



Estudo introdutório sobre medidas de controle do *Aedes aegypti* através de modelagem matemática.

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

Autores(as):

Rafael de Barros Souza, FT – UNICAMP

Roberta Regina Delboni, FT - UNICAMP

INTRODUÇÃO:

O fato que dedica diversos estudos sobre o mosquito *Aedes aegypti* é por ser o vetor de algumas das principais arboviroses do mundo. São elas: febre amarela, dengue, chikungunya e zika. Dentre elas, a febre amarela é a doença com menor número de casos em humanos e sem nenhum aumento repentino no período de 2021. Já as outras enfermidades vêm numa crescente no Brasil que assustam os pesquisadores: com relação a dengue, no ano de 2022, o número de óbitos foi o pior já registrado na história, com um aumento de 162% no número de casos da doença comparando 2022 com 2021; com relação a Chikungunya foi registrado um acréscimo de 78,9% de casos comparando com o ano anterior; e para Zika houve um aumento de 40% com relação ao mesmo período. Dessa maneira, essas doenças se encontram em uma crescente de casos que demanda atenção [4].

Para controle do vetor existem diversos mecanismos disponíveis, dos mais comuns até aqueles que utilizam tecnologias mais avançadas. A remoção mecânica é a forma de controle mais comum e popular, por ser uma técnica relativamente simples e de baixo custo e por não afetar negativamente as populações locais. Entretanto é uma técnica trabalhosa e que demanda mão-de-obra que pode não ser eficaz dependendo da densidade de mosquitos [7].

Na remoção química do mosquito é liberada uma fumaça com produtos letais para os insetos, sendo uma técnica rápida e eficaz para reduzir a população de mosquitos adultos, e sendo possível atuar em áreas de difícil acesso. Entretanto, pode ser prejudicial à saúde humana e de outros animais presentes no local devido sua toxicidade. Além disso, ao longo do tempo de exposição aos produtos químicos, os mosquitos podem adquirir resistência, tornando-se uma técnica ineficaz [10].

O mecanismo mais avançado atualmente é a técnica de controle genético, a qual produz mosquitos geneticamente modificados que vão reproduzir e gerar descendentes fragilizados ou modificados. 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.

Entretanto, uma tecnologia mais atual dessa técnica faz com que descendentes machos cheguem à fase adulta, enquanto pupas fêmeas não cheguem, garantindo um maior tempo de eficiência da tecnologia sobre o ambiente [8]. Ambas linhagens foram testadas em campo em diversos locais do mundo. Entre estes: Grand Cayman, Ilhas Cayman [2]; Indaiatuba, Brasil [9]; Itaberaba, Brasil [1]; Panamá [6]; Malásia [3]. Desse modo, trata-se de uma tecnologia que está sendo estudada em diversos locais e até então tem demonstrado alguns avanços.

O objetivo deste trabalho é estudar a interação entre mosquitos selvagens e geneticamente modificados do *Aedes aegypti* através de um modelo matemático sem grandes complexidades, de modo a permitir um estudo analítico detalhado para um contato inicial com ferramentas de análise de sistemas dinâmicos para que, posteriormente na continuação do projeto, novas hipóteses possam ser incorporadas possibilitando a avaliação da técnica de liberação de mosquitos modificados para o controle dos mosquitos selvagens do *Aedes aegypti* e, conseqüentemente, para o combate das doenças transmitidas por ele.

METODOLOGIA:

Nesta seção será apresentado um modelo de dinâmica populacional para descrever a interação entre mosquitos selvagens (machos e fêmeas) e mosquitos geneticamente modificados (machos). O objetivo é avaliar a técnica de controle biológico em que a chamada segunda geração do *Aedes aegypti* geneticamente modificada é utilizada. Tal método consiste na liberação de machos do mosquito *Aedes aegypti* que possuem um gene autolimitante. Quando eles se reproduzem com fêmeas selvagens, todos os descendentes herdam uma cópia deste gene, que impede que as fêmeas sobrevivam até a idade adulta. É feita a liberação de machos porque são as fêmeas que picam os humanos, para sugar sangue para maturação dos ovos fertilizados. Conseqüentemente, caso as fêmeas estejam contaminadas são elas que podem transmitir, na picada, doenças como dengue, zika, chikungunya e febre amarela. O objetivo da técnica é estender o efeito por algumas gerações, suprimindo a população do *Aedes* com menos liberações do mosquito modificado.

Para o propósito desta modelagem, consideramos apenas a fase adulta do ciclo de vida do mosquito e dividimos em três populações, que denotamos por fêmeas F , machos selvagens M e machos geneticamente modificados G . As taxas *per capita* de mortalidade das fêmeas, dos machos naturais e dos machos modificados são denotadas, respectivamente, por μ_F , μ_M e μ_G .

O encontro entre machos e fêmeas é modelado pela lei de ação das massas como o produto das duas populações (MF ou GF). Como resultado do acasalamento entre machos e fêmeas naturais (MF) que ocorre à uma taxa β_M , uma fração r nascem fêmeas e uma fração $(1 - r)$ é de machos naturais, sendo $0 < r < 1$.

Assumindo que a transmissão dos genes auto-limitantes não é 100% eficaz, do acasalamento entre machos modificados e fêmeas selvagens (GF), que ocorre à uma taxa β_G , sobrevivem à fase adulta uma fração r_G de fêmeas, e uma fração $(1 - r_G)$ de machos, dos quais uma fração q são

machos selvagens e $(1 - q)$ são machos que herdaram uma cópia do gene autolimitante. Note que $0 < r_G < 1$ e $0 < q < 1$.

Considerando as hipóteses mencionadas anteriormente, foi desenvolvido um modelo matemático de equações diferenciais ordinárias não lineares para descrever a interação entre populações de fêmeas e machos naturais com machos geneticamente modificados:

$$\begin{cases} \frac{dF}{dt} = r\beta_M MF + r_G\beta_G GF - \mu_F F \\ \frac{dM}{dt} = (1-r)\beta_M MF + q(1-r_G)\beta_G GF - \mu_M M \\ \frac{dG}{dt} = (1-q)(1-r_G)\beta_G GF - \mu_G G. \end{cases}$$

Equações do modelo - fonte: Os autores

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Assumimos que todos os parâmetros são constantes e positivos, e 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 $P = (F, M, G)$ [5].

Com as devidas simplificações, foram determinados três pontos de equilíbrio: o ponto de equilíbrio trivial com ausência de mosquitos $P_1 = (F_1, M_1, G_1) = (0, 0, 0)$, o ponto de ausência de mosquitos geneticamente modificados P_2 e o ponto de equilíbrio de coexistência de mosquitos selvagens e modificados P_3 . As expressões dos pontos não triviais são apresentadas à seguir:

$$P_2 = (F_2, M_2, 0) = \left(\frac{\mu_M}{(1-r)\beta_M}, \frac{\mu_F}{r\beta_M}, 0 \right),$$

$$P_3 = (F_3, M_3, G_3) = \left(\frac{\mu_G}{(1-r_G)(1-q)\beta_G}, \frac{r_G\beta_G(G^* - G_3)}{r\beta_M}, \frac{\mu_F\mu_M(1-q)(S-1)}{r_G\beta_G\mu_M(1-q)(S-1) - r\beta_M q\mu_G} \right),$$

$$\text{em que } G^* = \frac{\mu_F}{r_G\beta_G} \text{ e } S = \frac{(1-r)\beta_M\mu_G}{(1-q)(1-r_G)\beta_G\mu_M}.$$

Observe que, para G_3 ser positivo uma das duas condições deve ser satisfeita: (a) $S < 1$, de modo que o numerador e o denominador de G_3 são negativos, tornando assim o quociente positivo; (b)

$S > S^*$, reescrevendo G_3 como $\frac{\mu_F(S-1)}{r_G \beta_G (S-S^*)}$, em que $S^* = 1 + \frac{r \beta_M \mu_G q}{r_G \beta_G \mu_M (1-q)}$, de modo que, se $S > S^* > 1$, conseqüentemente $S > 1$ e $G_3 > 0$. Por outro lado, para M_3 ser positivo é necessário que $G^* > G_3$. Resumindo, para P_3 ser biologicamente viável é necessário que todas as coordenadas sejam positivas, e mais que isso, devemos ter $0 < G_3 < G^*$. Com cálculos que serão omitidos prova-se que essa condição somente é satisfeita quando $S < 1$.

Considerando o ponto P_1 e resolvendo a equação $\det(J(0, 0, 0) - \lambda I) = 0$, determinamos os autovalores associados a matriz Jacobiana que são: $\lambda_1 = -\mu_F$, $\lambda_2 = -\mu_M$ e $\lambda_3 = -\mu_M$. Analisando os autovalores obtidos podemos concluir que o ponto trivial é localmente assintoticamente estável, isto é, os parâmetros μ_F , μ_M e μ_M são reais e positivos, e por isso, a parte real dos autovalores sempre será negativa.

É possível determinar explicitamente os autovalores da matriz Jacobiana do sistema avaliada no ponto de ausência de mosquitos modificados $J(F_2, M_2, 0)$, sendo um autovalor sempre positivo, outro sempre negativo e o terceiro podendo ser positivo ou negativo, dependendo de condições adicionais. Entretanto, como nem todos possuem parte real negativa, segue que o ponto P_2 é instável.

A análise da estabilidade do ponto P_3 é um pouco mais complexa, e para isso deve ser realizado um estudo de sinal dos coeficientes do polinômio característico $\psi_3(\lambda) = \lambda^3 + b_2 \lambda^2 + b_1 \lambda + b_0$ analisando se as condições do critério de Routh-Hurwitz são satisfeitas. Para um polinômio de grau 3 escrito como $\psi_3(\lambda)$, essas condições são $b_2 > 0$, $b_0 > 0$ e $b_2 b_1 - b_0 > 0$.

Assumindo que todos os parâmetros são positivos, e considerando as hipóteses para que P_3 seja biologicamente viável, ou seja, $S < 1$, verifica-se que nem todas as condições do critério de Routh-Hurwitz são satisfeitas, o que implica que o ponto de equilíbrio P_3 é instável (detalhes e cálculos extensos omitidos).

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Quanto à análise das trajetórias dinâmicas, ainda estão sendo procurados na literatura e/ou determinados valores dos parâmetros adequados para construção dos gráficos (utilizando o Método Runge-Kutta para aproximação numérica das soluções do problema de valor inicial e o software MATLAB), de modo a ilustrar cada caso previsto no estudo analítico. Apesar das simplificações assumidas para construção do modelo, os resultados parecem ser promissores e oferecem alguns indicativos de hipóteses que podem ser melhoradas para construção de um modelo mais realista.

Contudo, o desenvolvimento deste trabalho propiciou ao estudante uma excelente oportunidade para um contato inicial 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 adquirir habilidades matemáticas, de análise e interpretação de sistemas dinâmicos, trabalhando com uma aplicação que representa um grande problema de preocupação para saúde pública, que é o controle do mosquito *Aedes aegypti* e contribuindo para sua formação acadêmica e científica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] CARVALHO, D. O. et al. **Suppression of a Field Population of *Aedes aegypti* in Brazil by Sustained Release of Transgenic Male Mosquitoes**. 9. ed. Estados Unidos: PLOS NEGLECTED TROPICAL DISEASES, 2015. v. 7. ISBN 1935-2727.
- [2] HARRIS, A. F. et al. **Successful suppression of a field mosquito population by release of engineered male mosquitoes**. Nature Biotechnology, v. 30, p. 828-830, 2012.
- [3] LACROIX, R. et al. **Open Field Release of Genetically Engineered Sterile Male *Aedes aegypti* in Malaysia**. 8. ed. Estados Unidos: PLoS ONE, 2012. v. 7. ISBN 1932-6203.
- [4] Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico 1**. Brasil: Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, 2023. v. 54.
- [5] MONTEIRO, L. **Sistemas Dinâmicos**. 4ª Edição. São Paulo: Livraria da Física, 2019.
- [6] NEIRA, M.. **Estimation of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) population size and adult male survival in an urban area in Panama**. 7. ed. Brasil: Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 2014. 879-886 p. v. 109. ISBN 0074-0276.
- [7] Organização Mundial da Saúde (OMS). **Global Strategy for Dengue Prevention and Control 2012-2020**. 2. ed. Geneva: WHO, 2012. 28 p.
- [8] 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.
- [9] RESCK, M. E. B. **Efeitos da infecção pelo vírus Zika em aspectos reprodutivos e no ritmo circadiano do vetor *Aedes aegypti* Linnaeus 1762 (Diptera, Culicidae)**. 2020. 70 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Parasitária) - Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2020.
- [10] SILVA, C. P. et al. **Os riscos ambientais no Brasil devido ao uso do defensivo Malathion Emulsão Aquosa - EA 44% no controle de *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (díptera; culicidae): uma revisão**. Brasil: Revista Ibero-Americana de Ciências Ambientais, v.11, n.6, 638-646p., 2020. ISBN 2179-6858.