

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE MATEMÁTICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MATEMÁTICA APLICADA

**O USO DE MODELOS
COMPARTIMENTAIS DO
TIPO HOSPEDEIRO-
MACROPARASITA NA
DINÂMICA DE DOENÇAS
INFECCIOSAS CAUSADAS
POR HELMINTOS
DIRETAMENTE
TRANSMITIDOS**

por

Ângela Cristina Benini Back

Dissertação submetida como requisito parcial
para a obtenção do grau de
Mestre em Matemática Aplicada

Profa. Dra. Maria Cristina Varriale
Orientadora

Porto Alegre, outubro de 2004

CIP - CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

Back, Ângela Cristina Benini

O USO DE MODELOS COMPARTIMENTAIS DO TIPO HOSPEDEIRO-MACROPARASITA NA DINÂMICA DE DOENÇAS INFECCIOSAS CAUSADAS POR HELMINTOS DIRETAMENTE TRANSMITIDOS / Ângela Cristina Benini Back.—Porto Alegre: PPGMAp da UFRGS, 2004

127 p.: il.

Dissertação (mestrado) —Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada, Porto Alegre, 2004.

Orientadora: Varriale, Maria Cristina

Dissertação: Matemática Aplicada
Modelo, Dissertação

**O USO DE MODELOS COMPARTIMENTAIS
DO TIPO HOSPEDEIRO-MACROPARASITA
NA DINÂMICA DE DOENÇAS
INFECCIOSAS CAUSADAS POR
HELMINTOS DIRETAMENTE
TRANSMITIDOS**

por

Ângela Cristina Benini Back

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada do Instituto de Matemática da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do grau de

Mestre em Matemática Aplicada

Linha de Pesquisa: Sistemas Não-Lineares e Ecologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cristina Varriale

Banca examinadora:

Prof. Dr. Laécio Carvalho de Barros
IME/UNICAMP

Prof. Dr. Luiz Alberto Diaz Rodrigues
UFSM

Prof. Dr. Jacques Aveline Loureiro da Silva
PPGMAp/UFRGS

Dissertação apresentada e aprovada em
08 de novembro de 2004

Profa. Dra. Maria Cristina Varriale
Coordenador

AGRADECIMENTO

Nesta dissertação é indispensável fazer os agradecimentos, a começar pelos meus pais: Maria da Silva Benini (*in memoriam*) e Arri Benini, que me deram a vida e sempre me encorajaram no que quer que eu faça. Ela, é o resultado do apoio de muitas pessoas. Mas, por certo, este trabalho não seria concretizado sem a assistência do meu esposo Eduardo Santos Back, que me ajudou material e espiritualmente, me incentivando nos momentos mais difíceis. Não posso esquecer também, do meu filho Gabriel (luz da minha vida) que tão pequeno soube suportar, mesmo que por alguns momentos, a falta da mãe.

Entre tantos que agradeço a simpatia e a ajuda generosa, não posso deixar de citar minha colega e amiga Marli Teresinha Quartieri, que me apoiou e auxiliou sempre que necessário.

Gostaria de agradecer de forma especial à minha orientadora: Professora Maria Cristina Varriale, que representa para este país um precioso tesouro de amor à causa da educação. Ela sempre foi uma pessoa paciente e dedicada, que me compreendeu, elevou meu ânimo e me mostrou que as coisas podem ser muito mais fáceis do que parecem ser em um primeiro momento.

Não faltaram outras ajudas, entre elas a força dos meus sogros Carmen Regina dos Santos Back e Sebald Back.

Às muitas pessoas que colaboraram no meu trabalho e na realização desta dissertação, saibam que, apesar de não haver mais nomes aqui citados, foram muito importantes para mim, obrigada.

Agradeço por fim, a inspiração e a força que vem de Deus, sem a qual não conseguiria produzir nada de significativo.

RESUMO

Neste trabalho, nos propomos a estudar o desenvolvimento teórico de alguns modelos matemáticos básicos de doenças infecciosas causadas por macroparasitas, bem como as dificuldades neles envolvidas. Os modelos de transmissão, que descrevemos, referem-se ao grupo de parasitas com transmissão direta: os helmintos. O comportamento reprodutivo peculiar do helminto dentro do hospedeiro definitivo, no intuito de produzir estágios que serão infectivos para outros hospedeiros, faz com que a epidemiologia de infecções por helmintos seja fundamentalmente diferente de todos os outros agentes infecciosos. Uma característica importante nestes modelos é a forma sob a qual supõe-se que os parasitas estejam distribuídos nos seus hospedeiros. O tamanho da carga de parasitas (intensidade da infecção) em um hospedeiro é o determinante central da dinâmica de transmissão de helmintos, bem como da morbidade causada por estes parasitas. Estudamos a dinâmica de parasitas helmintos de ciclo de vida direto para parasitas monóicos (hermafroditas) e também para parasitas dióicos (machos-fêmeas) poligâmicos, levando em consideração uma função acasalamento apropriada, sempre distribuídos de forma binomial negativa. Através de abordagens analítica e numérica, apresentamos a análise de estabilidade dos pontos de equilíbrio do sistema. Cálculos de prevalências, bem como de efeitos da aplicação de agentes quimioterápicos e da vacinação, no controle da transmissão e da morbidade de parasitas helmintos de ciclo de vida direto, também são apresentados neste trabalho.

ABSTRACT

The aim of this work is to study the theoretical development of some basic mathematical models of infectious diseases caused by macroparasites as well as the difficulties involved in them. The transmission models which we describe refer to the group of parasites with direct transmission: the helminths. The peculiar reproductive behavior of the helminth in the definitive host, in order to produce stages which will be infectious for other hosts, makes the epidemiology of infections by helminths fundamentally different from all other infectious agents. An important feature of these models is the form assumed for the distribution of parasites among their hosts. The worm burden (intensity of the infection) in a given host is the crucial quantity of the dynamics of the helminth transmission, and also of the morbidity caused by the parasites. By assuming that the parasites are distributed in a negative binomial form, we study the dynamics for both monoic (hermaphrodite) and dioic (male-female) polygamic with a particular mating function. Through both analytical and numerical approaches, the stability of the equilibrium points is analyzed. Prevalence computations and studies about the control of transmission and morbidity of heminthic parasites of direct life cycle, through the application of chemiotherapeutic agents and through vaccination, are also presented in this work.

SUMÁRIO

1 PARTE BIOLÓGICA	4
1.1 Alguns tipos de modelos epidemiológicos	4
1.1.1 Modelos estocásticos	5
1.1.2 Modelos determinísticos	6
1.2 Conceitos Gerais de Populações Parasitas	8
1.3 Características Gerais de Microparasitas e Macroparasitas	11
1.4 Infecções Causadas Por Macroparasitas	13
1.5 Como medir doença e morte em uma população	16
1.6 Crescimento das Populações Parasitas	17
2 MODELOS DE POPULAÇÕES MACROPARASITAS	19
2.1 Introdução	19
2.2 Parâmetros Utilizados em Estudos com Macroparasitas	20
2.3 O Modelo Básico	21
2.3.1 Hipóteses do Modelo	21
2.3.2 A distribuição do número de parasitas por hospedeiro	25
2.4 Dinâmica do Modelo Básico	25
2.4.1 Modelo Básico com Distribuição de parasitas do Tipo Binomial Negativa	26
2.4.2 Pontos de Equilíbrio	27

2.4.3	Taxa Reprodutiva Básica (do parasita) R_0	27
2.4.4	Campo de direções no plano de fase do sistema	29
2.4.5	Linearização do sistema	32
2.4.6	Resolução Numérica do Sistema	35
2.5	Síntese	36
3	A DINÂMICA DE PARASITAS HELMINTOS DE CICLO DE VIDA DIRETO	38
3.1	O ciclo de vida dos helmintos diretamente transmitidos	38
3.2	Parâmetros do Modelo	39
3.3	Hipóteses do Modelo	41
3.4	Formulação do Modelo Geral	46
3.5	Taxa Reprodutiva Básica do Parasita - R_0 e População Limiar de Hospedeiros - H_T	47
3.5.1	Parasitas monóicos (hermafroditas)	48
3.5.2	Parasitas dióicos (macho-fêmea) poligâmicos distribuídos de maneira binomial negativa	49
3.6	Dinâmica do Modelo sem Efeitos da Densidade	51
3.6.1	Parasitas monóicos (hemafroditas)	51
3.6.2	Parasitas dióicos (macho-fêmea) poligâmicos distribuídos de maneira binomial negativa	54

4	A DINÂMICA DE PARASITAS HELMINTOS DE CICLO DE VIDA DIRETO COM MORTALIDADE DEPENDENTE DA DENSIDADE	58
4.1	Efeitos dependentes da densidade	58
4.2	Um Modelo considerando mortalidade de parasitas como função linear da densidade	59
4.3	A taxa básica reprodutiva do parasita - R_0 e R'_0	61
4.4	Equilíbrios e soluções para parasitas hermafroditas	61
4.5	Equilíbrios e soluções para parasitas dióicos polígamos	67
5	A DINÂMICA DE PARASITAS HELMINTOS DE CICLO DE VIDA DIRETO COM FECUNDIDADE DEPENDENTE DA DENSIDADE	75
5.1	Os helmintos dentro da população humana	75
5.2	Parâmetros do modelo	75
5.3	Descrição do Modelo	76
5.4	A taxa básica reprodutiva do parasita - R_0 e R'_0	77
5.5	Equilíbrio e soluções para parasitas hermafroditas	78
5.6	Equilíbrios e soluções para parasitas dióicos polígamos distribuídos de forma binomial negativa	84
6	O CONTROLE DA TRANSMISSÃO E MORBIDADE DE PARASITAS HELMINTOS DE CICLO DE VIDA DIRETO	93
6.1	A proporção da população hospedeira infectada - Prevalência ρ	94

6.2	O controle das infecções através de tratamentos quimioterápicos	95
6.2.1	Aplicação aleatória, ou geral, de agentes quimioterápicos	96
6.2.2	Aplicação seletiva de agentes quimioterápicos	100
6.3	O controle das infecções através da vacinação	104
7	CONCLUSÃO	108
8	BIBLIOGRAFIA	112
APÊNDICE A	DISTRIBUIÇÕES DE PROBABILIDADE . . .	115
A.1	Distribuição de Probabilidade de variável discreta	115
A.2	As distribuições de Poisson e de Pascal aplicadas ao sistema macroparasita-hospedeiro	116
A.3	Árvore das Decisões para Alguns Tipos de Distribuições de Prob- abilidade	119
APÊNDICE B	PROBABILIDADE DE ABRIGAR PARASITAS MACHOS E FÊMEAS	121
APÊNDICE C	POSTURA DE OVOS	124
APÊNDICE D	VARIAÇÕES NO GRAU DE AGREGAÇÃO PARASITA K E NA TAXA REPRODUTIVA BÁSICA R_0 NO HOSPEDEIRO HUMANO. . .	127

INTRODUÇÃO

A enorme lista de patógenos que infectam humanos e outros animais pode ser convenientemente dividida em microparasitas e macroparasitas [Anderson e May (1991)]. Nas infecções causadas por macroparasitas (helmintos, artrópodes e outros parasitas macroscópicos), os hospedeiros permanecem infectados e infectantes por longos períodos de tempo e há freqüente reexposição do hospedeiro aos estágios de transmissão do parasita. Dois bilhões de pessoas na terra estão infectadas por helmintos [Colley (2001)] que são transmitidos ao homem de vários modos diferentes; a forma mais simples é por ingestão acidental de ovos infecciosos (*Ascaris*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Trichuris*) ou larvas (alguns ancilostomas). Visto que os helmintos, com poucas exceções (*Strongyloides*, *Trichinella*, algumas larvas de platelmintos), não aumentam em número por replicação no mesmo hospedeiro, conclui-se que os níveis de infecção no homem dependem dos padrões de higiene e alimentação (pois os ovos e larvas costumam ser eliminados na urina ou fezes); certos comportamentos resultarão em maior exposição. Devido a isso, a epidemiologia de infecções por helmintos é fundamentalmente diferente de todos os outros agentes infecciosos; cada parasita que se estabelece em um hospedeiro é o resultado de um evento diferente de infecção e o número de estágios infectivos é uma função do número de parasitas presentes. O tamanho da carga de parasitas (intensidade da infecção) é o determinante central da dinâmica de transmissão de helmintos.

Calcular quantas pessoas podem ser infectadas, qual a dinâmica de uma epidemia em uma determinada população e quais os possíveis efeitos de tratamento e de vacinação, são tarefas que exigem um forte enfoque matemático. Os modelos matemáticos e estatísticos podem servir como instrumentos úteis à compreensão e integração desses fatores, disciplinando o tratamento de questões complexas relativas à dinâmica de transmissão, e integrando o conhecimento adquirido desde o nível biológico até o populacional.

A construção de modelos para o estudo da dinâmica de doenças infecciosas tem como principal característica a utilização de formas que procuram traduzir os conhecimentos sobre o ciclo natural da infecção e é útil sob vários aspectos. Esse exercício nos obriga a sermos precisos sobre os vários conceitos biológicos e sociais envolvidos na transmissão, infecciosidade, padrões de desenvolvimento da imunidade e renovação do contingente de suscetíveis. A especificação desses aspectos irá permitir maior precisão na expressão de teorias e conceitos que compõem a compreensão científica sobre o tema, permitindo construir e testar hipóteses. Por outro lado, torna-se possível explorar o papel da teoria no planejamento e na avaliação de programas de detecção de fontes de transmissão, controle e prevenção de doenças.

O comportamento de modelos matemáticos formulados de maneira precisa pode ser analisado por meio de métodos matemáticos e simulações por computador, identificando padrões, fazendo previsões e verificando a sensibilidade dos resultados às mudanças nos valores dos parâmetros. Além disso, modelos de complexidade apropriada podem ser construídos para responder a perguntas específicas, contribuindo para o desenho e a análise de inquéritos epidemiológicos, sugerindo dados cruciais que necessitam ser coletados e, permitindo a elaboração de conceitos tais como limiares, número reprodutivo, etc. Devemos salientar, porém, que um modelo epidemiológico não é a realidade, mas sim uma simplificação extrema da realidade.

Este trabalho tem como finalidade estudar, analisar e ilustrar o desenvolvimento teórico de alguns modelos matemáticos determinísticos simples de macroparasitas, bem como as dificuldades envolvidas. Nele, descreve-se modelos compartimentais de transmissão do grupo de parasitas com transmissão direta, os helmintos, a partir de estudos elaborados por Anderson e May e outros pesquisadores que os seguiram, cujas referências citaremos oportunamente. Três parâmetros são importantes para descrever a dinâmica destes vermes: a taxa com a qual eles se espalham na população, o número limiar (mínimo) de hospedeiros requeridos para o

estabelecimento do parasita e os níveis médios de infecção do parasita na população hospedeira.

Esta dissertação é dividida em seis capítulos, que poderiam ser subdivididos em quatro partes. Na primeira parte, capítulo 1, discutimos certas definições e conceitos básicos para a epidemiologia fazendo uma diferenciação dos mesmos para microparasitas e para macroparasitas. Na segunda parte, capítulo 2, estudamos através de um modelo determinístico compartimental fazendo uso de elementos estocásticos, a dinâmica do sistema de equações diferenciais constituído pela população de hospedeiros e pela população de parasitas distribuídos de maneira agregada. Do capítulo 3 ao capítulo 5, terceira parte, investigamos basicamente um modelo determinístico compartimental para a dinâmica de um sistema constituído pela população de parasitas sexualmente maduros e pela população dos estágios infectivos livres, para parasitas monóicos (hermafroditas) e parasitas dióicos (macho-fêmea) poligâmicos distribuídos de forma binomial negativa. No capítulo 4, a análise é feita com a mortalidade de parasitas dependente da densidade, e, no capítulo 5, com a fecundidade dos parasitas dependente da densidade. Na última parte, capítulo 6, estudamos a proporção da população hospedeira infectada (prevalência) e descrevemos o controle das infecções através da aplicação aleatória e/ou seletiva de tratamentos quimioterápicos, bem como através da vacinação.

1 PARTE BIOLÓGICA

1.1 Alguns tipos de modelos epidemiológicos

Uma vez que a compreensão de fenômenos naturais deve ser baseada em idéias desenvolvidas a partir de intuições (pensamento novo) e conhecimentos já adquiridos, o uso de modelos é de grande valia. Os modelos são desenvolvidos a partir de uma elaboração cuidadosa de idéias voltadas para partes do fenômeno, que permitirão a aferição das suas hipóteses em confronto com as observações. Assim, modelos podem ser modificados, aprimorados ou substituídos por outros para se obter uma compreensão correta daquilo que está ocorrendo na natureza. O desenvolvimento de modelos matemáticos para explicar as observações do mundo físico, teve grande avanço desde os tempos antigos [Yang (2001)].

Os fenômenos biomédicos têm menos história que os modelos em Física. Entretanto, desde há muito tempo, a preocupação de alguns médicos com a saúde pública levou-os a uma acurada investigação de fatores relacionados à transmissão de doenças que assolavam muitas cidades. Das suas observações e conclusões resultaram a moderna epidemiologia - que consiste em determinar e isolar o agente etiológico (agente causador), a forma de transmissão, a patogenicidade (habilidade de um agente infeccioso causar lesões) e o nível de prevalência (proporção de hospedeiros infectados) na população.

As doenças infecciosas são geralmente classificadas de acordo com o seu agente etiológico: helmintos, protozoários, bactérias ou vírus. Esta classificação, baseada em características biológicas do agente, é adequada sob vários aspectos, inclusive no que tange à prevenção. Entretanto, é também possível classificar as doenças de acordo com a complexidade de seu ciclo evolutivo, desde os mais simples, homem \rightarrow homem, para o sarampo; ou, aumentando a complexidade, homem \rightarrow

hospedeiro intermediário \rightarrow homem, para a malária; ou ainda, homem \rightarrow hospedeiro intermediário \rightarrow homem, incluindo formas de vida livre, para a esquistossomose.

Os modelos matemáticos aplicados à saúde pública têm duplo objetivo: descritivo e preditivo. Em primeiro lugar, um modelo matemático deve explicar a situação vigente de uma epidemia em uma comunidade. Se um modelo não descrever as observações epidemiológicas, então deve-se proceder a uma reformulação de idéias quanto à transmissão da doença. Se um modelo passar por este primeiro teste, ele pode ser usado para prever as possíveis mudanças resultantes de alterações nas condições bióticas ou abióticas. É claro que, quando possível, deve ser feita uma nova avaliação do modelo. Um modelo é considerado robusto, se explicar também, essas mudanças satisfatoriamente.

1.1.1 Modelos estocásticos

Nas situações em que dados epidemiológicos são extensos e abrangem grupos menores, o uso de elementos probabilísticos torna-se importante.

O primeiro autor a publicar um trabalho genuinamente estocástico foi Mckendrick em 1926 (Mckendrick, 1926, *apud* [Massad (1996)]). Enquanto que nos modelos determinísticos considera-se o “número de casos” como proporcional ao número de suscetíveis e infecciosos, Mckendrick considerou a “probabilidade” de ocorrência de novos casos como proporcional àquelas variáveis. O esforço de Mckendrick não teve muita repercussão na época, e modelos similares apareceram somente 20 anos mais tarde. A ausência de metodologia apropriada para tais tipos de modelos probabilísticos levou o próprio Mckendrick a elaborar, juntamente com Kermack, uma série de modelos determinísticos.

Ainda nos anos 20, Reed e Frost desenvolveram uma série de modelos que mais tarde ganhavam notoriedade e baseavam-se no que é hoje conhecido como “modelos de cadeia binomial” [Massad (1996)].

Um tratamento alternativo apareceu 5 anos mais tarde devido a Greenwood em 1931 (Greenwood, 1931, *apud* [Massad (1996)]). Esses trabalhos são totalmente estocásticos porque, uma vez introduzido o elemento probabilístico, ele é mantido até o fim da discussão. Destaca-se em importância, entre os modelos estocásticos, o trabalho de MacDonald (MacDonald, 1965, *apud* [Massad (1996)]) sobre a dinâmica da esquistossomose.

Quando saiu a primeira edição do livro de Bailey, em 1957 (Bailey, 1957, *apud* [Massad (1996)]), sobre teoria matemática das moléstias infecciosas, o número de referências sobre o assunto totalizava algo em torno de cem. Em 1975, a segunda edição do livro de Bailey cita quinhentos artigos. Hoje estima-se que este total esteja na casa dos vários milhares. Apesar disso, a edição de 1975 do livro de Bailey continua sendo o melhor guia histórico do tema em questão [Massad (1996)].

1.1.2 Modelos determinísticos

Em 1906, Hamer (Hamer, 1906, *apud* [Massad (1996)]) considerou que o curso de uma epidemia deveria depender do número de suscetíveis, das taxas de contato entre os indivíduos suscetíveis e infecciosos e do número de indivíduos infecciosos. Este conceito, denominado “Lei da ação das massas em epidemiologia” é básico para todas as teorias subseqüentes e aparece mesmo nas abordagens estocásticas equivalentes. Provavelmente a mais importante contribuição desta época à epidemiologia teórica foram os trabalhos de Ronald Ross, publicados entre os anos de 1904 e 1907 (Ross, *apud* [Massad (1996)]).

Estudos matemáticos mais elaborados do mesmo tipo geral foram mais tarde efetuados por Kermack e Mckendrick de 1927 a 1939 (Kermack & Mckendrick, 1927, *apud* [Massad (1996)]). Um grande grau de generalidade foi introduzido, incluindo taxas variáveis de infecção, recuperação e outros. O resultado mais importante, porém, foi o celebrado “teorema do limiar”, segundo o qual, para que a introdução de casos infecciosos em uma comunidade de suscetíveis leve a um surto

epidêmico, é necessário que a densidade populacional de suscetíveis esteja acima de um certo valor crítico. Caso contrário, não teremos uma epidemia.

Finalmente, cabe salientar o papel de dois autores extremamente influentes no campo dos modelos determinísticos. Trata-se de Anderson e May que serão em diversas oportunidades referidos neste trabalho.

a) Modelo determinístico compartimental

Considerando-se forças biológicas, são feitas as hipóteses de quantificação para infecções de transmissão direta¹. Para um modelo que considera uma comunidade dividida em quatro compartimentos não interceptantes [Anderson e May (1982)], cujo fluxograma é apresentado na figura 1.1, o processo infeccioso inicia-se quando um indivíduo suscetível entra em contato com o agente infectante², passando a ser designado de latente (não transmissor da doença); durante um certo período o indivíduo não transmitirá a doença, mas o vírus aumenta de concentração no seu organismo. Posteriormente, vem o período infeccioso, quando os indivíduos são chamados infectantes, caracterizado pela eliminação do vírus no meio ambiente e, concomitantemente, pelo combate ao agente invasor com a produção de anticorpos específicos, resultando na eliminação do invasor do seu organismo. Finalmente, tem-se o período imune que, neste modelo, é permanente e os indivíduos são denominados de recuperados ou imunes.

Um modelo baseado nas considerações acima é denominado modelo matemático determinístico compartimental. É um modelo muito simples que descreve muito bem a dinâmica de transmissão de infecções quando a população em estudo é composta por um número muito grande de indivíduos. Uma característica dessa modelagem é a presença de valores limiares, que é um outro fundamento da epidemiologia matemática [Yang (2001)]. O valor limiar é o tamanho mínimo

¹Transmissão direta: os estágios de transmissão de parasita (ovos ou larvas) passam diretamente de um hospedeiro para o próximo.

²Infectante = infeccioso = infectivo

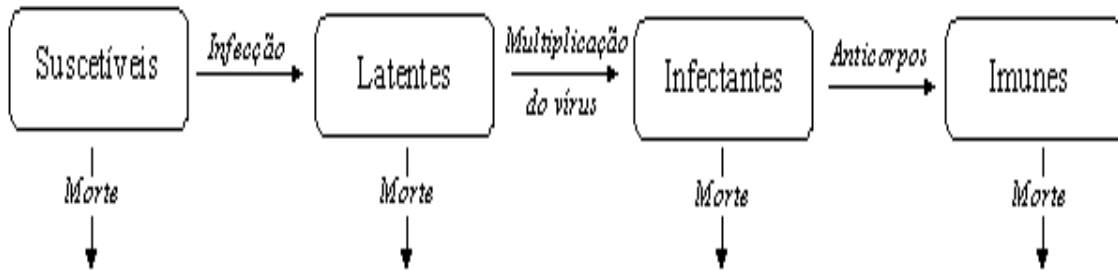


Figura 1.1: Fluxograma de um modelo compartimental para microparasitas do tipo suscetíveis, latentes, infectantes e imunes.

que deve ter a população de suscetíveis, para que a doença possa se estabelecer em níveis endêmicos. Usando-se este modelo, pode-se caracterizar epidemicamente uma comunidade.

b) Modelos com estrutura etária

Em algumas moléstias infecciosas, principalmente nas chamadas moléstias da infância, os parâmetros epidemiológicos são dados em função da idade, além da variação temporal. Tais modelos são chamados modelos com estrutura etária, e o comportamento do sistema é descrito por um sistema de equações diferenciais parciais.

1.2 Conceitos Gerais de Populações Parasitas

Parasitas são organismos que vivem temporariamente ou permanentemente, sobre ou dentro de outro organismo vivo - o *hospedeiro*, obtendo deste, parte ou todo seu nutrimento orgânico, exibindo normalmente um alto grau de modificação adaptativa estrutural, e causando algum dano real ao seu hospedeiro [Karp (1977)].

O hospedeiro pode ser definitivo ou intermediário. Hospedeiro definitivo é aquele organismo que abriga o parasita na sua fase adulta, onde o parasita se reproduz sexualmente, e no qual ele passa parte ou toda a sua existência; enquanto

que hospedeiro intermediário (vetor) é o ser que atua como intermediário entre o parasita e o hospedeiro definitivo, abrigando o parasita durante parte de seu ciclo evolutivo assexuado.

A enorme lista de patógenos que infectam humanos e outros animais pode ser convenientemente dividida em dois grupos básicos, baseados em seu tamanho e comportamento reprodutivo: microparasitas e macroparasitas.

Segundo Anderson e May [Anderson e May (1991)], os *microparasitas* se caracterizam por seu pequeno tamanho, “tempos de geração” curtos porque se reproduzem diretamente dentro do corpo do indivíduo hospedeiro, sem a influência do meio exterior e a um ritmo muito elevado, que faz com que se passem despercebidas novas infecções. São freqüentemente altamente virulentos³, capazes de alta multiplicação e transmissão. Eles induzem a uma resposta imune forte e duradoura e têm um impacto significativo no crescimento da população hospedeira durante surtos violentos.

Os *macroparasitas* são relativamente grandes (quando comparados com *microparasitas*) e possuem tempos de geração longos. Não se reproduzem diretamente dentro do hospedeiro; a reprodução se dá geralmente por meio de transmissão de *estágios infecciosos livres*⁴ na forma de ovos ou larvas; em algumas espécies pode se observar a reprodução assexuada em hospedeiros intermediários. Uma vez que existem respostas imunológicas do hospedeiro contra os macroparasitas, esta é muito mais complexa do que as enfermidades por microparasitas, pois o macroparasita pode desenvolver mecanismos para evadir a resposta imunológica dos hospedeiros. Visto que o hospedeiro produz uma resposta muito lenta, nunca se pode falar em imunidade absoluta no caso de macroparasitas; as infecções por macroparasitas tendem a ser de natureza persistente, infectando hospedeiros continuamente [Losada (1998)].

³Virulência de uma infecção é uma característica que mede a severidade e rapidez com a qual um agente infeccioso provoca lesões sobre o hospedeiro.

⁴Estágios infecciosos livres: estágios de transmissão do parasita (ovos ou larvas) que são capazes de sobreviver por um longo tempo fora do hospedeiro.

Os microparasitas compreendem os vírus, bactérias e protozoários. Devido ao seu tamanho microscópico e as dificuldades de detecção e quantificação, os *modelos de transmissão de microparasitas* são tipicamente de estrutura compartimental e a unidade básica de estudo é o hospedeiro infectado. Adota-se, portanto, uma estrutura de “prevalência”⁵. Quando um indivíduo adquire uma infecção por microparásita, gripe, por exemplo, ele tem ou não a doença, independentemente da “quantidade” de vírus que esteja causando a doença.

Tabela1: Características de microparasitas e macroparasitas

Características de microparasitas e macroparasitas		
Propriedades	Microparasitas	Macroparasitas
Razão entre a vida média do parasita e do hospedeiro	$\ll 1$ (muito pequena)	< 1 (bastante pequena)
Tamanho dos parasitas	Muito menores que os hospedeiros	Menores que os hospedeiros
Crescimento intrínseco da população de parasitas	Muito mais rápido que o dos hospedeiros	Mais rápido que o dos hospedeiros
Efeito em hospedeiros individuais	Danos consideráveis, chegando inclusive a provocar a morte do hospedeiro	Varia. Geralmente não são muito virulentos em seu hospedeiro definitivo, podem ser muito virulentos em seus hospedeiros intermediários

Fonte: Losada (1998).

Por outro lado, os *modelos de transmissão dos macroparasitas*, que compreendem os helmintos, artrópodes e outros parasitas macroscópicos, levam em conta a densidade ou carga parasitária de um indivíduo infectado. A morbidade

⁵Proporção de hospedeiros infectados

(incidência, número de pessoas doentes em relação a população) e a aquisição de imunidade aos macroparasitas, são, em geral, dependentes da experiência prévia e da carga parasitária atual e, portanto, os modelos para estes parasitas empregam estrutura de “densidade”. Dessa forma, um indivíduo infectado por um único áscaris terá manifestações substancialmente distintas, principalmente em magnitude, de um outro indivíduo infestado por cem ou mil áscaris [Massad (1996)].

Apresentamos na tabela 1 um quadro comparativo entre as características de microparasitas e de macroparasitas.

1.3 Características Gerais de Microparasitas e Macroparasitas

A complexidade da dinâmica populacional hospedeiro-parasita pode ser minimizada pela obtenção das equações que descrevem as características mais importantes do ciclo de vida do parasita [Dobson (1992)].

Três parâmetros são importantes para descrever a dinâmica de um patógeno: a taxa de propagação na população, o número mínimo de hospedeiros para o estabelecimento de parasitas, e os níveis médios de infecção por parasita na população hospedeira. A seguir, explicitaremos a definição de cada um.

- **A taxa reprodutiva básica do parasita, R_0 :** a propagação da infecção pode ser medida pela “taxa reprodutiva básica”. É definida, para microparasitas, como o número de infecções secundárias produzidas por um único indivíduo infectado em uma população hospedeira na qual todo hospedeiro é suscetível ao agente. Para os macroparasitas, R_0 é definida como o número médio de descendentes deixados por um parasita adulto, e que também atinjam a idade reprodutiva. De ambas as definições é fácil deduzir que R_0 deve ser sempre maior do que a unidade, de modo que o parasita possa, uma vez que introduzido, persistir na população hospedeira. Quando $R_0 < 1$, a infecção tende a se extinguir espontaneamente. Então,

toda estratégia de controle deve ter como objetivo reduzir a taxa reprodutiva a um valor menor do que um. Além disso, das definições acima, podemos concluir que quanto maior o valor de R_0 , tanto mais difícil será o controle ou erradicação do agente infeccioso. Aumentos no tamanho da população hospedeira ou na taxa de transmissão tendem a aumentar o valor de R_0 ; por outro lado, o crescimento na virulência (ver seção 1.2) ou fontes de mortalidade do parasita tendem a reduzir a propagação do patógeno na população. O valor de R_0 pode ser usado como uma medida de propagação potencial de uma epidemia. A definição de R_0 é um bom exemplo onde a modelagem matemática nos permite formalizar um parâmetro que é biologicamente importante, mas não é biologicamente acessível na prática.

- **Densidade limiar H_T** ⁶: a densidade limiar do hospedeiro H_T para o estabelecimento do parasita, é o número mínimo de hospedeiros necessários para sustentar a infecção do patógeno. Uma expressão para H_T pode ser obtida a partir da expressão para R_0 , encontrando a densidade populacional à qual corresponde R_0 igual a 1. Isso pode ser feito para ambos, microparasitas e macroparasitas, com ciclo de vida simples ou complexa. Veremos que variações nos parâmetros que tendem a aumentar R_0 , tendem a reduzir H_T e vice-versa. Embora muitas espécies virulentas requeiram grandes populações de hospedeiros para se sustentar, reduções na taxa de mortalidade dos estágios parasitas de transmissão podem permitir a diminuição da virulência parasita para compensar e se manter infecções em populações que anteriormente eram pequenas demais para sustentá-las.

- **Prevalência e carga média no equilíbrio**: para estimar a taxa de incidência⁷, necessitamos de diagnóstico de novos casos, o que nem sempre é feito. Dados coletados referem-se ao número total de infectados, ou mais frequentemente ao número total de indivíduos recuperados. Neste caso, a medida obtida é a prevalência (ver seção 1.2). A incidência cumulativa sobre um período de tempo pode ser estimada através da razão entre a prevalência e a duração média da infecção.

⁶ O índice T vem da palavra inglesa *threshold*.

⁷ Número de novos casos de uma infecção que se produzem em uma população em um determinado período de tempo.

Incidência e prevalência nem sempre são suficientes para descrever a presença de um parasita. Para macroparasitas, tem sido examinado o número de parasitas por hospedeiro, porque a distribuição parasita é agregada; a variância da distribuição do número de parasitas por hospedeiro é geralmente maior do que a média [Fromont (1997)].

Em geral, todas as associações hospedeiro-parasita mostram a existência de limiares críticos, que geralmente dependem da densidade da população hospedeira e dos parâmetros que caracterizam o ciclo da vida dos parasitas: transmissão da infecção, que geralmente são processos de nascimento e morte do parasita; a duração da infecção, devida essencialmente a morte do parasita. Essas relações críticas podem mudar ao longo do tempo ou em diferentes localizações, à medida que mudam as condições ambientais, e com elas o comportamento e a densidade da população hospedeira. Parâmetros que tendem a aumentar R_0 também tendem a aumentar a abundância de qualquer macroparasita particular [Losada (1998)]. Mais importante, aumentos no tamanho da população hospedeira, geralmente levam a aumentos na prevalência e na incidência da população parasita.

1.4 Infecções Causadas Por Macroparasitas

Os macroparasitas são examinados pela parasitologia geral, que estuda a ação parasitária de protozoários, helmintos e artrópodes, em cujos grupos situa-se a maioria dos parasitas de importância médica e veterinária.

A doença parasitária é um reflexo da luta parasita-hospedeiro, constituindo a resultante das forças em ação dos mecanismos de agressão do parasita e dos meios de defesa do hospedeiro. Estas agressões têm como consequência o desenvolvimento de patologias e sintomas no hospedeiro que podem levar à morte do mesmo, ou à morte do parasita, ou como na maioria das vezes, ao equilíbrio entre as “forças”, permitindo a sobrevivência de ambos.

Para o desenvolvimento da doença parasitária, são necessários alguns fatores, tanto do lado dos parasitas, quanto do lado dos hospedeiros. Os fatores inerentes aos parasitas, conforme a tabela 2, são: número de exemplares, tamanho, localização e virulência. Os fatores pertinentes aos hospedeiros são: idade, imunidade, nutrição, hábitos, e o uso ou não de drogas anti-parasitárias [Cimerman (1999)].

Tabela 2: Características dos Hospedeiros Estudadas em Epidemiologia

Características de Parasitas Estudadas em Epidemiologia	
Características	Exemplos
Número de exemplares	Por exemplo, a <i>Giardia lamblia</i> , quando em pequeno número, geralmente é assintomática; porém, quando em grande número, pode revestir todo o duodeno, provocando deficiência de vitaminas lipossolúveis, ácidos graxos, vitamina B12 e ácido fólico.
Tamanho	Por exemplo, as <i>Tênias</i> absorvem seu alimento através de sua cutícula; portanto, quanto maior a <i>Tênia</i> , mais acentuados serão os sintomas desta parasitose.
Localização	A localização do parasita poderá influir ou não no aparecimento de sintomas; por exemplo, o <i>Ascaris lumbricoides</i> , em alguns casos, é assintomático e em outros obstrui o canal de <i>Wirsung</i> , determinando a pancreatite aguda, ou forma uma massa de vermes na luz intestinal, obstruindo o trânsito do bolo fecal, levando o paciente à morte pela necrose da alça intestinal.
Virulência	É a severidade e rapidez com que um agente etiológico age sobre o hospedeiro. Por exemplo, verificamos que existem cepas de <i>Trypanossoma cruzi</i> mais virulentas do que outras.

Fonte: Cimerman, 1999.

Nas infecções causadas por macroparasitas, os hospedeiros permanecem infectados, e infectivos, por longos períodos de tempo devido à grande expectativa de vida dos parasitas (até vários anos em alguns casos) e à freqüente reexposição aos estágios infectantes nestas doenças. A patogenicidade causada no hospedeiro, a taxa de produção de estágios infectantes e a eventual resistêcia do hospedeiro são tipicamente dependentes do número de parasitas presentes nos hospedeiros. Desta maneira, os modelos desenvolvidos têm uma estrutura de prevalência e de intensidade da infecção (carga média infectante). Assim, uma descrição detalhada da dinâmica de transmissão dessas doenças deve levar em conta a distribuição de probabilidades dos parasitas em uma dada população (isto é, a probabilidade de que um hospedeiro abrigue i parasitas, $p(i)$, onde $i = 0, 1, 2, \dots$), e portanto, a incorporação de fatores estocásticos a estes modelos é inevitável [Massad (1996)].

Normalmente, algumas simplificações podem ser úteis, como considerações fenomenológicas a respeito da distribuição dos parasitas nos hospedeiros. Uma consideração fenomenológica usual é a de que parasitas têm uma distribuição binomial negativa (equação A.15), com o parâmetro k fornecendo uma medida inversa do agrupamento ou da dispersão dos parasitas na população hospedeira; o limite ($k \rightarrow \infty$) corresponde à situação em que os parasitas estão distribuídos de maneira independente (distribuição de Poisson), enquanto que com k muito pequeno, existe grande agrupamento de parasitas.

Para ilustrar o desenvolvimento teórico de um modelo para macroparasitas, bem como as dificuldades envolvidas, descreveremos o modelo de transmissão de helmintos, (que é um grupo de parasitas com transmissão direta), estabelecido por Anderson (1982). A dinâmica deste tipo de modelo pode ser vista, de forma diagramática, na figura 1.2.

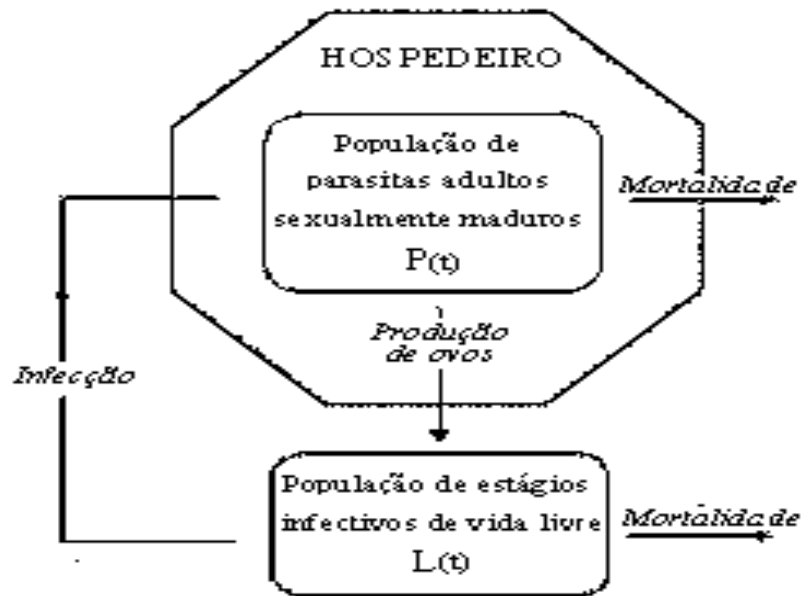


Figura 1.2: Fluxograma de um modelo para macroparasitas com estágios de vida livre infectivos.

1.5 Como medir doença e morte em uma população

A quantidade de doença em uma população pode ser expressa através do número absoluto de casos de doença ou de morte. A principal limitação na utilização de números absolutos de eventos é a de não permitir comparações, porque não leva em consideração o tamanho da população que se encontra sob o risco de adoecer ou morrer, de onde são derivados os casos. Números absolutos de doenças ou mortes são utilizados primariamente no planejamento das ações de saúde pública, por expressarem o número de eventos existentes em uma população; são uma medida da carga de doença ou de morte na população.

Para melhor expressar a quantidade de doença ou de morte em uma população, devem ser utilizadas taxas de evolução (aumento ou redução) relativas, portanto adimensionais. Elas expressam, de maneira clara, o risco ou a probabilidade de adoecer ou de morrer, na população onde os eventos são observados. As taxas usualmente utilizadas em epidemiologia são:

- **Taxa de incidência:** Habitualmente, são publicadas por cem mil habitantes, valor este considerado adequado, para evitar taxas fracionárias, que podem ocorrer em doenças muito raras [Cimerman (1999)].

Representando por a , o número de casos novos de uma determinada doença (recém diagnosticada) presente em uma população em um período de tempo definido e por b , o número de pessoas com risco de desenvolver esta doença, nesta população, no mesmo período de tempo definido. A taxa de incidência é definida pela razão adimensional $\frac{a}{b}$.

- **Taxa de prevalência:** Representando por c , o número de casos de uma determinada doença presente em uma população, em um período de tempo definido e por d , o número de pessoas existentes na população no mesmo período de tempo definido. Define-se taxa de prevalência como a razão adimensional $\frac{c}{d}$.

Assim como a taxa de incidência, a taxa de prevalência é normalmente expressa por 100 mil habitantes da população.

Qual é a diferença entre prevalência e incidência? A prevalência pode ser vista como uma fotografia da população em relação à doença estudada: identificam-se os doentes e os não-doentes existentes em um determinado momento. A incidência, por considerar somente os casos novos de uma determinada enfermidade, estima a probabilidade ou risco de adoecer.

- **Taxa de mortalidade:** Representando por e , o número total de mortes em uma população em um período de tempo definido e por f , o número de pessoas existentes nesta população no mesmo período de tempo. Define-se taxa de mortalidade como a razão adimensional $\frac{e}{f}$.

1.6 Crescimento das Populações Parasitas

Na ausência de mecanismos reguladores de qualquer tipo, esperar-se-ia que uma população de parasitas (tanto para parasitas na forma livre, quanto no

interior do hospedeiro) obedecesse um crescimento exponencial da mesma forma que ocorre com qualquer outro tipo de população animal, tendo por base a hipótese de que a população varia a uma taxa proporcional à população existente (modelo de Malthus). Desta forma, a dinâmica de crescimento ajustar-se-ia à seguinte equação diferencial:

$$\frac{dP}{dt} = rP,$$

onde P é o tamanho da população em um instante de tempo t ; dP/dt representa a velocidade de crescimento de P com o tempo, diretamente proporcional ao número de indivíduos presentes nesse instante de tempo; r é uma constante que recebe o nome de velocidade (ou taxa) de crescimento intrínseco da população, que representa a diferença entre a taxa de natalidade e mortalidade *per capita* da população.

Sabe-se, porém, que um crescimento exponencial para uma população pode ser aceitável apenas sob condições específicas e durante curtos períodos de tempo. Em períodos mais longos de tempo, observa-se que a população oscila em torno de um valor limite, o número máximo de indivíduos que o meio pode suportar (capacidade de suporte k do meio ambiente, para a população em questão). A curva de crescimento logístico (modelo de Verhulst) que apresenta um comportamento do tipo exponencial para pequenos t , e se aproxima deste limite k quando $t \rightarrow \infty$, satisfaz a equação diferencial:

$$\frac{dP}{dt} = rP \left(1 - \frac{P}{k}\right).$$

Isso indica que a velocidade de crescimento *per capita* da população $\frac{1}{P} \frac{dP}{dt} = r \left(1 - \frac{P}{k}\right)$ se reduz de forma proporcional ao tamanho da população à medida que esta aumenta, tendendo a um estado de equilíbrio estável. Muitas curvas de crescimento populacional apresentam uma forma sigmóide que pode se ajustar bastante bem a uma equação do tipo logística [Losada (1998)].

2 MODELOS DE POPULAÇÕES MACROPARASITAS

2.1 Introdução

Neste trabalho, consideraremos espécies parasitas que não se reproduzem diretamente dentro de seu hospedeiro definitivo ou hospedeiro final, mas que produzem estágios de transmissão tais como ovos, esporos ou cistos, os quais como uma necessidade de desenvolvimento, saem de seu hospedeiro. Este tipo de vida parasita é apresentado por muitas espécies de protozoários, helmintos e artrópodes.

O número de parasitas presentes em um hospedeiro é reflexo do número de estágios infectivos que entram no hospedeiro. Portanto, não é o bastante classificar os hospedeiros em infectados ou não infectados (como se faz para microparasitas) porque eles carregam diferentes números de parasitas. Nós devemos registrar o tipo de distribuições de parasitas na modelagem da população. Para tanto, usaremos distribuições simples como a de Poisson e a Binomial negativa, o que introduz o elemento estocástico no modelo.

Consideraremos o caso mais simples de infecções, aquele em que o hospedeiro só pode estar infectado por um tipo de parasita. Assim, em nossos modelos, as variáveis dependentes são o número de parasitas (a população parasita) P e o número de hospedeiros (a população hospedeira) H , e a variável independente é o tempo t , isto é, nós estudamos as variações nas populações com o passar do tempo. Assumimos que, na ausência da outra população, cada uma possui um crescimento exponencial contínuo com sobreposição de gerações. Esta é uma suposição que geralmente não é válida, especialmente para espécies de regiões temperadas; entretanto, a idéia não é necessariamente imitar a realidade tão atentamente quanto possível, mas ilustrar as formas e os parâmetros através dos quais as populações interagem.

Os modelos abaixo são determinísticos, ou quando muito, determinísticos com elementos estocásticos, na forma como descrito acima; podemos relacioná-los com a figura 1.2 pela subtração, do compartimento da população de estágios infecciosos de vida livre, juntamente com a adição do nascimento e morte do hospedeiro.

2.2 Parâmetros Utilizados em Estudos com Macroparasitas

Em nossos modelos deste capítulo, os parâmetros que listaremos a seguir são taxas *per capita* instantâneas e todas supostamente positivas.

a - taxa de nascimento do hospedeiro.

b - taxa de morte natural do hospedeiro, donde podemos concluir que a taxa reprodutiva r do hospedeiro é igual a $a - b$, que será supostamente positiva.

α - taxa de morte do hospedeiro, induzida pelo parasita (determina o grau de patogenicidade do parasita no hospedeiro).

λ - taxa de produção de estágios infectivos.

μ - taxa de mortalidade intrínseca dos parasitas.

H_0 - parâmetro que varia inversamente com a eficiência da transmissão. É usado para representar “absorventes” (retentores) dos estágios de transmissão.

k - parâmetro de agregação, descreve a distribuição de parasitas na população hospedeira.

O significado de cada um destes parâmetros será melhor esclarecido no decorrer do capítulo. Para as unidades de cada um obtemos: $[a] = [b] = [\mu] = [\lambda] = [t]^{-1}$; $[\alpha] = [t]^{-1}[P]^{-1}[H]$, que será igual a $[t]^{-1}$, se considerarmos $[P] = [H] =$ indivíduos.

2.3 O Modelo Básico

2.3.1 Hipóteses do Modelo

Após ter definido os diversos parâmetros envolvidos, começaremos por escrever, de forma sintética, as taxas de variação $\frac{dH}{dt}$, da população de hospedeiros, e $\frac{dP}{dt}$ da população de parasitas como segue:

$$\frac{dH}{dt} = \left[\frac{dH}{dt} \right]_g - \left[\frac{dH}{dt} \right]_p \quad (2.1)$$

$$\frac{dP}{dt} = \left[\frac{dP}{dt} \right]_g - \left[\frac{dP}{dt} \right]_{p_1} - \left[\frac{dP}{dt} \right]_{p_2} - \left[\frac{dP}{dt} \right]_{p_3}, \quad (2.2)$$

onde usamos um índice g e um índice p , para representar *taxa de ganho* e *taxa de perda*, respectivamente. Dentro da população hospedeira, os parasitas morrem basicamente devido a três fatores, caracterizados pelos índices p_1, p_2 e p_3 na equação (2.2). No que segue, explicitaremos cada um destes termos:

- **Taxa de ganho** $\left[\frac{dH}{dt} \right]_g$: Crescimento intrínseco da população hospedeira.

É determinado pela taxa *per capita* r , obtida através da diferença entre a taxa a , de nascimento de hospedeiros, e sua taxa b , de mortalidade natural. A população hospedeira cresce, portanto, a uma taxa $(a - b)H(t)$. Ambas, a taxa reprodutiva e a taxa de mortalidade natural são consideradas constantes, isto é, o crescimento da população não é afetado por restrições dependentes da densidade. Desta forma, o crescimento da população tem um comportamento exponencial e não um crescimento logístico com capacidade de suporte. Reconhecemos que no mundo real o crescimento será limitado, entre outros fatores, pela competição por recursos finitos. Entretanto, a exclusão do conceito de capacidade de suporte é justificável, pois facilita as manipulações algébricas e as conseqüentes investigações de interesse biológico, tais como a habilidade dos parasitas em regular a população hospedeira [Anderson e May (1978a)].

$$\left[\frac{dH}{dt} \right]_g = (a - b)H(t), \quad (2.3)$$

onde os parâmetros a e b foram previamente definidos.

- **Taxa de perda** $\left[\frac{dH}{dt}\right]_p$: Mortalidade do hospedeiro induzida pelo parasita.

É considerada proporcional ao número de parasitas que um hospedeiro abriga. O número de hospedeiros mortos devido a causas induzidas por parasitas dentre aqueles que têm i parasitas, em um pequeno intervalo de tempo dt , pode ser representado por $\alpha i dt$, onde α é uma constante que determina o grau de patogenicidade do parasita dentro do hospedeiro. Desta forma, a taxa de morte correspondente aos hospedeiros com i parasitas é αi , e a taxa total de perdas de hospedeiros em uma população de tamanho $H(t)$ é, conseqüentemente,

$$\alpha H(t) \sum_{i=0}^{\infty} i p(i), \quad (2.4)$$

onde $p(i)$ é a probabilidade de um hospedeiro ter i parasitas.

O somatório $\sum_{i=0}^{\infty} i p(i)$, envolvido na equação (2.4), é, por definição, igual à abundância de parasitas (número médio de parasitas por hospedeiro num tempo t):

$$\sum_{i=0}^{\infty} i p(i) = E(i) = \frac{P(t)}{H(t)}. \quad (2.5)$$

A notação $E(i)$ em (2.5) foi introduzida na fórmula (A.2) do Apêndice A, para representar o valor esperado ou média de parasitas por hospedeiro, em um instante t . Das equações (2.4) e (2.5) temos que a taxa líquida de mortalidade de hospedeiros, induzida pelo parasita é

$$\left[\frac{dH}{dt}\right]_p = \alpha P(t). \quad (2.6)$$

- **Taxa de ganho** $\left[\frac{dP}{dt}\right]_g$: Transmissão e Fecundidade dos parasitas.

Se representarmos por λ a taxa instantânea de produção de estágios infectivos de transmissão de cada parasita, então a taxa líquida para o total da população parasita é dada por

$$\lambda H(t) \sum_{i=0}^{\infty} i p(i) = \lambda P(t). \quad (2.7)$$

Por serem parasitas de ciclo de vida direto (apenas uma espécie de hospedeiro é utilizada), os estágios de transmissão passam para o ambiente externo e expõem-se à mortalidade natural (ver figura 1.2 sem o compartimento da população dos estágios infectivos de vida livre). Apenas uma proporção retorna à população hospedeira.

O tamanho da proporção de estágios de transmissão que retorna à população hospedeira dependerá da densidade da população hospedeira em relação a outros “absorventes” do ambiente, e pode ser caracterizada pelo fator de transmissão menor do que um, representado por

$$\frac{H(t)}{H(t) + H_0}, \quad (2.8)$$

onde H_0 é uma constante cujo inverso determina a eficácia da transmissão. Da expressão (2.8) para o fator de transmissão, podemos observar que:

- Se $H(t)$ é grande e H_0 é pequeno, a eficácia é aproximadamente igual a 1, ou seja, a quase totalidade dos estágios de transmissão são absorvidos pelo hospedeiro.

- Se $H(t)$ é pequeno e H_0 é grande, a eficácia é pequena, ou seja, apenas uma pequena proporção de estágios de transmissão obtém sucesso.

A taxa líquida na qual novos parasitas são adquiridos pela população hospedeira é dada pelo produto da taxa de produção de estágios parasitas explicitada em (2.7) pela proporção de estágios de transmissão que retornam à população de hospedeiros (2.8), isto é:

$$\left[\frac{dP}{dt} \right]_g = \lambda P(t) \cdot \frac{H(t)}{H(t) + H_0}. \quad (2.9)$$

Supomos que a transmissão seja instantânea, isto é, nenhum retardo de tempo ocorre devido ao processo de desenvolvimento entre o nascimento de um estágio de transmissão e o contato, com sucesso, com um novo hospedeiro. Este tipo de suposição está mais diretamente vinculada a parasitas denominados “de ciclo de vida direto”, que são os estudados neste trabalho.

• **Taxa de perda** $\left[\frac{dP}{dt}\right]_{p1}$: *Perda de parasitas devido à mortalidade natural do hospedeiro*

Se considerarmos que os hospedeiros morrem a uma taxa intrínseca instantânea *per capita* b , então, parasitas são perdidos desta forma a uma taxa

$$\left[\frac{dP}{dt}\right]_{p1} = bH(t) \sum_{i=0}^{\infty} ip(i) = bP(t). \quad (2.10)$$

• **Taxa de perda** $\left[\frac{dP}{dt}\right]_{p2}$: *Perda de parasitas devido à mortalidade do hospedeiro induzida pelo parasita*

Visto que hospedeiros com i parasitas morrem de doença induzida pelo parasita, a uma taxa instantânea *per capita* αi , concluímos que o número de parasitas perdidos desta forma pode ser escrito por

$$\left[\frac{dP}{dt}\right]_{p2} = H(t) \sum_{i=0}^{\infty} \alpha i^2 p(i) = \alpha H(t) \sum_{i=0}^{\infty} i^2 p(i) = \alpha H(t) E(i^2), \quad (2.11)$$

onde $E(i^2)$, de acordo com a equação (A.13) do Apêndice A, é o quadrado médio do número de parasitas por hospedeiro, para qualquer que seja a forma da distribuição de $p(i)$.

Podemos observar que a carga parasita média por hospedeiro (abundância) $\sum_{i=0}^{\infty} ip(i) = E(i)$ não depende da forma na qual os parasitas estão distribuídos na população hospedeira. Entretanto, $\sum_{i=0}^{\infty} i^2 p(i) = E(i^2)$ é altamente sensível ao padrão de dispersão. Por exemplo, aqueles hospedeiros que forem altamente suscetíveis tenderão a acumular mais parasitas do que o número médio na população, expondo-se desta forma a alta mortalidade. Nesta situação, perde-se mais população de parasitas do que se perderia se os vermes fossem distribuídos segundo uma distribuição uniforme.

• **Taxa de perda** $\left[\frac{dP}{dt}\right]_{p3}$: *Perda de parasitas devido à sua mortalidade natural dentro do hospedeiro.*

Se considerarmos que parasitas morrem a uma taxa instantânea *per capita* μ , então, a taxa de mortalidade dos parasitas devido a seu envelhecimento

(senescência) e devido a respostas imunológicas do hospedeiro é dada por

$$\left[\frac{dP}{dt} \right]_{p3} = \mu P(t). \quad (2.12)$$

2.3.2 A distribuição do número de parasitas por hospedeiro

Segundo Anderson [Anderson (1980)], modelos híbridos, que contém componentes estocásticos e determinísticos invariavelmente chegam à conclusão que os parasitas são distribuídos aleatoriamente dentro da população hospedeira. A conclusão de aleatoriedade está longe da realidade, visto que a heterogeneidade entre os hospedeiros, com respeito à taxa com a qual eles adquirem a infecção é excluída da estrutura do modelo. Distribuições observadas de parasitas helmintos em comunidades humanas são invariavelmente altamente agrupadas, ou de forma agregada; geralmente menos do que 20% dos indivíduos abrigam 80% da população de parasitas helmintos [Dobson (1989)]. O modelo de probabilidade binomial negativa (equação (A.28)), uma distribuição definida por dois parâmetros, a média $m = \frac{P}{H}$ e k (parâmetro que varia inversamente com a agregação ou agrupamento) tem provado ser bom dentro dos padrões observados. Quando o parâmetro k tende a infinito, esta distribuição recai para a forma de Poisson, onde os parasitas são aleatoriamente independentemente distribuídos.

2.4 Dinâmica do Modelo Básico

Os fatores biológicos (componentes do modelo), descritos na seção anterior, dão origem a duas equações diferenciais: uma descrevendo a taxa de variação da população hospedeira ($H(t)$) e a outra descrevendo a taxa de variação da população de parasitas ($P(t)$), sendo ambas dadas em função do tempo. Substituindo (2.3) e (2.6) em (2.1), reescrevemos a equação diferencial para a taxa de variação da população hospedeira sob a forma

$$\frac{dH}{dt} = (a - b)H - \alpha P, \quad (2.13)$$

onde o lado direito é constituído pela taxa de nascimento da população hospedeira, subtraindo-se a taxa de morte da população hospedeira devido a causas naturais e sua taxa de morte induzida pelo parasita. Por outro lado, substituindo (2.9), (2.10), (2.11) e (2.12) em (2.2), obtemos, para a taxa de variação da população parasita, a equação:

$$\frac{dP}{dt} = \frac{\lambda PH}{H + H_0} - (b + \mu)P - \alpha H E(i^2), \quad (2.14)$$

cujos lado direito é constituído pela taxa líquida de aquisição de parasitas pela população hospedeira, descontando-se a perda de parasitas devido a: mortalidade natural do hospedeiro, mortalidade natural do parasita e mortalidade do hospedeiro induzida pelo parasita.

2.4.1 Modelo Básico com Distribuição de parasitas do Tipo Binomial Negativa

A grande maioria dos parasitas são altamente dispersos em sua população hospedeira. Tem sido observado que relativamente poucos membros da população hospedeira abrigam a maioria da população parasita total. O caminho mais simples para descrever matematicamente tais distribuições é com a distribuição binomial negativa (equação (A.15) do Apêndice A), que segundo Anderson e May [Anderson e May (1978a)] provou ser um modelo empírico adequado para um grande número de populações parasitas observadas. Assumindo-se que a distribuição do número de parasitas por hospedeiro é altamente agregada e usando-se o modelo de distribuição binomial negativa (da equação (A.13)) temos que

$$E(i^2) = \sum_{i=0}^{\infty} i^2 p(i) = \left(\frac{P}{H}\right)^2 \frac{k+1}{k} + \frac{P}{H}$$

e, substituindo isto na equação (2.14), obtemos:

$$\frac{dP}{dt} = \frac{\lambda PH}{H + H_0} - (b + \mu)P - \alpha H \left[\left(\frac{P}{H}\right)^2 \frac{k+1}{k} + \frac{P}{H} \right],$$

ou ainda,

$$\frac{dP}{dt} = P \left[\frac{\lambda H}{H + H_0} - (\alpha + b + \mu) - \frac{\alpha P(k+1)}{kH} \right], \quad (2.15)$$

onde k é o parâmetro da distribuição binomial negativa que é dado como o inverso da medida do grau de agregação ou contágio parasita dentro do hospedeiro. O modelo é, portanto, constituído pelas equações (2.13) e (2.15).

2.4.2 Pontos de Equilíbrio

No equilíbrio (H^*, P^*) , não há variação nem da população hospedeira nem da população parasita, ou seja, $\frac{dH}{dt} = 0$ e $\frac{dP}{dt} = 0$. Portanto, a partir das equações (2.13) e (2.15), podemos escrever

$$(a - b)H^* - \alpha P^* = 0 \quad (2.16)$$

$$P^* \left[\frac{\lambda H^*}{H^* + H_0} - (\alpha + b + \mu) - \frac{\alpha(k + 1)}{k} \frac{P^*}{H^*} \right] = 0. \quad (2.17)$$

Lembrando que $(a - b) > 0$ e $\alpha > 0$ (ver seção 2.2), obtemos, de (2.16), que a carga média de parasitas por hospedeiro, no equilíbrio, é dada pela razão entre a taxa reprodutiva do hospedeiro e a taxa de morte do hospedeiro, induzida pelo parasita

$$\frac{P^*}{H^*} = \frac{a - b}{\alpha} \quad (2.18)$$

que, substituída em (2.17), leva a:

$$H^* = \frac{[(\alpha + b + \mu) + (k + 1)(a - b)/k]H_0}{\lambda - [(\alpha + b + \mu) + (k + 1)(a - b)/k]}, \quad (2.19)$$

desde que $\lambda \neq (\alpha + b + \mu) + (k + 1)(a - b)/k$. Substituindo (2.19) em (2.18) obtemos:

$$P^* = \frac{(a - b)[(\alpha + b + \mu) + (k + 1)(a - b)/k]H_0}{\alpha \{ \lambda - [(\alpha + b + \mu) + (k + 1)(a - b)/k] \}}. \quad (2.20)$$

Portanto, o ponto de equilíbrio (H^*, P^*) não trivial é dado por (2.19) e (2.20).

2.4.3 Taxa Reprodutiva Básica (do parasita) R_0

A taxa reprodutiva básica do parasita R_0 pode ser obtida a partir da condição de crescimento da população de parasitas ($\frac{dP}{dt} > 0$). Assumindo-se $a - b > 0$, os parasitas regularão a população hospedeira somente se, no equilíbrio, o número

de parasitas for positivo (caso contrário, não teria significado biológico). Então, impondo $P^* > 0$, obtém-se da equação (2.20), visto que o numerador é positivo, a seguinte condição, que estabelece um valor mínimo para a taxa de produção de estágios infectivos:

$$\lambda > (\alpha + b + \mu) + \frac{(k+1)(a-b)}{k},$$

isto é,

$$\frac{\lambda}{(\alpha + b + \mu) + (k+1)(a-b)/k} > 1, \quad (2.21)$$

donde concluímos que a fração adimensional do lado esquerdo da desigualdade (2.21) é a taxa reprodutiva básica R_0 . Então,

$$R_0 = \frac{\lambda}{(\alpha + b + \mu) + (k+1)(a-b)/k}. \quad (2.22)$$

De (2.22) podemos observar que R_0 é a razão entre a taxa de aparecimento de novos parasitas e sua taxa de desaparecimento. Valores referentes a populações distintas de parasitas são apresentados no apêndice D.

Podemos reescrever o equilíbrio (H^*, P^*) , com H^* dado em (2.19) e P^* dado em (2.20) em função de R_0 , como:

$$H^* = \frac{H_0}{R_0 - 1} \quad (2.23)$$

$$P^* = \frac{(a-b)H_0}{\alpha(R_0 - 1)}. \quad (2.24)$$

Quando o grau de agregação aumenta, k diminui, e a taxa reprodutiva do hospedeiro, $a - b$, torna-se cada vez mais importante. Isto deve ser compensado pela produção de estágios de transmissão, λ , pela população parasita; o que pode ser a razão por trás da excepcionalmente alta taxa de reprodução parasita, quando comparada com a de seus hospedeiros.

Quando os parasitas se tornam mais patogênicos, α muito grande, o parasita deve tornar-se menos agregado (k deve aumentar) para persistir, embora λ grande possa acomodar uma variedade de combinações entre α e k .

Curiosamente, quando α aumenta, a população hospedeira de equilíbrio H^* (equação (2.19)), também aumenta. Isto ocorre devido ao fato dos parasitas serem mais fortemente afetados pela mortalidade do hospedeiro (induzida pelo parasita), do que são os hospedeiros.

De (2.18), podemos escrever uma expressão para o grau de patogenicidade α , em termos das populações de equilíbrio, como segue: $\alpha = (a - b) \frac{H^*}{P^*}$, isto é, a divisão da taxa reprodutiva do hospedeiro, $a - b$, pela abundância parasita.

2.4.4 Campo de direções no plano de fase do sistema

Para traçar o campo de direções, começaremos pelas isóclinas de inclinação nula (*nullclines*¹).

Nullclines de um sistema de duas equações diferenciais, cujas variáveis são x e y , e a variável independente t , são as curvas que satisfazem $\frac{dx}{dt} = 0$ ou $\frac{dy}{dt} = 0$. As *nullclines* x deste sistema representam curvas ao longo das quais as órbitas têm direção perpendicular ao eixo x . As *nullclines* de y são as curvas ao longo das quais as órbitas têm direção perpendicular ao eixo y . Usando as *nullclines*, podemos obter o comportamento qualitativo, solução do sistema de equações diferenciais, conjecturar se existem soluções oscilatórias em torno dos pontos de equilíbrio e verificar se eles são instáveis ou estáveis. Para isso devemos:

- Determinar as x - *nullclines*, fazendo $\frac{dx}{dt} = 0$ e as y - *nullclines*, fazendo $\frac{dy}{dt} = 0$.

- Fazer o gráfico das curvas encontradas no plano xy (estas curvas irão dividir o plano em regiões) e adicionar setas para indicar a direção das órbitas. As x - *nullclines* dividem o plano em regiões com setas horizontais; as setas devem apontar para direita quando $\frac{dx}{dt} > 0$ e para esquerda quando $\frac{dx}{dt} < 0$. Sobre a curva

¹Não existe um consenso quanto à tradução da palavra *nullcline*, em uma única palavra em português; para tais isóclinas de inclinação nula, alguns matemáticos sugerem "nulóclinas", outros, "zeróclinas", outros ainda, "nuliclínicas". Optamos por manter, neste trabalho, a palavra em inglês.

que representa a x -*nullcline*, as setas são verticais. As y - *nullclines* dividem o plano em regiões com setas verticais; as setas devem apontar para cima quando $\frac{dy}{dt} > 0$ e para baixo quando $\frac{dy}{dt} < 0$. Sobre a curva que representa a y -*nullcline*, as setas são horizontais. A direção das trajetórias é formada, em cada região delimitada pela composição das setas. O(s) ponto(s) de equilíbrio ocorre(m) quando uma x -*nullcline* intercepta uma y -*nullcline*.

- Analisar a estabilidade de cada ponto de equilíbrio através da posição das setas. Se duas *nullclines* têm setas apontando para dentro de uma região, então as órbitas são atraídas para esta região e o ponto de equilíbrio é estável. Se as setas apontam para fora da região, então o ponto de equilíbrio é instável. Se todas as setas giram num mesmo sentido, ao redor de um ponto de equilíbrio, a análise das *nullclines* é inconclusiva, pois podemos ter nó, centro ou foco.

Observação: Neste capítulo $\frac{dx}{dt}$ e $\frac{dy}{dt}$ são representados respectivamente por $\frac{dH}{dt}$ e $\frac{dP}{dt}$.

a) As *nullclines* do sistema de equações (2.13) e (2.15)

- H - *nullcline*: igualando dH/dt a zero na equação (2.13), obtém-se a reta $H = \frac{a}{a-b}P$, para $a - b > 0$. Acima desta reta, a variação de H é negativa (\leftarrow) e abaixo desta reta a variação de H é positiva (\rightarrow).

- P - *nullcline*: igualando dP/dt a zero na equação (2.15), obtém-se a reta $P = 0$ e a curva $P = \left[\frac{\lambda H}{H+H_0} - (\alpha + b + \mu) \right] \frac{kH}{\alpha(k+1)}$. Acima desta curva a variação de P é negativa (\downarrow) e abaixo dela a variação de P é positiva (\uparrow).

As figuras 2.1 (a) e (b) mostram o campo de direções no plano de fase juntamente com o gráfico das *nullclines* para as equações (2.13) e (2.15) para $R_0 > 1$. Nela, utilizamos $\lambda = 6$; $H_0 = 10$; $b = 1$; $\mu = 0, 1$; $\alpha = 0, 5$ e $k = 2$.

Na figura 2.1 (b), o campo de direções foi constituído com o auxílio da ferramenta `dfieldplot` do Maple; neste, o elemento do campo de direções (seta) em cada ponto é exatamente o vetor resultante da composição, tal como especificamos

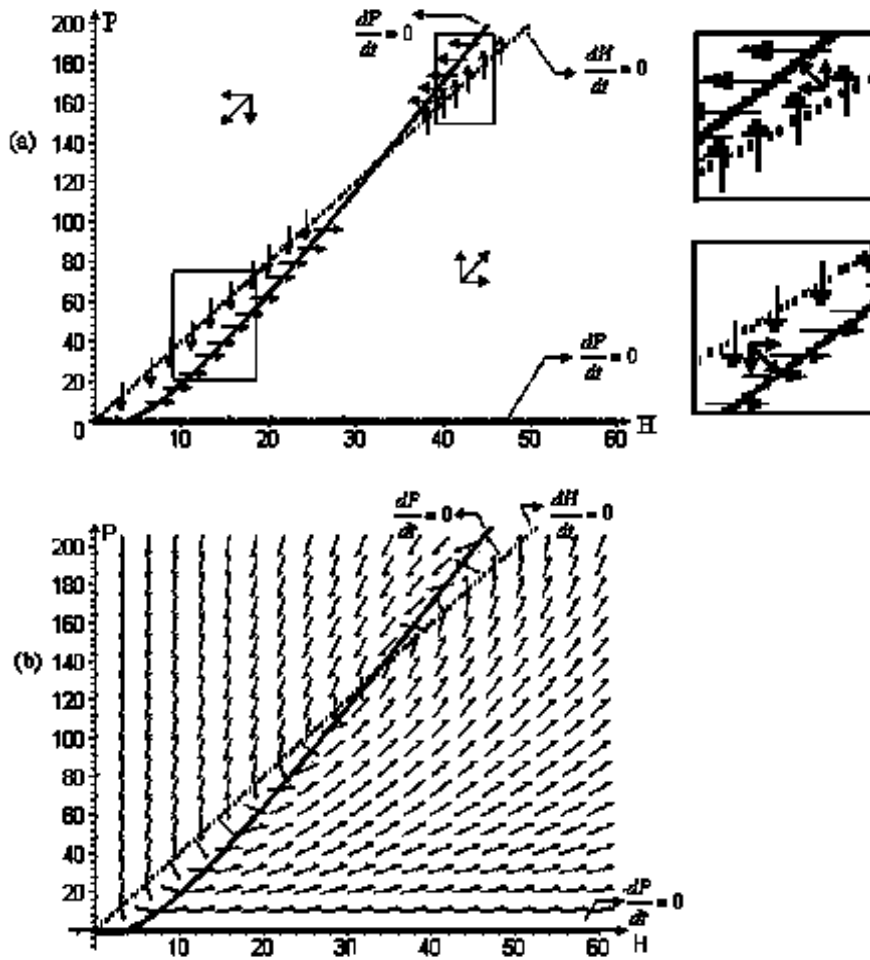


Figura 2.1: O plano de fase HP do sistema (2.13) e (2.15), incluindo as isóclinas de inclinação nula de cada uma das populações, em uma região tal que $R_0 > 1$.

na figura 2.1(a). Com relação à estabilidade do equilíbrio endêmico, a análise das *nullclines* é inconclusiva, pois as setas giram todas para o mesmo sentido.

O campo de direções para $R_0 < 1$ está apresentado na figura 2.2, onde os valores dos parâmetros são: $\lambda = 4$; $H_0 = 10$; $b = 1$; $\mu = 0, 1$; $\alpha = 0, 5$ e $k = 2$.

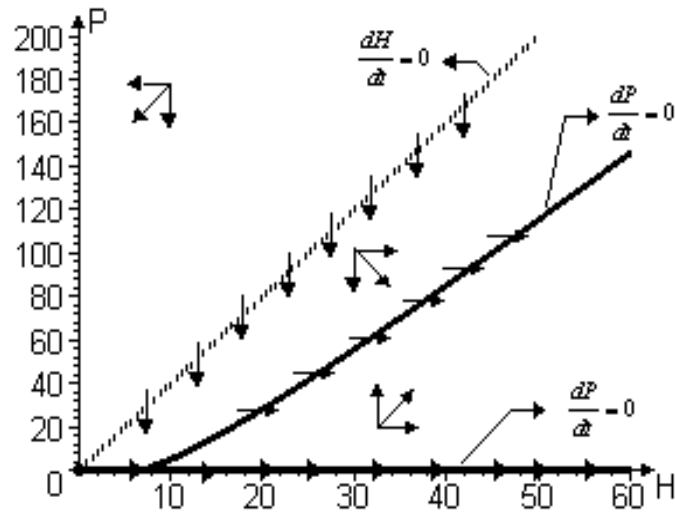


Figura 2.2: O plano de fase HP do sistema (2.13) e (2.15), incluindo as isóclinas de inclinação nula de cada uma das populações, em uma região tal que $R_0 < 1$.

2.4.5 Linearização do sistema

Nosso objetivo principal é investigar o comportamento das trajetórias do sistema formado pelas equações (2.13) e (2.15) que possuem a forma

$$\begin{cases} \frac{dH}{dt} = f(H, P) \\ \frac{dP}{dt} = g(H, P) \end{cases}, \quad (2.25)$$

em uma vizinhança do ponto crítico (H^*, P^*) , tal que

$$\begin{cases} f(H^*, P^*) = 0 \\ g(H^*, P^*) = 0 \end{cases}. \quad (2.26)$$

Vamos fazer isso aproximando o sistema não linear pelo sistema linearizado que se obtém a partir de:

$$H(t) = H^* + x(t) \quad \text{e} \quad P(t) = P^* + y(t) \quad (2.27)$$

onde $|x(t)|$ e $|y(t)| \ll 1$. Dessa forma, iremos linearizar o sistema, próximo ao equilíbrio (H^*, P^*) .

Substituindo H e P , de acordo com (2.27), na primeira das equações de (2.25), tem-se

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= f(H^* + x, P^* + y) = \\ &= f(H^*, P^*) + \left. \frac{\partial f}{\partial H} \right|_{(H^*, P^*)} x + \left. \frac{\partial f}{\partial P} \right|_{(H^*, P^*)} y + O(x^2 + y^2) \end{aligned}$$

onde $O(x^2 + y^2)$ representa termos da ordem de $(x^2 + y^2)$. Da mesma forma, da segunda das equações de (2.25), obtemos:

$$\begin{aligned} \frac{dy}{dt} &= g(H^* + x, P^* + y) = \\ &= g(H^*, P^*) + \left. \frac{\partial g}{\partial H} \right|_{(H^*, P^*)} x + \left. \frac{\partial g}{\partial P} \right|_{(H^*, P^*)} y + O(x^2 + y^2). \end{aligned}$$

Desprezando termos de ordem maior ou igual a $(x^2 + y^2)$ e usando (2.26), podemos escrever o sistema de equações diferenciais lineares para os pequenos deslocamentos $x(t)$ e $y(t)$ de $H(t)$ e $P(t)$ com relação aos equilíbrios H^* e P^* , respectivamente, sob forma matricial, como segue:

$$\begin{bmatrix} \frac{dx}{dt} \\ \frac{dy}{dt} \end{bmatrix} = J(H^*, P^*) \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix},$$

onde $J(H^*, P^*)$ é a matriz Jacobiana, definida por:

$$J(H^*, P^*) = \begin{bmatrix} \left. \frac{\partial f}{\partial H} \right|_{(H^*, P^*)} & \left. \frac{\partial f}{\partial P} \right|_{(H^*, P^*)} \\ \left. \frac{\partial g}{\partial H} \right|_{(H^*, P^*)} & \left. \frac{\partial g}{\partial P} \right|_{(H^*, P^*)} \end{bmatrix}.$$

Das equações diferenciais (2.13) e (2.15), calculamos as derivadas parciais envolvidas na matriz Jacobiana, e fazendo uso da equação (2.18) para escrever P^* , em função de H^* , obtemos:

$$J(H^*, P^*) = \begin{bmatrix} (a-b) & -\alpha \\ \left[\frac{\lambda H^* H_0 (a-b)}{\alpha (H^* + H_0)^2} + \frac{(k+1)(a-b)^2}{\alpha k} \right] & -\frac{(k+1)(a-b)}{k} \end{bmatrix}$$

cujos autovalores ($\det(J - \Lambda I) = 0$) são as raízes da equação característica

$$\Lambda^2 + \left(\frac{(a-b)\Lambda}{k} \right) + \frac{\lambda H^* H_0 (a-b)}{(H^* + H_0)^2} = 0$$

ou seja,

$$\Lambda_{1,2} = \gamma(-1 \pm \sqrt{1 - \theta}), \quad (2.28)$$

onde definimos:

$$\gamma \equiv \frac{a - b}{2k} > 0 \quad e \quad \theta \equiv \frac{4\lambda H^* H_0 k^2}{(a - b)(H^* + H_0)^2} > 0, \quad (2.29)$$

ou ainda, escrevendo θ em função de R_0 (equação (2.20))

$$\theta = \frac{4\lambda(R_0 - 1)H_0 k^2}{R_0^2(a - b)} \quad (2.30)$$

para o equilíbrio endêmico ($H^* \neq 0$).

Dependendo do valor de $\theta > 0$, temos, portanto, três situações diferentes:

- Se $0 < \theta < 1$, teremos $0 < 1 - \theta < 1$, donde concluímos que ambas as raízes Λ_1 e Λ_2 são reais distintas e negativas, e o equilíbrio é um nó estável.
- Se $\theta = 1$, teremos duas raízes reais iguais e negativas, isto é:

$$\Lambda_1 = \Lambda_2 = -\gamma < 0,$$

donde concluímos novamente que o equilíbrio é um nó estável.

- Se $\theta > 1$, teremos $1 - \theta < 0$ e, portanto, duas raízes complexas com parte imaginária não nula e parte real negativa $\Lambda_{1,2} = \gamma(1 - \pm\sqrt{\theta - 1}i)$, donde concluímos que o equilíbrio é um foco (espiral) estável.

Na tabela 2.1, apresentamos a síntese de nossas conclusões, quanto à estabilidade local do equilíbrio não trivial.

Tabela 2.1 - Tipo de equilíbrio do ponto (H^*, P^*) , não trivial, dependendo do valor de θ , definido em (2.30).

Valores de $\theta > 0$	Equilíbrio Endêmico
$\theta \leq 1$	Nó estável
$\theta > 1$	Espiral estável

Concluimos, portanto, que para $R_0 > 1$, o equilíbrio endêmico é sempre estável, com oscilações se $\theta > 1$ e sem oscilações se $0 < \theta \leq 1$. Para $R_0 < 1$, o único equilíbrio biologicamente viável seria o trivial (o outro tem P e H negativos); mas como $(0, 0)$ não pertence ao domínio das soluções (porque a equação não é definida em $H = 0$), a linearização em torno deste ponto não tem sentido.

2.4.6 Resolução Numérica do Sistema

A trajetória no plano de fase HP e o comportamento temporal destas populações $P(t)$ x t e $H(t)$ x t que se obtém a partir do sistema não linear de equações (2.13) e (2.15), pode ser visto na figura 2.3, traçada a partir da ferramenta DEplot do Maple, para $\lambda = 6$; $H_0 = 10$; $a = 3$; $b = 1$; $\mu = 0, 1$; $\alpha = 0, 5$ e $k = 2$ que correspondem ao equilíbrio $(H^*, P^*) = (32, 86; 131, 43)$. Nestes gráficos podemos observar que a evolução temporal do sistema leva a aproximação de um estado de equilíbrio endêmico, que é do tipo espiral (foco) estável visto que

$$\theta = \frac{4\lambda H^* H_0 k^2}{(a-b)(H^* + H_0)^2} = 8,59 > 1 \quad (\text{tabela } 2.1).$$

Para $R_0 < 1$ (parâmetros iguais aos da figura 2.3, com exceção de $\lambda = 4$), os gráficos correspondentes (figura 2.4) mostram que, dependendo da condição inicial, as populações de hospedeiros e parasitas podem ficar bem reduzidas chegando muito próximo da extinção, ou apenas ser levemente reduzidas. Nos gráficos (a) e (c), verifica-se que H diminui (a curva se aproxima do eixo P) no início. Já nos gráficos (d) e (f), H não parece diminuir. Com relação ao número de parasitas P , vê-se que as condições iniciais $H(0) = 2$ e $P(0) = 80$, usadas para os gráficos (a), (b) e (c) levam a P praticamente zero, extinção da população P , (após um certo tempo a população dos parasitas volta a crescer) e H segue crescendo. O mesmo não ocorre com as condições iniciais $H(0) = 1$ e $P(0) = 10$, usadas para os gráficos (d), (e) e (f), onde P diminui mas depois cresce.

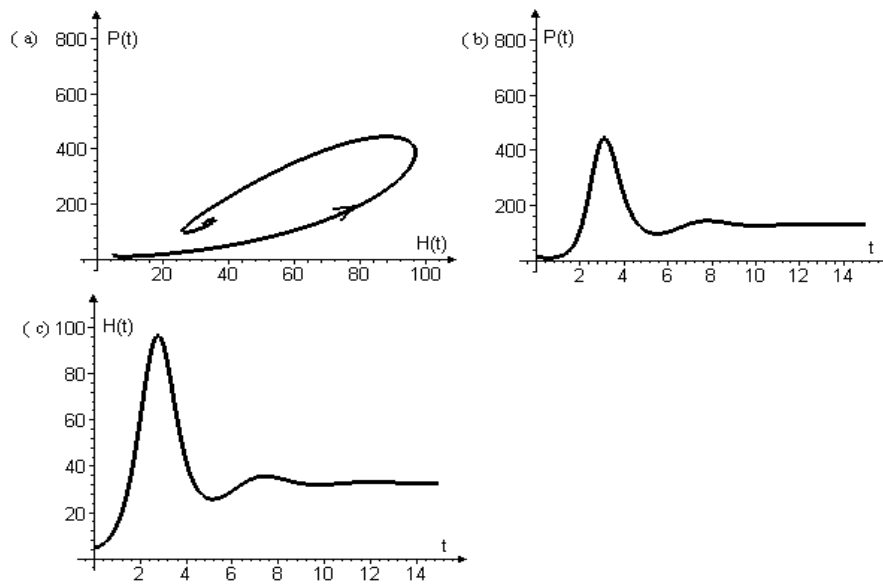


Figura 2.3: *Comportamento das soluções das equações (2.13) e (2.15) para $R_0 > 1$ e $\theta > 1$.*

2.5 Síntese

Neste capítulo, investigamos através de um modelo simples a dinâmica do sistema constituído pela população de hospedeiros $H(t)$ e pela população de parasitas $P(t)$, que ocorrem segundo o fluxograma apresentado pela figura 1.2 (quando retiramos o compartimento da população de estágios infectivos de vida livre), sendo que para estes adotamos uma distribuição agrupada do tipo binomial negativa.

A partir do próximo capítulo, o foco de nossa atenção não será mais a população de hospedeiros e a população de parasitas, mas sim a dinâmica do sistema constituído pela população dos parasitas sexualmente maduros (que estão dentro do hospedeiro, cuja população será considerada constante) e pela dos estágios infectivos livres.

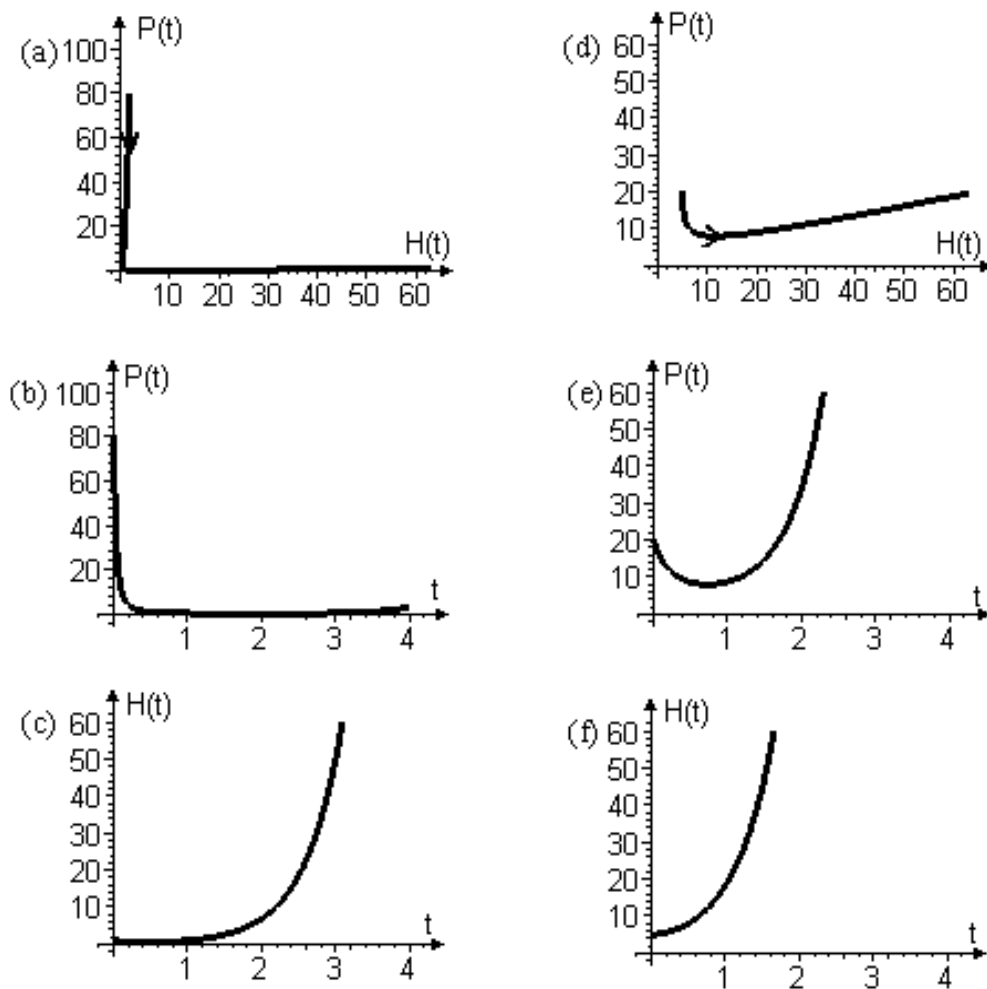


Figura 2.4: *Comportamento das soluções das equações (2.13) e (2.15) para $R_0 < 1$ e diferentes condições iniciais.*

3 A DINÂMICA DE PARASITAS HELMINTOS DE CICLO DE VIDA DIRETO

No capítulo anterior, estudamos o sistema constituído pela população de hospedeiros $H(t)$ e pela população de parasitas $P(t)$. Supondo que, na ausência de parasitas, a população de hospedeiros cresceria exponencialmente (Malthus) sem limite, mostramos que a população de parasitas regula a população de hospedeiros, visto existir um equilíbrio não trivial realístico (H^*, P^*) , desde que a taxa *per capita* λ , de produção de estágios infectivos, seja maior que um certo valor, que depende dos demais parâmetros do sistema. Além disso, identificamos a taxa reprodutiva básica do parasita (R_0), bem como a população limiar de hospedeiros (H_T), tal que

$$\frac{dP}{dt} > 0 \quad \Leftrightarrow \quad R_0 > 1 \quad \Leftrightarrow \quad H > H_T.$$

Se admitirmos que a escala temporal do ciclo de vida dos helmintos é muito rápida, quando comparada à da dinâmica demográfica da população de hospedeiros, consideraremos, neste capítulo e nos próximos dois, que $H(t)$ seja constante e igual a H , durante o curto período de duração de uma infecção.

3.1 O ciclo de vida dos helmintos diretamente transmitidos

O ciclo de vida de todo helminto humano diretamente transmitido tem uma estrutura basicamente similar. Consiste de duas populações principais: os estágios de transmissão ou estágios infectivos livres (ovos e larvas) $L(t)$, e os estágios parasíticos (vermes) sexualmente maduros $P(t)$. O ciclo completo do ancilóstomo humano, por exemplo, envolve seis estágios de desenvolvimento distintos, sendo quatro deles fora do hospedeiro (estágio de vida livre) e dois dentro do hospedeiro (estágio parasítico) a saber, fora do hospedeiro: o ovo e os estágios larvais L_1, L_2 e L_3 ; dentro do hospedeiro: o parasita sexualmente imaturo e o parasita sexualmente maduro. O sucesso reprodutivo global do parasita durante o desenvolvimento de seu

ciclo de vida dependerá do tempo gasto em cada estágio de desenvolvimento, da taxa de mortalidade associada a cada um desses estágios e do grau de reprodução obtido por cada um deles. É importante observar que a reprodução dos estágios parasíticos não aumenta diretamente o tamanho da população parasita dentro do hospedeiro, mas envolve a produção de estágios de transmissão (infectivos), tais como ovos e larvas que vão para o ambiente externo (vida livre) via trato alimentar. As duas populações principais $L(t)$ e $P(t)$ desempenham um papel fundamental no sucesso da transmissão global e no crescimento e estabilidade da população parasita.

Os parasitas sexualmente maduros $P(t)$ são responsáveis pela reprodução, enquanto que os estágios infectivos $L(t)$ determinam a taxa na qual novos hospedeiros são “colonizados”. Em outras palavras, quando um estágio infectivo (vida livre) é absorvido por um hospedeiro, torna-se um parasita e isso caracteriza uma infecção do hospedeiro. Para ocorrer a reprodução, é necessário ainda que, dentro do hospedeiro, o parasita se torne sexualmente maduro. O fluxograma que apresenta a relação entre estas duas populações $L(t)$ e $P(t)$, é representado na figura 1.2.

3.2 Parâmetros do Modelo

O modelo descrito por Roy Anderson [Anderson (1980)] consiste em um par de equações diferenciais: uma representando a dinâmica da população $P(t)$, de parasitas sexualmente maduros dentro da população hospedeira, e a outra, representando a dinâmica da população $L(t)$, de estágios infectivos de vida livre. Supondo que a população hospedeira possua uma distribuição etária estável e um tamanho constante H , e ignorando a imunidade adquirida para infecção, os parâmetros considerados são os seguintes:

i - número de parasitas dentro de um hospedeiro;

$p(i)$ - probabilidade de um indivíduo (hospedeiro) abrigar i parasitas;

k - parâmetro que varia inversamente com o grau de agregação dos parasitas;

$\mu_1(i)$ - taxa de morte natural instantânea e *per capita* dos parasitas maduros, que depende do número i de parasitas no hospedeiro;

$\lambda(i)$ - taxa de produção de ovos (fecundidade) *per capita* (isto é, por parasita), que depende da carga de parasitas i em um hospedeiro;

α - coeficiente que mede a severidade das restrições dependentes da densidade na sobrevivência do parasita;

β - coeficiente de transmissão da infecção;

b - taxa de morte instantânea e *per capita* de hospedeiros, (parâmetro já utilizado na seção 2.2);

ϕ - probabilidade de acasalamento de um parasita fêmea (tabela 3.1);

μ_2 - taxa de morte instantânea e *per capita* do estágio larval (ou ovo) dentro do hospedeiro;

μ_3 - taxa de morte natural instantânea e *per capita* de estágios infectivos. Portanto, $1/\mu_3$ é a expectativa de vida dos estágios infectivos;

μ_4 - taxa de morte instantânea e *per capita* de parasitas imaturos dentro do hospedeiro;

T_1 - tempo médio para o parasita adquirir maturidade sexual;

T_2 - tempo médio de maturação de estágios infectivos (a partir da liberação do ovo);

$D1$ - proporção, daqueles estágios infectivos adquiridos por um hospedeiro, que sobrevive até atingir a maturidade sexual. Pode ser expresso como $D1 = e^{-\mu_4 T_1}$;

D_2 - proporção, do total de ovos produzidos em um hospedeiro, de estágios larvais (ou ovos) que sobrevivem (que não morrem dentro do hospedeiro) para produzir estágios infectivos. Pode ser expresso como $D_2 = e^{-\mu_2 T_2}$.

3.3 Hipóteses do Modelo

Após ter definido os diversos parâmetros envolvidos, começaremos por escrever, de forma sintética, as taxas de variação $\frac{dP}{dt}$, da população de parasitas sexualmente maduros dentro da população hospedeira, e $\frac{dL}{dt}$, da população de estágios infectivos de vida livre, como segue:

$$\frac{dP}{dt} = \left[\frac{dP}{dt} \right]_g - \left[\frac{dP}{dt} \right]_{p_1} - \left[\frac{dP}{dt} \right]_{p_2} \quad (3.1)$$

$$\frac{dL}{dt} = \left[\frac{dL}{dt} \right]_g - \left[\frac{dL}{dt} \right]_{p_1} - \left[\frac{dL}{dt} \right]_{p_2} \quad (3.2)$$

onde usamos um índice g e um índice p , para representar *taxa de ganho* e *taxa de perda*, respectivamente; os índices p_1 e p_2 identificam dois fatores de perda distintos. No que segue, explicitaremos cada um destes termos.

- **Taxa de ganho** $\left[\frac{dP}{dt} \right]_g$: Aquisição de parasitas maduros pelos hospedeiros - infecção do hospedeiro.

Hospedeiros adquirem a infecção a uma taxa proporcional à população de hospedeiros H e também proporcional ao número de estágios infectivos L que atingem a maturidade. A taxa líquida de parasitas maduros adquiridos pelo hospedeiro é, portanto,

$$\left[\frac{dP}{dt} \right]_g = \beta D_1 H L (t - T_1) \quad (3.3)$$

onde os parâmetros β , T_1 e D_1 foram previamente definidos.

- **Taxa de perda** $\left[\frac{dP}{dt} \right]_{p_1}$: Perdas de parasitas devido à mortalidade de hospedeiros.

Um dos fatores de perda dos parasitas é a mortalidade de hospedeiros; a perda líquida de parasitas devido a tal mortalidade é proporcional ao número de

hospedeiros e ao número médio de parasitas em um hospedeiro, como segue:

$$\left[\frac{dP}{dt} \right]_{p1} = bH \sum_{i=0}^{\infty} ip(i) \quad (3.4)$$

onde $p(i)$ representa a probabilidade de um indivíduo abrigar i parasitas e o parâmetro b foi previamente definido.

- **Taxa de perda** $\left[\frac{dP}{dt} \right]_{p2}$: Mortalidade natural de parasitas.

A taxa líquida de parasitas perdidos devido à mortalidade natural de parasitas, quando esta for considerada dependente da densidade de parasitas maduros dentro de um dado indivíduo hospedeiro, é proporcional ao número de hospedeiros e podemos escrever:

$$\left[\frac{dP}{dt} \right]_{p2} = H \sum_{i=0}^{\infty} \mu_1(i) ip(i) \quad (3.5)$$

onde i e $p(i)$ foram previamente definidos.

- **Taxa de ganho** $\left[\frac{dL}{dt} \right]_g$: Produção de estágios infectivos.

Estágios infectivos (ovos ou larvas) são produzidos a uma taxa que, além de ser proporcional à população de hospedeiros H , é também proporcional à proporção s de parasitas fêmeas na população, bem como à probabilidade ϕ de acasalamento de um parasita fêmea, e ao número de estágios infectivos que sobrevivem (que não morrem dentro do hospedeiro, antes de sair para o ambiente externo). Para este último, conforme definido anteriormente, devemos multiplicar D_2 pelo número de ovos produzidos por um parasita fêmea em um hospedeiro e este, por sua vez, envolve uma taxa $\lambda(i)$ de produção de ovos *per capita* (isto é, por parasita), que depende da carga i de parasitas maduros, em um mesmo hospedeiro. Assim, uma estimativa simples do recrutamento líquido da população de estágios infectivos em um instante t é escrita sob a forma:

$$\left[\frac{dL}{dt} \right]_g = s\phi D_2 H \sum_{i=0}^{\infty} \lambda(i) ip(i, t - T_2) \quad (3.6)$$

onde T_2 é o retardo de tempo devido a maturação, definido previamente.

Quanto aos hábitos sexuais, os parasitas podem ser monóicos (hermafroditas) ou dióicos (macho-fêmea) e estes últimos classificam-se em monogâmicos ou poligâmicos. Dentro de comunidades humanas, estudos de campo sugerem que, no caso de espécies dióicas, a razão entre o número de parasitas machos e fêmeas é de 1 : 1 ($s = 1/2$). Entretanto, a distribuição de frequência entre machos e fêmeas por hospedeiro pode variar amplamente de pessoa para pessoa. Vários pesquisadores têm analisado a relação entre a probabilidade de acasalamento ϕ , e a distribuição estatística do número de parasitas por hospedeiro (*Mac Donald, 1965; Leyton, 1968; Tallis e Leyton, 1969; Nassel e Huser, 1973; May, 1977; Apud [Anderson (1980)]*). A tabela 3.1 lista várias formas da função, dependendo do hábito sexual e da distribuição dos parasitas. O gráfico dos vários tipos de função ϕ pode ser visto na figura 3.1.

Independente dos parasitas serem monogâmicos ou poligâmicos, a agregação na distribuição de parasitas é claramente vantajosa (particularmente sob condições de baixa abundância de parasitas), no que diz respeito à probabilidade de acasalamento, desde que parasitas machos e fêmeas estejam distribuídos juntos; para um mesmo M , tem-se:

$$\phi_{P.b.n.} > \phi_{P.p.} \quad \text{e} \quad \phi_{M.b.n.} > \phi_{M.p.}$$

onde, $\phi_{P.b.n.}$: Probabilidade de acasalamento para parasitas poligâmicos distribuídos de maneira binomial negativa; $\phi_{P.p.}$: Probabilidade de acasalamento para parasitas poligâmicos com distribuição de Poisson; $\phi_{M.b.n.}$: Probabilidade de acasalamento para parasitas monogâmicos distribuídos de maneira binomial negativa; $\phi_{M.p.}$: Probabilidade de acasalamento para parasitas monogâmicos com distribuição de Poisson.

Além disso, hábitos poligâmicos são claramente benéficos ao sucesso reprodutivo quando a densidade de parasitas é baixa; para um mesmo M , $\phi_{P.b.n.} > \phi_{M.b.n.}$ e $\phi_{P.p.} > \phi_{M.p.}$. Sob um regime monogâmico, mesmo a carga média de parasitas estando em torno de 100 parasitas por hospedeiro, não é garantido que as fêmeas serão acasaladas e capazes de produzir um estágio de transmissão.

Tabela 3.1: Probabilidade de acasalamento (ϕ)

Tipo de Reprodução do parasita	Probabilidade de acasalamento (ϕ)
<p>1) Monóicos (Hermafroditas) São autofertilizantes</p>	$\phi = 1$
<p>2) Dióicos (macho-fêmea) monogâmicos</p> <p>a) Carga de parasitas por hospedeiro distribuídos aleatoriamente dentro da população hospedeira (Distribuição de Poisson com carga média M)</p> <p>b) Carga de parasitas por hospedeiro distribuídos de uma maneira agregada dentro da população hospedeira (Distribuição Binomial Negativa, com parâmetro k e carga média M)</p>	$\phi_{M.p.}(M) = 1 - \frac{e^{-M}}{2\pi} \int_0^{2\pi} (1 - \cos\theta) e^{-M\cos\theta} d\theta$ $\phi_{M.b.n.}(M, k) = 1 - \frac{(1 - \lambda)^{1+k}}{2\pi} \int_0^{2\pi} \frac{(1 - \cos\theta)^{(1+k)}}{1 + \gamma\cos\theta} d\theta$
<p>3) Dióicos (macho-fêmea) poligâmicos</p> <p>a) Carga de parasitas distribuída aleatoriamente (Distribuição de Poisson com carga média M)</p> <p>b) Carga de parasitas distribuída de maneira agregada (Distribuição Binomial Negativa com parâmetro k e carga média M)</p>	$\phi_{P.p.}(M) = 1 - e^{-\frac{M}{2}}$ $\phi_{P.b.n.}(M, k) = \left[1 - \left(1 + \frac{M}{2k}\right)^{-1-k} \right]$

- **Taxa de perda** $\left[\frac{dL}{dt}\right]_{p1}$: Mortalidade natural de estágios infectivos.

Supondo que a população de estágios infectivos, enquanto larva ou ovo, esteja sujeita a mortalidade natural, a uma taxa *per capita* μ_3 , a taxa líquida deste

tipo de perda tem a forma:

$$\left[\frac{dL}{dt} \right]_{p1} = \mu_3 L. \quad (3.7)$$

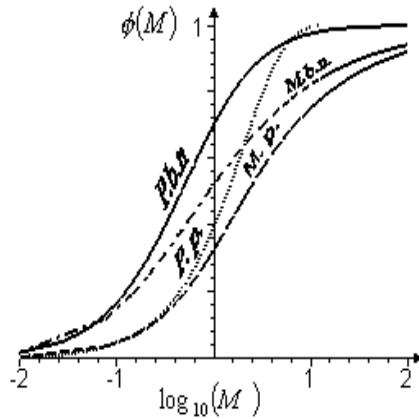


Figura 3.1: A relação entre a função probabilidade de acasalamento de parasitas ϕ , e a carga média de parasitas por hospedeiro M , dependendo da distribuição dos parasitas na população de hospedeiros (ver tabela 3.1). P.b.n. = parasitas poligâmicos com distribuição binomial negativa ($k = 0, 34$); P.p. = parasitas poligâmicos com distribuição de Poisson; M.b.n. = parasitas monogâmicos com distribuição binomial negativa ($k = 0, 34$); M.p. = parasitas monogâmicos com distribuição de Poisson.

- **Taxa de perda** $\left[\frac{dL}{dt} \right]_{p2}$: Perda de estágios infectivos devido à captura de larvas infectivas pelos hospedeiros (infecção do hospedeiro).

Um dos principais determinantes da taxa líquida de infecção do hospedeiro é seu relacionamento com a densidade de hospedeiros. Uma variedade de estudos experimentais (com o uso de laboratório) sugerem que a taxa de infecção seja diretamente proporcional à densidade de hospedeiros e à densidade dos estágios infectivos. Em outras palavras, a infecção é obtida via exposição aos estágios infectivos livres; a relação entre o número de parasitas que se estabelecem dentro de um único hospedeiro, e a densidade de estágios infectivos aos quais os hospedeiros são expostos, é de forma linear.

Considerando que a taxa líquida de perda de estágios infectivos, através da captura pelo hospedeiro, seja proporcional ao número de hospedeiros e também

proporcional ao número de estágios infectivos, escrevemos:

$$\left[\frac{dL}{dt} \right]_{p2} = \beta HL. \quad (3.8)$$

3.4 Formulação do Modelo Geral

As suposições biológicas, descritas na seção anterior, dão origem a duas equações diferenciais: uma descrevendo a taxa de variação da população de parasitas maduros ($P(t)$) e a outra descrevendo a taxa de variação da população de estágios infectivos ($L(t)$), sendo ambas dadas em função do tempo. Substituindo (3.3), (3.4) e (3.5) em (3.1), reescrevemos a equação diferencial para a taxa de variação da população de parasitas maduros sob a forma:

$$\frac{dP}{dt} = \beta D_1 H L(t - T_1) - bH \sum_{i=0}^{\infty} ip(i) - H \sum_{i=0}^{\infty} \mu_1(i) ip(i), \quad (3.9)$$

onde o lado direito é constituído pela taxa líquida de ganho de população parasita madura subtraindo-se a perda de parasitas devido à mortalidade do hospedeiro e a perda de parasitas devido à morte natural do parasita.

Por outro lado, substituindo (3.6), (3.7) e (3.8) em (3.2), obtemos, para a taxa de variação de estágios infectivos, a equação:

$$\frac{dL}{dt} = sD_2 \phi H \sum_{i=0}^{\infty} \lambda(i) ip(i, t - T_2) - \mu_3 L - \beta HL, \quad (3.10)$$

cujo lado direito é constituído pela taxa líquida de ganho de estágios infectivos livres menos a perda de estágios infectivos pela mortalidade natural e pela captura pelos hospedeiros.

Observando que a carga média de parasitas por hospedeiro é dada por $M(t) = \frac{P(t)}{H}$, ou seja, $P(t) = HM(t)$, podemos reescrever a equação diferencial (3.9) expressando a taxa de variação da carga média de parasitas por hospedeiro, como segue:

$$\frac{dM}{dt} = \beta D_1 L(t - T_1) - b \sum_{i=0}^{\infty} ip(i) - \sum_{i=0}^{\infty} \mu_1(i) ip(i) \quad (3.11)$$

No que segue, até o final do capítulo 5, nosso objetivo será o de estudar a dinâmica estabelecida pelo sistema de equações diferenciais (3.11) para $\frac{dM}{dt}$ e (3.10) para $\frac{dL}{dt}$. Destacamos a presença de efeitos da densidade, isto é, da influência do número de parasitas i carregado pelo hospedeiro, em dois parâmetros no modelo, a saber:

- $\mu_1(i)$ - taxa de morte per capita de parasita maduro, na equação (3.11) para $\frac{dM}{dt}$; espera-se que $\mu_1(i)$ seja uma função crescente de i .
- $\lambda(i)$ - taxa de produção de ovos (fecundidade) por parasita maduro, na equação (3.10) para $\frac{dL}{dt}$; espera-se que $\lambda(i)$ seja uma função decrescente de i .

3.5 Taxa Reprodutiva Básica do Parasita - R_0 e População Limiar de Hospedeiros - H_T

Antes de considerar a dependência na densidade em $\mu_1(i)$ e/ou em $\lambda(i)$, calcularemos, a seguir, o valor da taxa reprodutiva básica R_0 , para dois tipos de parasitas, a saber:

- a) parasitas monóicos hermafroditas ($\phi = 1$).
- b) parasitas dióicos poligâmicos distribuídos através da binomial negativa ($\phi_{P.b.n}$ na tabela 3.1).

Lembrando da definição de R_0 (capítulo 1), devemos calcular o tamanho médio da prole (número de filhas fêmeas) produzida ao longo de todo o tempo de vida de um verme adulto (fêmea), e que sobrevive para a reprodução, *na ausência de restrições dependentes da densidade*. Por isso, devemos substituir $\mu_1(i)$ e $\lambda(i)$ por constantes μ_1 e λ , respectivamente. O valor de R_0 será, portanto, determinado considerando o sistema

$$\frac{dM}{dt} = \beta D_1 L(t - T_1) - (b + \mu_1)M(t) \quad (3.12)$$

$$\frac{dL}{dt} = s D_2 \lambda \phi H M(t - T_2) - (\mu_3 + \beta H)L(t) \quad (3.13)$$

obtido a partir de (3.10) e (3.11), na ausência de restrições de densidade e, além disso, usando o fato de que $\sum_{i=0}^{\infty} ip(i)$ representa o número médio de parasitas por hospedeiro, independente dos parasitas estarem distribuídos de forma aleatória ou agrupada (independente do tipo de distribuição).

3.5.1 Parasitas monóicos (hermafroditas)

Parasitas hermafroditas tais como a solitária humana *Himenolopis nana*, que é capaz de se autofertilizar, não são afetados por encontros de acasalamento e pela baixa densidade de parasitas. Este tipo de parasita tem 100% de chance de acasalamento, ou seja, $\phi = 1$, de acordo com o estabelecido na tabela 3.1. Para ver como o modelo se comporta para este tipo de parasita, faremos uma análise das equações (3.12) e (3.13) substituindo ϕ por 1 na equação (3.13).

a) Taxa reprodutiva básica do parasita para parasitas hermafroditas - R_0

Podemos encontrar uma fórmula explícita para R_0 através das equações (3.12) e (3.13), para $dL/dt > 0$ e $dM/dt > 0$. Obtemos da equação (3.12)

$$\frac{dM}{dt} > 0 \quad \Rightarrow \quad M(t) < \frac{\beta D_1 L(t - T_1)}{b + \mu_1}, \quad (3.14)$$

e da equação (3.13)

$$\frac{dL}{dt} > 0 \quad \Rightarrow \quad M(t - T_2) > \frac{(\mu_3 + \beta H)L(t)}{sD_2 H \lambda}. \quad (3.15)$$

Cabe aqui lembrar que a taxa reprodutiva básica R_0 é uma expressão adimensional que deve ser maior do que a unidade para que a infecção se instale (capítulo 1). Então, comparando as equações (3.14) e (3.15), e usando o fato de que para $dM/dt > 0$, $M(t - T_2) < M(t)$ e para $dL/dt > 0$, $L(t) > L(t - T_1)$, isto é, $L(t)/L(t - T_1) > 1$ obtemos, para R_0 (taxa reprodutiva básica para parasitas hermafroditas)

$$R_0 = \frac{s\lambda\beta H D_1 D_2}{(b + \mu_1)(\mu_3 + \beta H)}. \quad (3.16)$$

A quantidade R_0 é adimensional e mede o número médio de filhas produzidas ao longo do tempo de vida de um parasita fêmea madura e que atingem a maturidade reprodutiva, na ausência de restrições dependentes da densidade. Claramente tal quantidade, que mede o sucesso reprodutivo, deve ser maior do que a unidade, visto que um indivíduo deve pelo menos repor a si próprio na próxima geração. A estrutura da equação (3.16) indica que o sucesso reprodutivo é determinado pela razão entre o produto da taxa de produção de ovos pela taxa de transmissão e o produto da taxa líquida de mortalidade na população de parasitas maduros pela taxa líquida de mortalidade nos estágios infectivos. Em outras palavras, a equação (3.16) é a taxa de parasitas ganhos dividido pela taxa de parasitas perdidos.

b) Tamanho limiar da população hospedeiro - H_T

Um conceito significativo para a epidemiologia e para o controle de agentes infecciosos da doença é o do tamanho limiar da população hospedeira (ver seção 1.3). Podemos reformular o critério de persistência $R_0 > 1$ da equação (3.16), com a condição de que a população hospedeira humana exceda uma densidade limiar $H > H_T$, com H_T dado por

$$H_T = \frac{(b + \mu_1)\mu_3}{\beta[s\lambda D_1 D_2 - (b + \mu_1)]}. \quad (3.17)$$

3.5.2 Parasitas dióicos (macho-fêmea) poligâmicos distribuídos de maneira binomial negativa

Os principais helmintos humanos são dióicos (macho-fêmea) portanto a produção dos estágios de transmissão dependem da probabilidade de que um parasita fêmea seja acasalado. Esta probabilidade é uma função da distribuição estatística do número de parasitas por hospedeiro. Distribuições observadas de helmintos parasitas em comunidades humanas são invariavelmente altamente agregadas onde a minoria da população abriga a maioria dos parasitas. A distribuição de probabilidade bi-

nomial negativa foi provada ser um bom modelo empírico pelos padrões observados [Anderson (1980)], [Anderson e May (1982)], [Dobson (1999)]; esta distribuição é definida por dois parâmetros: a carga média de parasitas por hospedeiro M , e um parâmetro k que varia inversamente com o grau de agregação de parasitas. Nesta seção faremos uma análise das equações (3.12) e (3.13) para $\phi = [1 - (1 + \frac{M}{2k})^{-1-k}]$.

a) Taxa reprodutiva básica do parasita, para parasitas dióicos poligâmicos distribuídos de maneira binomial negativa - R_0 '

A maneira precisa na qual vários parâmetros populacionais determinam o quanto, ou não, o parasita é capaz de se manter dentro da população hospedeira ($dM/dt > 0$, $dL/dt > 0$) pode ser determinada através das equações (3.12) e (3.13). Essencialmente, para a transmissão limiar ser excedida

$$\frac{s\lambda\phi\beta D_1 D_2 H}{(b + \mu_1)(\mu_3 + \beta H)} > 1 \quad (3.18)$$

O lado esquerdo da equação representa a taxa reprodutiva básica para parasitas não hermafroditas, que chamaremos aqui de R_0 ' (taxa básica reprodutiva para parasitas dióicos poligâmicos distribuídos de maneira binomial negativa), isto é:

$$R_0' = \frac{s\lambda\phi\beta D_1 D_2 H}{(b + \mu_1)(\mu_3 + \beta H)}, \quad (3.19)$$

que, comparada com (3.16), fornece:

$$R_0' = R_0 \phi \quad (3.20)$$

b) Tamanho limiar da população hospedeira - H_T

Fazendo o lado esquerdo da equação (3.18) igual a um e isolando-se H , pode ser visto que para satisfazer R_0 ' maior do que a unidade, a densidade do hospedeiro H deve estar acima de algum nível crítico, H_T , onde

$$H_T = \frac{(b + \mu_1)\mu_3}{\beta[s\lambda\phi\beta D_1 D_2 - (b + \mu_1)]} \quad (3.21)$$

3.6 Dinâmica do Modelo sem Efeitos da Densidade

3.6.1 Parasitas monóicos (hemafroditas)

a) Pontos de equilíbrio

Na grande maioria dos casos, a expectativa de vida dos parasitas maduros é muitas ordens de magnitude maior do que a do estágio infectivo (enquanto larva ou ovo). Por exemplo, a expectativa de vida do parasita adulto do ancilóstomo humano *Necatur Americanus* é de aproximadamente 3 anos e meio (Shad e Chodhury (1978), apud [Anderson (1980)]) enquanto que o estágio larval L_3 , sob ótimas condições vive por umas poucas semanas. Portanto, é razoável considerar a densidade humana como uma constante quando examinamos a dinâmica das populações parasitas sobre um período de, digamos, 10 anos (período relevante para aplicação de medidas de controle e monitoramento). Os retardos de tempo de desenvolvimento T_1 e T_2 , também são usualmente curtos (alguns dias) em relação a expectativa de vida do hospedeiro e da expectativa de vida dos parasitas adultos maduros ($\frac{1}{\mu_1}$). Portanto, tais retardos de tempo são improváveis de ser significantes para a dinâmica da população parasita se visto sobre um período de muitos anos. Esta observação é verdadeira para a maioria dos helmintos do homem com ciclo de vida direto, mas é importante observar que exceções existem com respeito ao retardo de maturação e a respectiva expectativa de vida dos estágios infectivos e dos parasitas maduros. Então, assumindo $T_1 = T_2 = 0$, podemos obter uma excelente aproximação na ausência de restrições dependentes da densidade, para a dinâmica das populações dos parasitas maduros (3.12) e para a dinâmica das populações dos estágios infectivos (3.13) dadas por

$$\frac{dM}{dt} = \beta D_1 L(t) - (b + \mu_1)M(t) \quad (3.22)$$

$$\frac{dL}{dt} = s D_2 \lambda H M(t) - (\mu_3 + \beta H)L(t). \quad (3.23)$$

No equilíbrio (M^*, L^*) não há variação da carga média de parasitas por hospedeiro e não há variação da população dos estágios infectivos, ou seja,

$dM/dt = dL/dt = 0$. Igualando as equações (3.22) e (3.23) a zero obtemos um único equilíbrio em $(0, 0)$.

b) Campo de direções no plano de fase do sistema

Para traçar o campo de direções, começaremos pelas isóclinas de inclinação nula (*nullclines*).

- *M - Nullcline*: fazendo $dM/dt = 0$ na equação (3.22) obtém-se a reta $L = (b + \mu_1)M/\beta D_1$. Ela divide o plano em duas regiões acima e abaixo dela. Na região superior a variação de M é positiva e na região inferior a variação de M é negativa.

- *L - nullcline*: fazendo $dL/dt = 0$ na equação (3.23) obtém-se a reta $L = sD_2\lambda HM/(\mu_3 + \beta H)$. Acima desta reta a variação de L é negativa e, abaixo dela a variação de L é positiva.

As figuras 3.2 (a) e (b) mostram o gráfico das *nullclines* para $R_0 < 1$ e $R_0 > 1$, respectivamente.

c) Análise de estabilidade

Das equações (3.22) e (3.23), temos que os tempos de resposta de $M(t)$ e $L(t)$ são $\frac{1}{(\mu_1 + b)}$ e $\frac{1}{(\mu_3 + \beta H)}$, respectivamente. Nestas duas expressões, os parâmetros μ_1 e μ_3 predominam (são muito pequenos) e, portanto, os tempos de resposta são de aproximadamente $\frac{1}{\mu_1}$ e $\frac{1}{\mu_3}$. Visto que, na maioria dos helmintos com ciclo de vida direto, a expectativa de vida do estágio infectivo ($\frac{1}{\mu_3}$) é muito menor do que a expectativa de vida do parasita adulto ($\frac{1}{\mu_1}$), tem-se $\mu_3 \gg \mu_1$ e, como consequência, $|\frac{dL}{dt}| \gg |\frac{dM}{dt}|$. Disso, segue que os elementos do campo de direções são essencialmente ajustados na direção de L , ou seja, as trajetórias tendem a se tornar linhas verticais no plano $M \times L$. Em tais casos, (apropriado para a maioria das infecções por helmintos humanos), podemos assumir que a densidade dos estágios infectivos

são essencialmente ajustados para um valor $L^*(M)$ para todos os valores de M . Portanto, para $\mu_3 \gg \mu_1$, e sobre a *nullcline* $dL/dt = 0$ ($L = L^*(M)$) temos

$$\frac{dM}{dt} = (b + \mu_1)(R_0 - 1)M(t). \quad (3.24)$$

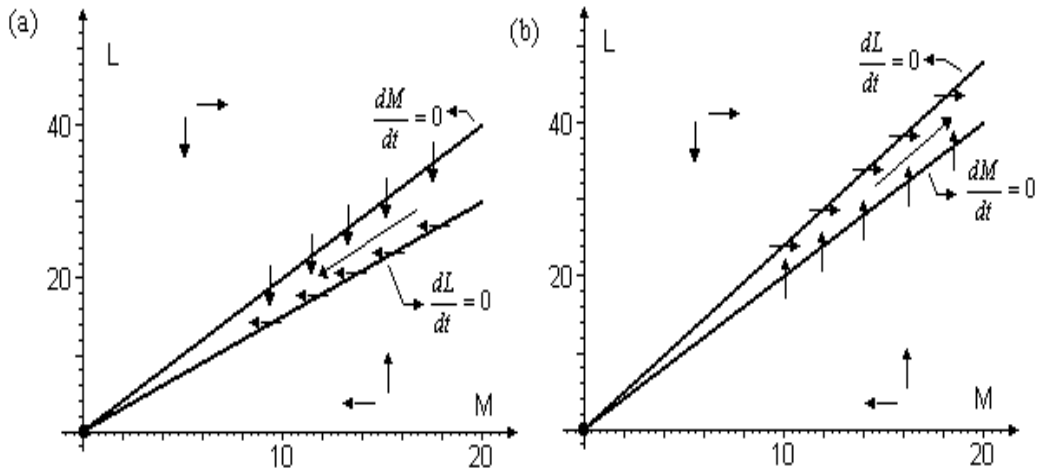


Figura 3.2: O plano de fase ML , incluindo as isóclinas de inclinação nula $dM/dt = 0$ e $dL/dt = 0$, de cada uma das populações, considerando parasitas hermafroditas; observa-se a existência de um único equilíbrio (ponto de intersecção entres as isóclinas) em $(0, 0)$; as setas indicam as componentes do campo de direções do sistema. (a) população abaixo da população limiar ($R_0 < 1$) - todas as trajetórias são atraídas para o equilíbrio $(0, 0)$; o equilíbrio é estável (parâmetros: $b + \mu_1 = 1$; $\beta D_1 = 0,5$; $s\lambda H D_2 = 1,5$; $\mu_3 + \beta H = 1$); (b): população acima do valor limiar ($R_0 > 1$) - o equilíbrio é instável (mesmos parâmetros de (a), exceto $s\lambda H D_2 = 2,4$.)

Esta equação terá um crescimento exponencial, com a taxa de crescimento da infecção sendo dada por $(b + \mu_1)(R_0 - 1)$. Portanto, o equilíbrio $M^* = 0$ será estável, se $R_0 \leq 1$ e instável se $R_0 > 1$.

3.6.2 Parasitas dióicos (macho-fêmea) poligâmicos distribuídos de maneira binomial negativa

a) Pontos de equilíbrio

Como dito anteriormente em 3.6.1-a, os retardos de tempo T_1 e T_2 são insignificantes para dinâmica da população parasita num período de muitos anos. Então assumindo $T_1 = T_2 = 0$ e $\phi = [1 - (1 + \frac{\mu}{2k})^{-1-k}]$ podemos reescrever as equações (3.12) e (3.13) como

$$\frac{dM}{dt} = \beta D_1 L(t) - (b + \mu_1)M(t) \quad (3.25)$$

$$\frac{dL}{dt} = s\lambda D_2 \phi H M(t) - (\mu_3 + \beta H)L(t) \quad (3.26)$$

O equilíbrio existirá na ausência de variação das populações de parasitas maduros e imaturos (estágios infectivos), ou seja, para $dM/dt = 0$ e $dL/dt = 0$. Igualando o lado direito das equações (3.25) e (3.26) a zero obtemos dois equilíbrios (M^*, L^*) , um em $(0, 0)$ e o outro em

$$\left(2k[(1 - 1/R_0)^{-1/(k+1)} - 1]; \frac{2k(b + \mu_1)}{\beta D_1} [(1 - 1/R_0)^{-1/(k+1)} - 1] \right), \quad (3.27)$$

sendo que este último é biologicamente viável apenas se $R_0 > 1$.

b) Campo de direções no plano de fase do sistema

Para traçar o campo de direções, começaremos pelas isóclinas de inclinação nula (*nullclines*).

- *M - nullcline*: fazendo $dM/dt = 0$ na equação (3.25) obtém-se a reta $L = (b + \mu_1)M/\beta D_1$. Acima desta reta, a variação de M é positiva e abaixo dela, a variação de M é negativa.

- *L - nullcline*: fazendo $dL/dt = 0$ na equação (3.26) obtém-se a reta $L = s\lambda D_2 \phi H M / (\mu_3 + \beta H)$. Acima desta curva, a variação de L é negativa e abaixo

dela a variação é positiva. As figuras 3.3 (a) e (b) mostram o gráfico das *nullclines* para $R_0 < 1$ e $R_0 > 1$ respectivamente.

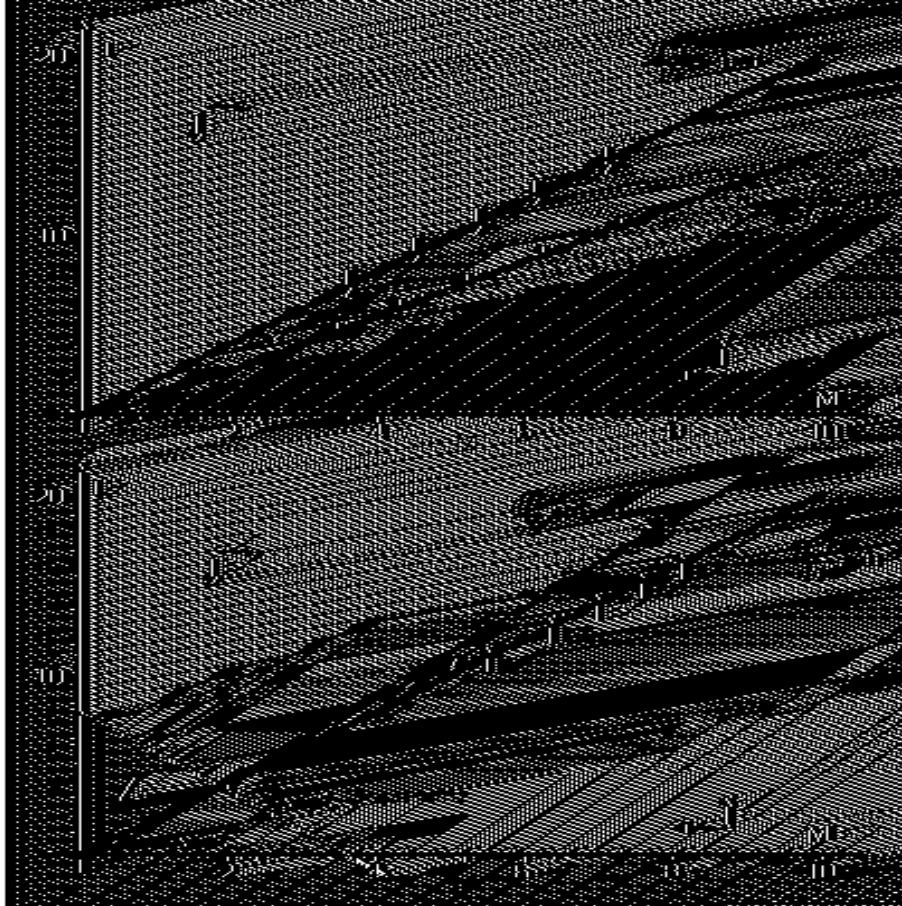


Figura 3.3: O mesmo que a figura (3.2), exceto que a função acasalamento é para parasitas poligâmicos distribuídos de maneira binomial negativa com $k = 0,34$. (a) $R_0 < 1$ (b) $R_0 > 1$.

c) Linearização do sistema

Para analisar o comportamento do sistema, em pontos $(M(t), L(t))$ próximos a um equilíbrio (M^*, L^*) , escrevemos $M(t) = M^* + x(t)$ e $L(t) = L^* + y(t)$ onde $|x(t)| \ll 1$ e $|y(t)| \ll 1$, e, adotando o mesmo procedimento apresentado na seção 2.4.6, obtemos, a partir do sistema formado pelas equações (3.25) e (3.26), o

seguinte sistema linear para os afastamentos $x(t)$ e $y(t)$:

$$\begin{bmatrix} \frac{dx}{dt} \\ \frac{dy}{dt} \end{bmatrix} = J \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix}$$

que envolve o Jacobiano

$$J(M^*, L^*) = \begin{bmatrix} -(b + \mu_1) & \beta D_1 \\ sD_2\lambda H[1 - k(\frac{2-M^*}{2k-M^*})(1 + \frac{M^*}{2k})^{-1-k}] & -(\mu_3 + \beta H) \end{bmatrix}$$

que depende apenas de M^* .

Da análise dos autovalores da matriz J , podemos verificar que o equilíbrio $(0, 0)$ é um nó estável, independentemente do valor de R_0 , enquanto que o ponto de equilíbrio endêmico dado em (3.27) existente apenas se $R_0 > 1$ é um ponto de sela instável.

Por outro lado, podemos usar o fato de que, sendo $\mu_3 \gg \mu_1$, os estados ocupados pelo sistema estarão sobre a *nullcline* $dL/dt = 0$, donde podemos escrever as equações (3.25) e (3.26) como uma única equação dada por

$$\frac{dM}{dt} = (b + \mu_1)(R'_0 - 1)M(t) \quad (3.28)$$

Claramente, a probabilidade de acasalamento $\phi(M)$ tenderá a zero quando $M \rightarrow 0$, porque neste caso a densidade da carga média de parasitas será pequena sendo improvável encontrar um hospedeiro com dois ou mais parasitas (os parasitas se estabelecerão apenas se a distribuição for muito agregada). Do contrário, para valores muito altos de M , ϕ tenderá assintoticamente à unidade. Disso, temos que para $R_0 > 1$ temos um equilíbrio estável em $M^* = 0$, e um equilíbrio instável perto do equilíbrio endêmico $M^* = 2k[(1 - 1/R_0)^{-1/k+1} - 1]$ (supondo que M^* é grande o bastante tal que $\phi(M^*) \cong 1$). Para $\phi = 1$ uma solução existe se $R_0 > 1$, mas para $\phi(M)$ real nós precisamos que os parâmetros que formam a combinação de R_0' , equação (3.19), sejam compensados por $\phi < 1$. Portanto, o que ocorre na maioria das situações práticas é que o valor de R_0 , equação (3.16), será levemente maior do que a unidade.

d) Separatriz

É o par de trajetórias que entra no ponto de sela. Essas trajetórias dividem o primeiro quadrante em duas bacias de atração. As trajetórias que começam acima da separatriz vão para o infinito, enquanto que as trajetórias que começam abaixo da separatriz terminam em um nó situado em $(0, 0)$. Podemos encontrar a separatriz da figura 3.3 (b) linearizando as equações (3.25) e (3.26), substituindo M^* instável pelo seu valor e, em seguida, encontrando seus autovalores e autovetores. Por exemplo, substituindo M^* por 1,91 e os demais parâmetros pelos valores citados na figura 3.3 (b), obtemos o seguinte sistema linearizado para as equações (3.25) e (3.26)

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = -x + 0,5y \\ \frac{dy}{dt} = \left[2,4 - \frac{0,49(2-M^*)}{(0,68+M^*)^{2,34}} \right] x - y \end{cases}$$

encontrando os seguintes autovalores: $r' = 0,09$ e $r'' = -2,09$, com a seguinte solução para o sistema

$$\begin{pmatrix} x(t) \\ y(t) \end{pmatrix} = C_1 \begin{pmatrix} 1 \\ 2,19 \end{pmatrix} e^{0,0943t} + C_2 \begin{pmatrix} 1 \\ -2,16 \end{pmatrix} e^{-2,0943t}$$

Donde podemos concluir que todas as trajetórias se afastam das vizinhanças de $(M^*, L^*) = (1,91; 3,82)$, exceto um par, que se aproxima do ponto sobre uma reta de coeficiente angular $-2,16$.

Conclusões

Por não apresentar restrições dependentes da densidade, este modelo apresenta populações que crescem indefinidamente, ou seja,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} M(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} L(t) = \infty.$$

Na verdade, queremos que nossos parâmetros sejam tais que as trajetórias fiquem dentro da bacia de atração do $(0, 0)$, que é o mesmo que dizer que as trajetórias devem ficar abaixo da separatriz.

4 A DINÂMICA DE PARASITAS HELMINTOS DE CICLO DE VIDA DIRETO COM MORTALIDADE DEPENDENTE DA DENSIDADE

4.1 Efeitos dependentes da densidade

Taxas de sobrevivência, fecundidade e maturação do parasita adulto são freqüentemente inversamente associadas com a densidade parasita dentro de um hospedeiro individual [Anderson e May (1991)]. Estes padrões podem surgir como uma conseqüência da limitação de recursos no habitat dentro do hospedeiro (tais como espaço, nutrientes, etc.) onde a severidade das respostas cresce mais rapidamente do que linearmente com os aumentos na carga parasita. Processos dependentes da densidade são de central importância como reguladores restritivos sobre o crescimento da população parasita, não apenas dentro de um hospedeiro individual, mas também dentro da comunidade humana como um todo. Sua severidade líquida será dependente da distribuição do número de parasitas por hospedeiro [Anderson e May (1978a)]. Se não existirem restrições dependentes da densidade, vimos, no capítulo 3 em 3.6.1c, 3.6.2c e na conclusão do capítulo, que a população de macroparasitas poderia atingir níveis populacionais extremamente altos para $R_0 > 1$. Neste caso, os parasitas que estão dentro dos hospedeiros (com grandes cargas de parasitas) continuariam a colocar um grande número de ovos, levando a cargas de parasitas por hospedeiro cada vez maiores. Na realidade, vários tipos de processos dependentes da densidade intervêm de modo a interromper este comportamento de crescimento exponencial:

- ao aumentar o número de parasitas em um hospedeiro, diminui a postura de ovos por parasita (na equação (3.10), $\lambda(i)$ é uma função decrescente de i).

- hospedeiros com grandes cargas de parasitas podem ser mais predispostos a adquirir infecções.
- a taxa de morte dos parasitas aumenta quando o número de parasitas em um hospedeiro cresce (na equação (3.11), $\mu_1(i)$ é uma função crescente de i).
- a taxa de transmissão global pode saturar em algum limite superior, quando a população de parasitas é grande.
- uma carga muito alta de parasitas pode simplesmente matar o hospedeiro.

Qual destes processos ou qual a combinação destes processos será o principal responsável por estabelecer o equilíbrio, dependerá do tipo de associação hospedeiro-parasita [Gieseck (2002)]. Neste capítulo, estudaremos o efeito de considerar que a mortalidade de vermes (parasitos maduros) depende da densidade (carga de parasitas) dentro do hospedeiro. As conseqüências do fato da fecundidade dos parasitas ser uma função decrescente da carga de vermes dentro do hospedeiro serão investigadas no capítulo seguinte.

4.2 Um Modelo considerando mortalidade de parasitas como função linear da densidade

O modelo descrito por Roy Anderson [Anderson (1980)], considera uma taxa *per capita* de mortalidade natural do parasita $\mu_1(i)$, que cresce linearmente com a carga i de parasitas, isto é, sendo μ_1 e α duas constantes positivas, supõe-se:

$$\mu_1(i) = \mu_1 + \alpha i, \quad (4.1)$$

onde $1/\mu_1$ representa a expectativa de vida dos parasitas maduros, na ausência da dependência da densidade, e α é um coeficiente que mede as limitações resultantes da severidade desta dependência da densidade, na sobrevivência do parasita. Com esta suposição, a equação (3.11) que obtivemos no capítulo anterior passa a ser

escrita sob a forma:

$$\frac{dM}{dt} = \beta D_1 L(t - T_1) - (b + \mu_1) \sum_{i=0}^{\infty} ip(i) - \alpha \sum_{i=0}^{\infty} i^2 p(i), \quad (4.2)$$

onde, nos dois últimos termos, $p(i)$ é a probabilidade de que um hospedeiro abrigue i parasitas. É importante lembrar que $\sum_{i=0}^{\infty} ip(i)$ é igual à carga média de parasitas (abundância) e não depende da forma na qual os parasitas são distribuídos na população hospedeira. Entretanto, $\sum_{i=0}^{\infty} i^2 p(i)$ é altamente sensível ao padrão de dispersão, ou seja, depende de como os parasitas são distribuídos em sua população hospedeira. Assumindo que os parasitas sejam distribuídos de maneira binomial negativa, a probabilidade de se observar i parasitas por hospedeiro (Apêndice A) é dada pela equação (A.15), a saber:

$$p(i) = \binom{i+k-1}{k-1} \left(1 + \frac{M}{k}\right)^{-k-i} \left(\frac{M}{k}\right)^i,$$

onde M é a carga média de parasitas por hospedeiro, k é um parâmetro que varia inversamente com o grau de agregação, e os momentos estatísticos são dados, de acordo com as equações (A.11) e (A.13), por:

$$\sum_{i=0}^{\infty} ip(i) = E(i) = M,$$

$$\sum_{i=0}^{\infty} i^2 p(i) = E(i^2) = \frac{k+1}{k} M^2 + M.$$

Assim sendo, a incorporação da suposição dependente da densidade estabelecida na equação (4.1), nos leva, a partir de (3.10) e (3.11), para o seguinte sistema para as populações $L(t)$ e $M(t)$, de estágios infectivos livres e carga média de parasitas por hospedeiro, respectivamente:

$$\frac{dM}{dt} = \beta D_1 L(t - T_1) - (\alpha + b + \mu_1) M(t) - \frac{\alpha(k+1)}{k} M^2(t) \quad (4.3)$$

$$\frac{dL}{dt} = s D_2 \phi H \lambda M(t - T_2) - (\mu_3 + \beta H) L(t). \quad (4.4)$$

Considerando que os retardos de tempo de desenvolvimento T_1 e T_2 são insignificantes quando comparados com a duração da infecção, e ainda o fato de que α é

muito pequeno quando comparado com $b + \mu_1$ (isto é, $\frac{\alpha}{(b+\mu_1)} \ll 1$), o modelo pode ser reescrito como

$$\frac{dM}{dt} = \beta D_1 L(t) - (b + \mu_1)M(t) - \frac{\alpha(k+1)}{k} M^2(t) \quad (4.5)$$

$$\frac{dL}{dt} = s D_2 \phi H \lambda M(t) - (\mu_3 + \beta H)L(t) \quad (4.6)$$

As equações (4.5) e (4.6), que acabamos de escrever, constituem um modelo dependente da densidade (através da mortalidade dos parasitas, que foi suposta como uma função linear dos mesmos), para uma distribuição de parasitas do tipo binomial negativa com valor médio $M(t)$ e parâmetro de agregação k . Este sistema vale para qualquer que seja a função probabilidade de acasalamento ϕ , que apresentamos na tabela 3.1, seja para parasitas hermafroditas ou dióicos. Dedicaremos a seção 4.4 para o caso em que os parasitas são hermafroditas e a seção 4.5 para parasitas dióicos polígamos.

4.3 A taxa básica reprodutiva do parasita - R_0 e R'_0

Vimos no capítulo 3 que R_0 (ou R'_0) é adimensional e é calculado na ausência de restrições dependentes da densidade. Como neste capítulo a única modificação feita no modelo foi a de considerar a mortalidade de parasitas como dependente do número i de parasitas, continuamos com as mesmas taxas básicas reprodutivas anteriores, ou seja, R_0 (equação (3.16)) para parasitas hermafroditas e R'_0 (equação (3.19)) para parasitas dióicos polígamos distribuídos de maneira binomial negativa.

4.4 Equilíbrios e soluções para parasitas hermafroditas

No caso de parasitas hermafroditas, a função probabilidade de acasalamento é simplesmente $\phi = 1$, pois tais parasitas são caracterizados por autofertilização. No que segue, substituiremos portanto na equação (4.5), ϕ por um, e analisaremos o sistema resultante desta substituição juntamente com a equação (4.6), a

saber:

$$\begin{aligned}\frac{dM}{dt} &= \beta D_1 L(t) - (b + \mu_1)M(t) - \frac{\alpha(k+1)}{k}M^2(t) \\ \frac{dL}{dt} &= sD_2 H \lambda M(t) - (\mu_3 + \beta H)L(t)\end{aligned}\quad (4.7)$$

a) Pontos de equilíbrio

No equilíbrio (M^*, L^*) não há variação da carga média de parasitas por hospedeiro e não há variação da população dos estágios infectivos, ou seja, $dM/dt = dL/dt = 0$. Das equações (4.6) e (4.7), obtemos dois equilíbrios:

$$\begin{aligned}(M_1^*, L_1^*) &= (0, 0) \quad \text{e} \\ (M_2^*, L_2^*) &= \left((R_0 - 1) \frac{(b + \mu_1)k}{\alpha(k+1)}; (R_0 - 1) \frac{s\lambda H D_2}{\mu_3 + \beta H} \frac{(b + \mu_1)k}{\alpha(k+1)} \right)\end{aligned}\quad (4.8)$$

donde podemos concluir que o equilíbrio não trivial será positivo (biologicamente viável), somente se $R_0 > 1$.

b) Campo de direções no plano de fase do sistema

Para traçar o campo de direções, começamos pelas isóclinas de inclinação nula (*nullclines*):

- *L-nullcline*: fazendo $dL/dt = 0$ na equação (4.7), obtém-se a reta $L = \frac{sD_2\lambda H}{\mu_3 + \beta H}M$. Acima desta reta a variação de L é negativa e abaixo dela a variação de L é positiva.

- *M-nullcline*: fazendo $dM/dt = 0$ na equação (4.6), obtém-se a parábola $L = \left[\frac{\alpha(k+1)}{k}M^2 + (b + \mu_1)M \right] \frac{1}{\beta D_1}$. Ela divide o plano em duas regiões acima e abaixo dela. Na região superior a variação de M é positiva, sendo negativa na parte inferior.

As figuras 4.1 (a) e (b) mostram o campo de direções no plano de fase, juntamente com o gráfico das *nullclines* para $R_0 < 1$ e $R_0 > 1$, respectivamente. Da figura 4.1 (a), observamos que, no caso em que $R_0 < 1$ (parâmetros abaixo da

transmissão limiar), há apenas o equilíbrio $(M_1^*, L_1^*) = (0, 0)$, pois este é o único ponto de encontro entre uma isóclina de inclinação nula de L e outra de M . Isto significa que a infecção não consegue se auto-sustentar, e todas as trajetórias, no plano de fase, são atraídas para a origem. Por outro lado, na figura 4.1 (b), que corresponde a $R_0 > 1$ (parâmetros acima da transmissão limiar), vê-se o ponto de equilíbrio $(M_1^*, L_1^*) = (0, 0)$ de extinção dos parasitas e também o equilíbrio endêmico (M_2^*, L_2^*) dado em (4.8).

Sobre a isóclina de inclinação nula de L , tem-se $\frac{dL}{dt} = 0$, e, portanto, as setas são perpendiculares ao eixo L . Setas apontando no sentido positivo (negativo) de L indicam variação positiva (negativa) de L , isto é, $\frac{dL}{dt} > 0$ ou $\frac{dL}{dt} < 0$, respectivamente. Da mesma forma, sobre a isóclina de inclinação nula de M , as setas são perpendiculares ao eixo M . Setas apontando no sentido positivo (negativo) de M indicam variação positiva (negativa) de M , isto é, $\frac{dM}{dt} > 0$ ou $\frac{dM}{dt} < 0$, respectivamente. Em cada ponto do plano, exceto sobre as isóclinas de inclinação nula, o vetor tangente à trajetória do sistema é composto pelas componentes horizontal e vertical correspondentes, tal como indicado na figura 4.1.

c) Linearização do sistema

Escrevendo-se $M(t) = M^* + x(t)$ e $L(t) = L^* + y(t)$ podemos linearizar o sistema formado pelas equações (4.6) e (4.7) próximo a (M^*, L^*) obtendo o sistema

$$\begin{bmatrix} \frac{dx}{dt} \\ \frac{dy}{dt} \end{bmatrix} = J \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix}$$

que envolve a matriz Jacobiana:

$$J(M^*, L^*) = \begin{bmatrix} -[(b + \mu_1) + 2\alpha(k + 1)M^*/k] & \beta D_1 \\ sD_2 H \lambda & -(\mu_3 + \beta H) \end{bmatrix}$$

que depende apenas de M^* .

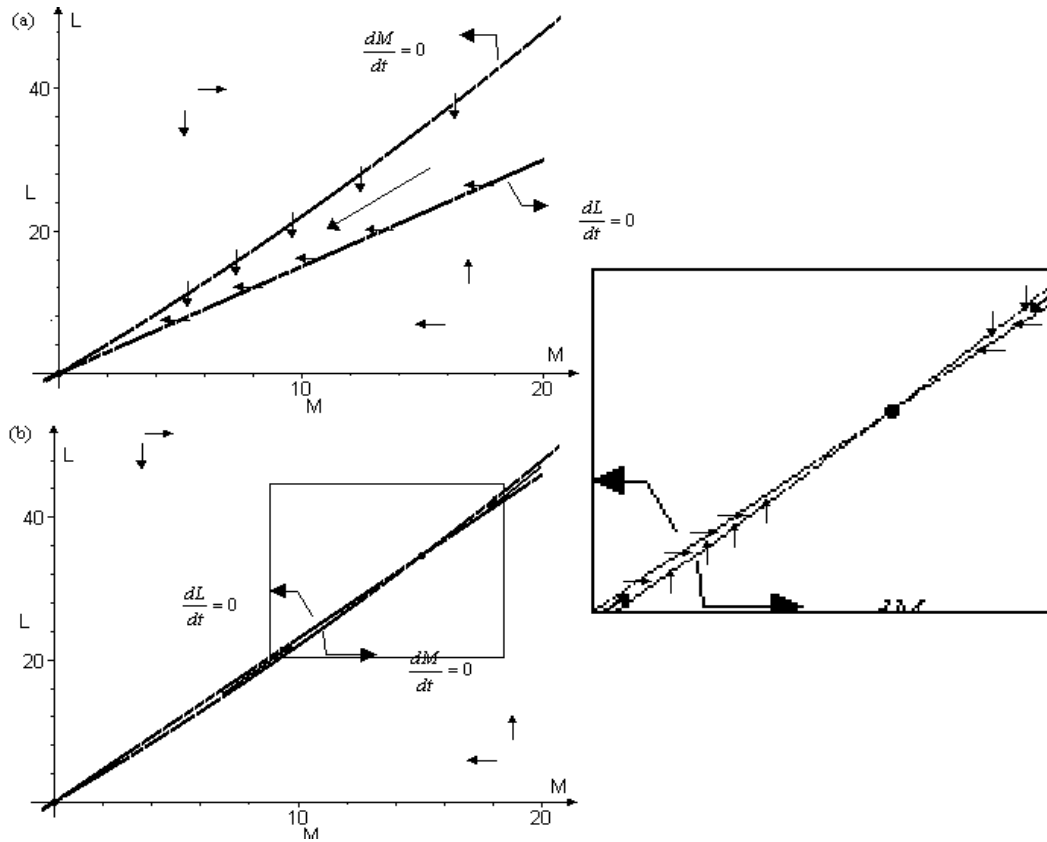


Figura 4.1: O plano de fase ML , incluindo as isóclinas de inclinação nula de cada uma das populações, considerando parasitas hermafroditas com mortalidade dependente da densidade, e distribuídas de acordo com uma binomial negativa. (a): $R_0 < 1$ (Valores dos parâmetros: $b + \mu_1 = 1$; $\frac{\alpha(k+1)}{k} = 0,01$; $\beta D_1 = 0,5$; $s\lambda H D_2 = 1,5$; $\mu_3 + \beta H = 1$). (b): $R_0 > 1$. (parâmetros iguais ao gráfico (a), exceto $s\lambda H D_2 = 2,2$).

Teremos duas situações diferentes dependendo de R_0 . Para $R_0 < 1$, como visto anteriormente, teremos um único equilíbrio em $(0, 0)$, ao qual corresponde J com traço negativo, determinante positivo $< \frac{\text{traço}^2}{4}$. Logo, este equilíbrio será um nó estável. Para $R_0 > 1$, teremos dois equilíbrios, ambos com traço negativo, um em $(0,0)$ (com determinante negativo) que será um ponto de sela instável e outro, diferente do trivial, em (M_2^*, L_2^*) obtido em (4.8) (com determinante positivo) que será um nó estável.

d) Resolução numérica do sistema

O comportamento temporal que se obtém a partir das equações (4.6) e (4.7), para parasitas hermafroditas, pode ser visto na figura 4.2, feita através do comando DEplot do Maple.

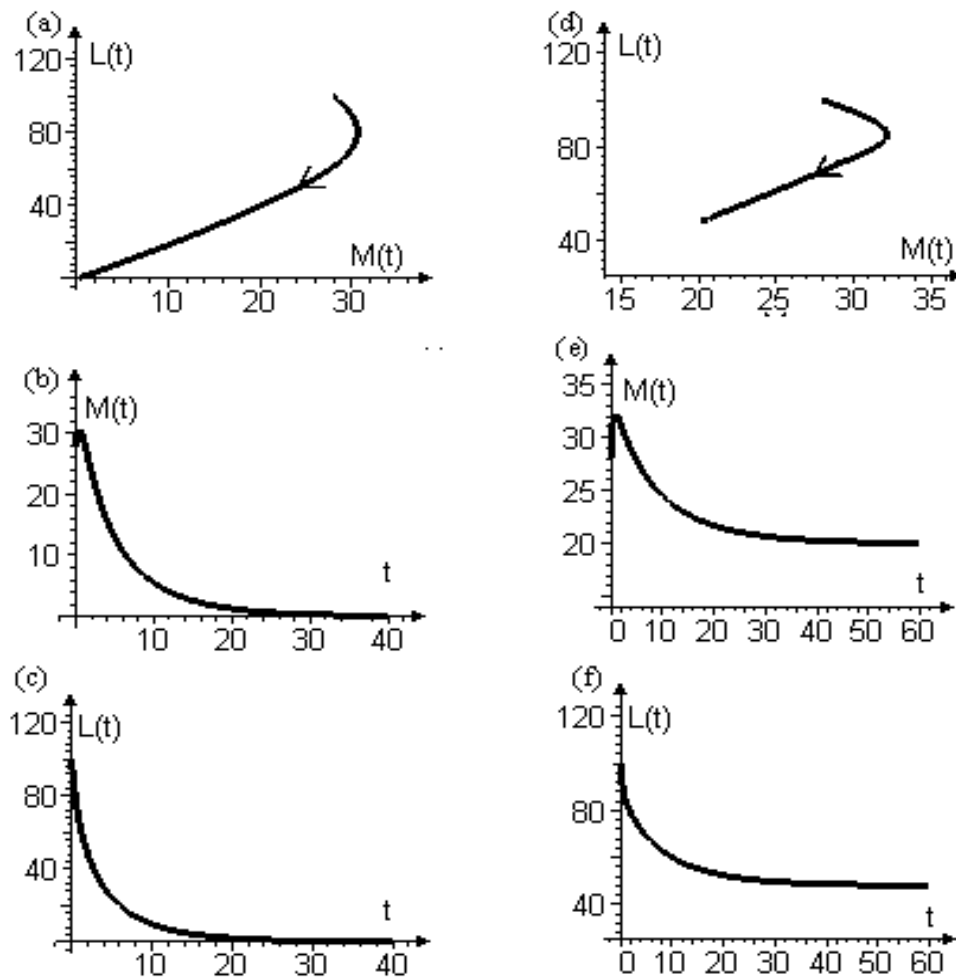


Figura 4.2: *Comportamento das soluções das equações (4.7) e (4.8) para parasitas hermafroditas. Gráficos (a), (b) e (c): correspondem a $R_0 < 1$. Gráficos (d), (e) e (f): correspondem a $R_0 > 1$.*

Os gráficos (a), (b) e (c) correspondem à trajetória no plano de fase do sistema LM ; e aos comportamentos temporais $L(t) \times t$ e $M(t) \times t$, para: $\beta D_1 = 0,5$; $(b + \mu_1) = 1$; $\frac{\alpha(k+1)}{k} = 0,01$; $(\mu_3 + \beta H) = 1$; $k = 0,34$; $sD_2\lambda H = 1,5$,

tal que $R_0 < 1$. Nestes gráficos, podemos observar que a evolução temporal do sistema leva à extinção tanto da carga média de parasitas, quanto da população dos estágios infectivos livres. Por outro lado, os gráficos (d), (e) e (f) correspondem também à trajetória LM ; e aos comportamentos temporais $L(t) \times t$ e $M(t) \times t$, respectivamente, mas com $sD_2\lambda H = 2, 4$, parâmetros tais que $R_0 > 1$; observa-se então, a aproximação de um estado de equilíbrio endêmico.

e) Diagramas de bifurcação

Assim como no capítulo 3, seção 3.6.1a, podemos usar o fato de que a expectativa de vida dos parasitas maduros, $\frac{1}{\mu_1}$, é muitas ordens de magnitude maior que a do estágio infectivo $\frac{1}{\mu_3}$ ($\mu_3 \gg \mu_1$). Devido a estas grandes diferenças nas escalas de tempo, é usualmente adequado, ao considerar a dinâmica de transmissão do parasita em comunidades humanas, supor que a dinâmica dos estágios infectivos evolua em uma escala de tempo tão rápida que ela está efetivamente ajustada no seu valor de equilíbrio (aquele que satisfaz $\frac{dL}{dt} = 0$) e focar nossa atenção na dinâmica de vermes adultos $M(t)$. Visto isso, consideramos que $L(t)$ está sobre a *nullcline* $dL/dt = 0$ ($L^* = \frac{sD_2H\lambda M}{\mu_3 + \beta H}$) e substituímos este resultado na equação diferencial para a taxa de variação da capacidade média de parasitas por pessoa. Desta forma, obtemos:

$$\frac{dM}{dt} = M \left[(R_0 - 1)(b + \mu_1) - \frac{\alpha(k + 1)}{k} M \right]. \quad (4.9)$$

O diagrama de bifurcação que se obtém a partir da equação (4.9) para parasitas hermafroditas com $(b + \mu_1) = 1$ e $\alpha(k + 1)/k = 0,01$ é mostrado na figura 4.3(a). Na figura 4.3 (b) observamos que, para um mesmo R_0 , quanto maior o grau de agrupamento dos parasitas (k pequeno), menor será o valor do equilíbrio endêmico da carga de parasitas M^* .

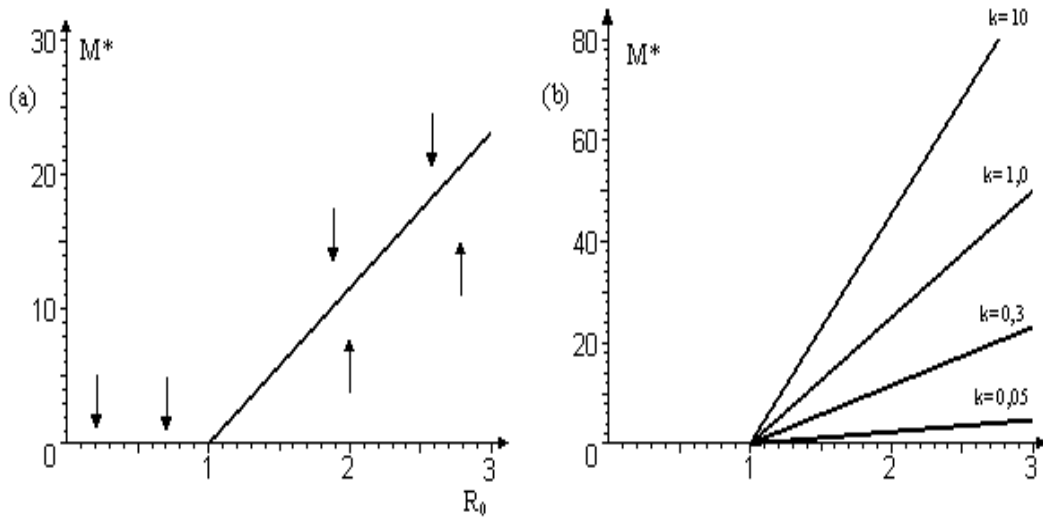


Figura 4.3: (a) Diagrama de bifurcação para a carga média de parasitas M^* no equilíbrio, em função da taxa reprodutiva básica R_0 , para parasitas hermafroditas. As setas representam como se comportam as trajetórias dinâmicas do sistema, em decorrência de uma perturbação do equilíbrio estável M^* (foi usado $k = 1$). (b): o mesmo que para a figura (a), mas para diferentes parâmetros de agregação k .

4.5 Equilíbrios e soluções para parasitas dióicos polígamos

A maioria dos helmintos parasitas do homem são dióicos e estes são em geral polígamos. Neste caso, para uma distribuição de parasitas do tipo binomial negativa, temos, da tabela (3.1), que a função probabilidade de acasalamento ϕ é dada por $\phi(M, k) = [1 - (1 + \frac{M}{2k})^{-1-k}]$, onde M é o valor médio e k é o parâmetro de agregação da distribuição (curva P.b.n da figura 3.1).

a) Pontos de equilíbrio

Igualando as equações (4.5) e (4.6) a zero obtemos os seguintes equilíbrios: $(M_1^*, L_1^*) = (0, 0)$, (M_2^*, L_2^*) e (M_3^*, L_3^*) , sendo que os dois últimos têm componentes que são soluções das equações

$$M^* = \frac{(R'_0 - 1)(b + \mu_1)k}{\alpha(k + 1)} \quad (4.10)$$

$$L^* = \frac{\lambda D_2 \phi}{(\mu_3 + \beta H)} \frac{(R'_0 - 1)(b + \mu_1)k}{\alpha(k + 1)} \quad (4.11)$$

onde R'_0 é dado pela equação (3.19).

Devemos observar que a equação (4.10) pode apenas ser resolvida numericamente (cabe aqui lembrar que R'_0 é dado em função de ϕ , que depende de M). Além disso, o segundo e o terceiro equilíbrios não serão realísticos se $R'_0 < 1$. Observamos ainda que, como $0 < \phi < 1$, tem-se que $R'_0 = R_0\phi > 1$, o que implica em $R_0 > 1$.

b) Campo de direções no plano de fase do sistema

Para traçar o campo de direções, começamos pelas isóclinas de inclinação nula (*nullclines*).

- *L-nullcline*: substituindo ϕ por $[1 - (1 + \frac{M}{2k})^{-1-k}]$ e fazendo $dL/dt = 0$ na equação (4.5) obtém-se a curva $L = s\lambda H D_2 [1 - (1 + M/2k)^{-1-k}] M / (\mu_3 + \beta H)$. Abaixo desta curva a variação de L é positiva e acima desta curva a variação de L é negativa.

- *M-nullcline*: igualando dM/dt a zero na equação (4.6), obtém-se a parábola $L = [\alpha(k + 1)M^2/k + (b + \mu_1)M] / \beta D_1$. Acima desta parábola a variação de M é positiva e abaixo dela a variação de M é negativa.

As figuras 4.4 (a) e (b) mostram o campo de direções no plano de fase, juntamente com o gráfico das *nullclines* para $R'_0 > 1$ e $R'_0 < 1$, respectivamente. Os elementos do campo de direções desta figura são construídos da mesma forma que para a figura 4.1. Da figura 4.4 (b) observamos que, no caso em que $R'_0 < 1$ há apenas o equilíbrio $(M_1^*, L_1^*) = (0, 0)$. Isto significa que a infecção não consegue se auto-sustentar, e todas as trajetórias no plano de fase são atraídas para a origem.

Já na figura 4.4 (a), que corresponde a $R'_0 > 1$ (o que implica em $R_0 > 1$) temos três pontos de equilíbrio: $(M_1^*, L_1^*) = (0, 0)$; $(M_2^*, L_2^*) = (2, 14; 4, 37)$ e $(M_3^*, L_3^*) = (18, 65; 44, 25)$, sendo os dois últimos calculados numericamente através do comando `fsolve` do Maple.

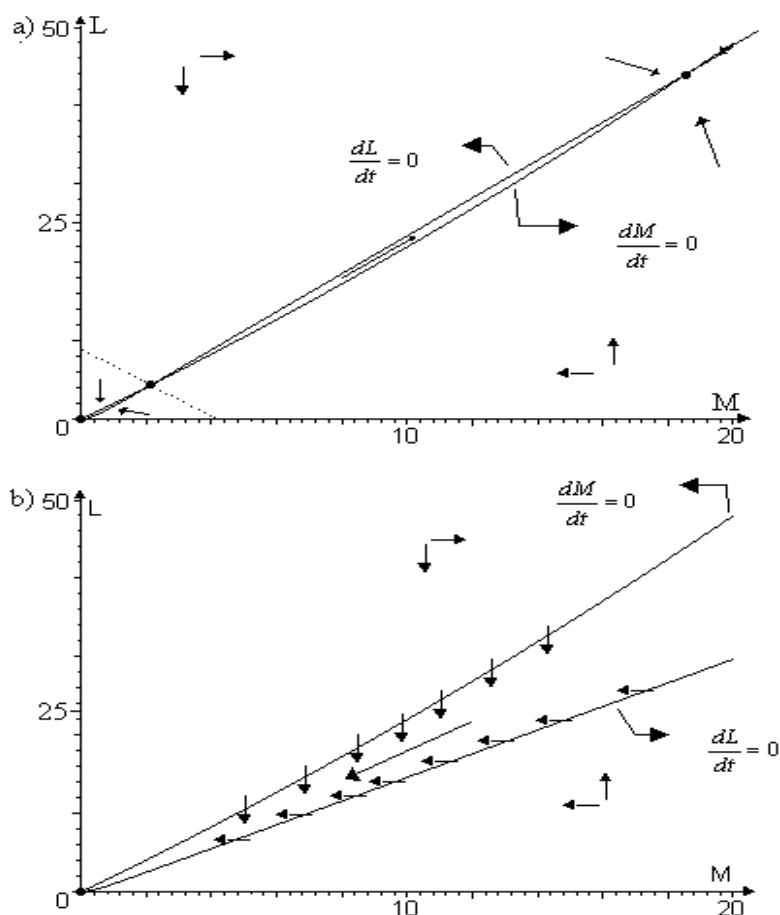


Figura 4.4: O plano de fase ML , incluindo as isóclinas de inclinação nula para cada uma das populações, considerando parasitas polígamos distribuídos de maneira binomial negativa com $k = 0,34$. (a): $R'_0 > 1$. Possui três equilíbrios, dois estáveis e um instável. A linha pontilhada que passa através do ponto de equilíbrio instável é a separatriz (valores dos parâmetros como na figura 4.1 (b), mas com $sD_2\lambda H = 2,4$); $R'_0 < 1$. Possui um único equilíbrio em $(0, 0)$. Este equilíbrio é estável e indica a extinção dos parasitas (parâmetros iguais aos da figura 4.1 (a)).

c) Linearização do sistema

Podemos linearizar o sistema formado pelas equações (4.5) e (4.6) próximo a (M^*, L^*) , obtendo, para $M(t) = M^* + x(t)$ e $L(t) = L^* + y(t)$, o seguinte sistema:

$$\begin{bmatrix} \frac{dx}{dt} \\ \frac{dy}{dt} \end{bmatrix} = J \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix}$$

que envolve o Jacobiano

$$J(M^*, L^*) = \begin{bmatrix} -[(b + \mu_1) + \frac{2\alpha(k+1)M^*}{k}] & \beta D_1 \\ s\lambda H D_2 [1 + k(1 + k(\frac{1+M^*}{2k})^{-1-k} \frac{(M^*-2)}{(2k+M^*)})] & -(\mu_3 + \beta H) \end{bmatrix}$$

que depende apenas de M^* .

Analisando os sinais do traço e do determinante de J , após substituir (M^*, L^*) pelo equilíbrio $(0, 0)$, podemos verificar que este equilíbrio é um nó estável. Os outros dois pontos de equilíbrio, quando existirem ($R_0 > 1$), terão traço negativo independente do valor de (M^*, L^*) , o que indica que o equilíbrio será um nó ou espiral estável, se o determinante for positivo, ou um ponto de sela instável se o determinante for negativo.

Representando estes dois equilíbrios por (M_2^*, L_2^*) e (M_3^*, L_3^*) , sendo $M_2^* < M_3^*$, verifica-se que o primeiro é instável enquanto que o segundo é estável.

d) Separatriz

É a reta de apoio do autovetor que corresponde, para um ponto de sela, ao autovalor negativo. Esta reta divide o primeiro quadrante em duas bacias de atração. As trajetórias que começam acima da separatriz terminam em um nó situado em (M_3^*, L_3^*) (aquele que corresponde ao maior valor de M^* dos equilíbrios não nulos), enquanto as trajetórias que começam abaixo da separatriz terminam em um nó situado em $(0, 0)$. Podemos encontrar a equação da separatriz da figura 4.4 (a), substituindo na matriz J (do sistema linearizado) M^* por M_2^* e, em seguida,

encontrando os seus autovalores e autovetores. No caso dos parâmetros adotados na figura 4.4, devemos substituir M^* por 2,14, obtendo a seguinte matriz Jacobiana:

$$J = \begin{bmatrix} -1,04 & 0,5 \\ 2,40 & -1 \end{bmatrix}$$

cujos autovalores são: $r' = -2,12$ e $r'' = 0,15$. Calculando os autovetores correspondentes, obtemos a seguinte solução para o sistema linearizado em torno deste equilíbrio:

$$\begin{pmatrix} M(t) \\ L(t) \end{pmatrix} = C_1 \begin{pmatrix} 1 \\ -2,15 \end{pmatrix} e^{-2,12t} + C_2 \begin{pmatrix} 1 \\ 2,07 \end{pmatrix} e^{0,15t},$$

donde podemos concluir que todas as trajetórias se afastam da vizinhança de (2,14; 4,37), exceto aquelas cujo ponto inicial se situa sobre uma reta de coeficiente angular $-2,15$; estas últimas aproximar-se-ão do equilíbrio em questão.

e) Diagramas de bifurcação - Pontos de quebra

Assim como usado neste capítulo, na subseção 4.4e, podemos usar o fato de que a expectativa de vida dos parasitas maduros, $\frac{1}{\mu_1}$, é muitas ordens de grandeza maior que a dos estágios infectivos $\frac{1}{\mu_3}$ ($\mu_3 \gg \mu_1$), o que nos permite considerar que $L(t)$ esteja sobre a *nullcline* $dL/dt = 0$ ($L^* = sD_2\phi H\lambda M/(\mu_3 + \beta H)$) e substituir este resultado na equação diferencial para a taxa de variação da capacidade média de parasitas por pessoa. Desta forma, obtemos, para a dinâmica de vermes adultos:

$$\frac{dM}{dt} = M \left[(R'_0 - 1)(b + \mu_1) - \frac{\alpha(k+1)}{k} M \right] \quad (4.12)$$

No caso mais geral que está sendo estudado aqui, onde ϕ é dado pela equação dos parasitas dióicos polígamos distribuídos de maneira binomial negativa (veja tabela 3.1) tal como ocorre para ancilóstomos, surge um padrão complexo. Como mostrado na figura (4.5), os conceitos de “transmissão limiar” e “ponto de quebra” emergem, onde, para um dado valor de R_0 , dois valores estáveis de

equilíbrio podem ocorrer, separados por um equilíbrio instável (linha pontilhada) chamado equilíbrio ou densidade de *ponto de quebra*. É importante notar, entretanto, que este fenômeno é mais pronunciado onde há pequeno ou nenhum agrupamento parasita (k grande); para alta agregação (k pequeno), o ponto de quebra da carga de parasitas tende a ser muito baixo (figura 4.5(b)).

Cabe aqui lembrar que na maioria das situações práticas M^* é grande o bastante tal que $\phi(M^*) \cong 1$ (ver curva P.b.n da figura 3.1). Então, o que ocorre é que o valor de R_0 (equação (3.16)), será levemente maior do que a unidade.

f) Resolução numérica do sistema

O comportamento temporal que se obtém a partir das equações (4.5) e (4.6), para parasitas dióicos polígamos distribuídos de maneira binomial negativa $\phi = [1 - (1 + \frac{M}{2k})^{-(1+k)}]$, pode ser visto na figura 4.6 feita através do comando DEplot do Maple.

Os gráficos (a), (b) e (c) correspondem, respectivamente, a $M(t) \times L(t)$ (trajetória no plano de fase do sistema), $M(t) \times t$ e $L(t) \times t$, para: $\beta D_1 = 0,5$; $(b + \mu_1) = 1$; $\frac{\alpha(k+1)}{k} = 0,01$; $(\mu_3 + \beta H) = 1$; $k = 0,34$; $sD_2\lambda H = 1,5$, tal que $R'_0 < 1$. Nestes gráficos, podemos observar que a evolução temporal do sistema leva à extinção tanto da carga média de parasitas, quanto da população dos estágios infectivos livres. Por outro lado, os gráficos (d), (e) e (f) correspondem também a $M(t) \times L(t)$, $M(t) \times t$ e $L(t) \times t$, respectivamente, mas para $sD_2\lambda H = 2,4$, tal que $R'_0 > 1$; observa-se então, a aproximação de um estado de equilíbrio endêmico.

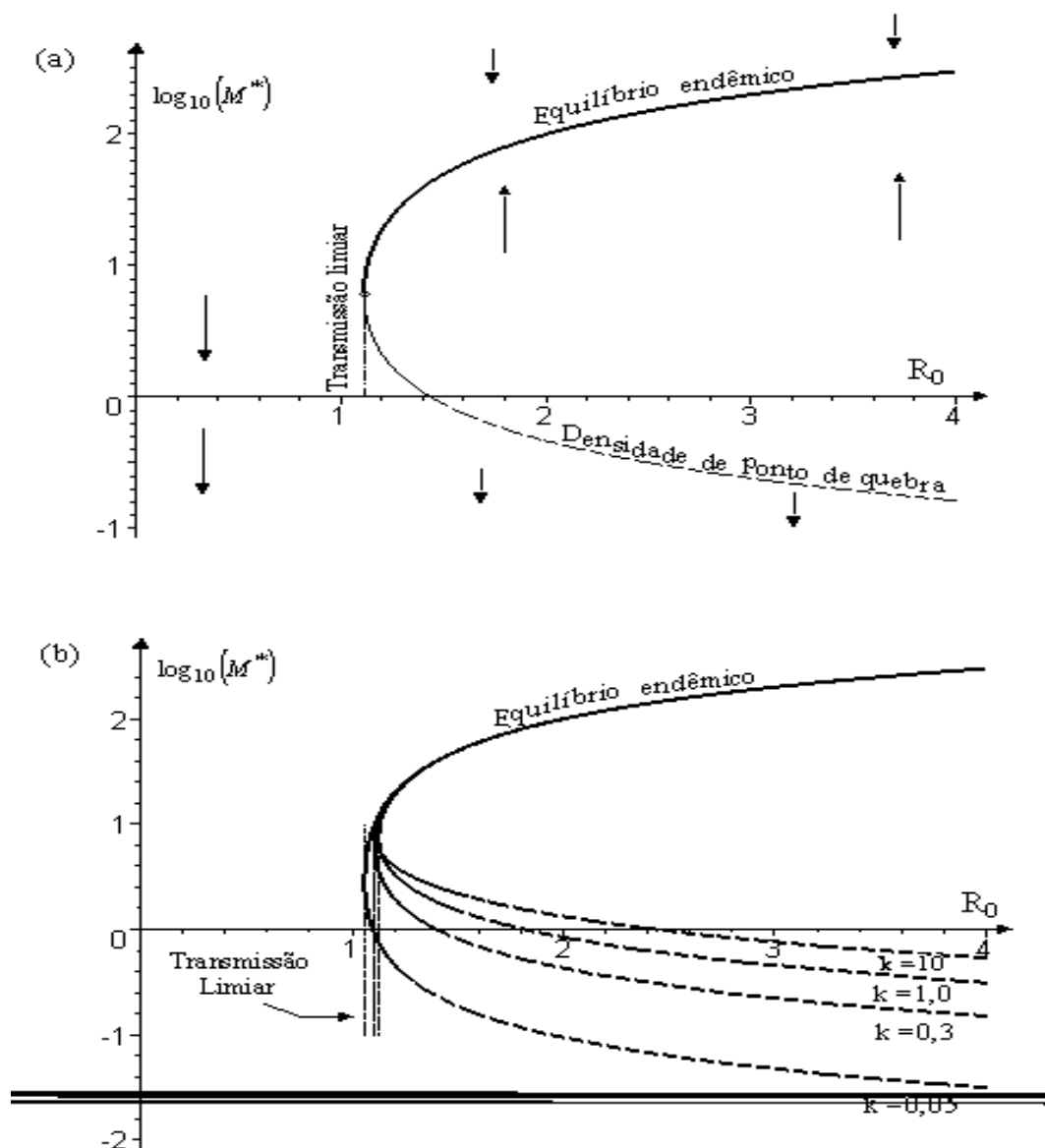


Figura 4.5: Diagrama de bifurcação para a carga média de parasitas (em escala logarítmica) no equilíbrio M^* em função da taxa reprodutiva básica R_0 , para parasitas poligâmicos distribuídos de maneira binomial negativa com $k = 0,34$. Valores dos parâmetros: $b + \mu_1 = 1$ e $\alpha(k+1)/k = 0,01$. A linha pontilhada indica os equilíbrios de ponto de quebra M_2^* e as setas indicam para onde se dirigem as trajetórias do sistema, em decorrência de uma perturbação dos dois equilíbrios estáveis M_3^* e zero. Abaixo do limiar de transmissão $R'_0 = R_0\phi = 1$ a infecção não se mantém ($M^* = 0$). (b): O mesmo que a figura (a), mas para diferentes parâmetros de agregação k .

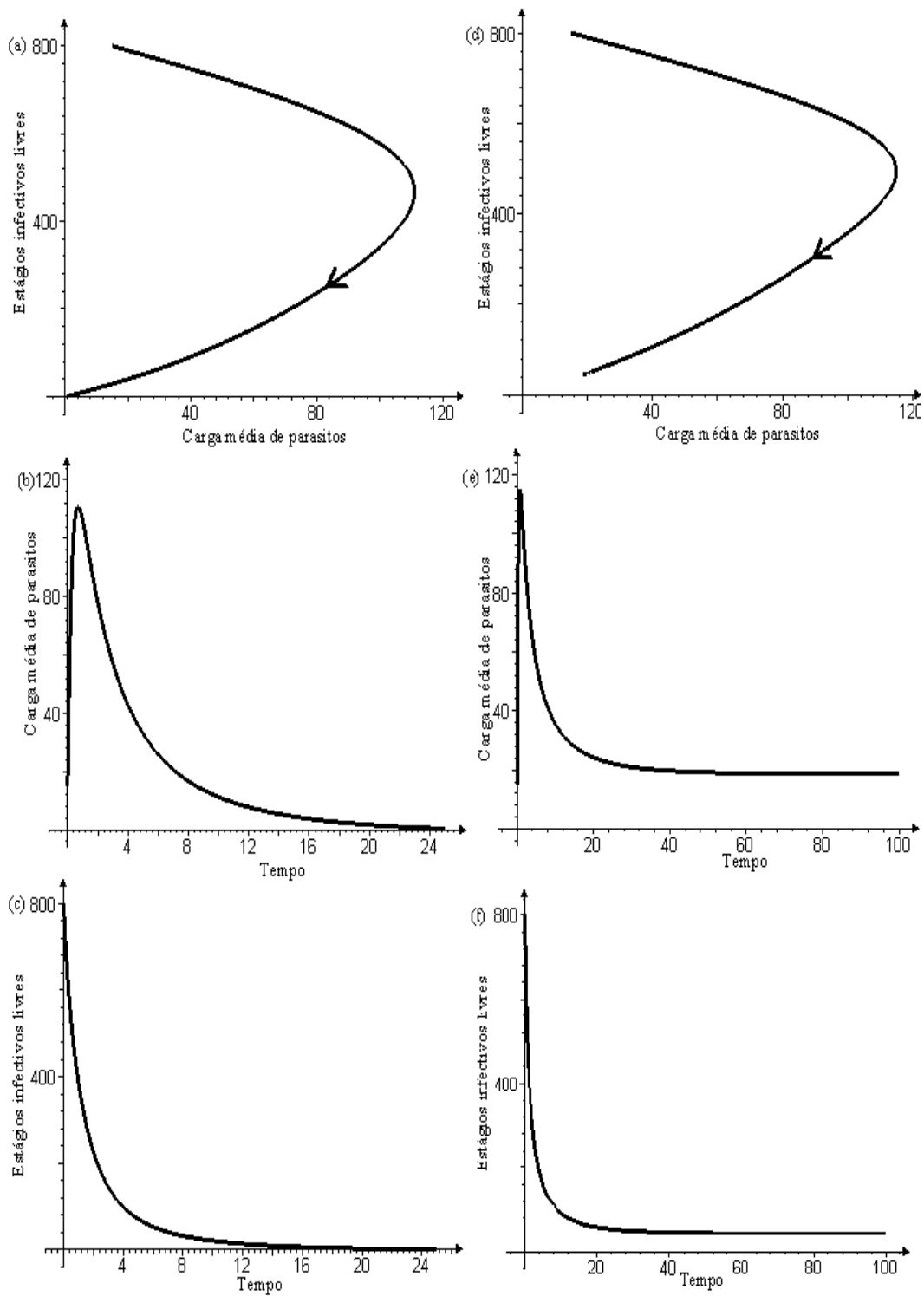


Figura 4.6: *Comportamento das soluções das equações (4.5) e (4.6) para parasitas polígamos dióicos. Gráficos (a), (b) e (c) correspondem aos parâmetros populacionais abaixo da transmissão limiar ($R_0 < 1$). Gráficos (d), (e) e (f) correspondem a valores dos parâmetros acima da transmissão limiar ($R_0 > 1$).*

5 A DINÂMICA DE PARASITAS HELMINTOS DE CICLO DE VIDA DIRETO COM FECUNDIDADE DEPENDENTE DA DENSIDADE

5.1 Os helmintos dentro da população humana

A maioria dos parasitas exibem taxas muito altas de produção de ovos dentro do hospedeiro humano. A alta produtividade de estágios de transmissão compensa a baixa probabilidade de que algum estágio infectivo entre em contato com o hospedeiro. Mostraremos que, dentro de comunidades humanas, a dependência da densidade na fecundidade dos parasitas será, por ela mesma, suficiente para regular o crescimento da população parasita total (o que pode ser verificado medindo a distribuição e abundância de endoparasitas ¹ dentro de comunidades humanas). A maioria das medidas são indiretas devido ao modo endoparasítico de vida. Medidas diretas são possíveis, para infecções do trato intestinal, por meio de administração de drogas para expelir os parasitas nas fezes para coleta e contagem. Nos últimos anos, este método tem sido mais amplamente usado; ele tem ajudado a dar dados quantitativos sobre distribuição e abundância parasita, tais como: idade, sexo e tamanho das populações parasitas, e sobre a relação entre a fecundidade e a carga parasita.

5.2 Parâmetros do modelo

Para incluir no modelo a possibilidade de que a fecundidade *per capita* tenha dependência no número total de vermes, e que além disso o número de fêmeas

¹Endoparasitas: parasita que vive dentro de outro organismo, incluindo o trato digestivo e respiratório.

acasaladas também dependa do número total de vermes, introduziremos os seguintes novos parâmetros:

j - número de parasitas fêmeas acasalados que um hospedeiro contém.

γ - parâmetro que caracteriza a severidade da dependência da densidade, na fecundidade *per capita*.

λ_0 - fecundidade intrínseca do parasita na ausência de restrições dependentes da densidade.

5.3 Descrição do Modelo

Modificaremos o modelo descrito no capítulo 3, pelas equações (3.10) e (3.11), baseadas no modelo descrito por Anderson e May [Anderson e May (1991)] que leva em consideração a dependência da densidade de parasitas, na postura de ovos $\lambda(i)$, que na verdade é limitada pela carga parasita. Usaremos a suposição de que os parasitas são distribuídos de forma binomial negativa e de que a mortalidade $\mu_1(i)$ é constante igual a μ_1 , independente da carga de parasitas i .

Evidências empíricas para nematódeos intestinais sugerem que o declínio na fecundidade *per capita*, com o aumento da carga total de parasitas pode ser aproximado pela relação exponencial

$$\lambda(i) = \lambda_0 e^{-\gamma(i-1)}, \quad (5.1)$$

onde λ_0 é a fecundidade intrínseca na ausência de efeitos dependentes da densidade e γ é um parâmetro que caracteriza a severidade de tais restrições dependentes da densidade.

A partir de (3.11) podemos substituir $\mu_1(i)$ por μ_1 , obtendo:

$$\frac{dM}{dt} = \beta D_1 L(t - T_1) - (b + \mu_1)M(t). \quad (5.2)$$

A partir de (3.10), podemos substituir $\lambda(i)$ através da equação (5.1) e assumindo uma distribuição binomial negativa entre os hospedeiros com $p(i)$ dado pela equação

(A.15), obtemos a seguinte equação:

$$\frac{dL}{dt} = sD_2\phi H\lambda_0 e^\gamma \sum_{i=0}^{\infty} e^{-\gamma i} E(M, k, i) - (\mu_3 + \beta H)L(t),$$

onde

$$E(M, k, i) = \frac{(k+i-1)!(1+M(t-T_2)/k)^{-(k+i)}(M(t-T_2)/k)^i}{i!(k-1)!},$$

que depois de resolvermos o somatório e fazermos algumas simplificações pode ser escrita como

$$\frac{dL}{dt} = sD_2\phi H\lambda_0 M(t-T_2) \left(e^\gamma + \frac{(e^\gamma - 1)M(t-T_2)}{k} \right)^{-(k+1)} e^{\gamma(k+1)} - (\mu_3 + \beta H)L(t). \quad (5.3)$$

Os retardos de tempo T_1 e T_2 , são em geral curtos em comparação com a expectativa de vida dos parasitas maduros em humanos; então, assumindo $T_1 = T_2 = 0$ nas equações (5.2) e (5.3) e rearranjando a equação (5.3) obtemos

$$\frac{dM}{dt} = \beta D_1 L(t) - (b + \mu_1)M(t) \quad (5.4)$$

$$\frac{dL}{dt} = sD_2\phi H\lambda_0 M(t) f(M(t), z, k) - (\mu_3 + \beta H)L(t) \quad (5.5)$$

onde

$$f(M(t), z, k) = \left[1 + \frac{M(1-z)}{k} \right]^{-(k+1)} e \quad z = e^{-\gamma}. \quad (5.6)$$

Observamos que $f(0) = 1$ e $f(M)$ diminui monotonicamente quando M aumenta, figura 5.1 (a) e (b). Podemos observar que quanto maior o valor de z (ou de k) maior o valor da função $f(M)$ para a mesma carga de parasitas, figura 5.1(a) (figura 5.1(b)).

5.4 A taxa básica reprodutiva do parasita - R_0 e R'_0

Neste capítulo, continuamos com as mesmas taxas básicas reprodutivas do capítulo 3, R_0 (equação (3.16)) para parasitas hermafroditas e R'_0 , (equação (3.19)), para parasitas dióicos polígamos distribuídos de maneira binomial negativa.

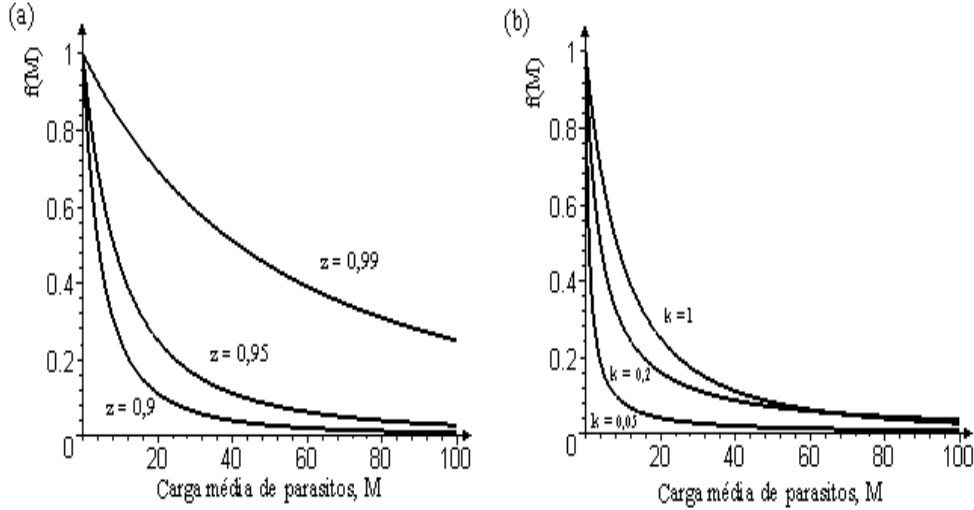


Figura 5.1: Gráfico da função $f(M)$ dada em (5.6) (a): para diversos valores de z e $k = 0, 4$. (b): para diversos valores de k , e $z = 0, 5$.

5.5 Equilíbrio e soluções para parasitas hermafroditas

Da mesma forma que na seção 4.4, devemos substituir ϕ por 1, na equação (5.5) e analisar o sistema resultante desta substituição juntamente com a equação (5.4), a saber:

$$\frac{dM}{dt} = \beta D_1 L(t) - (b + \mu_1) M(t) \quad (5.4)$$

$$\frac{dL}{dt} = s D_2 \lambda_0 H M(t) f(M(t), z, k) - (\mu_3 + \beta H) L(t). \quad (5.7)$$

a) Pontos de equilíbrio

Fazendo $dM/dt = dL/dt = 0$ nas equações (5.4) e (5.7), obtemos dois equilíbrios: $(M^*, L^*) = (0, 0)$ e

$$(M^*, L^*) = \left((R_0^{\frac{1}{k+1}} - 1)k / (1 - z), (R_0^{\frac{1}{k+1}} - 1)k(b + \mu_1) / \beta D_1 (1 - z) \right) \quad (5.8)$$

onde R_0 é o mesmo da equação (3.16) substituindo λ por λ_0 .

b) Campo de direções no plano de fase do sistema

Para traçar o campo de direções começaremos pelas isóclinas de inclinação nula (*nullclines*).

- *M-nullcline*: fazendo $dM/dt = 0$ na equação (5.4), obtém-se a reta $L = (b + \mu_1)M/\beta D_1$, que divide o plano em duas regiões: acima dela, a variação de M é positiva e, abaixo dela, a variação de M é negativa.

- *L-nullcline*: fazendo $dL/dt = 0$ na equação (5.7), obtém-se a curva $L = sD_2\lambda_0 H M f(M, z, k)/(\mu_3 + \beta H)$. Acima desta curva, a variação de L é positiva e, abaixo dela, a variação de L é negativa.

As figuras 5.2 (a) e (b) mostram o campo de direções no plano de fase do sistema (5.4) - (5.7), incluindo-se o gráfico das *nullclines* para $R_0 < 1$ e $R_0 > 1$ respectivamente. Os elementos do campo de direções desta figura são contruídos da mesma forma que para a figura 4.1. Da figura 5.2 (a), observamos que, no caso em que $R_0 < 1$ (parâmetros abaixo da transmissão limiar), há apenas o equilíbrio $(M^*, L^*) = (0, 0)$, pois este é o único ponto de encontro entre a isóclina de inclinação nula de L e a outra de M . Isto significa que a infecção não consegue se auto-sustentar, e todas as trajetórias, no plano de fase, são atraídas para a origem. Por outro lado, na figura 5.2 (b), que corresponde a $R_0 > 1$ (parâmetros acima da transmissão limiar), vê-se dois pontos de equilíbrio $(M^*, L^*) = (0, 0)$ de extinção dos parasitas e também o equilíbrio endêmico (M^*, L^*) dado em (5.8). Em cada ponto do plano, exceto sobre as isóclinas de inclinação nula, o vetor tangente à trajetória do sistema é composto pelos componentes horizontal e vertical correspondentes, tal como indicado na figura 5.2.

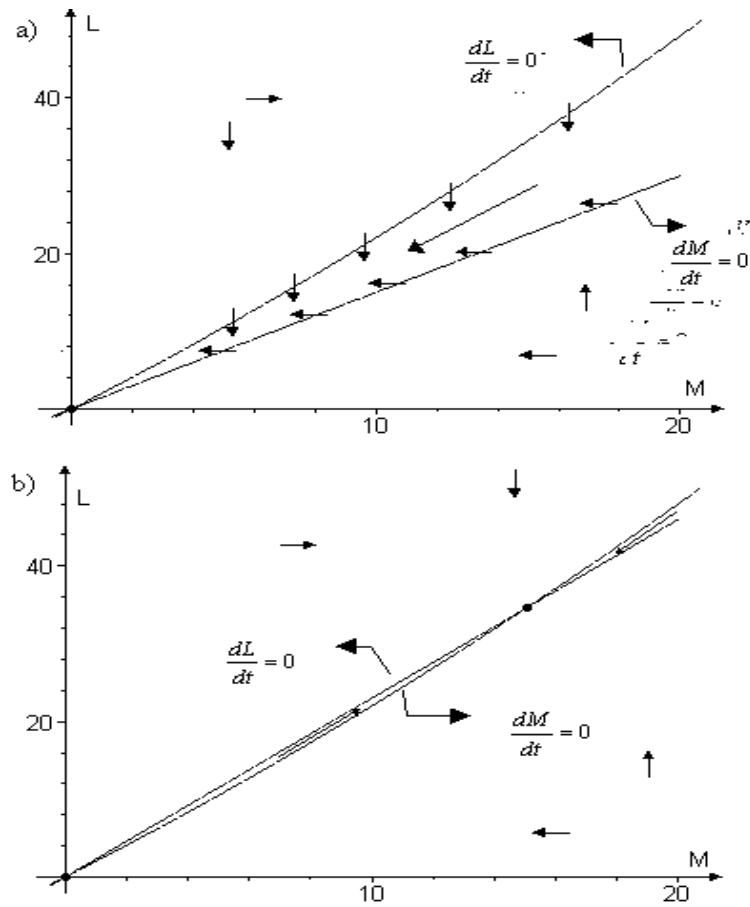


Figura 5.2: O plano de fase ML , incluindo as isóclinas de inclinação nula de cada uma das populações, considerando parasitas hermafroditas com fecundidade dependente da densidade, e distribuídos de acordo com uma binomial negativa. (Valores dos parâmetros: $b + \mu_1 = 1$; $\beta D_1 = 0,5$; $\mu_3 + \beta H = 1$; $k = 0,34$; $z = 0,95$ e $sD_2\lambda_0H = 1,5$). (a): para $R_0 < 1$, todas as trajetórias são atraídas para a origem ($L^* = M^* = 0$). (b): para $R_0 > 1$, as trajetórias tendem para o equilíbrio endêmico (não nulo) (os parâmetros são os mesmos do gráfico (a), exceto $sD_2\lambda_0H = 4,8$).

c) Linearização do sistema

Escrevendo-se $M(t) = M^* + x(t)$ e $L(t) = L^* + y(t)$ podemos linearizar o sistema formado pelas equações (5.4) e (5.7), próximo a (M^*, L^*) obtendo o sistema

$$\begin{bmatrix} \frac{dx}{dt} \\ \frac{dy}{dt} \end{bmatrix} = J \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix},$$

onde

$$J = \begin{bmatrix} -(b + \mu_1) & \beta D_1 \\ \frac{sD_2\lambda_0 H[1+M^*(1-z)/k]^{-k-1} k[1-M^*(1-z)]}{k+M^*(1-z)} & -(\mu_3 + \beta H) \end{bmatrix}.$$

Teremos duas situações diferentes dependendo de R_0 . Para $R_0 < 1$, teremos um único equilíbrio em $(0, 0)$ e a matriz J correspondente tem traço negativo e determinante positivo, donde este equilíbrio será um nó estável. Enquanto que para $R_0 > 1$, teremos dois equilíbrios, ambos com traço negativo, um em $(0, 0)$ (com determinante negativo) que será um ponto de sela instável e outro, diferente do trivial, obtido em (5.8) (com determinante positivo e menor do que $\frac{\text{traço}^2}{4}$) que será um nó estável.

d) Diagramas de bifurcação

Também podemos analisar a estabilidade levando em consideração que a expectativa de vida do estágio infectivo ($1/\mu_3$) é muito menor do que a expectativa de vida do parasitas adulto ($1/\mu_1$) ou seja, ($\mu_3 \gg \mu_1$). Neste caso, consideramos que $L(t)$ está sobre a “*nullcline*” $\frac{dL}{dt} = 0$ ($L^* = sD_2\lambda_0 H M f(M, z, k)/(\mu_3 + \beta H)$) e substituímos este resultado na equação diferencial para a taxa de variação na capacidade média de parasitas por pessoa. Desta forma, obtemos:

$$\frac{dM}{dt} = (b + \mu_1)[R_0 f(M(t), z, k) - 1]M(t), \quad (5.9)$$

onde R_0 é dado pela equação (3.16). A equação (5.9) para $M(t)$ tem um comportamento dinâmico simples. Se $R_0 < 1$, $M(t)$ tende a zero, pois $0 \leq f(M(t), z, k) \leq 1$, e a população não pode se manter. Entretanto, se $R_0 > 1$, o sistema fixa-se em um valor M^* de equilíbrio estável, onde

$$M^* = \frac{(R_0^{\frac{1}{k+1}} - 1)k}{(1 - z)}, \quad (5.10)$$

O diagrama da bifurcação que se obtém a partir da equação 5.9 para parasitas hermafroditas com $z = 0,95$ é mostrado na figura 5.3; o ponto de quebra ocorre em $R_0 = 1$ independentemente de existir um pequeno ou grande agrupamento parasita (k grande ou k pequeno). Na figura 5.3 (b) observamos que, para um mesmo R_0 , quanto maior o grau de agrupamento dos parasitas (k pequeno), menor será o valor do equilíbrio endêmico da carga de parasitas M^* .

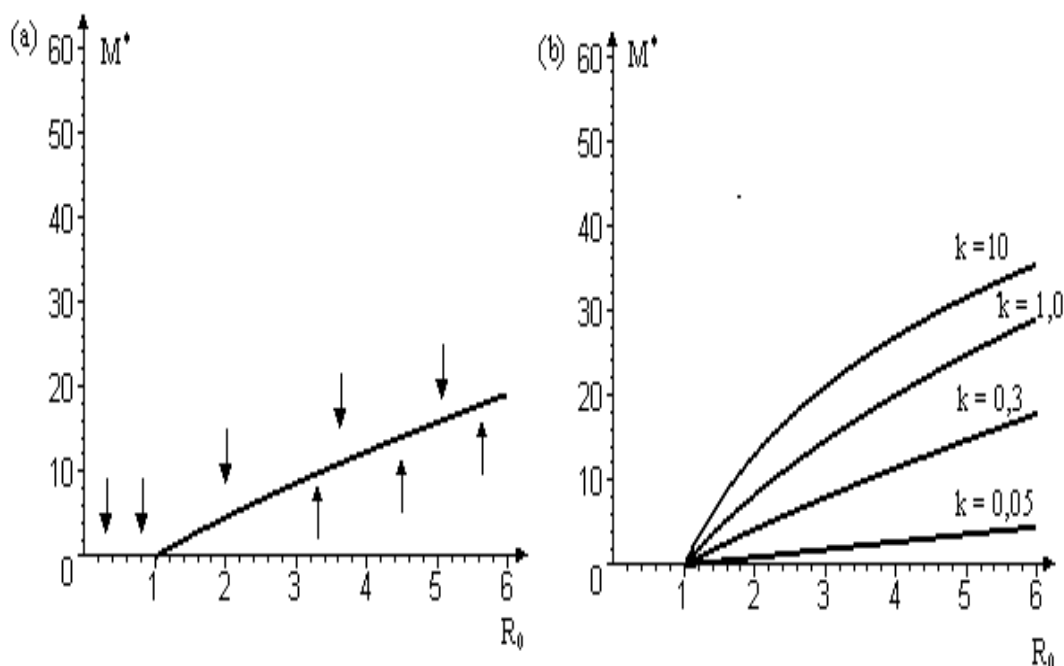


Figura 5.3: *Relação de estabilidade entre a carga média de parasitas no equilíbrio M^* e a taxa reprodutiva básica R_0 para parasitas hermafroditas. (a): as setas representam as trajetórias dinâmicas do sistema seguindo uma perturbação do equilíbrio estável M^* (foi usado $k = 0,34$). (b): o mesmo que (a) para diferentes parâmetros de agregação k .*

Ainda da equação (5.9), impondo-se a condição $\frac{dM}{dt} > 0$, obtemos $R_e > 1$, onde definimos

$$R_e = R_0 f(M^*) \quad (5.11)$$

como sendo a taxa efetiva reprodutiva. A equação (5.10) descreve que a carga média no equilíbrio M^* , depende da taxa reprodutiva básica do parasita R_0 , da agregação parasita k , e da severidade das restrições dependentes da densidade sobre a fecundidade parasita z . Para um valor fixo do parâmetro de transmissão R_0 , M^*

diminui quando o grau de agregação parasita aumenta (k diminui), figura 5.4. Por outro lado, para z e k fixos, M^* aumenta monotonicamente com o aumento de R_0 ; a dependência é mais pronunciada quando k é pequeno (alta agregação).

Terminamos esta análise para parasitas hermafroditas mostrando a relação entre λ e λ_0 . Para encontrá-la, basta igualar o lado direito da equação (3.13) ao lado direito da equação (5.3); daí podemos isolar λ que será dado, para $T_1 = T_2 = 0$, por

$$\lambda = \lambda_0 \left(1 + \frac{(1 - e^{-\gamma})M}{k} \right)^{-(k+1)}$$

ou seja, $\lambda = \lambda_0 f(M)$, onde $f(M)$ é dado em (5.6).

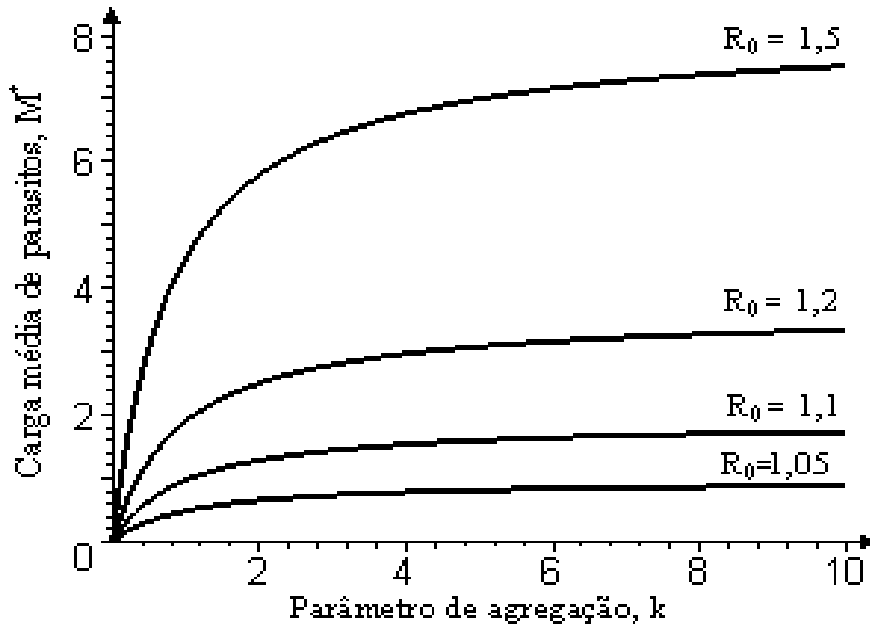


Figura 5.4: Carga média de parasitos, M^* dada em função do parâmetro de agregação k , equação (5.10) para $z = 0,9$, mostrando a dependência das soluções de equilíbrio M^* sobre a taxa básica reprodutiva R_0 .

5.6 Equilíbrios e soluções para parasitas dióicos polígamos distribuídos de forma binomial negativa

Nos capítulos 3 e 4, consideramos que a taxa de saída de estágios de transmissão pela população parasita total era dada grosseiramente por $s\phi H \sum i\lambda(i)p(i)$. Para ser exato, é necessário o conhecimento de distribuições agregadas de parasitas vistos na natureza para calcular a quantidade média de ovos postos por um parasita fêmea $\sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\infty} j\lambda(i)p(i)\pi(j,i)$, (veja Apêndice C, equação (C.1)), onde $\pi(j,i)$ é a probabilidade de um hospedeiro conter j parasitas fêmeas acasaladas em um total de i parasitas (machos e fêmeas), $\lambda(i)$ é a taxa *per capita* de produção de ovos por um parasita fêmea, e $p(i)$ é a probabilidade de um hospedeiro abrigar i parasitas. Para distribuições agrupadas, a expressão será simplificada simplesmente por um fator $s\phi \langle i\lambda \rangle$, embora diferenças entre as expressões exatas e as expressões intuitivas não são significantes na prática [Anderson e May (1991)]. Cabe aqui lembrar que para uma distribuição de parasitas do tipo binomial negativa, temos para parasitas dióicos polígamos, que a função probabilidade de acasalamento ϕ é dada por $\phi(M,k) = [1 - (1 + \frac{M}{2k})^{-1-k}]$ (tabela 3.1), onde M é o valor médio e k é o parâmetro da agregação da distribuição.

Utilizando esta expressão mais exata (C.1), para a saída de estágios de transmissão da população parasita total temos para a equação (3.10), em $T_1 = T_2 = 0$, que

$$\frac{dL}{dt} = D_2\phi H \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\infty} j\lambda(i)p(i)\pi(j,i) - (\mu_3 + \beta H)L \quad (5.12)$$

que pode ser simplificada (ver apêndice C) tornando-se

$$\frac{dL}{dt} = D_2\phi H\lambda_0 F(M)M(t) - (\mu_3 + \beta H)L(t) \quad (5.13)$$

onde

$$F(M) = f(M) \left[1 - \left(\frac{1 + M(2-z)/2k}{1 + M(1-z)/k} \right)^{-(1+k)} \right] \quad (5.14)$$

Aqui $f(M)$ é uma função dependente da densidade (definida anteriormente), enquanto que o fator entre colchetes representa um valor efetivo ϕ' para probabilidade de acasalamento neste contexto particular.

Assumimos que apenas as restrições dependentes da densidade significantes operam na postura de ovos. Neste novo enfoque, a regra é fazer com que a probabilidade de acasalamento seja significativamente menor do que a unidade em baixas cargas parasitas. Este efeito é incorporado na função $F(M)$ que difere da função dependente da densidade $f(M)$ por incluir o efeito do acasalamento do parasita. Em geral $F(M)$ tenderá a se comportar como $\phi(M)$ para pequenos valores de M (quando os efeitos dependentes da densidade não são significantes) e como $f(M)$ em altos valores de M (quando a probabilidade de acasalamento tende à unidade). Isso pode ser observado na figura 5.5. Resumindo: quando $\lim_{M \rightarrow \infty} F(M) = \phi(M) \cong 1$, $F(M) \cong f(M)$; $\lim_{M \rightarrow 0} F(M) = f(M) \cong 1$, $F(M) \cong \phi(M)$.

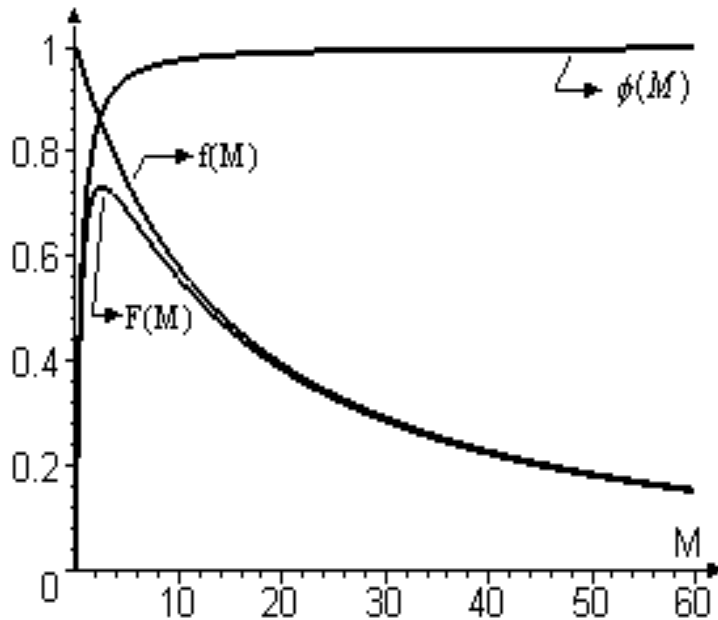


Figura 5.5: *Comportamento das funções $\phi(M)$, $f(M)$ e $F(M)$ para $k = 0,34$ e $z = 0,95$.*

a) Pontos de equilíbrio

Fazendo $dM/dt = dL/dt = 0$ nas equações (5.4) e (5.13) obtemos os seguintes equilíbrios: $(M_1^*, L_1^*) = (0, 0)$; e outros dois (M_2^*, L_2^*) e (M_3^*, L_3^*) , cujas componentes são soluções das equações

$$M^* = \left\{ [R'_0 \phi']^{\frac{1}{1+k}} - 1 \right\} \frac{k}{1-z} \quad (5.15)$$

$$L^* = \left\{ [R'_0 \phi']^{\frac{1}{1+k}} - 1 \right\} \frac{k(b + \mu_1)}{\beta D_1(1-z)} \quad (5.16)$$

onde R'_0 é o mesmo da equação (3.19) substituindo λ por λ_0 e

$$\phi' = \left[1 - \left(\frac{1 + M(2-z)/2k}{1 + M(1-z)/k} \right)^{-1-k} \right],$$

substituindo M por M^* . A equação (5.15) pode ser escrita de forma mais simplificada, como

$$R'_0 F(M^*) = 1, \quad (5.17)$$

onde $F(M)$ foi definido em (5.14).

Devemos observar que as equações (5.15) e (5.16) podem apenas ser resolvidas numericamente. Além disso, que este equilíbrio não existirá se $R'_0 < 1$. As figuras 5.6 (a) e (b) mostram esta situação. Na figura 5.6 (a) temos um único equilíbrio em $(0, 0)$, enquanto que na figura 5.6 (b) temos três equilíbrios: $(M_1^*, L_1^*) = (0, 0)$; $(M_2^*, L_2^*) = (1, 01; 2, 01)$ e $(M_3^*, L_3^*) = (5, 42; 10, 84)$, sendo os dois últimos calculados numericamente.

b) Campo de direções no plano de fase do sistema

Para traçar o campo de direções, começamos pelas isóclinas de inclinação nula (*nullclines*).

- *M-nullcline*: fazendo $dM/dt = 0$ na equação (5.4), obtém-se a reta $L = (b + \mu_1)M/\beta D_1$. Acima dela, a variação de M é negativa, sendo positiva acima dela.

• *L-nullcline*: fazendo $dL/dt = 0$ na equação (5.13), obtém-se a curva $L = sD_2H\lambda_0\phi F(M)M/(\mu_3 + \beta H)$. Acima desta curva, a variação de L é negativa e, abaixo desta curva a variação de L é positiva.

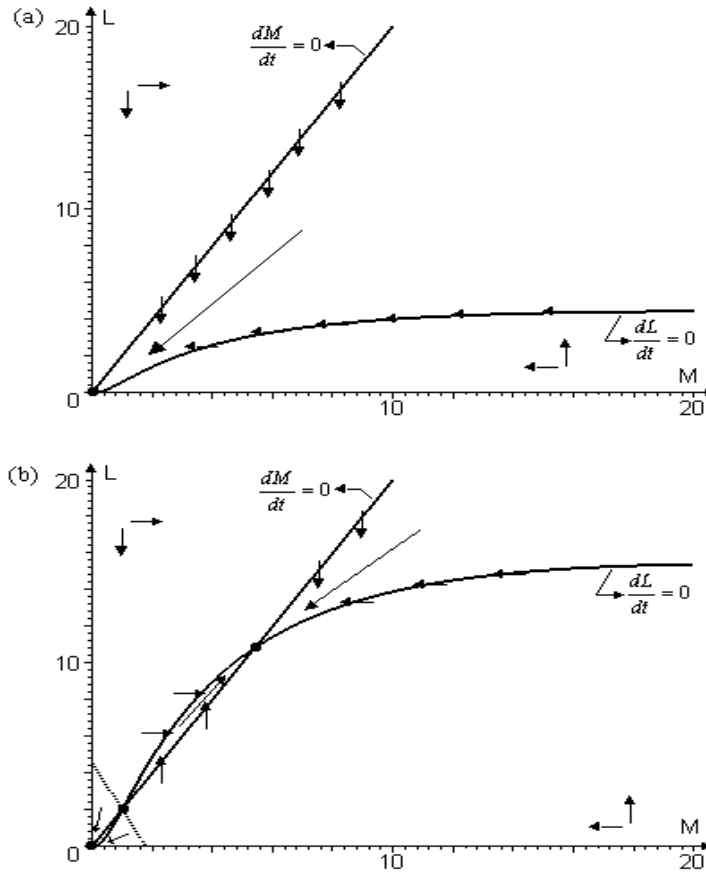


Figura 5.6: O plano de fase ML , para parasitas dióicos polígamos distribuídos de maneira binomial negativa com $k = 0,34$ incluindo-se as nullclines $dM/dt = dL/dt = 0$, para $b + \mu_1 = 1$; $\beta D_1 = 0,5$; $z = 0,95$; $\mu_3 + \beta H = 1$. (a): Para $R'_0 < 1$, utilizando $sD_2\lambda_0H = 1,5$. (b) Para $R'_0 > 1$, utilizando $sD_2\lambda_0H = 4,8$.

As figuras 5.6 (a) e (b) mostram o campo de direções no plano de fase, juntamente com o gráfico das *nullclines* para $R'_0 < 1$ e $R'_0 > 1$ respectivamente. Os elementos do campo de direções desta figura são construídos da mesma forma que para a figura 4.1. Da figura 5.6 (a) observamos que, no caso em que $R'_0 < 1$, há apenas o equilíbrio $(M_1^*, L_1^*) = (0, 0)$. Isto significa que a infecção não consegue se auto-sustentar, e todas as trajetórias no plano de fase são atraídas para a origem.

Já na figura 5.6 (b), que corresponde a $R'_0 > 1$ (o que implica em $R_0 > 1$) temos três pontos de equilíbrio: $(M_1^*, L_1^*) = (0, 0)$; $(M_2^*, L_2^*) = (1, 01; 2, 01)$ e $(M_3^*, L_3^*) = (5, 42; 10, 84)$, sendo os dois últimos calculados numericamente através do comando `fsolve` do Maple.

c) Linearização do sistema

Podemos linearizar o sistema formado pelas equações (5.4) e (5.13) próximo a (M^*, L^*) , obtendo para $M(t) = M^* + x(t)$ e $L(t) = L^* + y(t)$, o seguinte sistema

$$\begin{bmatrix} \frac{dx}{dt} \\ \frac{dy}{dt} \end{bmatrix} = J \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix}$$

que envolve o Jacobiano,

$$J = \begin{bmatrix} -(b + \mu_1) & \beta D_1 \\ sD_2 H \lambda_0 G(M^*) & -(\mu_3 + \beta H) \end{bmatrix}$$

que depende apenas de M^* , onde

$$G(M^*) = \phi F(M^*) + \frac{M^*(1+k)}{2k} \left(1 + \frac{M^*}{2k}\right)^{-2-k} + \frac{\phi \partial F(M^*)}{\partial M^*}. \quad (5.18)$$

Analisando os sinais do traço e do determinante de J , após substituir (M^*, L^*) pelo equilíbrio $(0, 0)$, podemos verificar que este ponto de equilíbrio tem traço negativo e determinante positivo $< \frac{\text{traço}^2}{4}$, logo este equilíbrio é um nó estável independente de R_0 ser maior ou menor do que a unidade. A análise dos outros dois pontos de equilíbrio (que só existirão se $R'_0 > 1$) será feita de forma diferente. Usaremos o fato de que a expectativa de vida do estágio infectivo é muito menor do que a expectativa de vida do estágio de vida do parasita adulto e então, para $\mu_3 \gg \mu_1$ e sobre a *nullcline* $dL/dt = 0$ ($L^* = sD_2 H \lambda_0 \phi F(M^*) M^* / (\mu_3 + \beta H)$) podemos escrever as equações (5.4) e (5.13) como uma única equação dada por

$$\frac{dM}{dt} = (b + \mu_1)(R'_0 F(M) - 1)M(t) \quad (5.19)$$

e usando o fato de que para grandes valores de M , ϕ tenderá a unidade, então a equação (5.19) pode ser reescrita como

$$\frac{dM}{dt} = (b + \mu_1)(R_0 F(M) - 1)M(t) \quad (5.20)$$

com R_0 dado pela equação (3.16). Linearizando a equação (5.20), próximo a M^* , obtemos, para $M(t) = x(t) + M^*$:

$$dx/dt = (b + \mu_1) \left\{ R_0 \left[\frac{d(F(M^*))}{dM^*} M^* + F(M^*) \right] - 1 \right\} x(t) \quad (5.21)$$

Para $M^* = M_Q$, onde M_Q é o valor máximo do ponto de quebra, temos $dx/dt = 0$, pois $R_0 F(M) = 1$ e $d(F(M))/dM = 0$ (ver apêndice C); $dx/dt > 0$ para $M^* < M_Q$ e $dx/dt < 0$ para $M^* > M_Q$, ou seja, aquele que corresponder ao menor valor de M^* será o equilíbrio instável M_i^* , e aquele que corresponder ao maior valor de M^* será o equilíbrio estável M_e^* . Em resumo, para $R'_0 > 1$, valores iniciais de M menores que M_Q produzem trajetórias que tendem ao equilíbrio $M^* = 0$, onde os parasitas são extintos e, valores iniciais de M maiores que M_Q tendem a se fixar na carga média endêmica de parasitas M_e^* . Cabe aqui dizer que no gráfico de R_0 x M^* (equação (5.21)) M_Q é ponto de mínimo.

d) Separatriz

É a reta de apoio do autovetor a que corresponde, para um ponto de sela, ao autovalor negativo. Esta reta divide o primeiro quadrante em duas bacias de atração. As trajetórias que começam acima da separatriz terminam em um nó situado em (M_3^*, L_3^*) (aquele que corresponde ao maior valor de M^* dos equilíbrios não nulos), enquanto as trajetórias que começam abaixo da separatriz terminam em um nó situado em $(0, 0)$. Podemos encontrar a equação da separatriz da figura 5.6 (a), substituindo na matriz J (do sistema linearizado) M^* por M_2^* e, em seguida, encontrando os seus autovalores e autovetores. No caso dos parâmetros adotados na

figura 5.6, devemos substituir M^* por 1,01, obtendo a seguinte matriz Jacobiana:

$$J = \begin{bmatrix} -1 & 0,5 \\ 3,28 & -1 \end{bmatrix},$$

cujos autovalores são: $r' = -2,28$ e $r'' = 0,28$. Calculando os autovalores correspondentes, obtemos a seguinte solução para o sistema linearizando em torno deste equilíbrio:

$$\begin{pmatrix} x(t) \\ y(t) \end{pmatrix} = C_1 \begin{pmatrix} 1 \\ -2,56 \end{pmatrix} e^{-2,28t} + C_2 \begin{pmatrix} 1 \\ 2,56 \end{pmatrix} e^{0,28t},$$

donde podemos concluir que todas as trajetórias se afastam da vizinhança de (1,01; 2,01), exceto aquelas cujo ponto inicial se situa sobre uma reta de coeficiente angular $-2,56$; estas últimas aproximar-se-ão do equilíbrio em questão.

e) Diagramas de bifurcação - Pontos de quebra

Vimos, na seção 5.6 c, que se $R'_0 < 1$ temos um único equilíbrio em $M^* = 0$ (figura 5.6 (a)) e, do contrário, para M grande, se $R'_0 \cong R_0 > 1$ (figura 5.6 (b)) teremos três equilíbrios: um em $M^* = 0$, e os outros dois da solução da equação (5.15).

A figura 5.7 mostra as soluções de equilíbrio, M^* , da equação (5.20) com $F(M)$ dado pela equação (5.14), como uma função de R_0 para vários valores de k . Em todos os casos, há um valor limiar de R_0 abaixo do qual os parasitas não podem persistir. Acima do valor limiar de R_0 existem dois valores de equilíbrio estável, um em $M^* = 0$ e o equilíbrio endêmico $M^* = M_e^*$, e entre eles um “ponto de quebra” ou valor divisor M_Q^* .

A figura 5.7 (b), entretanto, deixa claro que o fenômeno de ponto de quebra é mais pronunciado onde há um pequeno ou nenhum agrupamento de parasitas (k grande); para alta agregação (k pequeno) o ponto de quebra da carga de parasitas M_Q^* , tende a ser muito baixo. Este fenômeno de ponto de quebra é que os ecologistas chamam de *Efeito Alle*.

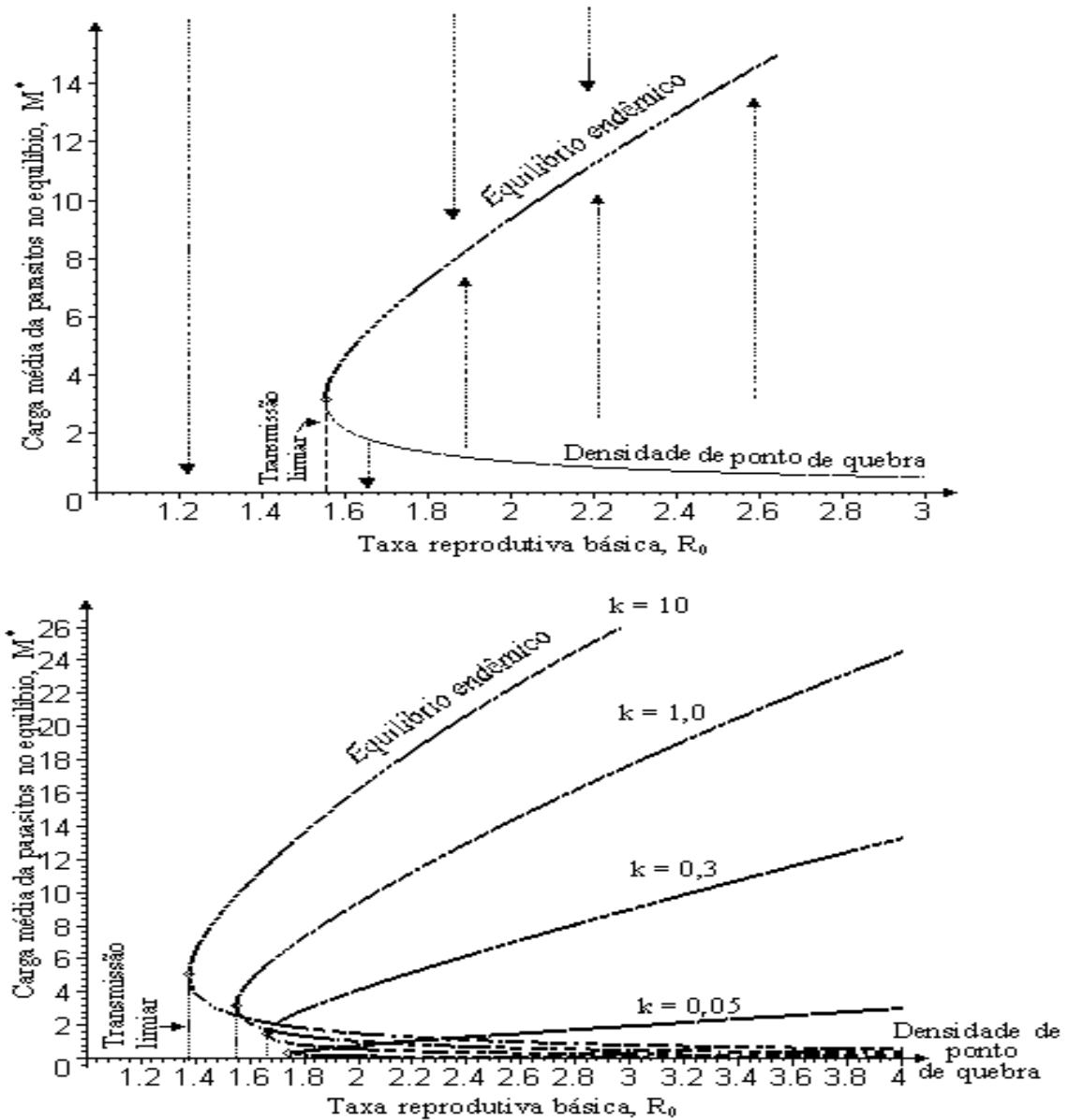


Figura 5.7: Gráfico (a): soluções de equilíbrio para carga média de parasitas, M^* , da equação (5.20) com $F(M)$ dado pela equação (5.14) como uma função da taxa básica reprodutiva R_0 . Valores dos parâmetros, $k = 1, 0$; $z = 0, 96$. Gráfico (b): similar ao (a), mas mostrando a dependência das soluções de equilíbrio M^* sobre o grau de agregação parasita dentro da população hospedeira (medida inversamente pelo parâmetro k da distribuição binomial negativa).

Salientamos novamente que para ϕ real R_0 será levemente maior do que a unidade.

6 O CONTROLE DA TRANSMISSÃO E MORBIDADE DE PARASITAS HELMINTOS DE CICLO DE VIDA DIRETO

A morbidade está diretamente relacionada com a carga de parasitas. Quanto maior o número de parasitas na pessoa infectada, maior será a morbidade causada por estes parasitas. Com base nisso, o primeiro objetivo de um programa de controle é reduzir a morbidade. Isso é feito reduzindo a proporção dos indivíduos mais pesadamente infectados (com maior carga de parasitas) de uma população. Os helmintos, em contraste com outros agentes infecciosos tais como vírus e bactérias, não se multiplicam no hospedeiro humano. A infecção e a reinfecção é sempre um resultado de fontes externas. Existem muitas intervenções que podem interromper o ciclo de transmissão dos helmintos diretamente transmitidos, entre as quais:

- Tratamento quimioterápico - tem o objetivo de reduzir a carga de parasitas e conseqüentemente reduzir a transmissão.
- Melhora sanitária - tem o objetivo de reduzir a contaminação do solo e da água.
- Higiene e educação - têm o objetivo de encorajar um comportamento saudável.
- Vacinas - têm o objetivo de imunizar os hospedeiros; mas, como os hospedeiros não adquirem imunidade completa a helmintos, resta-nos estudar as propriedades que elas possuem, para maximizar seu impacto de controle no nível populacional dos parasitas.

6.1 A proporção da população hospedeira infectada - Prevalência ρ

Denomina-se prevalência, representada por ρ , à proporção da população hospedeira infectada, que é calculada pelo total da população menos a população de hospedeiros que não está infectada, isto é:

$$\rho = 1 - p(0), \quad (6.1)$$

onde $p(0)$ é a probabilidade de um hospedeiro não abrigar parasitas; para esta última, obtém-se da equação (A.15) que, para parasitas distribuídos de acordo com uma binomial negativa (agrupada)

$$p(0) = (1 + M/k)^{-k}; \quad (6.2)$$

portanto, a prevalência depende do valor médio M de parasitas por hospedeiros e do parâmetro de agregação k , através de:

$$\rho = 1 - (1 + M/k)^{-k}. \quad (6.3)$$

Na figura 6.1 (a), apresentamos o gráfico de prevalência (equação (6.3)) em função da carga média de parasitas M , para diversos valores de k (lembramos que quanto maior a agregação, menor é o valor de k). A prevalência como função de M e de k , é apresentada na figura 6.1 (b), em um gráfico tridimensional. Cabe aqui salientarmos que a prevalência mede a proporção de pessoas infectadas em uma comunidade, mas ela não é um indicador da intensidade da infecção (M). Por esta razão, a prevalência não pode ser usada como único indicador de uma situação epidemiológica - ambas, prevalência e intensidade devem ser medidas. A intensidade da infecção (M) pode ser medida diretamente (por contagem de parasitas, por exemplo, através de uma expulsão quimioterápica). Cada comunidade pode então ser classificada de acordo com a razão prevalência/ intensidade para determinar o tratamento apropriado [Epidemiological, (2000)]. Portanto, prevalência e intensidade da infecção são importantes medidas básicas.

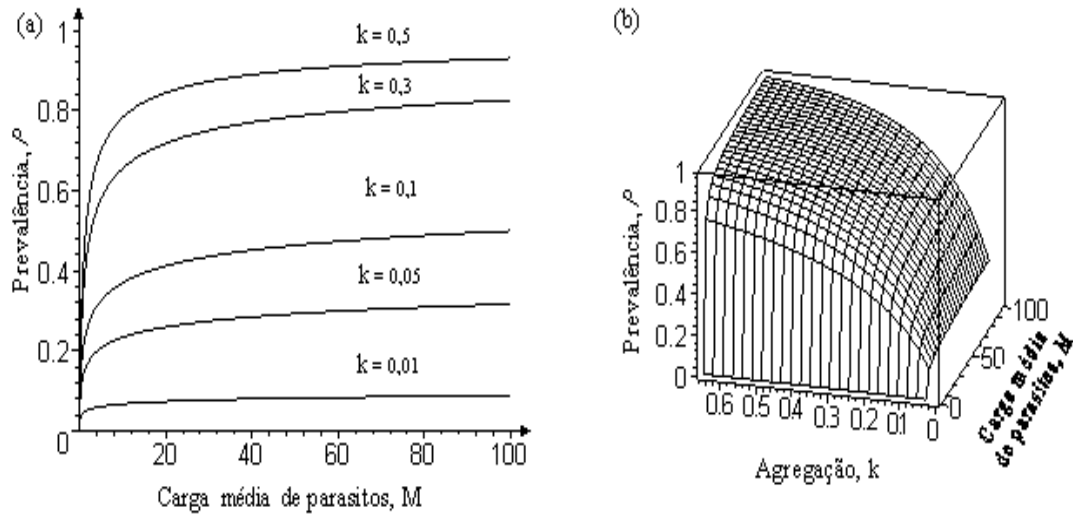


Figura 6.1: A relação entre a prevalência ρ , a carga média de parasitos M e o parâmetro de agregação k . Quanto maior o valor de k (menor agregação), maior será a prevalência.

6.2 O controle das infecções através de tratamentos quimioterápicos

Entre os métodos usados na tentativa de controlar infecções por helmintos, que incluem melhora sanitária e higiene, está a quimioterapia. Hoje, agentes anti-helmínticos seguros, efetivos e baratos, estão disponíveis para o tratamento de seres humanos, contra seus principais parasitas helmintos transmitidos diretamente, tais como mebendazole e albendazole para o tratamento de infecções por nematódeos intestinais (*Enterobius*, *Áscaris* e *Trichuris*), pyrantel palmoate (para *Áscaris*, *Enterobius*, *Trichuris* e *Ancilostoma*), levamisole (para *Áscaris*) e o Bephenium hidroxnaphtoate (para *Ancilostoma*). Nós examinaremos o “funcionamento” de agentes quimioterápicos aplicados de maneira aleatória, e aplicados de forma seletiva; ambas

as formas de tratamento reduzem a intensidade de infecção e conseqüentemente a morbidade.

6.2.1 Aplicação aleatória, ou geral, de agentes quimioterápicos

A quimioterapia atua para aumentar a taxa de morte dos parasitas adultos. Se aplicada aleatoriamente dentro da população humana, age de maneira independente da densidade.

Suponhamos que uma proporção g da população tenha, em média, uma carga de parasitas M . Se nós tratarmos essa proporção g por ano, e o antihelmíntico tiver uma eficácia h (onde h representa a proporção média da carga de parasitas mortos em um indivíduo por um único ou curto prazo de tratamento) a nova carga média depois da quimioterapia será

$$M = M_0 - M_0hg \quad (6.4)$$

onde M_0 é o valor de M em $t = 0$.

Podemos definir uma taxa *per capita* c de morte extra de parasitas (ano^{-1}), tal que a variação da carga média de parasitas seja dada por

$$\frac{dM}{dt} = -cM \quad (6.5)$$

que, com a condição inicial $M(0) = M_0$, tem por solução

$$M(t) = M_0e^{-ct} \quad (6.6)$$

para t em anos.

A relação entre c , g e h , pode ser determinada a partir das equações (6.4) e (6.6), donde encontramos, para o tempo de um ano, que

$$M_0 - M_0hg = M_0e^{-c}$$

e, portanto,

$$c = -\ln(1 - gh) \quad (6.7)$$

por ano, é o valor da taxa anual *per capita* de morte extra de parasitas devido ao tratamento quimioterápico, ao tratarmos uma proporção g da população por ano, com um antihelmíntico de eficácia h .

a) Aplicação geral de agentes quimioterápicos no modelo formulado para parasitas dióicos polígamos com mortalidade dependente da densidade.

Para calcular a nova carga média de parasitas, M^* , no novo equilíbrio estabelecido pelo programa de controle, acrescentamos a taxa de morte adicional ($-cM$), devida ao tratamento, do lado direito da equação (4.12) como segue:

$$\frac{dM}{dt} = M[(R'_0 - 1)(b + \mu_1) - \frac{\alpha(k + 1)M}{k}] - cM,$$

donde, representando por A a expectativa de vida $\frac{1}{(b + \mu_1)}$ do parasita adulto na ausência de tratamento, obtemos:

$$M^* = \frac{k}{\alpha(k + 1)} \left[\frac{(R'_0 - 1)}{A} - c \right] \quad (6.8)$$

desde que

$$\frac{(R'_0 - 1)}{A} - c > 0,$$

isto é,

$$\frac{(R'_0 - 1)}{cA} > 1,$$

donde identificamos a taxa reprodutiva efetiva R (a taxa reprodutiva básica R'_0 , modificada pela ação da quimioterapia) como:

$$\frac{R'_0 - 1}{cA}. \quad (6.9)$$

Para erradicar o parasita, o valor da taxa reprodutiva efetiva deve ser reduzida abaixo da unidade, donde, substituindo c através de (6.7), obtemos:

$$\ln(1 - gh) < \frac{(1 - R'_0)}{A}$$

ou ainda, $g > g_c$ onde

$$g_c = [1 - e^{\frac{1 - R'_0}{A}}]/h. \quad (6.10)$$

Concluimos, portanto, que a proporção g da população, que deverá ser tratada (independente da carga de parasitas) por unidade de tempo, deve exceder o valor crítico g_c , dado pela equação (6.10).

b) Aplicação geral de agentes quimioterápicos no modelo formulado para parasitos dióicos polígamos com fecundidade dependente da densidade.

Para encontrar o novo equilíbrio M^* , estabelecido pelo programa de controle, acrescentamos a taxa de morte adicional de parasitas devido ao tratamento ($-cM$), do lado direito da equação (5.19) como segue

$$\frac{dM}{dt} = (b + \mu_1)(R'_0 F(M) - 1)M - cM$$

donde, representando por A a expectativa de vida $\frac{1}{(b+\mu_1)}$ do parasita adulto na ausência do tratamento obtemos

$$M^* = \frac{k}{1-z} \left[\left(\frac{R'_0 \phi'}{1+cA} \right)^{\frac{1}{k+1}} - 1 \right] \quad (6.11)$$

desde que

$$\left(\frac{R'_0 \phi'}{1+cA} \right)^{\frac{1}{k+1}} - 1 > 0$$

isto é

$$\frac{R'_0 \phi'}{1+cA} > 1.$$

Então, neste caso, a taxa reprodutiva efetiva R é dada por

$$R = \frac{R'_0 \phi'}{1+cA}. \quad (6.12)$$

Para erradicar o parasita, a taxa efetiva reprodutiva deve ser reduzida abaixo da unidade, donde, substituindo c através de (6.7), obtemos:

$$\ln(1-gh) < \left(\frac{1-R'_0 \phi'}{A} \right)$$

ou ainda, $g > g_c$ onde

$$g_c = [1 - e^{\frac{1-R'_0 \phi'}{A}}]/h \quad (6.13)$$

Concluimos, portanto, que a proporção g da população, que deverá ser tratada (independente da carga de parasitas) por unidade de tempo, deve exceder o valor crítico g_c , dado pela equação (6.13). Se os parasitas são altamente agregados dentro da população humana, reduções substantivas na carga média de parasitas podem apenas ter um impacto limitado na prevalência da infecção; a prevalência permanece relativamente alta até que a proporção tratada atinja um nível crítico g_c .

Isso pode ser observado na figura 6.2 (a) e (b), construídas a partir da equação (6.3), e substituindo a carga média M pelo seu valor no equilíbrio M^* . Na figura 6.2 (a), correspondente ao capítulo 4, temos M^* dado pela equação (6.8) e g_c dado pela equação (6.10). Enquanto que na figura 6.2 (b), correspondente ao capítulo 5, M^* é dado pela equação (6.11) e g_c dado pela equação (6.13). Em ambos os casos foram utilizados, para os parâmetros, os seguintes valores: $h = 0,9$; $R'_0 = 4,3$; $A = 1$ ano; $k = 0,57$; $z = 0,96$ e $\alpha = 0,0025$.

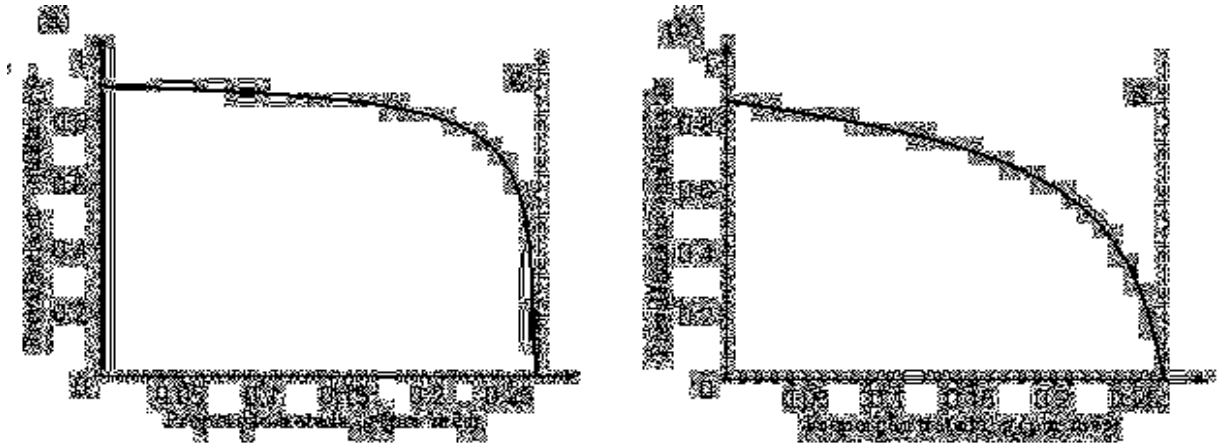


Figura 6.2: A relação entre a prevalência no equilíbrio, ρ , e a proporção da população tratada com antihelmínticos por mês, para parasitas dióicos polígamos: (a) com mortalidade dependente da densidade; (b) com fecundidade dependente da densidade.

Ao mesmo tempo (se os parasitas são altamente agregados) a carga média de equilíbrio de parasitas, M^* , diminui (exponencialmente se tiver dependência na postura de ovos - fecundidade dependente da densidade) quando a intensidade do

tratamento g aumenta. Este fato pode ser visto na figura 6.3 (a) e (b), construídas com os mesmos parâmetros da figura 6.2.

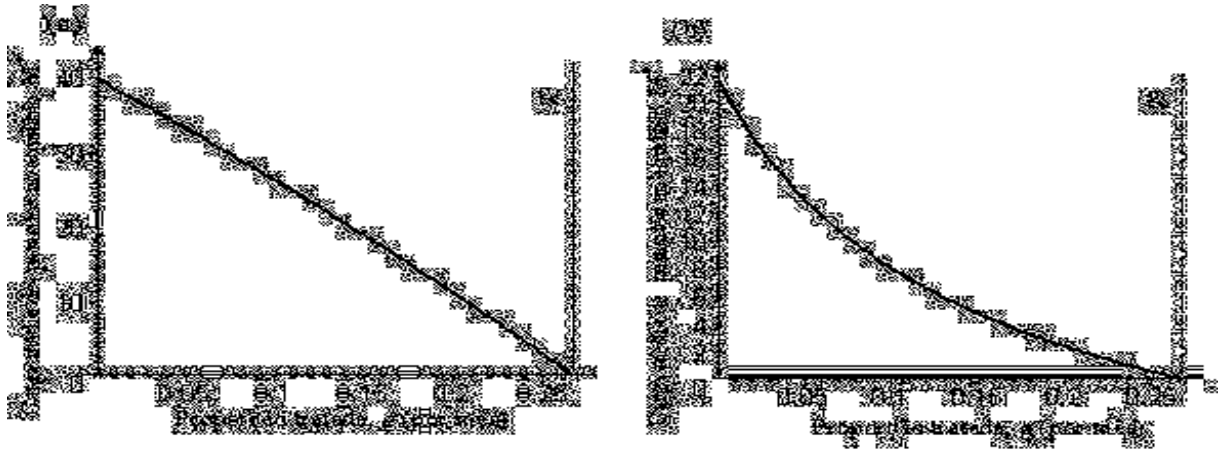


Figura 6.3: A relação entre a carga média de parasitas no equilíbrio, M^* e a proporção da população tratada com antihelmínticos por mês, para parasitas dióicos polígamos: (a) com mortalidade dependente da densidade; (b) com fecundidade dependente da densidade.

6.2.2 Aplicação seletiva de agentes quimioterápicos

Existem vantagens ligadas ao tratamento seletivo em termos de custo; poucos remédios são necessários quando comparados com a quimioterapia de massa ou geral. Também existem benefícios se a droga induz a efeitos colaterais, tais como dores de estômago, ou náusea; ou se o impacto do repetido tratamento de massa é preocupante por tornar o parasita cada vez mais resistente à droga. Representando por $g(i)$ a probabilidade de que um indivíduo receba tratamento, tal que o valor desta função aumente quando a carga de parasitas i aumenta e diminua quando i diminui, e sendo $p(i)$ a probabilidade de que um indivíduo abrigue i parasitas e M a média de parasitas antes do controle, então o número médio de parasitas mortos em um curto intervalo de tempo, ΔM , fazendo tratamento seletivo com uma droga de eficácia h é simplesmente

$$\Delta M = h \sum_{i=0}^{\infty} ip(i)g(i) \quad (6.14)$$

Anderson e May (1982) escolheram a seguinte função para $g(i)$:

$$g(i) = f[1 - (1 - \alpha)e^{-\frac{i}{I}}] \quad (6.15)$$

onde as constantes α e f (ambas < 1) definem, respectivamente, o limite inferior e superior de $g(i)$, e o parâmetro I , denominado *grau de seletividade*, caracteriza a carga de parasitas acima do qual o tratamento é mais promissor (terá melhor resultado). A figura 6.4 mostra o comportamento da função $g(i)$, dada em (6.15); trata-se de uma função contínua, mais realística do que uma função degrau, porque na prática há sempre incertezas consideráveis sobre a carga de parasitas que cada indivíduo tem. A proporção total da população a ser tratada é \bar{g} , onde

$$\bar{g} = \sum_{i=0}^{\infty} g(i)p(i) \quad (6.16)$$

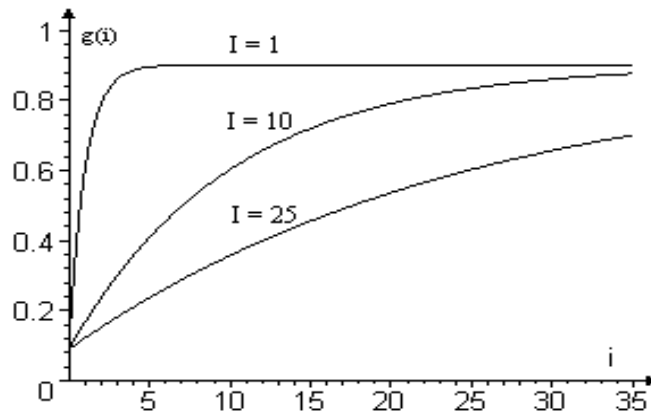


Figura 6.4: Probabilidade de um indivíduo receber tratamento $g(i)$, da equação (6.14), dada em função de i para $\alpha = 0,1$; $f = 0,9$ e para diferentes graus de seletividade I , onde o tratamento é mais promissor.

Com a definição (6.15) para $g(i)$, obtém-se, da equação (6.14), o número médio de parasitas mortos em um curto intervalo de tempo, ΔM , sob a forma:

$$\Delta M = hf \left(\sum_{i=0}^{\infty} ip(i) - (1 - \alpha) \sum_{i=0}^{\infty} ip(i)z^i \right), \quad (6.17)$$

onde definimos

$$z \equiv e^{-\frac{1}{I}}$$

Para o caso em que os parasitas são distribuídos de maneira binomial negativa com parâmetro de agrupamento k , temos de (A.28):

$$\sum_{i=0}^{\infty} ip(i) = M^*$$

e

$$\sum_{i=0}^{\infty} ip(i)z^i = zM^* \left[1 + M^* \frac{(1-z)}{k} \right]^{-k-1},$$

donde a equação (6.17) torna-se

$$\Delta M = hfM^* \left\{ 1 - z(1-\alpha) \left[1 + M^* \frac{(1-z)}{k} \right]^{-(k+1)} \right\}. \quad (6.18)$$

Quando não somos seletivos, $I \rightarrow 0$, e portanto $z \rightarrow 0$, e

$$\lim_{I \rightarrow 0} \Delta M = hfM^*; \quad (6.19)$$

por outro lado, quando somos extremamente seletivos, $I \rightarrow \infty$, e portanto $z \rightarrow 1$, e

$$\lim_{I \rightarrow \infty} \Delta M = hf\alpha M^*. \quad (6.20)$$

A proporção média da população a ser tratada, \bar{g} , sob a suposição da distribuição ser do tipo binomial negativa (A.15), é calculada a partir da substituição de $g(i)$ na equação (6.16), através de (6.15) e fazendo o uso de $\sum_{i=0}^{\infty} p(i) = 1$ e

$$\sum_{i=0}^{\infty} p(i)z^i = \left[1 + \frac{M^*(1-z)}{k} \right]^{-k},$$

donde obtém-se:

$$\bar{g} = f \left\{ 1 - (1-\alpha) \left[1 + \frac{(1-z)M^*}{k} \right]^{-k} \right\}. \quad (6.21)$$

Uma quantidade relevante na prática é a proporção média da carga de parasitas M^* , mortos por uma única aplicação de tratamento seletivo dentro de uma população. Essa proporção é obtida das equações (6.18) e (6.21), sendo dada por

$$\frac{\Delta M}{M^*} = \bar{g}h \left[\frac{G(I, M^*, k)}{H(I, M^*, k)} \right], \quad (6.22)$$

onde

$$G(I, M^*, k) = 1 - z(1-\alpha) \left[1 + (1-z)M^*/k \right]^{-k-1}, \quad (6.23)$$

$$H(I, M^*, k) = 1 - (1 - \alpha)[1 + (1 - z)M^*/k]^{-k}. \quad (6.24)$$

A figura (6.5) mostra o impacto de uma única aplicação de tratamento seletivo sobre $\Delta M/M^*$ em função da proporção tratada \bar{g} e com $z = 0,95; h = 0,95; \alpha = 0; f = 1; M^* = 22$, para vários graus de agregação parasita k . A redução máxima na carga de parasitas é vista quando a eficiência é de 95% enquanto que o valor de \bar{g} correspondente dá a proporção máxima que pode ser tratada por um dado conjunto de parâmetros. A linha horizontal, de redução máxima na carga de parasitas, é dada pela equação (6.19) e indica o que ocorre quando não somos seletivos. As retas oblíquas terminam em $g = \bar{g}$ (calculado previamente através da equação 6.21) e a curva, que representa a proporção máxima que pode ser tratada, é dada pela equação 6.22.



Figura 6.5: *O impacto de uma única aplicação de tratamento seletivo com um anti-helmíntico sobre $\Delta M/M^*$, em função da proporção da população a ser tratada \bar{g} , para diferentes graus de agregação parasita k .*

A principal conclusão, vista sob aspecto teórico, é que o tratamento seletivo é melhor do que o tratamento aleatório quando os parasitas são altamente agregados dentro de uma comunidade, como é o caso dos helmintos humanos. Por exemplo, se o grau de seletividade I é 50 (com $\alpha = 0; f = 1; h = 0,95; M^* = 22$) teremos aproximadamente 60% de redução na carga de parasitas tratando de 30% da população quando os parasitas são altamente agregados ($k = 0,5$). Se os

parasitas forem distribuídos aleatoriamente (Poisson $\Rightarrow \lim_{k \rightarrow 0} \frac{\Delta M}{M} = g_c h$), 60% de redução na carga média de parasitas apenas pode ser atingido se tratarmos aproximadamente 60% da população. Entretanto, em termos práticos, seria necessário identificar aqueles que são predispostos a uma infecção pesada (o que envolveria custo extra na identificação destes indivíduos, antes do tratamento, já que os mesmos nem sempre apresentam sintomas) para começar um programa de controle, o que pode desbancar a vantagem superficial de custo com respeito ao número de tratamentos de drogas administradas dentro de uma comunidade.

6.3 O controle das infecções através da vacinação

A vacinação contra o ancilóstomo humano é um método de controle em potencial para um futuro próximo, visto que vacinas efetivas têm sido desenvolvidas contra ancilóstomo canino (*Ancylostoma Caninum*). Esta vacina nada mais é do que o terceiro estágio infectivo do parasita em questão, a larva L_3 , atenuada por radiação gamma; com ela é possível vacinar ovelhas com sucesso contra um parasita nematódeo conhecido como *Haemonchus Contortus*. Além disso, existe um grupo chamado HHVI (*Human Hookworm Vaccine Initiative*) cujo principal objetivo é desenvolver tal vacina através da combinação da biotecnologia, fórmula proteínica e um processo de desenvolvimento, e finalmente testes clínicos em humanos [Sabin (2002)]. A imunidade através da vacina pode ser estimulada através de injeções de L_3 . A imunidade específica não é absoluta mas tem demonstrado diminuir a infecção. A resistência induzida por doses “graduadas” de larvas foram manifestadas pela redução no retardo de desenvolvimento de parasitas, redução no tamanho, no desenvolvimento e a baixa fecundidade dos parasitas. Embora efetivas, estas vacinas têm um certo prazo de vida e portanto não são aceitas como uma proposta economicamente viável pelas companhias farmacêuticas (agentes quimioterápicos são mais lucrativos visto que eles devem ser aplicados repetidamente, em oposição a uma vacina cujo efeito dura mais tempo). Ao contrário das vacinas contra muitas das mais comuns infecções virais (tais como o sarampo), as vacinas macroparasíticas têm

proteção contra a infecção por um período limitado de tempo (isto é, a vacina tem um curto tempo de imunização). Estas observações baseiam-se no fato de que os humanos são incapazes de desenvolver imunidade efetiva sob condições de exposição natural.

É possível considerar a efetividade de uma vacina dentro dos modelos definidos nos capítulos anteriores. Para uma vacina com eficácia h (definido como a proporção de pessoas imunizadas que têm proteção total contra a infecção) com um tempo de proteção v anos, aplicada em p pessoas, a taxa reprodutiva efetiva, após a vacina será dada por:

$$\bar{R} = R_0(1 - pvh). \quad (6.25)$$

Para erradicar os parasitas esta taxa efetiva deverá ser menor do que um, donde concluímos que a proporção p de pessoas que devem ser imunizadas deve satisfazer a condição:

$$p > p_{min},$$

onde

$$p_{min} = [1 - (1/R_0)]/vh. \quad (6.26)$$

Se uma vacina tiver, por exemplo, uma proteção longa (em torno de um ano) com eficácia $h = 1$ (isto é, 100% eficaz) contra infecção por um helminto caracterizado por $R_0 = 3$ (apropriado para *Áscaris* e ancilóstomo em área de infecção endêmica [Anderson e May, (1982)]) a condição (6.26) sugere que seria necessário proteger 67% das crianças, logo após o nascimento (para reduzir $\bar{R} < 1$), tal como mostrado na figura 6.6(b). A relação (6.26) entre o valor crítico de p_{min} e a taxa reprodutiva básica R_0 , para vacinas que dão proteção para diferentes intervalos de tempo é ilustrada graficamente na figura 6.6.

Da equação (6.26) podemos observar que:

- Quanto menor o tempo de proteção, maior o número de pessoas que precisam ser vacinadas;

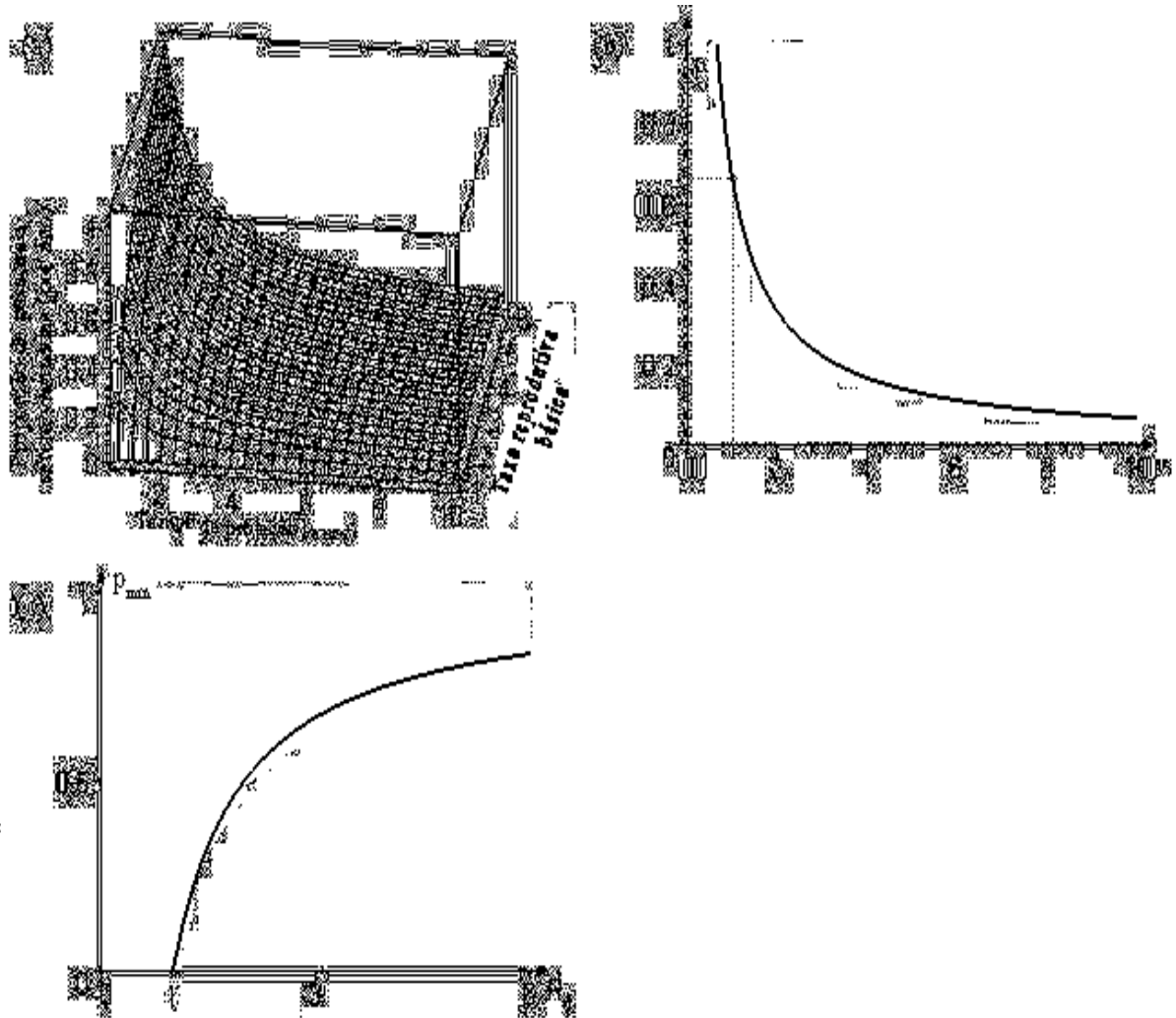


Figura 6.6: A relação entre a carga média de parasitas no equilíbrio, M^* e a proporção da população tratada por ano com uma vacina antihelmíntica 100% eficaz ($h = 1$). (Os valores dos parâmetros são os mesmos que os da figura 6.2). Gráfico (a): A relação entre a proporção p_{min} de pessoas de uma comunidade que devem ser vacinadas por ano, as magnitudes da taxa reprodutiva básica R_0 e a duração v da proteção (anos). Gráfico (b): A relação entre a proporção p de pessoas a serem vacinadas por ano, e a duração v da proteção (anos), em uma região onde $R_0 = 3$. Gráfico (c): A relação entre a proporção p_{min} de pessoas a serem vacinadas, no período de um ano, e a magnitude de R_0 .

- Quanto menor a eficácia da vacina, maior o número de pessoas que precisam ser vacinadas;

- Quanto maior a taxa básica reprodutiva, maior o número de pessoas que precisam ser vacinadas.

7 CONCLUSÃO

Neste trabalho, onde nos propusemos a estudar modelos para a dinâmica da transmissão de doenças causadas por macroparasitas, começamos por esclarecer a importância de se considerar, não apenas se um hospedeiro está, ou não, infectado, mas sim a carga de parasitas, isto é, o número de parasitas que um hospedeiro abriga; trabalha-se, portanto, com uma distribuição de parasitas na população hospedeira.

Nosso primeiro modelo de interação populacional hospedeiro-parasita, capítulo 2, foi caracterizado pela suposição central de que os parasitas causam mortalidade de hospedeiros. Em particular, nós assumimos que a taxa líquida de tal mortalidade é relacionada com a carga média parasita dos membros de uma população hospedeira, a qual evidentemente envolve a distribuição estatística (supostamente do tipo binomial negativa) dos parasitas dentro de uma população hospedeira, e além disso, do grau de patogenicidade do parasita dentro do hospedeiro. A partir da condição de crescimento da população de parasitas, vimos que a taxa reprodutiva básica R_0 da doença é dada como a razão entre a taxa de aparecimento de novos parasitas e a taxa de desaparecimento dos mesmos. Chegamos a uma expressão para o grau de patogenicidade dos parasitas, dada pela razão entre a taxa reprodutiva do hospedeiro e a carga média de parasitas. Investigamos a dinâmica do sistema formado pelas equações diferenciais (2.13) e (2.15), para as taxas de variação das populações dos hospedeiros $H(t)$ e dos parasitas $P(t)$, analisando a estabilidade local do ponto crítico não trivial (H^*, P^*) , e o comportamento das trajetórias no campo de direções do plano de fase do sistema, chegando à conclusão de que este ponto de equilíbrio será sempre estável.

Nos outros três modelos que estudamos, considerando que o ciclo de vida dos helmintos tem uma duração muito mais curta que a da população hospedeira, enfocamos a dinâmica do sistema constituído pela população dos parasitas sexualmente maduros (que estão dentro do hospedeiro, cuja população é considerada) e pela população dos estágios infectivos livres. Estes estudos são apresenta-

dos para parasitas hermafroditas e para parasitas dióicos polígamos distribuídos de maneira binomial negativa. Os parasitas sexualmente maduros são responsáveis pela reprodução, enquanto que os estágios infectivos determinam a taxa na qual novos hospedeiros são colonizados. Identificamos a taxa reprodutiva básica do parasita, bem como a população limiar de hospedeiros para ambos os tipos de parasitas (hermafroditas e dióicos polígamos), levando em consideração a função acasalamento apropriada (tabela 3.1). Tanto para parasitas hermafroditas quanto para parasitas dióicos polígamos distribuídos de maneira binomial negativa, identifica-se que a taxa reprodutiva básica é a razão entre a taxa dos parasitas ganhos e a taxa de parasitas perdidos. Encontramos os pontos de equilíbrio e analisamos a estabilidade de cada equilíbrio do sistema através do estudo do campo de direções no plano de fase do sistema, bem como da linearização do sistema. Para o modelo estudado no capítulo 3, no caso dos parasitas hermafroditas, encontramos um único equilíbrio que será estável e, no caso de parasitas dióicos polígamos distribuídos de maneira binomial negativa, dois equilíbrios : um estável em $(0, 0)$ e um equilíbrio endêmico instável por onde passa uma separatriz, chegando à conclusão de que as populações irão crescer indefinidamente, fato esperado, pois este modelo não apresenta restrições dependentes da densidade.

Entretanto, para os modelos estudados nos capítulos 4 e 5 onde se introduziu, respectivamente, a mortalidade de parasitas dependente da densidade (equação 4.1) e a fecundidade de parasitas dependente da densidade (equação 5.1), as populações crescem até o nível de equilíbrio endêmico. Encontramos, no caso dos parasitas hermafroditas, dois equilíbrios: o de extinção dos parasitas que será instável e o endêmico que será estável; no caso de parasitas dióicos polígamos distribuídos de maneira binomial negativa, três equilíbrios: dois estáveis, sendo um deles em $(0, 0)$, separados por um equilíbrio instável por onde passa uma separatriz. Nestes dois últimos modelos, usamos o fato de que a expectativa de vida dos parasitas maduros é muitas ordens de grandeza maior do que a dos estágios infectivos, enfocando nossa atenção na dinâmica dos vermes adultos $M(t)$, e o diagrama da bifurcação resultante apontou a presença de *pontos de quebra* (figuras 4.5 e 5.7).

Podemos observar que este fenômeno é mais pronunciado quanto menor for o grau de agrupamento dos parasitas.

No último capítulo, onde estudamos o controle da transmissão e morbidade de parasitas helmintos de ciclo de vida direto, vimos como calcular a prevalência e que ela não pode ser usada como único guia de uma situação epidemiológica, pois não serve como indicador da intensidade da infecção. Vimos também que quanto maior a carga de parasitas na pessoa infectada, maior será a morbidade causada por estes parasitas. Encontramos uma equação para representar a variação da carga média de parasitas depois da aplicação aleatória (seletiva) de agentes quimioterápicos. Com ela, podemos descobrir a proporção da população que deve ser tratada e afirmar que o tratamento seletivo é melhor do que o tratamento aleatório, quando os parasitas são altamente agregados dentro de uma comunidade. Encontramos uma equação que indica o número de pessoas que devem ser vacinadas, a qual depende do tempo de proteção da vacina. Dela podemos observar que um maior número de pessoas precisarão ser vacinadas se o tempo de proteção for curto, e/ou a eficácia da vacina for pequena, e/ou a taxa reprodutiva básica dos parasitas for grande.

Melhorias na estrutura do modelo poderiam ser feitas, se considerássemos por exemplo uma dependência da densidade, também na taxa de transmissão de parasitas; ou ainda, se incluíssemos em um único modelo, a mortalidade de parasitas e a fecundidade de parasitas ambas dependentes da densidade. Tais inclusões implicariam em uma complexidade adicional dentro da dinâmica de tais modelos. Poderíamos também considerar que a taxa de mortalidade natural do parasita não cresce de forma linear, ou então que o declínio na fecundidade parasita não se dá de forma exponencial. Outros refinamentos requerem a inclusão de alguma representação da dependência da idade no grau de agregação dos parasitas e na exploração do impacto de mudanças sazonais sobre a dinâmica de longo prazo do parasita.

Infecções por helmintos humanos são bons exemplos de discrepância entre nosso conhecimento de como tratar um indivíduo e como tratar a infecção

em uma comunidade. A presente análise sugere que é possível determinar, em termos quantitativos, o nível de tratamento antihelmíntico requerido na comunidade para diminuir a quantidade de parasitas para um nível definido (para eliminar os sintomas da doença) ou erradicar a infecção. Mais importante, dado a limitação de recursos em áreas onde as infecções são endêmicas, a análise indica que mais atenção deveria ser dada para problemas práticos envolvidos no tratamento seletivo, pois os benefícios ganhos são bastante substanciais. As intervenções em saúde pública visam a redução da morbidade e mortalidade, com a conseqüente melhoria da qualidade de vida. A complexidade das ações com estes objetivos é composta de várias etapas, começando pela caracterização dos problemas existentes, passando pelo estabelecimento de prioridades, a otimização do uso dos recursos disponíveis e finalmente a vigilância permanente para manter o estágio de controle atingido.

Além da avaliação dos instrumentos de intervenção, os profissionais de saúde pública confrontam-se, também, com opções de ações que privilegiam a proteção de indivíduos e, alternativamente, a proteção de populações.

8 BIBLIOGRAFIA

ANDERSON, R. M., *The Dynamics and Control of Direct Life Cycle Helminth Parasites*, Lect. Notes Biomath, p. 278 a 322, 1980.

ANDERSON, R. M. e MAY, R. M., *Regulation And Stability of Host-Parasite Population Interactions. I - Regulatory Processes*, Journal of Animal Ecology, 47, 219-247, 1978a.

—, *Regulation and Stability of Host-Parasite Population Interactions. II - Destabilizing Processes*, Journal of Animal Ecology, 47, 249-267, 1978b.

—, *Doenças Infeciosas Transmitidas Diretamente*, Revista Science 215, p. 1053 a 1060, 1982.

—, *Infectious Diseases of Humans Dynamics and Control*, Oxford University Publications, 1991.

BOYCE, W. E., DI PRIMA, R. C., *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems*, John Willey & Sons, USA, 1997.

CIMERMAN, B. e Cimerman, S., *Parasitologia Humana e seus Fundamentos Gerais*, Editora Ateneu - Biblioteca Biomédica, São Paulo, 1999.

COLLEY, D. G., *Medical Helminthology in the 21st Century.*, disponível em www.sciencemag.org, p.1437, 2001.

DOBSON, A. P., *The Population Biology of Parasitic Helminths in Animal Populations*. Em: Applied Mathematical Ecology. Editora Springer-Verlag. EUA, 1989.

DOBSON, A. and Carper, R. F., *Global Warming and Potential Changes in Host-Parasite and Disease-Vector Relationships*, from “In Global Warming and Biodiversity”, editora R. L. Peters and T. E. Lovejoy. New Haven, CT: Yale University Press, 1992.

DOBSON, A. P., WILSON, K., BJORNSTAD, O. N., MERLER, S., POGLAYEN, G., RANDOLF, S. E., REED, A. F., SKORPING, A., *Heterogeneities in Macroparasite Infections: Patterns and Processes*, disponível em

asi23.ent.psu.edu/onb1/pub/misc/cn2prep.pdf, 1999. (12/04/2003)

EPIDEMIOLOGICAL, *Epidemiological Basis for Control*, disponível em www.who.int/infectious-disease-news/irccatalogue/pdf/irccat2000.pdf, 2000. (06/05/2004)

FROMONT, E., *Comparative Analysis of the Transmission of Five Viruses in Populations of Domestic Cats (Felis catres L.)*, Thesis in Biometry and Epidemiology, for University Claude Bernard - Lyon I. 1997.

KARP, C. L., *Parasitic Diseases 1: Introduction to Parasites*, The Johns Hopkins University, 1997.

LOSADA, J. M., *Distribución y Comportamiento de Poblaciones Parasitas Controladas por Mecanismos de Competición y Cooperación*, Tese de Doutorado em Física pela Universidade de Compostela, 1998.

MASSAD, E., Em: Forattini, O. P. *Epidemiologia Geral*, 2a. edição, Ed. Artes Médicas, 1996.

MORETIN, Pedro Alberto, *Introdução a Estatística para Ciências Exatas*. Atual Editora. São Paulo. 1981.

PIELOU, E. C., *Introduction to Mathematical Ecology*, Wiley - Interscience, 1969.

RUIZ, A., OCAMPO, G., SOTO, A., JOSÉ M. V., *El Grado de Agregación de Ascaris Lumbricoides Según Grupos de Edad, Después de Una Intervención Antihelmíntica de Masas*, Salud Publica, Mexico, Vol. 38, Número 4, p.249-256, 1996.

SABIN, Vaccine Institute, *Vaccines Against Human Hookworm Disease*, disponível em www.gwumc.edu/microbiology/research/annualreport.pdf, 2002.

SOTO, M. C., *Imunología de La Infección Por Helminthos*, Rev. Esp. Alergol Inmunol Clín, Volume 13, Número 6, p.297-313, 1998.

YANG, Hyun Mo, *Modelagem Matemática Aplicada à Saúde Pública*, disponível em www.comciencia.com.br/reportagens/modelagem/mod15.htm, 2002.

Apêndice A DISTRIBUIÇÕES DE PROBABILIDADE

A.1 Distribuição de Probabilidade de variável discreta

Uma variável aleatória é uma variável que tem um valor numérico único (determinado aleatoriamente) para cada resultado de um experimento. Ela pode ser *discreta* ou *contínua*, e associa uma probabilidade a cada resultado numérico de um experimento. Ao conjunto S de todos os resultados possíveis de uma experiência aleatória é dado o nome de *espaço amostral*. O que segue abaixo é referente a variáveis aleatórias discretas, visto que o número de parasitas (assunto de nosso trabalho) é uma variável discreta.

- Variável aleatória discreta

Uma função X , definida sobre um espaço amostral e assumindo valores x_i num conjunto enumerável de pontos do conjunto real S , é dita uma *variável aleatória discreta*. Uma variável aleatória X do tipo discreto estará bem caracterizada se indicarmos os possíveis valores x_1, x_2, \dots, x_n que ela pode assumir e as respectivas probabilidades $p(x_1), p(x_2), \dots, p(x_n)$, ou seja, se conhecemos a sua função de probabilidade $(x_i, p(x_i))$, que dá, para cada x_i , a probabilidade $p(x_i) = p(X = x_i)$, da variável aleatória X assumir o valor x_i .

- Condições para uma distribuição de probabilidades

a)

$$\sum_{x_i \in S} P(x_i) = 1 \quad (\text{A.1})$$

onde a soma é feita sobre todos os valores de x_i possíveis.

b)

$$0 \leq p(x_i) \leq 1$$

para todo x_i .

- Média ou valor esperado

A média ou valor esperado de uma variável X é o número, denotado por $E(X)$ que representa o valor médio dos resultados, obtida a partir de:

$$E(X) = \sum_{x_i \in S} x_i p(x_i) \quad (\text{A.2})$$

- Variância

A variância de uma variável X , denotada por $VAR(X)$, indica o afastamento dos elementos de uma amostra, em relação à média, e é dada pela fórmula:

$$VAR(X) = E(X^2) - [E(X)]^2 \quad (\text{A.3})$$

onde $E(X^2) = \sum_{x_i \in S} x_i^2 p(x_i)$. Representado por μ , a média $E(X)$, pode-se escrever:

$$VAR(X) = \sum_{x_i \in S} (x_i - \mu)^2 p(x_i)$$

A variância também pode ser calculada pela fórmula equivalente

$$VAR(X) = E[X(X - 1)] + E(X) - [E(X)]^2 \quad (\text{A.4})$$

A.2 As distribuições de Poisson e de Pascal aplicadas ao sistema macroparasita-hospedeiro

a) Distribuição de Poisson

Se os parasitas forem colocados independentemente e de forma aleatória entre os hospedeiros, denominamos este padrão de dispersão de *aleatório*, e esperamos que o número de parasitas por hospedeiro seja uma variável de Poisson.

Representando por $p(i)$, a probabilidade de um hospedeiro conter i parasitas, a distribuição de Poisson, com um parâmetro m , que é o número médio de parasitas por hospedeiro, é dada por:

$$p(i) = P(X = i) = \frac{m^i e^{-m}}{i!} \quad (\text{A.5})$$

- Para a média, confirmamos de (A.2) que:

$$E(i) = E(X) = \sum_{i=0}^{\infty} iP(X = i) = m. \quad (\text{A.6})$$

- A variância é obtida a partir de (A.4), sabendo que:

$$E(X(X - 1)) = \sum_{i=0}^{\infty} i(i - 1)P(X = i) = m^2$$

e, portanto:

$$VAR(i) = VAR(X) = m^2 - m(m - 1) = m \quad (\text{A.7})$$

- O valor esperado de i^2 é obtido isolando-se $E(X^2)$ na equação (A.3) e substituindo $E(X)$ e $VAR(X)$ pelos seus respectivos valores, como:

$$E(i^2) = E(X^2) = m + m^2 \quad (\text{A.8})$$

- O valor esperado de i^3 é obtido pela igualdade

$$E(i^3) = E[i(i - 1)(i - 2)] + 3E(i^2) - 2E(i), \text{ como:}$$

$$E(i^3) = m^3 + 3m^2 + m \quad (\text{A.9})$$

b) Distribuição Binomial Negativa

Se os parasitas forem colocados de maneira altamente agrupada entre os hospedeiros, esperamos encontrar que o número de parasitas por hospedeiro seja

uma variável de distribuição binomial negativa (também denominada distribuição de Pascal). Representando por $p(i)$, a probabilidade de um hospedeiro conter i parasitas, a distribuição binomial negativa, com 2 parâmetros p e k , é dada por:

$$p(i) = P(X = i) = \binom{i+k-1}{k-1} p^k (1-p)^i \quad (\text{A.10})$$

onde $i = 0, 1, 2, \dots$, e k é um parâmetro que varia inversamente com o grau de agregação dos parasitas dentro da população hospedeira. (Quanto maior o número k , maior o número de hospedeiros com parasitas e, portanto, menor a agregação dos mesmos dentro da população hospedeira). Esta é a probabilidade de se ter i sucessos antes da k -ésima tentativa, sendo p a probabilidade de sucesso em cada tentativa.

- A média m é obtida pela equação (A.2) como:

$$m = E(i) = \sum_{i=0}^{\infty} iP(X = i) = \frac{k(1-p)}{p} \quad (\text{A.11})$$

- A variância $VAR(i)$ é obtida pela equação (A.4) como:

$$VAR(i) = m + \frac{m^2}{k} \quad (\text{A.12})$$

onde m é dado pela equação (A.11).

- O valor esperado de i^2 é obtido, isolando-se $E(X^2)$ na equação (A.3) e substituindo $E(X)$ e $VAR(X)$ pelos seus respectivos valores, como

$$E(i^2) = m^2 \frac{k+1}{k} + m \quad (\text{A.13})$$

- O valor esperado de i^3 é obtido, substituindo os resultados anteriores na igualdade

$$E(i^3) = E[i(i-1)(i-2)] + 3E(i^2) - 2E(i), \text{ como:}$$

$$E(i^3) = m^3 \frac{(k+1)(k+2)}{k^2} + 3m^2 \frac{k+1}{k} + m \quad (\text{A.14})$$

- Escrevendo a distribuição binomial em função da média m e do parâmetro de agregação k .

Para escrever a equação (A.10) em termos de m e de k , explicitamos p da equação (A.11) que fornece: $p = (1 + \frac{m}{k})^{-1}$; conseqüentemente $1 - p = (1 + \frac{k}{m})^{-1}$, e portanto:

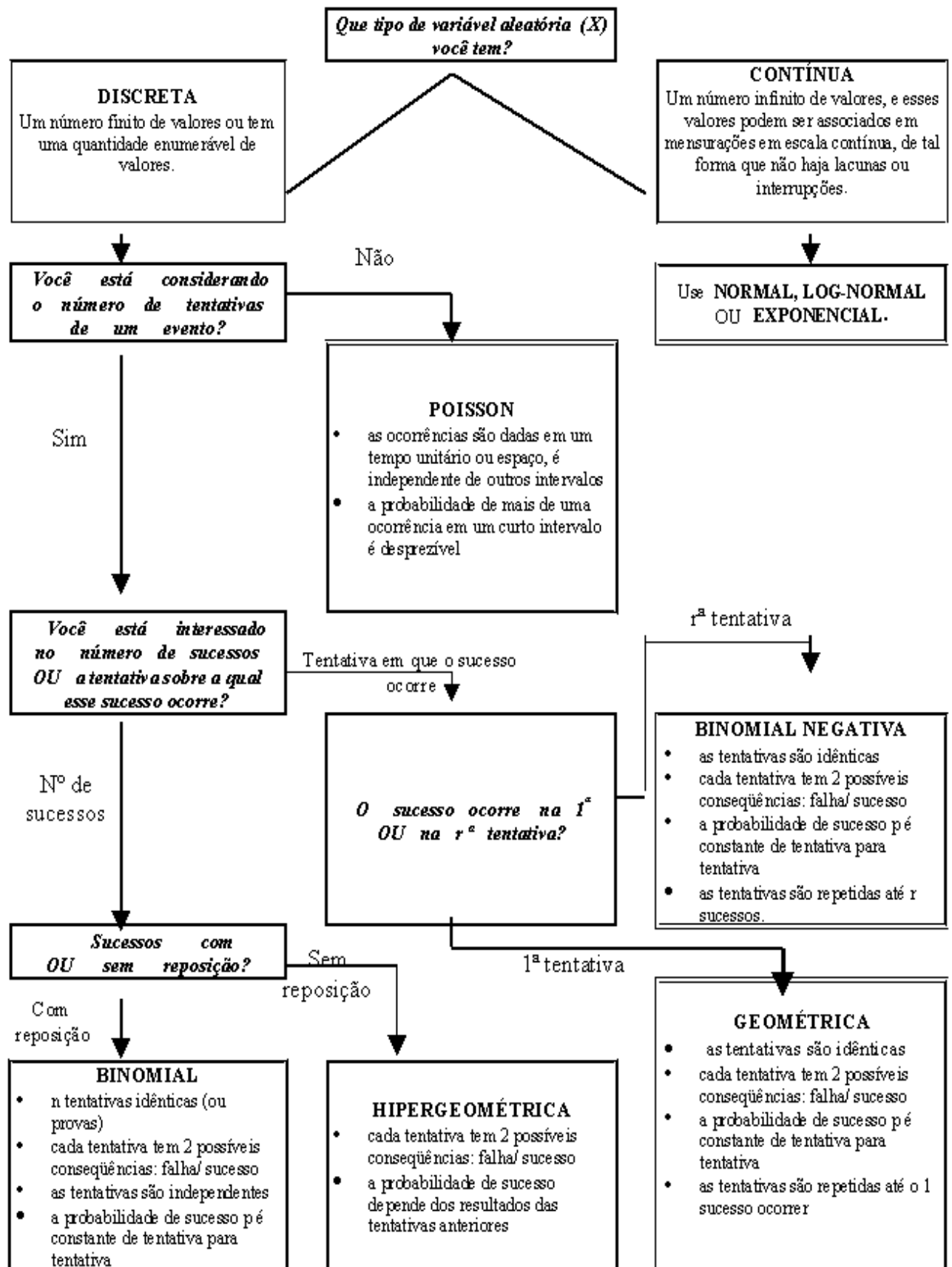
$$P(X = i) = p(i) = \binom{i+k-1}{k-1} \left(1 + \frac{m}{k}\right)^{-(k+i)} \left(\frac{m}{k}\right)^i. \quad (\text{A.15})$$

A.3 Árvore das Decisões para Alguns Tipos de Distribuições de Probabilidade

Apresentamos, a seguir, de forma esquemática, os diversos critérios para se escolher uma ou outra distribuição de probabilidade, na descrição de variáveis aleatórias.

Árvore das Decisões para Alguns Tipos de Distribuições de Probabilidade

(OBS: Nem todos os tipos de distribuição estão incluídos nesta figura)



Apêndice B **PROBABILIDADE DE ABRIGAR PARASITAS MACHOS E FÊMEAS**

A relação entre a prevalência da infecção (taxa ovo-parasita por amostra fecal) e a proporção de pessoas entre os infectados expelindo ovos inférteis, pode ser determinada como segue. Seja y , a proporção de hospedeiros com ao menos um parasita fêmea (isto é, a fração de hospedeiros que expelem ovos) e x , a proporção de hospedeiros com ao menos uma fêmea e que não têm parasitas machos (isto é, a fração de hospedeiros que passam ovos inférteis ou nenhum ovo se a produção de ovos requer fertilização). Então, assumindo como 1 : 1 a razão de macho para fêmea, a relação entre x e y pode ser definida por vários padrões de distribuição. Por exemplo, se o macho e a fêmea são distribuídos de maneira aleatoriamente independente (Poisson), então

$$y = 1 - x \tag{B.1}$$

Na prática, a *Áscaris* será distribuída em uma forma contagiosa se nós assumirmos que machos e fêmeas são distribuídos juntos, segundo um padrão binomial negativo, obtém-se (May, 1977a; Apud [Anderson e May (1991)]):

$$x = \{1 - y - [2(1 - y)^{-1/k} - 1]^{-k}\} / y \tag{B.2}$$

onde k é o parâmetro de agregação usual.

A figura (B.1) mostra a relação entre x e y para vários valores do parâmetro k . Nela podemos observar que x aumenta quando y diminui.

A presença de ovos de parasitas não fertilizados podem ter uma importante influência na interpretação de dados epidemiológicos. A probabilidade ρ_T de abrigar ao menos um par de parasitas macho e fêmea (sendo que os estágios de transmissão são produzidos dentro do hospedeiro), dado que machos e fêmeas são distribuídos juntos, não independentemente, é (May, 1977a; Apud [Anderson e May (1991)]):

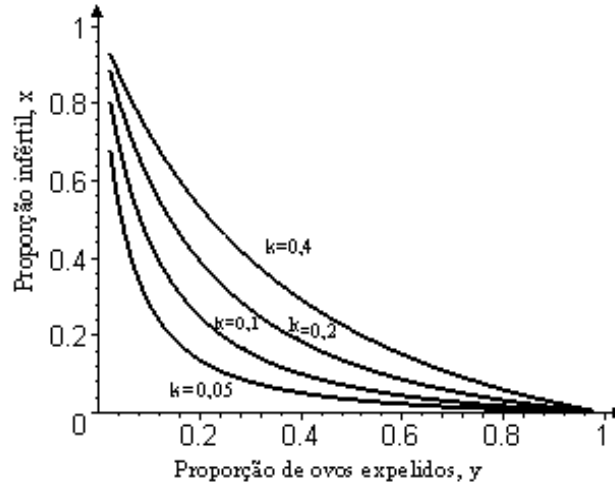


Figura B.1: *Relação entre a proporção de hospedeiros com apenas um parasita fêmea e que não tem parasitas machos, x , e a proporção de hospedeiros com pelo menos um parasita fêmea (isto é, a fração que expela ovos), y , definido pela equação (B.2) para diferentes valores do parâmetro de agregação k da distribuição binomial negativa.*

$$\rho_T = 1 - 2 \left(1 + \frac{M}{2k}\right)^{-k} + \left(1 + \frac{M}{k}\right)^{-k} \quad (\text{B.3})$$

A figura (B.2) mostra a relação entre ρ_T e ρ para uma carga média de parasitas $M = 20$. Nela ρ representa a proporção da população hospedeira infectada, dada por $\rho = 1 - (1 + M/k)^{-k}$ (equação (6.3)) e ρ_T é dado pela equação (B.3). Podemos observar que o tamanho da diferença entre ρ e ρ_T depende do grau de agregação parasita k .

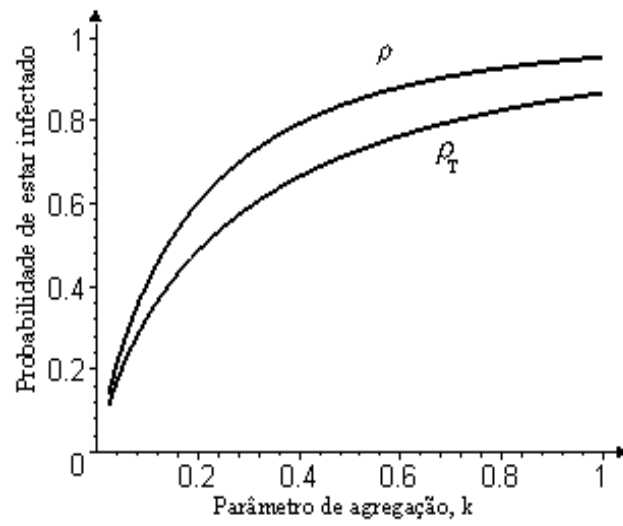


Figura B.2: A relação entre a probabilidade de estar infectado, ρ e ρ_T e o parâmetro de agregação k .

Apêndice C POSTURA DE OVOS

O número médio de ovos postos por um macroparasita fêmea pode ser calculado como segue. Sejam $p(n)$ a probabilidade de encontrar n parasitas em um hospedeiro e $\Pi(j, n)$ a probabilidade de encontrar, em um total de n parasitas, j parasitas fêmeas acasaladas. Suponhamos também que $\lambda(n)$ seja o número de ovos postos por fêmea acasalada num total de n parasitas presentes. A quantidade λ dependerá apenas do número de fêmeas acasaladas. Sob estas suposições, o número médio de ovos que “saem” de um hospedeiro é dado por

$$\langle \text{ovos que saem} \rangle = \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{j=0}^n j \lambda(n) p(n) \Pi(j, n) \quad (\text{C.1})$$

Agora, iremos assumir que $\lambda(n)$ tenha a forma da equação (5.11), ou seja, $\lambda(n) = \lambda_0 e^{-\gamma(n-1)}$ e que todas as fêmeas sejam acasaladas, mesmo que apenas um macho esteja presente (isso pode ocorrer em parasitas polígamos). Mas para uma razão 1 : 1, a probabilidade de se ter j parasitas fêmeas em um hospedeiro com n parasitas é $[n!/j!(n-j)!]2^{-n}$ (expressão para $\Pi(j; n)$ com $j < n$). Para $j = n$, não existem parasitas machos, e então $\Pi(n, n) = 0$. Aplicando isso na equação (C.1)

$$\langle \text{ovos que saem} \rangle = \lambda_0 \sum_{n=0}^{\infty} 2^{-n} z^{n-1} p(n) \sum_{j=0}^{n-1} j n! / j! (n-j)! \quad (\text{C.2})$$

onde $z \equiv e^{-\gamma}$. Efetuando-se a soma sobre j , a equação se simplifica para

$$\langle \text{ovos que saem} \rangle = \frac{1}{2} \lambda_0 \sum_{n=0}^{\infty} n z^{n-1} p(n) (1 - 2^{-n+1}) \quad (\text{C.3})$$

ou ainda,

$$\begin{aligned} \langle \text{ovos que saem} \rangle &= \frac{1}{2} \lambda_0 \sum_{n=0}^{\infty} n z^{n-1} \frac{(k+n-1)!}{n!(k-1)!} \left(1 + \frac{M}{k}\right)^{-(k+n)} \left(\frac{M}{k}\right)^n (1-2^{-n+1}) = \\ &= \frac{1}{2} \lambda_0 \left\{ \sum_{n=0}^{\infty} n z^{n-1} \frac{(k+n-1)!}{n!(k-1)!} \left(1 + \frac{M}{k}\right)^{-(k+n)} \left(\frac{M}{k}\right)^n - \right. \\ &\quad \left. - \sum_{n=0}^{\infty} 2^{-n+1} z^{n-1} \frac{(k+n-1)!}{n!(k-1)!} \left(1 + \frac{M}{k}\right)^{-(k+n)} \left(\frac{M}{k}\right)^n \right\} = \end{aligned}$$

$$= \frac{1}{2}\lambda_0 \left\{ M \left(1 + \frac{M(1-Z)}{k} \right)^{(-k-1)} - M \left(1 + \frac{M(1-Z/2)}{k} \right)^{(-k-1)} \right\}$$

Portanto,

$$\langle \text{ovos que saem} \rangle = \frac{1}{2}\lambda_0 M \left\{ \left[1 + \frac{M(1-z)}{k} \right]^{(-k-1)} - \left[1 + \frac{M(1-z/2)}{k} \right]^{(-k-1)} \right\} \quad (\text{C.4})$$

O fator entre chaves é o $F(M)$ das equações (5.13) e (5.14). A expressão $\frac{1}{2}\lambda_0$ é absorvida na definição de R'_0 (taxa reprodutiva básica para parasitas dióicos polígamos distribuídos de maneira binomial negativa) da equação (3.19), onde aqui $s = 1/2$ (como será geralmente o caso).

Podemos obter outras fórmulas, nestas mesmas linhas, sob outras suposições de distribuição parasita e de como a postura de ovos depende da densidade. Vimos no capítulo 5 que a relação de equilíbrio $R_0 F(M^*) = 1$ produzirá duas soluções de equilíbrio para M^* se $R_0 >$ valor limiar, e nenhuma solução para $R_0 <$ valor limiar. Podemos calcular o valor máximo do “ponto de quebra” da carga parasita, $M_Q(max)$ (Figura C.1). Ela ocorre no ponto onde $F(M)$ é estacionário, isto é:

$$dF/dM = 0 \quad \text{para} \quad M = M_Q(max). \quad (\text{C.5})$$

Se $F(M)$ for dado pelo fator entre chaves na equação (C.4), temos após algumas simplificações e com o uso da equação (C.5) que

$$M_Q(max) = \frac{k}{1-z} \left\{ \left(\frac{z}{2-z} \right) \left[1 - \left(\frac{1-z}{1-z/2} \right)^{(k+1)/(k+2)} \right]^{-1} - 1 \right\} \quad (\text{C.6})$$

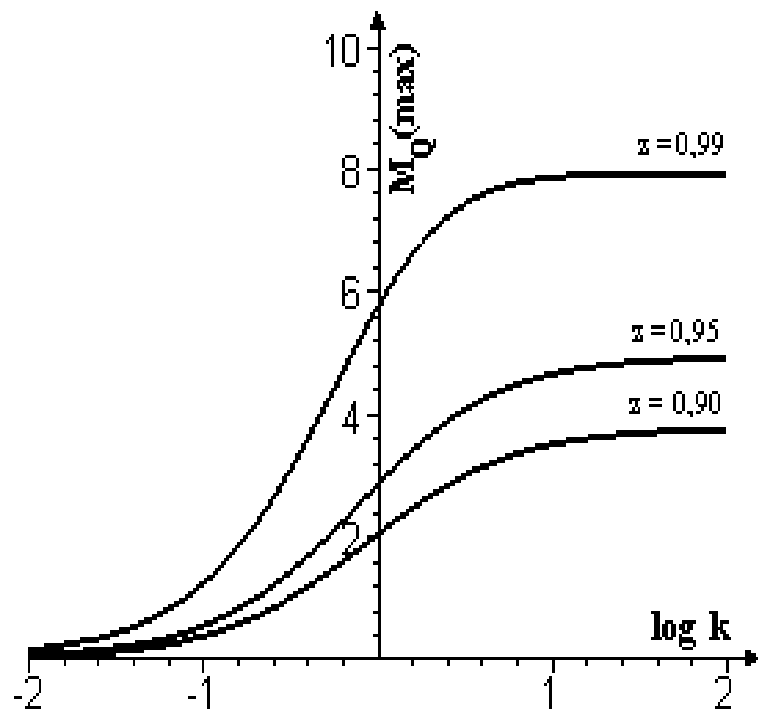


Figura C.1: O valor máximo da densidade do ponto de quebra dos parasitas M_q máximo, como uma função do grau de agregação parasita, k , dentro de uma população hospedeira para vários valores do parâmetro de dependência da densidade z .

Apêndice D VARIACÕES NO GRAU DE AGREGAÇÃO PARASITA k E NA TAXA REPRODUTIVA BÁSICA R_0 NO HOSPEDEIRO HUMANO.

Parasita	Localização geográfica	k	R_0
<i>Áscaris Lumbricóides</i>	Iran	0,2 – 0,9	4 – 5
	Burma	0,3 – 0,9	1 – 3
	Coréia	0,3 – 0,55	–
	Bangladesh	0,2 – 0,9	1 – 2
	Japão	0,2 – 0,5	–
	<i>Trichuris Trichura</i>	Jamaica	0,2 – 0,3
Sta. Luzia		0,2 – 0,4	–
<i>Enterobius Vermicularis</i>	Coréia	0,3 – 0,4	–
<i>Necatur Americanus</i>	Índia	0,03 – 0,6	2 – 3
	Taiwan	0,05 – 0,4	–

Tabela D.1: Fonte: Anderson e May, (1991)