

Impacto da Temperatura e da Infecção por *Wolbachia* na População de *Aedes aegypti*

Luís E. S. Lopes¹, Sergio M. Oliva²

USP, São Paulo, SP

Cláudia P. Ferreira³

UNESP, Botucatu, SP

Resumo. Neste trabalho, propomos um modelo matemático para analisar o impacto da temperatura e da infecção por uma cepa de *Wolbachia* na dinâmica populacional de *Aedes aegypti*. O modelo consiste em um sistema de equações diferenciais com retardo, incorporando a dependência dos parâmetros em relação à temperatura, o que o torna não autônomo. As simulações numéricas indicam que a liberação de mosquitos infectados é mais eficaz quando realizada em múltiplas etapas dentro de um determinado período e sob temperaturas amenas, uma vez que temperaturas elevadas prejudicam a sobrevivência dos mosquitos.

Palavras-chave. *Wolbachia*, Equações Diferenciais com Retardo, Herança Materna Imperfeita, Incompatibilidade Citoplasmática, Temperatura.

1 Introdução

A liberação de mosquitos *Aedes aegypti* infectados com a bactéria *Wolbachia* tem se consolidado como uma abordagem inovadora para o controle de arboviroses, e tem por objetivo substituir ou reduzir a população de mosquitos não infectados. A infecção *Wolbachia* impede (ou diminui) a replicação dos vírus no hospedeiro mosquito, interrompendo (ou diminuindo) assim a transmissão de patógenos. O sucesso dessa abordagem depende da cepa da bactéria (*wMel*, *wMelPop*, *wAlbB*, entre outras) utilizada e da proporção de machos e fêmeas infectados liberados. Duas características da infecção conferem vantagem aos indivíduos infectados, são elas a incompatibilidade citoplasmática (IC) e a herança materna.

Existem diversos programas de liberação de *Wolbachia*, entre eles citamos o *World Mosquito Program* (WMP), a *National Environment Agency* (NEA) e o *Institute For Medical Research*. No Brasil, o WMP iniciou as primeiras liberações de mosquitos no Rio de Janeiro, com o apoio do governo e da comunidade local [5].

Vários modelos matemáticos foram desenvolvidos para investigar a introdução da bactéria *Wolbachia* na população de *Aedes aegypti*, contudo, poucos abordam o impacto de fatores abióticos sobre a eficácia da técnica. Exceções incluem os estudos de Benedito et al. [2] e Ferreira [3] que o fazem mas sem considerar explicitamente a dependência da temperatura nos parâmetros do mosquito e da infecção. Considerando que a temperatura pode influenciar tanto a aptidão do mosquito quanto a perda da bactéria, é fundamental investigar seu efeito na prevalência da *Wolbachia* em cenários nos quais mosquitos infectados competem com os não infectados.

¹luislopes@ime.usp.br

²soliva@usp.br

³claudia.pio@unesp.br

O objetivo deste trabalho, publicado em [4], é analisar como a temperatura e a infecção pela bactéria *Wolbachia* afetam a dinâmica populacional de *Aedes aegypti*. Para isso, desenvolvemos um modelo estruturado por estágio (imaturo e adulto), representando uma população de *Aedes aegypti* infectada com *Wolbachia*, levando em consideração tanto a IC quanto a herança materna, parâmetros característicos da infecção. Essa população é introduzida em um ambiente habitado por uma população de mosquitos selvagens (estruturada por estágio de mosquitos não infectados). O modelo, composto por equações diferenciais com retardo e não autônomas, considera que os parâmetros relacionados ao ciclo de vida do mosquito e à infecção são funções da temperatura.

2 Modelo Matemático

A população de mosquitos é composta por indivíduos infectados (N_w) e não infectados (N_u) pela bactéria *Wolbachia*. Os parâmetros associados ao ciclo de vida dos mosquitos e à infecção por *Wolbachia* variam em função da temperatura (T). A Tabela 1 apresenta a lista completa desses parâmetros. Baseado em [1–3], o modelo considera tanto as fases imatura quanto adulta do ciclo de vida do inseto, assim como a IC, $q \in (0, 1]$, e a herança materna, $\xi \in (0, 1]$. Assim, o modelo é descrito por um sistema de equações diferenciais com retardo, dado por:

$$\begin{aligned} \frac{dN_u}{dt} &= r_u(1 - q\nu(t - \tau(t)))b_u(T(t - \tau(t)))N_u(t - \tau(t))S_u(t)\phi(T(t - \tau(t))) \\ &\quad + (1 - \xi\sigma(t))r_w b_w(T(t - \tau(t)))N_w(t - \tau(t))S_w(t)\phi(T(t - \tau(t))) \\ &\quad - d_u(T(t))N_u(t) + \theta(T(t))N_w(t), \\ \frac{dN_w}{dt} &= r_w\xi\sigma(t)b_w(T(t - \tau(t)))N_w(t - \tau(t))S_w(t)\phi(T(t - \tau(t))) \\ &\quad - (\theta(T(t)) + d_w(T(t)))N_w(t), \end{aligned} \quad (1)$$

onde

$$\phi(T(t - \tau(t))) = e^{-q_b(T(t - \tau(t)))(r_u N_u(t - \tau(t)) + r_w N_w(t - \tau(t)))}$$

representa a competição entre mosquitos fêmeas por locais de oviposição, e

$$\nu(t - \tau(t)) = \frac{(1 - r_w)N_w(t - \tau(t))}{\epsilon(1 - r_u)N_u(t - \tau(t)) + (1 - r_w)N_w(t - \tau(t))}.$$

calcula a probabilidade de um macho infectado acasalar com uma fêmea não infectada.

Além disso, S_u e S_w representam, respectivamente, a probabilidade de sobrevivência dos indivíduos não infectados e infectados, enquanto τ corresponde ao tempo de desenvolvimento e σ à probabilidade de sobrevivência da infecção (do ovo à fase adulta). Esses parâmetros dependem do tempo, sendo que a razão $m(T(t))/m(T(t - \tau(t)))$ descreve o impacto da temperatura $T(t)$ sobre o desenvolvimento dos insetos a cada instante t .

Os parâmetros mencionados são descritos pelas seguintes expressões:

$$\begin{aligned} \frac{dS_u(t)}{dt} &= S_u(t) \left[\frac{m(T(t))d_{uJ}(T(t - \tau(t)))}{m(T(t - \tau(t)))} - d_{uJ}(T(t)) \right], \\ \frac{dS_w(t)}{dt} &= S_w(t) \left[\frac{m(T(t))d_{wJ}(T(t - \tau(t)))}{m(T(t - \tau(t)))} - d_{wJ}(T(t)) \right], \\ \frac{d\sigma(t)}{dt} &= \sigma(t) \left[\frac{m(T(t))\theta_J(T(t - \tau(t)))}{m(T(t - \tau(t)))} - \theta_J(T(t)) \right], \\ \frac{d\tau(t)}{dt} &= 1 - \frac{m(T(t))}{m(T(t - \tau(t)))}. \end{aligned}$$

Tabela 1: Parâmetros do modelo, sua descrição e unidades.

Notação	Descrição	Unidade
ξ	herança materna da infecção	-
τ	tempo de desenvolvimento	dia
q	probabilidade de ocorrência de IC	-
q_b	capacidade de suporte da população	indivíduos $^{-1}$
m	taxa de desenvolvimento	dia $^{-1}$
r_u, r_w	razão sexual da população não infectada e infectada	-
b_u, b_w	taxa de nascimento da população não infectada e infectada	dia $^{-1}$
θ, θ_J	taxa de perda de infecção por <i>Wolbachia</i> em adultos e larvas	dia $^{-1}$
d_u, d_w	taxa de mortalidade da população não infectada e infectada	dia $^{-1}$
d_{uJ}, d_{wJ}	taxa de mortalidade da população imatura não infectada e infectada	dia $^{-1}$
ϵ	vantagem na capacidade competitiva de acasalamento	-

Se assumirmos que: (i) $T := T(t) = T(t - \tau(t))$, ou seja, a temperatura é constante; (ii) $\nu := \nu(t - \tau(t))$, isto é, a probabilidade de acasalamento do mosquito infectado é constante; e (iii) $r := r_u = r_w$, ou seja, a razão sexual das populações é igual e constante, então recuperamos o cenário estudado em [2, 3].

3 Resultados

Para analisar a evolução temporal das populações de mosquitos infectados e não infectados em ambientes com variações térmicas, propomos funções matemáticas (ver seção 3.1 em [4]) que descrevem a dependência dos parâmetros entomológicos e da dinâmica da infecção em relação à temperatura, como ilustrado na Figura 1.

3.1 Estratégia de Liberação de Mosquitos

A Figura 2 ilustra a variação temporal da temperatura e a dinâmica da população de mosquitos não infectados sob essas flutuações, mostrando ambas as curvas com oscilações periódicas. A temperatura exibe um período de oscilação de 365 dias, enquanto a periodicidade na população de mosquitos resulta da interação entre diversos fatores que influenciam sua dinâmica. A figura permite identificar períodos favoráveis (F) e desfavoráveis (U) para a população de mosquitos, nos quais ela atinge níveis elevados ou reduzidos, respectivamente. Essas observações motivam a análise do momento ideal do ano para a liberação de mosquitos infectados, a fim de maximizar a prevalência de *Wolbachia*, além de avaliar a eficácia de estratégias, como as introduções únicas ou múltiplas de mosquitos infectados por *Wolbachia*.

Para calcular a eficácia da técnica de liberação de mosquitos infectados por *Wolbachia* para suprimir ou diminuir a população selvagem, definimos

$$E_k = 1 - \frac{I_c}{I_0} \quad \text{com} \quad I_j = \int_{t_i}^{t_f} N_u(t) \, dt,$$

onde I_j , com $j \in \{0, c\}$, representa o número acumulado de mosquitos não infectados observados entre t_i e t_f . Em particular, I_c considera o número de mosquitos não infectados que persistem após a liberação de mosquitos infectados, enquanto I_0 corresponde ao número de mosquitos não infectados em um cenário sem liberação. Assim, E_k quantifica a redução da população selvagem

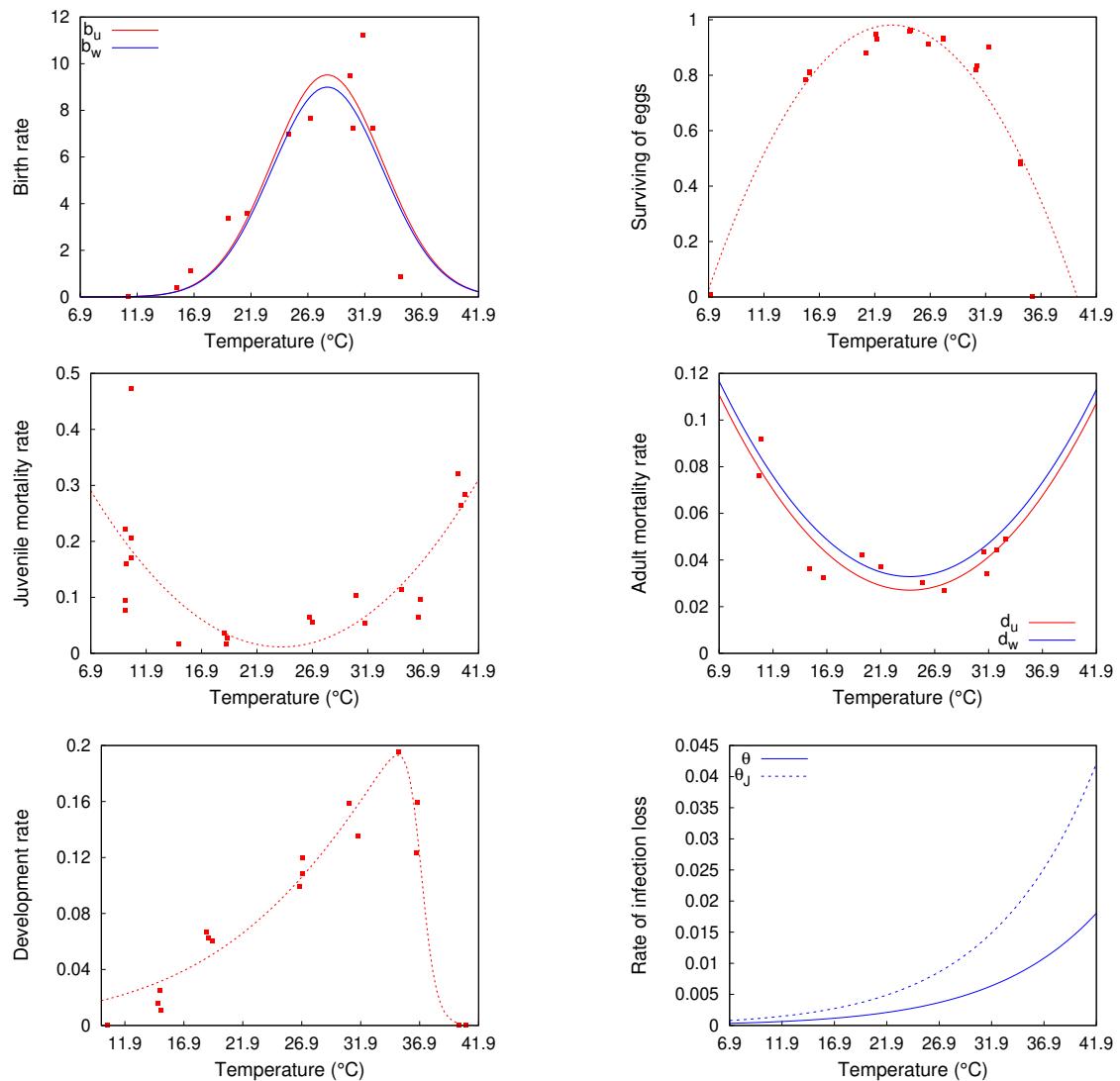


Figura 1: Efeito da temperatura nos parâmetros do modelo. Em vermelho, os mosquitos não infectados, e em azul, os infectados. As linhas tracejadas representam a fase imatura, enquanto as linhas contínuas correspondem à fase adulta. Os dados extraídos da literatura são representados por pontos vermelhos, com as curvas ajustadas aos dados. Fonte: Lopes et al. [4].

devido à introdução de mosquitos invasores (infectados com uma cepa de *Wolbachia*). Os índices k distinguem os diferentes cenários. Além disso, a prevalência da infecção é medida como

$$P = \frac{N_w}{N_w + N_u}.$$

A Figura 3 apresenta, para os quatro cenários, a relação entre a proporção de mosquitos infectados e não infectados no momento da soltura e a eficácia da técnica. Para a estratégia de liberação única e para atingir 50% de eficácia, o número de mosquitos infectados liberados deve ser pelo menos cinco vezes o número de não infectados, caso a liberação ocorra durante o período do

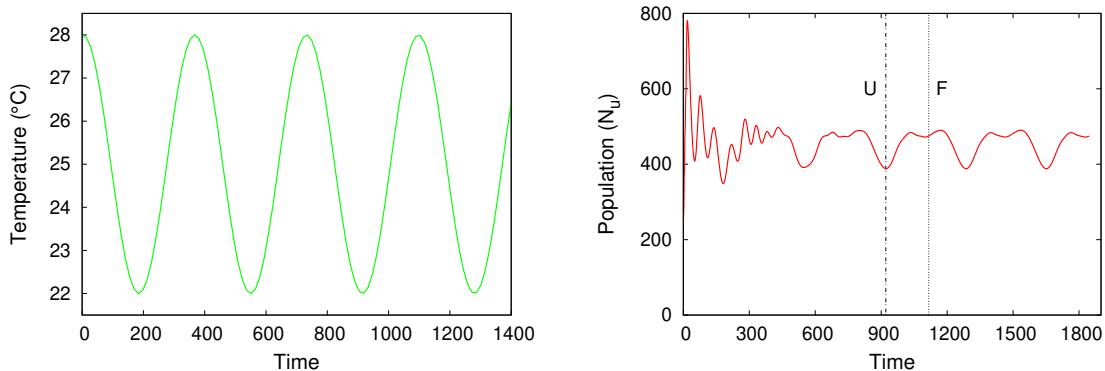


Figura 2: À esquerda, a evolução temporal da temperatura com $25 \pm 3^{\circ}\text{C}$. À direita, a dinâmica da população de mosquitos não infectados sob a influência da temperatura. As duas linhas tracejadas verticais destacam os períodos favoráveis (F) e desfavoráveis (U) para a liberação de mosquitos infectados. Fonte: Lopes et al. [4].

ano em que a população é menor. Por outro lado, se a liberação for realizada durante o período em que a população é maior, o número de mosquitos infectados liberados deve ser pelo menos quatro vezes o número de não infectados.

No caso de quatro liberações, se a liberação ocorrer durante o período desfavorável, o número de mosquitos infectados liberados deve ser quatro vezes o número de não infectados para atingir 50% de eficácia; e, se for feita durante o período favorável, esse número deve ser duas vezes o número de não infectados. Para uma e quatro liberações, observa-se um valor significativo de eficácia quando $N_w/N_u(t_s)$ é menor que um, e a prevalência média de infecção medida nos últimos 30 dias (veja as linhas tracejadas) é praticamente zero. Em ambos os casos, verifica-se um valor assintótico de 60% para a prevalência, alcançado antes da realização das quatro liberações.

Em geral, temperaturas extremas - baixas ou altas - provocam uma redução nas populações de mosquitos, enquanto temperaturas intermediárias favorecem o aumento populacional. Resultados numéricos indicam que temperaturas elevadas afetam a aptidão dos mosquitos infectados mais do que os não infectados. Além disso, o aumento da temperatura também eleva a taxa de perda de infecção (ver seções 3.2.1 e 3.2.2 em [4]).

4 Conclusão

Verificamos que a realização de quatro liberações em intervalos de 7 dias é mais eficaz do que uma única liberação. O momento ideal para implementar a soltura ocorre durante períodos favoráveis, quando a população de mosquitos está elevada. No entanto, é crucial destacar que altas temperaturas podem comprometer a eficácia da técnica, aumentando a proporção de mosquitos não infectados e reduzindo a prevalência da infecção na população a longo prazo.

Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio financeiro da CAPES (código de financiamento 001), do CNPq (nº 302984/2020-8) e da FAPESP (nº 2020/10964-0 e nº 2019/22157-5).

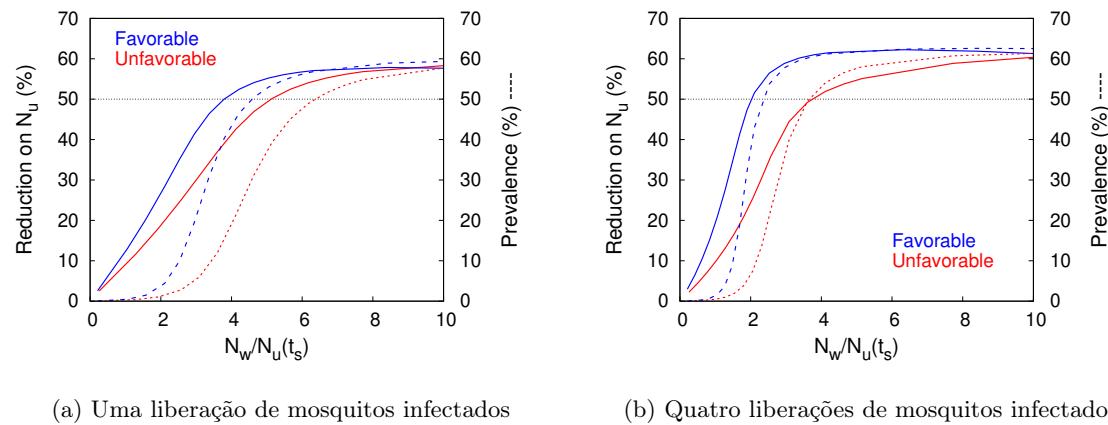


Figura 3: Liberações de mosquitos infectados. As quatro curvas, em cada figura, foram obtidas variando a proporção de populações infectadas em relação às populações selvagens no momento da primeira liberação de mosquitos infectados por *Wolbachia* (t_s). Uma e quatro liberações de mosquitos infectados foram realizadas durante períodos favoráveis e desfavoráveis. As linhas contínuas mostram a redução em N_u , e as linhas tracejadas, a prevalência da infecção. Fonte: Lopes et al. [4].

Referências

- [1] P. Amarasekare e R. M. Coutinho. “Effects of temperature on intraspecific competition in ectotherms”. Em: **The American Naturalist** 3 (2014), pp. E50–E65. DOI: 10.1086/677386.
- [2] A. S. Benedito, C. P. Ferreira e M. Adimy. “Modeling the dynamics of Wolbachia-infected and uninfected *Aedes aegypti* populations by delay differential equations”. Em: **Mathematical Modelling of Natural Phenomena** 15.76 (2020). DOI: 10.1051/mmnp/2020041.
- [3] C. P. Ferreira. “*Aedes aegypti* and Wolbachia interaction: population persistence in an environment changing”. Em: **Theoretical Ecology** 13 (2019), pp. 137–148. DOI: 10.1007/s12080-019-00435-9.
- [4] L. E. S. Lopes, C. P. Ferreira e S. M. Oliva. “Exploring the impact of temperature on the efficacy of replacing a wild *Aedes aegypti* population by a Wolbachia-carrying one”. Em: **Applied Mathematical Modelling** 123 (2023), pp. 392–405. DOI: 10.1016/j.apm.2023.07.007.
- [5] G. R. Santos, B. Durovni, V. Saraceni, T. I. S. Riback, S. B. Pinto, K. L. Anders, L. A. Moreira e H. Salje. “Estimating the effect of the wMel release programme on the incidence of dengue and chikungunya in Rio de Janeiro, Brazil: a spatiotemporal modelling study”. Em: **The Lancet Infectious Diseases** 11 (2022), pp. 1587–1595. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00436-4.