



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Informática
Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional

MODELAGEM MATEMÁTICA DO USO DA BACTÉRIA *WOLBACHIA* COMO
MEIO DE CONTROLE DA POPULAÇÃO DE MOSQUITOS *AEDES AEGYPTI*

Éwerton Veríssimo da Silva

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional, UFPB, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Modelagem Matemática e Computacional.

Orientadores: Ana Paula Pintado Wyse
Antônio José Boness dos Santos

João Pessoa
Março de 2020

MODELAGEM MATEMÁTICA DO USO DA BACTÉRIA WOLBACHIA COMO MEIO
DE CONTROLE DA POPULAÇÃO DE MOSQUITOS AEDES AEGYPYTI

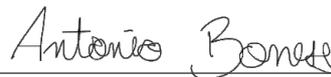
Éwerton Veríssimo da Silva

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM MATEMÁTICA E COMPUTACIONAL (PPGMMC) DO CENTRO DE INFORMÁTICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIAS EM MODELAGEM MATEMÁTICA E COMPUTACIONAL.

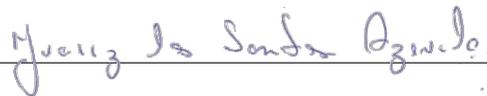
Examinada por:



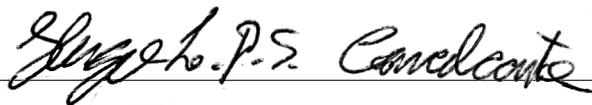
Prof. Ana Paula Pintado Wyse, D.Sc.



Prof. Antônio José Boness dos Santos, D.Sc.



Prof. Juarez dos Santos Azevedo, D.Sc.



Prof. Hugo Leonardo Davi de Souza Cavalcanti, D.Sc.

M22m da Silva, Éwerton Veríssimo
Modelagem matemática do uso da bactéria *Wolbachia* como meio de controle da população de mosquitos *Aedes aegypti* / Éwerton Veríssimo da Silva. – João Pessoa, 2020.
68, f.: il.;
Orientadores: Ana Paula Pintado Wyse, Antônio José Boness dos Santos
Dissertação (mestrado) – UFPB/CI/PPGMMC.
Referências Bibliográficas: p. 51 – 55.
1. Primeira palavra-chave. 2. Segunda palavra-chave. 3. Terceira palavra-chave.

UFPB/BC

CDU: 719.6(043)

*A meus pais Antônio Veríssimo
da Silva e Hosanilda Nunes da
Silva.*

Agradecimentos

Agradeço a Deus pela saúde e força concedida ao longo dessa caminhada.

Aos meus pais, Antônio Veríssimo da Silva e Hosanilda Nunes da Silva, por todo apoio e incentivo e por sempre ensinarem que a educação é o maior patrimônio do ser humano. As minhas irmãs Nívea Maria Veríssimo e Sílvia Veríssimo e ao meu sobrinho Arthur Veríssimo, que estiveram presentes ao longo de toda a trajetória.

A minha esposa, Jackeline Araújo Pasquino, que com palavras e atitudes de incentivo, me fizeram seguir em frente. Uma grande companheira, que colaborou demais para esse momento.

Aos meus orientadores e amigos Ana Paula Pintado Wyse e Antônio José Boness dos Santos, pessoas que, sem dúvidas, serei eternamente grato por todas as orientações concedidas e pela grande contribuição que tiveram na elaboração do trabalho. Muito obrigado!

A todos os professores e funcionários do PPGMMC que puderam contribuir, compartilhando conhecimentos e, com isso, nos ofertando uma grande formação acadêmica.

A todos os alunos do PPGMMC, em particular aos amigos Manoel Messias e Rômulo Silva, que sempre me apoiaram e estiveram presentes ao longo da caminhada.

Resumo da Dissertação apresentada ao PPGMMC/CI/UFPB como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

MODELAGEM MATEMÁTICA DO USO DA BACTÉRIA *WOLBACHIA* COMO MEIO DE CONTROLE DA POPULAÇÃO DE MOSQUITOS *Aedes Aegypti*

Éwerton Veríssimo da Silva

Março/2020

Orientadores: Ana Paula Pintado Wyse

Antônio José Boness dos Santos

Programa: Modelagem Matemática e Computacional

Devido a dificuldade de combater a população de *Aedes aegypti*, que tem grande capacidade de reprodução, a dengue tornou-se um problema de saúde pública mundial. Apesar dos esforços do poder público, que emprega métodos de controle, em especial o químico e mecânico, as iniciativas mostram-se, ainda assim, insuficientes.

Na tentativa de reduzir os casos de dengue, um método alternativo consiste no uso de controle biológico do vetor transmissor por meio da bactéria *Wolbachia*. Em linhas gerais, esta técnica coloca em interação a população de mosquitos selvagens com mosquitos contaminados com a bactéria, visando encurtar a longevidade do inseto e alterar a sua fecundidade, tendo em vista que, sob certas condições, existe a possibilidade da população inteira de mosquitos selvagens contrair a bactéria. Pelo exposto, o objetivo geral do presente trabalho será analisar a dinâmica e propagação da *Wolbachia* em populações naturais do mosquito *Aedes aegypti*. Para tanto, a modelagem matemática será utilizada a fim de descrever a interação entre as populações infectadas e não-infectadas. O modelo proposto resulta em um sistema do tipo reação-difusão que será resolvido usando a técnica da decomposição de operadores sequencial, que combina método de Runge-kutta e método das diferenças finitas para os operadores reação e difusão, respectivamente.

Palavras-chave: *Wolbachia*, *Aedes aegypti*, reação-difusão, diferenças finitas, decomposição de operadores

Abstract of Dissertation presented to PPGMMC/CI/UFPB as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.)

MATHEMATICAL MODELING OF THE USE OF THE *WOLBACHIA*
BACTERIA AS A MEANS OF CONTROLLING THE POPULATION OF
AEDES AEGYPTI MOSQUITOES

Éwerton Veríssimo da Silva

March/2020

Advisors: Ana Paula Pintado Wyse

Antônio José Boness dos Santos

Program: Computational Mathematical Modelling

Due to the difficulty in combating the highly reproductive population of *Aedes aegypti*, dengue has become a worldwide public health problem. Despite the efforts of the government, which employs control methods, especially the chemical and mechanical ones, the initiatives are still insufficient.

In an attempt to reduce dengue cases, an alternative method is to use biological control of the transmitting vector through the *Wolbachia* bacterium. In general, this technique interacts the population of wild mosquitoes with mosquitoes contaminated with the bacteria, aiming to shorten the longevity of the insect and alter its fecundity, given that under certain conditions there is a possibility that the entire population of wild mosquitoes will contract the bacteria. Therefore, the general objective of the present work will be to analyze the dynamics and propagation of *Wolbachia* in natural populations of the *Aedes aegypti* mosquito. Therefore, mathematical modeling will be used to describe the interaction between infected and uninfected populations. The proposed model results in a reaction-diffusion type system that will be solved using the sequential operator splitting technique, which combines the Runge-kutta method and the finite difference method for the reaction and diffusion operators, respectively.

keywords: *Wolbachia*, *Aedes aegypti*, *reaction-diffusion*, *finite differences*, *operator-splitting*

Sumário

Lista de Figuras	ix
Lista de Tabelas	xi
1 Introdução	1
2 A importância epidemiológica do vetor <i>Aedes aegypti</i>	3
2.1 O vetor <i>Aedes aegypti</i>	3
2.2 Medidas de controle e prevenção	6
2.3 <i>Wolbachia</i>	7
3 Modelos Matemáticos para Dinâmica e Propagação da <i>Wolbachia</i>	11
3.1 Breve histórico de Modelos Matemáticos com <i>Wolbachia</i>	11
3.2 Descrição de alguns Modelos Matemáticos considerando a utilização da <i>Wolbachia</i>	16
4 Formulação Matemática para Dinâmica de Populações de Mosqui- tos Naturais e Portadores de <i>Wolbachia</i>	23
4.1 Modelagem da Dinâmica e Espalhamento Populacional de Mosquitos Naturais e Portadores de <i>Wolbachia</i>	23
4.1.1 Estudo qualitativo do sistema dinâmico	25
5 Formulação Numérica	28
5.1 Método das Diferenças Finitas	28
5.2 Método das Direções Alternadas Implícitas - ADI	32
5.3 Método de Decomposição Sequencial de Operadores	35
6 Simulação Numérica	38
7 Conclusão	49
Referências Bibliográficas	51
A Algoritmo de Thomas	56

Lista de Figuras

2.1	Ciclo de vida do <i>Aedes aegypti</i>	4
2.2	Ciclo de transmissão da dengue	5
2.3	Representação Esquemática da Incompatibilidade Citoplasmática	9
2.4	Tipos de transmissão da <i>Wolbachia</i>	9
3.1	Representação esquemática do modelo de NDII	16
4.1	Estabilidade do sistema dinâmico	27
5.1	Solução do experimento 3	31
5.2	Método ADI Implícito em x	33
5.3	Método ADI Implícito em y	33
5.4	Solução analítica (a) e solução numérica (b), pelo método ADI, da equação de difusão bidimensional	35
6.1	Solução do experimento 1	39
6.2	Solução do experimento 2	40
6.3	Solução do experimento 3	41
6.4	Solução do experimento 4	42
6.5	Dinâmica e espalhamento da população de mosquitos não-infectados com <i>Wolbachia</i> com parâmetros da Tabela 6.1 e condições iniciais (6.1) e (6.2)	43
6.6	Dinâmica e espalhamento da população de mosquitos infectados com <i>Wolbachia</i> com parâmetros da Tabela 6.1 e condições iniciais (6.1) e (6.2)	43
6.7	Dinâmica e espalhamento da população de mosquitos não-infectados com <i>Wolbachia</i> com parâmetros da Tabela 6.1 e condições iniciais (6.3) e (6.4)	44
6.8	Dinâmica e espalhamento da população de mosquitos infectados com <i>Wolbachia</i> com parâmetros da Tabela 6.1 e condições iniciais (6.3) e (6.4)	45

6.9	Dinâmica e espalhamento da população de mosquitos não-infectados	
	com <i>Wolbachia</i> com parâmetros da Tabela 6.1 e condições iniciais	
	(6.5) e (6.6).	46
6.10	Dinâmica e espalhamento da população de mosquitos infectados com	
	<i>Wolbachia</i> com parâmetros da Tabela 6.1 e condições iniciais (6.5) e	
	(6.6).	46
6.11	Dinâmica e espalhamento da população de mosquitos não-infectados	
	com <i>Wolbachia</i> com parâmetros da Tabela 6.1 e condições iniciais	
	(6.7) e (6.8).	47
6.12	Dinâmica e espalhamento da população de mosquitos infectados com	
	<i>Wolbachia</i> com parâmetros da Tabela 6.1 e condições iniciais (6.7) e	
	(6.8).	47

Lista de Tabelas

3.1 Parâmetros do modelo	18
6.1 Parâmetros do modelo proposto	38

Capítulo 1

Introdução

A dengue é uma doença recorrente nas regiões tropicais e subtropicais do planeta, onde temperatura e pluviosidade são adequadas as necessidades do vetor para um perfeito desenvolvimento. Trata-se de uma doença viral, transmitida pela picada de fêmeas do mosquito *Aedes aegypti*. Esse mosquito deposita seus ovos em águas limpas e paradas, podendo utilizar mesmo volumes bem pequenos de água.

No Brasil, os primeiros casos de dengue datam do final do século XIX [15]. O levantamento realizado pelo Ministério da Saúde, por meio do Boletim Semanal Epidemiológico, mostra que de janeiro até julho de 2018 foram constatados 187.830 casos prováveis de dengue no Brasil, havendo, assim, uma taxa de incidência no valor de 90,5 para cada 100 mil habitantes. Em particular, no mesmo período, foram identificados 1571 casos prováveis com uma taxa de incidência de 193,6 para cada 100 mil habitantes no município de João Pessoa, o que coloca o município como a quinta maior incidência de casos prováveis de dengue no ranking dos municípios que possuem de 500 a 999 mil habitantes.

Como forma de combater a doença, o poder público geralmente utiliza o controle químico através de inseticidas, atuando em diferentes fases do ciclo de vida do inseto. Outro método empregado é o controle mecânico, que consiste em localizar e remover focos de água parada e também no uso de mosquiteiros e telas. Todas as medidas adotadas mostram-se, ainda assim, insuficientes, tornando-se necessário o uso de metodologias alternativas para combater o mosquito.

Na tentativa de reduzir os casos de dengue, um método alternativo consiste no uso de controle biológico do vetor transmissor por meio da bactéria *Wolbachia*. Em linhas gerais, esta técnica coloca em interação a população de mosquitos selvagens com mosquitos contaminados com a bactéria, visando encurtar a longevidade do inseto e alterar a sua fecundidade, tendo em vista que, sob certas condições, existe a possibilidade da população inteira de mosquitos selvagens contrair a bactéria.

Pelo exposto, o objetivo geral do presente trabalho será analisar a dinâmica e propagação da *Wolbachia* em populações naturais do mosquito *Aedes aegypti*. Para

tanto, a modelagem matemática será utilizada a fim de descrever a interação entre as populações infectadas e não-infectadas. Dessa forma, espera-se estar contribuindo com órgãos governamentais do setor de epidemiologia.

O estudo foi estruturado, além do capítulo de introdução, em mais seis capítulos, os quais são descritos a seguir:

- O segundo capítulo destina-se a abordar aspectos relacionados ao *Aedes aegypti*, seu ciclo biológico e sua importância como vetor de diversas doenças. Também serão abordados alguns indicadores e as principais medidas para combater e prevenir tais doenças, com destaque para o uso do controle biológico por meio da bactéria *Wolbachia*.
- O terceiro capítulo apresenta uma revisão literária de modelos matemáticos que retratam a dinâmica populacional e o espalhamento de mosquitos não-infectados e mosquitos portadores da bactéria *Wolbachia*, detalhando aqueles que são mais atuais e que serviram de base para a construção do modelo matemático adotado nesta pesquisa.
- O quarto capítulo foi destinado para a formulação do modelo matemático que descreve a dinâmica e a propagação de mosquitos não-infectados e infectados com *Wolbachia*.
- O quinto capítulo mostra a formulação numérica do modelo matemático adotado. Para tanto, foi discutido o método das diferenças finitas com os seus principais esquemas de diferenças para derivadas de primeira e segunda ordem.
- O sexto capítulo apresenta e avalia os resultados das simulações numéricas para realizar projeções a respeito da população de mosquitos não-infectados e infectados com a bactéria.
- O sétimo capítulo aponta as devidas conclusões do trabalho, além de elencar perspectivas para trabalhos futuros com o tema em questão.

Capítulo 2

A importância epidemiológica do vetor *Aedes aegypti*

A Chikungunya, zika e dengue são doenças causadas por vírus e que tem como principal transmissor o vetor *Aedes aegypti*, o qual transmite a infecção por meio da picada. Devido a dificuldade de controlar a população do mosquito transmissor, a dengue tornou-se um problema de saúde pública mundial. Diante dessa realidade, pesquisas científicas buscam métodos de controle mais eficientes para combater a propagação do vírus, que pode levar uma pessoa a óbito. Neste capítulo, serão apresentadas as principais características do vetor *Aedes aegypti*, além de técnicas de controle populacional, com destaque para o uso da bactéria *Wolbachia* como agente de controle.

2.1 O vetor *Aedes aegypti*

O vetor *Aedes aegypti* é originário do Egito, situado no continente africano. A partir do século XVI, ele começou a ser dispersado através de navios negreiros para as regiões tropicais e subtropicais do planeta. A primeira obra publicada com descrições científicas do *Aedes aegypti* é do ano de 1762 [15].

O *Aedes aegypti* é encontrado, sobretudo, em áreas urbanas. O crescimento da população humana e o processo de urbanização favoreceram a propagação do inseto, tendo em vista que a construção de moradias sem o devido tratamento de água e gestão dos resíduos propiciam criadouros para o mosquito depositar seus ovos, uma vez que qualquer ambiente que contenha água limpa e parada, preferencialmente, podem se tornar habitats para o seu desenvolvimento [46].

O ciclo biológico do *Aedes aegypti* é composto de fases aquática e alada, conforme mostra a Figura 2.1, ocorrendo em quatro estágios: ovo, larva, pupa e mosquito adulto. A duração do ciclo completo dura de 8 a 10 dias [13]. O início do ciclo

acontece com as fêmeas realizando o depósito de ovos nas paredes dos recipientes próximos a linha de água. Em condições favoráveis, isto é, com umidade e temperatura adequadas, os embriões no interior dos ovos se desenvolvem, levando de dois à três dias, e em seguida eclodem [11].

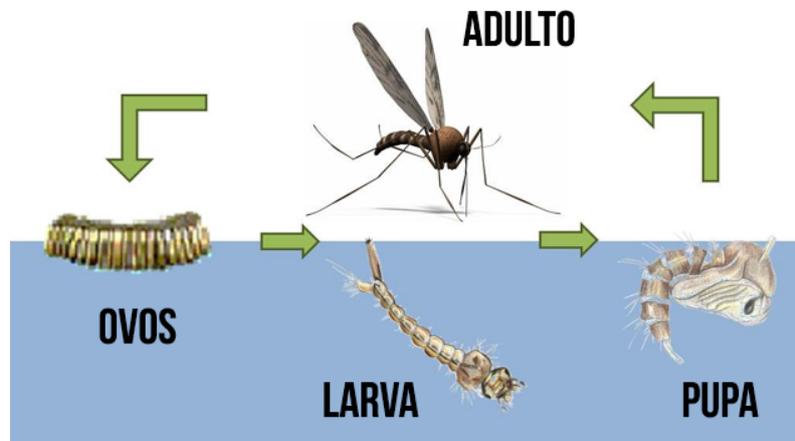


Figura 2.1: Ciclo de vida do mosquito *Aedes aegypti*

Fonte: <<https://www.iguiecologia.com/islandia-e-o-unico-pais-do-mundo-que-nao-tem-mosquitos/ciclo-de-vida-mosquito/>>

A eclosão dos ovos se dá assim que entram em contato com água, dando origem a larvas, segundo a Fundação Oswaldo Cruz [16], em 10 minutos. Embora alguns ovos não cheguem a eclodir, devido a remoção ou evaporação da água acumulada, caso um perfeito desenvolvimento tenha ocorrido, os ovos do mosquito terão uma resistência a dessecação e por consequência disso, existe a possibilidade de sobreviverem até 450 dias à espera do próximo período chuvoso e quente [17].

A fase larval tem duração média de 5 dias, a depender da oferta de matéria orgânica que é sua fonte de alimentação, bem como da densidade das larvas presentes no criadouro. Portanto, esta etapa é caracterizada por ser um período de alimentação e crescimento, onde baixas temperaturas e escassez de alimentos podem retardar a evolução da larva em pupa [11].

A fase de pupa dura em média de 2 a 3 dias, sendo caracterizada por ausência de alimentação e pela ocorrência de transformações anatômicas e fisiológicas, tendo em vista que se trata do amadurecimento da larva para o estágio adulto [11].

O mosquito adulto alimenta-se de néctar e seiva das plantas. Contudo, as fêmeas são hematófagas, alimentando-se também de sangue, que fornece proteínas fundamentais para a maturação dos ovos. Sendo assim, somente as fêmeas são capazes de transmitir vírus [17] [11].

O repasto sanguíneo é realizado pelas fêmeas, normalmente, durante o amanhecer ou ao entardecer. Para cada repasto sanguíneo, geralmente, é realizada uma postura

de ovos, o que leva cerca de três dias em condições ideais. Entretanto, podem ocorrer situações de mais de um repasto entre duas oviposições, aumentando, assim, a probabilidade de transmissão do vírus [11].

O processo de transmissão do vírus da dengue é mostrado na Figura 2.2. Seu início se dá mediante a picada de um inseto fêmea não-infectado em um indivíduo contaminado. Após um certo período incubado, o vírus fica ativo nas glândulas salivares do hospedeiro, e a partir de então, a picada do mosquito portador do vírus em um humano suscetível irá tornar o indivíduo infectado, porém não infeccioso por enquanto. Após um período que pode levar de 4 a 7 dias, a pessoa estará infecciosa, dando a possibilidade do ciclo de transmissão da dengue reiniciar, caso um mosquito suscetível faça o repasto sanguíneo [34].

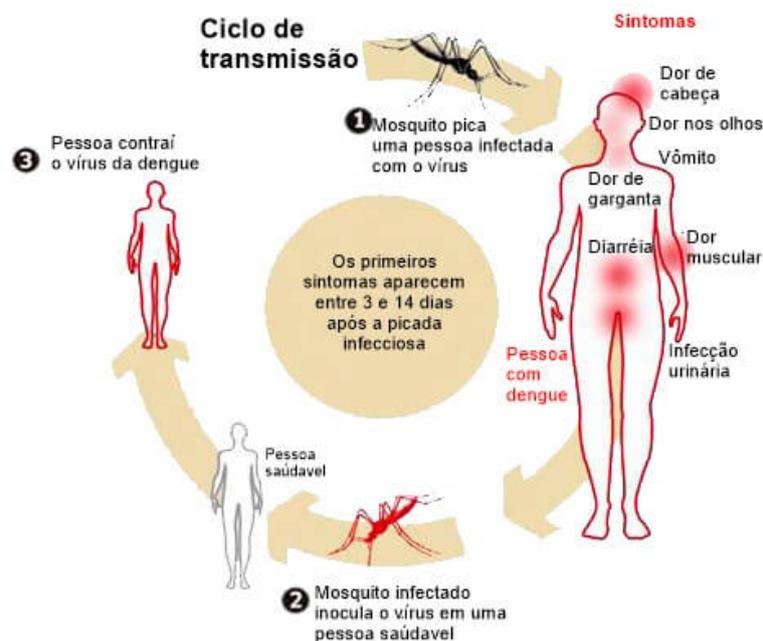


Figura 2.2: Ciclo de transmissão da dengue

Fonte: <<https://pontobiologia.com.br/como-a-dengue-e-transmitida/>>

O mosquito *Aedes aegypti* está apto para se reproduzir dentro de 24 horas após emergir para a fase adulta [11]. O acasalamento ocorre em seus habitats ou nas suas imediações, uma vez que o *Aedes aegypti* possui baixa capacidade de dispersão, limitando-se a uma extensão de até 400 metros com uma altura que varia de 50 cm a 120cm com relação ao solo [17] [13]. Entretanto, o deslocamento de pessoas que transportam recipientes que contêm ovos e larvas torna possível a dispersão do inseto para grandes distâncias [11].

Outro fator que facilita a dispersão dos insetos consiste na sua alta capacidade reprodutiva (em média 100 ovos por ciclo) e ampla distribuição em diversos recipientes que contenham, preferencialmente, água limpa e parada. Dessa maneira, a

sua grande capacidade de reprodução, longevidade de 30 a 35 dias, com uma mortalidade diária de 10%, aliado a outros motivos, tais como a resistência a inseticidas e a resistência dos ovos a dessecação, tornam o combate com o vetor transmissor uma difícil tarefa [18] [11].

Diante da realidade citada, discutir métodos para combater o vetor transmissor é fundamental para reduzir a transmissão da dengue e outras doenças graves. Sendo assim, a próxima seção apresentará alguns dos principais métodos de controle populacional do *Aedes aegypti*.

2.2 Medidas de controle e prevenção

A grande capacidade de reprodução do *Aedes aegypti* torna necessária a utilização de medidas para combatê-lo para que se evite o surgimento de epidemias na sociedade. Nesse sentido, os principais mecanismos de controle vetorial são: mecânico, químico e biológico.

O controle mecânico consiste em ações que possibilitem a eliminação ou redução dos focos de criação do mosquito, dentre as quais podemos citar: manter a caixa d'água fechada, colocar areia nos pratos das plantas, retirar água acumulada de pneus e lajes e lavar com escovas recipientes usados para armazenar água. Além disso, o uso desse método de controle acontece, mediante qualquer iniciativa que possa prevenir o contato humano com o vetor transmissor, tais como o uso de mosquiteiros, repelentes, telas nas janelas das casas e uso de roupas de proteção [33].

A dificuldade em usar o mecanismo de controle mecânico reside na conscientização e participação da sociedade, tendo em vista que são necessárias ações semanais para que se evite a realização do ciclo de vida do mosquito, que conforme citado anteriormente, pode levar entre 8 a 10 dias.

O controle químico consiste na utilização de produtos químicos para combater o vetor transmissor no estágio larval, onde utiliza-se larvicidas, ou no estágio adulto, utilizando-se adulticidas. Essa forma tem sido amplamente empregada por parte dos órgãos governamentais para controlar o mosquito, com a disponibilização de equipes de agentes de saúde para aplicar larvicidas nas residências, ou também, os populares fumacês que espalham inseticida encarregado de eliminar o mosquito na fase adulta [33].

Apesar dos produtos químicos serem eficientes para eliminar as larvas e o mosquito adulto, estudos identificaram que o uso excessivo de substâncias químicas pode desencadear um efeito reverso, já que a população suscetível é eliminada, mas, por outro lado, os mosquitos resistentes persistem e repassam a resistência para as futuras gerações.

De acordo com Carvalho e Moreira [9], o uso indevido dos inseticidas, que em

períodos de epidemia são usados em grandes quantidades, bem como os intervalos de aplicação cada vez menores do que o recomendado, são fatores que influenciam diretamente na resistência dos mosquitos aos produtos químicos. Diante deste cenário, o Ministério da Saúde, através do Programa Nacional de Controle da Dengue, vem analisando, em diversas localidades do país, novas possibilidades de controle químico e monitora a resistência do mosquito *Aedes aegypti* aos produtos químicos [33].

A dificuldade em realizar ações contínuas no método de controle mecânico, assim como a resistência dos mosquitos aos inseticidas e o risco de contaminação ambiental, no caso do controle químico, torna necessária a implementação de novas estratégias para combater o vetor *Aedes aegypti*, dentre as quais destaca-se o controle biológico.

O controle biológico consiste na utilização de parasitas, patógenos ou predadores naturais para realizar o controle populacional do vetor transmissor. No caso do *Aedes aegypti*, peixes que consomem as larvas dos mosquitos são utilizados como predadores em grandes recipientes, tais como pequenas lagoas de jardim, piscinas abandonadas, tanques destinados para coleta de águas pluviais e demais reservatórios que não podem ser eliminados [33] [9]. Esta estratégia demonstra-se limitada, sendo impraticável em ambientes como vasos de plantas, calhas e caixas d'água [9].

Outra estratégia de controle biológico trata da introdução da bactéria *Wolbachia* na população de *Aedes aegypti*. Esta técnica coloca em interação a população de mosquitos não-infectados e aqueles que são portadores da bactéria, já que, em certas condições, o cruzamento entre essas espécies provoca redução ou ausência de descendentes. A redução no número de descendentes juntamente com a carga viral transportada pelas futuras gerações dos mosquitos infectados diminuem, gradativamente, a transmissão do vírus à medida em que a infecção bacteriana se propaga na população. Por se tratar do objeto de estudo da presente pesquisa, essa estratégia de controle populacional será examinada com mais detalhes na próxima seção.

2.3 *Wolbachia*

A *Wolbachia* é uma bactéria que se caracteriza por ser intracelular e que está presente, sobretudo, nos tecidos reprodutivos em aproximadamente 66% de todas as diferentes espécies de insetos [23] [31]. Foi descoberta em 1924 pelo patologista Samuel Burt Wolbach, que em conjunto com o entomologista Marshall Hertig constituíram os fundamentos para os estudos atuais e futuros [29]. Desde sua descoberta, inúmeras pesquisas foram realizadas para avaliar os efeitos causados pela *Wolbachia* em seus hospedeiros e sua diversidade.

Dentre as pesquisas realizadas, algumas demonstram que, no caso do hospedeiro *Aedes aegypti*, o qual é contaminado pela *Wolbachia* por meio de injeções no embrião

em desenvolvimento, o uso dessa bactéria é capaz de promover uma redução no número de casos de dengue. Isto ocorre devido a sua habilidade em poder inibir o vetor transmissor do vírus da dengue de diferentes formas, o que dependerá da cepa utilizada [8] [35].

Estudos realizados com mosquitos portadores das cepas *WMel* e *WMelPop* comprovaram uma redução em sua expectativa de vida, respectivamente, em até 10% e 50% [45]. Dessa forma, a escolha da cepa *WMelPop* torna pouco provável a persistência dos mosquitos portadores da *Wolbachia* competindo com a população de insetos naturais, o que difere com a seleção da cepa *WMel*, devido ao aumento da longevidade dos mosquitos [34].

Outro efeito importante que diferencia as duas cepas de *Wolbachia* trata da viabilidade dos ovos. Na cepa *WMel*, os efeitos não são significativos, por outro lado, já na cepa *WMelPop* ocorre uma redução acentuada nos ovos infectados. Sendo assim, a cepa *WMel* tem a possibilidade de persistir por mais tempo em regiões onde ocorram longas estações secas [45].

Além dos efeitos já citados, experimentos realizados com algumas cepas de *Wolbachia* comprovaram a limitação do mosquito transmitir a dengue pela saliva, em virtude da capacidade de eliminar, quase perfeitamente, o vírus da dengue nas glândulas salivares do hospedeiro [24].

Adicionalmente, uma consequência causada pela *Wolbachia*, independente da cepa, traduz-se na capacidade de manipular a reprodução dos mosquitos por meio de um fenômeno denominado incompatibilidade citoplasmática. Este processo, de acordo com Almeida [1], consiste na redução ou ausência de descendentes quando fêmeas não-infectadas cruzam com machos infectados, alterando assim a fecundidade dos mosquitos. Neste sentido, algumas cepas de *Wolbachia* são capazes de inviabilizar a eclosão de todos os ovos, enquanto outras provocam apenas uma diminuição da eclosão dos ovos [8].

Almeida [1] afirma, ainda, que um outro cruzamento incompatível se origina a partir da relação entre machos e fêmeas contaminados com cepas diferentes de *Wolbachia*, conforme é mostrado na Figura 2.3, em que houve o cruzamento entre mosquitos contaminados com duas cepas distintas quaisquer, A e B.

De forma complementar, Ndi et al. [35] resumem a incompatibilidade citoplasmática em 4 possibilidades:

1. Machos e fêmeas não-infectados produzem descendentes com ausência da bactéria.
2. Machos com ausência da bactéria e fêmeas contaminadas produzem, em certa proporção, descendentes infectados e não infectados.

3. Machos contaminados e fêmeas não infectadas não produzem descendentes, muito embora, o embrião seja formado.
4. Machos e fêmeas infectados constituem, em certa proporção, descendentes contaminados e não contaminados.



Figura 2.3: Representação Esquemática da Incompatibilidade Citoplasmática
Fonte: Almeida(2012)

Na concepção de Kim [28], a incompatibilidade citoplasmática é classificada em dois tipos, que são: transmissão maternal perfeita e transmissão maternal imperfeita. O primeiro caso ocorre quando todos os descendentes herdam a infecção da mãe. Caso contrário, é dito que houve uma transmissão maternal imperfeita, que acontece, em particular, quando cruzamentos entre fêmeas e machos contaminados resultam em ovos inviáveis ou, ainda, no momento em que a relação entre fêmeas contaminadas e machos não contaminados originam uma prole saudável, embora a probabilidade em que isto ocorra seja de aproximadamente 1% [21].

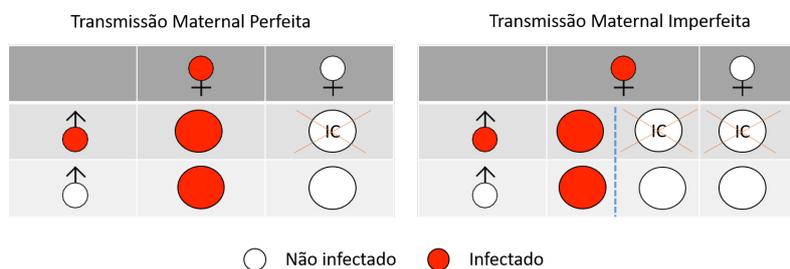


Figura 2.4: Tipos de transmissão da *Wolbachia*
Fonte: Aatoria própria

Diante da eficiência de transmissão maternal da bactéria, o uso da *Wolbachia* como agente de controle biológico vem sendo proposto pela comunidade científica para combater principalmente a propagação do vírus da dengue. Em consequência disso, as futuras gerações de mosquitos com *Wolbachia* podem crescer ao passo que a

população inteira de *Aedes aegypti* pode ser infectada pela bactéria, o que dependerá do tempo de vida dos mosquitos infectados comparado aos mosquitos selvagens, haja vista a capacidade da bactéria em reduzir pela metade o tempo de vida do vetor transmissor [3] [32].

Algumas pesquisas indicam a possibilidade da população de mosquitos infectados com a bactéria *Wolbachia* da cepa *WMel* se estabilize na população de insetos naturais, o que se deve a taxa de transmissão maternal das fêmeas ser de 100%, assim como a longevidade do inseto, que conforme citado anteriormente, é reduzida em até 10% quando comparada aos mosquitos não infectados [45] [25] [34].

Essa persistência, evidentemente, aumenta o potencial de invasão da infecção na população e, em virtude disso, reduz os casos de transmissão de dengue. Neste sentido, a escolha de uma cepa apropriada de *Wolbachia* é fundamental para que este quadro se instale nas regiões em que este método de controle biológico seja empregado [34].

Em resumo, dentre as principais características da *Wolbachia* que podem influenciar a dinâmica da população do hospedeiro estão a incompatibilidade citoplasmática, a taxa de mortalidade do mosquito e a transmissão materna. Além disso, a diminuição da quantidade de sangue consumida pelo vetor bem como da carga viral carregada pelos mosquitos são propriedades que reduzem a transmissão do vírus da dengue [34].

Por meio das informações apresentadas, pode-se dizer que os efeitos proporcionados pela *Wolbachia* no hospedeiro fundamentam a sua utilização como estratégia para combater a transmissão do vírus da dengue, o que já vem sendo proposto por algumas pesquisas experimentais que serão descritas na próxima seção. Além disso, o fato da bactéria não proporcionar danos à saúde humana reforça a viabilidade do uso deste método de controle biológico.

Capítulo 3

Modelos Matemáticos para Dinâmica e Propagação da *Wolbachia*

Os esforços para realizar estimativas, quanto ao impacto que a utilização da *Wolbachia* pode ocasionar em populações naturais de *Aedes aegypti*, datam do final da década de 50. Desde então, inúmeras pesquisas foram realizadas com o propósito de construir modelos matemáticos, algumas das quais são listadas a seguir em um breve levantamento histórico. Além disso, neste capítulo, foram detalhados alguns modelos matemáticos, em especial o que foi utilizado como parâmetro para a construção do modelo adotado neste trabalho.

3.1 Breve histórico de Modelos Matemáticos com *Wolbachia*

O trabalho publicado por Caspari e Watson [10], em 1959, foi uma das primeiras tentativas de modelar o fenômeno da incompatibilidade citoplasmática, que havia sido investigado, cuidadosamente, na pesquisa de Laven, publicada em 1957, o qual usou populações locais de *Culex pipiens*, identificando o cruzamento entre fêmeas da cepa Oggelshausen (Og) e machos da cepa Hamburg (Ha) como inférteis, uma vez que foi observado que os embriões morrem. Laven justificou que diferenças entre os citoplasmas de ambas as cepas do *Culex pipiens* poderiam estar ocasionando o processo de incompatibilidade citoplasmática [10].

Para modelar o fenômeno, Caspari e Watson utilizaram uma análise baseada na frequências das espécies (do citoplasma) Og e Ha para cada geração. Por meio das estimativas realizadas com o auxílio de uma fórmula iterativa, os pesquisadores mostraram que em uma população misturada com os citoplasmas Og e Ha, em sucessivas gerações, resultaram na extinção do citoplasma Og.

No ano de 1994, Turelli [42], em seu estudo que tinha como finalidade analisar

a seleção de genes em parasitas e hospedeiros que influenciam a incompatibilidade, propôs modelos que levam em consideração de que maneira a taxa de transmissão maternal, os custos de fecundidade (perdas de fecundidade) e o nível de incompatibilidade pode expandir para a população por meio do controle de genes do parasita ou do hospedeiro.

Para cumprir o objetivo do estudo, Turelli pesquisou a evolução do parasita ao observar variantes que alteram a fecundidade de fêmeas hospedeiras, o nível de incompatibilidade entre machos infectados e fêmeas não-infectadas, a eficiência de transmissão maternal e a compatibilidade recíproca de mosquitos infectados. O autor fez a análise levando em consideração variantes completamente compatíveis, ou seja, admitindo que o cruzamento de mosquitos contaminados produz embriões que nascem com a mesma taxa comparada ao relacionamento entre mosquitos selvagens. Sendo assim, a única fertilização incompatível ocorre quando um macho infectado fertiliza uma fêmea não-infectada, o que pode, segundo o modelo adotado, produzir descendentes com uma taxa relativa de nascimentos.

Turelli realizou, ainda, uma avaliação com parasitas parcialmente incompatíveis, em que concluiu que uma nova variante que aumenta a fecundidade efetiva, porém que torna as fêmeas incompatíveis parcialmente com os machos infectados presentes, somente acontecerá quando tal crescimento for suficientemente maior que as perdas da prole originadas pela incompatibilidade citoplasmática.

No trabalho de Schofield [40], publicado em 2002, modelos matemáticos foram comparados para avaliar a dispersão de insetos, bem como a propagação da infecção. Em particular, a presente pesquisa realiza uma modelagem da propagação espaço-temporal da *Wolbachia* em populações de *Drosophila simulans*. Para tanto, foram usadas equações de difusão-reação e integro-diferenciais, as quais introduzem transmissão maternal imperfeita, mas também incompatibilidade citoplasmática entre fêmeas infectadas e machos não-infectados.

As simulações numéricas foram feitas em um grid envolvendo 200 pontos, que representavam um domínio espacial de 2000 km. Por outro lado, também foram geradas simulações com 1000 pontos, com o mesmo espaçamento adotado no caso anterior, mas os resultados apresentados foram iguais no mesmo intervalo de tempo. Os resultados numéricos mostraram que a dispersão dos mosquitos portadores de *Wolbachia* na população está relacionada com a abordagem de dispersão utilizada, ao invés dos valores utilizados como parâmetros, tendo em vista que a propagação da bactéria na população de *Drosophila simulans* não foi bem modelada com equações de difusão-reação, não justificando, assim, as diferenças obtidas entre a dispersão observada e estimada.

Engelstadter, Telschow e Hammerstein [14], em 2004, investigaram a dinâmica da infecção da *Wolbachia* para os casos em que existem relações entre hospedeiros

portadores de tipos de *Wolbachia* distintos, os quais foram denominados no trabalho como PI-*Wolbachia*, CI-*Wolbachia* e MK-*Wolbachia*. O presente trabalho visou analisar a possibilidade de diferentes cepas de *Wolbachia* conviverem em uma mesma população hospedeira. Para tanto, foram considerados dois modelos de populações que estão infectados com CI-*Wolbachia* e MK-*Wolbachia* ou PI-*Wolbachia*. Diante dos resultados obtidos, foi possível concluir que a coexistência entre diferentes cepas de *Wolbachia* é viável, desde que certas condições sejam satisfeitas. Entretanto, baseado em Turelli [42], uma população pode ser invadida por *Wolbachia* que induz IC, caso a infecção atinja uma frequência limite.

Rasgon e Scott [38], em pesquisa publicada no ano de 2004, incorporaram elementos complexos no modelo, tais como a estrutura etária da população de vetores e gerações de mosquitos sobrepostos, para compreender a dinâmica da propagação da *Wolbachia* dentro das populações. Diante do entendimento destes fatores ecológicos, os autores acreditaram ser possível melhor dimensionar a quantidade de mosquitos contaminados que devem ser lançados. No modelo matricial desenvolvido para realizar tal estimativa, Rasgon e Scott incorporaram a estrutura etária da população e gerações sobrepostas, avaliando os efeitos ocasionados pela introdução destes elementos no modelo. Desse modo, foi possível verificar que o entendimento de fatores biológicos é fundamental para compreender estratégias de controle de doenças transmitidas por vetores transgênicos [38].

No ano de 2005, Telschow, Hammerstein e Werren [41] estudaram a influência da incompatibilidade citoplasmática e genética na especiação e reforço. Por especiação, segundo Andrade [2], entende-se como o processo evolutivo para a geração de novas espécies, que normalmente ocorre devido a mutações gênicas que surgem em diferentes populações de uma mesma espécie. Em consequência dessas mudanças, as populações podem chegar há um certo nível de diferenciação que não se aconselhe o acasalamento entre indivíduos dessas populações, ocasionando, assim, a consolidação de espécies distintas por meio do isolamento reprodutivo.

Para o desenvolvimento do estudo, os pesquisadores levaram em consideração a incompatibilidade citoplasmática (IC) do tipo bidirecional, que ocorre, frequentemente, quando várias cepas de *Wolbachia* infectam uma mesma população hospedeira. Com o objetivo de examinar a influência da IC bidirecional, que funciona como um mecanismo de isolamento da população hospedeira, no favorecimento da evolução de preferências reprodutivas femininas quanto aos seus companheiros, foram utilizadas comparações entre modelos matemáticos que avaliam a dinâmica da *Wolbachia* e modelos de reforço baseado em incompatibilidade genética nuclear. O reforço consiste num processo que proporciona a intensificação do isolamento reprodutivo, aumentando, assim, as diferenças genéticas entre as populações [41].

Em 2007, Vautrin et al. [44] realizou uma adaptação do modelo matemático

de Turelli [42], reescrevendo-o em forma matricial. Com as mudanças realizadas, o modelo proposto por Vautrin et al. [44] proporcionou descrever a dinâmica da infecção para casos que hajam múltiplas infecções com *Wolbachia*, isto é, a população hospedeira pode estar sujeita há diversos tipos da bactéria. O modelo desenvolvido foi utilizado na compreensão dos efeitos proporcionados por infecções duplas, mas também de fatores que atuam na *Wolbachia* quando existem múltiplas infecções.

Haygood e Turelli [22], em estudo realizado no ano de 2009, buscaram compreender a evolução de bactérias causadoras de IC, enfatizando aspectos que podem diferir entre elas, tais como a intensidade da incompatibilidade citoplasmática, a fecundidade e a transmissão eficiente de fêmeas infectadas. Para desenvolver o estudo, a população hospedeira foi subdividida e os efeitos proporcionados por essa segmentação foram verificados por meio da utilização de modelos estocásticos e determinísticos [22].

Turelli [43], no ano de 2010, realizou uma análise baseada em gerações sobrepostas para compreender o desequilíbrio gerado na população de mosquitos oriundos da redução da sua expectativa de vida e do desenvolvimento alongado. Para Turelli, entender o desequilíbrio pode mostrar informações estratégicas para manipular populações naturais, o que pode ser extremamente relevante tratando-se de mosquitos transmissores de doenças.

Os efeitos de infecções causadoras de IC, tais como o tempo de desenvolvimento e a longevidade do mosquito não podem ser analisadas pela análise de geração discreta proposta no trabalho de Caspari e Watson. Partindo dessa motivação, Turelli admite em sua análise uma transmissão maternal perfeita e, muito embora, existam outros efeitos ocasionados por infecções indutoras de IC, considerou, apenas, o tempo de desenvolvimento e a longevidade [43].

Existem diversas formas de se propagar a população de insetos. Turelli e Balton [4], em 2011, investigaram a influência de atributos como a taxa de propagação, condições para iniciar a propagação numa localidade e ondas de bloqueio originadas por variações na densidade populacional para analisar a dinâmica populacional de insetos. Para realizar tal análise, o estudo foi direcionado em aspectos da dinâmica espacial biestável. Como consequência da pesquisa, foram apresentadas condições robustas para iniciar e interromper a propagação dos vetores transmissores por meio de um parâmetro de aproximação cúbica que pode ser utilizado em diversos modelos.

Como já visto no capítulo anterior, a *Wolbachia* tem um grande potencial para ser usada como agente de controle de vetores transmissores de patógenos humanos, dentre eles o *Aedes aegypti*. Diante disso, é preciso entender como a infecção da *Wolbachia* pode propagar-se espacialmente na população de insetos. Para tanto, modelos matemáticos de reação-difusão têm sido usados para tal finalidade, contudo, não levam em consideração aspectos demográficos das populações, os quais podem

contribuir na melhoria do entendimento da dinâmica da *Wolbachia*.

Para suprir a ausência dos aspectos citados em modelos de reação-difusão, Hancock e Godfray, em 2012, desenvolveram um modelo metapopulacional que descreve a influência demográfica, mas também da dinâmica da população hospedeira, na propagação da *Wolbachia*. Uma das principais diferenças entre a modelagem proposta neste trabalho das que utilizam modelos de reação-difusão, de acordo com os pesquisadores, consiste no tamanho da população hospedeira, que é regradada em cada subpopulação, da metapopulação, por meio da competição juvenil dependente da densidade. Adicionalmente, o modelo estrutura os hospedeiros pela idade, especifica os efeitos proporcionados aos insetos pela *Wolbachia*, também, pela faixa etária e, por fim, leva em consideração que existe uma transmissão maternal imperfeita [20].

O modelo matemático proposto por Hughes e Britton [27], em 2013, examina como introduzir a *Wolbachia* na população de *Aedes aegypti*, de modo que a bactéria possa ter efeitos no controle da transmissão da dengue. No processo de modelagem, foi realizada uma combinação entre modelos de infecção da dengue, que se trata de uma adaptação de modelos para malária, com modelos para *Wolbachia*, gerando, assim, uma nova formulação para avaliar a dinâmica da população de insetos estruturados em estágios, os quais são descritos como susceptível, exposto e infeccioso [27].

Huang, Tang e Yu [26], em 2015, constituíram um modelo de sistema de reação-difusão com o intuito de verificar a evolução da infecção por *Wolbachia* em áreas naturais. Para alcançar tal objetivo, foi encontrado que a difusão influencia na frequência de infecção mínima para que a *Wolbachia* se propague na população de insetos inteira, exceto em casos onde a longevidade dos mosquitos não se altera, ao passo que a taxa de nascimentos é reduzida pela metade. Alguns dos parâmetros adotados na modelagem foram o nível de transmissão materna e a intensidade da incompatibilidade citoplasmática [26].

Em estudo desenvolvido em 2017 na FioCruz, Baptista et al. [3] teve como finalidade compreender a dinâmica do controle biológico com o uso da *Wolbachia*. Diante disso, propôs um modelo matemático baseado em equações diferenciais ordinárias para a disseminação de mosquitos contaminados com *Wolbachia*, que em linhas gerais, considerou a população de mosquitos divididos em dois grupos, que são: mosquitos naturais e contaminados. Com os resultados, os pesquisadores identificaram que o tempo de vida dos vetores portadores da bactéria deve ser, relativamente, próximo ao dos vetores selvagens para que a infecção possa ser propagada para toda a população, ao passo que os mosquitos naturais serão extintos.

3.2 Descrição de alguns Modelos Matemáticos considerando a utilização da *Wolbachia*

A pesquisa de Ndi et al. [36], publicada em 2015, teve como objetivo desenvolver um modelo matemático para mensurar as implicações nos casos de dengue humana a partir da introdução da bactéria *Wolbachia* na população de mosquitos transmissores. A modelagem foi constituída através de um sistema baseado em compartimentos de equações diferenciais de primeira ordem. Os resultados mostraram a possibilidade de que haja reduções significativas nos casos de dengue, contanto que a população de mosquitos contaminados com *Wolbachia* sobrevivam o suficiente para competirem com os insetos não-infectados.

A formulação do modelo compreende doze compartimentos, que representam as populações humana e de mosquitos, conforme mostrado na Figura 3.1.

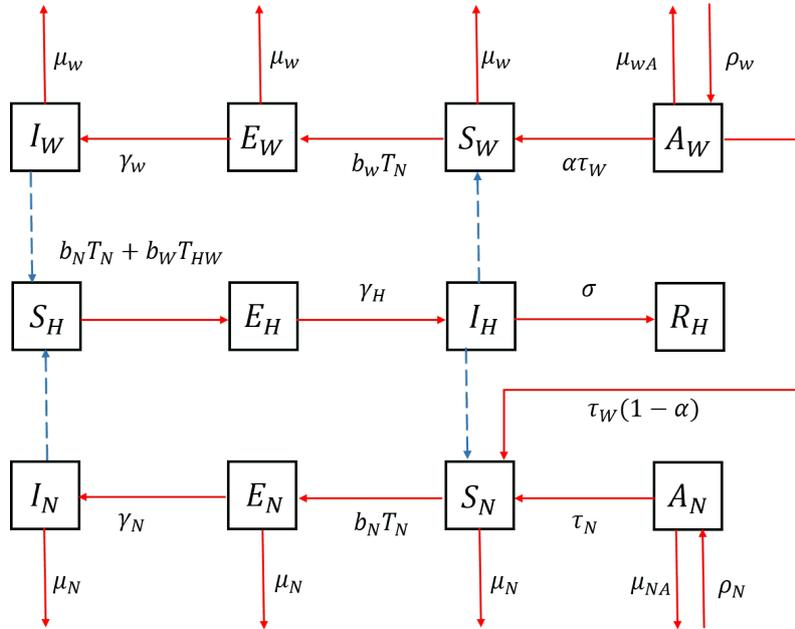


Figura 3.1: Representação esquemática do modelo proposto por Ndi et al. [36]

Fonte: Autoria própria

No modelo representado na Figura 3.1, a população de mosquitos foi dividida em quatro subpopulações: Aquática (A), Susceptível (S), Exposta (E) e Infeciosa (I). A diferenciação entre os mosquitos infectados e não-infectados com *Wolbachia* é realizada por meio dos subscritos W e N, respectivamente. Por outro lado, a população humana é representada pelo subscrito H e, também é segmentada em quatro subpopulações, que são: Susceptível (S), Exposta (E), Infeciosa (I) e Recuperado (R).

Em linhas gerais, o modelo, reportado por meio da representação esquemática,

recém apresentada, nos mostra que humanos suscetíveis tornam-se expostos depois de terem sido picados por mosquitos infecciosos, contaminados ou não com *Wolbachia*, ao passo que tal acontecimento pode ocorrer, respectivamente, com uma taxa de $b_N T_N L I_N$ e $b_W T_{HW} L I_W$.

Em relação a população dos vetores, os insetos que estão na fase aquática infectados com a *Wolbachia* transformam-se em adultos portadores da bactéria, segundo uma proporção α da taxa τ_W , que representa os adultos contaminados com a *Wolbachia*. Por outro lado, a proporção $(1-\alpha)$ da taxa τ_W torna-se adultos livres da bactéria, devido aos efeitos da transmissão maternal imperfeita da *Wolbachia*.

Os mosquitos na fase aquática possuem uma taxa de mortalidade de μ_{NA} , ou evoluem para mosquitos fêmeas suscetíveis com uma taxa de τ_N . Vale salientar que metade dos mosquitos que amadurecem para a fase susceptível são fêmeas. Diante da picada do mosquito suscetível em humanos infecciosos, o vetor transmissor progride para a classe exposto com uma taxa de $b_N T_N I_H$. Por fim, o inseto torna-se infeccioso com uma taxa de γ_N . Esse mesmo processo é conduzido quando se trata de mosquitos portadores da bactéria *Wolbachia*, com as devidas taxas consideradas.

Adicionalmente, o humano suscetível após ser picado por um mosquito infeccioso torna-se exposto com uma taxa de $b_N T_N L I_N$. Posteriormente, os humanos transformam-se em infecciosos com uma taxa de γ_H , podendo, ainda, recuperar-se do vírus com uma taxa σ .

Bliman et al. [5], em conformidade com Baptista et al. [3], propôs e analisou um modelo para a dinâmica da *Wolbachia*, o qual possibilitou pesquisar estratégias efetivas para o lançamento de mosquitos portadores da *Wolbachia*, de modo que a população de *Aedes aegypti*, por inteira, fique infectada com a bactéria.

No modelo matemático proposto por Bliman et al. [5], dois estágios de vida da população dos mosquitos são considerados: fase preliminar, que envolve o ciclo de vida inicial do mosquito e que, portanto, estão presentes aqueles em forma de ovo, larva e pupa; fase aérea, correspondente aos vetores que são adultos maduros.

O estágio preliminar é representado pela variável L , enquanto que a fase aérea pela variável A . Existe uma distinção, também, no modelo, entre a população de mosquitos infectada com *Wolbachia* e a selvagem, denotadas, respectivamente, pelos subscritos W e U . Sendo assim, podemos destacar ao invés de duas, mas sim quatro variáveis de estado presentes no modelo evolucionário, as quais são destacadas a seguir.

$$\frac{dL_U}{dt} = \alpha_U \frac{A_U}{A_U + A_W} A_U - \nu L_U - \mu(1 + K(L_W + L_U))L_U \quad (3.1)$$

$$\frac{dA_U}{dt} = \nu L_U - \mu_U A_U \quad (3.2)$$

$$\frac{dL_W}{dt} = \alpha_W A_W - \nu L_W - \mu(1 + K(L_W + L_U))L_W + u \quad (3.3)$$

$$\frac{dA_W}{dt} = \nu L_W - \mu_W A_W \quad (3.4)$$

Observe que L_U trata da população, na fase aquática, de insetos não-infectados e L_W difere, apenas, por quantificar os mosquitos infectados. Da mesma forma, temos que A_U reúne os vetores selvagens que estão na fase adulta e A_W distingue, somente, pelo fato de contabilizar os insetos portadores da bactéria *Wolbachia*.

Os parâmetros contidos no modelo apresentado são descritos na tabela [3.1](#).

Tabela 3.1: Parâmetros do modelo

Notação	Significado
α_U, α_W	Taxa de fecundidade de insetos selvagens e infectados
ν	Taxa de transferência dos estágios iniciais para o adulto
μ	Taxa de mortalidade dos insetos selvagens e infectados nos estágios iniciais
μ_K	Características da taxa de mortalidade adicional na fase inicial
μ_U, μ_W	Taxa de mortalidade dos insetos selvagens e infectados na fase adulta

Convém verificar, no modelo, que a taxa de mortalidade per capita dependente da densidade, correspondente a expressão $\mu(1 + K(L_W + L_U))$, está presente nas equações referentes aos estágios iniciais dos insetos, não influenciando, assim, a presença da bactéria. Outro termo também que independe da presença da bactéria é a taxa de transferência per capita ν , responsável por quantificar a passagem dos mosquitos da fase imatura para a adulta.

O encurtamento do tempo de vida dos mosquitos portadores da bactéria *Wolbachia* e a redução da taxa de fecundidade são fatores que, evidentemente, influenciam na quantidade de insetos que passam da fase imatura para a adulta. Nesse sentido, o modelo proposto avalia os efeitos da incompatibilidade citoplasmática ao examinar a probabilidade de uma fêmea sem contaminação cruzar com um macho não-infectado, o que é determinado pela expressão $\frac{A_U}{A_U + A_W}$.

Sendo assim, a taxa de nascimentos de insetos selvagens é proporcional a probabilidade de fêmeas e machos, ambos não-infectados, acasalarem, mas também a quantidade de mosquitos adultos selvagens. Já a taxa de nascimentos oriundas de mosquitos fêmeas contaminadas com a bactéria é proporcional, meramente, a quantidade de adultos que são portadores da *Wolbachia*.

Por fim, o modelo contém a variável u , a qual representa uma variável para controlar a liberação de larvas contaminadas para que se promova, completamente, o equilíbrio da infecção da *Wolbachia*, a partir de condições iniciais arbitrárias.

Na pesquisa realizada por Duarte et al. [\[7\]](#), o modelo matemático proposto estrutura a população pelo sexo, havendo interações entre mosquitos fêmeas e machos selvagens, mas também de insetos contaminados com a cepa *WMelPop* de *Wolbachia*.

Essa espécie da bactéria, segundo Woolfit et al. [47], é capaz de invadir a população de insetos por meio da IC, mas também pela transmissão materna; diminuir a proporção de mosquitos mais velhos na população, os quais são responsáveis, predominantemente, pela transmissão do vírus da dengue e inibir, de maneira eficiente, a propagação do vírus nos vetores.

De modo geral, o modelo usado nessa pesquisa incorpora uma variável de decisão, que identifica a necessidade de realizar ações de controle populacional por meio de lançamentos contínuos de mosquitos contaminados com a bactéria, cultivada em condições de laboratório. Dessa maneira, a adoção da abordagem de controle ótimo tornou possível acompanhar o estado da propagação da infecção na população, mas também de verificar a reposição necessária de mosquitos para que a infecção se propague e estabilize.

As estratégias de reposição dos mosquitos portadores da bactéria da cepa *WMel-Pop* foram definidas de duas formas para situações em que, embora a densidade da população de mosquitos naturais esteja próxima dos valores de equilíbrio, seja possível assegurar, eventualmente, a substituição da população de insetos selvagens pela infectada com *Wolbachia*. Em resumo, as estratégias consistem em:

1. Inúmeras liberações contínuas de vetores com uma taxa de lançamento constante.
2. Inúmeras liberações contínuas de vetores com uma taxa de lançamento que varia em função do tempo.

Como consequência das duas abordagens, temos que quando a taxa de lançamento é constante, os custos para cultivar a bactéria em laboratório são desprezados, tendo em vista que uma grande parte dos mosquitos lançados podem morrer e, evidentemente, não participariam na consolidação da população infectada com a bactéria. Já no caso em que taxa de lançamento é variável, o uso da teoria do controle ótimo permitiu minimizar os custos relacionados ao cultivo dos mosquitos portadores da bactéria em laboratório, bem como estimar valores finitos para a reposição populacional.

O modelo matemático usado para descrever a dinâmica da população de mosquitos *Aedes* selvagens, no estudo de Campo-Duarte et al. [7], é baseado no conceito da reprodução sexual sem formação de par:

$$\begin{aligned}\frac{dM}{dt} &= \epsilon\Lambda(F, M) - \mu M \\ \frac{dF}{dt} &= (1 - \epsilon)\Lambda(F, M) - \delta F\end{aligned}\tag{3.5}$$

Em resumo, as funções $M(t)$ e $F(t)$ representam, respectivamente, as densidades dos vetores machos e fêmeas selvagens presentes no instante de tempo t . A função de nascimento per capita, denotada por $\Lambda(F, M)$, informa a taxa de recrutamento de novos mosquitos, que corresponde a um valor médio de descendentes que chegam até a fase adulta por unidade de tempo. De acordo com Lindström e Kokko [30], a função nascimento pode ser definida por

$$\Lambda(F, M) = \frac{\rho MF}{M + F} e^{-\sigma(M+F)} \quad (3.6)$$

Os termos μ e δ retratam a taxa de mortalidade características por sexo e a expressão $(1-\epsilon)$ determina a proporção sexual na prole, geralmente, considerada como 1:1. Adicionalmente, com relação aos termos presentes na equação (3.6), temos que o parâmetro ρ descreve o número de ovos viáveis produzidos por uma fêmea em média por dia. O termo exponencial simboliza a questão da sobrevivência dos ovos nas fases de larva e pupa e, por último, o parâmetro σ é responsável por regular o desenvolvimento de larvas em adultos, o que depende da densidade e da competição larval.

A utilização da função nascimento (3.6) no modelo definido pelo sistema de equações (3.5) nos conduz a uma adaptação realizada sob a definição dos modelos de Kolmogorov, mostrada a seguir:

$$\begin{aligned} \frac{dM}{dt} &= Mf(M, F), \quad f(M, F) = \frac{\epsilon\rho F}{M + F} e^{-\sigma(M+F)} - \mu, \\ \frac{dF}{dt} &= Fg(M, F), \quad g(M, F) = \frac{(1-\epsilon)\rho M}{M + F} e^{-\sigma(M+F)} - \delta. \end{aligned} \quad (3.7)$$

Os modelos de Kolmogorov possibilitam descrever o comportamento de duas espécies em que a taxa de crescimento per capita de cada espécie, expressa pelas funções $f(M, F)$ e $g(M, F)$, dependam do tamanho da população de cada espécie [6].

A inclusão de mosquitos infectados com *Wolbachia* na população é possível, do ponto de vista matemático, mediante a adequação do modelo (3.7), tendo em vista que a densidade populacional será representada, a partir de então, por

$$M(t) = M_n(t) + M_w(t) \quad e \quad F(t) = F_n(t) + F_w(t), \quad (3.8)$$

em que M_n e F_n correspondem a densidade de machos e fêmeas selvagens e, por outro

lado, as variáveis M_w e F_w configuram a densidade de machos e fêmeas portadores de *Wolbachia*.

Para representar a densidade dos mosquitos e as condições iniciais são considerados, respectivamente, os vetores

$$X(t) = (M_N(t), F_N(t), M_W(t), F_W(t))', \quad X(0) = X_0 = (M_N(t), F_N(t), M_W(t), F_W(t))' \quad (3.9)$$

sendo assim, portanto, a dinâmica populacional, na presença de mosquitos naturais e portadores da bactéria, dada pelo sistema de equações diferenciais ordinárias

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = G(X) \\ X(0) = X_0 \end{cases} \quad (3.10)$$

Vale salientar que as componentes do campo vetorial $G = (G_1, G_2, G_3, G_4)'$ são dadas por:

$$G_1(M_N, F_N, M_W, F_W) = \frac{\epsilon_N \rho_N F_N M_N}{M_N + F_N + M_W + F_W} e^{-\sigma(M_N + F_N + M_W + F_W)} - \mu_N M_N, \quad (3.11)$$

$$G_2(M_N, F_N, M_W, F_W) = \frac{(1 - \epsilon_N) \rho_N F_N M_N}{M_N + F_N + M_W + F_W} e^{-\sigma(M_N + F_N + M_W + F_W)} - \delta_N F_N, \quad (3.12)$$

$$G_3(M_N, F_N, M_W, F_W) = \frac{\epsilon_W \rho_W F_W (M_N + M_W)}{M_N + F_N + M_W + F_W} e^{-\sigma(M_N + F_N + M_W + F_W)} - \mu_W M_W, \quad (3.13)$$

$$G_4(M_N, F_N, M_W, F_W) = \frac{(1 - \epsilon_W) \rho_W F_W (M_N + M_W)}{M_N + F_N + M_W + F_W} e^{-\sigma(M_N + F_N + M_W + F_W)} - \delta_W F_W. \quad (3.14)$$

Note que, a dinâmica populacional dos mosquitos selvagens é semelhante com a realizada a partir da inclusão dos insetos contaminados, uma vez que as expressões $\frac{\epsilon_n}{(1-\epsilon_n)}$ e $\frac{\epsilon_w}{(1-\epsilon_w)}$ constituem as proporções sexuais primárias de mosquitos naturais e infectados com a *Wolbachia*. Adicionalmente, os vetores (μ_n, δ_n) e (μ_w, δ_w) representam as taxas de mortalidade de machos e fêmeas selvagens, bem como dos portadoras da bactéria. Os termos ρ_n e ρ_w caracterizam, na devida ordem, as taxas de fecundidade de fêmeas não-infectadas e infectadas com *Wolbachia* e, por fim, o termo exponencial é capaz de regular a dependência da densidade na fase larval e a

competição por alimentos e criadouros entre mosquitos naturais e os portadores da bactéria.

Com base em alguns dos modelos apresentados, no próximo capítulo, será mostrada a formulação desenvolvida para avaliar, nesta pesquisa, a dinâmica de espalhamento e interação da população de indivíduos portadores da bactéria *Wolbachia* com mosquitos naturais.

Capítulo 4

Formulação Matemática para Dinâmica de Populações de Mosquitos Naturais e Portadores de *Wolbachia*

O presente capítulo destina-se, inicialmente, a elaboração do modelo matemático que descreve o comportamento das populações infectadas e não infectadas por *Wolbachia*. Para tanto, foi utilizado um sistema de equações de reação-difusão, onde o termo reativo foi obtido a partir de uma adaptação do modelo proposto por Campo-Duarte et al. [7]. Em seguida, os parâmetros utilizados na formulação matemática serão levantados na literatura a fim de realizar, posteriormente, as simulações numéricas.

4.1 Modelagem da Dinâmica e Espalhamento Populacional de Mosquitos Naturais e Portadores de *Wolbachia*

Na pesquisa desenvolvida por Campo-Duarte et al. [7], o modelo adotado foi estruturado de modo que a população de mosquitos seja dividida em 4 subpopulações de acordo com o sexo e com a presença ou ausência da bactéria *Wolbachia*. Dessa forma, a dinâmica populacional dos mosquitos naturais e infectados com *Wolbachia* foi caracterizada pelo sistema de equações diferenciais ordinárias (3.10).

As fêmeas são responsáveis pela transmissão do vírus e precisam de apenas uma copulação para que estejam fecundadas por toda a sua vida [17]. Nesse sentido, o modelo proposto neste trabalho levou em consideração somente as fêmeas no pro-

cesso de modelagem, assumindo que a proporção de machos e fêmeas é de 1:1. Em consequência disso, o sistema de equações diferenciais ordinárias (3.10) fica reduzido a aplicação das componentes G_2 e G_4 (3.11), as quais adaptadas assumem a forma:

$$\begin{aligned}\overline{G}_1(u, v) &= \frac{(1 - \epsilon_N)\rho_N u^2}{2(u + v)} e^{-2\sigma(u+v)} - \delta_N u, \\ \overline{G}_2(u, v) &= \frac{(1 - \epsilon_W)\rho_W v(u + v)}{2(u + v)} e^{-2\sigma(u+v)} - \delta_W v,\end{aligned}\tag{4.1}$$

O modelo (4.1) caracteriza a evolução temporal dos mosquitos fêmeas naturais e infectados com *Wolbachia*. Com relação a propagação desses insetos, a equação de difusão representa esse comportamento. Sendo assim, a dinâmica e propagação dos mosquitos não infectados e portadores da *Wolbachia* será descrito pelo seguinte sistema de equações do tipo reação-difusão:

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} \right) + \overline{G}_1(u, v) \\ \frac{\partial v}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial y^2} \right) + \overline{G}_2(u, v) \end{cases}\tag{4.2}$$

No modelo proposto (4.2), temos que:

- As variáveis $u(x, y, t)$ e $v(x, y, t)$ denotam, respectivamente, a concentração de mosquitos fêmeas naturais e portadoras de *Wolbachia* na posição (x, y) e no momento t .
- D simboliza o coeficiente de difusão.
- As taxas de mortalidade dos insetos são dadas por δ_N (fêmea natural) e δ_W (fêmea infectada), sendo, assim, uma adaptação do modelo (3.10), tendo em vista que a taxa de mortalidade é dada em função do sexo e presença da *Wolbachia*.
- As taxas de fecundidade são denotadas por ρ_N (fêmea selvagem) e ρ_W (fêmea contaminada), as quais indicam o número de ovos viáveis que são colocados, em média, por dia de um mosquito fêmea.
- A expressão $\frac{\rho_N u^2}{2(u+v)} e^{-2\sigma(u+v)}$ é denominada função per capita de nascimento, onde o termo exponencial, o que inclui o parâmetro σ , é responsável por efetuar o controle do desenvolvimento de larvas em mosquitos fêmeas adultos e isto é dependente da densidade e competição larval. Por consequência, valores altos de σ simbolizam poucos criadores e uma forte competição e, em contrapartida,

pequenos valores representam uma grande quantidade de ovos que sobrevivem até a fase adulta.

- Os termos $(1 - \epsilon_N)$ e $(1 - \epsilon_W)$ representam a proporção de insetos fêmeas selvagens e infectadas com *Wolbachia*, respectivamente.

4.1.1 Estudo qualitativo do sistema dinâmico

Desprezando o efeito espacial e resolvendo o sistema (4.2) com $\frac{du}{dt} = 0$ e $\frac{dv}{dt} = 0$, obtemos três pontos de equilíbrio não triviais. São eles:

- Ponto P_1 :

$$u^* = \frac{-1}{2} \cdot \frac{\ln\left(\frac{-2\delta_N}{\rho_N(-1 + \epsilon_N)}\right)}{\sigma}, v^* = 0, \quad (4.3)$$

- Ponto P_2 :

$$u^* = 0, v^* = \frac{-1}{2} \cdot \frac{\ln\left(\frac{-2\delta_W}{\rho_W(-1 + \epsilon_W)}\right)}{\sigma}, \quad (4.4)$$

- Ponto P_3 :

$$u^* = \frac{-1}{2} \cdot \frac{\ln\left(\frac{-2\delta_W}{\rho_W(-1 + \epsilon_W)}\right)}{\sigma} \delta_N \rho_W (-1 + \epsilon_W), \quad (4.5)$$

$$v^* = \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{\rho_N \delta_W \sigma (-1 + \epsilon_N)} \left[\ln\left(\frac{-2\delta_W}{\rho_W(-1 + \epsilon_W)}\right) \rho_N \delta_W - \rho_N \delta_W \epsilon_N - \delta_N \rho_W + \delta_N \rho_W \epsilon_W \right] \quad (4.6)$$

Vamos considerar os seguintes valores obtidos de [7]:

- Taxa de mortalidade de fêmeas naturais: $\delta_N = 1/30$
- Taxa de mortalidade de fêmeas infectadas: $\delta_W = 1/15$
- Taxa de fecundidade de fêmeas naturais: $\rho_N = 4,55$
- Taxa de fecundidade de fêmeas infectadas: $\rho_W = 2,275$
- Proporção de fêmeas naturais: $\epsilon_N = 0,5$
- Proporção de fêmeas infectadas: $\epsilon_W = 0,5$
- Competição larval e desenvolvimento de larvas em adultos: $\sigma = 0,005$

Com estas informações, temos os seguintes pontos de equilíbrio:

$$u^* = 353.0030, v^* = 0$$

$$u^* = 0, v^* = 214.3736$$

$$u^* = 53.5934, v^* = 160.7802$$

A matriz jacobiana obtida do sistema (4.2) sem dinâmica espacial é dada por

$$\begin{bmatrix} J_{11} & J_{12} \\ J_{21} & J_{22} \end{bmatrix}$$

onde:

$$J_{11} = \frac{4,550u^*e^{-0,010u^*-0,010v^*}}{2u^* + 2v^*} - \frac{4,550(u^*)^2e^{-0,010u^*-0,010v^*}}{(2u^* + 2v^*)^2} - \frac{0,022750(u^*)^2e^{-0,010u^*-0,010v^*}}{2u^* + 2v^*} - \frac{1}{30} \quad (4.7)$$

$$J_{12} = -\frac{4,550e^{-0,010u^*-0,010v^*}}{(2u^* + 2v^*)^2} - \frac{0,022750(u^*)^2e^{-0,010u^*-0,010v^*}}{2u^* + 2v^*} \quad (4.8)$$

$$J_{21} = -0,005687500000v^*e^{-0,010u^*-0,010v^*} \quad (4.9)$$

$$J_{22} = 0,5687500000v^*e^{-0,010u^*-0,010v^*} - 0,005687500000v^*e^{-0,010u^*-0,010v^*} - \frac{1}{15} \quad (4.10)$$

Avaliando o sinal dos autovalores da matriz jacobiana para cada um dos pontos de equilíbrio do sistema, obtemos informações sobre a estabilidade local de cada um desses pontos.

- Para o ponto P_1 , obtemos a seguinte matriz jacobiana:

$$\begin{bmatrix} -0.1176676752 & -0.1510010086 \\ -0. & -0.04999999999 \end{bmatrix},$$

cujos autovalores são: $\lambda_1 = -0.1176676752$ e $\lambda_2 = -0.04999999999$.

Como $\lambda_1 < 0$ e $\lambda_2 < 0$, o ponto de equilíbrio P_1 é um nó estável.

- Para o ponto P_2 , obtemos a seguinte matriz jacobiana:

$$\begin{bmatrix} -0.03333333333 & -0. \\ -0.1429157261 & -0.1429157262 \end{bmatrix},$$

cujos autovalores são: $\lambda_1 = -0.1429157262$ e $\lambda_2 = -0.03333333333$.

Como $\lambda_1 < 0$ e $\lambda_2 < 0$, o ponto de equilíbrio P_2 é um nó estável.

- Para o ponto P_3 , obtemos a seguinte matriz jacobiana:

$$\begin{bmatrix} 0.00713553411 & -0.02619779908 \\ -0.1071867945 & -0.1071867946 \end{bmatrix},$$

cujos autovalores são: $\lambda_1 = 0.02791958652$ e $\lambda_2 = -0.1279708470$

Como $\lambda_1 > 0$ e $\lambda_2 < 0$, o ponto de equilíbrio P_3 é um ponto de sela.

Isto significa que é impossível, segundo esse modelo, uma condição estável de coexistência entre mosquitos contaminados por *Wolbachia* e mosquitos não contaminados. O sucesso da bactéria *Wolbachia* depende da condição inicial estipulada no problema ou de mudanças na trajetória devido a eventual introdução de uma função de controle.

A Figura 4.1 mostra um campo de direções para o sistema (4.2) sem dinâmica espacial, com uma trajetória partindo da condição inicial $(u(0), v(0)) = (800, 800)$ e atingindo o ponto de equilíbrio P_1 no decorrer de 100 dias. Observe que antes de atingir o ponto P_1 , a trajetória se aproximou do ponto P_3 , mas em seguida se afastou, devido ao fato de que P_3 é um ponto de sela.

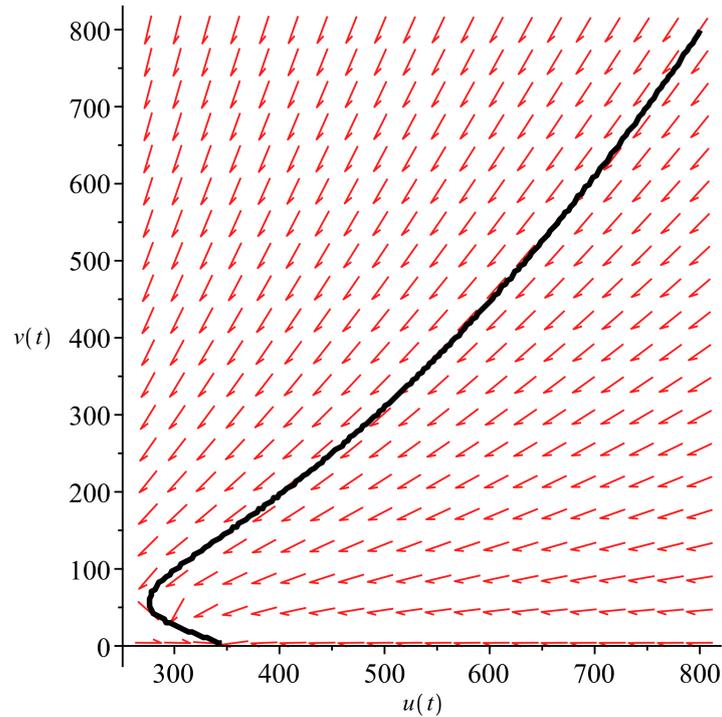


Figura 4.1: Campo de direções para o problema (4.2) sem dinâmica espacial.

Capítulo 5

Formulação Numérica

5.1 Método das Diferenças Finitas

Diversos problemas das áreas de engenharia, física, biologia, ciências sociais são expressos por meio de equações diferenciais. No entanto, a determinação de soluções exatas de equações diferenciais pode ser um processo complexo ou, até mesmo, impraticável. Diante disso, soluções aproximadas são necessárias, o que pode ser realizado através de vários métodos numéricos, dentre os quais podemos citar o método das diferenças finitas.

O método das diferenças finitas, de acordo com Ruggiero e Lopes [39], consiste em converter um problema que deve ser solucionado com equações diferenciais num problema para resolver um sistema de equações algébricas. Essa transformação se torna possível devido a utilização de aproximações das derivadas presentes na equação diferencial, as quais são estimadas por diferenças finitas.

O método das diferenças finitas trata-se de um processo em estimar por meio de fórmulas discretas a função solução da equação diferencial em alguns pontos do domínio. Esses pontos, também chamados de nós ou ponto nodal, segundo Cuminato e Junior [12], geralmente são espaçados de forma igualitária e obtidos através da discretização do domínio, formando o que denomina-se de malha. Desse modo, a avaliação da função incógnita nos pontos da malha e a utilização de aproximações para as derivadas por diferenças finitas transforma a equação diferencial em um sistema de equações algébricas.

A aproximação realizada nas derivadas presentes na equação podem ser obtidas através de uma expansão em série de Taylor das suas funções. Nesse sentido, é possível construir diferentes fórmulas discretas para derivadas de primeira e segunda ordem, assim como de ordens superiores. As formulações mais usadas para aproximar a derivada primeira no ponto são as diferenças progressiva, regressiva e centrada.

Seja uma função contínua $u : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ com $n+1$ derivadas contínuas no domínio $\Omega \subset \mathbb{R}$ e que portanto, $u \in C^{n+1}$. Ao utilizar série de Taylor, a função $u(x)$ será expandida em torno de um ponto x_0 , podendo ser escrita como

$$u(x_0 + \Delta x) = u(x_0) + \Delta x u'(x_0) + \frac{(\Delta x)^2}{2!} u''(x_0) + \dots + \frac{(\Delta x)^n}{n!} u^{(n)}(x_0) + \frac{(\Delta x)^{n+1}}{(n+1)!} u^{(n+1)}(\xi) \quad (5.1)$$

No caso em que $n = 1$, temos uma aproximação para a derivada primeira chamada de diferença progressiva, representada por:

$$u'(x_0) \approx \frac{u(x_0 + \Delta x) - u(x_0)}{\Delta x} - \frac{\Delta x}{2!} u''(\xi), \quad (5.2)$$

onde $x_0 \leq \xi \leq x_0 + \Delta x$. Reescrevendo (5.2), obtemos

$$\frac{u(x_0 + \Delta x) - u(x_0)}{\Delta x} \approx u'(x_0) + \frac{\Delta x}{2!} u''(\xi) = u'(x_0) + O(\Delta x). \quad (5.3)$$

Evidentemente que, ao encontrar uma função mediante a aproximação da derivada primeira, estará se cometendo um erro de truncamento local, tendo em vista que os termos relacionados as derivadas de ordem dois e superiores foram ignorados. Tal estimativa, é feita através do último termo da equação, sendo em (5.2) dada pela expressão $-\frac{\Delta x}{2!} u''(\xi)$. Desse modo, o erro de truncamento é da ordem Δx , denotado por $O(\Delta x)$.

A fórmula de diferença regressiva para aproximar derivadas de primeira ordem é obtida a partir da substituição de Δx por $-\Delta x$ na equação (5.1). Para tal, deve-se adotar $n = 1$, reduzindo assim os termos da expansão, o que permite definir a fórmula de diferença regressiva como

$$u'(x_0) \approx \frac{u(x_0) - u(x_0 - \Delta x)}{\Delta x} + \frac{\Delta x}{2!} u''(\xi). \quad (5.4)$$

Ao reescrever (5.4), obtemos:

$$\frac{u(x_0) - u(x_0 - \Delta x)}{\Delta x} \approx u'(x_0) - \frac{\Delta x}{2!} u''(\xi) = u'(x_0) + O(\Delta x), \quad (5.5)$$

em que $\xi \in (x_0 - \Delta x, x_0)$. Note que, a medição do erro de truncamento local para a fórmula de diferença regressiva é da ordem de Δx .

Outra formulação que pode ser utilizada para aproximar a derivada de primeira ordem é originada pelas séries de Taylor, quando $n = 2$. Reescrevendo (5.1) para Δx e $-\Delta x$, temos que

$$u(x_0 + \Delta x) = u(x_0) + \Delta x u'(x_0) + \frac{(\Delta x)^2}{2!} u''(x_0) + \frac{(\Delta x)^3}{3!} u'''(\xi) \quad (5.6)$$

e

$$u(x_0 - \Delta x) = u(x_0) - \Delta x u'(x_0) + \frac{(\Delta x)^2}{2!} u''(x_0) - \frac{(\Delta x)^3}{3!} u'''(\xi). \quad (5.7)$$

Ao subtrair (5.7) de (5.6), obtemos a fórmula de diferença centrada

$$u'(x_0) = \frac{u(x_0 + \Delta x) - u(x_0 - \Delta x)}{2\Delta x} - \frac{(\Delta x)^2}{3!} u'''(\xi), \quad (5.8)$$

em que $\xi \in (x_0 - \Delta x, x_0 + \Delta x)$. Reescrevendo a equação (5.8), observe que

$$\frac{u(x_0 + \Delta x) - u(x_0 - \Delta x)}{2\Delta x} \approx u'(x_0) + \frac{(\Delta x)^2}{3!} u'''(\xi) = u'(x_0) + O(\Delta x^2), \quad (5.9)$$

onde o erro de truncamento local é da ordem Δx^2 , o que torna a fórmula de diferenças centrais mais precisa comparada as que já foram apresentadas e, conseqüentemente, a mais utilizada para aproximar derivadas de primeira ordem.

De forma análoga, é possível determinar a fórmula de diferenças centradas para aproximar a derivada de segunda ordem. Sendo assim, quando $n = 3$ e reescrevendo (5.1) para Δx e $-\Delta x$, temos que

$$u(x_0 + \Delta x) = u(x_0) + \Delta x u'(x_0) + \frac{(\Delta x)^2}{2!} u''(x_0) + \frac{(\Delta x)^3}{3!} u'''(x_0) + \frac{(\Delta x)^4}{4!} u^{(4)}(\xi) \quad (5.10)$$

e

$$u(x_0 - \Delta x) = u(x_0) - \Delta x u'(x_0) + \frac{(\Delta x)^2}{2!} u''(x_0) - \frac{(\Delta x)^3}{3!} u'''(x_0) + \frac{(\Delta x)^4}{4!} u^{(4)}(\xi). \quad (5.11)$$

Ao somar as expressões (5.10) e (5.11), obtemos a fórmula de diferença centrada

$$u''(x_0) \approx \frac{u(x_0 + \Delta x) - 2u(x_0) + u(x_0 - \Delta x))}{(\Delta x)^2} - \frac{2(\Delta x)^2}{4!} u^{(4)}(\xi), \quad (5.12)$$

onde $\xi \in (x_0 - \Delta x, x_0 + \Delta x)$. Desse modo, (5.12) representa uma aproximação para a derivada segunda com erro da ordem de $(\Delta x)^2$.

Diante da apresentação do método das diferenças finitas, será possível, a partir de então, abordar o modelo analítico, discutido no capítulo anterior, por meio de técnicas numéricas. Especificamente, nesta pesquisa, o MDF será usado para solucionar a parte difusiva do modelo. Sendo assim, foi realizado um experimento com o método de Crank-Nicolson, que é um método de diferenças finitas muito utilizado para solucionar equações diferenciais parciais parabólicas, tais como a equação de difusão.

Experimento 5.1. Neste experimento, utilizamos o método das diferenças finitas para comparar a solução estimada e analítica da equação de difusão unidimensional. Para tanto, utilizamos o esquema de Crank-Nicolson com os seguintes dados:

- Domínio espacial: $x \in [0, 1]$
- Instantes inicial e final: $t_0 = 0$ e $t_f = 0,12$
- Termo fonte: $g(x) = 0$
- Coeficiente de difusão: $D = 1$
- Condição inicial: $f(x) = \sin(\pi x)$
- Condições de contorno: $u_0 = 0$ e $u_L = 0$
- Espaçamento da malha: $\Delta x = 0,02$ (espacial) e $\Delta t = 0,000206$ (temporal)
- Solução analítica: $u(x, t) = \sin(\pi x)e^{(-\pi^2 t)}$

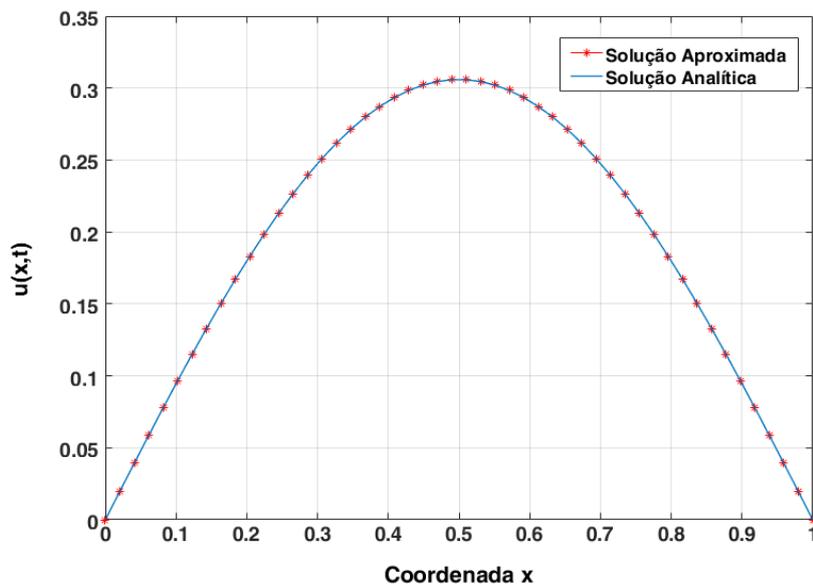


Figura 5.1: Solução da equação de difusão unidimensional

A Figura [5.1](#) mostra um comparativo das soluções exata e aproximada para a equação de difusão unidimensional, utilizando os dados do Experimento [5.1](#). É possível verificar o alto nível de exatidão da solução numérica.

O esquema de Crank-Nicolson é uma abordagem indicada para o caso unidimensional. Neste sentido, a próxima seção será destinada para apresentar o método das direções alternadas implícitas, que é frequentemente utilizado na solução de equações diferenciais parabólicas bidimensionais, tendo em vista que é incondicionalmente estável e de segunda ordem no tempo.

5.2 Método das Direções Alternadas Implícitas - ADI

A discretização da equação de difusão em um domínio bidimensional pela utilização de métodos implícitos, tais como o método de Crank-Nicolson, pode se tornar extremamente caro, do ponto de vista computacional, devido a necessidade de resolver um conjunto de sistemas de equações lineares que podem apresentar até 5 elementos não nulos por linha. Muito embora, seja possível, na maioria das vezes, posicionar estes elementos de modo a constituir matrizes pentadiagonais, a inexistência de métodos eficientes para este tipo de matriz torna necessária a utilização de uma estratégia alternativa, como o método das direções alternadas implícitas [\[12\]](#).

O método das direções alternadas implícitas é um método de diferenças finitas. Sendo assim, a sua implementação requer, inicialmente, a discretização do domínio e, em seguida, da equação diferencial [\[37\]](#). Existem diversos tipos de métodos ADI, que caracterizam-se, também, por serem métodos de dois passos, uma vez que em cada passo uma das variáveis espaciais é tratada implicitamente [\[12\]](#). Peaceman e Rachford propuseram um método ADI que em linhas gerais:

- Calcula a solução no tempo intermediário $t_{n+1/2}$, tratando a variável x implicitamente, o que na prática se resume a encontrar a solução utilizando os pontos da malha na direção de x , conforme mostrado na Figura [5.2](#).
- A partir dos resultados obtidos no passo anterior, calcula-se a solução final no tempo t_{n+1} , tratando a variável y implicitamente e, portanto, determinando a solução nos pontos da malha na direção de y , como mostrado na Figura [5.3](#).

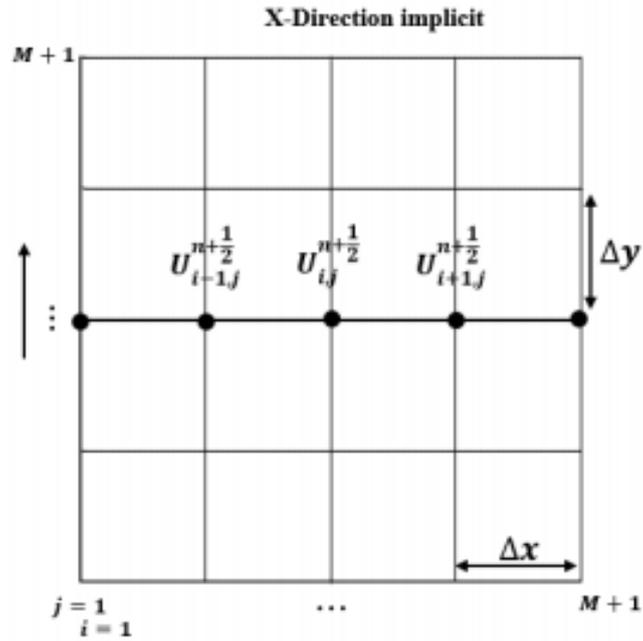


Figura 5.2: Passo 1 do método ADI

Fonte: Rammal(2017)

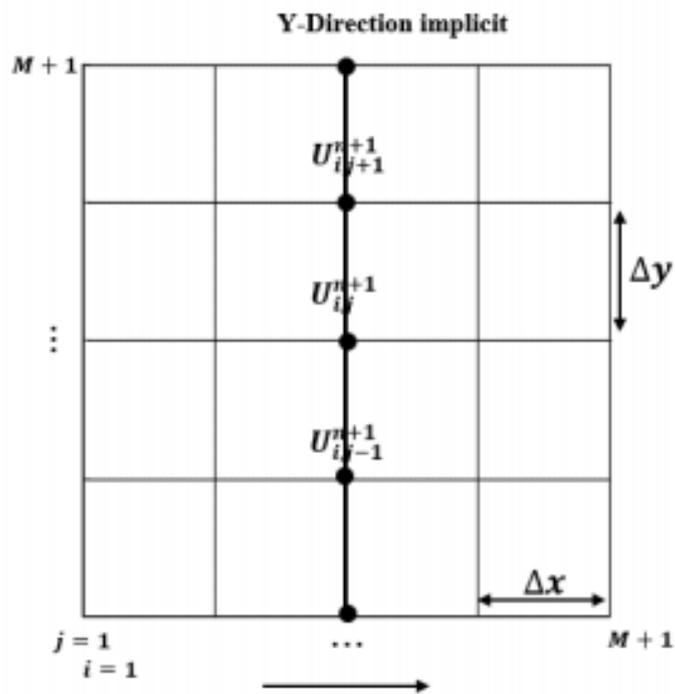


Figura 5.3: Passo 2 do método ADI

Fonte: Rammal(2017)

A fim de ilustrar a aplicação do método das direções alternadas implícitas, a equação de difusão bidimensional foi discretizada, conforme mostrado nas equações

(5.13) e (5.14).

$$\frac{u_{i,j}^{k+1/2} - u_{i,j}^k}{\Delta t} = A \cdot \left(\frac{u_{i-1,j}^{k+1/2} - 2u_{i,j}^{k+1/2} + u_{i+1,j}^{k+1/2}}{2\Delta x^2} + \frac{u_{i,j-1}^k - 2u_{i,j}^k + u_{i,j+1}^k}{2\Delta y^2} \right) \quad (5.13)$$

$$\frac{u_{i,j}^{k+1} - u_{i,j}^{k+1/2}}{\Delta t} = A \cdot \left(\frac{u_{i-1,j}^{k+1/2} - 2u_{i,j}^{k+1/2} + u_{i+1,j}^{k+1/2}}{2\Delta x^2} + \frac{u_{i,j-1}^{k+1} - 2u_{i,j}^{k+1} + u_{i,j+1}^{k+1}}{2\Delta y^2} \right) \quad (5.14)$$

Adote: $r_x = A \cdot \frac{\Delta t}{\Delta x^2}$; $r_y = A \cdot \frac{\Delta t}{\Delta y^2}$. Com isso, obtemos:

$$-r_x(u_{i-1,j}^{k+1/2} + u_{i+1,j}^{k+1/2}) + (2 + 2r_x)u_{i,j}^{k+1/2} = r_y(u_{i,j-1}^k + u_{i,j+1}^k) + (2 - 2r_y)u_{i,j}^k \quad (5.15)$$

$$-r_y(u_{i,j-1}^{k+1} + u_{i,j+1}^{k+1}) + (2 + 2r_y)u_{i,j}^{k+1} = r_x(u_{i-1,j}^{k+1/2} + u_{i+1,j}^{k+1/2}) + (2 - 2r_x)u_{i,j}^{k+1/2} \quad (5.16)$$

A utilização do método ADI possibilita que a equação de difusão bidimensional seja resolvida com sistemas lineares tridiagonais, sendo possível, portanto, aplicar o método de eliminação de Gauss ou, até mesmo, de forma mais eficiente, o algoritmo de Thomas, o que reduz o custo computacional, tendo em vista que armazena-se apenas as diagonais, que são os únicos elementos que serão utilizados para determinar a solução do sistema.

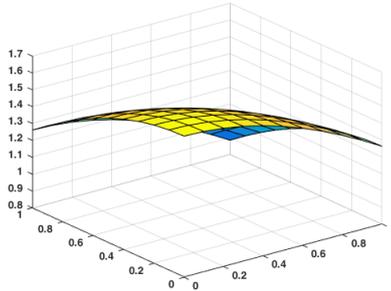
Experimento 5.2. A fim de verificar a convergência do método ADI, este experimento [5.2](#) compara a solução analítica e aproximada da equação de difusão bidimensional com os seguintes dados:

- Domínio espacial: $x \in [0, 1]$ e $y \in [0, 1]$
- Instantes inicial e final: $t_0 = 0$ e $t_f = 0, 2$
- Termo fonte: $g(x) = 0$
- Coeficiente de difusão: $D = 1$
- Condição inicial: $f(x) = \cos(x) + \cos(y)$
- Condições de contorno:

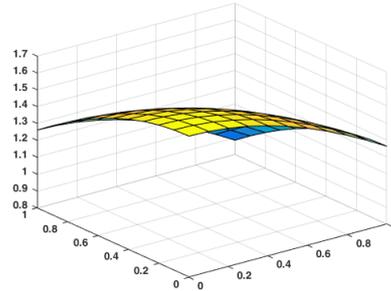
$$u(x, 0, t) = e^{-t}(\cos x + 1); u(x, L, t) = e^{-t}(\cos x + \cos L)$$

$$u(0, y, t) = e^{-t}(\cos y + 1); u(L, y, t) = e^{-t}(\cos L + \cos y)$$

- Espaçamento da malha: $\Delta x = \Delta y = 0,1$ (espacial) e $\Delta t = 0,05$ (temporal)
- Solução analítica: $u(x, t) = e^{-0.2}(\cos x + \cos y)$



(a)



(b)

Figura 5.4: Solução analítica (a) e solução numérica (b), pelo método ADI, da equação de difusão bidimensional

A Figura 5.4 mostra um comparativo entre a solução analítica e a solução numérica da equação de difusão bidimensional, obtida pelo método ADI, com os dados fornecidos na descrição do Experimento 5.2

5.3 Método de Decomposição Sequencial de Operadores

O método de decomposição sequencial de operadores permite a resolução de um problema relativamente complexo, dividindo-o em dois subproblemas, de menor complexidade, que são solucionados de maneira sequencial no intervalo $[t_n, t_{n+1}]$, onde $n = 0, 1, \dots, N - 1$, $t_0 = 0$ e $t_N = T$. Os dois subproblemas são acoplados por meio das condições iniciais [13] [19]. Desse modo, a aplicação do método de decomposição sequencial de operadores, no sistema de equações de reação-difusão (4.2), foi realizada da seguinte maneira:

- O primeiro subproblema 5.1 consiste em determinar a solução da parte difusiva do modelo (4.2), mediante o uso do método das direções alternadas implícitas.
- O segundo subproblema 5.2 busca a solução da parte reativa do modelo (4.2), que é representado por um sistema de duas equações diferenciais ordinárias não-lineares. Para determinar a solução, o método de Runge-Kutta de quarta ordem foi aplicado.

Para a solução dos problemas [5.1](#) e [5.2](#), o intervalo $[0, L]$ das variáveis espaciais x e y foi dividido em M partições, uniformemente espaçadas, com $\Delta x = \Delta y = L/M$. Desse modo, foi gerada uma malha no domínio espacial com $M + 1$ pontos, dados por $x_i = i\Delta x$ e $y_j = j\Delta y$, onde $i = j = 0, 1, \dots, M$. A variável temporal t foi discretizada no intervalo $[0, T]$ em N partições iguais de comprimento Δt , onde $\Delta t = T/N$. Sendo assim, estabelecemos $N + 1$ pontos, representados por $t_j = j\Delta t$, com $j = 0, 1, \dots, N$.

A aplicação do método de decomposição sequencial de operadores, na resolução do modelo [\(4.2\)](#), é descrito em 4 passos, que são:

- 1º Passo: Aplicar as condições iniciais, o que corresponde a adotar $t = t_0$, inicializando, assim, as variáveis $u(x, y, t_0) = u(x, y)$ e $v(x, y, t_0) = v(x, y)$.
- 2º Passo: Para o instante de tempo t_{n+1} , onde $n = 0, 1, \dots, N - 1$, determinar $u(x, y, t_n)$ e $v(x, y, t_n)$, com $t \in [t_n, t_{n+1}]$. Diante disso, é necessário resolver o seguinte problema:

Problema 5.1. Dado o coeficiente de difusão D e as condições iniciais $u(t_n)$ e $v(t_n)$, determine $u(x, y, t_n) \in \mathbb{R}^{M+1}$ e $v(x, y, t_n) \in \mathbb{R}^{M+1}$, tais que:

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= D \left(\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} \right) \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= D \left(\frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial y^2} \right)\end{aligned}\tag{5.17}$$

com condições de contorno homogêneas de Dirichlet

$$u(L, 0, t_n) = 0, \quad v(L, 0, t_n) = 0,\tag{5.18}$$

$$u(0, L, t_n) = 0, \quad v(0, L, t_n) = 0,\tag{5.19}$$

e condições iniciais:

$$u(x, y, t_0) = u(x, y), \quad v(x, y, t_0) = v(x, y).\tag{5.20}$$

- 3º Passo: A solução do problema [\(5.1\)](#) será condição inicial para encontrar a solução do termo reativo, a partir da resolução das equações diferenciais ordinárias não-lineares do modelo [\(4.2\)](#), conforme mostra o problema [\(5.2\)](#), que deverá ser resolvido para o mesmo intervalo de tempo do passo anterior.

Problema 5.2. Dados os parâmetros $\epsilon_N, \epsilon_W, \delta_N, \delta_W, \rho_N, \rho_W, \sigma$ e as condições iniciais $u(x, y, t_n)$ e $v(x, y, t_n)$, calcular $u(t_n) \in \mathbb{R}$ e $v(t_n) \in \mathbb{R}$, tal que:

$$\frac{du}{dt} = \frac{(1 - \epsilon_N)\rho_N u^2}{2(u + v)} e^{-2\sigma(u+v)} - \delta_N u, \quad (5.21)$$

$$\frac{dv}{dt} = \frac{(1 - \epsilon_W)\rho_W v(u + v)}{2(u + v)} e^{-2\sigma(u+v)} - \delta_W v,$$

- 4º Passo: Com a solução do problema [5.2](#), temos a solução do sistema de equações de reação-difusão [\(4.2\)](#), no instante de tempo t_{n+1} , dada por $u(x, y, t_{n+1}) = u(t_n)$ e $v(x, y, t_{n+1}) = v(t_n)$. O processo descrito do segundo passo, em diante, deve ser repetido até o último instante de tempo $t_{n+1} = T$.

Com a aplicação do método de decomposição sequencial de operadores, os resultados das simulações numéricas foram obtidos e são apresentados no próximo capítulo.

Capítulo 6

Simulação Numérica

As simulações numéricas apresentadas, neste capítulo, descrevem o comportamento da dinâmica e propagação da população de mosquitos *Aedes aegypti* infectados e não-infectados com *Wolbachia*. As soluções numéricas foram encontradas, mediante a utilização da técnica de decomposição sequencial de operadores, o que permitiu resolver, separadamente, a parte dinâmica com o método de Runge-Kutta de 4ª ordem, e a parte difusiva com o método das direções alternadas implícitas.

Experimento 6.1. Esta simulação descreve o comportamento das populações de mosquitos fêmeas naturais e portadoras de *Wolbachia*. Para tanto, foram utilizadas as densidades iniciais $u(0) = 8.10^6$ e $v(0) = 8.10^6$ para as fêmeas naturais e infectadas, respectivamente. Os demais parâmetros foram considerados da Tabela [6.1](#).

Tabela 6.1: Parâmetros do modelo proposto

Parâmetro	Significado	Referência
$\delta_N = 1/30$	Taxa de mortalidade de fêmeas naturais	Campo-Duarte [7]
$\delta_W = 1/15$	Taxa de mortalidade de fêmeas infectadas	Campo-Duarte [7]
$\rho_N = 4,55$	Taxa de fecundidade de fêmeas naturais	Campo-Duarte [7]
$\rho_W = 2,275$	Taxa de fecundidade de fêmeas infectadas	Campo-Duarte [7]
$\epsilon_N = 0,5$	Proporção de fêmeas naturais	Campo-Duarte [7]
$\epsilon_W = 0,5$	Proporção de fêmeas infectadas	Campo-Duarte [7]
$\sigma = 0,005$	Competição larval e desenvolvimento de larvas em adultos	Campo-Duarte [7]

A Figura [6.1](#) mostra a dinâmica apenas temporal das populações de fêmeas naturais e infectadas com *Wolbachia*, interagindo durante 30 dias, segundo o modelo [\(4.2\)](#) na ausência de difusão.

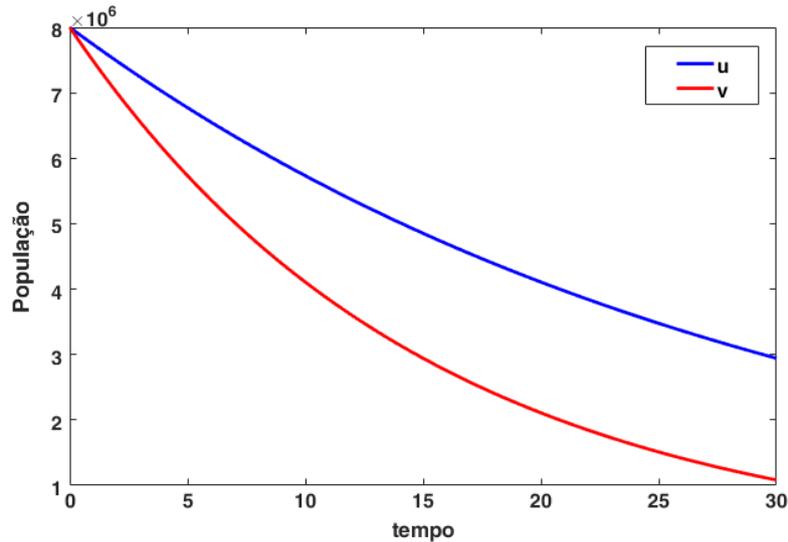


Figura 6.1: Dinâmica populacional de mosquitos naturais e infectados com *Wolbachia* com condições iniciais $u(0) = v(0) = 8.10^6$ e parâmetros obtidos da Tabela [6.1](#).

Para as condições iniciais estabelecidas no experimento [6.1](#), a população de mosquitos infectados em um mês é de $1,0827.10^6$, enquanto que os não-infectados é de $2,9430.10^6$, o que representa uma proporção de 26,89% de mosquitos infectados em relação ao total de mosquitos. A alta taxa de mortalidade da população infectada, que é 50% acima da população não-infectada, é um fator que contribui para que a interação entre as espécies, neste caso, reduza de forma significativa os mosquitos contaminados com *Wolbachia*.

Experimento 6.2. Neste experimento, foi levado em consideração os valores dos parâmetros da Tabela [6.1](#). No entanto, foi considerada uma densidade inicial de fêmeas infectadas ($v(0) = 8.10^6$) maior do que a das fêmeas não-infectadas ($u(0) = 7.10^6$).

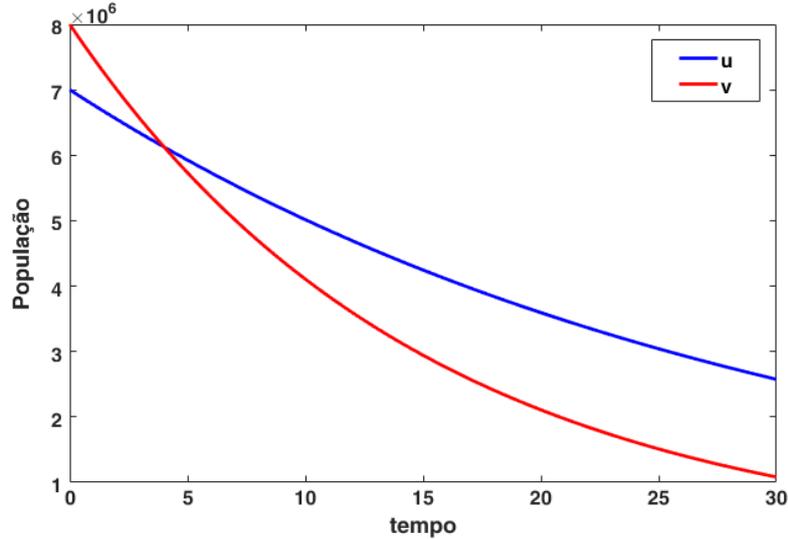


Figura 6.2: Dinâmica populacional de mosquitos naturais e infectados com *Wolbachia* com condições iniciais $u(0) = 7 \cdot 10^6$ e $v(0) = 8 \cdot 10^6$ e parâmetros obtidos da Tabela 6.1.

Observe na Figura 6.2 que a população de mosquitos infectados, em um mês, é de $1,0827 \cdot 10^6$, enquanto que os não-infectados é de $2,5752 \cdot 10^6$. Em relação ao experimento anterior, houve um aumento na população de mosquitos infectados, que proporcionalmente passou a representar 29,6% da população total. Portanto, é possível que o aumento da população inicial de mosquitos não-infectados melhore ainda mais esse cenário e, conseqüentemente, reduza o número de casos de transmissão do *Aedes aegypti*.

Experimento 6.3. Neste experimento, foi levado em consideração as condições iniciais do experimento 6.1 ($u(0) = v(0) = 8 \cdot 10^6$) e os valores dos parâmetros da Tabela 6.1, exceto a taxa de mortalidade dos mosquitos portadores de *Wolbachia*, que agora está sendo admitido $\delta_W = 1/27$.

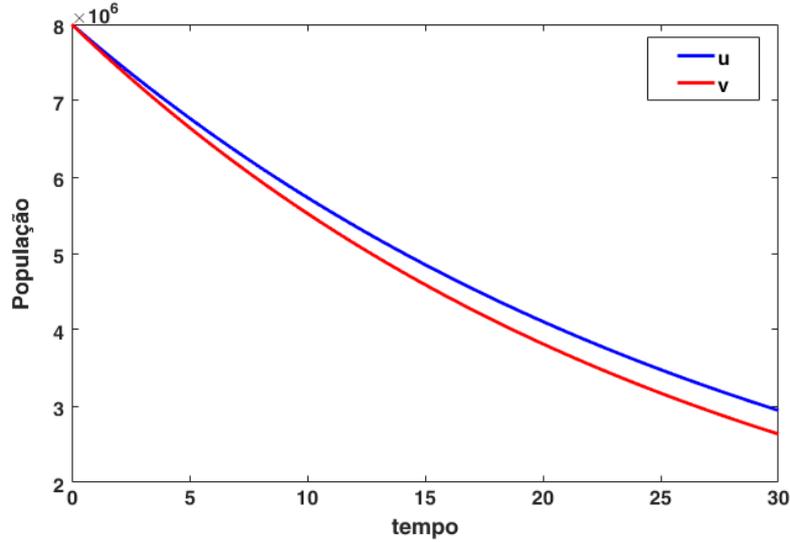


Figura 6.3: Dinâmica populacional de mosquitos naturais e infectados com *Wolbachia* com condições iniciais $u(0) = v(0) = 8 \cdot 10^6$ e parâmetros obtidos da Tabela 6.1, exceto $\delta_W = 1/27$.

Para as condições iniciais propostas no experimento 6.3, a população de mosquitos infectados em um mês resultou em $2,6335 \cdot 10^6$, enquanto que os não-infectados atingiram $2,9430 \cdot 10^6$. Portanto, é possível observar que houve um aumento na quantidade de mosquitos infectados com *Wolbachia*, quando comparado ao experimento anterior, o que se deve ao fato que a taxa de mortalidade da população infectada, neste caso, é 10% maior que a não-infectada. Para tanto, é necessário utilizar a cepa de *Wolbachia* *WMel*, dadas as suas características.

Experimento 6.4. Esta simulação, também, descreve o comportamento das populações de mosquitos fêmeas naturais e portadoras de *Wolbachia*. No entanto, foi considerada uma densidade inicial de fêmeas infectadas ($v(0) = 8 \cdot 10^6$) maior do que a das fêmeas não-infectadas ($u(0) = 7 \cdot 10^6$) e com a mesma taxa de mortalidade do experimento anterior para a população infectada ($\delta_W = 1/27$). Os demais parâmetros foram configurados conforme a Tabela 6.1.

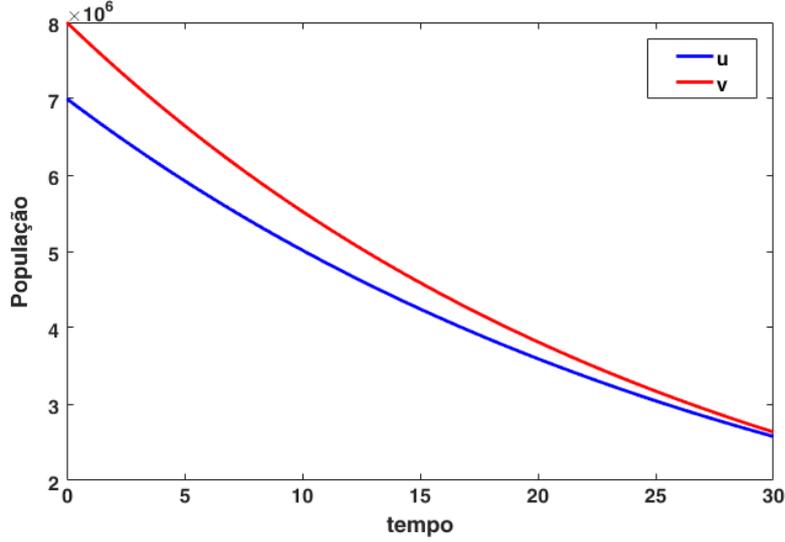


Figura 6.4: Dinâmica populacional de mosquitos naturais e infectados com *Wolbachia* com condições iniciais $u(0) = 7.10^6$ e $v(0) = 8.10^6$ e parâmetros obtidos da Tabela 6.1, exceto $\delta_W = 1/27$.

Observe na Figura 6.4 que a população de mosquitos infectados, em um mês, atinge $2,6335.10^6$, enquanto que os não-infectados é de $2,5752.10^6$. Sendo assim, um cenário que se mostra significativo, tendo em vista que a redução, gradativa, da população de mosquitos não-infectados reduz o número de picadas nos seres humanos.

Experimento 6.5. Nesta simulação, foi avaliada a dinâmica e o espalhamento de mosquitos naturais e infectados com a *Wolbachia*. Para tanto, foi utilizado o coeficiente de difusão $D = 0,015$, e uma malha uniformemente espaçada, com $\Delta x = 0,3$ e $\Delta y = 0,3$ para o domínio espacial e $\Delta t = 0,375$ para o tempo. Os parâmetros utilizados nesta simulação foram apresentados na Tabela 6.1. Inicialmente, foi proposta uma soltura de 8.10^6 mosquitos infectados e não-infectados, distribuídos em uma mesma região central do domínio $[0,30] \times [0,30]$, conforme mostrado nas condições iniciais.

$$u(x, y, 0) = \begin{cases} 2469135,80 & \text{se } 14,1 \leq x, y \leq 15,9, \\ 0, & \text{se } 0 < x, y < 14,1 \text{ e } 15,9 < x, y < 30, \end{cases} \quad (6.1)$$

$$v(x, y, 0) = \begin{cases} 2469135,80 & \text{se } 14,1 \leq x, y \leq 15,9, \\ 0, & \text{se } 0 < x, y < 14,1 \text{ e } 15,9 < x, y < 30, \end{cases} \quad (6.2)$$

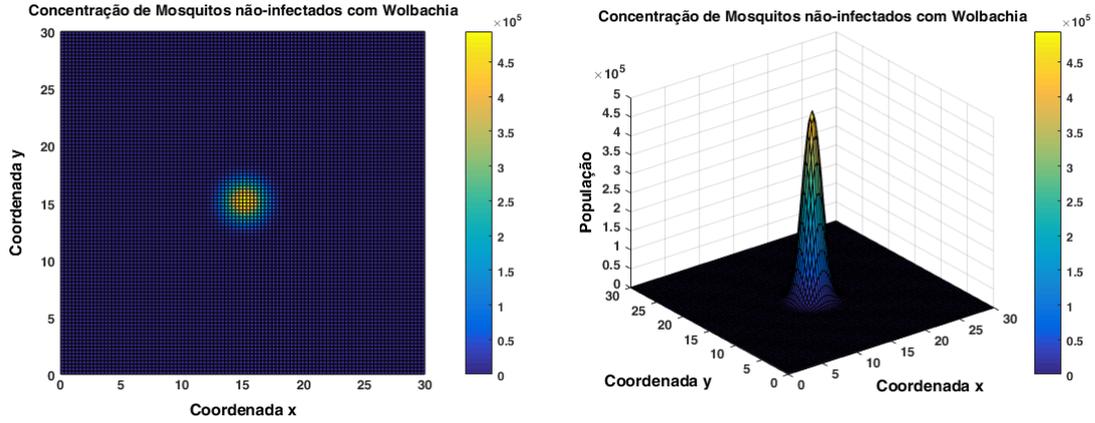


Figura 6.5: Dinâmica e espalhamento da população de mosquitos não-infectados com *Wolbachia* com parâmetros da Tabela 6.1 e condições iniciais (6.1) e (6.2)

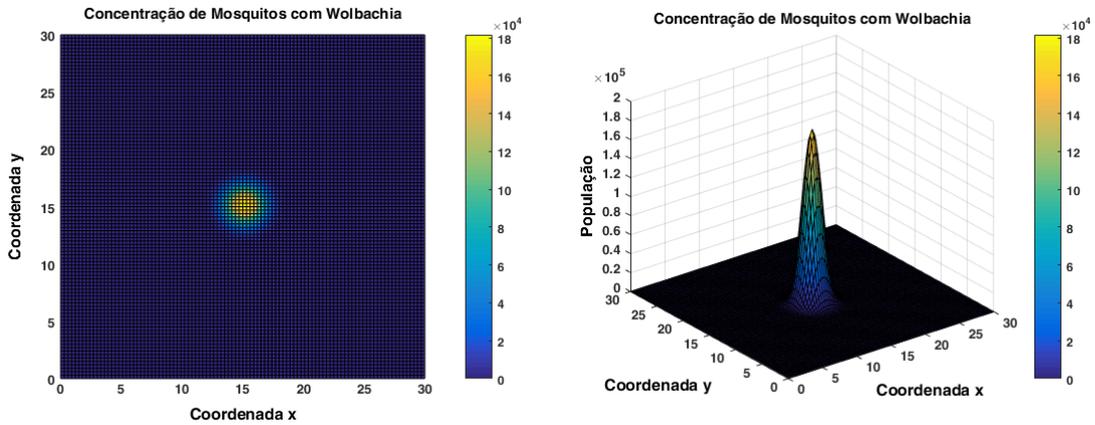


Figura 6.6: Dinâmica e espalhamento da população de mosquitos infectados com *Wolbachia* com parâmetros da Tabela 6.1 e condições iniciais (6.1) e (6.2).

Observe nas Figuras 6.5 e 6.6 que ambas as populações apresentaram a mesma dispersão durante 30 dias. Isto porque foram consideradas populações de mosquitos com densidades idênticas na condição inicial alocadas na mesma região e tendo mesmo coeficiente de difusão tanto para mosquitos infectados com *Wolbachia* quanto para os não-infectados. O objetivo deste experimento, além de ilustrar o comportamento das populações com este tipo de soltura, é também o de validar o modelo comparando-o com a dinâmica do modelo (4.2) sem espalhamento. Para esta condição inicial, a proporção de mosquitos infectados com *Wolbachia* e não-infectados deve ser aproximadamente a mesma obtida no experimento 6.1 para o mesmo período de simulação. Neste caso, foi obtida uma proporção de 26,66% para os mosquitos infectados, valor que pode ser comparado aos 26,89% obtidos no experimento 6.1.

Podemos perceber que, ao final de 30 dias, houve uma densidade maior dos mosquitos não-infectados, que foi de $4,0552 \cdot 10^6$, em relação a população de *Aedes*

aegypti com *Wolbachia*, que obteve $1,4744 \cdot 10^6$. Isto pode ter ocorrido devido a taxa de mortalidade da população infectada, uma vez que é o dobro da população não-infectada. Por fim, é possível perceber, ainda, que a concentração de ambas as populações aconteceu, sobretudo, nas proximidades da região de soltura, devido ao baixo coeficiente de difusão característico da espécie.

Experimento 6.6. Neste experimento, foi simulado a dinâmica e o espalhamento de mosquitos naturais e portadores de *Wolbachia*, utilizando os parâmetros da Tabela 6.1 e assumindo a mesma quantidade e malha descrita no experimento anterior. Os mosquitos infectados foram lançados na mesma região onde se encontra o foco dos mosquitos não-infectados, mas também em áreas vizinhas como mostra as condições iniciais

$$u(x, y, 0) = \begin{cases} 163265,31 & \text{se } 14,1 \leq x, y \leq 15,9, \\ 0, & \text{se } 0 < x, y < 14,1 \text{ e } 15,9 < x, y < 30, \end{cases} \quad (6.3)$$

$$v(x, y, 0) = \begin{cases} 47337,28 & \text{se } 13,2 \leq x, y \leq 16,8, \\ 0, & \text{se } 0 < x, y < 13,2 \text{ e } 16,8 < x, y < 30, \end{cases} \quad (6.4)$$

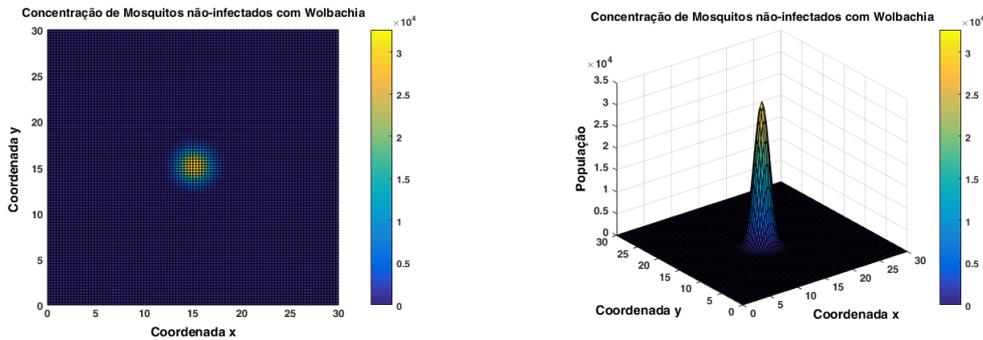


Figura 6.7: Dinâmica e espalhamento da população de mosquitos não-infectados com *Wolbachia* com parâmetros da Tabela 6.1 e condições iniciais (6.3) e (6.4).

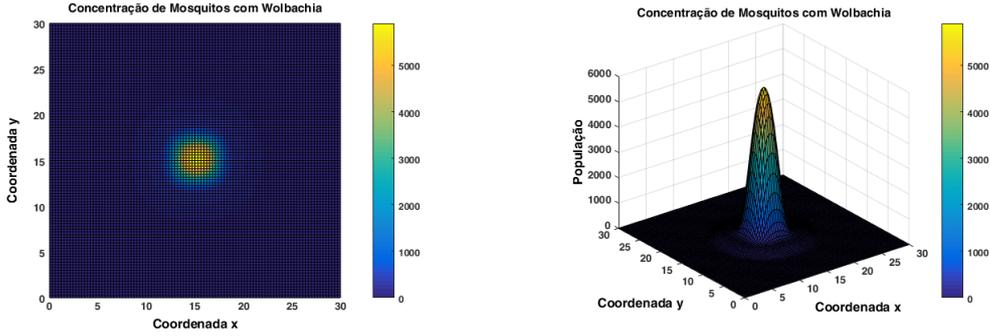


Figura 6.8: Dinâmica e espalhamento da população de mosquitos infectados com *Wolbachia* com parâmetros da Tabela 6.1 e condições iniciais (6.3) e (6.4).

Para as condições iniciais propostas no experimento 6.6, a população de mosquitos infectados apresentou uma maior dispersão e obteve densidade, em um mês, como pode ser visto nas Figuras 6.7 e 6.8, atingindo $1,1627 \cdot 10^5$. Por outro lado, a quantidade de mosquitos não-infectados foi de $2,6492 \cdot 10^5$. Neste caso, foi obtida uma proporção de 30,5% de mosquitos infectados, o que demonstra que a estratégia de soltura inicial teve um comportamento mais eficiente comparado ao experimento anterior. Portanto, o crescimento no número de mosquitos infectados pode possibilitar que a bactéria neutralize a ação da população de *Aedes aegypti* não-infectada e, em virtude disso, proporcionar uma redução no número de pessoas infectadas com o vírus da dengue.

Experimento 6.7. Neste experimento, a simulação foi realizada com o intuito de avaliar a dinâmica e o espalhamento de mosquitos não-infectados e infectados com a *Wolbachia* com a mesma quantidade e malha descrita no experimento 6.5 e com parâmetros da Tabela 6.1. Contudo, as condições iniciais foram propostas, de modo que os mosquitos com *Wolbachia* foram lançados em uma pequena área interna ao foco dos mosquitos não-infectados. Para tanto, foram adotadas as seguintes condições iniciais

$$u(x, y, 0) = \begin{cases} 163265,31 & \text{se } 14,1 \leq x, y \leq 15,9, \\ 0, & \text{se } 0 < x, y < 14,1 \text{ e } 15,9 < x, y < 30, \end{cases} \quad (6.5)$$

$$v(x, y, 0) = \begin{cases} 888888,88 & \text{se } 14,7 \leq x, y \leq 15,3, \\ 0, & \text{se } 0 < x, y < 14,7 \text{ e } 15,3 < x, y < 30, \end{cases} \quad (6.6)$$

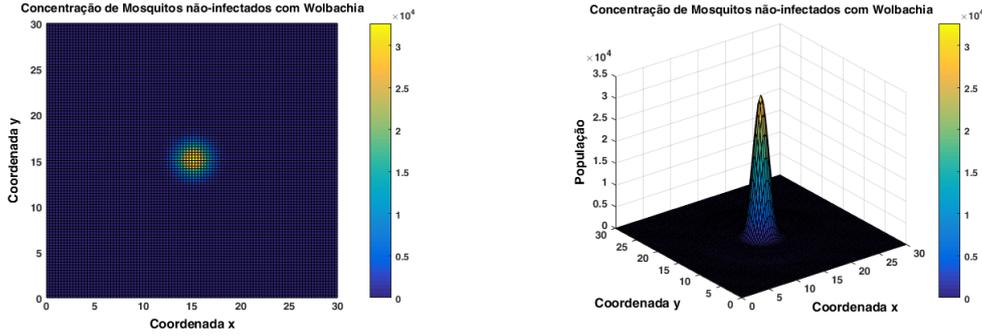


Figura 6.9: Dinâmica e espalhamento da população de mosquitos não-infectados com *Wolbachia* com parâmetros da Tabela 6.1 e condições iniciais (6.5) e (6.6).

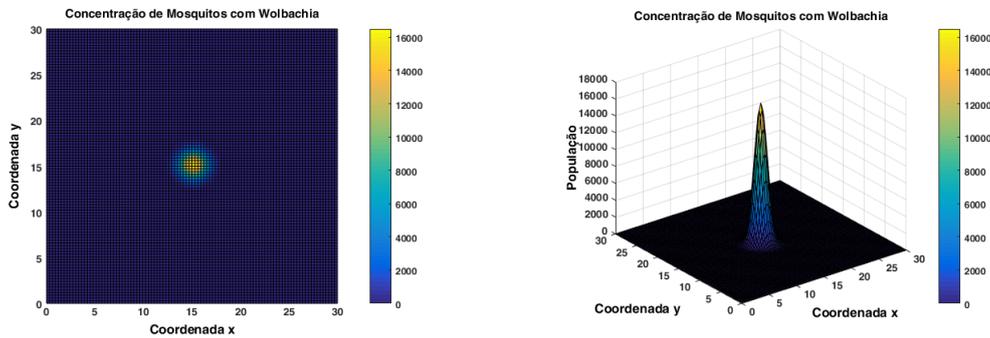


Figura 6.10: Dinâmica e espalhamento da população de mosquitos infectados com *Wolbachia* com parâmetros da Tabela 6.1 e condições iniciais (6.5) e (6.6).

Para as condições iniciais propostas no experimento 6.7, a população de mosquitos infectados apresentou densidade, no período de 30 dias, de $9,7474 \cdot 10^4$, enquanto que a população de mosquitos não-infectados foi de $3,2803 \cdot 10^5$. Neste caso, foi obtida uma proporção de 22,91% de mosquitos infectados, que foi o pior resultado obtido, uma vez que o objetivo é aumentar a frequência da população de mosquitos fêmeas infectadas com *Wolbachia*. Os resultados apresentados nas Figuras 6.9 e 6.10 mostram que ambas as populações estão mais concentradas em torno da região de lançamento.

Experimento 6.8. Nesta simulação, o objetivo foi avaliar a dinâmica e a propagação de mosquitos não-infectados e infectados com a bactéria *Wolbachia*, considerando a mesma quantidade e malha descrita no experimento 6.5. No entanto, as condições iniciais foram propostas, de tal forma que os mosquitos com *Wolbachia* foram lançados em quatro áreas vizinhas a região onde está o foco dos mosquitos não-infectados. Para tanto, foram adotadas as seguintes condições iniciais

$$u(x, y, 0) = \begin{cases} 163265,31 & \text{se } 14,1 \leq x, y \leq 15,9, \\ 0, & \text{se } 0 < x, y < 14,1 \text{ e } 15,9 < x, y < 30, \end{cases} \quad (6.7)$$

$$v(x, y, 0) = \begin{cases} 2000000 & \text{se } 13,8 \leq x, y \leq 14,1, \\ 2000000 & \text{se } 15,9 \leq x, y \leq 16,2, \\ 2000000 & \text{se } 13,8 \leq x \leq 14,1 \text{ e } 15,9 \leq y \leq 16,2 \\ 2000000 & \text{se } 15,9 \leq x \leq 16,2 \text{ e } 13,8 \leq y \leq 14,1 \\ 0, & \text{se } 13,8 < x < 14,1 \text{ e } 14,1 < y < 15,9 \\ 0, & \text{se } 14,1 < x < 15,9 \text{ e } 13,8 < y < 14,1 \\ 0, & \text{se } 15,9 < x < 16,2 \text{ e } 14,1 < y < 15,9 \\ 0, & \text{se } 14,1 < x < 15,9 \text{ e } 15,9 < y < 16,2 \end{cases} \quad (6.8)$$

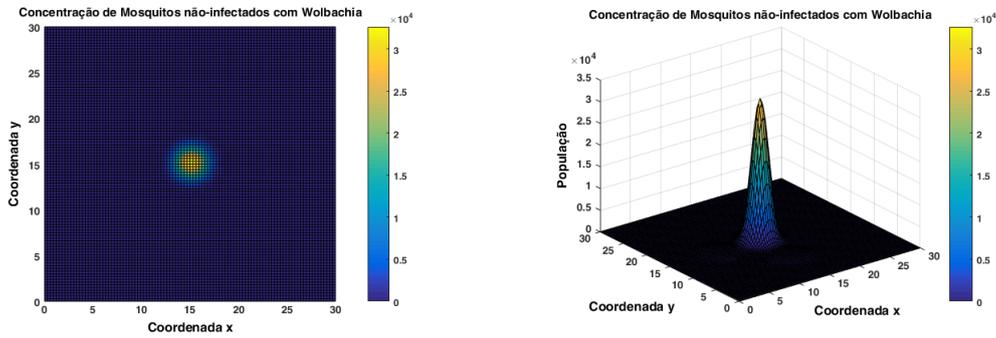


Figura 6.11: Dinâmica e espalhamento da população de mosquitos não-infectados com *Wolbachia* com parâmetros da Tabela 6.1 e condições iniciais (6.7) e (6.8).

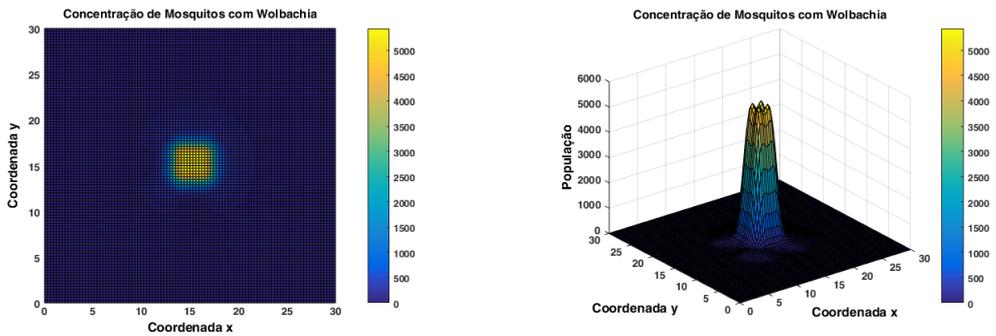


Figura 6.12: Dinâmica e espalhamento da população de mosquitos infectados com *Wolbachia* com parâmetros da Tabela 6.1 e condições iniciais (6.7) e (6.8).

Com as condições iniciais estabelecidas no experimento 6.8, a população de mosquitos infectados, em um mês, é de $2,7737 \cdot 10^5$, enquanto que os não-infectados é de $1,0925 \cdot 10^5$. Desse modo, a proporção de mosquitos portadores da bactéria *Wolbachia* é de 28,26%. A partir dos resultados exibidos nas Figuras 6.11 e 6.12, é possível observar uma maior dispersão dos mosquitos infectados, os quais se dispersam, também, na direção da área onde a população não-infectada está presente,

que aliás, após 30 dias de experimento, continua a ser a região que possui a maior concentração de mosquitos não-infectados.

Capítulo 7

Conclusão

A presente pesquisa analisou a dinâmica e propagação da bactéria *Wolbachia* em populações naturais do mosquito *Aedes aegypti*. O potencial da bactéria em reduzir a capacidade de reprodução e o tempo de vida dos mosquitos *Aedes aegypti* credencia a sua utilização como meio de controle populacional, além de não proporcionar danos a saúde humana. Para alcançar tal objetivo, foi realizada uma modelagem matemática do problema por meio de um sistema de equações de reação-difusão, em que a parte reativa do modelo é formada por equações diferenciais ordinárias não-lineares, que descrevem a dinâmica de interação entre as populações infectadas e não-infectadas. Por outro lado, a parte difusiva da equação permitiu avaliar a propagação da bactéria em um domínio bidimensional.

No modelo matemático proposto, apenas as fêmeas foram consideradas, tendo em vista que, somente elas, são capazes de picar o ser humano e, conseqüentemente, transmitir o vírus da dengue. Aliás, a necessidade da fêmea copular apenas uma vez durante toda sua vida para que esteja apta a reproduzir em todos os ciclos reforçou, também, a decisão de considerar, somente, a densidade de fêmeas infectadas e não-infectadas. A fim de regular o tamanho da população, o modelo define uma competição, controlando, portanto, a densidade de mosquitos que sobrevivem até a fase adulta. Além disso, a taxa de mortalidade, em alguns casos, pode ser reduzida em até 50% quando comparados com a população não-infectada, devido a contaminação por *Wolbachia*.

A solução numérica do modelo adotado foi obtida com o auxílio do método de Runge-Kutta de quarta ordem para o problema de reação e o método ADI para o problema de difusão. Sendo assim, as equações foram isoladas e resolvidas separadamente para cada intervalo de tempo, e combinadas segundo o método de decomposição sequencial de operadores.

Nas simulações realizadas, os parâmetros foram regulados, baseados em estudos anteriores, a fim de representar cenários o mais realistas possíveis. Com os resultados das simulações, verificou-se que a taxa de mortalidade e as condições iniciais são

parâmetros sensíveis e que, portanto, são determinantes na propagação e dinâmica da bactéria *Wolbachia* na população. Diante disso, a concentração de mosquitos infectados, passados 30 dias do início do experimento, depende da estratégia adotada na liberação desses mosquitos na região do experimento.

A melhoria da precisão dos resultados, sem dúvidas, passa pela realização de outros estudos, dentre os quais a análise de efeitos atuantes no espalhamento do mosquito, tais como os efeitos de retenção e advecção. Além disso, seria relevante a utilização de um domínio heterogêneo, o que levaria a um coeficiente de difusão variável de acordo com a geografia regional, bem como estudos direcionados para mensurar a influência da *Wolbachia* na redução do número de casos de dengue.

Com o exposto, conclui-se que as simulações realizadas mostraram, em alguns casos, resultados significativos no que se refere a utilização da bactéria *Wolbachia* como agente de controle populacional do vetor *Aedes aegypti*. A população de fêmeas infectadas, sob certas condições, foi de, aproximadamente, 30,5% em relação a população total de fêmeas. Vale salientar que esta proporção pode ser aumentada, ainda, caso seja utilizada a cepa *WMel*, o que, evidentemente, diminuirá o número de casos de dengue, uma vez que a longevidade da população infectada aumenta.

Referências Bibliográficas

- [1] ALMEIDA, F. D., *Alterações reprodutivas causadas pela infecção por Wolbachia pipientis em Culex quinquefasciatus*. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo.
- [2] ANDRADE, E. M. B., OTHERS, 2010, “Especiação sem barreiras e padrões de diversidade”, .
- [3] BAPTISTA, G., THOMÉ, R. C., PASTORE, D. H., et al., “Modelagem do Aedes aegypti utilizando a bactéria Wolbachia como agente de controle”, .
- [4] BARTON, N. H., TURELLI, M., 2011, “Spatial waves of advance with bistable dynamics: cytoplasmic and genetic analogues of Allee effects”, *The American Naturalist*, v. 178, n. 3, pp. E48–E75.
- [5] BLIMAN, P.-A., ARONNA, M. S., COELHO, F. C., et al., 2018, “Ensuring successful introduction of Wolbachia in natural populations of Aedes aegypti by means of feedback control”, *Journal of mathematical biology*, v. 76, n. 5, pp. 1269–1300.
- [6] BRAUER, F., CASTILLO-CHAVEZ, C., 2012, *Mathematical models in population biology and epidemiology*, v. 40. Springer.
- [7] CAMPO-DUARTE, D. E., VASILIEVA, O., CARDONA-SALGADO, D., et al., 2018, “Optimal control approach for establishing wMelPop Wolbachia infection among wild Aedes aegypti populations”, *Journal of mathematical biology*, v. 76, n. 7, pp. 1907–1950.
- [8] CARAGATA, E. P., DUTRA, H. L., MOREIRA, L. A., 2016, “Exploiting intimate relationships: controlling mosquito-transmitted disease with Wolbachia”, *Trends in parasitology*, v. 32, n. 3, pp. 207–218.
- [9] CARVALHO, F. D., MOREIRA, L. A., 2017, “Why is Aedes aegypti Linnaeus so Successful as a Species?” *Neotropical entomology*, v. 46, n. 3, pp. 243–255.
- [10] CASPARI, E., WATSON, G., 1959, “On the evolutionary importance of cytoplasmic sterility in mosquitoes”, *Evolution*, v. 13, n. 4, pp. 568–570.

- [11] COSTA, M. A. R., 2001, “A ocorrência do *Aedes aegypti* na região noroeste do Paraná: um estudo sobre a epidemia da dengue em Paranavaí-1999, na perspectiva da geografia médica”, .
- [12] CUMINATO, J. A., MENEGUETTE, M., 2013, *Discretização de equações diferenciais parciais: técnicas de diferenças finitas*. Sociedade Brasileira de Matemática.
- [13] DE OLIVEIRA, M. F., 2017, *Estudo do comportamento antropofílico de mosquitos selvagens e transgênicos baseado em um modelo de reação-difusão-quimiotaxia*. Dissertação, Universidade Federal da Paraíba, UFPB, João Pessoa, PB, Brasil, Março.
- [14] ENGELSTÄDTER, J., TELSCHOW, A., HAMMERSTEIN, P., 2004, “Infection dynamics of different *Wolbachia*-types within one host population”, *Journal of Theoretical Biology*, v. 231, n. 3, pp. 345–355.
- [15] Fundação Oswaldo Cruz, 2019. “O *Aedes* e sua História” . Disponível em 2019 no site <http://auladengue.ioc.fiocruz.br/?p=68>.
- [16] Fundação Oswaldo Cruz, 2019. “Criadouros e Hábitos” . Disponível em 2019 no site <http://auladengue.ioc.fiocruz.br/?p=78>.
- [17] Fundação Oswaldo Cruz, 2019. “Dengue Vírus e vetor” . Disponível em 2019 no site <http://www.ioc.fiocruz.br/dengue/textos/opportunista.html>.
- [18] Fundação Oswaldo Cruz, 2019. “Combate ao *aedes aegypti* pode ser mais eficiente durante o frio” . Disponível em 2019 no site <https://portal.fiocruz.br/noticia/combate-ao-aedes-aegypti-pode-ser-mais-eficiente-durante-o-frio>.
- [19] GEISER, J., 2009, *Decomposition methods for differential equations: theory and applications*. CRC Press.
- [20] HANCOCK, P. A., GODFRAY, H. C. J., 2012, “Modelling the spread of *Wolbachia* in spatially heterogeneous environments”, *Journal of The Royal Society Interface*, v. 9, n. 76, pp. 3045–3054.
- [21] HANCOCK, P. A., SINKINS, S. P., GODFRAY, H. C. J., 2011, “Population dynamic models of the spread of *Wolbachia*”, *The American Naturalist*, v. 177, n. 3, pp. 323–333.
- [22] HAYGOOD, R., TURELLI, M., 2009, “Evolution of incompatibility-inducing microbes in subdivided host populations”, *Evolution: International Journal of Organic Evolution*, v. 63, n. 2, pp. 432–447.

- [23] HILGENBOECKER, K., HAMMERSTEIN, P., SCHLATTMANN, P., et al., 2008, “How many species are infected with Wolbachia?—a statistical analysis of current data”, *FEMS microbiology letters*, v. 281, n. 2, pp. 215–220.
- [24] HOFFMANN, A., MONTGOMERY, B., POPOVICI, J., et al., 2011, “Successful establishment of Wolbachia in Aedes populations to suppress dengue transmission”, *Nature*, v. 476, n. 7361, pp. 454.
- [25] HOFFMANN, A. A., ITURBE-ORMAETXE, I., CALLAHAN, A. G., et al., 2014, “Stability of the wMel Wolbachia infection following invasion into Aedes aegypti populations”, *PLoS neglected tropical diseases*, v. 8, n. 9, pp. e3115.
- [26] HUANG, M., TANG, M., YU, J., 2015, “Wolbachia infection dynamics by reaction-diffusion equations”, *Science China Mathematics*, v. 58, n. 1, pp. 77–96.
- [27] HUGHES, H., BRITTON, N. F., 2013, “Modelling the use of Wolbachia to control dengue fever transmission”, *Bulletin of mathematical biology*, v. 75, n. 5, pp. 796–818.
- [28] KIM, M., 2012, “Modelling the Spatial Spread of Wolbachia Bacteria in Mosquitoes”, .
- [29] KOZEK, W. J., RAO, R. U., 2007, “The discovery of Wolbachia in arthropods and nematodes—A historical perspective”. In: *Wolbachia: a bug’s life in another bug*, v. 5, Karger Publishers, pp. 1–14.
- [30] LINDSTRÖM, J., KOKKO, H., 1998, “Sexual reproduction and population dynamics: the role of polygyny and demographic sex differences”, *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, v. 265, n. 1395, pp. 483–488.
- [31] MARCON, H. S., 2009, “Identificação da bactéria endossimbionte Wolbachia em populações de moscas-das-frutas do complexo *Anastrepha fraterculus* (Diptera: Tephritidae)”, .
- [32] MCMENIMAN, C. J., LANE, R. V., CASS, B. N., et al., 2009, “Stable introduction of a life-shortening Wolbachia infection into the mosquito Aedes aegypti”, *Science*, v. 323, n. 5910, pp. 141–144.
- [33] Ministério da Saúde, 2019. “Controle de vetores”. Disponível em 2019 no site <http://portalm.s.saude.gov.br/vigilancia-em-saude/control-de-vetores>.

- [34] NDII, M. Z., 2015, “Mathematical modelling to investigate a Wolbachia intervention to reduce dengue transmission”, *arXiv preprint arXiv:1711.03607*.
- [35] NDII, M. Z., HICKSON, R. I., MERCER, G. N., 2012, “Modelling the introduction of Wolbachia into *Aedes aegypti* mosquitoes to reduce dengue transmission”, *The ANZIAM Journal*, v. 53, n. 3, pp. 213–227.
- [36] NDII, M. Z., HICKSON, R. I., ALLINGHAM, D., et al., 2015, “Modelling the transmission dynamics of dengue in the presence of Wolbachia”, *Mathematical biosciences*, v. 262, pp. 157–166.
- [37] RAMMAL, Z., 2017, *Alternating Direction Implicit Method for the Electro-Cardiology Models*. Tese de Doutorado.
- [38] RASGON, J. L., SCOTT, T. W., 2004, “Impact of population age structure on Wolbachia transgene driver efficacy: ecologically complex factors and release of genetically modified mosquitoes”, *Insect biochemistry and molecular biology*, v. 34, n. 7, pp. 707–713.
- [39] RUGGIERO, M. A. G., LOPES, V. L. D. R., 1997, *Cálculo numérico: aspectos teóricos e computacionais*. Makron Books do Brasil.
- [40] SCHOFIELD, P., 2002, “Spatially explicit models of Turelli-Hoffmann Wolbachia invasive wave fronts”, *Journal of theoretical biology*, v. 215, n. 1, pp. 121–131.
- [41] TELSCHOW, A., HAMMERSTEIN, P., WERREN, J. H., 2005, “The effect of Wolbachia versus genetic incompatibilities on reinforcement and speciation”, *Evolution*, v. 59, n. 8, pp. 1607–1619.
- [42] TURELLI, M., 1994, “Evolution of incompatibility-inducing microbes and their hosts”, *Evolution*, v. 48, n. 5, pp. 1500–1513.
- [43] TURELLI, M., 2010, “Cytoplasmic incompatibility in populations with overlapping generations”, *Evolution: International Journal of Organic Evolution*, v. 64, n. 1, pp. 232–241.
- [44] VAUTRIN, E., CHARLES, S., GENIEYS, S., et al., 2007, “Evolution and invasion dynamics of multiple infections with Wolbachia investigated using matrix based models”, *Journal of theoretical biology*, v. 245, n. 2, pp. 197–209.
- [45] WALKER, T., JOHNSON, P., MOREIRA, L., et al., 2011, “The wMel Wolbachia strain blocks dengue and invades caged *Aedes aegypti* populations”, *Nature*, v. 476, n. 7361, pp. 450.

- [46] World Mosquit Program, 2019. “Aedes aegypti mosquitoes”. Disponível em 2019 no site <http://www.eliminatedengue.com/our-research/aedes-aegypti>.
- [47] WOOLFIT, M., ITURBE-ORMAETXE, I., BROWNLIE, J. C., et al., 2013, “Genomic evolution of the pathogenic Wolbachia strain, w MelPop”, *Genome biology and evolution*, v. 5, n. 11, pp. 2189–2204.

$$\gamma_1 = \frac{c_1}{d_1}; \quad \gamma_k = \frac{c_k}{b_k - a_k \gamma_{k-1}}, \quad k = 2, \dots, n-1. \quad (\text{A.2})$$

$$\beta_1 = \frac{d_1}{b_1}; \quad \beta_k = \frac{d_k - a_k \beta_{k-1}}{b_k - a_k \gamma_{k-1}}, \quad k = 2, \dots, n. \quad (\text{A.3})$$

- Em seguida, realiza-se uma substituição regressiva para obter a solução do sistema, através das equações exibidas em A.4.

$$u_n = \beta_n; \quad u_k = \beta_k - \gamma_k u_{k+1}, \quad k = n-1, n-2, \dots, 1. \quad (\text{A.4})$$