



Modelagem do *Aedes aegypti* utilizando a bactéria Wolbachia como agente de controle

Guilherme Baptista, Roberto C. A. Thomé, Dayse H. Pastore

CEFET/RJ - Centro Federal de Educação Tecnológica Celso Suckow da Fonseca
Departamento de Matemática, Av. Maracanã, 229, Rio de Janeiro-RJ, CEP: 20271-110, Brasil
guilhermbaptista@gmail.com, roberto.thome@cefet-rj.br,
dayse.pastore@cefet-rj.br

Edilson F. Arruda

UFRJ - Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós Graduação e Pesquisa de Engenharia, Caixa Postal 68507,
Rio de Janeiro-RJ, CEP: 21941-972, Brasil
efarruda@po.coppe.ufrj.br

Claudia M. Dias

UFRRJ - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Instituto Multidisciplinar, Av. Governador Roberto Silveira, s/n, Moquetá -Nova Iguaçu-RJ, CEP:
26020-740, Brasil
mazzaclaudia@gmail.com

Hyun Mo Yang

UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas
Departamento de Matemática Aplicada, Caixa Postal 6065, Campinas-SP, CEP: 13081-970, Brasil
hyunyang@ime.unicamp.br

RESUMO

Os mosquitos *Aedes aegypti*, conhecidos popularmente de mosquitos da Dengue, são os vetores de 7 tipos de doenças: os 4 sorotipos da Dengue, Chikungunya, Zika e Febre Amarela. Devido ao clima tropical favorável e recursos ambientais, o *Aedes aegypti* é o principal transmissor da maioria dessas doenças, tendo seu ciclo de vida dividido em dois estágios: fase aquática e fase alada. Apresentamos uma modelagem matemática de controle que consiste na introdução de mosquitos contaminados com a bactéria Wolbachia, encontrada em cerca de 70% dos insetos da natureza. O modelo proposto é baseado em equações diferenciais ordinárias, que representam a dinâmica do mosquito desde a fase aquática e a interação dos mosquitos, tanto fêmeas quanto machos, contaminados e não contaminados. O modelo é simulado com base em dados da literatura e verifica-se que pode haver a extinção tanto dos mosquitos selvagens quanto dos mosquitos contaminados, dependendo dos parâmetros do sistema.

PALAVRAS CHAVE. *Aedes aegypti*, Wolbachia, Modelagem matemática.

SA – PO na Área de Saúde, OA – Outras aplicações em PO

ABSTRACT

Aedes aegypti mosquitoes, popularly dubbed Dengue-fever mosquitoes, in fact are the main carriers (vectors) of at least seven distinct diseases, namely the four serotypes of Dengue, Chikungunya, Zika and Yellow Fever. Spreading almost without control in favorable tropical climates,



which an adequate environment for it to thrive, *Aedes aegypti* possesses a two-stage life cycle comprised of an Aquatic phase and a winged-phase. We present a mathematical model of a type of control which consists in the introduction of mosquitoes contaminated with the Wolbachia bacteria, which infects about 70% of the wild insect species. The studied model is based in ordinary differential equations, which represent the mosquito's dynamic from the aquatic phase up to the winged phase. The model also accounts for the interaction among the mosquitoes (both male and female), contaminated or not. Results show that, depending on the system's parameters, either the wild population or the contaminated population may be extinct. That suggests that careful studies should be carried out before releasing contaminated mosquitoes in the environment, in order to make sure that they are not extinct shortly after their introduction.

KEYWORDS. *Aedes aegypti*. Wolbachia. Mathematical Modelling.

SA – OP in health, OA – Other applications in OP



1. Introdução

Desde o século 16, o mosquito *Aedes aegypti* vem se espalhando pelas regiões tropicais e subtropicais do planeta (Powell e Tabachnick, 2013), disseminado pelo mundo principalmente pelas grandes navegações, sendo descrito cientificamente em 1762 e amplamente estudado biologicamente desde então. Em 1908 foram descobertos aspectos nunca antes observados, como o ciclo de vida, os hábitos e biologia do *Aedes aegypti* (Consoli e Oliveira, 1994). Por ser o vetor de algumas doenças, o mosquito foi amplamente estudado e analisado e percebeu-se que somente a fêmea do mosquito pica (alimentando-se de sangue), processo conhecido como hematofagia (Ndii et al., 2008). Tal processo é necessário para a maturação dos ovos, que demoram cerca de 3 dias até o amadurecimento completo; já o ciclo de vida completo do mosquito é dividido em 4 fases: ovos, larvas, pupas e adultos.

Uma única fêmea pode dar origem a 1500 mosquitos (Gillet, 1955) no decorrer de sua vida. Após ter amadurecido os ovos, ela procura por diversos criadouros, fontes de água limpa e parada, e deposita seus ovos não somente na água, mas principalmente nas bordas próximas. Essa estratégia garante uma melhor dispersão, preservação e sobrevivência para a espécie. Se a mesma estiver contaminada com algum vírus, há possibilidade das larvas já nascerem com o vírus. Este processo é conhecido como método de transmissão vertical. Quando os ovos entram em contato com o ar, eles ressecam rapidamente e ganham uma resistência que os permitem serem transportados e sobreviverem em ambiente seco por até 450 dias, sendo essa defesa uma excelente vantagem para esperar o próximo período de clima chuvoso e úmido, ideal para a proliferação (Silva e Silva, 1999).

Após a eclosão dos ovos o *Aedes aegypti* se torna larva, dando início à fase 2, que dura entre 3 e 4 dias. A fase 2 possui 4 estágios de crescimento, sendo nessa fase o momento mais fácil de se eliminar o mosquito, pois as larvas não resistem longos períodos sem alimentação, que é rápida e intensa, principalmente de algas e partículas orgânicas dissolvidas na água e não toleram águas poluídas e luz intensa (Consoli e Oliveira, 1994). Sobrevivendo a essa fase, a larva se torna pupa, iniciando a fase 3, e sua alimentação é interrompida. Enquanto ficam inativas, estas se mantêm flutuando na superfície, facilitando assim a eclosão do inseto adulto, que dá início à fase 4: a fase adulta ou final. Nas primeiras 24 horas dessa fase o mosquito fica flutuando na água até que seu exoesqueleto endureça o suficiente para o proteger. Após o endurecimento o mosquito já está apto para acasalar. Todo esse processo dura cerca de 10 dias, em condições favoráveis, sendo os fatores ambientais e climáticos elementos extremamente influenciadores no processo, tanto na duração quanto na quantidade de mosquitos que surgem (Ndii et al., 2008).

O *Aedes aegypti* é o vetor principal de 7 doenças: os 4 sorotipos de Dengue (cada pessoa só pode pegar dengue no máximo 4 vezes), Chikungunya, Febre Amarela e a Zika. Devido à sua longa associação com a espécie humana, o *Aedes aegypti* desenvolveu uma habilidade para alongar sua sobrevivência. Durante o repasto sanguíneo qualquer movimento produzido, mesmo o mais suave, provoca o abandono e a busca por uma nova vítima, o que aumenta a contaminação em várias vítimas (Freire e Torrisi, 2015, Sardar et al., 2015).

A dengue é a doença humana mais prevalente causada por arbovírus, e é encontrada em regiões tropicais e subtropicais de grande parte do mundo (McMeniman et al., 2009). Felizmente, não está associada a uma taxa de mortalidade significativa. O período de incubação do vírus no ser humano varia de 3 a 15 dias após a picada do mosquito, sendo, em média, de 5 a 6 dias (Wearing e Rohani, 2006).

A Febre Chikungunya é uma doença parecida com a dengue, porém, a grande diferença da febre Chikungunya está no seu acometimento das articulações: o vírus avança nas juntas dos pacientes e causa inflamações com fortes dores acompanhadas de inchaço, vermelhidão e calor local (Honório et al., 2015).

O Zika Vírus, identificado inicialmente na Uganda, vem se espalhando para novas regiões (Hennessey et al., 2016). Seus sintomas são febre baixa, dor nos músculos e articulações, além de



vermelhidão nos olhos e manchas vermelhas na pele, que surgem cerca de 10 dias após a picada. Uma das maiores complicações dessa doença pode ocorrer quando uma gestante é contaminada com o vírus, o que pode causar microcefalia, uma grave doença neurológica em seu bebê (Calvet et al., 2016).

A Febre Amarela é uma doença infecciosa grave, causada por vírus e transmitida por vetores. Geralmente, quem contrai esse vírus não chega a apresentar sintomas ou os mesmos são muito fracos. As primeiras manifestações da doença são repentinas: febre alta, calafrios, cansaço, dor de cabeça, dor muscular, náuseas e vômitos por cerca de três dias. A forma mais grave da doença é rara e costuma aparecer após um breve período de bem-estar (até dois dias), quando podem ocorrer insuficiências hepática e renal, icterícia (olhos e pele amarelados), manifestações hemorrágicas e cansaço intenso. A maioria dos infectados se recupera bem e adquire imunização permanente contra a febre amarela (Monath, 2001).

Durante os anos, diversas técnicas de controle para o *Aedes aegypti* foram desenvolvidas; em geral, cada técnica trabalha em uma das quatro fases do ciclo de vida mencionadas (Abdelrazec et al., 2016, Florentino et al., 2014, Wijaya e Gotz, 2014). O método de controle mais simples, mas não necessariamente o mais fácil de realizar, é o controle mecânico, que consiste em visitas domiciliares de agentes de saúde, que buscam casa a casa possíveis criadouros e removem ou inviabilizam a proliferação do mosquito, atuando assim nas 3 fases aquáticas do mosquito (ovo, lava e pupa). Pode-se utilizar larvicidas com vista a eliminar o mosquito na sua fase mais frágil, os quais podem ser produtos químicos e de longa duração, ou alguns extratos naturais, que visam uma menor contaminação da água (Pohlit et al., 2004).

O uso de adulticida pode ser realizado de dois modos: o uso de inseticidas portáteis, utilizados dentro das casas individualmente, ou por equipamentos de pulverização em massa, geralmente empregados pelo governo ou por empresas particulares. Cabe ressaltar que essa técnica aumenta a resistência do mosquito (Schechtman e Souza, 2015) e ainda influencia diretamente em outras espécies.

Outro método de controle utilizado mais recentemente é a liberação de machos estéreis (Esteva e Yang, 2005, Evans e Bishop, 2014), que são liberados no ambiente natural, resultando na inviabilização de ovos após o acasalamento com uma fêmea normal (Thomé et al., 2010). Em muitos casos o controle por mosquito estéril é aplicado em conjunto com o uso de adulticida, no intuito de inicialmente reduzir a população de mosquito, provocando assim uma menor competição entre o mosquito estéril e o mosquito natural (Dias et al., 2015).

A utilização da modelagem matemática visa otimizar tanto os recursos utilizados quanto os resultados obtidos, permitindo a antecipação dos resultados de uma dada técnica de controle. Abdelrazec et al. (2016), entre outros, utilizaram a modelagem matemática para demonstrar como os recursos públicos podem ser melhor utilizados, incrementando o controle da propagação da doença. Outros modelos combinam a utilização de vários métodos de controle que, se utilizados em conjunto, podem otimizar o sistema (Thomé et al., 2010).

A técnica considerada mais moderna, e que vem sendo bastante aceita pela comunidade científica, é o uso da bactéria *Wolbachia* (Walker et al., 2011). Sua descoberta ocorreu em 1926, mas poucas pesquisas foram realizadas sobre o tema até 1972. Desde 1990, estudos científicos sobre a *Wolbachia* vêm sendo publicados em periódicos científicos. Esta bactéria está amplamente presente entre os invertebrados e pode ocorrer naturalmente em mais de 70% de todos os insetos do mundo, incluindo borboletas e diversos mosquitos, como o *Culex*, o comum ‘pernilongo’ (Jaya-prakash e Hoy, 2000). Apesar dessa ampla gama de hospedeiros, a *Wolbachia* não é infecciosa e não é capaz de infectar vertebrados, incluindo os humanos. A característica intracelular da *Wolbachia* (vive apenas dentro de células) impõe limitações significativas na sua capacidade de dispersão (Amuzu et al., 2015), uma vez que ela só pode ser transmitida verticalmente (de mãe para filho) por meio do ovo da fêmea de mosquito. Como resultado, o sucesso da *Wolbachia* está diretamente ligado à capacidade de reprodução do inseto e à sua capacidade de combater as várias doenças



transmitidas pelo mosquito, não somente a Dengue (Moreira et al., 2009). Outra característica marcante da Wolbachia presente no *Aedes* é o encurtamento da vida do mosquito (McMeniman et al., 2009).

Curiosamente, a Wolbachia confere uma vantagem reprodutiva devido à chamada ‘incompatibilidade citoplasmática’ (Zabalou et al., 2004): fêmeas com Wolbachia sempre geram filhotes com Wolbachia no processo de reprodução, seja ao se acasalar com machos sem a bactéria ou machos com a bactéria. E, quando as fêmeas sem Wolbachia se acasalam com machos com a Wolbachia, os óvulos fertilizados morrem. Esse fato é comumente denominado *incompatibilidade citoplasmática*.

Pesquisas mostram que inicialmente, com poucos *Aedes aegypti* infectados com Wolbachia na população de mosquitos, a vantagem reprodutiva será pequena (Ndii et al., 2015). Mas, com as sucessivas gerações, o número de mosquitos machos e fêmeas com Wolbachia pode aumentar até que a população inteira de mosquitos tenha esta característica, desde que o tempo de vida dos mosquitos contaminados não seja muito reduzido em relação aos mosquitos naturais.

A modelagem matemática feita neste trabalho busca um melhor detalhamento da utilização da bactéria Wolbachia levando em consideração a incompatibilidade citoplasmática, uma das principais vantagens desse método de controle (Zabalou et al., 2004). Além disso, o encurtamento da vida do mosquito na presença dessa bactéria é um fator determinante para o sucesso ou fracasso do modelo (McMeniman et al., 2009), e será também levada em conta. O modelo proposto divide a população de mosquitos em dois grupos: os mosquitos naturais e os mosquitos contaminados com a bactéria Wolbachia, com vistas a determinar as condições sob as quais esses últimos adquirem preponderância, de modo a extinguir a população de mosquitos naturais, transmissores da dengue e de outras doenças.

2. Modelagem Matemática

Com o objetivo de descrever a dinâmica do controle biológico com uso da bactéria Wolbachia, iremos dividir a população de mosquitos em dois grupos. Um grupo será a população de mosquitos naturais (selvagens) e outro será a população de mosquitos contaminados com Wolbachia. Para cada grupo, iremos considerar o ciclo de vida dos mosquitos dividido em dois estágios: fase aquática (ovos, larvas e pupas) e fase alada (mosquitos adultos). Para a população natural de mosquitos, utilizaremos a notação $A(t)$ para mosquitos na fase aquática (ovo, larva e pupa), $I(t)$ para mosquitos fêmeas imaturas (antes de acasalar), $F(t)$ para as fêmeas fertilizadas (depois de acasalar) e $M(t)$ para os mosquitos machos. De maneira análoga, para a população de mosquitos contaminados com a bactéria Wolbachia, utilizaremos a notação $A_w(t)$ para mosquitos com Wolbachia na fase aquática (ovo, larva e pupa), $I_w(t)$ para mosquitos fêmeas imaturas com Wolbachia (antes de acasalar), $F_w(t)$ para as fêmeas fertilizadas com Wolbachia (depois de acasalar) e $M_w(t)$ para os mosquitos machos com Wolbachia.

As taxas de mortalidade per capita dos mosquitos serão dadas por μ_A (fase aquática), μ_I (fêmea imatura), μ_F (fêmea fertilizada), μ_M (macho natural), μ_{A_w} (fase aquática com Wolbachia), μ_{I_w} (fêmea imatura com Wolbachia), μ_{F_w} (fêmea fertilizada com Wolbachia) e μ_{M_w} (macho natural com Wolbachia). Nesse modelo assumimos que $\phi(1 - \frac{A+A_w}{C})$ é a taxa de oviposição per capita, na qual ϕ é a taxa de oviposição intrínseca e C é a capacidade do meio baseada em nutrientes, espaço e outros fatores. Os mosquitos passam da fase aquática para a fase alada com uma razão γ ; uma proporção r dos mosquitos alados são fêmeas e há uma proporção $(1 - r)$ de mosquitos machos. Assumiremos que a probabilidade de encontro entre uma fêmea I com um macho natural M é igual a $\frac{M}{M+M_w}$, com isso temos que a taxa per capita com que as fêmeas são fertilizadas é $\frac{\beta M}{M+M_w}$, sendo β a taxa de acasalamento dos mosquitos naturais. O modelo completo da dinâmica do sistema é descrito no sistema de equações (1), e os parâmetros desse sistema estão descritos na Tabela 1.



Tabela 1: Parâmetros e Taxas

Parâmetros e Taxas	Símbolo
Mortalidade da Fase Aquática	μ_A
Mortalidade da Fase Aquática com Wolbachia	μ_{A_w}
Mortalidade das Fêmeas Imaturas	μ_I
Mortalidade das Fêmeas Imaturas com Wolbachia	μ_{I_w}
Mortalidade das Fêmeas Fertilizadas	μ_F
Mortalidade das Fêmeas com Wolbachia Fertilizadas	μ_{F_w}
Mortalidade dos Machos	μ_M
Mortalidade dos Machos com Wolbachia	μ_{M_w}
Capacidade do Meio Ambiente	C
Taxa de Oviposição Intrínseca	ϕ
Taxa per capita de mudança para a Fase Adulta	γ
Proporção de Fêmeas que passam para a Fase Adulta	r
Taxa de Liberação de mosquitos adultos com Wolbachia	α
Taxa de Acasalamento dos Mosquitos Machos sem Infecção	β
Período de Tempo (em dias) Utilizado nos Testes Numéricos	T

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{A} = \phi(1 - \frac{A+A_w}{C})F - (\gamma + \mu_A)A \\ \dot{A}_w = \phi(1 - \frac{A+A_w}{C})F_w - (\gamma + \mu_{A_w})A_w \\ \dot{I} = r\gamma A - \beta I - \mu_I I \\ \dot{I}_w = r\gamma A_w - \beta I_w - \mu_{I_w} I_w \\ \dot{F} = \beta \frac{M}{M+M_w} I - \mu_F F \\ \dot{F}_w = r\alpha + \beta I_w - \mu_{F_w} F_w \\ \dot{M} = (1-r)\gamma A - \mu_M M \\ \dot{M}_w = (1-r)\alpha + (1-r)\gamma A_w - \mu_{M_w} M_w \end{array} \right. \quad (1)$$

O Ponto de equilíbrio trivial do sistema (1), com $\alpha = 0$, é dado por $P_o = (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0)$ (ausência de população selvagem e população infectada com Wolbachia). Concentramo-nos, nesse artigo, no caso particular em que $\alpha = 0$, uma vez que α é uma taxa contínua de liberação de mosquitos contaminados e $\alpha > 0$ pressupõe liberação contínua de mosquitos contaminados, o que é geralmente ineficaz na prática. Já liberações esporádicas ou periódicas de mosquito, que são mais realistas, podem ser acomodadas no modelo por meio de condições iniciais. Assim, entende-se que o caso $\alpha = 0$ contempla o uso comumente empregado dos mosquitos contaminados.

O Ponto de equilíbrio não-trivial é dado por $P = (\bar{A}, \bar{A}_w, \bar{I}, \bar{I}_w, \bar{F}, \bar{F}_w, \bar{M}, \bar{M}_w)$ (coe-



xistência entre as duas populações), com

$$\left\{ \begin{array}{l} \bar{A} = C - \left[1 + \frac{C\mu_{F_w}(\gamma + \mu_{A_w})(\beta + \mu_{I_w})}{\phi r[\alpha(\beta + \mu_{I_w}) + \beta\gamma\bar{A}_w]} \right] \cdot \bar{A}_w \\ \bar{I} = \frac{r\gamma\bar{A}}{\beta + \mu_I} \\ \bar{I}_w = \frac{r\gamma\bar{A}_w}{\beta + \mu_{I_w}} \\ \bar{F} = \frac{\mu_{M_w}\beta r\gamma^2\bar{A}^2}{\mu_F(\beta + \mu_I)[\mu_{M_w}\gamma\bar{A} + \mu_M(\alpha + \gamma\bar{A}_w)]} \\ \bar{F}_w = \frac{r[\alpha(\beta + \mu_{I_w}) + \beta\gamma\bar{A}_w]}{\mu_{F_w}(\beta + \mu_{I_w})} \\ \bar{M} = \frac{(1-r)\gamma\bar{A}}{\mu_M} \\ \bar{M}_w = \frac{(1-r)(\alpha + \gamma\bar{A}_w)}{\mu_{M_w}}, \end{array} \right. \quad (2)$$

em que \bar{A}_w é raiz do polinômio do terceiro grau dado por

$$a_3\bar{A}_w^3 + a_2\bar{A}_w^2 + a_1\bar{A}_w + a_0 = 0, \quad (3)$$

com coeficientes dados por

$$\left\{ \begin{array}{l} a_3 = \phi r\beta^2\gamma^3[\mu_M + \mu_{M_w}(Q - 1)] \\ a_2 = \phi r\alpha\beta\gamma^2\mu_M(\beta + \mu_{I_w}) + \phi r\alpha\beta\gamma^2\mu_M(2\beta + \mu_{I_w}) \\ \quad + \phi r\alpha\beta\gamma^2\mu_{M_w}(\beta + \mu_{I_w})(Q - 1) \\ \quad + C\beta\gamma^2\mu_{M_w}\mu_{F_w}(\gamma + \mu_{A_w})(\beta + \mu_{I_w})(Q - 1) \\ \quad - C\phi r\beta^2\gamma^3\mu_{M_w}(Q - 1) - \phi r\alpha\beta\gamma^2\mu_{M_w}(\beta + \mu_{I_w}) \\ a_1 = \phi r\alpha^2\gamma\mu_M(2\beta + \mu_{I_w})(\beta + \mu_{I_w}) + \phi r\alpha^2\beta\gamma\mu_M(\beta + \mu_{I_w}) \\ \quad + C\phi r\alpha\beta\gamma^2\mu_{M_w}(\beta + \mu_{I_w}) - C\phi r\alpha\beta\gamma^2\mu_{M_w}(\beta + \mu_{I_w})(Q - 1) \\ \quad - \phi r\alpha^2\gamma\mu_{M_w}(\beta + \mu_{I_w})^2 - C\alpha\gamma\mu_{M_w}\mu_{F_w}(\gamma + \mu_{A_w})(\beta + \mu_{I_w})^2 \\ a_0 = \phi r\alpha^2(\alpha\mu_M + C\gamma\mu_{M_w})(\beta + \mu_{I_w})^2 \end{array} \right. \quad (4)$$

com

$$Q = \frac{(\gamma + \mu_{A_w})}{(\gamma + \mu_A)} \cdot \frac{(\beta + \mu_{I_w})}{(\beta + \mu_I)} \cdot \frac{\mu_{F_w}}{\mu_F}. \quad (5)$$

Cabe ressaltar que o ponto de equilíbrio não trivial descrito acima depende da dinâmica do sistema e, como antecipado na literatura (e.g., Ndi et al., 2015), pode resultar em extinção tanto dos mosquitos naturais quanto dos infectados. A co-existência, embora teoricamente possível, depende de um conjunto de valores bastante específico para os parâmetros sistema.

3. Resultados Numéricos

A solução numérica do sistema (1) foi encontrada por meio do método das diferenças finitas. Valores como ϕ , μ_A , μ_I , μ_F , μ_M , γ e r foram obtidos de (Thomé et al., 2010) e estão de acordo com valores relatados na literatura sobre o mosquito *A. aegypti*. Os valores dos parâmetros usados nos testes numéricos estão na Tabela 1.

Para os mosquitos infectados com *Wolbachia* assumimos uma taxa de mortalidade maior. Essas estimativas são baseadas nos gráficos presentes em (McMeniman et al., 2009), que demonstram o encurtamento da vida do mosquito contaminado com a bactéria *Wolbachia*. Para isso, consideramos $\mu_{A_w} = k\mu_A$, $\mu_{I_w} = k\mu_I$, $\mu_{F_w} = k\mu_F$ e $\mu_{M_w} = k\mu_M$, sendo $k > 1$. Quanto maior



Tabela 2: Valores dos parâmetros utilizados no sistema (1). As unidades são dias⁻¹, exceto para r (taxa) e T (em dias). Consideramos um período de 730 dias equivalente a 2 anos (365×2). Os valores para ϕ , μ_A , μ_I , μ_F , μ_M , e γ são de Thomé et al. (2010), para uma temperatura média de 25°C.

α	ϕ	γ	r	β	C	μ_A	μ_I	μ_F	μ_M	T
0	6,353	0,121	0,5	1	600	0,0583	0,0337	0,0337	0,06	730

Tabela 3: Condições Iniciais

Variáveis de Estado	Variáveis	Valores
Fase Aquática	$A(0)$	590
Fase Aquática com Wolbachia	$A_w(0)$	0
Fêmeas Imaturas	$I(0)$	34
Fêmeas Imaturas com Wolbachia	$I_w(0)$	0
Fêmeas Fertilizadas	$F(0)$	1025
Fêmeas com Wolbachia Fertilizadas	$F_w(0)$	1000
Machos	$M(0)$	595
Machos com Wolbachia	$M_w(0)$	600

for o valor de k , menor será o tempo de vida da população de mosquitos com Wolbachia. Veremos dois casos a seguir que ilustram que, dependendo do valor de k , uma população ocupa o lugar da outra. Para valores pequenos de k , que indicam maior sobrevivência dos mosquitos contaminados, estes tendem a dominar no longo prazo, extinguindo a população de mosquitos naturais. Já para valores maiores de k , a população de insetos contaminados é que será extinta. Isso explica, de certo modo, os poucos resultados obtidos em tentativas de popular áreas de risco com mosquitos contaminados.

3.1. Caso 1: $k = 1, 5$

Podemos perceber nesse caso que a população de mosquitos naturais (selvagens) ocupa o lugar da população de mosquitos com Wolbachia, que são extintos quando $k = 1, 5$ (vide figuras 1 e 2), conforme os valores na tabela abaixo.

3.2. Caso 2: $k = 1, 3$

Podemos perceber nesse caso que a população de mosquitos com Wolbachia ocupa o lugar da população de mosquitos naturais (selvagens), que são extintos quando $k = 1, 3$ (vide figuras 3 e 4), conforme os parâmetros na tabela abaixo.

3.3. Comentários acerca dos experimentos

Experimentos adicionais, não relatados aqui, dão conta de que altas taxas de encurtamento de vida dos mosquitos contaminados, i.e. valores de μ maiores que o patamar de 1, 5 relatado no Caso 1, resultam em extinção da população de mosquitos contaminados. Esse resultado é esperado, uma vez que condições menos favoráveis para os mosquitos contaminados não poderiam resultar em vantagem competitiva. Os resultados desses experimentos indicam que o raciocínio quase determinístico de que a incompatibilidade citoplasmática fatalmente resulta em extinção dos mosquitos selvagens não se verifica na prática, principalmente devido ao encurtamento da vida do mosquito

Tabela 4: Valores das mortalidades dos mosquitos com Wolbachia utilizados no Caso 1

$\mu_{A_w} = 1, 5\mu_A$	$\mu_{I_w} = 1, 5\mu_I$	$\mu_{F_w} = 1, 5\mu_F$	$\mu_{M_w} = 1, 5\mu_M$
0,0875	0,0505	0,0505	0,09

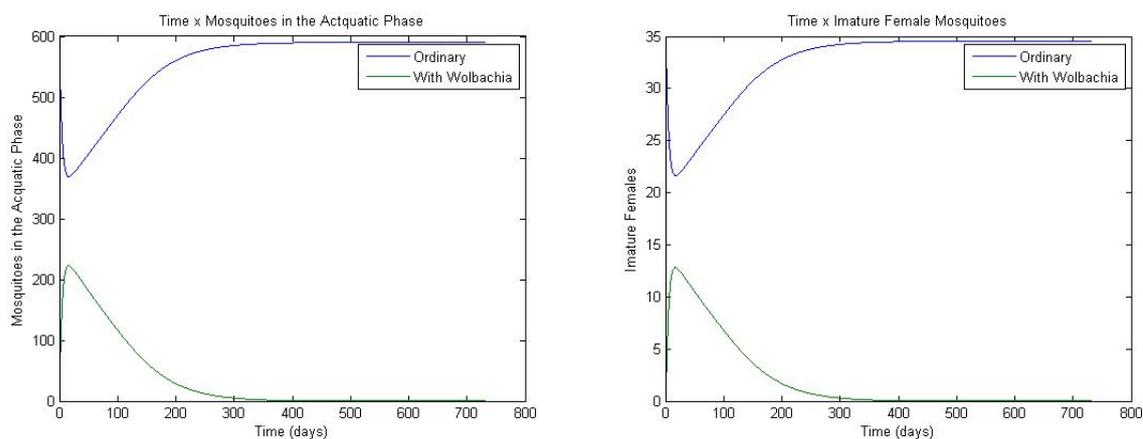


Figura 1: Fase Aquática $A(t)$ e $A_w(t)$ e Fêmeas Imaturas $I(t)$ e $I_w(t)$ no Caso 1

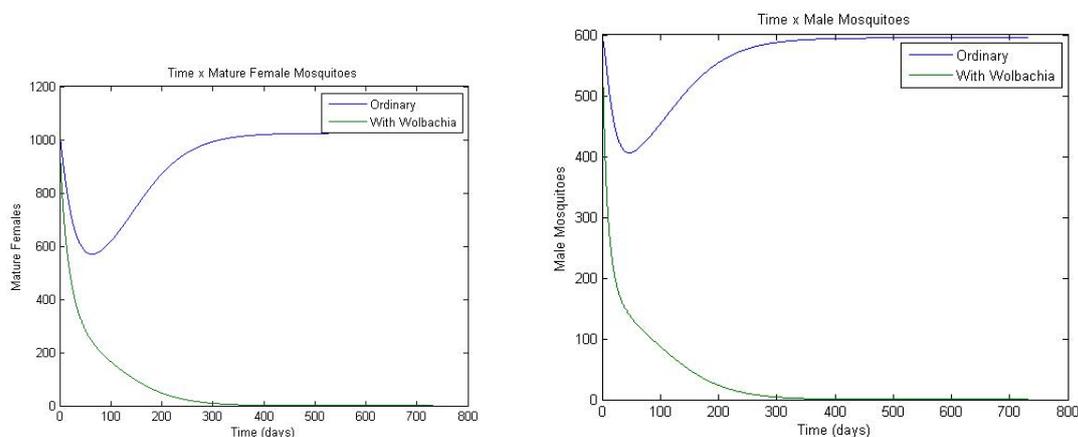


Figura 2: Fêmeas Fertilizadas $F(t)$ e $F_w(t)$ e Machos $M(t)$ e $M_w(t)$ no Caso 1

Tabela 5: Valores das mortalidades dos mosquitos com Wolbachia utilizados no Caso 2

$\mu_{A_w} = 1,3\mu_A$	$\mu_{I_w} = 1,3\mu_I$	$\mu_{F_w} = 1,3\mu_F$	$\mu_{M_w} = 1,3\mu_M$
0,0758	0,0438	0,0438	0,0780

contaminado, o que resulta em desvantagem competitiva das fêmeas na competição pelos recursos necessários à proliferação de seus ovos. Assim, faz-se necessário um estudo das dinâmicas populacionais antes de empregados recursos para a proliferação de mosquitos contaminados em áreas de alta prevalência de mosquitos naturais.

Já o Caso 2 ilustra que um aumento na expectativa de vida do mosquito contaminado pode virar o jogo. De fato, valores de $\mu < 1,3$ resultam na extinção dos mosquitos selvagens, o que corrobora os resultados relatados por Ndi et al. (2015).

4. Conclusão

Propusemos um modelo matemático simples para a disseminação de mosquitos infectados com Wolbachia. Conforme mostra o modelo, se o tempo de vida dos mosquitos contaminados com Wolbachia for muito curto em comparação com os mosquitos selvagens, a população contaminada por Wolbachia está extinta. Por outro lado, se o tempo de vida dos mosquitos contaminados por

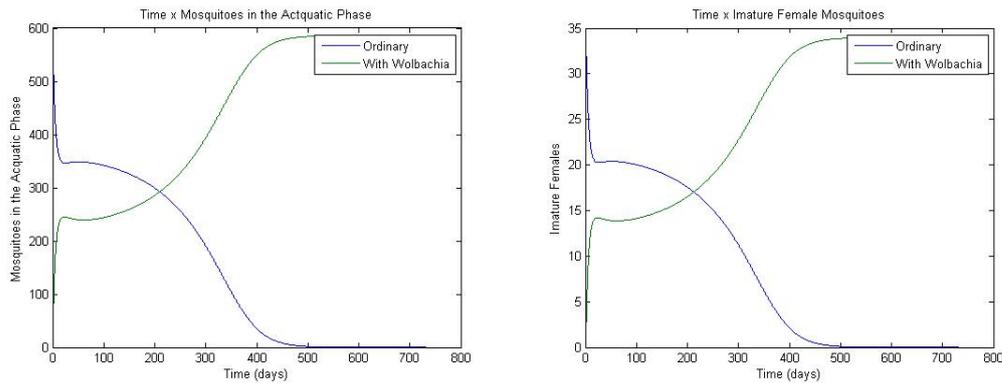


Figura 3: Fase Aquática $A(t)$ e $A_w(t)$ e Fêmeas Imaturas $I(t)$ e $I_w(t)$ no Caso 2

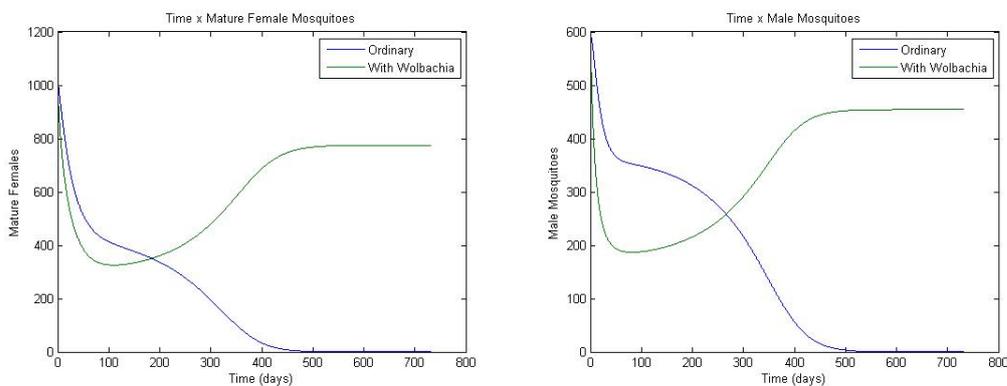


Figura 4: Fêmeas Fertilizadas $F(t)$ e $F_w(t)$ e Machos $M(t)$ e $M_w(t)$ no Caso 2

Wolbachia for suficientemente próximo dos mosquitos selvagens, a população selvagem é que será extinta. Parece haver um limiar de vida para a extinção de mosquitos selvagens. São necessárias mais investigações para determinar os limiares de extinção. Os experimentos apresentados são preliminares e em trabalhos futuros serão realizados mais testes para uma melhor investigação acerca do assunto.

Referências

- Abdelrazec, A., Bélair, J., Shan, C., e Zhu, H. (2016). Modeling the spread and control of dengue with limited public health resources. *Mathematical Biosciences*, 27:136–145.
- Amuzu, H. E., Simmons, C. P., e McGraw, E. A. (2015). Effect of repeat human blood feeding on wolbachia density and dengue virus infection in aedes aegypti. *Parasites & Vectors*, 8:246.
- Calvet, G., Aguiar, R. S., Melo, A. S. O., Sampaio, A. S., Filippis, I., Fabri, A., Araujo, E. S. M., Sequeira, P. C., Mendonça, M. C. L., Oliveira, L., Tschoeke, D. A., Schrago, C. G., Thompson, F. L., Brasil, P., Santos, F. B., Nogueira, R. M. R., Tanuri, A., e Filippis, A. M. B. (2016). Detection and sequencing of zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in brazil: a case study. *Lancet Infect Dis*, 16:653–660.
- Consoli, R. A. G. B. e Oliveira, R. L. (1994). *Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil*. Editora FIOCRUZ, Rio de Janeiro.
- Dias, W., Wanner, E. F., e Cardoso, R. T. N. (2015). A multiobjective optimization approach for combating aedes aegypti using chemical and biological alternated step-size control. *Mathematical Biosciences*, 269:37–47.



- Esteva, L. e Yang, H. M. (2005). Mathematical model to assess the control of aedes aegypti mosquitoes by the sterile insect technique. *Mathematical Biosciences*, 198:132–147.
- Evans, T. P. O. e Bishop, S. R. (2014). A spatial model with pulsed releases to compare strategies for the sterile insect technique applied to the mosquito aedes aegypti. *Mathematical Biosciences*, 254:6–27.
- Florentino, H. O., Cantane, D. R., Santos, F. L. P., e Bannwart, B. F. (2014). Multiobjective genetic algorithm applied to dengue control. *Mathematical Biosciences*, 258:77–84.
- Freire, I. L. e Torrisi, M. (2015). A review on symmetries for certain aedes aegypti models. *International Journal of Modern Physics: Conference Series*, 38:15600731–156007316.
- Gillet, J. D. (1955). Variation in the hatching-response of aedes eggs (diptera: Culicidae). *Cambridge University Press*, 46:241–254.
- Hennessey, M., Fischer, M., e Staples, J. E. (2016). Zika virus spreads to new areas — region of the americas, may 2015– january 2016. *American Journal of Transplantation*, 66:55–58.
- Honório, N. A., Câmara, D. C. P., Calvet, G. A., e Brasil, P. (2015). Chikungunya: an arbovirus infection in the process of establishment and expansion in brazil. *Cad. Saúde Pública*, 31:1–3.
- Jayaprakash, A. e Hoy, M. A. (2000). Long pcr improves wolbachia dna amplification: wsp sequences found in 76% of sixty three arthropod species. *Insect Mol Bio*, 9:393–405.
- McMeniman, C. J., Lane, R. V., Cass, B. N., Fong, A. W. C., Sidhu, M., Wang, Y., e O’Neil, S. L. (2009). Stable introduction of a life-shortening wolbachia infection into the mosquito aedes aegypt. *Science*, 223.
- Monath, T. P. (2001). Yellow fever: an update. *THE LANCET Infectious Diseases*, 1.
- Moreira, L. A., Iturbe-Ormaetxe, I., Jeffery, J. A., Lu, G., Pyke, A. T., Hedges, L. M., Rocha, B., Hall-Mendelin, S., Day, A., Riegler, M., Hugo, L. E., Johnson, K. N., Kay, B. H., McGraw, E. A., Hurk, A. F., Ryan, P. A., e O’Neill, S. L. (2009). A wolbachia symbiont in aedes aegypti limits infection with dengue, chikungunya, and plasmodium. *Cell*, 139:1268–1278.
- Ndii, M. Z., Hickson, R. I., Allingham, D., e Mercer, G. N. (2008). Rio de janeiro against aedes aegypti: yellow fever in 1908 and dengue in 2008. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 103:627–628.
- Ndii, M. Z., Hickson, R. I., Allingham, D., e Mercer, G. (2015). Modelling the transmission dynamics of dengue in the presence of wolbachia. *Mathematical Biosciences*, 262:157–166.
- Pohlit, A., Quignard, E. L. J., Nunomura, S. M., Tadei, W. P., Hidalgo, A. F., Pinto, A. C. S., Santos, E. V. M., Morais, S. K. R., Saraiva, R. C. G., Ming, L. C., Alecrim, A., Ferraz, A. B., Pedroso, A. C. S., Diniz, E. V., Finney, E. K., Gomes, E. O., Dias, H. B., Souza, K. S., Oliveira, L. C. P., Don, L. C., Queiroz, M. M. A., Henrique, M. C., Santos, M., Lacerda Júnior, O. S., Pinto, P. S., Silva, S. G., e Graça, Y. R. (2004). Screening of plants found in the state of amazonas, brazil for larvicidal activity against aedes aegypti larvae. *ACTA Amazonica*, 34:97–105.
- Powell, J. R. e Tabachnick, J. W. (2013). History of domestication and spread of aedes aegypti - a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 108:11–17.
- Sardar, T., Rana, S., Bhattacharya, S., Al-Khaled, K., e Chattopadhyya, J. (2015). A generic model for a single strain mosquito-transmitted disease with memory on the host and the vector. *Mathematical Biosciences*, 263:18–36.



- Schechtman, H. e Souza, M. O. (2015). Costly inheritance and the persistence of insecticide resistance in aedes aegypti populations. *ACTA Amazonica*.
- Silva, H. H. G. e Silva, I. G. (1999). Influence of eggs quiescence period on the aedes aegypti (linnaeus, 1762) (diptera, culicidae) life cycle at laboratory conditions. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 32:349–355.
- Thomé, R. C. A., Esteva, L., e Yang, H. M. (2010). Optimal control of aedes aegypti mosquitoes by the sterile insect technique and insecticide. *Mathematical Biosciences*, 223:12–23.
- Walker, T., Johnson, P. H., Moreira, L. A., Iturbe-Ormaetxe, I., Frentiu, F. D., McMeniman, C. J., Leong, Y. S., Dong, Y., Axford, J., Kriesner, P., Lloyd, A. L., Ritchie, S. A., O'Neill, S. L., e Hoffmann, A. A. (2011). The wmel wolbachia strain blocks dengue and invades caged aedes aegypti populations. *Nature*, 476.
- Wearing, H. J. e Rohani, P. (2006). Ecological and immunological determinants of dengue epidemics. *PNAS*, 103:31.
- Wijaya, K. P. e Gotz, T. (2014). An optimal control model of mosquito reduction management in a dengue endemic region. *International Journal of Biomathematics*, 7:5.
- Zabalou, S., Riegler, M., Theodorakopoulou, M., Stauffer, C., Savakis, C., e Bourtzis, K. (2004). Wolbachia-induced cytoplasmic incompatibility as a means for insect pest population control. *PNAS*, 101:42.