

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

1933

BRUNO FERRARI, EVELYN BRAGA, FELIPE HIKARI,
LEONARDO KANASHIRO E RAFAELA VELOSO

**ESTUDO DA DINÂMICA EVOLUTIVA DO
MOSQUITO *Aedes Aegypt* SOB CONTROLE
SIT E ESTRATÉGIA DE *REPLACEMENT***

Prof. Luiz Leduino Neto, Prof. Weldon Lodwick

SÃO JOSÉ DOS CAMPOS

JULHO 2019

Relatório apresentado como parte da disciplina de Resolução de Problemas via Modelagem Matemática

Sumário

1	Proponente	4
2	Introdução	5
3	Definição do problema	7
4	Fundamentos teóricos	9
4.1	Noção Intuitiva de Derivada	9
4.2	Sistema de EDOs	11
4.3	Método de Euler	13
5	Modelo	16
5.1	Notações	16
5.2	Modelo básico	17
5.3	Modelo com controle SIT	19
5.4	Modelo com <i>Replacement</i>	21
5.5	Modelo com controle SIT e <i>Replacement</i>	23
6	Resultados	27
6.1	Condições Iniciais	27
6.2	Simulação 1: Controle SIT	27
6.3	Simulação 2: Controle por <i>Replacement</i>	29
6.4	Simulação 3: Estudo em uma cidade grande	30
6.4.1	Simulação 3a: Controle SIT	31
6.4.2	Simulação 3b: Controle por <i>Replacement</i>	32
6.4.3	Simulação 3c: Controle via SIT e <i>Replacement</i>	33
7	Pesquisa futura e lições aprendidas	34
7.1	Lições Aprendidas	34
7.2	Pesquisa Futura	34
8	Conclusões	36
	Referências	38

1 Proponente

O trabalho foi desenvolvido a partir de um problema apresentado pela pesquisadora Margareth de Lara Capurro-Guimarães. A proponente é graduada em Ciências Biológicas pela UNISA e formada como mestre e doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) pela Universidade de São Paulo. Possui pós-doutorado nesta mesma área de atuação pela Universidade da Califórnia. Atualmente é professora do Departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo e estuda a utilização de linhagens transgênicas de *Aedes aegypti* no controle da transmissão de arboviroses. Foi coordenadora de um projeto de liberação de mosquitos machos inférteis nos municípios de Juazeiro e Jacobina, Bahia. As simulações deste trabalho têm como base as pesquisas da doutora Capurro sobre mosquitos transgênicos.

2 Introdução

O mosquito *Aedes aegypti*, também conhecido como mosquito-da-dengue ou pernilongo-rajado, é transmissor dos vírus da dengue, além de Zika e chikungunya. Entre estas, a dengue é considerada a doença mais grave. Ela causa febre, dores no corpo, dores de cabeça e nos olhos, falta de ar, manchas na pele e indisposição. Em casos mais extremos, a dengue pode provocar hemorragias, que, por sua vez, podem ocasionar óbito. Epidemias destas doenças se manifestam principalmente na América Latina, África central e sudeste asiático ([World Health Organization, 2012](#)).

O Brasil, especificamente, vive uma situação alarmante em relação à dengue, conforme últimos dados divulgados pelo [Ministério da Saúde \(2019\)](#): nos primeiros cinco meses de 2019 foram registrados 767 mil casos prováveis de dengue, um aumento de 432,3% em relação ao mesmo período do ano anterior. São 994 municípios com altos índices de infestação, principalmente nos estados de Minas Gerais e São Paulo (em termos absolutos). Em 14 estados e no Distrito Federal o número de casos é superior a 100 a cada 100 mil habitantes (no pior caso, em Minas Gerais, o valor é de 1171,4).

Por esse motivo é essencial desenvolver métodos de controle que ajudem no combate ao mosquito transmissor. Os mais tradicionais envolvem o uso de inseticidas (adulticidas e larvicidas), porém não se mostram muito eficazes, pois selecionam as populações de mosquitos resistentes, o que propicia novas gerações também resistentes, perdendo, assim, sua finalidade inicial ([FERREIRA, 2019](#)).

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*) ([BARTLETT; STATEN, 1996](#)), 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.

Porém outras abordagens vêm sendo realizadas, como a inserção do mosquito transgênico no ambiente para substituição da população selvagem. Esses mosquitos do grupo de Replacement carregam uma alteração no DNA que leva o mosquito à morte quando em contato com o vírus da Dengue. Ou seja, ao picar uma pessoa contaminada, ao invés de se tornar um hospedeiro, o mosquito morre. Além disso, os mosquitos que possuem tais genes conseguem passar essa característica para seus descendentes.

Técnicas de eliminação da população de mosquitos são eficazes a curto prazo, pois depois de interrompidas inevitavelmente a população da região acaba voltando ao estado natural de equilíbrio. No entanto, ao se aplicar em conjunto, tanto a técnica de

supressão quanto a de *Replacement*, a nova população de equilíbrio deverá ser formada principalmente por mosquitos “imunes” à doença.

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, em seguida analisou-se os dois casos sendo aplicados em conjunto. Os modelos serão testados sob parâmetros variáveis de sazonalidade, considerando uma distribuição inicial de população selvagem fixa aproximada da região de estudo (Ribeirão Preto). O objetivo é determinar qual a melhor maneira de introduzir a combinação de forma a reduzir a infestação na região de interesse em 80% no prazo de cinco anos.

Caso as simulações apresentem bons resultados, como proposta para projetos futuros pretendemos avaliar se essa abordagem também poderia ser utilizada com eficácia para os casos de contenção dos vírus da chikungunya, febre amarela, malária, nilo ocidental, Zika e ebola.

3 Definição do problema

O objetivo do presente estudo é desenvolver modelos de dinâmica populacional do mosquito *Aedes Aegypt* que apoiem a tomada de decisão em relação às estratégias de controle por meio da inserção de mosquitos geneticamente modificados, conforme a definição a seguir.

Definição. *Existem dois tipos de mosquitos geneticamente modificados alvos de interesse neste problema, que serão utilizados no controle dos mosquitos portadores da dengue:*

Tipo 1. SIT. Aquele que causa esterilidade e, portanto, causa queda na população de mosquitos;

Tipo 2. Replacement. Aquele que morre quando infectado pelo vírus da dengue e que não é afetado pelos mosquitos que causam esterilidade;

Inicialmente, a introdução simultânea dos mosquitos de Tipo 1 e 2 poderia reduzir também a população com o segundo tipo de alteração genética devido à ação do gene de esterilidade, então os mosquitos do Tipo 2 foram modificados geneticamente para que também se reproduzam ao acasalarem com os mosquitos do Tipo 1.

Assim sendo, queremos então observar como as populações de mosquitos se comportarão com:

- Introdução de apenas os mosquitos do Tipo 1;
- Introdução de apenas os mosquitos do Tipo 2;
- Introdução dos mosquitos dos Tipos 1 e 2.

Espera-se que os resultados das simulações computacionais possam auxiliar a tomada de decisão em relação à (i) quantidade de mosquitos geneticamente modificados de cada tipo e (ii) o momento no tempo em que deverão ser inseridos em uma população de interesse para substituição da população de mosquitos original pelos mosquitos que morrem ao serem infectados e que, portanto, não transmitem a dengue.

A evolução da população de mosquitos por grupo (população aquática ou adulta, macho ou fêmea, geneticamente modificada ou não, e infectados ou saudáveis) será descrita ao longo do tempo por meio da solução numérica de equações diferenciais que expressam a relação desses grupos entre si e com o ambiente, ou seja, descrevem a dinâmica populacional que leva ao aumento ou diminuição do número de indivíduos de cada grupo devido à

competição, reprodução, morte por causas naturais, introdução artificial, entre outros fatores.

As condições de contorno, definidas pela quantidade inicial de indivíduos em cada grupo populacional, também são importantes para os resultados da simulação, pois podem influenciar o tempo necessário para supressão ou substituição da população, por exemplo. Além disso, também influencia a quantidade de mosquitos geneticamente modificados que devem ser inseridos de acordo com o impacto esperado sobre a população original, com base no estudo proposto.

Para a modelagem, considerou-se ainda a população de humanos, pois a taxa de transmissão da dengue afeta a dinâmica populacional dos mosquitos por meio da morte dos mosquitos geneticamente modificados do grupo de *replacement* ao contrair o vírus. 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.

4 Fundamentos teóricos

Nesta Seção, será introduzida a fundamentação teórica para desenvolvimento do modelo proposto, que é apresentado na Seção 5. Inicialmente, apresenta-se uma ideia intuitiva sobre o conceito de derivada de uma função real, seguida por uma definição prática de Equações Diferenciais Ordinárias (EDO) e de um sistema de EDOs. Finalmente, é apresentado o Método de Euler, que foi utilizado para resolver quantitativamente o sistema, ou seja, para obter os resultados numéricos da simulação computacional. Os exemplos e conceitos apresentados nesta Seção foram baseados em [Stewart \(2012\)](#) e [Boyce, DiPrima e Meade \(2017\)](#).

4.1 Noção Intuitiva de Derivada

A equação da posição de um corpo em um dado instante de tempo, que se move com aceleração constante α a partir de um ponto inicial S_0 com velocidade inicial v_0 , é

$$S(t) = S_0 + v_0.t + \frac{\alpha}{2}t^2 \quad (4.1)$$

Essa relação é chamada de função horária da posição, já que para cada instante de tempo t , ao aplicarmos o valor de t na relação, obtemos a posição exata do corpo. Sabemos também que a equação da velocidade instantânea desse corpo em um dado t é

$$v(t) = v_0 + \alpha.t \quad (4.2)$$

Mas o que exatamente é essa velocidade instantânea e, mais importante, qual a relação das equações 4.1 e 4.2? Vamos introduzir o conceito de derivadas para responder essas perguntas.

Dados dois instantes de tempo t e a , com $a < t$, sabemos que a velocidade média do corpo é a variação da posição dividida pela variação de tempo que estamos observando, ou seja,

$$v_m = \frac{S(t) - S(a)}{t - a} \quad (4.3)$$

Porém, se quisermos saber a velocidade no instante de tempo a , devemos tomar t

cada vez mais próximo de a , ou seja, podemos definir a função de velocidade instantânea $v(t)$ como sendo o **limite** da relação 4.3 quando t tende a a . Portanto,

$$v(a) = \lim_{t \rightarrow a} \frac{S(t) - S(a)}{t - a} \quad (4.4)$$

Note que sempre podemos escrever $t = a + h$, para algum h , e assim reescrever a fórmula acima: se $t = a + h$ e $t \rightarrow a$, então $h \rightarrow 0$, além disso, $t - a = (a + h) - a = h$, logo

$$v(a) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{S(a + h) - S(a)}{h} \quad (4.5)$$

Assim, utilizando a relação 4.1, temos que

$$\begin{aligned} v(a) &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{(S_0 + v_0 \cdot (a + h) + \frac{\alpha \cdot (a + h)^2}{2}) - S_0 - v_0 \cdot a - \frac{\alpha \cdot a^2}{2}}{h} \\ &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{v_0 \cdot h + \alpha \cdot a h + \frac{\alpha \cdot h^2}{2}}{h} \\ &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{h(v_0 + \alpha \cdot a + \frac{\alpha \cdot h}{2})}{h} \\ &= v_0 + \alpha \cdot a \end{aligned}$$

que é exatamente a igualdade 4.2.

Dessa forma, podemos generalizar esse conceito para funções reais. Seja $f : D \subset \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ uma função e dado que $a \in D$, definimos a **derivada** de f em a , denotada por $f'(a)$, por:

$$f'(a) = \lim_{t \rightarrow a} \frac{f(t) - f(a)}{t - a} = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{f(a + h) - f(a)}{h} \quad (4.6)$$

desde que esse limite exista. Esta derivada representa a taxa de variação da função f no ponto a .

Outra interpretação para a derivada é a inclinação da reta tangente ao gráfico da função no ponto. Observando o gráfico da função no exemplo da Figura 1, a fórmula $\frac{f(x) - f(a)}{x - a}$ pode ser vista como sendo a variação total da função dividida pela variação no domínio, portanto, nos dá a inclinação da reta que passa pelos pontos $(x, f(x))$ e $(a, f(a))$. Fazendo $x \rightarrow a$, ou seja, x se aproximar tanto quanto queremos de a , teremos retas secantes ligando pontos cada vez mais próximas até que tenhamos uma reta tangente passando pelo ponto $(a, f(a))$. Assim, podemos interpretar o valor de $f'(a)$ como sendo a inclinação da reta tangente ao gráfico da função no ponto $(a, f(a))$. No exemplo da Figura 1, a reta tangente é paralela ao eixo das abscissas e, portanto, a inclinação da reta é igual a zero ($f'(a) = 0$). Usaremos essa interpretação para explicar o método numérico utilizado para resolver o modelo nas próximas Seções.

O conceito de derivadas é importante para a compreensão de Equações Diferenciais

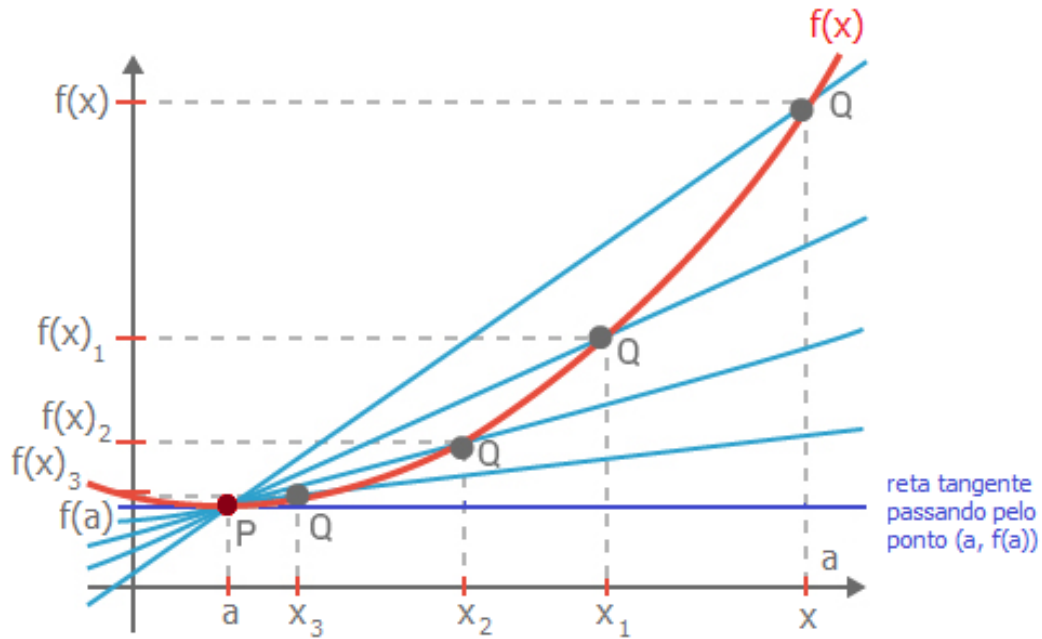


Figura 1: Gráfico representando a reta tangente ao ponto.

Ordinárias (EDO) e dos sistemas de EDOs, os quais serão utilizados na modelagem do problema.

4.2 Sistema de EDOs

A evolução de muitos fenômenos da natureza pode ser modelada a partir de relações entre a taxa de variação desse fenômeno e a função que o descreve. Contudo, essa função não é conhecida na maioria dos casos e para obtê-la devemos resolver a Equação Diferencial Ordinária associada ao fenômeno, que nada mais é que a formulação matemática das relações entre a derivada da função e a própria função.

Exemplo 1. Considere t como sendo a variável independente representando o tempo e $P(t)$ o número de indivíduos de uma determinada população em um instante de tempo. Suponha que a taxa de crescimento da população seja proporcional à quantidade de indivíduos e que no instante $t = 0$, temos $P(0) = P_0$. A derivada $\frac{dP}{dt}$ representa a taxa de variação da função em um certo instante de tempo e, da nossa hipótese, temos que

$$\frac{dP}{dt} = k \cdot P(t), \quad (4.7)$$

onde $k > 0$ é a constante de proporcionalidade.

Resolvendo matematicamente a equação 4.7, é possível obter a solução analítica, ou seja, a função que rege a quantidade de indivíduos da população em cada instante de tempo, que é $P(t) = C \cdot e^{kt}$, onde C é uma constante que depende do ponto inicial dado $P(0) = P_0$. Note que a população cresce exponencialmente para um período indeterminado

de tempo, o que não é factível com a realidade. Logo, o modelo é incompleto e não captura totalmente a dinâmica populacional. No entanto, não há inconsistências no modelo e o mesmo atende ao propósito de exemplificar a forma de concepção dos modelos propostos.

Definido o que é uma EDO, podemos expandir essa ideia para um sistema de EDOs, que compreende várias equações diferenciais relacionadas entre si. Ou seja, a taxa de variação da função de interesse não depende apenas dela, mas também de outras funções que por sua vez podem ser modeladas através de outras EDOs.

Exemplo 2. Suponha que a população de um certo local está passando por uma epidemia fatal transmitida pelo ar e queremos saber a quantidade de pessoas saudáveis e infectadas em um dado instante de tempo t . Vamos dividir a população total em dois compartimentos: seja $S(t)$ a quantidade de indivíduos saudáveis em um certo instante de tempo t e $I(t)$, os infectados. Assim, conseguimos modelar o processo de infecção de maneira simplificada pelo seguinte modelo de EDOs:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \phi.S(t) - \sigma.S(t).I(t) \\ \frac{dI}{dt} &= \sigma.S(t).I(t) - \mu.I(t)\end{aligned}\tag{4.8}$$

Onde ϕ é a taxa de natalidade da população, σ é a taxa de infecção e μ é a taxa de mortalidade dos infectados. Assim, a população de humanos saudáveis cresce proporcionalmente com a população de saudáveis representado pelo fator $\phi.S(t)$ e diminui conforme a infecção a partir do contato entre saudáveis e infectados, dado pelo fator $\sigma.S(t).I(t)$. Já a população de infectados aumenta conforme a infecção de indivíduos saudáveis e diminui com a morte pela doença, representada pelo fator $\mu.I(t)$.

Note que o modelo dado por 4.8 é bem simples: não se considera a mortalidade na população de humanos saudáveis e muitos outros fatores relacionados ao processo infeccioso. Apesar de sua simplicidade conceitual, entretanto, o modelo simples é não-linear, devido ao produto $S(t).I(t)$, tornando o sistema de EDOs como um todo, não-linear, o que aumenta o grau de dificuldade para obter as soluções $S(t)$ e $I(t)$ de maneira analítica. Felizmente, existem métodos quantitativos para resolver esses tipos de sistemas em que, embora não consigamos obter as funções soluções de fato, podemos obter o valor aproximado de cada uma delas em um dado instante de tempo. Estes são chamados de métodos numéricos para resolução de equações diferenciais e serão utilizados para resolvermos numericamente o modelo proposto no trabalho. O método numérico escolhido é o Método de Euler, e será esclarecido na próxima Seção.

É possível notar a versatilidade das EDOs para modelar os diversos problemas do mundo real. Não por um acaso que mostramos modelos populacionais nos dois exemplos acima, usaremos EDOs para modelar a população dos mosquitos *Aedes aegypti* transmis-

sores da dengue, assim como outras doenças, e uma população de humanos interagindo com esses vetores.

4.3 Método de Euler

Considere o seguinte problema dado por uma EDO e uma condição inicial:

$$\begin{aligned}\frac{dy}{dt} &= f(t, y) \\ y(t_0) &= y_0\end{aligned}\tag{4.9}$$

Suponha que o problema 4.9 tenha solução $y = \phi(t)$. Podemos aproximar essa solução a partir de retas tangentes, para valores próximos de t_0 . Sabemos que a solução contém o ponto inicial (t_0, y_0) e sabemos que a inclinação da reta tangente a esse ponto no gráfico da função é $f(t_0, y_0)$. Portanto, podemos escrever uma equação para a reta tangente a curva solução em (t_0, y_0) .

$$y = y_0 + f(t_0, y_0)(t - t_0)\tag{4.10}$$

A reta tangente é uma boa aproximação da curva solução em um intervalo suficientemente pequeno, de modo que a inclinação da solução não seja muito diferente de seu valor no ponto inicial. Ou seja, se t_1 está suficientemente próximo de t_0 , podemos aproximar $\phi(t_1)$ pelo valor y_1 dado por:

$$y_1 = y_0 + f(t_0, y_0)(t_1 - t_0)\tag{4.11}$$

Agora, vamos repetir o processo. Infelizmente, não temos o valor exato de $\phi(t_1)$, por isso, vamos utilizar o valor aproximado por y_1 , assim, a reta que contém (t_1, y_1) com coeficiente angular $f(t_1, y_1)$ é dada por:

$$y = y_1 + f(t_1, y_1)(t - t_1)\tag{4.12}$$

Novamente, podemos aproximar o valor da função para um ponto próximo t_2 .

$$y_2 = y_1 + f(t_1, y_1)(t_2 - t_1)\tag{4.13}$$

Assim, repetindo esse processo, obtemos um método iterativo para aproximar os

valores da função solução: dado um $n \in \mathbb{N}$, definindo $f_n = f(t_n, y_n)$ e h como sendo a distância constante entre t_{n-1} e t_n , temos que

$$y_{n+1} = y_n + f_n \cdot h, n = 0, 1, \dots \quad (4.14)$$

Portanto, computando essa sequência de valores y_1, y_2, \dots , temos aproximações de $\phi(t)$ em t_1, t_2, \dots , como exemplificado na Figura 2.

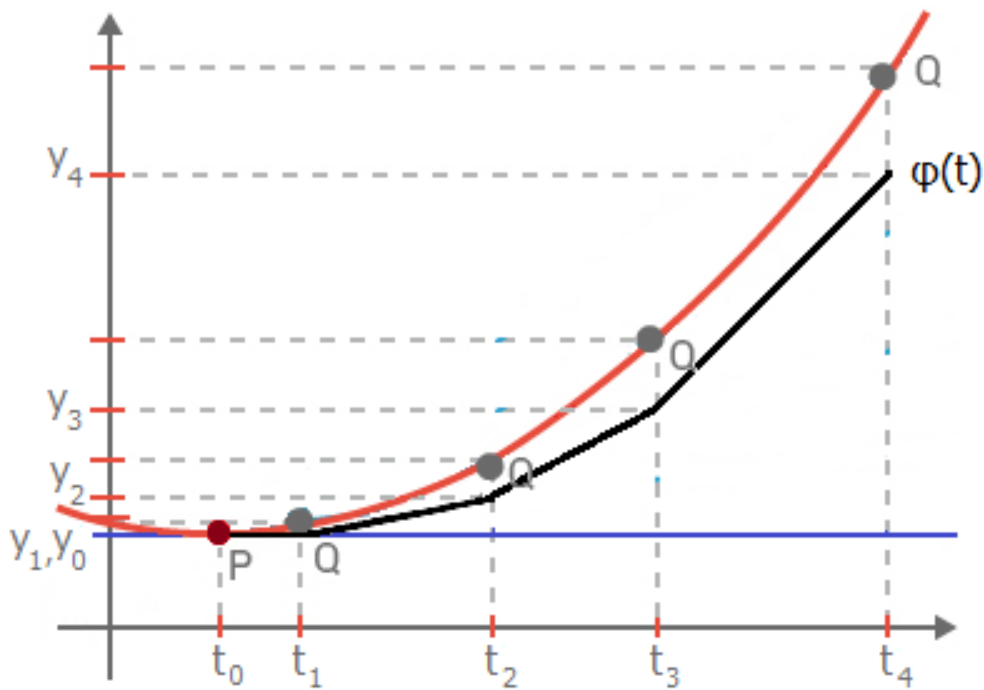


Figura 2: Gráfico representando o método de Euler.

Assim, é possível definir um algoritmo para esse método, conforme abaixo.

Método de Euler

1. Defina $f(t, y)$;
2. Defina t_0 e y_0 ;
3. Inicialize o tamanho do passo h desejado, e o número de iterações n ;
4. Para $i = 1$ até n , calcule:
5. $aux = f(t, y)$;
 $y = y + h \cdot aux$;
 $t = t + h$;
6. Escreva y e t ;

7. FIM.

Embora este não seja o método mais eficiente conhecido para solução de EDOs, é fácil de ser implementado e traz resultados satisfatórios.

5 Modelo

Nesta Seção, mostraremos o processo para elaboração do modelo a partir de Sistemas de Equações Diferenciais Ordinárias. Começaremos modelando uma dinâmica populacional simples, envolvendo os mosquitos sem quaisquer métodos de controle vetorial junto com a população de humanos e, a partir desse modelo mais simples, adicionar o método de controle SIT e *Replacement* separadamente para, em seguida, considerar os dois métodos em conjunto.

5.1 Notações

Nesta Seção, definimos as notações utilizadas nas simulações propostas por meio de tabelas-resumo. As explicações sobre os respectivos grupos populacionais e parâmetros encontram-se nas Seções seguintes, juntamente com a descrição dos modelos.

A Tabela 1 apresenta os diferentes grupos populacionais.

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 o 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.

Notação	Significado	Valor	Fonte
μ_h	Taxa de mortalidade de H	0.0373	Yang et al. (2016)
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	Braselton e Bakach (2015)
δ	Taxa de inserção dos machos inférteis	livre	-
μ_M	Taxa de mortalidade de M	0.0373	Yang et al. (2016)
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	Braselton e Bakach (2015)
α_{F^*}	Taxa de interação entre F_s^* e I_h	0.75	Braselton e Bakach (2015)
μ_{F^*}	Taxa de mortalidade de F_i^* e F_s^*	0.04	adaptado
ϕ_A	Taxa de oviposição	4.0479	Yang et al. (2016)
ϕ_{A_e}	Taxa de oviposição do <i>replacement</i>	4.0479	Yang et al. (2016)
γ	Taxa de transição entre A e adultos M e H	0.3706	Yang et al. (2016)
γ_e	Taxa de transição entre A_e e adultos M_e e H_e	0.3706	Yang et al. (2016)
μ_{A_e}	Taxa de mortalidade de A_e	0.1201	Yang et al. (2016)
μ_A	Taxa de mortalidade de A	0.1201	Yang et al. (2016)
β	Taxa de interação de M e H	0.7	Thomé, Yang e Esteva (2010)
β_N	Taxa de interação de N e H	0.5	Thomé, Yang e Esteva (2010)
β_E	Taxa de interação de M e H_e	0.7	Thomé, Yang e Esteva (2010)
β_{N_e}	Taxa de interação de N e H_e	0.5	Thomé, Yang e Esteva (2010)
β_{E^*}	Taxa de interação de M_e e H_e	0.7	Thomé, Yang e Esteva (2010)
μ_{H_e}	Taxa de mortalidade de H_e	0.0373	Yang et al. (2016)
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	Braselton e Bakach (2015)
ϕ_H	Taxa de natalidade humana	0.000457	Kuniyoshi e Santos (2017)
σ_S	Taxa de interação entre F_i , F_i^* e S_h	0.375	Braselton e Bakach (2015)
μ_S	Taxa de mortalidade de S_h	0.000457	Kuniyoshi e Santos (2017)
μ_I	Taxa de mortalidade de I_h	0.000548	Kuniyoshi e Santos (2017)
σ_I	Taxa de recuperação dos infectados	0.3288	Braselton e Bakach (2015)
μ_R	Taxa de mortalidade dos recuperados	0.000457	Kuniyoshi e Santos (2017)
r	Proporção machos/fêmeas	0.5	Yang et al. (2016)
K	Constante de meio	10^6	Yang et al. (2016)
K_h	Constante de meio para humanos	-	- height

Tabela 2: Parâmetros utilizados nos modelos e respectivas fontes

5.2 Modelo básico

Vamos começar separando a população de mosquitos em 5 compartimentos, denotados da seguinte forma: seja $A(t)$ a população aquática do mosquito, ou seja, os ovos, larvas e pupas; $M(t)$ os machos adultos; $H(t)$ as fêmeas adultas ainda não fecundadas saudáveis; $F_S(t)$, as fêmeas adultas fecundadas saudáveis e $F_I(t)$ as fêmeas adultas fecundadas infectadas. A população dos humanos será dividida em: $S_H(t)$, os humanos saudáveis, suscetíveis a contraírem o vírus da dengue ao serem picados por mosquitos fêmeas infectadas; $I_H(t)$, os humanos infectados pelo vírus e $R_H(t)$, os humanos recuperados da doença e que, consequentemente, adquiriram imunidade.

A dinâmica da população pode ser vista no diagrama apresentado na Figura 3 e o sistema de equações é dado por 5.1.

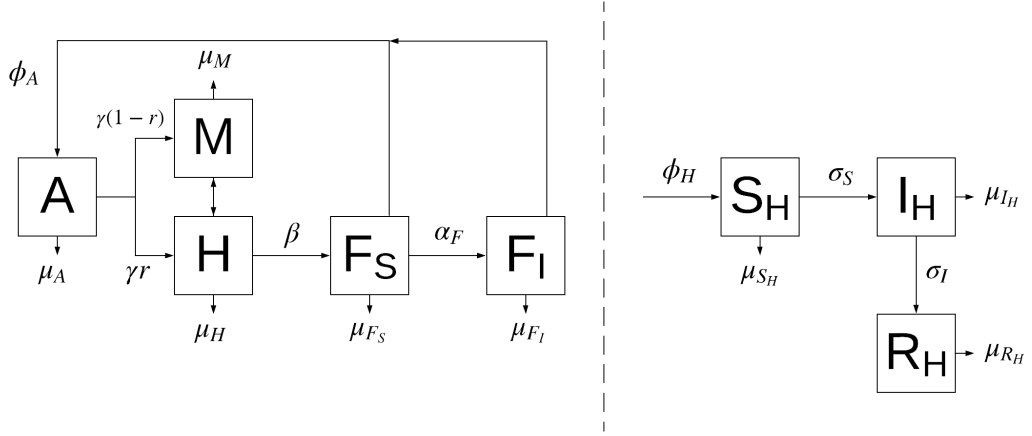


Figura 3: Diagrama representando a dinâmica do modelo básico.

$$\left\{ \begin{array}{l}
 \frac{dA}{dt} = \phi_A \cdot \left(1 - \frac{A(t)}{K}\right) (F_S(t) + F_I(t)) - (\gamma + \mu_A) \cdot A(t) \\
 \frac{dM}{dt} = \gamma \cdot (1 - r) A(t) - \mu_M \cdot M(t) \\
 \frac{dH}{dt} = \gamma \cdot r \cdot A(t) - \mu_H \cdot H(t) - \beta \cdot M(t) \cdot H(t) \\
 \frac{dF_S}{dt} = \beta \cdot M(t) \cdot H(t) - \mu_{F_S} \cdot F_S(t) - \alpha_F \cdot F_S(t) \left(\frac{I_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} \right) \\
 \frac{dF_I}{dt} = \alpha_F \cdot F_S(t) \left(\frac{I_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} \right) - \mu_{F_I} \cdot F_I(t) \\
 \frac{dS_H}{dt} = \phi_H \cdot (S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)) \left(1 - \frac{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)}{K_H} \right) - \mu_{S_H} \cdot S_H(t) - \\
 - \sigma_I \cdot F_I(t) \left(\frac{S_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} \right) \\
 \frac{dI_H}{dt} = \sigma_I \cdot F_I(t) \left(\frac{S_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} \right) - (\mu_I + \sigma_R) \cdot I_H(t) \\
 \frac{dR_H}{dt} = \sigma_R \cdot I_H(t) - \mu_R \cdot R_H(t)
 \end{array} \right. \quad (5.1)$$

A população $A(t)$ cresce conforme os ovos são colocados e essa quantidade é representada pelo fator $\phi_A \left(1 - \frac{A(t)}{K}\right) (F_S(t) + F_I(t))$, onde ϕ_A é a taxa de oviposição por fêmea fecundada e o termo entre parênteses representa o 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 (representada pela 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 (representada pelo fator $\gamma(1-r)$) e decresce conforme a mortalidade da população (μ_M). A população $H(t)$ cresce novamente 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, representada pelo fator $\beta M(t)H(t)$, na equação, temos que dividir pelo total de casos possíveis, já que estamos trabalhando com probabilidade, por isso dividimos pela soma de todas as populações que constituem os humanos; esse argumento será usado sempre quando formos modelar o contato entre duas populações. A população $F_S(t)$ aumenta conforme a fecundação das fêmeas em $H(t)$ e decresce conforme a mortalidade da população (μ_{F_S}) e a infecção que é dada pelo fator $\alpha_F F_S(t)I_H(t)$ e novamente temos que dividir pelo total de casos possíveis. O compartimento $F_I(t)$ cresce conforme a infecção de fêmeas em $F_S(t)$ e decresce com a mortalidade da população (ν_{F_I}).

A dinâmica dos humanos é mais simples de explicar já que a população é dividida em três compartimentos. A população de humanos saudáveis $S_H(t)$ cresce conforme a taxa de natalidade (ϕ_H), controlada pelo termo logístico, similar a equações de $A(t)$ e diminui conforme a mortalidade (μ_S) e a taxa de infecção dessa população, que é dada pelo contato de $F_I(t)$ com a população e foi modelada com $\sigma_S F_I(t)S_H(t)$, 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).

5.3 Modelo com controle SIT

Vamos modelar agora o problema inserindo a nova população de mosquitos inférteis, denotada por $N(t)$. Com isso, devemos separar a população de fêmeas em novos compartimentos: além de termos $H(t)$, $F_S(t)$, $F_I(t)$ como definidos no modelo básico, ou seja, fêmeas não fecundadas, fêmeas saudáveis fecundadas por machos normais e fêmeas infectadas fecundadas por machos normais, vamos considerar duas novas populações: a de fêmeas saudáveis que copularam com machos inférteis e a de fêmeas infectadas que copularam com machos inférteis, denotadas por $G_S(t)$ e $G_I(t)$, respectivamente. A nova dinâmica pode ser vista na Figura 4 e o sistema de equações é dado por 5.2.

Muitas características da dinâmica explicada na Seção 5.2 fazem parte deste modelo. A dinâmica das populações de mosquitos na fase aquática e a dos machos normais $M(t)$ é a mesma. Os machos inférteis são colocados a uma taxa constante δ e a população diminui

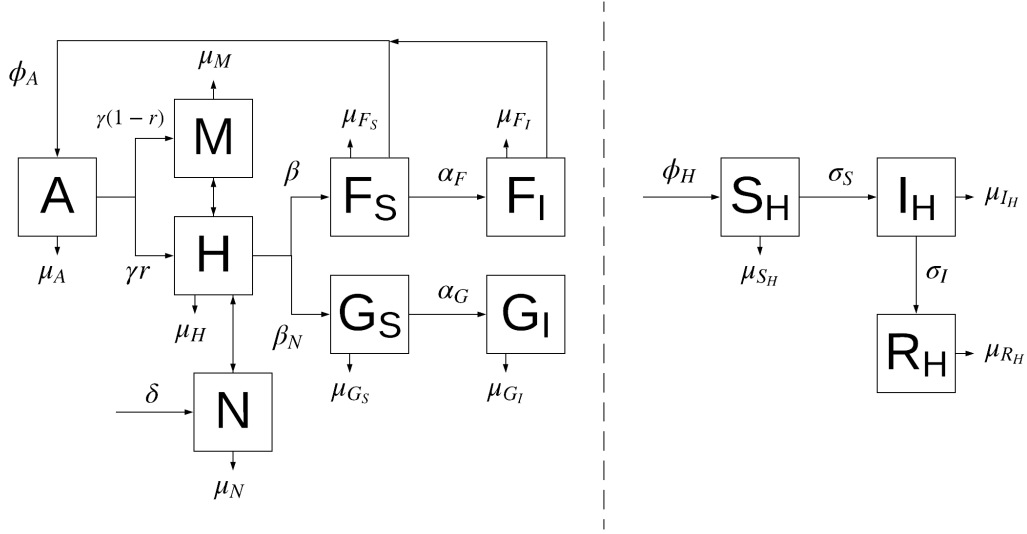


Figura 4: Diagrama representando a dinâmica do modelo com controle SIT.

conforme a mortalidade μ_N . Com a inserção desses novos mosquito, 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 $M(t) + N(t)$ nos denominadores de $\beta \cdot \left(\frac{M(t) \cdot H(t)}{M(t) + N(t)} \right)$ e $\beta_N \cdot \left(\frac{N(t) \cdot H(t)}{M(t) + N(t)} \right)$ onde o primeiro representa a taxa de interação entre as fêmeas não fecundadas e os machos normais e a o segundo, entre as fêmeas não fecundadas e os machos inférteis. Assim, a taxa de crescimento das fêmeas saudáveis fecundadas por machos normais $F_S(t)$ e das fêmeas saudáveis fecundadas por machos inférteis $G_S(t)$ se dá, respectivamente, pela primeira e segunda taxa de interação, enquanto a infecção dessas duas populações se dá pelo contato de fêmeas saudáveis com humanos infectados, representada pelos parâmetros α_F e α_G , assim como no modelo 5.1.

A única mudança na dinâmica dos humanos é o fato de que os humanos saudáveis podem se infectar pelo contato com as fêmeas infectadas $F_I(t)$ e $G_I(t)$, por isso o fator $\sigma_S \cdot (F_I(t) + G_I(t))$.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dA}{dt} = \phi_A \cdot \left(1 - \frac{A(t)}{K} \right) (F_S(t) + F_I(t)) - (\gamma + \mu_A) \cdot A(t) \\ \frac{dM}{dt} = \gamma \cdot (1 - r) A(t) - \mu_M \cdot M(t) \\ \frac{dN}{dt} = \delta - \mu_N \cdot N(t) \end{array} \right. \quad (5.2)$$

$$\left\{ \begin{array}{l}
dt = \gamma \cdot r \cdot A(t) - \mu_H \cdot H(t) - \beta \cdot \left(\frac{M(t) \cdot H(t)}{M(t) + N(t)} \right) - \beta_N \cdot \left(\frac{N(t) \cdot H(t)}{M(t) + N(t)} \right) \\
\frac{dF_S}{dt} = \beta \cdot \left(\frac{M(t) \cdot H(t)}{M(t) + N(t)} \right) - \mu_{F_S} \cdot F_S(t) - \alpha_F \cdot F_S(t) \left(\frac{I_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} \right) \\
[c]l \frac{dF_I}{dt} = \alpha_F \cdot F_S(t) \left(\frac{I_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} \right) - \mu_{F_I} \cdot F_I(t) \\
\frac{dG_S}{dt} = \beta_N \cdot \left(\frac{M(t) \cdot N(t)}{M(t) + N(t)} \right) - \mu_{G_S} \cdot G_S(t) - \alpha_G \cdot G_S(t) \left(\frac{I_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} \right) \\
\frac{dG_I}{dt} = \alpha_G \cdot G_S(t) \left(\frac{I_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} \right) - \mu_{G_I} \cdot G_I(t) \\
\frac{dS_H}{dt} = \phi_H \cdot \left(1 - \frac{S_h(t) + I_h(t) + R_h(t)}{K_h} \right) (S_h(t) + I_h(t) + R_h(t)) - \sigma_I (F_I(t) + G_I(t)) \frac{S_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} - \mu_S S_H(t) \\
\frac{dI_H}{dt} = \sigma_I (F_I(t) + G_I(t)) \frac{S_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} - (\mu_I + \sigma_R) \cdot I_H(t) \\
\frac{dR_H}{dt} = \sigma_R \cdot I_H(t) - \mu_R \cdot R_H(t)
\end{array} \right. \quad dH$$

5.4 Modelo com *Replacement*

Com a estratégia de controle de *Replacement*, iremos considerar as seguintes populações: $A(t)$, $M(t)$, $H(t)$, $F_S(t)$, $F_I(t)$, $S_H(t)$, $I_H(t)$, $R_H(t)$ como as definidas nos modelos anteriores e iremos introduzir os seguintes novos compartimentos: $A_E(t)$, que são os descendentes de uma fêmea com o novo gene que mata o vírus da dengue; $H_E(t)$, as fêmeas não fecundadas que carregam o gene; $M_E(t)$ os machos que carregam o gene; $F_E(t)$ as fêmeas fecundadas que carregam o gene; $F_S^*(t)$, as fêmeas saudáveis fecundadas por machos especiais, mas que não possuem o gene; e $F_I^*(t)$, as fêmeas infectadas fecundadas por machos especiais, mas que não possuem o gene. Note que não precisamos separar as fêmeas que possuem o gene em saudáveis e infectadas pois quando elas se infectam, morrem e portanto são desconsideradas na dinâmica. A dinâmica pode ser vista na Figura 5 e o sistema de equações que a representa é dada por 5.3.

Novamente, a dinâmica se repete na maioria das populações. A população de fêmeas saudáveis que não possuem o gene, fecundadas por machos que o possuem aumenta segundo a taxa de interação entre as duas populações e é representada pelo fator

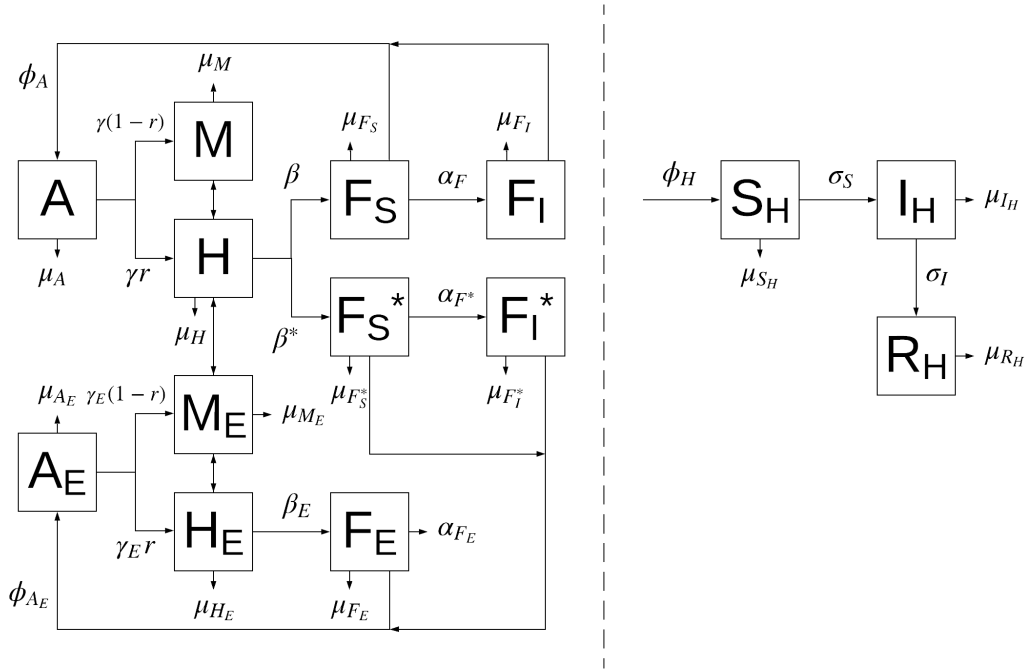


Figura 5: Diagrama representando a dinâmica do modelo com controle *Replacement*.

$\beta^* \cdot \left(\frac{H(t) \cdot M_E(t)}{M(t) + M_E(t)} \right)$ e diminui conforme a população vai morrendo ou se infectando a partir do contato com seres humanos infectados. Mas essas fêmeas, tanto as saudáveis quanto as infectadas, irão gerar descendentes que possuem o gene, por isso, a população aquática que tm 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 dois 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 partir do contato com os humanos infectados.

A única mudança na dinâmica dos humanos é o fato de que eles podem se infectar pelas populações $F_I(t)$ e $F_I^*(t)$.

$$\begin{cases} \frac{dA}{dt} = \phi_A \cdot \left(1 - \frac{A(t) + A_E(t)}{K} \right) (F_S(t) + F_I(t)) - (\gamma + \mu_A) \cdot A(t) \\ \frac{dM}{dt} = \gamma \cdot (1 - r) A(t) - \mu_M \cdot M(t) \end{cases} \quad (5.3)$$

$$\left\{ \begin{array}{l}
dt = \gamma \cdot r \cdot A(t) - \mu_H \cdot H(t) - \beta \cdot \left(\frac{M(t) \cdot H(t)}{M(t) + M_E(t)} \right) - \beta^* \cdot \left(\frac{H(t) \cdot M_E(t)}{M(t) + M_E(t)} \right) \\
\\
\frac{dF_S}{dt} = \beta \cdot \left(\frac{M(t) \cdot H(t)}{M(t) + M_E(t)} \right) - \mu_{F_S} \cdot F_S(t) - \alpha_F \cdot F_S(t) \left(\frac{I_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} \right) \\
\\
[c]l \frac{dF_I}{dt} = \alpha_F \cdot F_S(t) \left(\frac{I_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} \right) - \mu_{F_I} \cdot F_I(t) \\
\\
\frac{dF_S^*}{dt} = \beta^* \cdot \left(\frac{H(t) \cdot M_E(t)}{M(t) + M_E(t)} \right) - \mu_{F_S^*} \cdot F_S^*(t) - \alpha_{F_S^*} \cdot F_S^*(t) \left(\frac{I_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} \right) \\
\\
\frac{dF_I^*}{dt} = \alpha_{F_S^*} \cdot F_S^*(t) \left(\frac{I_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} \right) - \mu_{F_I^*} \cdot F_I^*(t) \\
\\
\frac{dA_E}{dt} = \phi_{A_E} \cdot \left(1 - \frac{A(t) + A_E(t)}{K} \right) (F_S^*(t) + F_I^*(t) + F_E(t)) - (\gamma + \mu_A) \cdot A(t) \\
\\
\frac{dM_E}{dt} = \gamma_E \cdot (1 - r) A_E(t) - \mu_{M_E} \cdot M_E(t) \quad dH \\
\\
\frac{dH_E}{dt} = \gamma_E \cdot r \cdot A_E(t) - \mu_{H_E} \cdot H_E(t) - \beta_E \cdot \left(\left(\frac{M(t) \cdot H_E(t)}{M(t) + M_E(t)} \right) + \left(\frac{H_E(t) \cdot M_E(t)}{M(t) + M_E(t)} \right) \right) \\
\\
\frac{dF_E}{dt} = \beta_E \cdot \left(\left(\frac{M(t) \cdot H_E(t)}{M(t) + M_E(t)} \right) + \left(\frac{H_E(t) \cdot M_E(t)}{M(t) + M_E(t)} \right) \right) - \mu_{F_E} \cdot F_E(t) - \\
\quad - \alpha_{F_E} \cdot F_E(t) \left(\frac{I_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} \right) \\
\\
\frac{dS_H}{dt} = \phi_H \cdot (S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)) \left(1 - \frac{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)}{K_h} \right) - \mu_{S_H} \cdot S_H(t) - \\
\quad - \sigma_I \cdot (F_I(t) + F_I^*(t)) \cdot \frac{S_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} \\
\\
\frac{dI_H}{dt} = \sigma_I \cdot (F_I(t) + F_I^*(t)) \cdot \frac{S_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} - (\mu_I + \sigma_R) \cdot I_H(t) \\
\\
\frac{dR_H}{dt} = \sigma_R \cdot I_H(t) - \mu_R \cdot R_H(t)
\end{array} \right.$$

5.5 Modelo com controle SIT e *Replacement*

Com os modelos já pré estabelecidos nas Seções anteriores considerando cada método de controle separadamente, para o modelo final considerando ambos métodos, a modelagem consiste em juntar os dois modelos anteriores.

O diagrama final da dinâmica pode ser visto na Figura 6 e o sistema de equações é dado por 5.4.

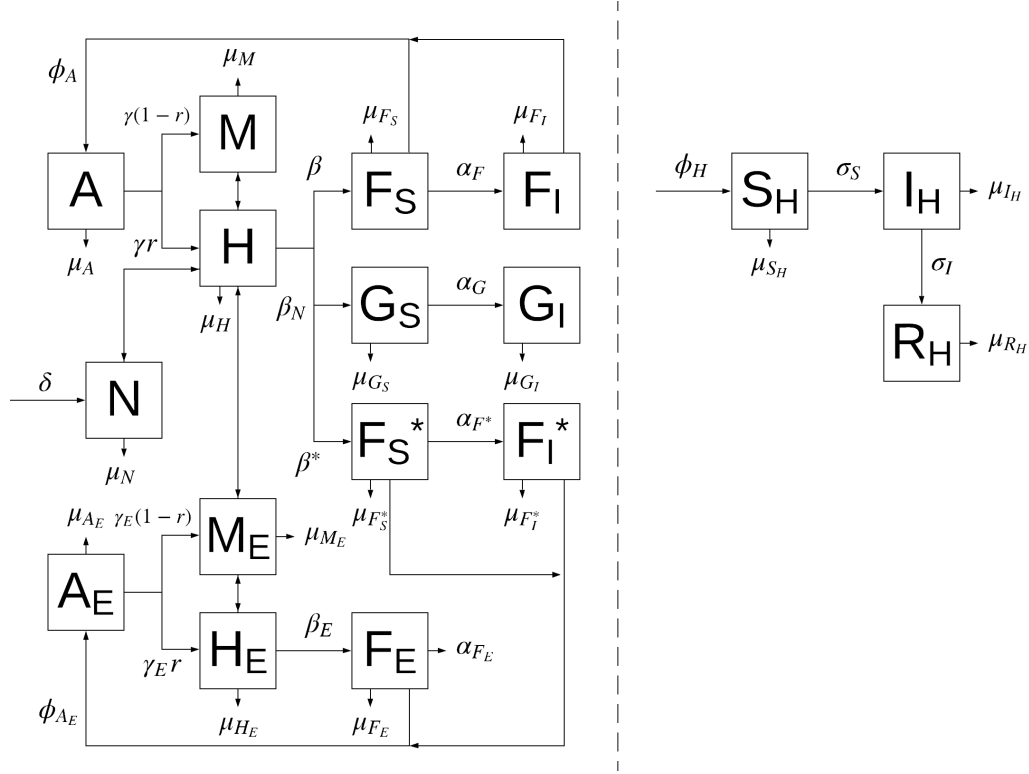


Figura 6: Diagrama representando a dinâmica do modelo com controle SIT e *Replacement*.

A dinâmica da maioria das populações irá se manter a mesma, mas é importante ressaltar a das fêmeas: as fêmeas não fecundadas sem o gene do *Replacement* $H(t)$ podem copular com os machos normais $M(t)$, os machos inférteis $N(t)$ ou com os machos que possuem o gene $M_E(t)$, por isso dividimos a perda dessa população em três fatores com β diferente pra cada um, representando a interação entre as fêmeas e os três tipos de machos. No primeiro caso, a fêmea irá gerar descendentes sem o gene, no segundo a fêmea irá ficar infértil e irá para a população $G_S(t)$ e por último, a fêmea irá gerar descendentes com o gene, mas ela mesma não o possui, por isso vai para a população $F_S^*(t)$, contudo essas fêmeas podem se infectar com o vírus e irão ficar vivas caso isso aconteça, por isso consideramos a população $F_I(t)$. Já as fêmeas que possuem o gene, não importando com qual macho copula, sempre dará a luz para descendentes com o gene, por isso, toda vez que houver contato entre a fêmea não fecundada e um macho, ela sempre irá para a população $F_E(t)$, das fêmeas fecundadas que possuem o gene. A dinâmica dos humanos é análoga à mostrada nos modelos anteriores.

$$\left\{ \begin{array}{l}
\frac{dA}{dt} = \phi_A \left(1 - \frac{A(t) + A_E(t)}{K} \right) (F_S(t) + F_I(t)) - (\gamma + \mu_A)A(t) \\
\\
\frac{dM}{dt} = \gamma(1-r)A(t) - \mu_M M(t) \\
\\
\frac{dH}{dt} = \gamma.rA(t) - \beta \left(\frac{M(t)H(t)}{M(t) + N(t) + M_E(t)} \right) - \beta_N \left(\frac{N(t)H(t)}{M(t) + N(t) + M_E(t)} \right) - \\
- \beta^* \left(\frac{M_E(t)H(t)}{M(t) + N(t) + M_E(t)} \right) - \mu_H H(t) \\
\\
\frac{dF_S}{dt} = \beta \left(\frac{M(t)H(t)}{M(t) + N(t) + M_E(t)} \right) - \mu_F F_S(t) - \alpha_F F_S(t) \left(\frac{I_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} \right) \\
\\
\frac{dF_I}{dt} = \alpha_F F_S(t) \left(\frac{I_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} \right) - \mu_F F_I(t) \\
\\
\frac{dN}{dt} = \delta - \mu_N N(t) \\
\\
\frac{dG_S}{dt} = \beta_N \left(\frac{N(t)H(t)}{M(t) + N(t) + M_E(t)} \right) - \mu_G G_S(t) - \alpha_G G_S(t) \left(\frac{I_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} \right) \\
\\
\frac{dG_I}{dt} = \alpha_G G_S(t) \left(\frac{I_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} \right) - \mu_G G_I(t) \\
\\
\frac{dF_S^*}{dt} = \beta^* \left(\frac{M_E(t)H(t)}{M(t) + N(t) + M_E(t)} \right) - \alpha_{F^*} F_S^*(t) \left(\frac{I_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} \right) - \mu_{F^*} F_S^*(t) \\
\\
\frac{dF_I^*}{dt} = \alpha_{F^*} F_S^*(t) \left(\frac{I_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} \right) - \mu_{F^*} F_I^*(t) \\
\\
\frac{dA_E}{dt} = \phi_{A_E} \left(1 - \frac{A(t) + A_E(t)}{K} \right) (F_E(t) + F_I^*(t) + F_S^*(t)) - (\gamma_E + \mu_{A_E})A_E(t) \\
\\
\frac{dM_E}{dt} = \gamma_E(1-r)A_E(t) - \mu_{M_E} M_E(t) \\
\\
\frac{dH_E}{dt} = \gamma_E.rA_E(t) - \beta_E \left(\frac{H_E(t)M(t)}{M(t) + N(t) + M_E(t)} + \frac{H_E(t)N(t)}{M(t) + N(t) + M_E(t)} + \right. \\
\left. + \frac{H_E(t)M_E(t)}{M(t) + N(t) + M_E(t)} \right) - \mu_{H_E} H_E(t)
\end{array} \right. \quad (5.4)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dF_E}{dt} = \beta_E \left(\frac{H_E(t)M(t)}{M(t) + N(t) + M_E(t)} + \frac{H_E(t)N(t)}{M(t) + N(t) + M_E(t)} + \frac{H_E(t)M_E(t)}{M(t) + N(t) + M_E(t)} \right) - \\ - \mu_{F_E} F_E(t) - \alpha_{F_E} F_E(t) \left(\frac{I_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} \right) \\ \\ \frac{dS_H}{dt} = \phi_H \cdot \left(1 - \frac{S_h(t) + I_h(t) + R_h(t)}{K_h} \right) (S_h(t) + I_h(t) + R_h(t)) - \sigma_I (F_I(t) + G_I(t) + \\ + F_I^*(t)) \frac{S_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} - \mu_S S_H(t) \\ \\ \frac{dI_H}{dt} = \sigma_I (F_I(t) + G_I(t) + F_I^*(t)) \frac{S_H(t)}{S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)} - (\mu_I + \sigma_R) I_H(t) \\ \\ \frac{dR_H}{dt} = \sigma_R I_H(t) - \mu_{R_H} R_H(t) \end{array} \right.$$

6 Resultados

Nesta Seção, apresentamos os resultados e uma breve análise das simulações computacionais. Foram realizadas três tipos de simulações, cujos resultados obtidos são mostrados em gráficos da evolução populacional dos grupos de interesse.

6.1 Condições Iniciais

O valor dos parâmetros utilizados em todos os testes está na Tabela 1, apresentada na Seção 5.1. As Tabelas 3 e 4 nas Subseções a seguir apresentam os valores iniciais para as diferentes populações utilizadas nas simulações. Para os grupos que não aparecem na tabela, a população inicial foi considerada nula. Nestes casos, considerou-se que a quantidade inicial de indivíduos não é relevante, pois o tamanho de tais populações será ajustado naturalmente nas primeiras iterações da simulação devido à forte dependência em relação aos demais grupos. Por exemplo, não é necessário definir a população aquática no início da simulação, pois seu resultado numérico será gerado de acordo com a quantidade inicial de machos e fêmeas.

No caso da Tabela 4 apresentamos também o *break point* de cada população. Os casos em que a população inicial é zero e não há *break point* foram suprimidos da tabela.

6.2 Simulação 1: Controle SIT

No início da simulação, a população é composta apenas de mosquitos selvagens. As populações iniciais se encontram na Tabela 3.

Notação	Descrição	População Inicial
A	Fase aquática	5340
M	Machos selvagens	22306
H	Fêmeas saudáveis não fecundadas	20973
F_S	Fêmeas saudáveis fecundadas por machos selvagens	6000
F_I	Fêmeas infectadas fecundadas por machos selvagens	1000
S_H	Humanos suscetíveis	80161
I_H	Humanos infectados	6045
R_H	Humanos recuperados	2032

Tabela 3: Dados das populações consideradas nas Simulações I e II

A partir do quarto mês, (iteração de número 12000), foram inseridos mosquitos do tipo SIT em proporção de 10 mosquitos SIT para 1 mosquito selvagem. E, após 90 dias interrompeu-se inserção. Os resultados da simulação são mostrados na Figura 7.

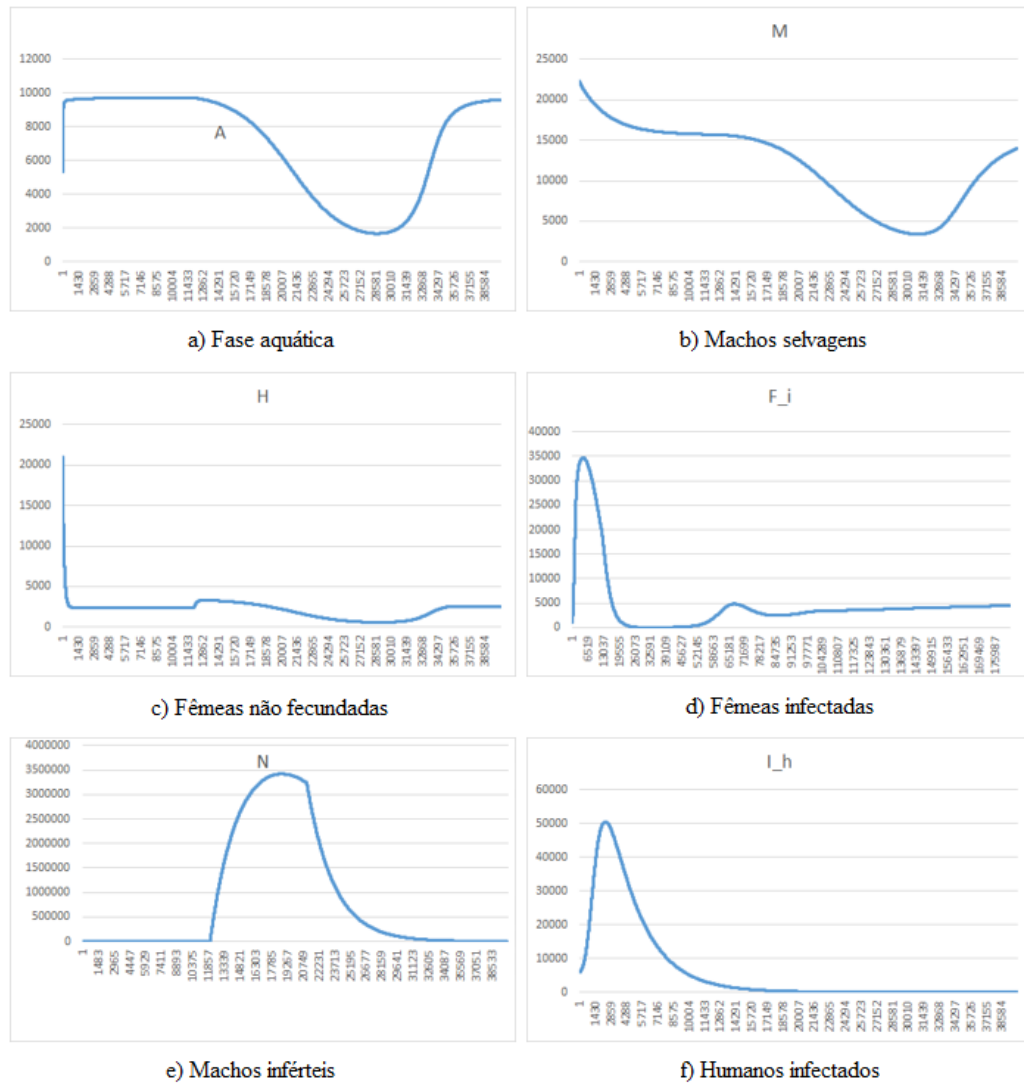


Figura 7: Simulação I - Representação gráfica das populações em função do tempo.

Observando-se a Figura 7 (e) nota-se que a população de macho inférteis decai após a iteração (21000), momento em que foi interrompido o controle via SIT.

Os resultados são condizentes com resultados obtidos através de experimentos realizados pela proponente: ocorre uma queda expressiva no número de machos selvagens, população aquática e fêmeas não fecundadas durante o período de inserção dos machos inférteis. Essa estratégia também se mostra eficiente para diminuição do número de humanos infectados. Contudo, assim que cessamos a inserção dos machos inférteis, a estabilização de tais populações em um patamar desejável não se mantém. As populações começam a aumentar novamente: o pior caso é o número de fêmeas infectadas, que diminui e depois aumenta, se estabilizando em um patamar elevado, e trazendo consigo o risco de um novo surto de dengue.

Os resultados obtidos fortalecem a hipótese de que esta estratégia sozinha pode

não ser suficiente para combater a doença. Há bons resultados a curto prazo, porém para erradicação da dengue a longo prazo, é necessário a manutenção desse controle por tempo indeterminado, o que pode ser inviável na realidade.

6.3 Simulação 2: Controle por *Replacement*

Na segunda simulação, consideramos as mesmas condições iniciais da simulação anterior, mas não utilizamos os machos férteis e sim, as fêmeas com o gene de *replacement*. Simulamos da seguinte forma: durante o primeiro ano, inserimos fêmeas com o gene de *replacement* a uma taxa pequena (500 por dia) e interrompemos o controle após um ano (iteração 36500).

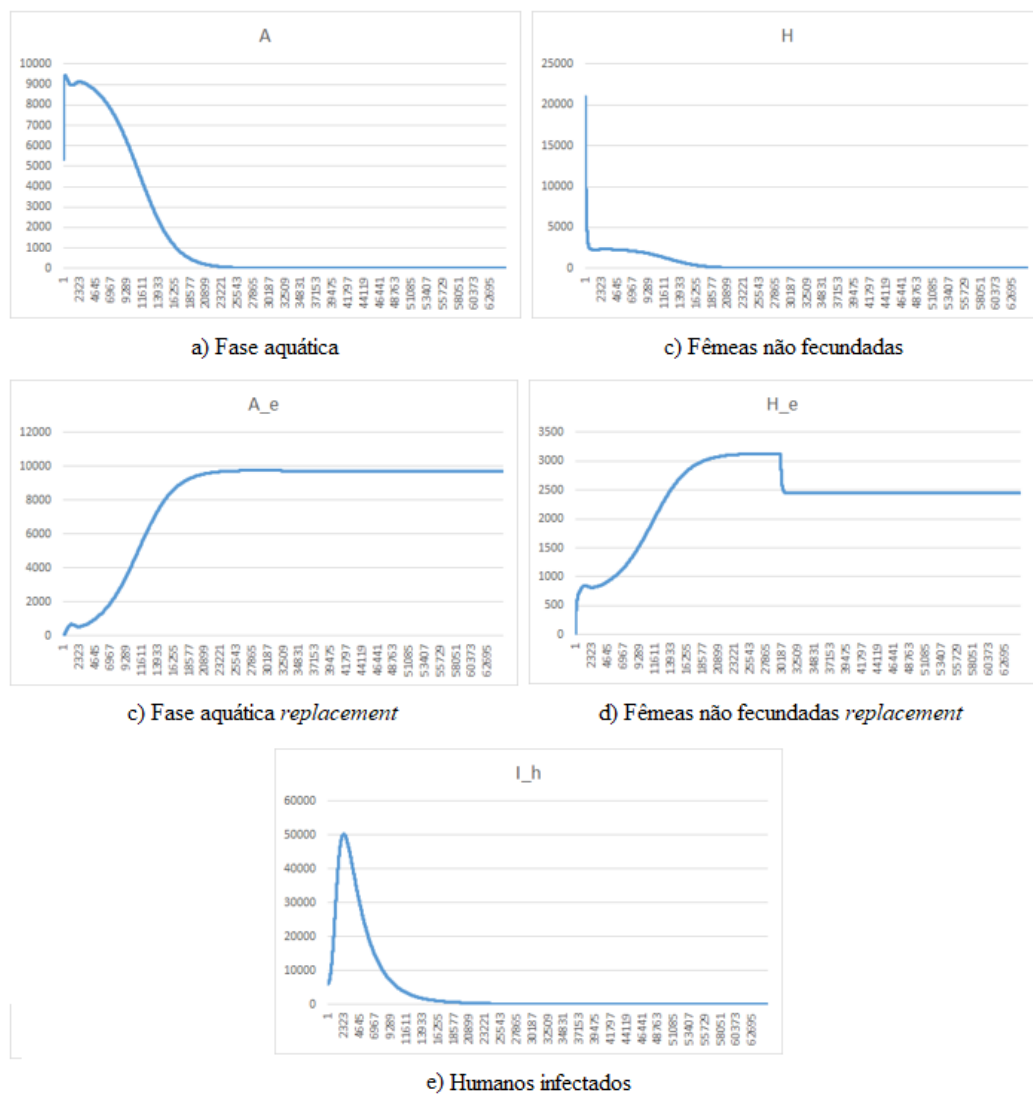


Figura 8: Simulação II - Representação gráfica do crescimento das diferentes populações em função do tempo.

Na Figura 8, é possível notar a diminuição das populações dos mosquitos sem o

gene *replacement* enquanto população com o gene aumenta. A diminuição ocorre de tal maneira que em um momento, a população sem o gene é substituída por aquela que possui o gene, evidenciando a eficácia do método. Além disso, mesmo após interrompermos a inserção das fêmeas com o gene, essa nova população com o gene, que morre ao contrair a dengue, se mantém constante. Ao mesmo tempo, a população antiga não volta a crescer, efetivamente erradicando a infecção de humanos e impedindo futuros surtos de dengue, a menos que ocorra alguma mutação que altere o sistema. Contudo, esse aspecto de mutação não foi considerado nas simulações devido à pouca informação relacionada e por ser um processo de longo prazo. A estratégia de *replacement* é mais interessante em comparação com a estratégia SIT, quando aplicadas separadamente. No entanto, um questionamento natural é sobre o possível aumento na eficiência do controle quando aplicamos as duas estratégias em conjunto.

6.4 Simulação 3: Estudo em uma cidade grande

Para os testes dessa Seção, consideramos populações iniciais maiores, e também supomos que a simulação representa a dinâmica populacional em uma cidade com 1 milhão de habitantes. A Tabela 4 mostra os dados das populações consideradas nesta simulação.

Notação	Descrição	Pop. Inicial	Break Point
A	Fase aquática	10000000	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 4: Dados das populações consideradas na Simulação III

O modelo apresentado na Seção 5.2 foi executado e observamos que há indícios de que um surto de dengue pode ocorrer nessa população, mesmo que se inicie com apenas uma pessoa infectada. Após 7 dias, introduzimos os métodos de combate e os resultados foram similares aos apresentados nas simulações anteriores. Assim, os resultados obtidos ao final da simulação do modelo básico por 7 dias, apresentados na coluna 'Break Point' da Tabela 4, foram utilizados como condições iniciais para execução dos modelos apresentados nas Seções 5.3, 5.4 e 5.5. Os resultados das respectivas simulações computacionais encontram-se nas próximas subseções.

6.4.1 Simulação 3a: Controle SIT

Após 7 dias, inseriu-se machos SIT a uma taxa constante de 1000 por dia, o que permitiu uma diminuição considerável no número de infectados e de fêmeas dos mosquitos. No entanto, a partir da Figura 9 pode-se notar que utilizando essa estratégia durante todo o tempo de estudo (10 anos), a proporção de pessoas infectadas se mantém constante na população humana. Ou seja, a doença não é totalmente erradicada, mas é estabilizada em um número baixo de casos (por volta de 1200), o que é compatível com o resultado esperado, conforme a Simulação 1.

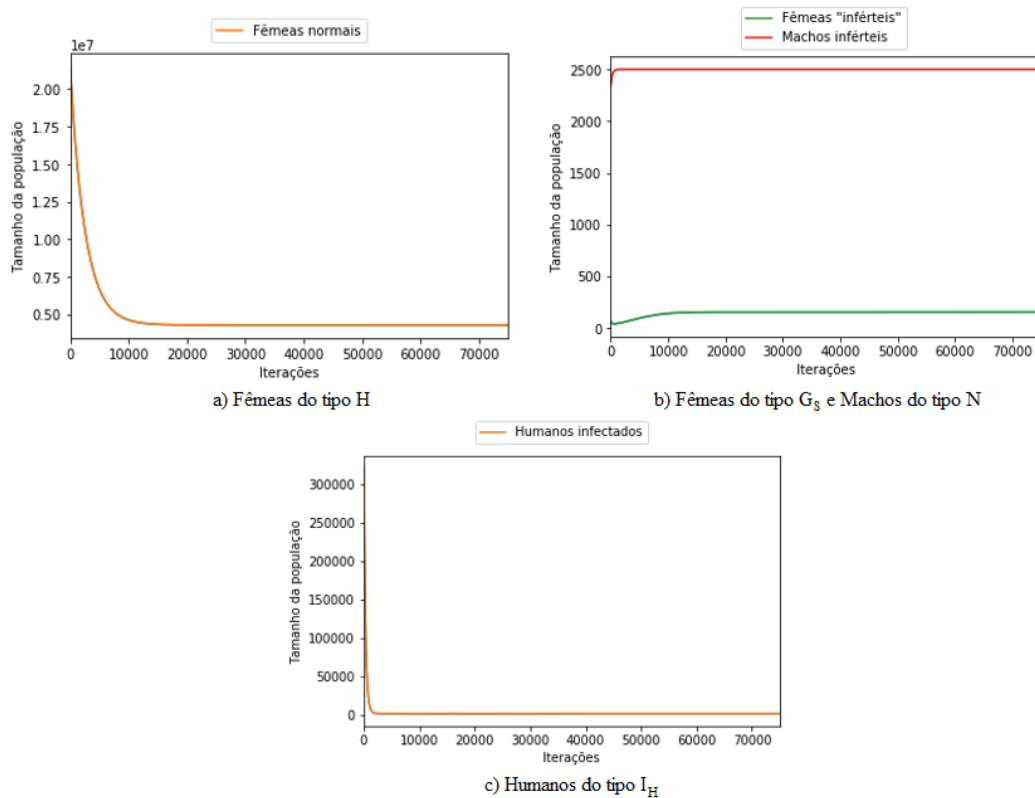


Figura 9: Simulação III - Representação gráfica do crescimento das diferentes populações em função do tempo usando apenas controle SIT.

6.4.2 Simulação 3b: Controle por *Replacement*

Nesta simulação, após 7 dias sem controle populacional, são liberados cem mil ovos que irão gerar descendentes com o gene *replacement*. Ou seja, ao contrário da Simulação 2, em que inseríamos fêmeas com o gene diariamente, nesta simulação, uma quantidade grade de ovos portadores do gene é colocada na natureza apenas uma vez. Como podemos observar na Figura 10, o número de humanos infectados diminui bastante com essa estratégia e, conforme esperado, a substituição da população ocorre de maneira mais lenta e gradual. A população selvagem é substituída após pouco mais de 9 anos de simulação. Ainda assim, como a substituição ocorre, a doença também é erradicada neste caso.

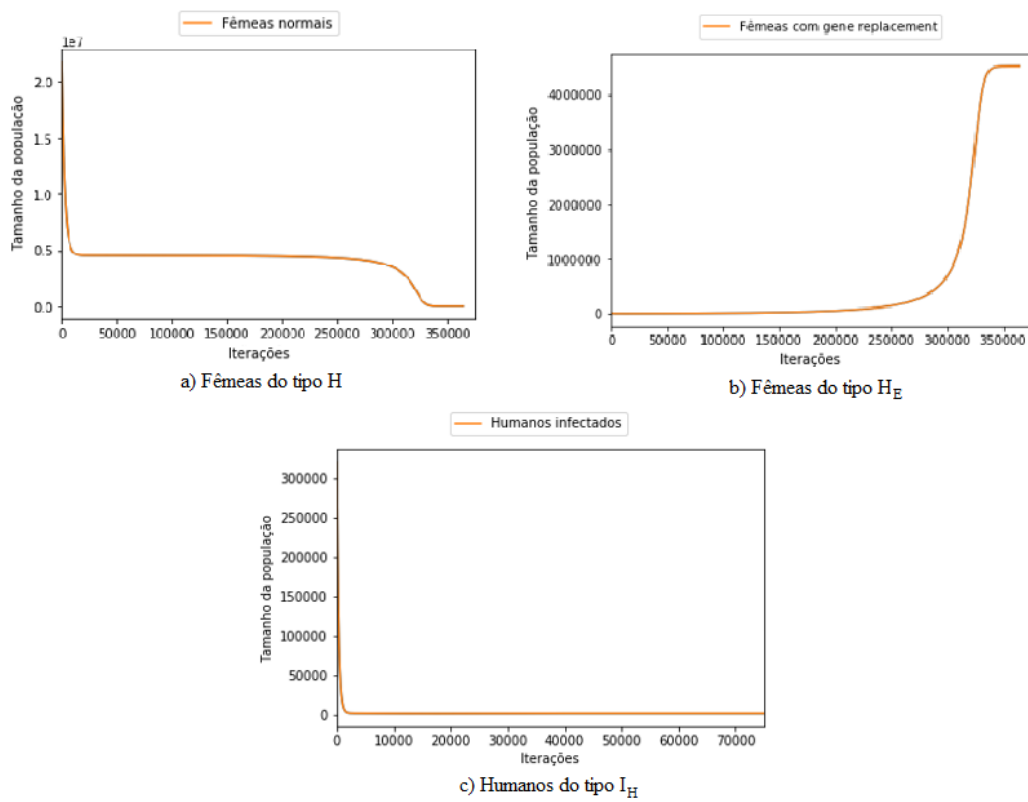


Figura 10: Simulação III - Representação gráfica do crescimento das diferentes populações em função do tempo usando apenas estratégia de *replacement*.

6.4.3 Simulação 3c: Controle via SIT e *Replacement*

Nesta simulação, após 7 dias, insere-se diariamente a mesma quantidade de machos SIT da simulação 3a e a mesma quantidade de ovos com o gene *replacement* da simulação 3b. A Figura 11 apresenta os resultados.

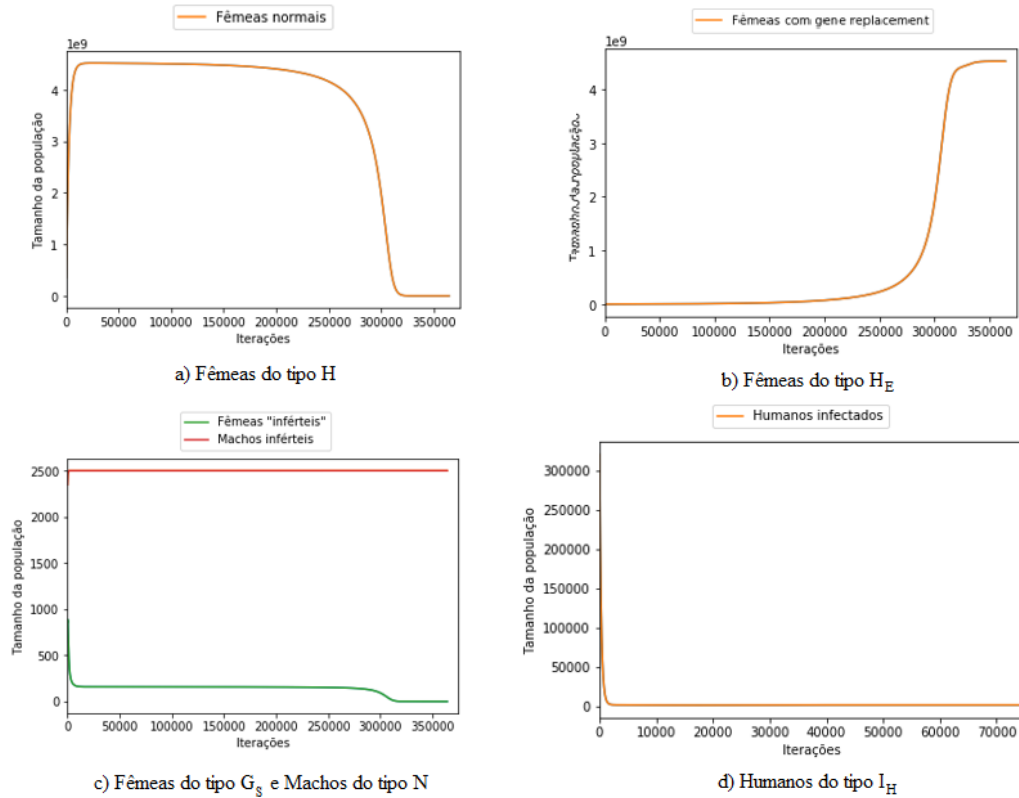


Figura 11: Simulação III - Representação gráfica do crescimento das diferentes populações em função do tempo usando controle SIT e estratégia de *replacement*.

Os resultados não foram muito promissores: a estratégia é eficiente no combate à doença, já que como podemos ver na Figura 11, a população antiga é erradicada e consequentemente a doença também. Contudo, o tempo necessário para isso é quase o mesmo da simulação 3b, onde utilizamos apenas o controle do *replacement*. Utilizar as duas estratégias combinadas nessa simulação, não gerou uma diferença significativa nos resultados.

7 Pesquisa futura e lições aprendidas

Nesta Seção, apresentamos as lições aprendidas e algumas sugestões de pesquisa a partir do modelo proposto.

7.1 Lições Aprendidas

Existe uma vasta literatura sobre modelagem matemática aplicada em crescimento populacional de mosquitos transmissores de doenças e estratégias de controle vetorial. Contudo, a estratégia SIT apresentada pela Professora Margareth, apesar de presente na Literatura, ainda não foi muito abordada em pesquisas. Além disso, não foi encontrado nenhum material que diz respeito à estratégia de *Replacement*. Portanto, foi um desafio e tanto propor um modelo matemático para esse problema e nos sentimos muito honrados em poder contribuirmos ao trabalho inovador da proponente.

O modelo proposto é detalhado e apresentado de forma mais geral possível, de maneira que outras pessoas possam adaptá-lo facilmente para futuras pesquisas. Algumas das extensões possíveis do modelo serão comentadas na próxima subseção.

Utilizamos muitos conceitos interdisciplinares no projeto: (i) os fundamentos de equações diferenciais ordinárias, (ii) o entendimento de algumas características da biologia do mosquito *Aedes aegypti* para que fosse possível modelar as equações ou termos do sistema, e (iii) habilidades de programação para implementar o código utilizado nas simulações.

7.2 Pesquisa Futura

Devido a utilidade prática do modelo proposto, tomamos uma abordagem condizente com o esperado: simulações e análise de resultados quantitativos. Mas, por conta do modelo ser constituído por EDOs, uma abordagem mais teórica e qualitativa também pode ser tomada. Um caminho a ser seguido, por exemplo, envolve estudar a estabilidade dos pontos de equilíbrio do modelo, determinando assim, condições necessárias nos parâmetros para que a população de mosquitos tenda a sempre diminuir ou a se estabilizar em um ponto específico conforme a passagem do tempo. Outra abordagem muito explorada nesses tipos de trabalhos envolve o cálculo de um parâmetro intrínseco do processo infeccioso da doença: o número de reprodutibilidade basal (R_0), que pode ser visto como a média do número de casos de infecção que um caso pode causar durante o seu período infeccioso em uma população até então saudável. Essa medida é muito útil para determinarmos se uma

determinada doença pode se espalhar por uma população ou se ela tende a sumir depois de uma quantidade de tempo suficientemente grande. Sua interpretação é bem intuitiva: se $R_0 < 1$, então a doença vai se extinguir em algum momento e caso $R_0 > 1$, a doença vai se espalhar pela população. Assim, temos uma abordagem mais voltada à doença e não mais tanto na população dos mosquitos.

Como todo modelo matemático é uma simplificação da realidade, sempre pode se considerar mais parâmetros que dependam do tempo e afetam diretamente a dinâmica do mosquito, como por exemplo: (i) a sazonalidade associada a variação de temperatura média ao longo do ano, que influencia a taxa de reprodução dos mosquitos, e (ii) a taxa de migração, que corresponde à dispersão dos mosquitos espacialmente, seja pela pressão populacional, pelo vento, ou transporte humano. Contudo, vale ressaltar que quanto mais parâmetros que dependam do tempo, mais difícil fica a abordagem qualitativa apresentada no parágrafo anterior.

Outro aspecto que pode ser melhorado em pesquisas futuras, é um método mais eficiente para computar as simulações rodadas. Softwares próprios para esse tipo de trabalho podem ser usados como ferramenta para melhorar a acurácia dos resultados, assim como ajudar na análise destes. Um exemplo desses softwares é o Berkeley Madonna, feito para resolver numericamente e já disponibilizar, em formato gráfico, o resultado de equações diferenciais. Este não foi utilizado no trabalho, por se tratar de um *software* comercial de uso restrito.

8 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. 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. Os resultados foram plotados em gráficos para visualização e análise do comportamento dos grupos de interesse sob cada tipo de controle. O objetivo deste estudo é permitir um melhor entendimento dos efeitos de cada controle e trazer *insights* que apoiem a tomada de decisão para adoção da melhor estratégia de combate à transmissão da dengue.

Em especial, 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. 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.

Os resultados sugerem que os dois tipos de controle, SIT e *replacement*, são eficazes. No entanto, o controle SIT exige que aplicação do método ao longo do tempo não seja interrompida, pois pode levar a recuperação da população de mosquitos, que cresce novamente quando os machos inférteis são retirados do sistema, o que traz uma desvantagem econômica para sua aplicação. No entanto, este método pode ser uma alternativa interessante para controle temporário, assim como outros controles que estão disponíveis atualmente, tais como o uso de larvicida, inseticida, conscientização da população para eliminar condições que permitam a reprodução do mosquito, etc. Já o controle por *replacement* mostrou-se mais promissor, pois levou ao controle da presença da dengue na população humana, que foi estabilizado em patamares bastante reduzidos e estáveis ao longo do tempo. Este tipo de controle leva a substituição da população selvagem pelos mosquitos transgênicos após sua implantação, sem a necessidade de manter a inserção de mosquitos ininterruptamente, sendo eficaz para erradicação da dengue.

Cabe ressaltar, que nos teste realizados, a substituição da população via *replacement* em uma cidade de grande porte pode ser demorada dependendo da forma como é conduzida, levando até 9 anos para acontecer completamente, o que poderia inviabilizar o processo de

erradicação da doença devido a ocorrência de mutação na população de mosquitos, que não foi considerada neste estudo. A combinação das técnicas da forma sugerida no trabalho também parece não ter um impacto significativo no efeito sobre as populações. Assim, novas simulações considerando outras maneiras de implementação, ou seja, definindo-se outras frequências e quantidades para inserção dos mosquitos *replacement* são interessantes para encontrar uma melhor forma de implementação do controle, que aumente sua eficiência. Além disso, conforme sugerido na Seção anterior, há amplas possibilidades para extensão do estudo proposto nesse trabalho.

Referências

BARTLETT, A. C.; STATEN, R. T. The sterile insect release method and other genetic control strategies. *Radcliffe's IPM world textbook*, 1996. Citado na página 5.

BOYCE, W. E.; DIPRIMA, R. C.; MEADE, D. B. *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems, Loose-Leaf Print Companion*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2017. Citado na página 9.

BRASELTON, J. P.; BAKACH, I. A survey of mathematical models of dengue fever. *Journal of Computer Science Systems Biology*, v. 8, n. 5, p. 255, 2015. Citado na página 17.

FERREIRA, V. *Pesquisa mostra os efeitos da resistência a inseticidas no mosquito da dengue*. Fundação Oswaldo Cruz, 2019. Acesso em: 4 de Maio de 2019. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/pesquisa-mostra-os-efeitos-da-resistencia-inseticidas-no-mosquito-da-dengue>>. Citado na página 5.

KUNIYOSHI, M. L. G.; SANTOS, F. L. P. dos. Mathematical modelling of vector-borne diseases and insecticide resistance evolution. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, BioMed Central, v. 23, n. 1, p. 34, 2017. Citado na página 17.

Ministério da Saúde. *Monitoramento dos casos de Arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika) até a Semana Epidemiológica 15 de 2019*. 2019. Acesso em: 06 de Maio de 2019. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/abril/30/informe-arboviroses-15.pdf>>. Citado na página 5.

STEWART, J. Cálculo, volume 2, 6a edição. *Sao Paulo, Pioneira/Thomson Learning*, 2012. Citado na página 9.

THOMÉ, R. C.; YANG, H. M.; ESTEVA, L. Optimal control of aedes aegypti mosquitoes by the sterile insect technique and insecticide. *Mathematical Biosciences*, Elsevier, v. 223, n. 1, p. 12–23, 2010. Citado na página 17.

World Health Organization. Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020. 2012. Disponível em: <<https://www.who.int/denguecontrol/resources/9789241504034/en/>>. Citado na página 5.

YANG, H. M. et al. Fitting the incidence data from the city of campinas, brazil, based on dengue transmission modellings considering time-dependent entomological parameters. *PloS one*, Public Library of Science, v. 11, n. 3, p. e0152186, 2016. Citado na página 17.