



## Modelagem Matemática da Dinâmica de Infecção do Vírus da Zika Considerando Transmissão Sexual

Luis Pedro Lombardi Junior\*

Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil

### Resumo

Transmitido sexualmente e através de picadas de mosquitos do gênero *Aedes*, o vírus da Zika é um flavivirus associado a diversas complicações no sistema nervoso central, dentre elas os casos de microcefalia em fetos durante a gravidez. Desenvolvemos um modelo matemático de equações diferenciais ordinárias não lineares que descreve a dinâmica de infecção deste vírus considerando as duas formas de transmissão. A análise do modelo estabeleceu a existência de dois pontos de equilíbrio cujas estabilidades locais foram obtidas por meio do método da Matriz da Próxima Geração, o qual nos fornece uma expressão para o número de reprodutibilidade basal,  $R_0$ . Usando simulações numéricas obtemos as trajetórias do modelo e observamos que a via vetorial de transmissão se mostra mais significativa do que a via sexual, exceto em cenários específicos.

Trabalho realizado em conjunto com:

Hyun M. Yang<sup>1</sup>, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil.



## 1 Introdução

Assim como outros arbovírus, incluindo o vírus da dengue e Chikungunya, o vírus da Zika (ZIKV) é transmitido por artrópodes do gênero *Aedes* e sua circulação ocorre devido a interação entre as populações de humanos e mosquitos, podendo causar problemas de saúde pública em diversas regiões tropicais e subtropicais do mundo, onde há a presença do vetor. A infecção pelo ZIKV também está associada a complicações neurológicas, como a Síndrome de Guillain-Barré e os casos de microcefalia em recém-nascidos infectados durante a gravidez [9, 3].

\*Parcialmente financiado por CAPES, e-mail: [luispedro\\_jr@hotmail.com](mailto:luispedro_jr@hotmail.com)

<sup>1</sup>e-mail: [hyunyang@ime.unicamp.br](mailto:hyunyang@ime.unicamp.br)

O vírus também pode ser transmitido pelo contato sexual, especialmente de homens sintomáticos para mulheres [4]. Além disso, altas cargas virais foram detectadas no sêmem de indivíduos infectados mesmo após o fim dos sintomas [7].

O papel da transmissão sexual no espalhamento desta infecção ainda não foi completamente estabelecido. Visando isto, desenvolvemos um modelo compartimental considerando ambas vias de transmissão, no qual a população de humanos foi estratificada conforme o sexo e maturidade sexual.

## 2 Modelagem Matemática

Neste trabalho, consideramos uma população constante de humanos  $N_h$ , dividida em quatro compartimentos conforme o curso natural da infecção. As variáveis consideradas no modelo são:  $S$ ,  $E$ ,  $I$  e  $R$ , correspondendo respectivamente às frações de suscetíveis, expostos, infectados e recuperados dentro da população total. Esses compartimentos, por sua vez, foram subdivididos de acordo com o sexo e maturidade sexual:  $S_i$ ,  $E_i$  e  $I_i$ , para  $i = y, m, f$ , onde  $y, m$  e  $f$  correspondem respectivamente às subpopulações de juvenis, homens adultos e mulheres adultas. Os compartimentos de juvenis representam a parcela sexualmente inativa da população, enquanto homens e mulheres adultos são os únicos que contribuem com a via sexual de transmissão.

Uma vez que o ZIKV permanece no sêmem de homens infectados após o fim dos sintomas, incorporamos ao modelo um compartimento  $I_{ms}$  correspondente à fração de homens sexualmente infecciosos. Estes indivíduos já não expressam mais os sintomas e são incapazes de transmitir o vírus ao vetor, no entanto, devido à persistência do vírus no sêmem eles ainda podem transmitir o ZIKV para mulheres suscetíveis via contato sexual.

De forma similar, a população total de mosquitos  $N_v$  foi dividida em três compartimentos e as variáveis consideradas na modelagem são:  $S_v$ ,  $E_v$  e  $I_v$ , correspondendo respectivamente às frações de mosquitos suscetíveis, expostos e infectados.

Assumiremos que os indivíduos juvenis se tornam sexualmente ativos a uma taxa  $\delta$ , sendo  $\theta$  e  $(1 - \theta)$  as respectivas proporções de homens e mulheres.

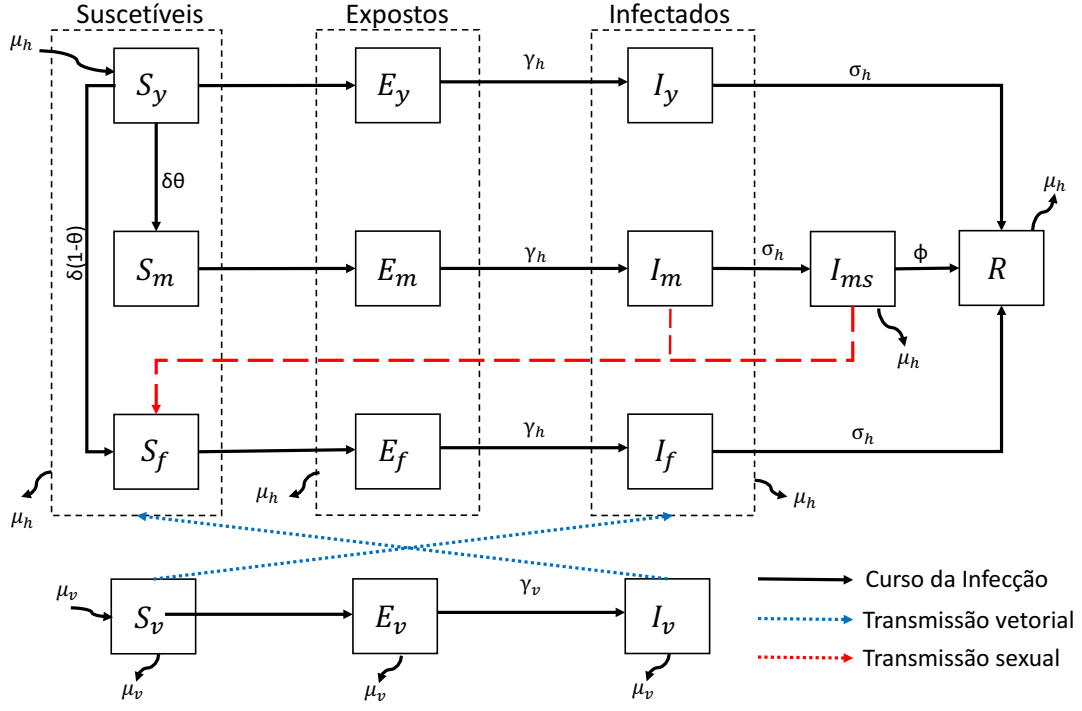
Jovens, homens e mulheres suscetíveis contraem a infecção ao serem picados por mosquitos infectados, sendo  $\beta_h$  a probabilidade de infecção e  $b$  a taxa de picadas dos mosquitos. Similarmente, mosquitos suscetíveis tornam-se expostos ao se alimentarem de humanos infectados ( $I_y$ ,  $I_m$  e  $I_f$ ), sendo  $\beta_v$  a respectiva chance de infecção.

Tabela 1: Descrição dos parâmetros usados no modelo.

Parâmetro	Descrição	Valor	Referência
$\delta$	Taxa de maturação sexual	$1,37 \cdot 10^{-4}$	Assumido
$\theta$	Proporção de homens	0,5	Assumido
$b$	Taxa de picadas	0,5	[1]
$c$	Taxa de contato sexual monogâmico	0,048	Assumido
$\beta_v, \beta_h$	Probabilidade de transmissão entre humanos e vetor	0,3	[5]
$\beta_{s1}, \beta_{s2}$	Probabilidade de transmissão sexual	0,1	[5]
$\gamma_h, \gamma_v$	Progressão de expostos para infectados	0,1667	[6]
$\sigma_h$	Taxa de recuperação	0,2	[2]
$p_1, p_2$	Proporção de homens que transmitem o ZIKV sexualmente	0,33	Assumido
$\phi$	Taxa de dissipação do ZIKV no sêmem	0,05	[8]
$\mu_h$	Taxa de mortalidade em humanos	$3,65 \cdot 10^{-5}$	IBGE
$\mu_v$	Taxa de mortalidade em mosquitos	0,033	[5]

Quanto à transmissão sexual, mulheres suscetíveis podem se infectar via contato sexual com homens em  $I_m$  e  $I_{ms}$ , cujas respectivas probabilidades de infecção são dadas por  $\beta_{s1}$  e  $\beta_{s2}$ . Assumimos que nem todos os homens possuem carga viral suficiente para transmitir o vírus, sendo que somente

Figura 1: Diagrama de fluxo da dinâmica do ZIKV.



uma proporção  $p_1$  de  $I_m$  e  $p_2$  de  $I_{ms}$  contribuem efetivamente para a transmissão sexual. A taxa de contato sexual é denotada por  $c$  e  $\phi$  representa a taxa de dissipação do vírus no sêmem.

O diagrama 1 mostra a dinâmica de transmissão do ZIKV e os parâmetros considerados no modelo estão descritos na tabela 1.

Baseado nas informações anteriores, a dinâmica de transmissão do ZIKV pode ser representada pelo seguinte sistema de equações diferenciais:

$$\begin{aligned}
 S'_y &= \mu_h - \delta S_y - b\beta_h I_v S_y - \mu_h S_y \\
 S'_m &= \delta\theta S_y - b\beta_h I_v S_m - \mu_h S_m \\
 S'_f &= \delta(1-\theta)S_y - b\beta_h I_v S_f - \frac{c(\delta + \mu_h)}{\delta\theta}(\beta_{s1}p_1 I_m + \beta_{s2}p_2 I_{ms})S_f - \mu_h S_f \\
 E'_m &= b\beta_h I_v S_m - (\gamma_h + \mu_h)E_m \\
 E'_y &= b\beta_h I_v S_y - (\gamma_h + \mu_h)E_y \\
 E'_f &= b\beta_h I_v S_f + \frac{c(\delta + \mu_h)}{\delta\theta}(\beta_{s1}p_1 I_m + \beta_{s2}p_2 I_{ms})S_f - (\gamma_h + \mu_h)E_f \\
 I'_y &= \gamma_h E_y - (\sigma_h + \mu_h)I_y \\
 I'_m &= \gamma_h E_m - (\sigma_h + \mu_h)I_m \\
 I'_{ms} &= \sigma_h I_m - (\phi + \mu_h)I_{ms} \\
 I'_f &= \gamma_h E_f - (\sigma_h + \mu_h)I_f \\
 S'_v &= \mu_v - b\beta_v(I_y + I_m + I_f)S_v - \mu_v S_v \\
 E'_v &= b\beta_v(I_y + I_m + I_f)S_v - (\gamma_v + \mu_v)E_v \\
 I'_v &= \gamma_v E_v - \mu_v I_v.
 \end{aligned} \tag{1}$$

e a fração de humanos recuperados pode ser obtida através da equação desacoplada:

$$R = 1 - (S_y + S_m + S_f) - (E_y + E_m + E_f) - (I_y + I_m + I_{ms} + I_f)$$

### 3 Resultados

A análise do modelo nos fornece a existência de dois pontos de equilíbrio: um equilíbrio livre da infecção, dado por

$$\begin{aligned} P_0 &= (S_y^*, S_m^*, S_f^*, E_y^*, E_m^*, E_f^*, I_y^*, I_m^*, I_{ms}^*, I_f^*, S_v^*, E_v^*, I_v^*) \\ &= \left( \frac{\mu_h}{\delta + \mu_h}, \frac{\delta\theta}{\delta + \mu_h}, \frac{\delta(1-\theta)}{\delta + \mu_h}, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0 \right). \end{aligned}$$

e um equilíbrio endêmico,  $P_e$ , no qual a infecção pelo ZIKV persiste na população.

Para avaliarmos a estabilidade local do ponto  $P_0$  usamos o método da Matriz da Próxima Geração [10] e a conjectura apresentada em [11], com isso obtemos uma expressão para o número de reprodutibilidade basal  $R_0$ , que pode ser escrito da forma:

$$R_0 = R_0^V (1 + R_0^{S1} + R_0^{S2}) = \frac{b^2 \beta_h \beta_v \gamma_h \gamma_v}{\mu_v K_2 K_3 K_5} \left( 1 + \frac{c\delta(1-\theta)\gamma_h \beta_{s1} p_1}{K_1 K_2 K_3} + \frac{c\delta(1-\theta)\gamma_h \sigma_h \beta_{s2} p_2}{K_1 K_2 K_3 K_4} \right). \quad (2)$$

onde  $K_1 = \delta + \mu_h$ ,  $K_2 = \gamma_h + \mu_h$ ,  $K_3 = \sigma_h + \mu_h$ ,  $K_4 = \phi + \mu_h$  e  $K_5 = \gamma_v + \mu_v$ .

Este termo determina um limiar para a existência e estabilidade dos pontos de equilíbrio  $P_0$  e  $P_e$  da seguinte forma

- Se  $R_0 < 1$  então o sistema (1) possui apenas um ponto de equilíbrio,  $P_0$ , o qual é local e assintoticamente estável.
- Se  $R_0 > 1$  então o equilíbrio livre da infecção  $P_0$  passa a ser instável e surge o ponto de equilíbrio endêmico, que é local e assintoticamente estável.

Uma vez que  $R_0$  representa o número de infecções secundárias geradas a partir de um único indivíduo infectado numa população suscetível, as componentes parciais  $R_0^V$ ,  $R_0^{S1}$  e  $R_0^{S2}$  correspondem as infecções originadas respectivamente pela transmissão vetorial, pela transmissão sexual por homens em  $I_m$  e pela transmissão sexual por homens em  $I_{ms}$ .

Como consideramos na modelagem que a transmissão sexual ocorre somente de homens infectados para mulheres, é necessário que estes homens tenham sido previamente infectados por mosquitos. Isto implica no fato de que as componentes parciais  $R_0^{S1}$  e  $R_0^{S2}$  aparecem multiplicadas por  $R_0^V$  em (2).

Para estudar o papel da transmissão sexual no espalhamento e manutenção da infecção pelo ZIKV, comparamos os pontos de equilíbrio e o valor de  $R_0$  entre o modelo (1) e um modelo sem transmissão sexual, isto é,  $\beta_{s1} = \beta_{s2} = 0$ .

Tabela 2: Equilíbrio endêmico na ausência e presença de transmissão sexual

	Ausência de transmissão sexual	Presença de transmissão sexual
$I_y^*$	$3,87183 \times 10^{-5}$	$3,88176 \times 10^{-5}$
$I_m^*$	$3,18625 \cdot 10^{-5}$	$3,1886 \times 10^{-5}$
$I_{ms}^*$	$1,27357 \times 10^{-4}$	$1,27451 \times 10^{-4}$
$I_{fv}^*$	$3,18625 \times 10^{-5}$	$3,16453 \times 10^{-5}$
$I_{fs}^*$	0	$4,28423 \times 10^{-7}$
$I_v^*$	$3,73608 \times 10^{-4}$	$3,74825 \times 10^{-4}$

A tabela 2 mostra o valor dos compartimentos de infectados em equilíbrio na ausência e presença da transmissão sexual, considerando os valores dos parâmetros descritos na tabela 1.

Os termos  $I_{fm}$  e  $I_{fs}$  representam a fração de mulheres infectadas somente pela transmissão vetorial e infectadas somente pela transmissão sexual, respectivamente, de forma que  $I_m = I_{fm} + I_{fs}$ .

A tabela anterior mostra que ao introduzirmos a transmissão sexual temos um incremento em todos os compartimentos de infectados, no entanto este aumento é muito pouco significativo. Somente 1,34% de todas as mulheres infectadas são provenientes da via sexual de transmissão.

Além disso, no modelo sem transmissão sexual temos  $R_0 = R_0^V = 2,2795$ , enquanto que no modelo completo temos  $R_0 = R_0^V(1 + R_0^{S1} + R_0^{S2}) = 2,3116$ , ou seja, a transmissão sexual aumenta o  $R_0$  em aproximadamente 1,4%, uma contribuição pouco expressiva da transmissão sexual.

Observamos que a transmissão sexual passa a ser significativa quando  $p_1 = p_2 = 0,56$  e  $c = 1/7$ . Neste caso cerca de 6,4% das mulheres infectadas são provenientes da via sexual, podendo atingir até 10% quando aumentamos a permanência do ZIKV no sêmem para 40 dias.

## 4 Conclusão

O modelo proposto apresenta dois pontos de equilíbrio, cujas estabilidades são determinadas pelo número de reprodutibilidade basal. Quando  $R_0 < 1$  existe apenas o equilíbrio livre de infecção, o qual é local e assintoticamente estável. Se  $R_0 > 1$  este ponto passa a ser instável e surge um novo equilíbrio estável, no qual a infecção persiste na população.

A introdução da transmissão sexual aumenta a fração de infectados, mas por si só não é capaz de iniciar um surto ou mesmo sustentar a epidemia, ao menos quando levamos em conta uma população em geral. Seu efeito é perceptível se nos restringirmos a grupos específicos, como os indivíduos sintomáticos, populações com comportamento promíscuo ou que apresentam características que aumentem a chance de infecção.

## Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

## Referências

- [1] ANDRAUD, M. ET AL. *Dynamic epidemiological models for dengue transmission: a systematic review of structural approaches*, PloS one, v. 7, n. 11, p. e49085, 2012.
- [2] BEARCROFT, W. G. C. ET AL. *Zika virus infection experimentally induced in a human volunteer*, Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. 50, n. 5, p. 442-8, 1956.
- [3] EUROPE CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. *Rapid risk assessment: Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome*, 2015, ECDC Stockolm
- [4] FOY, B. D. ET AL. *Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA*, Emerging infectious diseases, v. 17, n. 5, p. 880, 2011.
- [5] GAO, D. ET AL. *Prevention and control of Zika as a mosquito-borne and sexually transmitted disease: a mathematical modeling analysis*, Scientific reports, v. 6, p. 28070, 2016.
- [6] KROW-LUCAL, E. R.; BIGGERSTAFF, B. J.; STAPLES, J. E. *Estimated incubation period for Zika virus disease*, Emerging infectious diseases, v. 23, n. 5, p. 841, 2017.

- [7] MANSUY, J. M. ET AL. *Zika virus in semen and spermatozoa*, The Lancet. Infectious diseases, v. 16, n. 10, p. 1106, 2016.
- [8] MUSSO, D. ET AL. *Potential sexual transmission of Zika virus*, Emerging infectious diseases, v. 21, n. 2, p. 359, 2015.
- [9] NUNES, M. L. ET AL. *Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil*, Jornal de pediatria, v. 92, n. 3, p. 230-240, 2016.
- [10] 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.
- [11] 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.