

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA
FILHO”

Instituto de Biociências de Botucatu

Curso de Física Médica

Silas Poloni Lyra

Modelando as mudanças comportamentais do
mosquito *Anopheles*

Botucatu

2016

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA
FILHO”

Instituto de Biociências de Botucatu

Silas Poloni Lyra

Modelando as mudanças comportamentais do mosquito *Anopheles*

Trabalho de Conclusão de Curso

Monografia apresentada ao Instituto de
Biociências da Universidade Estadual Pau-
lista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus
de Botucatu, para obtenção do título de
Bacharel em Física Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Pio Fer-
reira

Botucatu

2016

Agradecimentos

Gostaria de agradecer imensamente a minha mãe, Sarah Poloni, que sempre me guiou e aconselhou. Ela foi e continua sendo um exemplo de figura materna e também paterna. Corajosa e dedicada, enfrentou e superou dificuldades que sempre pareciam maiores do que ela, que tem pouco menos que um metro e sessenta, para garantir que eu e minha irmã tivéssemos acesso a tudo que precisávamos.

Também quero agradecer a minha orientadora, Cláudia Pio Ferreira, que sempre esteve presente na minha formação, preocupada não só com o desenvolvimento do projeto, mas também com meu desempenho acadêmico e intelectual. Dos meus quatro anos de graduação, três e meio foram trabalhando com ela e me sinto contemplado por isso. Vejo nela não só uma mulher inteligente, dedicada e ótima orientadora, mas também uma amiga com a qual espero trabalhar novamente no futuro.

Aproveito para agradecer à Fernanda do Nascimento Moura, que esteve ao meu lado durante todo o curso, minha companheira de estudos e de vida. Ela me motivou a tentar ser cada vez melhor, me corrigiu quando necessário, me ensinou a ter calma em momentos complicados e continua me ensinando cada vez mais. Ela me garante a certeza de que no fim de cada dia difícil, tudo acabará bem.

Agradeço o Professor Doutor Eduardo Massad do Instituto Oscar Freire da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que me propôs o problema que será aqui discutido, com o qual venho trabalhando desde o segundo ano. Também agradeço ao Professor Doutor Bedr'Eddine Ainseba do Instituto de Matemática de Bordeaux na Universidade de Bordeaux, que me orientou durante dois meses e construiu uma enorme parte do modelo que aqui será descrito. Além disso, Bedr'Eddine teve paciência em aturar meu francês ralo e me ajudou muito durante minha estadia em Bordeaux.

Aos professores da graduação, em especial, agradeço o Professor Doutor Paulo Fernando de Arruda Mancera, por ter me ensinado muito sobre ensinar, admiro sua didática e postura dentro da sala de aula. Agradeço também o Professor Doutor Ney Lemke, por proporcionar junto ao conhecimento de Física Intermediária um pouco da História da Física, área por nós do curso de Física Médica tão pouco explorada, mas tão necessária para criar em nós um sentimento de reconhecimento. Gostaria de agradecer também o Professor Doutor Roberto Morato Fernandes e o Professor Doutor Joel Mesa Hormaza, por todo apoio e esclarecimento em diversas questões acadêmicas.

Gostaria de agradecer aos meus amigos Bruno Andrini, Ricardo Bruder, Daniel Litvac, Livia Mengue, Gabriel Arruda, Lucas Romero e Rebeca Gonçalves que estiveram ao meu lado, aliviando as dificuldades do curso.

Agradeço também aos funcionários da biblioteca, por toda calma e gentileza que tiveram comigo durante minha graduação.

Este trabalho foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

“Study hard what interests you
the most in the most
undisciplined, irreverent and
original manner possible.”

Richard Feynman

Resumo

A malária é uma doença infecciosa transmitida pela picada de mosquitos *Anopheles*. A África é severamente afetada por essa doença e, então, a Organização Mundial da Saúde iniciou a instalação de redes impregnadas com inseticidas, ferramenta que causa a morte do vetor ou impede que este pique e se alimente de sangue humano. Entretanto, os mosquitos começaram a se adaptar a tais ferramentas de proteção, o que vem reduzindo a eficiência no combate à malária e criando novos desafios contra essa doença. Para entender o processo adaptativo do mosquito é proposto neste trabalho matemático um modelo baseado em equações diferenciais parciais com estrutura etária. O horário, o tempo e a idade dos mosquitos, são as variáveis independentes neste modelo, enquanto a densidade de mosquitos é a variável dependente. São construídas diferentes funções para representar a relação entre o horário preferencial de picada do indivíduo progenitor e sua prole, ainda são construídas outras funções para representar a mortalidade e fertilidade com respeito as horas do dia. Os resultados mostram que o modelo é promissor para o estudo desse fenômeno e tem potencial para ser aplicado a outros organismos, como, por exemplo, outros insetos e bactérias.

Palavras Chave: Adaptação, Malária, Modelos Matemáticos, Equação Diferencial Parcial.

Abstract

Malaria is an infectious disease transmitted by *Anopheles* mosquitoes. Africa is harshly affected by this disease, thus, World Health Organization started to install insecticide treated nets, a tool that serves for killing mosquitoes or preventing them from biting and feeding on human blood. However, mosquitoes started to adapt to these tools, and, with that, malaria is regaining strength, and new challenges to suppress this disease are rising. To understand the adaptive process of *Anopheles* mosquitoes, a mathematical model based on partial differential equations with age structure is proposed. The hours of the day, time and age of mosquitoes will be the independent variables of mosquitoes' density function. Different functions are built in order to mimic the relation between parent and offspring preferential biting hours. Functions to represent mortality and fertility with respect to the hours of the day are also built. The results show that the model is promising to the study of adaptive phenomena and can potentially be applied to other organisms, such as bacteria and other insects.

Keywords: Adaptation, Malaria, Mathematical Models, Partial Differential Equations.

Lista de Figuras

1	Taxa de mortalidade natural em função da idade para $\mu_0 = 0,5 \text{ dia}^{-1}$ e $\delta_a = 0,05 \text{ dia}^{-1}$	10
2	Função controle <i>versus</i> tempo para $\tau = 7$ dias.	11
3	$m(x)$ <i>versus</i> x com $m_0 = 10[1/\text{dia}]$, $\lambda_x = 100[1/u_h^2]$ e $x_m = 0,5u_h$	12
4	Comportamento de $A(a)$ <i>versus</i> a com $a_m = 10[\text{dia}]$, $\lambda_a = 0,02[1/\text{dia}^2]$. . .	13
5	Comportamento de $X(t, x)$ <i>versus</i> x com $b = 0,25[1/\text{dia}^2]$ e $c = 0,5[\text{dia}]$ para tempos diferentes	14
6	Funções <i>kernel</i> não normalizadas nos casos em que $\gamma = 6$ e $\gamma = 25$. Para $\gamma = 25$ é possível notar gaussianas mais estreitas, enquanto para $\gamma = 6$ as gaussianas são mais largas e as regiões de sobreposição se somam.	16
7	Função <i>kernel</i> não normalizada com $\delta = 0,2$	17
8	A invariância do volume em relação as funções kernel $K(u)$, $K(u - \delta)$ e $K(u \pm \delta)$ quando não há variação da fertilidade nem da mortalidade em relação ao horário de picada.	21
9	A distribuição da população de mosquitos durante as horas do dia obtida ao usar $K(u)$ após 0, 15, 30 e 45 gerações.	22
10	A distribuição da população de mosquitos durante as horas do dia obtida ao usar $K(u - \delta)$	23
11	A distribuição da população de mosquitos durante as horas do dia obtida ao usar $K(u \pm \delta)$	24
12	Os volumes obtidos com diferentes funções kernel. Acima está $K(u \pm \delta)$ e abaixo $K(u)$ e $K(u - \delta)$	25
13	A profundidade $\zeta(t)$ para as diferentes funções kernel.	26

Conteúdo

1	Introdução	8
2	Métodos	9
2.1	Funções	10
2.2	<i>Kernel</i>	14
2.3	Plasticidade	16
2.4	Esquema numérico	18
2.5	Medidas gerais	19
3	Resultados	21
3.1	O <i>kernel</i> $K(u)$	22
3.2	O <i>kernel</i> $K(u - \delta)$	22
3.3	O <i>kernel</i> $K(u \pm \delta)$	23
3.4	Algumas comparações entre as funções <i>kernel</i>	24
4	Conclusões	27

1 Introdução

A malária é uma doença infecciosa transmitida por meio da picada de mosquitos do gênero *Anopheles* e causada pelo *Plasmodium*. Estima-se que cerca de 90% dos casos de malária ocorrem no continente africano, ocasionando também um grande número de mortes causadas por esta doença [1].

A Organização Mundial da Saúde (OMS), para combater a doença na África, iniciou, há cerca de duas décadas, a implementação de redes impregnadas com inseticidas e também de inseticidas residuais [2]. Tais medidas mostraram bons resultados, entretanto, levaram as espécies locais de *Anopheles* a se adaptarem de diversas maneiras, tais como a aquisição de resistência aos inseticidas [3, 4], alterações na composição populacional [2], e também mudanças no horário preferencial de picada, buscando horários nos quais a população humana está exposta e fora da proteção garantida pelas redes [5, 6, 7].

Tais adaptações podem reduzir o sucesso dos inseticidas e mosquiteiros, levando assim ao aparecimento de novos desafios no combate a malária [8].

O objetivo deste trabalho é construir um modelo matemático, baseado em equações diferenciais parciais, para entender o processo adaptativo do mosquito *Anopheles* em relação ao seu horário de picada.

2 Métodos

O modelo matemático foi construído com base em outros modelos com estrutura etária [9, 10]. O sistema desenvolvido supõe que a densidade de mosquitos $p(a, t, x)$ varia de acordo com a idade a , o horário de picada x e o tempo t , assim como representado na equação (1),

$$\left\{ \begin{array}{ll} Dp(a, t, x) &= -f(a, t, x)p(a, t, x) + \sigma \Delta_x p(a, t, x), & (a, t, x) \in Q_{a^\dagger} \\ p(a, t, x) &= p(a, t, x + L), & (a, t, x) \in Q_{a^\dagger} \\ \partial_x p(a, t, x) &= -\partial_x p(a, t, x + L), & (a, t, x) \in Q_{a^\dagger}, \\ p(0, t, x) &= \int_0^{a^\dagger} \int_0^L \beta(a, t, s) K(x, s) p(a, t, s) ds da, & (t, x) \in (0, T) \times (0, L), \\ p(a, 0, x) &= p_0(a, x), & (a, x) \in (0, a^\dagger) \times (0, L) \end{array} \right. \quad (1)$$

na qual o operador D representa a variação da população em relação ao tempo e idade, podendo ser representado como

$$Dp(a, t, x) = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{p(a + \epsilon, t + \epsilon, x) - p(a, t, x)}{\epsilon}.$$

A função $f(a, t, x)$ é a taxa de mortalidade total, dada por:

$$f(a, t, x) = \mu(a) + \nu(t)m(x),$$

em que $\mu(a)$ é a taxa de mortalidade natural, $m(x)$ é a taxa de mortalidade devido ao uso de mosquiteiros e $\nu(t)$ é a função controle, indicando a parcela da população que utiliza as redes impregnadas com inseticidas. Ainda sobre a equação (1), $\beta(a, t, x)$ representa a fertilidade de acordo com a idade, o tempo e o horário de picada e $K(x, s)$ é a função *kernel*, que representa a probabilidade de um mosquito que pica no horário s ter uma prole que pica no horário x . O domínio $Q_{a^\dagger}$ é dado por $(0, a^\dagger) \times (0, T) \times (0, L)$, em que $a^\dagger$ é a idade máxima que um mosquito pode atingir (geralmente, 30 dias); T o tempo máximo, definido como um número inteiro de gerações de mosquitos e L é o fim da última hora do dia e indica a periodicidade que o problema tem em relação à x , levando à condição periódica $p(a, t, x) = p(a, t, x + L)$ e, também, $\partial_x p(a, t, x) = -\partial_x p(a, t, x + L)$. Temos que $p_0(a, x)$ descreve como os indivíduos estão distribuídos em $t = 0$.

2.1 Funções

Nesta subseção as funções utilizadas serão descritas. Algumas foram modeladas de acordo com dados presentes na literatura e outras desenvolvidas a partir de bases teóricas.

A função de mortalidade natural, $\mu(a)$, foi construída observando a probabilidade de sobrevivência presente em [11], que mostra um comportamento semelhante ao modelo Gompertz para mortalidade [12]. Assim,

$$\mu(a) = \mu_0 \exp(\delta_a a), \quad (2)$$

na qual $\mu_0 \approx 0,5 \text{ dia}^{-1}$ [13]. A constante δ_a assume valores próximos a $0,05$ por dia, pois 67% dos mosquitos *Anopheles* sobrevivem até 20 dias [11]. A Figura 1 exibe o comportamento de $\mu(a)$.

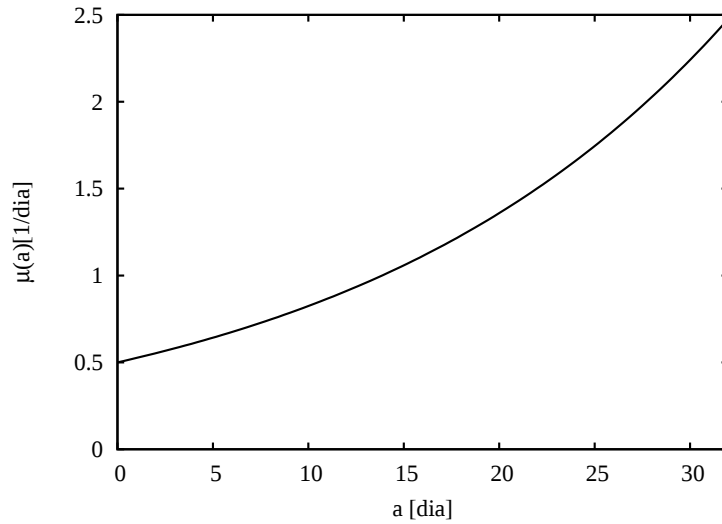


Figura 1: Taxa de mortalidade natural em função da idade para $\mu_0 = 0,5 \text{ dia}^{-1}$ e $\delta_a = 0,05 \text{ dia}^{-1}$.

Para construir a função controle, $\nu(t)$, considerou-se que o uso de redes impregnadas com inseticidas aumentou com o tempo até atingir um limite superior, dado quando a distribuição de mosquiteiros já foi efetuada para toda a população humana. Dessa forma, $\nu(t)$ foi modelada por

$$\nu(t) = \frac{t}{t + \tau}, \quad (3)$$

na qual τ indica quão rápido $\nu(t)$ satura. A Figura 2 ilustra o comportamento da função controle.

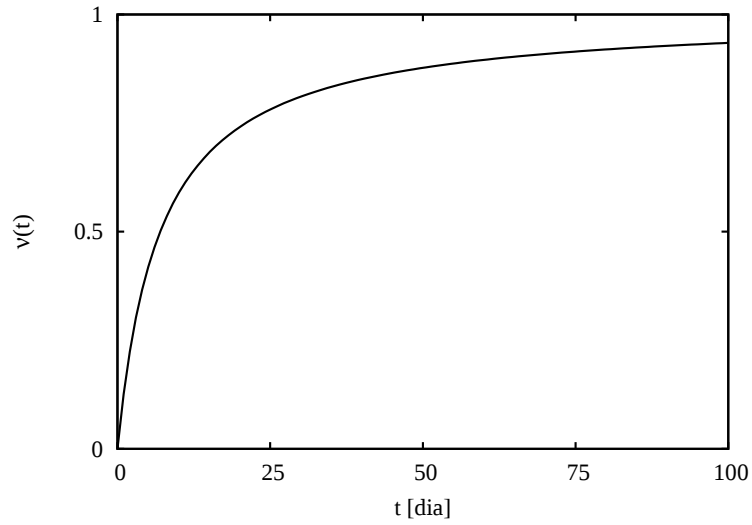


Figura 2: Função controle *versus* tempo para $\tau = 7$ dias.

A mortalidade devido ao uso de redes, dada por $m(x)$, é representada como a gaussiana na equação (4), na qual m_0 é a taxa de mortalidade referente ao horário x_m :

$$m(x) = m_0 \exp(-\lambda_x(x - x_m)^2). \quad (4)$$

As redes impregnadas com inseticidas são utilizadas só enquanto a população humana dorme [2, 4], logo, existe uma faixa de horário da noite, próxima à x_m , na qual a mortalidade é elevada em relação as outras horas do dia, como exibido na Figura 3. A largura dessa faixa de horário é controlada pelo parâmetro λ_x .

Para representar as horas do dia foi escolhido o intervalo $[0 : 1]$, sendo nesta escala $1[u_h] = 24$ horas, em que $[u_h]$ é a unidade de x . Essa mudança também facilita a redimensionalização do domínio $Q^\dagger$ para resolução numérica da equação (1).

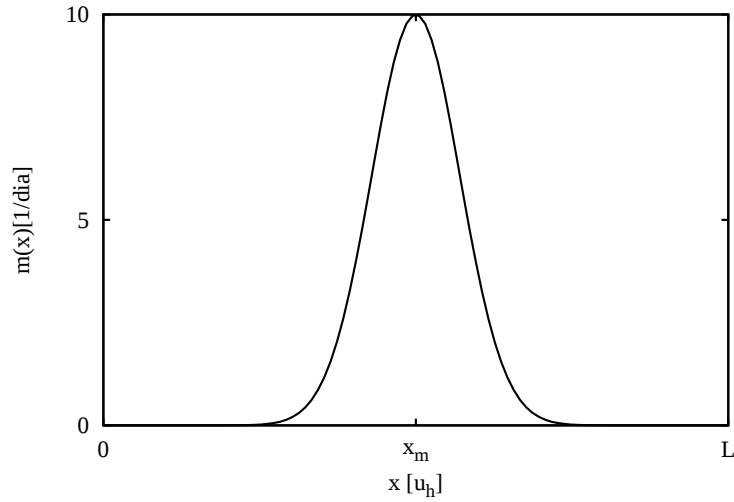


Figura 3: $m(x)$ versus x com $m_0 = 10[1/\text{dia}]$, $\lambda_x = 100[1/u_h^2]$ e $x_m = 0,5u_h$.

A fertilidade $\beta(a, t, x)$ é representada como na equação (5), na qual $A(a)$ é a componente da fertilidade que depende da idade e $X(t, x)$ é a componente que relaciona a fertilidade à disponibilidade de alimento no ambiente no tempo t e horário x . Então,

$$\beta(a, t, x) = \beta_0 A(a) X(t, x). \quad (5)$$

A função $A(a)$ tem comportamento bastante semelhante para a maioria dos seres vivos, sendo comum a existência de uma faixa de idade na qual os indivíduos têm mais sucesso reprodutivo [14]. Portanto, a função gaussiana na equação (6) foi escolhida para modelar $A(a)$, na qual a_m é a idade mais fértil e está em torno de 10 dias [11] e o parâmetro λ_a controla a largura de $A(a)$, ou seja,

$$A(a) = \exp(-\lambda_a(a - a_m)^2). \quad (6)$$

Para ilustrar o comportamento da fertilidade em relação à idade temos o gráfico apresentado na Figura 4.

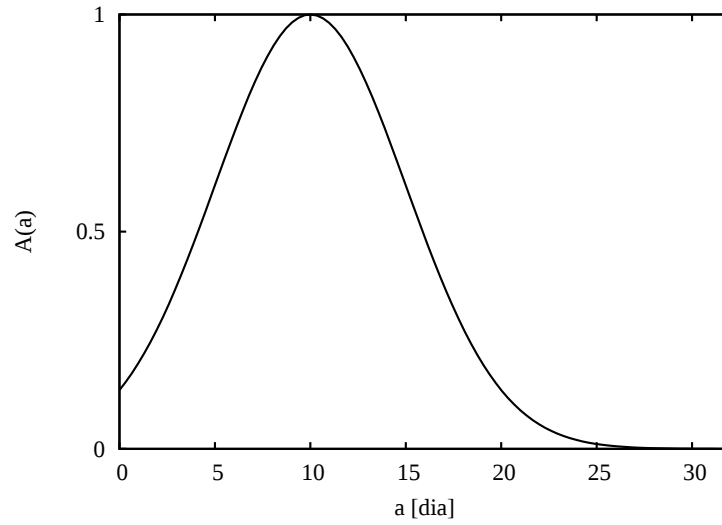


Figura 4: Comportamento de $A(a)$ versus a com $a_m = 10[\text{dia}]$, $\lambda_a = 0,02[1/\text{dia}^2]$.

A componente $X(t, x)$ é dada na equação (7) e deve ser explicada detalhadamente.

$$X(t, x) = \exp(-b\lambda_x(x - x_m)^2) - c\nu(t)m(x) \quad (7)$$

À medida que a população humana adere ao uso de mosquiteiros, $\nu(t)$ cresce e o acesso ao sangue humano se torna mais difícil para os mosquitos. Sem acesso ao sangue humano, os mosquitos não se alimentam de maneira adequada e, portanto, há uma diminuição em sua capacidade reprodutiva, representada pelo termo $c\nu(t)m(x)$, no qual $0 < c < 1$ é uma constante com dimensão temporal que indica o quão reduzida a fertilidade é devido ao uso de mosquiteiros. A constante $0 < b < 1$ indica que a faixa de horários com disponibilidade de alimento é maior que a faixa de horários com alto uso de mosquiteiros. Na Figura 5 temos a representação da distribuição da fertilidade durante a noite.

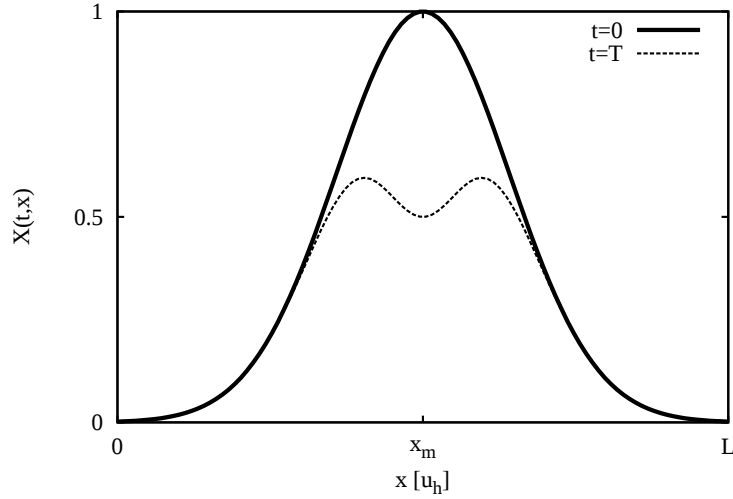


Figura 5: Comportamento de $X(t, x)$ *versus* x com $b = 0,25[1/\text{dia}^2]$ e $c = 0,5[\text{dia}]$ para tempos diferentes

Os valores de β_0 apresentam variações de local para local e estação para estação [11], entretanto não há dados de como a fertilidade foi impactada pelo uso de mosquiteiros. Adotamos o valor $\beta_0 = 25[\text{dia}^{-1}u_h^{-1}]$ para simulações numéricas.

2.2 Kernel

A função $K(x, s)$ representa a probabilidade de um mosquito que pica no horário s ter um filho que pica no horário x . Por exemplo, não havendo relação entre os horários da mãe e filho, tem-se que

$$K(x, s) = \frac{1}{L^2}, \quad (8)$$

Isto é, $K(x, s)$ é uma distribuição de probabilidade uniforme. Entretanto, se os horários de picada dos filhos e mães são sempre idênticos, a função *kernel* é dada por

$$K(x, s) = \begin{cases} K^* & x = s \\ 0 & x \neq s \end{cases} \quad (9)$$

Em que K^* é a constante de normalização e tem dimensão u_h^{-2} .

Quando há semelhança entre gerações, mas os horários x e s não são necessariamente idênticos, então a função *kernel* deve assumir um comportamento intermediário aos propostos nas equações (8) e (9).

Tém-se, então, duas propriedades importantes da função $K(x, s)$. A primeira é que o valor máximo que a função *kernel* assume é dado em $K(x, x)$, e a segunda é que $K(x, s)$ depende da semelhança entre progenitores e prole, de forma que quanto maior a semelhança, mais rápido a função *kernel* varia de $K(x, x)$ até zero.

Há ainda uma terceira propriedade devido a periodicidade do problema em x e s . Para ilustrar isso, considere um indivíduo mãe que pica em $s = 0$, seu filho deverá picar em um intervalo, por exemplo, $[-l, l]$, com $l < L$. O intervalo de interesse, $[0, L]$, certamente não contém valores negativos, mas se torna prático representar $K(-l, 0)$ como $K(L-l, 0)$, pois $-l$ e $L-l$ são horários equivalentes. Assim, $K(x, s)$ apresenta simetria e periodicidade na variável $u = x - s$, desde que a função *kernel* deve ser a mesma próxima às retas $x - s = nL$, com $n = -1, 0, 1$. Então, $K(x, s)$ pode ser modelado por meio de $u = x - s$, $u \in [-L, L]$, e reescrevendo as propriedades:

$$\begin{aligned} K(0) &= \max_{-L \leq u \leq L} K(u), \\ K(u) &= K(u \pm L). \end{aligned}$$

Uma maneira possível de representar $K(u)$ é por meio de uma soma de gaussianas da forma

$$K(u) = K^* \sum_{n=-1}^1 \phi_n(u), \quad (10)$$

na qual

$$\phi_n(u) = \exp \left[-\gamma(u - nL)^2 \right]. \quad (11)$$

Sendo K^* a constante de normalização e γ uma constante que representa a semelhança entre a população progenitora e sua prole. Note que altos valores de γ produzem gaussianas mais estreitas, o que é ilustrado na Figura 6, para diferentes valores de γ .

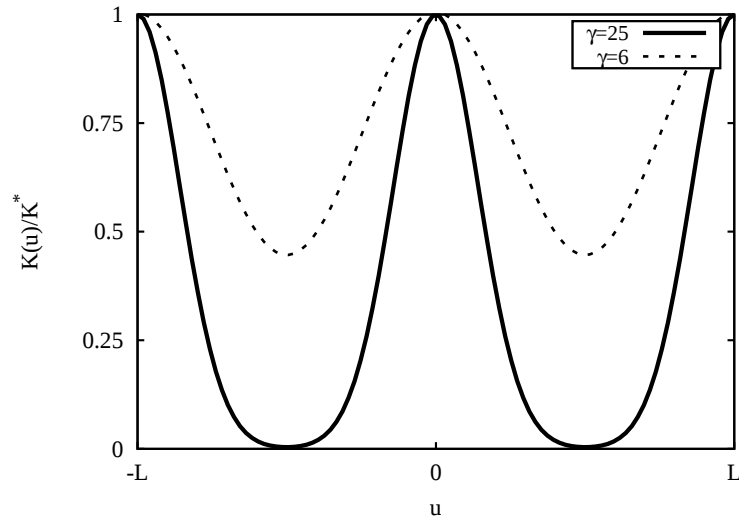


Figura 6: Funções *kernel* não normalizadas nos casos em que $\gamma = 6$ e $\gamma = 25$. Para $\gamma = 25$ é possível notar gaussianas mais estreitas, enquanto para $\gamma = 6$ as gaussianas são mais largas e as regiões de sobreposição se somam.

2.3 Plasticidade

O termo plasticidade possui várias definições no contexto evolutivo, mas, de maneira geral, trata-se plasticidade como a capacidade que uma população ou indivíduo tem de alterar seus fenótipos com o propósito de se adaptar ao ambiente [15, 16].

Um exemplo de plasticidade é o das borboletas *Bicyclus anynana*. Estas borboletas possuem colorações diferentes dependendo das estações do ano. Em estações secas, essa borboleta apresenta uma coloração marrom, a qual permite maior camuflagem em folhas secas e galhos, entretanto, durante estações com alta umidade as borboletas apresentam coloração esverdeada, próxima a cor das folhas. Tais características são determinadas ainda em fase larval e dependem da temperatura ambiente, o que ocasiona no fato de que borboletas marrons, no final das estações secas, tenham proles esverdeadas. Além disso, o tamanho dos olhos também é alterado entre estações secas e úmidas para aumentar a chance de sobrevivência ao ser atacada por predadores [17].

Aqui, a modelagem da plasticidade é realizada em dois pontos diferentes. O primeiro é o termo de difusão na equação (1), indicando uma pequena capacidade do indivíduo alterar seu horário de picada. O segundo é introduzido na função *kernel* como uma constante δ . Ao escrever

$$K(u - \delta) = K^* \sum_{n=-1}^1 \phi_n(u - \delta), \quad (12)$$

o ponto de máximo em $u = 0$ é deslocado para $u = \delta$, como ilustrado na Figura 7. O mesmo ocorre para os pontos de máximo localizados em $u = L$ e $u = -L$. Em termos dos horários de picada, para $\delta > 0$, a região $x > s$ conterà os valores máximos da função *kernel*, e então, a prole picará em horários posteriores aos de seus progenitores. Já com $\delta < 0$, tem-se o contrário, isto é, mosquitos filhos picam em horários anteriores aos de suas mães.

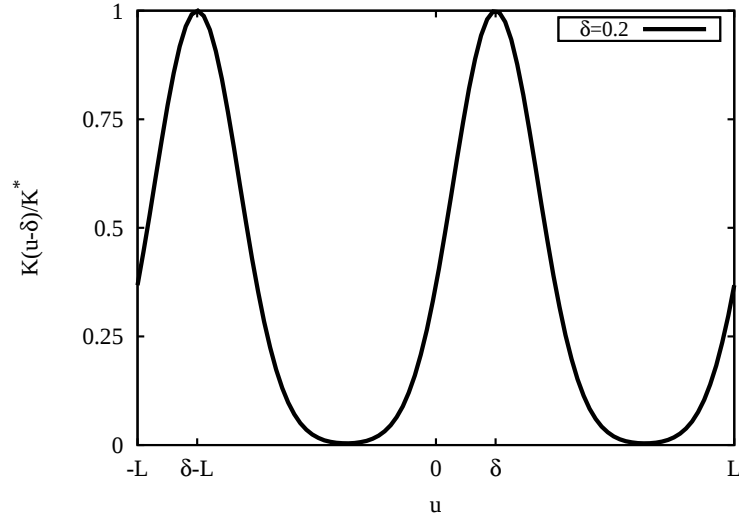


Figura 7: Função *kernel* não normalizada com $\delta = 0,2$

Pode-se ainda construir um *kernel* que tenha seus valores de máximo tanto na região $x < s$ quanto na região $x > s$, entretanto com intensidades diferentes, como dado pela equação (13):

$$\frac{K(u \pm \delta)}{K^*} = a \sum_{n=-1}^1 \phi_n(u - \delta) + (1 - a) \sum_{n=-1}^1 \phi_n(u + \delta). \quad (13)$$

As intensidades de ambas as regiões são controladas por a , que deve ser um valor entre zero e um, neste caso δ é tomado como positivo, sem perda de generalização.

São estudadas neste trabalho $K(u)$, $K(u - \delta)$ e $K(u \pm \delta)$, com $\gamma = 25$ para todas as funções, $\delta = 0,05$ para as quais δ se aplica, e $a = 0,5$ para $K(u \pm \delta)$.

2.4 Esquema numérico

Foi utilizado o método das diferenças finitas implícito para resolver o sistema apresentado na equação (1) [18, 19]. Considerando $p_j^{i,n} = p(ih, nh, jh)$, com $h = \Delta a = \Delta t = \Delta x$, em que

$$0 \leq nh \leq N_t h = T, \quad 0 \leq ih \leq N_a h = a^\dagger, \quad 0 \leq jh \leq N_x h = L.$$

Tomando $f_j^{i,n} = f(ih, nh, jh)$ e usando a mesma técnica para as demais funções, escrevemos:

$$\frac{p_j^{i+1,n+1} - p_j^{i,n}}{h} - \sigma \frac{p_{j+1}^{i+1,n+1} - 2p_j^{i+1,n+1} + p_{j-1}^{i+1,n+1}}{h^2} = -f_j^{i+1,n+1} p_j^{i+1,n+1}. \quad (14)$$

Fazendo $\alpha = \sigma/h$ e $T_j^{i+1,n+1} = 1 + 2\alpha + h(\mu^{i+1} + \nu^{n+1}m_j)$, (14) é reescrita como

$$-\alpha p_{j-1}^{i+1,n+1} + T_j^{i+1,n+1} p_j^{i+1,n+1} - \alpha p_{j+1}^{i+1,n+1} = p_j^{i,n}. \quad (15)$$

A expressão 15 pode ser escrita como $\mathbf{A}\mathbf{p}(i+1, n+1) = \mathbf{p}(i, n)$, no qual $\mathbf{p}(i, n) = (p_0^{i,n}, p_1^{i,n}, p_2^{i,n}, \dots, p_{N_x}^{i,n})^T$ e

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} T_0^{i+1,n+1} & -\alpha & 0 & \dots & & 0 \\ -\alpha & T_1^{i+1,n+1} & -\alpha & 0 & \dots & 0 \\ 0 & -\alpha & T_2^{i+1,n+1} & -\alpha & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & & \ddots & \ddots & \ddots & & \vdots \\ & & & & -\alpha & T_{N_x-1}^{i+1,n+1} & -\alpha \\ 0 & & & & & -\alpha & T_{N_x}^{i+1,n+1} \end{pmatrix}. \quad (16)$$

As condições $p(a, t, x) = p(a, t, x + L)$ e $\partial_x p(a, t, x) = -\partial_x p(a, t, x + L)$ permitem escrever

$$p_{-1}^{i,n} = p_{N_x-1}^{i,n}, \quad p_{N_x+1}^{i,n} = p_1^{i,n}.$$

A matriz $\mathbf{A}$ pode ser então reescrita como:

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} T_0^{i+1,n+1} & -\alpha & 0 & \cdots & -\alpha & 0 \\ -\alpha & T_1^{i+1,n+1} & -\alpha & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & -\alpha & T_2^{i+1,n+1} & -\alpha & 0 & \cdots \\ \vdots & & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ & & & & -\alpha & T_{N_x-1}^{i+1,n+1} \\ 0 & -\alpha & & & -\alpha & T_{N_x}^{i+1,n+1} \end{pmatrix}. \quad (17)$$

A equação integral para o nascimento de novos indivíduos é resolvida por meio do método dos trapézios e o sistema linear é resolvido por eliminação de Gauss com pivoteamento [20]. O método numérico é dado por (18):

$$\begin{cases} \mathbf{p}(i, n) = \mathbf{A}\mathbf{p}(i+1, n+1), & (i, n) \in (0, N_a - 1) \times (0, N_t - 1), \\ p_j^{0,n} = h^2 \sum_{jj=0}^{N_x} \sum_{i=0}^{N_a} \beta_{jj}^{i,n} K_{j,jj} p_{jj}^{i,n}, & (j, n) \in (0, N_x) \times (0, N_t), \\ p_j^{i,0} = p_0(ih, 0, jh) & (i, j) \in (0, N_a) \times (0, N_x) \end{cases} \quad (18)$$

na qual o domínio $Q_{a^\dagger} = (0, a^\dagger) \times (0, T) \times (0, L)$ é escrito como $\overline{Q}_{a^\dagger} = (0; 0, 099) \times (0; 4, 999) \times (0; 0, 999)$ com as devidas alterações de escala nos parâmetros de cada função e $h = 0,003$ para as simulações numéricas.

2.5 Medidas gerais

Ao obter as soluções numéricas, efetua-se o cálculo do volume total $V(t)$ abaixo da distribuição $p(a, t, x)$, o que representa o número total de indivíduos no tempo t , sendo,

$$V(t) = \int_0^L \int_0^{a^\dagger} p(a, t, x) \, da \, dx. \quad (19)$$

Além disso, faz-se a análise da profundidade do vale formado no horário de maior uso de mosquiteiros $x = x_m$. Para isso, define-se x^* como o horário no qual há maior concentração de mosquitos de idade $a^\dagger$ no tempo t , isto é,

$$p(a^\dagger, t, x^*) > p(a^\dagger, t, x), \quad \forall x \neq x^*,$$

e, então, mede-se a profundidade $\zeta(t)$ do vale, definida por

$$\zeta(t) = \frac{p(a^\dagger, t, x^*) - p(a^\dagger, t, x_m)}{V(t)}. \quad (20)$$

3 Resultados

As diferentes funções *kernel* não podem alterar diretamente a dinâmica temporal do modelo, isto é, se a mortalidade e fertilidade não dependerem de x , então não deverá haver diferença na população total, $V(t)$, obtida com diferentes *kernel*. Isso é observado na Figura 8, na qual o volume $V(t)$ obtido é o mesmo utilizando qualquer kernel, sendo $\nu(t) = 0$ e $X(t, x) = 1$.

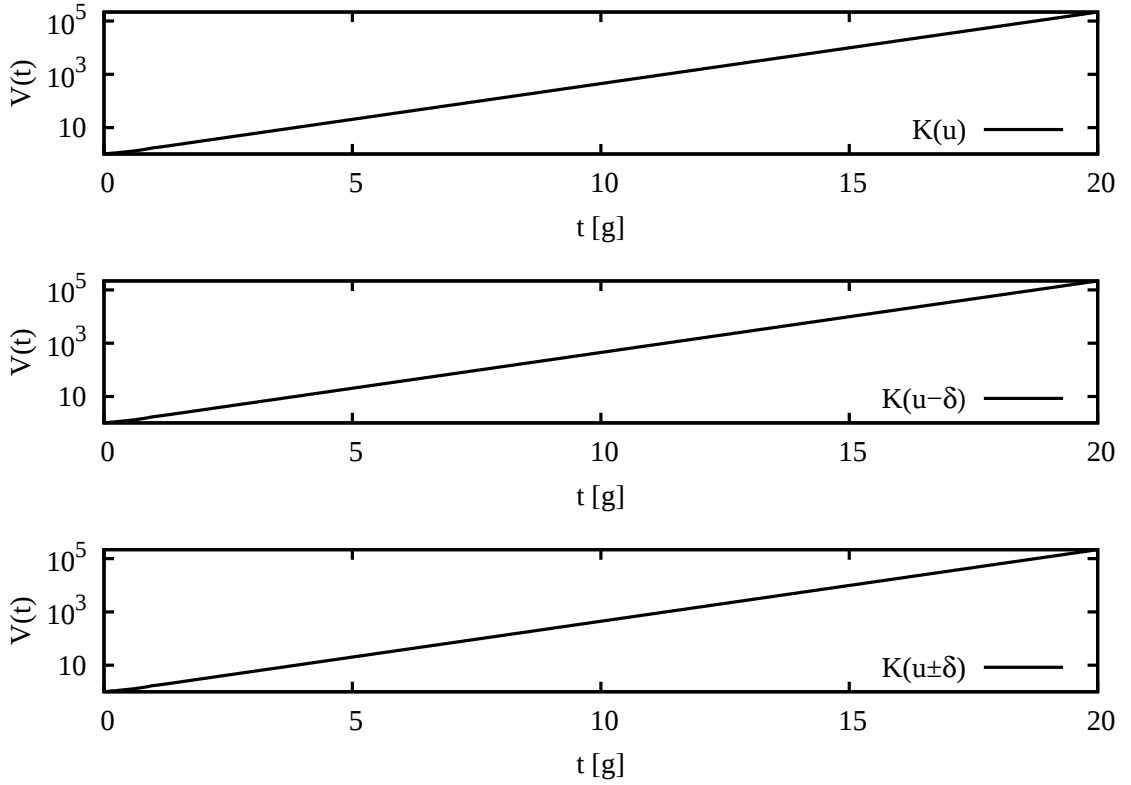


Figura 8: A invariância do volume em relação as funções kernel $K(u)$, $K(u - \delta)$ e $K(u \pm \delta)$ quando não há variação da fertilidade nem da mortalidade em relação ao horário de picada.

Entretanto, com a fertilidade e mortalidade dependentes de x , as funções *kernel* contribuem de maneira indireta para a dinâmica temporal de $V(t)$. Os resultados obtidos neste caso serão discutidos nas próximas subseções.

Para facilitar a visualização dos resultados, ao invés de mostrar as distribuições em a e x para diferentes valores temporais, em que a idade $a = a_m$ é mantida fixa e o tempo t é representado em unidades de geração g . Além disso, as distribuições em x exibidas serão sempre normalizadas, pois apenas o formato dessas distribuições será alvo de discussão, enquanto toda a dinâmica temporal será abordada em termos de $V(t)$ e $\zeta(t)$.

3.1 O *kernel* $K(u)$

Não considerar plasticidade na função *kernel* leva às distribuições apresentadas na Figura 9. É importante notar o aparecimento de um vale em $x_m = 0.5[u_h]$, que tem sua profundidade aumentada conforme o tempo passa e $\nu(t)$ cresce. É possível observar a seleção de indivíduos que picam em horários distantes de x_m , nos quais o uso de mosquiteiros não é elevado. Tal seleção pode ser classificada como disruptiva [21], pois favorece os horários distantes do centro igualmente. Observa-se que os extremos 0 e 1 são pouco ocupados, pois a disponibilidade de alimento é reduzida próxima a esses horários.

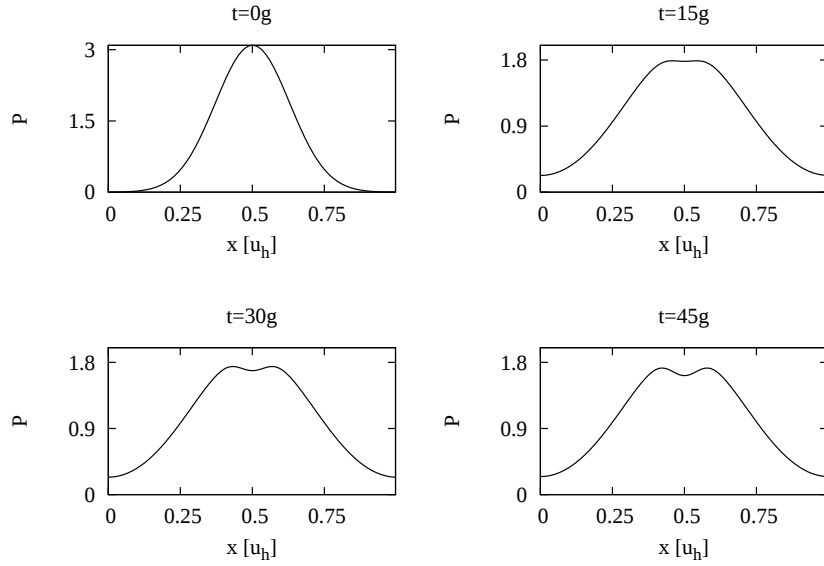


Figura 9: A distribuição da população de mosquitos durante as horas do dia obtida ao usar $K(u)$ após 0, 15, 30 e 45 gerações.

3.2 O *kernel* $K(u - \delta)$

A Figura 10, obtida ao utilizar $K(u - \delta)$, mostra a alteração na distribuição de mosquitos ao longo do tempo. A principal mudança é o deslocamento do pico que inicialmente estava em x_m para horários posteriores, $x > x_m$. Há também um vale em x_m que aumenta com o tempo.

Esse kernel permite que a população escape de horários com alta mortalidade, entretanto, reduz o acesso a faixa de horários com alta fertilidade em $x < x_m$.

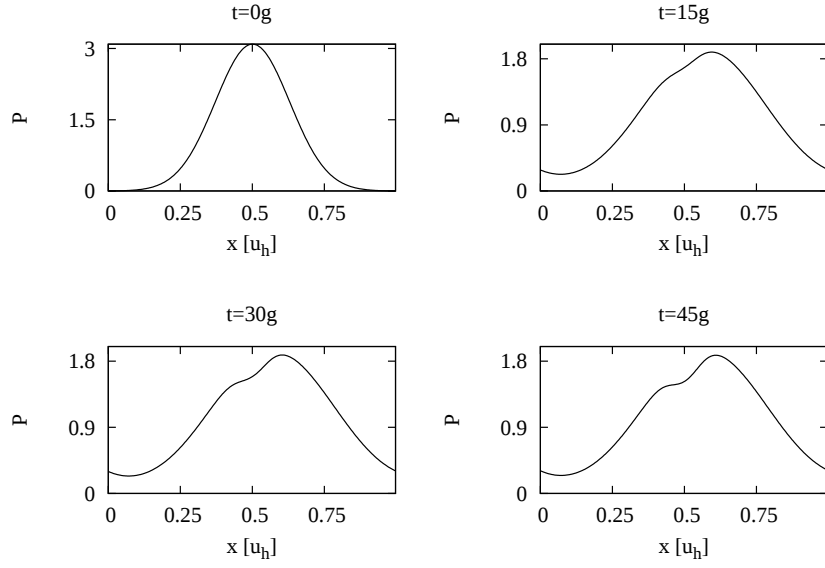


Figura 10: A distribuição da população de mosquitos durante as horas do dia obtida ao usar $K(u - \delta)$.

Ao considerar $\delta < 0$ se obtém resultados equivalentes, mas refletidos em relação à x_m .

3.3 O *kernel* $K(u \pm \delta)$

A função $K(u \pm \delta)$ produz distribuições semelhantes as obtidas com $K(u)$, como ilustrado na Figura 11. Entretanto, o vale em $t = 15g$ é um pouco mais pronunciado, indicando que $K(u \pm \delta)$ de fato direciona a população de próles para horários diferentes de seus antecessores. Além de escapar de horários com alta mortalidade, a população tem seus picos próximos as regiões de máxima fertilidade, exemplificando uma seleção disruptiva com efeitos da plasticidade adicionados.

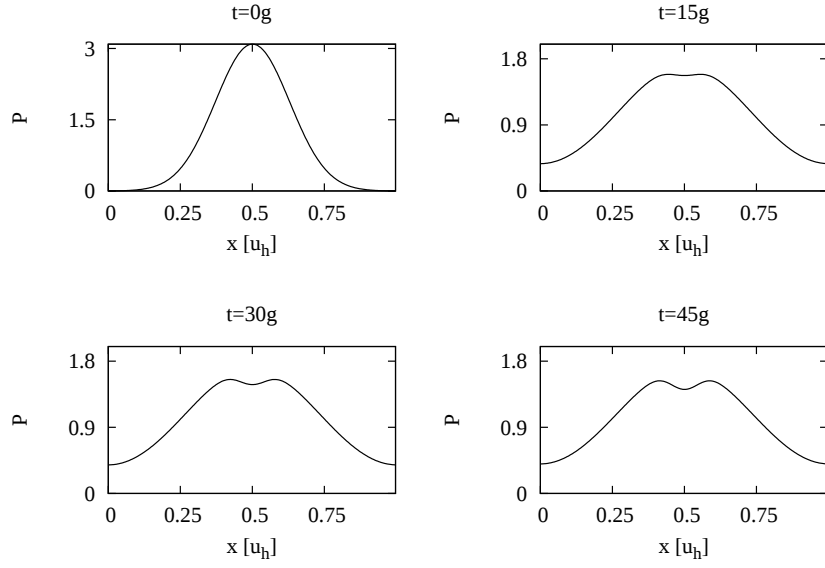


Figura 11: A distribuição da população de mosquitos durante as horas do dia obtida ao usar $K(u \pm \delta)$.

3.4 Algumas comparações entre as funções *kernel*

Ao medir o volume $V(t)$ com diferentes funções *kernel* obtemos os gráficos presentes na figura 12. Nota-se que o volume para $K(u)$ é superior ao obtido com $K(u - \delta)$, isso ocorre pois, apesar de evadir horários com alta mortalidade, $K(u - \delta)$ causa também redução na fertilidade da população, como citado anteriormente. Entretanto, $K(u \pm \delta)$ apresenta o maior volume total, sendo representado na escala logarítmica. O gráfico do volume total fornece um bom indicativo sobre como cada kernel atua sobre a população, embora os valores não sejam muito realistas.

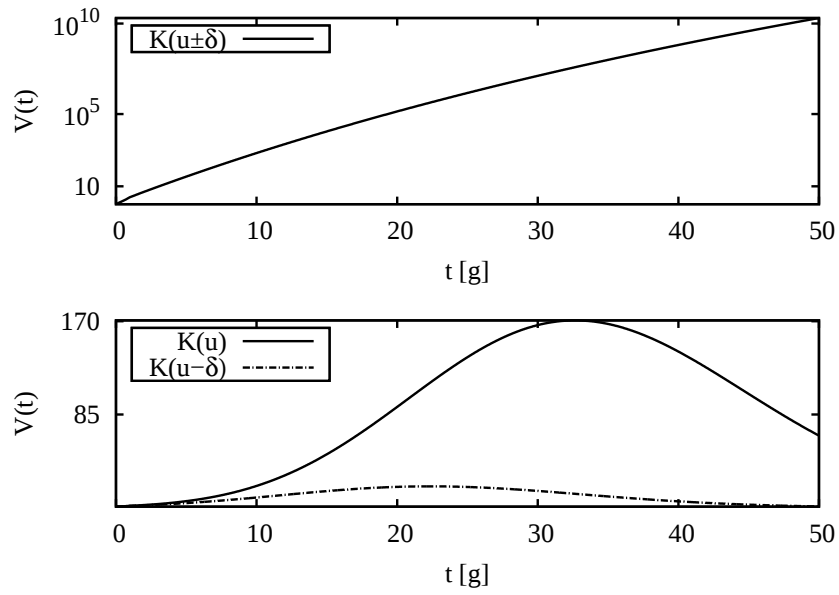


Figura 12: Os volumes obtidos com diferentes funções kernel. Acima está $K(u \pm \delta)$ e abaixo $K(u)$ e $K(u - \delta)$.

Na situação de seleção disruptiva, manter a semelhança entre as gerações parece uma melhor estratégia do que se diferenciar preferencialmente para uma única região de horários. Isso acarreta outra questão: O que ocorreria em uma seleção direcional, onde apenas uma região, por exemplo, $x > x_m$, é favorecida? O modelo sugere que, neste caso, $K(u - \delta)$ se torna a melhor estratégia para adaptar-se ao ambiente.

O volume obtido com o kernel $K(u \pm \delta)$ apresenta valores elevados devido a dois fatores: Primeiro é que não há nenhum termo que represente a capacidade de suporte do ambiente e, segundo decorre de que $K(u \pm \delta)$ não é proporcional a função controle, assim, qualquer porcentagem de mosquiteiros utilizada produz a mesma alteração na população.

Também é possível medir a profundidade $\zeta(t)$. O resultado obtido é apresentado na Figura 13, que mostra o aumento da profundidade para todos os *kernel*. É importante notar que, durante as primeiras gerações, a profundidade quando se utiliza $K(u \pm \delta)$ é maior que a profundidade obtida com $K(u)$, indicando que desde as primeiras gerações a função $K(u \pm \delta)$ colabora com a sobrevivência da população de mosquitos.

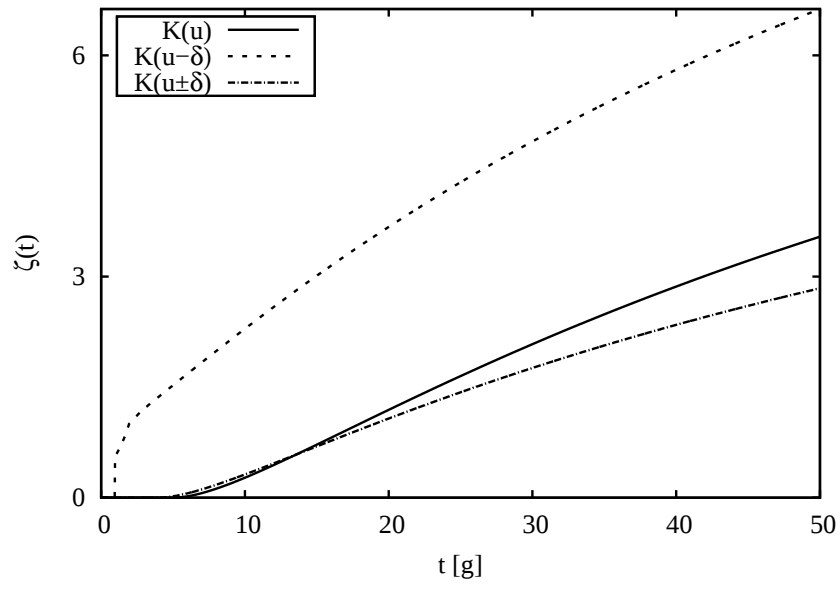


Figura 13: A profundidade $\zeta(t)$ para as diferentes funções kernel.

4 Conclusões

O modelo se mostra bastante promissor no estudo do processo adaptativo dos mosquitos *Anopheles*. Embora as funções precisem passar por reformulações para que se assemelhem mais ao que se observa em campo, o tratamento do problema com algumas funções pouco realistas, $\beta(a, t, x)$ por exemplo, permitiu a obtenção de resultados coerentes com a biologia evolutiva [21] e a dinâmica populacional [9].

A abordagem adotada aqui é capaz de reproduzir seleções direcionais, estabilizadoras e disruptivas, de acordo com a forma das funções $f(a, t, x)$ e $\beta(a, t, x)$. O modelo pode ser usado para outras espécies sob pressão seletiva com respeito a uma característica que apresente distribuição contínua.

Entretanto, nem todas as espécies possuem plasticidade fenotípica e, geralmente, se adaptam alterando diversas características durante um longo período de tempo. Portanto, o modelo proposto é mais adequado a organismos menos complexos como outros insetos, bactérias e até mesmo espécies de *Plasmodium*, causadores da malária que ao longo das últimas décadas vêm adquirindo resistência aos medicamentos até então utilizados [22], gerando a necessidade de desenvolver novos fármacos e ferramentas no combate à malária.

Referências

- [1] KUMAR, Vinay. **Robbins & Cotran Patologia-Bases Patológicas das Doenças**. Elsevier Brasil, 2011.
- [2] HUHO, Bernadette *et al.* Consistently high estimates for the proportion of human exposure to malaria vector populations occurring indoors in rural Africa. **International Journal of Epidemiology**, v. 42, n. 1, p. 235-247, 2013.
- [3] YADOULETON, Anges W. *et al.* Insecticide resistance status in *Anopheles gambiae* in southern Benin. **Malaria Journal**, v. 9, n. 83, p. 10.1186, 2010.
- [4] N'GUESSAN, Raphael *et al.* Reduced efficacy of insecticide-treated nets and indoor residual spraying for malaria control in pyrethroid resistance area, Benin. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 2, p. 199-206, 2007.
- [5] MOIROUX, Nicolas *et al.* Changes in *Anopheles funestus* biting behavior following universal coverage of long-lasting insecticidal nets in Benin. **Journal of Infectious Diseases**, v. 206, n. 10, p. 1622-1629, 2012.
- [6] SOUGOUFARA, Seynabou *et al.* Biting by *Anopheles funestus* in broad daylight after use of long-lasting insecticidal nets: a new challenge to malaria elimination. **Malaria Journal**, v. 13, n. 125, p. 10.1186, 2014.
- [7] GATTON, Michelle L. *et al.* The importance of mosquito behavioural adaptations to malaria control in Africa. **Evolution**, v. 67, n. 4, p. 1218-1230, 2013.
- [8] RUSSELL, Tanya L. *et al.* Successful malaria elimination strategies require interventions that target changing vector behaviours. **Malaria Journal**, v. 12, n. 1, p. 56, 2013.
- [9] MURRAY, James D. **Mathematical biology I: an introduction**, Springer, New York, NY, USA, 2002.
- [10] CHAN, W. L.; ZHU, Guo Bao. On the semigroups of age-size dependent population dynamics with spatial diffusion. **Manuscripta Mathematica**, v. 66, n. 1, p. 161-181, 1990.

- [11] AFRANE, Yaw A. *et al.* Life-table analysis of *Anopheles arabiensis* in western Kenya highlands: effects of land covers on larval and adult survivorship. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 77, n. 4, p. 660-666, 2007.
- [12] FINCH, Caleb E.; PIKE, Malcolm C. Maximum life span predictions from the Gompertz mortality model. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 51, n. 3, p. B183-B194, 1996.
- [13] DAWES, Emma J. *et al.* *Anopheles* mortality is both age-and Plasmodium-density dependent: implications for malaria transmission. **Malaria Journal**, v. 8, n. 1, p. 1, 2009.
- [14] FISHER, Ronald Aylmer. **The genetical theory of natural selection: a complete variorum edition**. Oxford University Press, 1930.
- [15] FUSCO, Giuseppe; MINELLI, Alessandro. Phenotypic plasticity in development and evolution: facts and concepts. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 365, n. 1540, p. 547-556, 2010.
- [16] PRICE, Trevor D.; QVARNSTRÖM, Anna; IRWIN, Darren E. The role of phenotypic plasticity in driving genetic evolution. **Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences**, v. 270, n. 1523, p. 1433-1440, 2003.
- [17] LYYTINEN, Anne *et al.* Does predation maintain eyespot plasticity in *Bicyclus anynana*? **Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences**, v. 271, n. 1536, p. 279-283, 2004.
- [18] SMITH, Gordon D. **Numerical solution of partial differential equations: finite difference methods**. Oxford University Press, 1985.
- [19] LI, Jichun; CHEN, Yi-Tung. **Computational partial differential equations using MATLAB**. Crc Press, 2008.
- [20] FRANCO, Neide Maria Bertoldi. **Cálculo Numérico**. Prentice Hall, 2006.
- [21] RIDLEY, Mark. **Evolução**. Artmed Editora, 2009.

- [22] SHAH, Naman K. *et al.* Antimalarial drug resistance of Plasmodium falciparum in India: changes over time and space. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 11, n. 1, p. 57-64, 2011.