Modelagem Matemática da Dinâmica de Infecção da Dengue Considerando Quiescência e Transmissão Transovariana

Roberta R. Delboni[1], **Luis P. Lombardi Jr**[2], **Hyun M. Yang**[2]

[1]Faculdade de Tecnologia, UNICAMP - Brasil

[2] Instituto de Matemática Estatística e Computação Científica, UNICAMP - Brasil

rdelboni@unicamp.br, luispedro_jr@hotmail.com, hyunyang@ime.unicamp.br

1. Introdução

Uma habilidade do *Aedes aegypti* de extrema importância é a capacidade de se manter em estado de dormência durante o estágio de ovo, fenômeno conhecido como quiescência. Essa adaptação possibilita uma pausa no desenvolvimento do embrião, suspendendo temporariamente a eclosão, especialmente durante o período em que as condições ambientais estão desfavoráveis [1]. Silva e Silva realizaram experimentos laboratoriais que mostraram que os ovos quiescentes do *A. aegypti* apresentam maior índice de produtividade após serem armazenados durante 4 meses. Esse período abrange as estações desfavoráveis (seca ou fria). No início das estações favoráveis, a população de mosquitos pode ser rapidamente colonizada em níveis mais altos de infestação [2].

Existem evidências de que a transmissão transovariana pode ocorrer em algumas espécies de mosquitos Aedes, e persiste na natureza na ausência de hospedeiros vertebrados não imunes ou sob condições ambientais desfavoráveis à atividade do mosquito.

O papel da transmissão transovariana na manutenção de epidemias da dengue não é claramente compreendido. Para descrever e compreender melhor o fenômeno da quiescência e da transmissão transovariana do vírus da dengue, desenvolvemos um modelo matemático cuja análise está em desenvolvimento.

2. Modelagem Matemática

Consideramos uma população constante de humanos N, dividida em quatro compartimentos conforme o curso natural da infecção: S, E, I e R, que representam frações no tempo t, de pessoas, respectivamente, suscetíveis, expostos, infectados e recuperados, com $S+E+I+R=1$. A população de mosquitos fêmeas é dividida em três compartimentos: M_1, M_2 e M_3, que representam a densidade, no tempo t, de mosquitos, respectivamente, suscetíveis, expostos e infectados. A população total de mosquitos fêmeas é dada por: $M=M_1+M_2+M_3$. Uma fração α, com $0 \leq \alpha \leq 1$, de ovos deixados por mosquitos infectados M_3 é infectado pelo vírus da dengue através da transmissão transovariana. O modelo considera ainda dois estágios de ovos (os quiescentes X_i e os ovos prontos para eclodirem Y_i), as larvas L_i e as pupas P_i. Cada estágio é dividido em duas categorias que são, respectivamente, não infectados ($i=1$) e infectados ($i=2$). Na Tabela 1 são apresentados os parâmetros do modelo.

Tabela 1: *Descrição dos parâmetros do modelo.*

Parâmetro	Descrição
f	Fração de ovos que originam mosquitos fêmeas
ϕ_m	Taxa de oviposição por mosquito fêmea
q	Fração de ovos que eclodem
α	Fração de ovos infectados por transmissão vertical
ϵ	Taxa de transição de ovos quiescentes para ovos que vão eclodir
C	Capacidade de suporte
σ_y	Taxa de transição de ovos para larvas
σ_l	Taxa de transição de larvas para pupa
σ_p	Taxa de transição de pupa para mosquito
$\mu_{x,y}$	Taxas de inviabilização de ovos quiescentes (x) e ovos que vão eclodir (y)
$\mu_{l,p,m}$	Taxas de mortalidade de larvas (l), pupas (p) e mosquitos (m)
β_m	Coeficiente de transmissão de humanos para mosquitos fêmeas
β_h	Coeficiente de transmissão de mosquitos fêmeas para humanos
γ_m	Taxa extrínseca de incubação
γ_h	Taxa intrínseca de incubação
σ_h	Taxa de recuperação de humamos
μ_h	Taxa de mortalidade de humanos

Baseado nas informações anteriores, a dinâmica de transmissão do vírus da dengue, considerando quiescência e transmissão transovariana, pode ser representada pelo seguinte sistema de equações diferenciais:

$$\begin{cases} X_1' &= f\phi_m(1-q)[M_1+M_2+(1-\alpha)M_3]-(\epsilon+\mu_x)X_1 \\ X_2' &= f\phi_m(1-q)\alpha M_3-(\epsilon+\mu_x)X_2 \\ Y_1' &= f\phi_m q[M_1+M_2+(1-\alpha)M_3]+\epsilon X_1-(\mu_y+\sigma_y)Y_1 \\ Y_2' &= f\phi_m q\alpha M_3+\epsilon X_2-(\mu_y+\sigma_y)Y_2 \\ L_1' &= \sigma_y Y_1\left(1-\frac{L_1+L_2}{C}\right)-(\sigma_l+\mu_l)L_1 \\ L_2' &= \sigma_y Y_2\left(1-\frac{L_1+L_2}{C}\right)-(\sigma_l+\mu_l)L_2 \\ P_1' &= \sigma_l L_1-(\sigma_p+\mu_p)P_1 \\ P_2' &= \sigma_l L_2-(\sigma_p+\mu_p)P_2 \\ M_1' &= \sigma_p P_1-(\beta_m\phi_m I+\mu_m)M_1 \\ M_2' &= \beta_m\phi_m I M_1-(\gamma_m+\mu_m)M_2 \\ M_3' &= \sigma_p P_2+\gamma_m M_2-\mu_m M_3 \\ S' &= \mu_h-\left(\beta_h\frac{\phi_m}{N}M_3+\mu_h\right)S \\ E' &= \beta_h\frac{\phi_m}{N}M_3 S-(\gamma_h+\mu_h)E \\ I' &= \gamma_h E-(\sigma_h+\mu_h)I, \end{cases}$$

em que a fração de humanos recuperados pode ser obtida através da equação: $R=1-(S+E+I)$.

3. Resultados

A partir da análise do modelo, verificamos a possibilidade de existência de três pontos de equilíbrio $Eq=(X_1,X_2,Y_1,Y_2,L_1,L_2,P_1,P_2,M_1,M_2,M_3,S,E,I)$: um equilíbrio livre de mosquitos Eq^0, e um equilíbrio livre da infecção Eq^1, dados por

$$\begin{aligned} Eq^0 &= (0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,1,0,0) \\ Eq^1 &= (X^*,0,Y^*,0,L^*,0,P^*,0,M^*,0,0,1,0,0) \end{aligned}$$

e um equilíbrio endêmico Eq^2 com a infecção pelo vírus da dengue (coexistência de todas as variáveis). As coordenadas não nulas de Eq^1 são dadas por:

$$\begin{cases} X^* &= (1-q)\frac{f\phi_m\sigma_l\sigma_p}{\mu_m(\epsilon+\mu_x)(\sigma_p+\mu_p)}C\left(1-\frac{1}{Q_0}\right) \\ Y^* &= \frac{f\phi_m\sigma_l\sigma_p}{\mu_m(\sigma_y+\mu_y)(\sigma_p+\mu_p)}\left[q+(1-q)\frac{\epsilon}{\epsilon+\mu_x}\right]C\left(1-\frac{1}{Q_0}\right) \\ L^* &= C\left(1-\frac{1}{Q_0}\right) \\ P^* &= \frac{\sigma_l}{\sigma_p+\mu_p}C\left(1-\frac{1}{Q_0}\right) \\ M^* &= \frac{\sigma_l\sigma_p}{\mu_m(\sigma_p+\mu_p)}C\left(1-\frac{1}{Q_0}\right), \end{cases}$$

em que

$$Q_0=\frac{f\phi_m}{\mu_m}\left[q+(1-q)\frac{\epsilon}{\epsilon+\mu_x}\right]\frac{\sigma_y}{\sigma_y+\mu_y}\frac{\sigma_l}{\sigma_l+\mu_l}\frac{\sigma_p}{\sigma_p+\mu_p}. \quad (1)$$

Observamos que a população de mosquitos existe se $Q_0>1$. O equilíbrio Eq^1 representa uma população de mosquitos bem estabelecida numa região sem transmissão do vírus da dengue.

O número básico de descendentes Q_0 é interpretado da seguinte maneira. Um mosquito fêmea deposita em média $f\phi_m/\mu_m$ ovos (fêmeas) durante toda a sua vida útil. Uma fração $(1-q)$ desses ovos é quiescente e torna-se pronto para eclodir com probabilidade $\epsilon/(\epsilon+\mu_x)$. Outra fração q desses ovos já estão prontos para eclodirem. Os ovos devem eclodir com probabilidade $\sigma_y/(\sigma_y+\mu_y)$, sobreviver às fases de larvas e pupas, sendo $\sigma_l/(\sigma_l+\mu_l)$ e $\sigma_p/(\sigma_p+\mu_p)$ as respectivas probabilidades e, finalmente, emergem como adultos. Sendo assim, o limiar Q_0 dado pela equação (1), é o número médio de mosquitos fêmeas gerados por um único mosquito fêmea.

Na ausência de quiescência a expressão para Q_0 é similar à anterior, apenas removendo o termo entre colchetes, que por sua vez é sempre menor que um. Neste caso, vemos que a quiescência diminui o valor de Q_0, isto é, essa estratégia dificulta o estabelecimento da população de mosquitos. Quando as condições abióticas são favoráveis, fica evidente que não há vantagem em se adotar esta prática, no entanto, se imaginarmos uma situação de baixas temperaturas, na qual a mortalidade das fases imaturas é quase total, esta estratégia passa a ser interessante, uma vez que há uma estocagem de ovos para o próximo período favorável, permitindo o reestabelecimento da população de mosquitos.

O número de reprodutibilidade basal pode ser obtido através da Matriz da Próxima Geração (MPG) [3]. Neste trabalho obtemos a MPG usando duas construções diferentes: na primeira consideramos na matriz de infecção somente os termos associados à transmissão horizontal do vírus, enquanto na segunda incluímos também a transmissão vertical e os termos de transição entre compartimentos.

Para a primeira construção, obtemos através da MPG o número de reprodutibilidade bruto, $R_g=R_0+R_v$, onde $R_v=\alpha$ e

$$R_0=\frac{\beta_h\phi_m}{\mu_m}\frac{\gamma_h}{\gamma_h+\mu_h}\frac{\beta_m\phi_m}{\sigma_h+\mu_h}\frac{M^*}{N}\frac{\gamma_m}{\gamma_m+\mu_m} \quad (2)$$

Enquanto R_v corresponde à contribuição da transmissão transovariana, o termo R_0 está associado a transmissão devido à interação entre as populações de humanos e mosquitos. De fato, R_0 pode ser interpretado como o número médio de mosquitos infectados gerados a partir de um único mosquito infectado introduzido em uma população livre de dengue, considerando somente a transmissão horizontal. Assim, o número de reprodutibilidade bruto R_g é a soma da contribuição das duas formas de transmissão.

4. Conclusões

Embora as expressões para as coordenadas do ponto de equilíbrio endêmico sejam muito grandes para serem colocadas neste texto, a partir de sua análise podemos resumir as condições de existência dos pontos de equilíbrio Eq^0, Eq^1, Eq^2 como segue:

1. **Ponto** Eq^0 que representa a população de humanos livre de mosquitos: sempre existe;
2. **Ponto** Eq^1 que representa a população de mosquitos bem estabelecida em uma região sem transmissão da dengue: existe se $Q_0>1$;
3. **Ponto** Eq^2 que representa a transmissão da dengue na população de humanos e de mosquitos: existe se $Q_0>1$ e $R_g>1$.

Como $R_g=R_0+R_v$, para altos valores de R_0, a transmissão transovariana pode ser negligenciada. Contudo, em condições abióticas desfavoráveis, a contribuição da transmissão transovariana pode ser importante para manter a transmissão do vírus, mesmo quando $R_0<1$. Portanto, a estocagem de ovos quiescentes em baixas temperaturas e/ou seca, e a possibilidade da transmissão transovariana, contribuem para que muitos casos de dengue surjam, logo no início de uma nova estação com condições favoráveis para que ovos contaminados que estavam quiescentes eclodam, viabilizando a rápida transmissão para humanos.

Referências

[1] AZEVEDO, J. B. *Análise do ciclo biológico do Aedes aegypti (diptera: culicidae) exposto a cenários de mudanças climáticas previstas pelo IPCC (Intergovernmental Panel on Climate Change)*, Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia – INPA, 2015.

[2] SILVA, H. H. G.; SILVA, I. G. *Influence of eggs quiescence period on the Aedes aegypti (linnaeus, 1762) (diptera, culicidae) life cycle at laboratory conditions*, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 32, 349-355, 1999.

[3] VAN DEN DRIESSCHE, P.; WATMOUGH, J. *Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission*, Mathematical biosciences, v. 180, n. 1-2, p. 29-48, 2002.

[4] YANG, H. M. *The basic reproduction number obtained from Jacobian and next generation matrices–A case study of dengue transmission modelling*, Biosystems, v. 126, p. 52-75, 2014.