement</i>)
F_S^*	Fêmeas saudáveis fecundadas por machos <i>replacement</i> (sem o gene <i>replacement</i>)
F_I^*	Fêmeas infectadas fecundadas por machos <i>replacement</i> (sem o gene <i>replacement</i>)
A_E	Fase aquática <i>replacement</i>
M_E	Machos <i>replacement</i>
H_E	Fêmeas não fecundadas <i>replacement</i>
F_E	Fêmeas fecundadas <i>replacement</i>
S_H	Humanos suscetíveis
I_H	Humanos infectados
R_H	Humanos recuperados

Tabela 1: Grupos populacionais incluídos nos modelos

A Tabela 2 apresenta os parâmetros utilizados para o estudo da dinâmica populacional do mosquito *Aedes aegypti*, os valores atribuídos a cada parâmetro neste estudo e suas respectivas fontes. Esses valores estão de acordo com as informações fornecidas pela Dra. Margareth Capurro.

O diagrama da dinâmica considerando os dois controles pode ser visto na Figura 1 e o sistema de equações é dado pelo modelo na seqüência.

Notação	Significado	Valor	Fonte
μ_H	Taxa de mortalidade de H	0.0373	[6]
μ_F	Taxa de mortalidade de F , F_I e F_S	0.04	adaptado
α_F	Taxa de interação entre F_S e I_H	0.75	[2]
δ	Taxa de inserção dos machos inférteis	livre	-
μ_M	Taxa de mortalidade de M	0.0373	[6]
μ_N	Taxa de mortalidade de N	0.04	adaptado
μ_G	Taxa de mortalidade de G_S e G_I	0.04	adaptado
α_G	Taxa de interação entre G_S e I_H	0.75	[2]
α_{F^*}	Taxa de interação entre F_S^* e I_H	0.75	[2]
μ_{F^*}	Taxa de mortalidade de F_I^* e F_S^*	0.04	adaptado
ϕ_A	Taxa de oviposição	4.0479	[6]
ϕ_{A_E}	Taxa de oviposição do <i>replacement</i>	4.0479	[6]
γ	Taxa de transição entre A e adultos M e H	0.3706	[6]
γ_E	Taxa de transição entre A_E e adultos M_E e H_E	0.3706	[6]
μ_{A_E}	Taxa de mortalidade de A_E	0.1201	[6]
μ_A	Taxa de mortalidade de A	0.1201	[6]
β	Taxa de interação de M e H	0.7	[5]
β_N	Taxa de interação de N e H	0.5	[5]
β_E	Taxa de interação de M e H_E	0.7	[5]
β_{N_E}	Taxa de interação de N e H_E	0.5	[5]
β_{E^*}	Taxa de interação de M_E e H_E	0.7	[5]
μ_{H_E}	Taxa de mortalidade de H_E	0.0373	[6]
μ_{F_E}	Taxa de mortalidade de F_E	0.04	adaptado
α_{F_E}	Taxa de interação entre F_E e I_H	0.75	[2]
ϕ_H	Taxa de natalidade humana	0.000457	[3]
σ_S	Taxa de interação entre F_I , F_I^* e S_H	0.375	[2]
μ_S	Taxa de mortalidade de S_H	0.000457	[3]
μ_I	Taxa de mortalidade de I_H	0.000548	[3]
σ_I	Taxa de recuperação dos infectados	0.3288	[2]
μ_R	Taxa de mortalidade dos recuperados	0.000457	[3]
r	Proporção machos/fêmeas	0.5	[6]
K	Constante de meio	10^6	[6]
K_H	Constante de meio para humanos	-	-

Tabela 2: Parâmetros utilizados nos modelos e respectivas fontes

A população $A(t)$ cresce conforme os ovos são colocados em função de ϕ_A que é a taxa de oviposição por fêmea fecundada e do termo logístico que controla o crescimento da população (mais especificamente chamamos K de constante do meio), enquanto que essa população decresce conforme os mosquitos se desenvolvem para a fase adulta (taxa de transição γ) e em função da própria taxa de mortalidade da população (μ_A). A população $M(t)$ cresce a partir da transição entre a fase aquática e a fase adulta de maneira a manter a proporção de machos e fêmeas do meio (fator $\gamma(1 - r)$) e decresce conforme a mortalidade da população (μ_M).

A população $H(t)$ cresce também a partir da transição entre fase aquática e fase adulta e decresce conforme a mortalidade da população (μ_H) e a fecundação de fêmeas por machos (com a inserção dos mosquitos modificados, ocorre uma competição entre os machos normais e eles para copularem com as fêmeas não fecundadas $H(t)$, e essa competição é modelada pelo fator $M(t) + N(t) + M_E(t)$ nos denominadores de β , β_N e β^*). As populações $F_S(t)$, $G_S(t)$ e $F_S^*(t)$ aumentam conforme a fecundação das fêmeas em $H(t)$ e decrescem conforme a mortalidade da população (μ_F , μ_G e μ_{F^*}) e a infecção que se dá pelo contato de fêmeas saudáveis com humanos infectados (fatores α_F , α_G e α_{F^*}).

Os compartimentos $F_I(t)$, $G_I(t)$ e $F_I^*(t)$ crescem conforme a infecção de fêmeas em $F_S(t)$, $G_S(t)$ e $F_S^*(t)$ e decrescem com a mortalidade da população (μ_F , μ_G e μ_{F^*}). Os machos inférteis são colocados a uma taxa constante δ e a população diminui conforme a mortalidade μ_N .

Note que não precisamos separar as fêmeas que possuem o gene de *Replacement* em saudáveis e infectadas, pois quando elas se infectam, elas morrem e portanto são desconsideradas na dinâmica. Essas fêmeas, tanto as saudáveis quanto as infectadas, irão gerar descendentes que possuem o gene, por isso, a população aquática que tem o gene aumenta conforme a taxa de oviposição dessas duas populações e da população de fêmeas fecundadas que possuem o gene $F_E(t)$, representada pelo fator que acompanha ϕ_{A_E} . Quando as fêmeas não fecundadas que possuem o gene $H_E(t)$ são fecundadas, independente do tipo de macho que participa do processo, elas vão para a população de fêmeas fecundadas $F_E(t)$ que possuem o gene e dão origem a descendentes com o gene, por isso, mesmo considerando três termos separados na taxa de fecundação de $H_E(t)$, representando o contato entre a fêmea não fecundada com os outros machos, ambos os termos vão diretamente para a equação de $F_E(t)$ e essa população diminui conforme sua mortalidade e a taxa de infecção.

A dinâmica dos humanos é mais simples de explicar já que a população é dividida em só três compartimentos. A população de humanos saudáveis $S_H(t)$ cresce conforme a taxa de natalidade (ϕ_H), controlada pelo termo logístico, similar as equações de $A(t)$ e $A_E(t)$ e diminui conforme a mortalidade (μ_S) e a taxa de infecção dessa população, que é dada pelo contato de $F_I(t)$, $G_I(t)$ e $F_I^*(t)$ e foi modelada com $\sigma_S \cdot (F_I(t) + G_I(t) + F_I^*(t))$, dividido pelos casos possíveis. A população de humanos infectados cresce conforme a taxa de infecção de humanos saudáveis e decresce com a mortalidade (μ_I) e a taxa de recuperação dos infectados (σ_I). A população dos humanos recuperados cresce conforme a taxa de recuperação dos humanos infectados e decresce com sua mortalidade (μ_R).

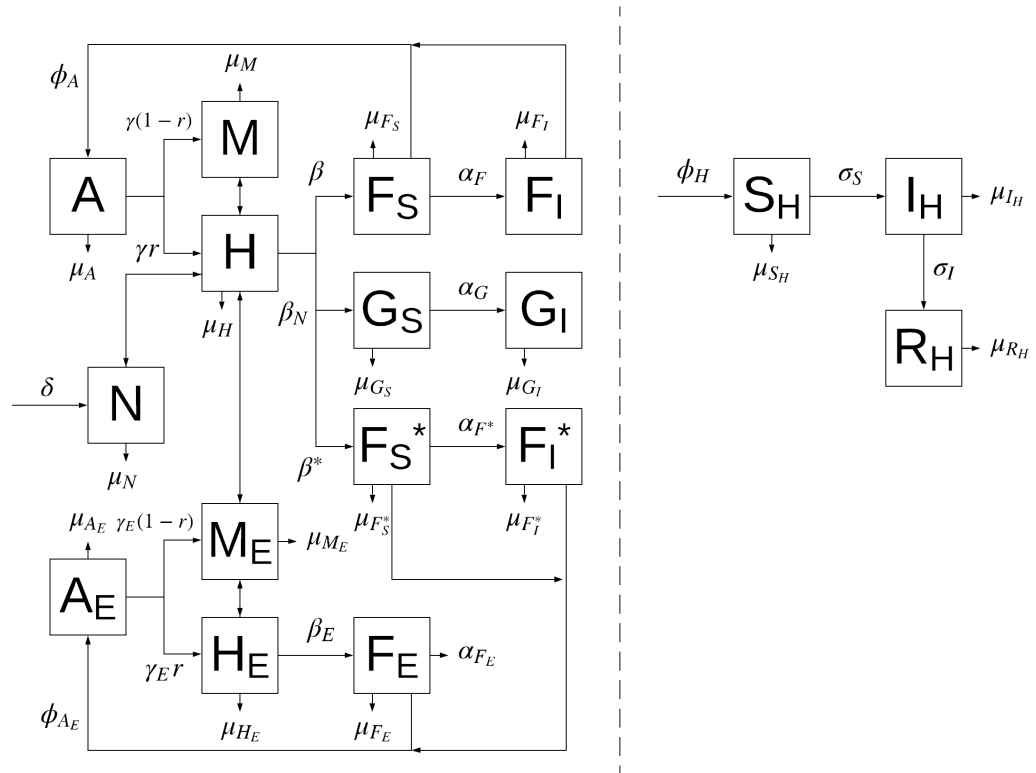


Figura 1: Diagrama representando a dinâmica do modelo com controle SIT e *Replacement*.

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{dA}{dt} &= \phi_A \left(1 - \frac{A(t) + A_E(t)}{K} \right) (F_S(t) + F_I(t)) - (\gamma + \mu_A) A(t) \\ \frac{dM}{dt} &= \gamma(1-r)A(t) - \mu_M M(t) \\ \frac{dH}{dt} &= \gamma.rA(t) - \beta \left(\frac{M(t)H(t)}{M(t) + N(t) + M_E(t)} \right) - \beta_N \left(\frac{N(t)H(t)}{M(t) + N(t) + M_E(t)} \right) - \\ &\quad - \beta^* \left(\frac{M_E(t)H(t)}{M(t) + N(t) + M_E(t)} \right) - \mu_H H(t) \\ \frac{dF_S}{dt} &= \beta \left(\frac{M(t)H(t)}{M(t) + N(t) + M_E(t)} \right) - \mu_F F_S(t) - \alpha_F F_S(t) \left(\frac{I_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} \right) \\ \frac{dF_I}{dt} &= \alpha_F F_S(t) \left(\frac{I_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} \right) - \mu_F F_I(t) \\ \frac{dN}{dt} &= \delta - \mu_N N(t) \\ \frac{dG_S}{dt} &= \beta_N \left(\frac{N(t)H(t)}{M(t) + N(t) + M_E(t)} \right) - \mu_G G_S(t) - \alpha_G G_S(t) \left(\frac{I_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} \right) \\ \frac{dG_I}{dt} &= \alpha_G G_S(t) \left(\frac{I_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} \right) - \mu_G G_I(t) \\ \frac{dF_S^*}{dt} &= \beta^* \left(\frac{M_E(t)H(t)}{M(t) + N(t) + M_E(t)} \right) - \alpha_{F^*} F_S^*(t) \left(\frac{I_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} \right) - \mu_{F^*} F_S^*(t) \\ \frac{dF_I^*}{dt} &= \alpha_{F^*} F_S^*(t) \left(\frac{I_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} \right) - \mu_{F^*} F_I^*(t) \\ \frac{dA_E}{dt} &= \phi_{A_E} \left(1 - \frac{A(t) + A_E(t)}{K} \right) (F_E(t) + F_I^*(t) + F_S^*(t)) - (\gamma_E + \mu_{A_E}) A_E(t) \\ \frac{dM_E}{dt} &= \gamma_E(1-r)A_E(t) - \mu_{M_E} M_E(t) \\ \frac{dH_E}{dt} &= \gamma_E.rA_E(t) - \beta_E \left(\frac{H_E(t)M(t)}{M(t) + N(t) + M_E(t)} + \frac{H_E(t)N(t)}{M(t) + N(t) + M_E(t)} + \right. \\ &\quad \left. + \frac{H_E(t)M_E(t)}{M(t) + N(t) + M_E(t)} \right) - \mu_{H_E} H_E(t) \\ \frac{dF_E}{dt} &= \beta_E \left(\frac{H_E(t)M(t)}{M(t) + N(t) + M_E(t)} + \frac{H_E(t)N(t)}{M(t) + N(t) + M_E(t)} + \frac{H_E(t)M_E(t)}{M(t) + N(t) + M_E(t)} \right) - \\ &\quad - \mu_{F_E} F_E(t) - \alpha_{F_E} F_E(t) \left(\frac{I_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} \right) \end{aligned} \right.$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_H}{dt} = \phi_H \cdot \left(1 - \frac{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)}{K_H} \right) (S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)) - \\ - \sigma_S (F_I(t) + G_I(t) + F_I^*(t)) \frac{S_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} - \mu_{S_H} S_H(t) \\ \frac{dI_H}{dt} = \sigma_S (F_I(t) + G_I(t) + F_I^*(t)) \frac{S_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} - (\mu_{I_H} + \sigma_I) I_H(t) \\ \frac{dR_H}{dt} = \sigma_I I_H(t) - \mu_{R_H} R_H(t) \end{array} \right.$$

3 Resultados

Nesta Seção, apresentamos os resultados e uma breve análise das simulações computacionais. Para a implementação computacional foi utilizada a linguagem Python e foi usado o Método de Euler para resolução dos sistemas de equações diferenciais ordinárias (EDOs).

Consideramos neste trabalho a dinâmica populacional em uma cidade com 1 milhão de habitantes. A Tabela 3 mostra os dados das populações consideradas nesta simulação.

Notação	Descrição	Pop. Inicial	Break Point
A	Fase aquática	1000000	67944908
M	Machos selvagens	500000	27223221
H	Fêmeas saudáveis não fecundadas	500000	10881719
F_S	Fêmeas saudáveis fecundadas por machos selvagens	0	16252626
F_I	Fêmeas infectadas fecundadas por machos selvagens	0	1569
A_E	Fase aquática <i>replacement</i>	0	0 (100000)
S_H	Humanos suscetíveis	1000000	999526
I_H	Humanos infectados	1	290
R_H	Humanos recuperados	0	5

Tabela 3: Dados das populações consideradas na Simulação III

O modelo foi executado e observamos indícios de que um surto de dengue pode ocorrer nessa população, mesmo que se inicie com apenas uma pessoa infectada, conforme resultados obtidos ao final da simulação do modelo básico por 7 dias, apresentados na coluna ‘Break Point’ da Tabela 3. Após 7 dias, introduzimos os métodos de combate na simulação: inserção diária de 1000 machos SIT e liberação única na natureza de cem mil ovos geneticamente modificados que geram descendentes com o gene *replacement* (dado entre parênteses na tabela). A Figura 2 apresenta os resultados.

A estratégia se mostrou eficiente no combate à doença, já que, como podemos ver na Figura 2, a população antiga de mosquitos fêmeas normais é erradicada e, conseqüentemente, a doença também. Essa população selvagem é substituída após cerca de 9 anos de simulação. Vale ressaltar que o tempo necessário para isso foi quase o mesmo da simulação na qual utilizamos apenas o controle do *replacement*. Utilizar as duas estratégias combinadas não gerou uma diferença significativa nos resultados. Também observou-se que a população de humanos infectados diminuiu muito rapidamente na simulação mesmo antes da população de fêmeas nativas ser controlada, o que pode ser explicado por se tratar de um modelo simplificado de SIR no qual uma pessoa se torna imune uma vez recuperada, assim, depois de um surto os casos acabam ficando controlados.

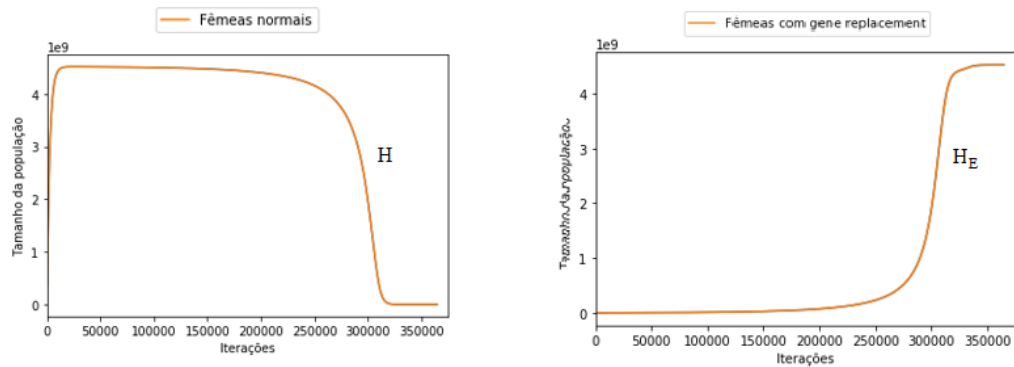


Figura 2: Simulação III - Representação gráfica do crescimento das diferentes populações em função do tempo usando controle SIT e estratégia de *replacement*.

4 Conclusões

Neste trabalho, foi realizado um estudo da dinâmica populacional do mosquito *Aedes aegypti* sob duas estratégias de controle. O controle SIT, em que machos inférteis são inseridos na população, e a estratégia de *replacement*, ou substituição, foram investigados separadamente e em conjunto. No controle por *replacement*, mosquitos transgênicos que morrem ao contrair o vírus e, portanto, não são transmissores da doença, são inseridos no meio ambiente para transmitir tal característica aos seus descendentes, de forma a substituir gradualmente a população selvagem.

As relações dos diversos grupos populacionais entre si e com o meio foram descritas matematicamente através de sistemas de equações diferenciais. A evolução de cada grupo populacional ao longo do tempo foi obtida por meio da resolução numérica dos sistemas de EDOs, utilizando o Método de Euler. O objetivo deste estudo foi permitir um melhor entendimento dos efeitos de cada controle e trazer *insights* que apoiassem a tomada de decisão para adoção da melhor estratégia de combate à transmissão da dengue.

O estudo da dinâmica populacional com controle através da modificação genética para *replacement* ainda não foi explorado na literatura, de forma que este trabalho traz uma importante contribuição sobre o tema e pode ser visto como uma abordagem inicial do problema. Para trabalhos posteriores, sugere-se uma análise mais aprofundada dos resultados em relação a pontos de equilíbrio, estabilidade e evolução temporal das populações.

Os resultados obtidos foram considerados promissores, mas tem-se em vista que são necessárias modificações para que o modelo possa se adequar cada vez mais a realidade. Sendo mais simples, o modelo SIR não é considerado o melhor para tratar de transmissão de doenças como a dengue e não reflete com precisão a situação real. Além disso, os parâmetros de calibração usados refletem estimativas de dados nem sempre precisas. Considerado isto, o trabalho tem potencial de auxiliar em estudos futuros mais detalhados sobre o tema.

Referências

- [1] Bartlett, A. C., and Staten, R. T. The sterile insect release method and other genetic control strategies. *Radcliffe's IPM world textbook*, 1996.
- [2] Braselton, J. P., and Bakach, I. A survey of mathematical models of dengue fever. *Journal of Computer Science Systems Biology*, 8(5), 255, 2015.

- [3] Kuniyoshi, M. L. G., and dos Santos, F. L. P. Mathematical modelling of vector-borne diseases and insecticide resistance evolution. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 23(1), 34, 2017.
- [4] Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico nº 02/2020 Aedes (dengue, chikungunya e zika) de 29/12/2019 a 01/02/2020. Acesso em 13 de Março de 2020, 2020.
- [5] Thomé, R. C., Yang, H. M., and Esteva, L. Optimal control of *Aedes aegypti* mosquitoes by the sterile insect technique and insecticide. *Mathematical Biosciences*, 223(1), 12-23, 2010.
- [6] Yang, H. M., Boldrini, J. L., Fassoni, A. C., Freitas, L. F. S., Gomez, M. C., de Lima, K. K. B., and Freitas, A. R. R. Fitting the incidence data from the city of Campinas, Brazil, based on dengue transmission modellings considering time-dependent entomological parameters. *PloS one*, 11(3), 2016.