

EPIDEMIOLOGIA DE DOENÇAS INFECCIOSAS: CÓLERA E
DOENÇA DO CARANGUEJO LETÁRGICO

ROSÂNGELA PEREGRINA SANCHES

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" para a obtenção do título de Mestre em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro – 2010

**EPIDEMIOLOGIA DE DOENÇAS INFECCIOSAS: CÓLERA E
DOENÇA DO CARANGUEJO LETÁRGICO**

ROSÂNGELA PEREGRINA SANCHES

Orientadora: Profa. Dra. **Cláudia Pio Ferreira**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" para a obtenção do título de Mestre em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro – 2010

Dedicatória

*Dedico esta dissertação em primeiro lugar à Deus,
aos meus pais Elza e Antonio e ao meu namorado Gilson.*

Agradecimentos

A professora Cláudia Pio Ferreira pela orientação, pelo que me ensinou e por toda a ajuda durante a realização desse projeto.

Aos meus pais Elza e Antonio, por sempre me apoiarem e me darem mesmo que de longe todo o seu carinho e amor.

Ao meu namorado Gilson pelo apoio, compreensão, carinho, amor ...

Aos meus companheiros de turma, por toda a ajuda e por todo companheirismo.

Aos professores do Departamento de Bioestatística, por tudo que me ensinaram e também pela maneira cordial com que sempre me trataram.

Aos funcionários do Departamento de Bioestatística, por toda ajuda durante o mestrado.

Aos meus amigos que mesmo à distância sempre me deram palavras de apoio e incentivo.

Aos novos amigos que conheci em Botucatu, obrigada pela sinceridade, incentivo e companhia.

Acima de tudo agradeço à Deus por sempre iluminar o meu caminho.

A Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) edital universal 2007 - projeto 478544/2007-3, pelo suporte financeiro.

*"A mente que se abre a uma nova ideia
jamais volta ao seu tamanho original."*

Albert Einstein

Sumário

| | Página |
|----------------------------------------------------------|-------------|
| LISTA DE FIGURAS | vii |
| LISTA DE TABELAS | x |
| RESUMO | xi |
| SUMMARY | xiii |
| 1 CÓLERA | 1 |
| 1.1 Introdução | 1 |
| 1.2 Objetivo | 3 |
| 1.3 Modelo Matemático | 3 |
| 1.4 Análise de Estabilidade | 6 |
| 1.5 Resultados e Discussão | 7 |
| 1.5.1 Ciclos sazonais na transmissão de cólera | 8 |
| 1.5.2 Mecanismos de controle | 11 |
| 1.5.3 Imunidade | 15 |
| 1.6 Conclusão | 17 |
| 2 DOENÇA DO CARANGUEJO LETÁRGICO | 19 |
| 2.1 Introdução | 19 |
| 2.2 Objetivo | 22 |
| 2.3 Modelo Matemático | 22 |
| 2.4 Resultados e Discussão | 25 |

| | |
|----------------------------------------------|-----------|
| | vi |
| 2.4.1 Migração do caranguejo jovem | 25 |
| 2.4.2 Migração do fungo | 27 |
| 2.4.3 Caranguejos Coletados | 28 |
| 2.4.4 Caranguejos Resistentes | 34 |
| 2.5 Conclusão | 37 |
| ANEXOS | 39 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 41 |

Lista de Figuras

Página

| | | |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 | Variabilidade sazonal da cólera nas províncias de Bengal e Madras (padrão bimodal) e na província de Punjab (padrão unimodal), em negrito tem-se destacado a principal estação chuvosa, com chuva intensa no sudoeste de Bengal e Punjab e no nordeste de Madras. Fonte: Pascual et al. (2002). | 2 |
| 2 | Diagrama do modelo compartimental para a transmissão da cólera. | 4 |
| 3 | Periodicidade dos surtos de Cólera no Amazonas e componente sazonal, neste caso, a subida e descida das águas dos rios da região. Fonte: Gerolomo & Penna (1999). | 9 |
| 4 | Em (a) tem-se os máximos locais da população de infectados I_{max} versus o período de oscilação da força externa p , em (b) tem-se a evolução temporal para diferentes valores de p , sendo $p = 1, 0$ (linha pontilhada), $p = 1, 3$ (linha tracejada) e $p = 3, 03$ (linha contínua). | 10 |
| 5 | Eficácia do controle contínuo (\circ) e periódico (\bullet), para diferentes valores de θ_1 | 12 |
| 6 | Eficácia do controle contínuo (\circ) e periódico (\bullet), para diferentes valores de θ_2 | 13 |
| 7 | Eficácia do controle contínuo (\circ) e periódico (\bullet), para diferentes valores de θ_3 | 13 |
| 8 | Eficácia do controle contínuo (\circ) e periódico (\bullet), para diferentes valores de θ_4 | 14 |

| | | |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 9 | Em (a) tem-se a variação de p em relação a r_1 obtidos via simulação (\circ), e resultados analíticos (linha contínua) dados por $T \sim 2\Pi\sqrt{\frac{1}{rr_1}/(R_0 - 1)}$. Em (b) tem-se $I(p)$ versus r_1 | 16 |
| 10 | Em (a) I_{max} versus r_1 para $p = 1$. Em (b) tem-se a evolução temporal dos indivíduos infectados para $r_1 = 0,003 \text{ dias}^{-1}$ (linha pontilhada) e $r_1 = 0,01 \text{ dias}^{-1}$ (linha tracejada). | 17 |
| 11 | Em (a) o retrato de fase para três condições iniciais diferentes em que $r_1 = 0,001 \text{ dias}^{-1}$. Em (b) o retrato de fase para três condições iniciais diferentes com $r_1 = 0,02 \text{ dias}^{-1}$ | 17 |
| 12 | Distribuição geográfica do caranguejo-uçá (linha roxa). Fonte: Ribeiro (2008). | 20 |
| 13 | Estados mais atingidos pela doença. Fonte: Ribeiro (2008) | 20 |
| 14 | Migração entre dois estuários, em que k_1 representação a migração de caranguejos jovens e k_2 representa a migração de fungos. | 24 |
| 15 | Diagrama do modelo compartimental para a transmissão para a DCL em cada estuário. | 24 |
| 16 | Dinâmica da doença nos dois estuários dado $k_2 = 0,05 \text{ n}^\circ$ de indivíduos por $\text{m}^2\text{dias}^{-1}$. Nas linhas contínua e tracejada as populações de suscetíveis e infectados do estuário 1, os símbolos (\circ) e (\square) correspondem, respectivamente, as populações de suscetíveis e infectados do estuário 2. | 28 |
| 17 | Em (a), coleta periódica com $\mu_{c_1} = \mu_{c_2} = 0,02 \text{ dias}^{-1}$. Na linha contínua temos os caranguejos infectados do estuário 1 e o símbolo (\circ) representa os caranguejos infectados do estuário 2. Em (b), razão entre as áreas de infectados e suscetíveis versus μ_c | 29 |
| 18 | Coleta periódica com $\mu_{c_1} = 0 \text{ dias}^{-1}$ no estuário 1 (linha contínua) e $\mu_{c_2} = 0,02 \text{ dias}^{-1}$ no estuário 2 (linha tracejada). | 30 |

- 19 Em (a), coleta contínua com $\mu_{c_1} = \mu_{c_2} = 0,015 \text{ dias}^{-1}$. Linha contínua representa os caranguejos infectados do estuário 1 e o símbolo (o) os caranguejos infectados do estuário 2. Em (b), razão entre as áreas de infectados e suscetíveis versus μ_c 32
- 20 Coleta contínua com $\mu_{c_1} = 0 \text{ dias}^{-1}$ no estuário 1 (linha contínua) e $\mu_{c_2} = 0,02 \text{ dias}^{-1}$ no estuário 2 (linha tracejada). 33
- 21 Em (a), caranguejos infectados com $\gamma_1 = \gamma_2 = 0,015 \text{ dias}^{-1}$. A linha contínua representa o estuário 1 e o símbolo (o) o estuário 2. Em (b), razão entre as áreas de infectados e suscetíveis versus γ 35
- 22 Caranguejos resistentes com $\gamma_1 = 0 \text{ dias}^{-1}$ no estuário 1 (linha contínua) e $\gamma_2 = 0,015 \text{ dias}^{-1}$ no estuário 2 (linha tracejada). 35

Lista de Tabelas

| | Página |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 1 Parâmetros usados no modelo e sua descrição biológica (Codeço, 2001; Brayton et al., 1987; Kaper et al., 1995; King et al., 2008) | 5 |
| 2 Parâmetros usados no modelo e sua descrição biológica | 26 |
| 3 Picos de infecção em relação a figura 18 | 31 |
| 4 Distâncias entre os picos em relação a figura 18. | 31 |
| 5 Picos de infecção em relação a figura 20 | 33 |
| 6 Distâncias entre os picos em relação a figura 20 | 33 |
| 7 Picos de infecção da figura 22 | 36 |
| 8 Distâncias entre os picos da figura 22 | 36 |
| 9 Locais atingidos pela doença | 39 |

EPIDEMIOLOGIA DE DOENÇAS INFECCIOSAS: CÓLERA E DOENÇA DO CARANGUEJO LETÁRGICO

Autora: ROSÂNGELA PEREGRINA SANCHES

Orientadora: Profa. Dra. CLÁUDIA PIO FERREIRA

RESUMO

Os modelos epidemiológicos tem por objetivo reproduzir a dinâmica espacial e/ou temporal de doenças infecciosas, e propor possíveis estratégias de controle. Estes modelos auxiliam a compreensão do comportamento das doenças em relação à vários aspectos, como mecanismos de transmissão, sazonalidade (dependência dos parâmetros do modelo em relação a temperatura, umidade, etc.) e disseminação da doença (Yang, 2001). Para isso são levantadas hipóteses matemáticas, baseadas em conhecimentos biológicos acerca da doença, que possibilitem a estimação de alguns aspectos da interação entre o hospedeiro e agente infeccioso.

Neste trabalho são apresentados dois modelos epidemiológicos, o primeiro estudo é sobre a cólera em que foram estudados a influência de fatores extrínsecos e intrínsecos na dinâmica da doença, possíveis estratégias de controle e o papel do período de imunidade; e o segundo estudo é sobre a Doença do Caranguejo

Letárgico (DCL) onde foi modelada a dispersão da doença entre dois estuários e mediu-se a contribuição da coleta de caranguejos e da existência de caranguejos resistentes nos estuários sobre a dinâmica da doença.

Em particular, no caso da cólera o equilíbrio livre da doença e o equilíbrio endêmico são separados pelo limiar R_c^* , o qual depende dos parâmetros biológicos do patógeno e hospedeiro, e do tamanho da população. A aplicação de mecanismos de controle, tais como vacinação, saneamento e tratamento de água, podem diminuir $R_c^* < 1$ prevenindo a transmissão da cólera. Se a vacinação em massa fosse possível poderia-se erradicar ou diminuir os surtos de cólera. Neste caso, a porcentagem da população a ser vacinada depende da imunidade da mesma ao vibrião da cólera. Dependendo do conjunto de parâmetros que caracterizam a doença em uma região, efeitos de ressonância podem acontecer e a perda de imunidade pode explicar o padrão unimodal ou bimodal observado em regiões endêmicas.

No caso da DCL, a coleta de caranguejos afeta tanto a intensidade quanto a periodicidade da doença e pode diminuir a probabilidade da doença se estabelecer em um estuário. Porém, deve-se ressaltar que existe um limiar muito pequeno entre a não existência da doença no estuário onde há coleta e a extinção da população, de maneira que deve-se fazer um estudo mais aprofundado. A existência de caranguejos resistentes também diminui a probabilidade de que a doença se estabeleça no estuário e a migração do fungo causa a sincronização da doença nos estuários.

A apresentação está estruturada da seguinte forma: na seção 2 é apresentado o modelo da cólera, a determinação dos pontos de equilíbrio e análise de estabilidade, simulações numéricas e conclusões; na seção 3 é apresentado o modelo da Doença do Caranguejo Letárgico, suas simulações numéricas e conclusões.

EPIDEMIOLOGY OF INFECTIOUS DISEASES: CHOLERA AND LETHARGIC CRAB DISEASE

Author: ROSÂNGELA PEREGRINA SANCHES

Adviser: Profa. Dra. CLÁUDIA PIO FERREIRA

SUMMARY

The objective of the epidemiological models is to reproduce the spatial and/or temporal dynamics of infectious diseases and to propose possible control strategies. These models help to understand the disease behavior in relation to various aspects, like transmission mechanisms, seasonality (dependence of model parameters in relation to temperature, humidity, etc.) and disease spreading (Yang, 2001). They are built using mathematical hypotheses, based primarily in the biological knowledge about the disease which make possible to determine and modelled some aspects of the interaction between host and the infectious agent.

In this work we present two epidemiological models, the first one is about cholera and discuss some control strategies and the role of immunity in the disease dynamics; the second one is about Lethargic Crab Disease (LCD) and analyze the disease dispersion between two estuaries and the influence of crabs collect and the presence of resistant crabs in the estuaries.

In particular, in the case of cholera, the disease free equilibrium and the disease endemic equilibrium are separated by a threshold R_c^* which depend on the biological parameters of the pathogen and host, and on the susceptible population size. The application of control mechanisms such as vaccination, sanitation and water treatment diminish $R_c^* < 1$ and prevent cholera transmission. If mass vaccination was possible, cholera eradication could be assessed. In this case the population fraction that had to be immunized depend on the population immunity. Based on the set of parameters which characterize the disease in a region, resonance effects can intensify cholera outbreaks and the lost of immunity can explain the spatial temporal behavior observed on endemic region for cholera.

In the case of DCL, crabs collect affect the disease intensity and periodicity and can diminish the probability of the disease to establish in an estuary. However, a small threshold separate the disease free equilibrium and population extinction, therefore, a major study have to be made to this topic. The existence of resistant crabs also diminish the probability of the disease stabilization in a mangrove and fungus dispersion promote disease synchronization.

The presentation is structured as follows: section 2 presented the cholera model, the equilibrium points and its stability analysis, numerical simulations and conclusions; section 3 presented the Lethargic Crab Disease model, its numerical simulations and conclusions.

1 CÓLERA

1.1 Introdução

A cólera é uma doença caracterizada por uma diarreia intensa, que pode levar o indivíduo infectado à morte. O agente causador da doença é o *Vibrio cholerae* (vibrião colérico), o qual coloniza o intestino humano multiplicando-se rapidamente e produzindo uma enteroxina que causa a diarreia. Se o indivíduo infectado não for tratado imediatamente, pode morrer em poucas horas devido à desidratação (Codeço, 2001). O tratamento reduz o número de mortes para 1% dos casos diagnosticados, no entanto muitos indivíduos infectados são assintomáticos ou apresentam sintomas leves, e constituem uma importante fonte de infecção (King et al., 2008).

A transmissão da doença pode ocorrer de duas formas: direta via fecal-oral ou indireta através de água e/ou comida contaminada, sendo que a segunda forma de contato é a mais relevante para a dinâmica da doença (Hartley et al., 2006). Em regiões onde a cólera é endêmica, sua dinâmica pode apresentar um ou dois picos por ano, como pode ser visto na figura 1, na qual se observa que na Índia, nas províncias de Bengal e Madras tem-se dois picos ao ano da doença, e para a província de Punjab um pico ao ano. Na Índia, as epidemias de cólera estão correlacionadas com as chuvas (Pascual et al., 2002).

Como outras doenças endêmicas, surtos de cólera são associados à eventos sazonais, deterioração ambiental, virulência bacterial e imunidade. A combinação entre esses fatores determina a dinâmica de cólera em cada região. É interessante lembrar a diferença que existe entre regiões endêmicas e epidêmicas, uma região é considerada endêmica quando uma doença atinge uma população e permanece nessa

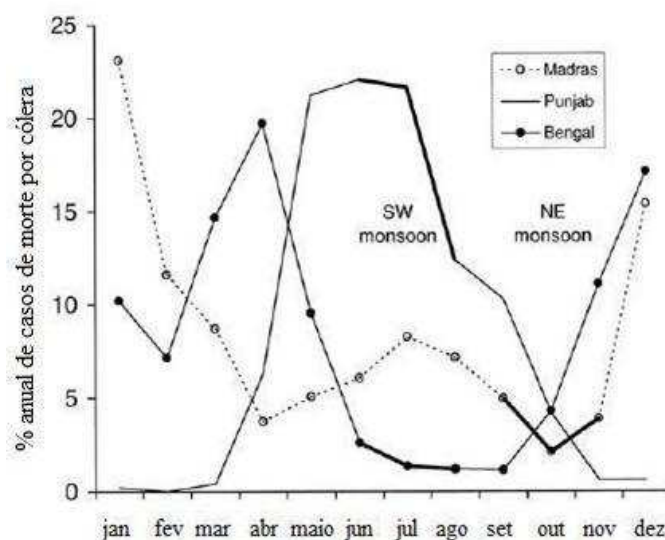


Figura 1: Variabilidade sazonal da cólera nas províncias de Bengal e Madras (padrão bimodal) e na província de Punjab (padrão unimodal), em negrito tem-se destacado a principal estação chuvosa, com chuva intensa no sudoeste de Bengal e Punjab e no nordeste de Madras. Fonte: Pascual et al. (2002).

região por um longo período de tempo, enquanto que é caracterizada uma epidemia quando uma doença atinge um grande número de pessoas de uma região, mas em um curto período de tempo.

Um dos desafios na prevenção à cólera está na elaboração de meios de baixo custo que sejam eficazes e sustentáveis. Saneamento, tratamento de água e cuidados com a higiene pessoal e com os alimentos, são alternativas eficazes em relação à prevenção da doença. Cepas de *V. cholerae* que são resistentes à múltiplas drogas antimicrobianas, foram identificados no México em meados de 1991 e se espalharam rapidamente para a América Central. Desde então, a resistência a antibióticos permanece como um problema na prevenção e tratamento da cólera (Tauxe et al., 1995). As vacinas podem ser uma opção para o controle da cólera, no entanto ainda não foi desenvolvida uma vacina que seja de baixo custo e efetiva (Longini et al., 2007; Seidlein, 2007). Efeitos colaterais, alto custo, curto período de imu-

nidade e a existência de diferentes biotipos de *V. cholerae*, tornam impraticável a vacinação em massa (Zuckerman et al., 2007).

Com relação a epidemiologia da cólera, o desafio é explicar como os surtos podem ser explosivos e, ao mesmo tempo autolimitados ao ponto que epidemias possam ocorrer duas vezes ao ano. Diversos trabalhos associam estas características a um estado hiperinfectioso da bactéria (Hartley et al., 2006), outros à infecções assintomáticas (King et al., 2008) ou ainda a fatores climáticos os quais podem influenciar na abundância e/ou toxicidade do patógeno (Pascual et al., 2002). A possibilidade que o *V. cholerae* possa sobreviver em ambientes aquáticos por meses ou anos em um estado viável mas não culturável, sugere que o ambiente aquático possa ser uma reserva deste patógeno em regiões endêmicas (Colwell & Huq, 1994).

1.2 Objetivo

O objetivo deste estudo é reproduzir os padrões temporais da doença, propor possíveis mecanismos de controle, e estudar o papel do período de imunidade na dinâmica da doença.

1.3 Modelo Matemático

O modelo matemático descrito neste capítulo é uma modificação do modelo proposto por Codeço (2001), o qual foi adaptado para incluir o compartimento dos recuperados, mecanismos de controle e efeitos sazonais. O modelo compartimental (figura 2) é descrito pelo seguinte conjunto de equações diferenciais em que H , S , I , R e B são respectivamente as populações total de humanos, suscetíveis, infectados, recuperados e número de bactérias:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \mu(H - S) - (\beta(t) - \theta_1(t))\frac{B}{K + B}S + r_1R - \theta_4(t)S, \\ \frac{dI}{dt} = (\beta(t) - \theta_1(t))\frac{B}{K + B}S - (r + \mu)I, \\ \frac{dR}{dt} = rI + \theta_4(t)S - (r_1 + \mu)R, \\ \frac{dB}{dt} = (e - \theta_2(t))I - (\gamma + \theta_3(t))B. \end{array} \right. \quad (1)$$

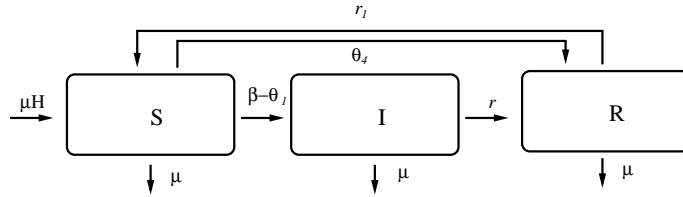


Figura 2: Diagrama do modelo compartimental para a transmissão da cólera.

Os parâmetros biológicos utilizados no modelo estão descritos na tabela 1. Considerou-se que a população total de humanos, H , é constante, portanto, $H = S + I + R$, e (1) se reduz a um sistema de três equações. A taxa de contato $\beta(t)$ varia como uma função seno de acordo com a fórmula

$$\beta(t) = \beta_0(1 + \beta_1 \sin(2\pi t/365)),$$

e imita o efeito sazonal (secas, inundações, temperatura) que dirige a dinâmica de cólera (Codeço, 2001; Pascual et al., 2002). Neste caso, β_0 é a taxa básica de contato e β_1 é a amplitude da função seno que caracteriza a força externa aplicada ao sistema. Os parâmetros $\theta_1, \theta_2, \theta_3$ e θ_4 , também dependem do tempo, e são parâmetros de controle relacionados a estratégias governamentais a fim de impedir o surto de cólera, os quais compreendem a participação da população (reduzindo o parâmetro $\beta(t)$ por $\theta_1(t) < \beta(t)$), boas condições sanitárias (reduzir o parâmetro e por $\theta_2(t) < e$),

tratamento de água (aumentando o parâmetro γ por $\theta_3(t)$) e vacinação (diminuindo o compartimento de suscetíveis por $\theta_4(t)$).

Tabela 1: Parâmetros usados no modelo e sua descrição biológica (Codeço, 2001; Brayton et al., 1987; Kaper et al., 1995; King et al., 2008)

| | | |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| μ | taxa de mortalidade natural (anos^{-1}) | 0,0125 - 0,015 |
| β | taxa de contato entre água contaminada e suscetíveis (dias^{-1}) | ———— |
| K | concentração de <i>V. cholerae</i> na água (células/ml) responsável por 50% de probabilidade de contrair a doença | $10^3 - 10^6$ |
| r_1 | taxa que representa a perda de imunidade (dias^{-1}) | 0,002 - 0,02 |
| r | taxa pela qual as pessoas se recuperam da cólera (dias^{-1}) | 0,14 - 0,33 |
| γ | taxa de mortalidade da bactéria (dias^{-1}) | 0,02 - 1 |
| e | contribuição de cada pessoa infectada para a população de <i>V. cholerae</i> no ambiente aquático (células/ml dia $^{-1}$ pessoa $^{-1}$) | 1 - 100 |

Na primeira equação tem-se os indivíduos suscetíveis que são renovados a uma taxa μ , tornam-se infectados a uma taxa $(\beta(t) - \theta_1(t))$ e são transferidos pela vacinação para o compartimento dos recuperados a uma taxa $\theta_4(t)$. A probabilidade pela qual os indivíduos suscetíveis tornam-se infectados é modelada pela equação de Michaelis-Menten, já que a probabilidade de se contrair a cólera depende da concentração (K) de *Vibrio cholerae* no ambiente (Cash et al., 1974). A população de suscetíveis também aumenta pelo retorno de indivíduos que perderam a imunidade a uma taxa r_1 e diminui devido à mortalidade natural a uma taxa μ . A segunda equação descreve a evolução temporal dos indivíduos infectados, os quais aumentam devido ao contato dos suscetíveis com o *Vibrio cholerae* e diminuem quando os indivíduos se recuperam da doença ou morrem. Na terceira equação, tem-se a classe dos indivíduos imunes que cresce pela chegada de novos indivíduos imunes a

uma taxa $(r + \theta_4)$, devido ao fim do período infeccioso e como resultado da vacinação, respectivamente, e decresce devida a perda de imunidade e a mortalidade natural. Finalmente a última equação descreve a dinâmica do *Vibrio cholerae* em reservas aquáticas o qual cresce pela contribuição de cada pessoa infectada a uma taxa $(e - \theta_2(t))$ e decresce pela mortalidade da bactéria $(\gamma + \theta_3(t))$, onde γ é a taxa de mortalidade natural.

1.4 Análise de Estabilidade

Assumindo que todos os parâmetros do modelo não dependem do tempo, os valores de equilíbrio são obtidos igualando cada uma das derivadas do sistema (1) a zero. A estabilidade de cada um deles é determinada então através do sinal dos autovalores do polinômio característico dado por $P(\lambda) = \det(A - \lambda I)$, onde A é a matriz Jacobiana calculada no ponto de equilíbrio e I a matriz identidade. Sabe-se que, se a parte real de todos os autovalores é negativa então o equilíbrio é estável (Boyce & DiPrima, 2002). Para o modelo em questão obtém-se três soluções de equilíbrio: o equilíbrio trivial que é aquele em todas as populações são extintas, o equilíbrio livre da doença que como o próprio nome diz é aquele em que não há doença e equilíbrio endêmico que é aquele em que há a coexistência de todas as populações. Logo,

- **Equilíbrio trivial** dado por $E_0 = (0, 0, 0)$ o qual possui os seguintes autovalores,

$$\lambda_1 = -(r_1 + \mu + \theta_4), \quad \lambda_2 = -(r + \mu), \quad \lambda_3 = -(\gamma + \theta_3).$$

Como todos os autovalores são negativos isto implica que o equilíbrio trivial é sempre estável.

- **Equilíbrio Livre da doença** dado por $E_1 = (H, 0, 0)$. A equação característica correspondente é,

$$P(\lambda) = P_1(\lambda)P_2(\lambda) = 0 \quad \text{em que}$$

$$P_1(\lambda) = \lambda^2 + (r + \mu + (\gamma + \theta_3))\lambda + (r + \mu)(\gamma + \theta_3) - \frac{(e - \theta_2)H(\beta_0 - \theta_1)}{K},$$

$$P_2(\lambda) = (-\mu - r_1 - \theta_4 - \lambda).$$

Definindo

$$R_c = \frac{(\beta_0 - \theta_1)(e - \theta_2)H}{K(\gamma + \theta_3)(r + \mu)},$$

o equilíbrio livre da doença é localmente assintoticamente estável se $R_c < 1$. Se mecanismos de controle não forem aplicados, tem-se o número de reprodutibilidade basal $R_0 = (\beta_0 e H)/(K \gamma (r + \mu))$ definido como o número de casos secundários de infecção de cólera produzido por um caso primário durante o período infeccioso.

- **Equilíbrio Endêmico** dado por $E_2 = (\bar{S}, \bar{I}, \bar{B})$ onde

$$S = \frac{(r + \mu)(K(\gamma + \theta_3) + (e - \theta_2)I)}{(\beta_0 - \theta_1)(e - \theta_2)}, \quad B = \frac{(e - \theta_2)I}{\gamma + \theta_3} \quad e$$

$$I = \frac{(\mu + r_1)K(\gamma + \theta_3)((r + \mu)(R_c - 1) - \theta_4)}{(e - \theta_2)((\mu + r_1 + \theta_4)(r + \mu) + (\beta_0 - \theta_1)(r_1 + r + \mu))}.$$

Observa-se que na ausência de vacinação ($\theta_4 = 0$), a condição para o equilíbrio endêmico é $R_c > 1$. Porém quando tem-se a vacinação ($\theta_4 > 0$), o valor do limiar se encontra em $R = R_c^*(> 1)$, onde

$$R_c^* = \frac{(\mu + r)(R_c - 1)}{\theta_4}.$$

A análise de estabilidade mostra que os mecanismos de controle atuam sobre os parâmetros β_0, e e γ , podendo reduzir R_c para um valor menor do que 1, fazendo com que a transmissão de cólera não aconteça na população. Também, reduzindo $R_c^* < 1$ (com vacinação) consegue-se prevenir os surtos de cólera.

1.5 Resultados e Discussão

Os resultados apresentados foram obtidos por simulações numéricas utilizando o método Runge-Kutta de ordem 4 e linguagem de programação C.

Para a realização das simulações numéricas considerou-se uma população de 10000 indivíduos, sendo a condição inicial dada por 1 indivíduo infectado, 9999 indivíduos suscetíveis, 0 indivíduo recuperado e 0 bactérias. Durante as simulações os seguintes parâmetros foram mantidos constantes: $\mu = 0,00007$ dias⁻¹, $\beta_0 = 1,2$ dias⁻¹, $K = 10^6$ células/ml, $r_1 = 0,0035$ dias⁻¹, $r = 0,12$ dias⁻¹, $\gamma = 0,4$ dias⁻¹, $e = 10$ células/ml dia⁻¹ pessoa⁻¹ e $\beta_1 = 0,3$.

Os seguintes aspectos foram analisados: periodicidade dos picos de infecção, possíveis mecanismos de controle, e o efeito causado pelo período de imunidade na dinâmica da doença.

1.5.1 Ciclos sazonais na transmissão de cólera

Eventos climáticos como inundações e secas têm sido relacionados com a sazonalidade da cólera em diversas partes do mundo, como por exemplo na região central da Amazônia, onde a inundação dos rios Negro e Amazonas são sazonais. Nessa região, os surtos de cólera entre 1992 e 1995 se iniciaram durante o período de seca, tendo picos no início do período de elevação das águas e diminuindo durante o período de alta das águas (Pascual et al., 2002).

Na figura 3 tem-se os dados reais para a cólera no estado do Amazonas durante a sétima pandemia de cólera no mundo, onde é possível verificar o padrão sazonal da doença, em que seus picos de infecção surgem entre os meses de outubro a janeiro, período em que ocorre uma diminuição nos níveis das águas dos rios da região (Gerolomo & Penna, 1999).

Sabe-se que um sistema que tenha oscilações próprias, mesmo que estas sejam amortecidas, quando sofre a ação de uma força externa, oscila com amplitude que depende do período da força externa. Com a finalidade de avaliar efeitos de ressonância nos surtos de cólera utilizou-se a abordagem descrita em (Greenman et al., 2004; Dushoff et al., 2004). Para isso, o modelo descrito em (1) foi reescalado pela constante p^{-1} assim $\mu' = \frac{\mu}{p}$, $\beta_0' = \frac{\beta_0}{p}$, $r_1' = \frac{r_1}{p}$, $r' = \frac{r}{p}$, $e' = \frac{e}{p}$, $\gamma' = \frac{\gamma}{p}$ e o tempo $t' = tp$. Deixando de lado os "t", por conveniência, o novo modelo reescalado tem a

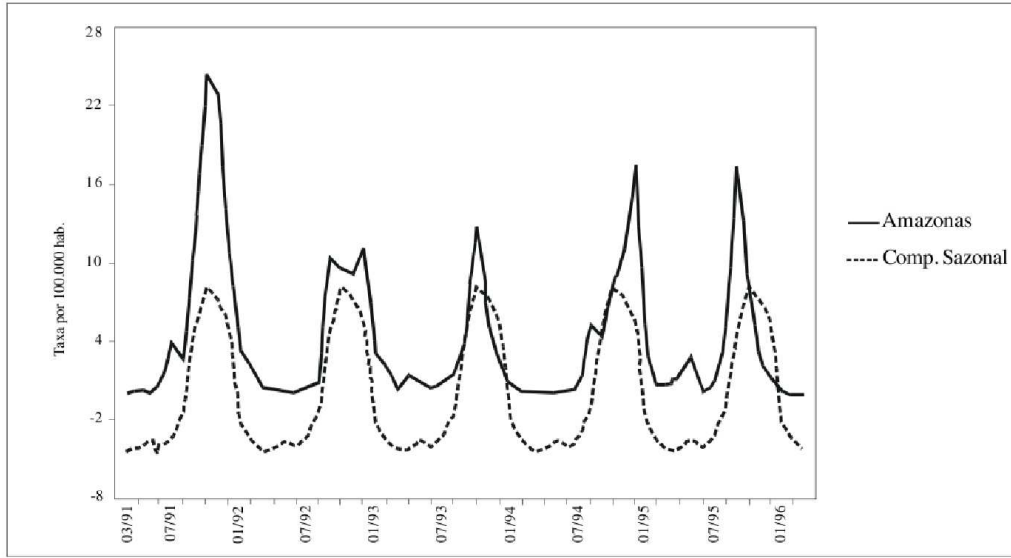


Figura 3: Periodicidade dos surtos de Cólera no Amazonas e componente sazonal, neste caso, a subida e descida das águas dos rios da região. Fonte: Gerolamo & Penna (1999).

mesma forma de (1) com

$$\beta(t) = \beta_0 \left(1 + \beta_1 \sin \left(\frac{2\pi t}{365p} \right) \right).$$

Se a frequência de aplicação da força externa está próxima a frequência de oscilação intrínseca do sistema que é aproximadamente $T \sim 2\pi\sqrt{\frac{1}{rr_1}/(R_0 - 1)}$, esses dois fatores podem ressonar e produzir uma oscilação de grande amplitude (Dushoff et al., 2004). Quando a magnitude da força externa (β_1) é pequena, o sistema responde com oscilações p_s de mesmo período da força externa, no entanto, para grandes valores de β_1 , subharmônicos estáveis podem ser gerados no qual o sistema oscila com um período que é um múltiplo do período da força externa.

Na figura 4(a) tem-se os máximos locais da população de infectados I_{max} em função do período de oscilação da força externa p . Os máximos locais foram calculados da seguinte forma: evolue-se o sistema no tempo t até que a população de infectados, I , chegue ao equilíbrio. Então $I(t)$ é considerado máximo local se ele é

maior do que a densidade populacional de infectados nos tempos $(t-3), (t-2), (t-1)$ e maior ou igual a densidade populacional de infectados nos tempos $(t+1), (t+2), (t+3)$. Para o conjunto de parâmetros dados $R_0 = 2,50$, ou seja, tem-se equilíbrio endêmico com período de oscilação natural de $T \sim 0,7$ anos (a escolha de valores de R_0 pequeno deve-se a resultados recentes os quais mostram que a cólera, diferente de outras doenças de transmissão indireta, apresenta valores de R_0 pequeno). A figura 4(b) mostra a evolução temporal do logaritmo na base 10 da densidade de indivíduos infectados para diferentes valores de p . Observe que para $0 < p < 1,25$ a curva de infectados tem comportamento unimodal, para $1,25 < p < 3$ a curva de infectados tem comportamento bimodal e para $3 < p < 4$ a curva dos infectados tem comportamento trimodal. Em todos os casos o sistema responde com oscilações de mesmo período de oscilação da força externa p .

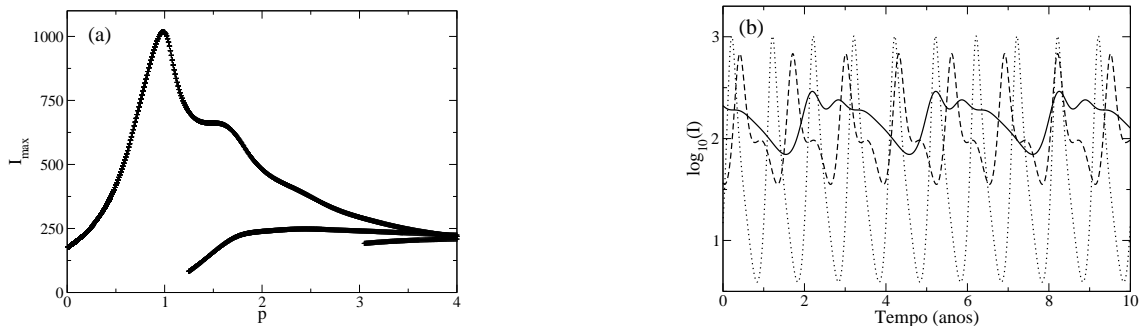


Figura 4: Em (a) tem-se os máximos locais da população de infectados I_{max} versus o período de oscilação da força externa p , em (b) tem-se a evolução temporal para diferentes valores de p , sendo $p = 1,0$ (linha pontilhada), $p = 1,3$ (linha tracejada) e $p = 3,03$ (linha contínua).

Uma ampla variedade de comportamentos pode ser obtida variando-se o conjunto de parâmetros. Portanto, para que os mecanismos de controle possam ser realmente eficientes ao ponto de conter os surtos dessa doença, é necessário conhecer os valores dos parâmetros biológicos de uma região específica, visto que a doença se comporta de formas diferentes em cada região.

1.5.2 Mecanismos de controle

Com o objetivo de estudar possíveis mecanismos de controle, e comparar sua eficácia, introduziu-se um índice de eficiência, J_i definido como

$$J_i = \left(1 - \frac{A_i}{A_0}\right) \times 100 \quad \text{onde} \quad A_i = \int_0^T I(t)dt, \quad \text{com} \quad i = 1, 2, 3, 4,$$

sendo A_i e A_0 as áreas abaixo da curva da população de infectados medidos em $t \in [0, T]$, quando atuam e não atuam sobre o sistema mecanismos de controle, respectivamente. O índice, i se refere as diferentes estratégias de controle. O índice de eficiência J_i mede a redução na porcentagem de indivíduos infectados devido à aplicação de um mecanismo de controle específico durante T anos (Ferreira et al., 2008).

Os mecanismos de controle podem ser aplicados em distintas situações epidemiológicas. Analisou-se duas delas:

1. numa primeira abordagem aplica-se o controle durante o período em que os casos de cólera estão crescendo e para-se o controle no momento em que a doença começa a diminuir (controle periódico);
2. numa segunda abordagem aplica-se o controle durante todo o tempo (controle contínuo).

Inicialmente, a simulação é feita até que a população atinge o estado estacionário. A fim de avaliar se a população está próximo o suficiente do equilíbrio, calcula-se os máximos locais da curva I versus t . A cada dez máximos mede-se o ajuste de regressão linear obtida a partir dos dados de $I(t)$. Se o módulo do coeficiente angular desta reta for menor que 0,0001 considera-se que a população atingiu o equilíbrio (Caswell & Etter, 1999). Então um controle específico é aplicado e a dinâmica da doença com e sem controle é comparado por quinze anos de simulação, i.e., $T = 15$.

A figura 5 mostra a eficácia do controle medido em função de θ_1 . Neste caso, o controle foi aplicado diretamente na taxa de contato entre suscetíveis e bacté-

rias. Pode-se notar que cuidados contínuos com a higiene pessoal, como lavar as mãos, pode diminuir o número de casos de cólera, protegendo 100% da população se considerarmos que esta é a única via de transmissão da doença. Neste caso, a erradicação é alcançada para $\theta_1 = 0,72 \text{ dias}^{-1}$ o qual corresponde a $R_c < 1$ para este conjunto de parâmetros. Porém para o controle periódico, o índice máximo de eficiência é de aproximadamente 25%.

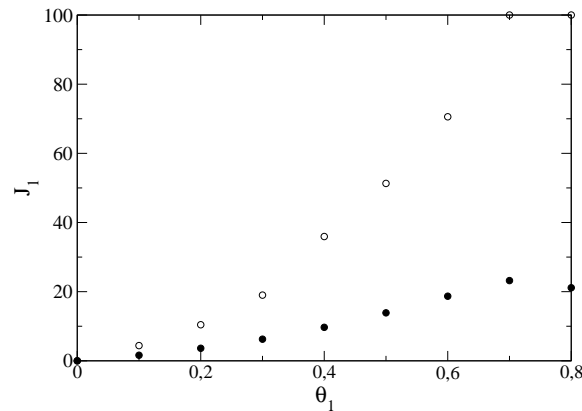


Figura 5: Eficácia do controle contínuo (\circ) e periódico (\bullet), para diferentes valores de θ_1 .

A figura 6 mostra a eficácia do controle em função de θ_2 . Boas condições sanitárias levam a extinção da cólera quando aplicadas continuamente. Porém, durante períodos críticos como guerras, abastecimento de água potável e medidas de saneamento básico podem tornar-se inviáveis, fazendo com que os indivíduos suscetíveis fiquem mais expostos ao vibrião que causa a cólera. Como no caso anterior, o controle periódico não pode erradicar a transmissão de cólera e seu índice máximo de eficiência é de aproximadamente 80%. No caso do controle contínuo tem-se eficiência de 100% para $\theta_2 = 6,2 \text{ dias}^{-1}$, o qual corresponde a $R_c < 1$.

A figura 7 mostra a eficácia do controle medido em função de θ_3 . Uma prática comum dos moradores da Amazônia é adicionar gotas de suco de frutas cítricas na água, porque o ácido das frutas mata a bactéria que causa a cólera. De fato, esta prática pode ajudar na prevenção da cólera. E mais uma vez o controle

periódico não é capaz de proteger 100% da população, atingindo seu máximo índice de eficiência em aproximadamente 50%. No caso do controle contínuo este tipo de mecanismo protege 100% da população quando $\theta_3 = 0,6 \text{ dias}^{-1}$, que corresponde a $R_c < 1$.

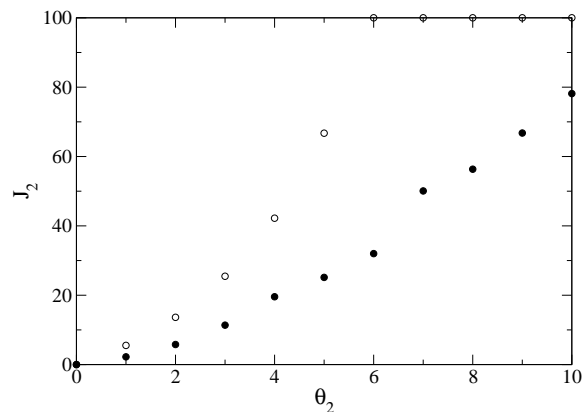


Figura 6: Eficácia do controle contínuo (\circ) e periódico (\bullet), para diferentes valores de θ_2 .

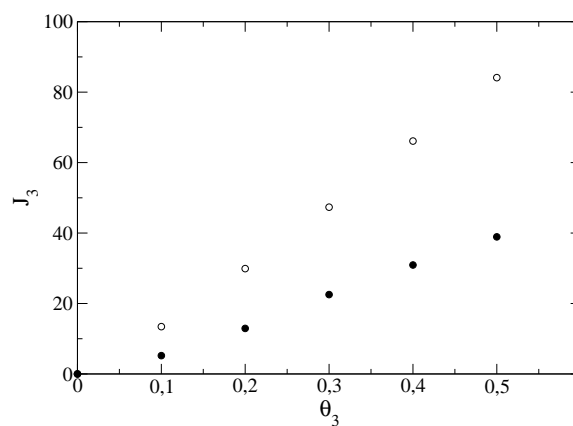


Figura 7: Eficácia do controle contínuo (\circ) e periódico (\bullet), para diferentes valores de θ_3 .

A figura 8 mostra a eficácia do controle medido em função de θ_4 . Programas de imunização em massa são ainda um sonho, porque uma vacina que seja efetiva e de baixo custo ainda não foi desenvolvida. Durante os surtos de cólera

(controle periódico) campanhas de vacinação podem ser uma boa estratégia para o controle da epidemia de cólera. Longini et al. (2007) usaram um modelo espacial estocástico que mostra a eficácia da vacinação na transmissão de cólera. Para isso eles estudaram duas sub-regiões, sendo que a vacina era aplicada em uma parte da população de uma sub-região, e a eficácia indireta da vacinação foi medida comparando as taxas de infecção da população não vacinada das duas sub-regiões. Eles assumiram que a vacina induz imunidade que resulta na redução de probabilidade de infecção. Mostraram que para regiões endêmicas, a vacinação diminui a incidência da doença (Longini et al., 2007) quando a porcentagem da população vacinada atinge 50 – 60% da população total. No modelo proposto, a eficiência de 100% para J_4 , é obtida tanto para o controle contínuo quanto para o periódico. Para o controle contínuo o índice máximo de eficiência é atingido em $\theta_4 = 0,007$ dias⁻¹ que corresponde a $R_c^* < 1$. No caso do controle periódico, tem-se $\theta_4 = 0,038$ e $R \sim 6000$ (densidade de imunes). Portanto, numa população total de 10000 habitantes, este resultado corresponde a uma cobertura de vacinação de 60% da população, em concordância com o modelo de Longini et al. (2007).

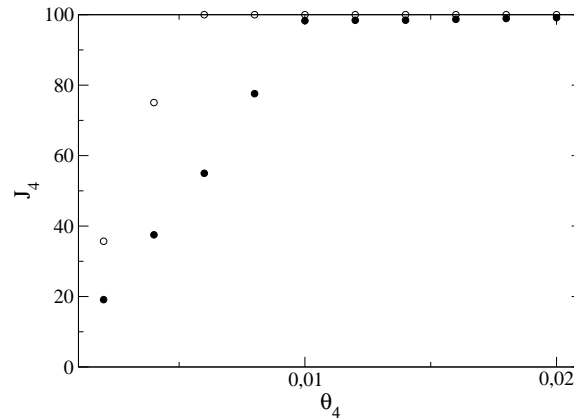


Figura 8: Eficácia do controle contínuo (\circ) e periódico (\bullet), para diferentes valores de θ_4 .

1.5.3 Imunidade

Diversos estudos tem sido feitos a fim de explicar a dinâmica de cólera, mas até agora alguns enigmas permanecem sem solução como o papel da imunidade nesta dinâmica. King et al. (2008) adaptaram um modelo SIRS para dados da província de Bengal no período 1891-1940 e mostraram que a imunidade deve diminuir com o tempo e que infecções leves ou assintomáticas resultam num curto período de imunidade. Mudanças sistemáticas neste modelo básico, poderiam explicar melhor os dados, mas as conclusões sobre o baixo valor de R_0 associado a cólera, rápida perda de imunidade e alta prevalência infecções assintomáticas permanecem inalteradas.

Estudos anteriores utilizaram um valor de R_0 e r_1 grande, já que a cólera é uma doença de transmissão indireta (Hartley et al., 2006), porém estudos mais recentes, baseado em séries temporais de casos de cólera, contradizem esse fato e mostram que o valor de R_0 e r_1 são pequenos. Dados de Bengal apontam para $r_1^{-1} = 9,9 \pm 4,7$ semanas (no caso de infecções severas $r_1^{-1} = 1,5 \pm 0,7$ anos) e $R_0 \sim 1,5 \pm 0,2$ (King et al., 2008). Assim, nos resultados apresentados neste trabalho, o conjunto de parâmetros foi escolhido de maneira a produzir valores de R_0 pequenos.

A fim de explorar o papel da imunidade na dinâmica de cólera, figura 9(a) mostra o efeito da variação de r_1 na periodicidade e severidade da cólera. Observe que o número de infectados sempre aumenta a medida que r_1 aumenta. Como r_1^{-1} é o período de tempo em que o indivíduo permanece imune, espera-se que o rápido retorno de indivíduo imunes ao compartimento de suscetíveis, aumente o número de indivíduos infectados na população, como pode ser observado na figura 9(b). Os resultados numéricos obtidos para p_s versus r_1 confirmam os resultados analíticos dados por $T \propto \sqrt{\frac{1}{r_1}}$ (Dushoff et al., 2004). E por fim para pequenos valores de r_1 a ressonância ocorre para altos valores de p_s já que os indivíduos suscetíveis demoram muito tempo para se recuperarem.

A figura 10(a) mostra a variação de I_{max} com r_1 . Existem algumas regiões na figura, representadas por (+), que não são máximos locais entretanto a

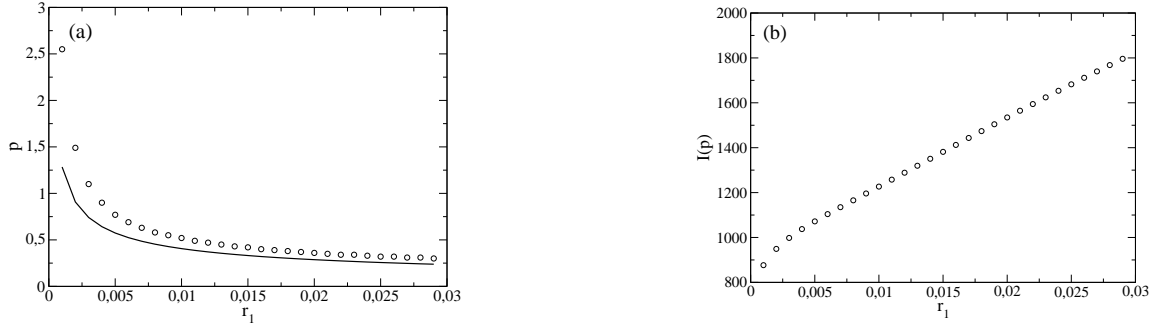


Figura 9: Em (a) tem-se a variação de p em relação a r_1 obtidos via simulação (\circ), e resultados analíticos (linha contínua) dados por $T \sim 2\Pi\sqrt{\frac{1}{rr_1}/(R_0 - 1)}$. Em (b) tem-se $I(p)$ versus r_1 .

curva dos infectados apresenta um comportamento bimodal. Com a finalidade de definir a posição e o número de indivíduos destas regiões analisou-se a derivada da curva de infectados no tempo. Pode ser observado que para $0,0043 \leq r_1 \leq 0,03$ a evolução da curva de infectados apresenta um comportamento bimodal e para $r_1 < 0,0043$ a curva de infectados apresenta comportamento unimodal, sendo que algumas soluções dependem das condições iniciais. Figura 10(b) mostra a curva de infectados para diferentes valores de r_1 . Observa-se que ao se variar os valores de r_1 , o comportamento da doença também se modifica, tanto em relação ao número de infectados, quanto em relação a sua periodicidade. Para $r_1 = 0,003$ dias⁻¹ tem-se uma curva unimodal e para $r_1 = 0,01$ dias⁻¹ tem-se uma curva bimodal, o que fortalece a concepção de que o período de imunidade tem um papel importante na dinâmica da doença, e que pode ajudar na explicação dos diferentes padrões apresentados pela cólera.

Existe ainda, uma região do espaço de parâmetros, $r_1 < 0,002$ dias⁻¹, em que o resultado da dinâmica do sistema depende das condições iniciais como mostra o retrato de fase apresentado na figura 11(a). Porém, em geral, isso não acontece, como mostra a figura 11(b).

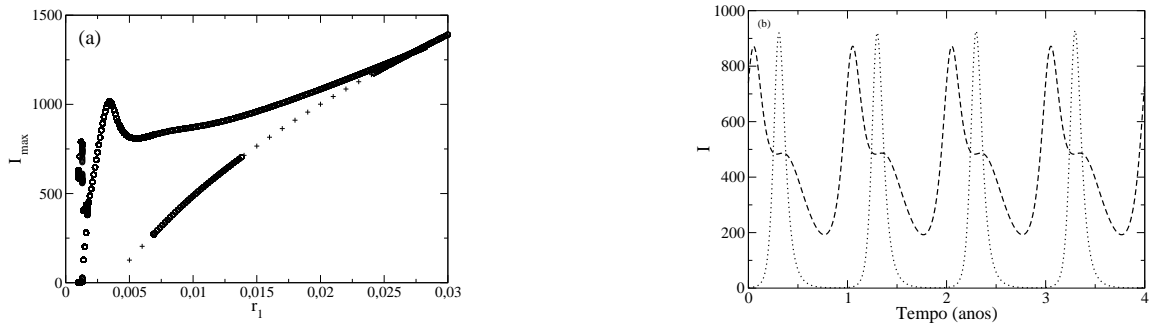


Figura 10: Em (a) I_{max} versus r_1 para $p = 1$. Em (b) tem-se a evolução temporal dos indivíduos infectados para $r_1 = 0,003 \text{ dias}^{-1}$ (linha pontilhada) e $r_1 = 0,01 \text{ dias}^{-1}$ (linha tracejada).

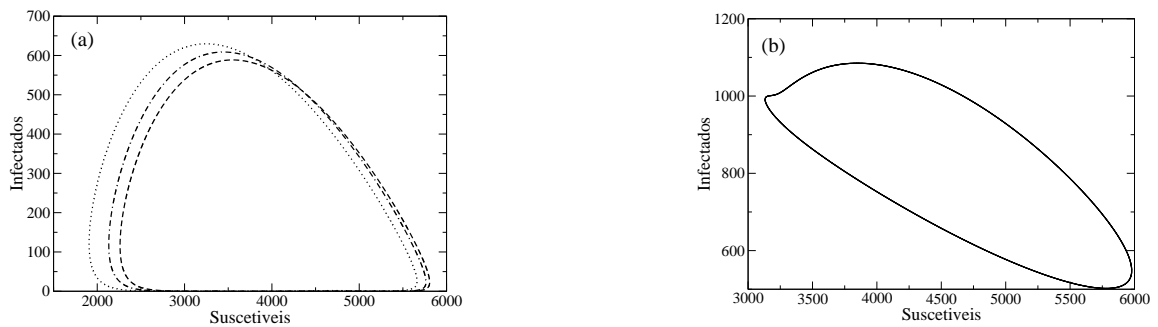


Figura 11: Em (a) o retrato de fase para três condições iniciais diferentes em que $r_1 = 0,001 \text{ dias}^{-1}$. Em (b) o retrato de fase para três condições iniciais diferentes com $r_1 = 0,02 \text{ dias}^{-1}$.

1.6 Conclusão

O modelo proposto neste estudo é uma extensão do modelo proposto por Codeço (2001) e foi capaz de reproduzir os padrões temporais da doença, mostrando que estes são um resultado da combinação de fatores extrínsecos, intrínsecos e dos parâmetros que caracterizam a doença. Foi possível notar que os fatores intrínsecos e extrínsecos se correlacionam produzindo diferentes padrões dessa doença.

Para o modelo autônomo, o limiar dado por R_c^* , depende dos parâmetros biológicos do patógeno e hospedeiro, do tamanho da população, e separa o

equilíbrio livre da doença e o equilíbrio endêmico. A aplicação dos mecanismos de controle, tais como vacinação, saneamento e tratamento de água, quando aplicados continuamente podem diminuir $R_c^* < 1$ prevenindo a transmissão de cólera. Se a vacinação em massa fosse possível a aplicação periódica deste tipo de controle poderia erradicar ou diminuir os surtos de cólera. Neste caso, a porcentagem da população a ser vacinada depende da imunidade da mesma ao vibrião da cólera.

Mostrou-se que dependendo do conjunto de parâmetros que caracterizam a dinâmica da cólera em uma região, efeitos de ressonância podem acontecer e que a perda de imunidade pode explicar o padrão unimodal ou bimodal observado em regiões endêmicas.

No modelo proposto por Codeço (2001), estudou-se os padrões temporais apresentados pela doença em três situações hipotéticas: livre da doença, epidêmica e endêmica, distinguindo e definindo as situações endêmicas e epidêmicas. Discutiu-se também, qualitativamente, a contribuição de efeitos sazonais para a dinâmica da doença. No modelo proposto por nós, foram estudados os padrões temporais da doença, mais focado no equilíbrio endêmico, com o objetivo de medir a contribuição dos fatores intrínsecos (período de imunidade) e extrínsecos (sazonalidade) à dinâmica da cólera. Neste caso, a sazonalidade da doença foi analisada de um ponto de vista mais rigoroso associando-a a efeitos de ressonância. Além disso, possíveis mecanismos de controle e o papel da imunidade na dinâmica da doença foram discutidos pela primeira vez, no contexto da cólera, de um ponto de vista de modelagem matemática.

Como perspectiva de um trabalho futuro, seria interessante incluir ao modelo um compartimento referente aos indivíduos assintomáticos, os quais apresentam um papel importante na dinâmica da doença.

2 DOENÇA DO CARANGUEJO LETÁRGICO

2.1 Introdução

O caranguejo-uçá, *Ucides cordatus*, localiza-se desde a Flórida (EUA) até Santa Catarina (Brasil), como pode ser visto na figura 12. Ele é uma das principais fontes de renda das comunidades que vivem próximas aos manguezais, as quais dependem de sua comercialização, como fonte adicional de renda, ou até mesmo como única fonte de renda. O caranguejo-uçá é responsável pela decomposição da matéria orgânica, degradando a matéria úmida e incorporando-a ao sedimento. Por esse motivo ele é considerado um dos seres vivos mais importantes do mangue. É também um importante biomonitor natural de áreas críticas, uma vez que demonstra sensibilidade a diversos poluentes (Castilho, 2006).

Desde de 1997, observam-se eventos de mortandade do *Ucides cordatus* registrando-se uma diminuição de até 85% na taxa de captura do mesmo. Além do impacto ambiental, existe ainda o prejuízo econômico, pois essa espécie de caranguejo tem um importante papel na economia de alguns estados, sendo que nas regiões Norte e Nordeste, já existem relatos de bares e restaurantes que estão importando o alimento (caranguejo) de manguezais que ainda não foram atingidos pela doença (Castilho, 2006). No Espírito Santo cerca de cinco mil pessoas dependem do comércio gerado pelo caranguejo, como catadores, garçons, comerciantes entre outros, e a exploração do mesmo gera em torno de R\$ 40 milhões por ano de receita para este grupo. Na figura 13, tem-se os estados mais atingidos pela doença. No anexo encontra-se a tabela contendo os estuários atingidos no período de 1997-2008.

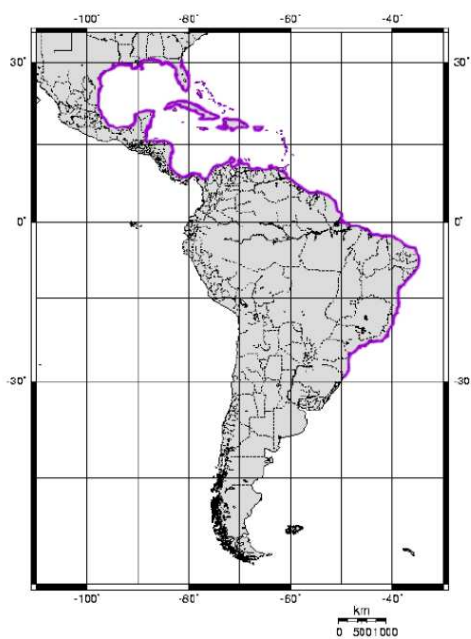


Figura 12: Distribuição geográfica do caranguejo-uçá (linha vermelha). Fonte: Ribeiro (2008).

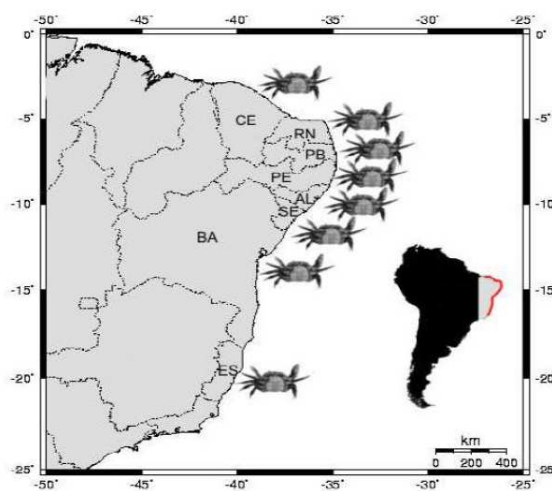


Figura 13: Estados mais atingidos pela doença. Fonte: Ribeiro (2008)

Os caranguejos que se encontravam em regiões de mortandade, apresentavam sintomas semelhantes, a saber, letárgicos, sem controle das pernas e quelas, por isso deu-se a enfermidade, o nome de Doença do Caranguejo Letárgico (DCL). Várias hipóteses foram elaboradas com relação ao agente causador da doença, como por exemplo, vírus, bactérias, fungos ou protistas. Outros afirmavam que ela não era infecciosa e sim causada por atividades humanas realizadas na região costeira do Brasil, as quais geravam resíduos provenientes da fabricação do açúcar, do petróleo ou de produtos químicos utilizados no cultivo de camarões (GIA, 2006).

Para verificar se um organismo é o agente causador de uma doença, deve-se fazer testes nos quais sejam averiguados os seguintes critérios (postulados de Koch):

- o microrganismo deve ser encontrado em todos os animais que sofrem a doença;
- esse microrganismo deve ser retirado do animal infectado e isolado em laboratório;
- este microrganismo que foi isolado, deve provocar os mesmos sintomas quando for inserido em um animal saudável;
- numa última etapa, o microrganismo deve ser re-isolado do animal infectado de forma experimental (GIA, 2006; Ribeiro, 2008).

Vários experimentos foram realizados a fim de se constatar o que estava causando a doença nos caranguejos. E finalmente chegaram a conclusão que o agente causador da DCL é um fungo patogênico *Exophiala cf psychrofila* (Boeger et al., 2005). Nas análises realizadas em laboratório, foram injetados fungos em animais saudáveis e estes apresentaram sinais clínicos semelhantes aos que tinham DCL (GIA, 2006). Desde então vários estudos têm sido realizados, a fim de se descobrir como se dá a epidemia, como acontece a transmissão da doença e como se pode diminuir os efeitos causados pela mesma nos estuários.

Esta doença é específica do *Ucides cordatus*, e é a primeira doença causada por fungos em crustáceos (Boeger & Pie, 2006). Acredita-se que alguma espécie

do fungo tenha se desenvolvido para uma feroz variedade, que parasita o caranguejo. O fungo causador da doença é dificilmente encontrado no período em que a doença não ocorre, e é provável que ele permaneça em caranguejos que não desenvolveram a doença (caranguejos resistentes), já que não são encontradas evidências do fungo no solo ou em plantas (Boeger & Pie, 2006).

Aparentemente os caranguejos se infectam através do contato direto com o fungo. Caranguejos que desenvolvem a doença morrem em cerca de 9 à 35 dias após o contato com o fungo. Como o sistema imunológico do caranguejo não possui memória imunológica, caranguejos resistentes voltam a ser suscetíveis.

O ciclo da doença começa com uma epidemia caracterizada por uma alta taxa de mortalidade, seguida por ondas com diminuição dessa taxa até que a doença desaparece. As mortandades geralmente ocorrem no verão, sugerindo que fatores sazonais, como a andata, promovam o aumento da doença e sua transmissão.

2.2 Objetivo

O objetivo desse trabalho é modelar a DCL, a fim de verificar o efeito causado pela migração de caranguejos jovens e fungos entre estuários, a existência de caranguejos resistentes e a influência da coleta de caranguejos na dinâmica da doença.

2.3 Modelo Matemático

Muitos dos modelos estudados são para populações fechadas, e para muitos casos retratam bem a realidade, porém em algumas situações a migração é um item fundamental na dinâmica de uma população, daí então é necessária a aplicação, de por exemplo, o conceito de metapopulação.

O termo metapopulação apareceu pela primeira vez na literatura em 1969, e foi dado por Richard Levins. Define-se metapopulação como um conjunto de populações discretas contendo uma dinâmica local, e ligadas através da migração

(Hanski & Gilpin, 1991). Através de modelos de metapopulação, pode-se estudar a permanência de uma população em um hábitat, medir probabilidades de extinção local e global de uma população, fenômenos de dispersão, competição, etc. É uma das maneiras mais simples de se construir modelos espaciais.

O modelo matemático apresentado a seguir é uma modificação do modelo proposto em Ferreira et al. (2009), onde incluiu-se na dinâmica da doença, o compartimento de caranguejos jovens e a migração de caranguejos jovens e fungos, utilizando para isso a abordagem de metapopulação. Assim,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dJ_i}{dt} = \sum_n k_1(J_n - J_i) + \phi S_i - (\theta + \mu_j)J_i, \\ \frac{dS_i}{dt} = \theta J_i - \beta \frac{F_i S_i}{K + S_i} - (\mu + \mu_{c_i})S_i + \gamma_i I_i - c_s S_i^2, \\ \frac{dI_i}{dt} = \beta \frac{F_i S_i}{K + S_i} - m I_i, \\ \frac{dF_i}{dt} = \sum_n k_2(F_n - F_i) + \sigma \alpha I_i - \mu_F F_i, \end{array} \right. \quad (2)$$

em que $m = \alpha + \gamma_i + \mu + \mu_{c_i}$, sendo que os índices i, n referem-se ao número do estuário (analisou-se a dinâmica da doença entre 2 estuários) e $i \neq n$. Na figura 14, observa-se a representação gráfica da migração de caranguejos jovens e fungos entre dois estuários e na figura 15 tem-se o diagrama do modelo compartimental para a transmissão da DCL.

A população de caranguejos jovens no estuário i , J_i , cresce (ou decresce) devido a migração de caranguejos entre os estuários a uma taxa k_1 , cresce em razão da natalidade a uma taxa ϕ , e decresce a uma taxa θ que corresponde aos caranguejos jovens que se tornam adultos, e através da taxa de mortalidade μ_j . A população de caranguejos suscetíveis no estuário i , S_i , cresce devido a passagem dos caranguejos jovens para a fase adulta, e a existência de caranguejos resistentes os quais entraram em contato com o fungo mas não desenvolveram a doença, represen-

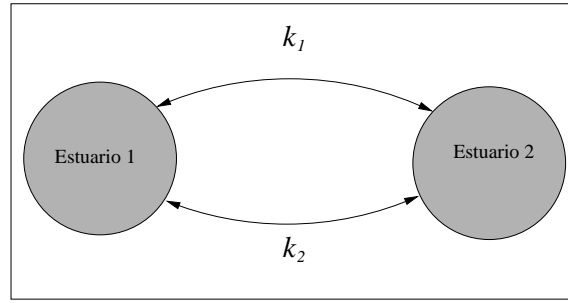


Figura 14: Migração entre dois estuários, em que k_1 representa a migração de caranguejos jovens e k_2 representa a migração de fungos.

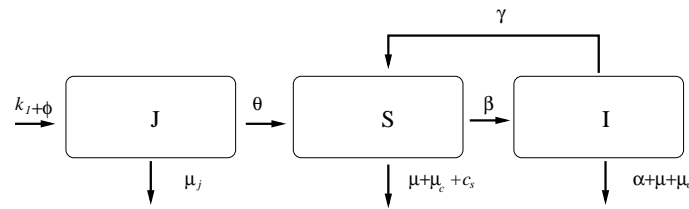


Figura 15: Diagrama do modelo compartimental para a transmissão para a DCL em cada estuário.

tada por γ_i . Decresce a uma taxa de contato entre caranguejo e fungo dada por β , a qual depende da concentração de caranguejos no ambiente dada pelo parâmetro K sendo, portanto, modelada pela equação de Michaelis-Menten. Diminui também a uma taxa de mortalidade $\mu + \mu_{c_i}$, onde a primeira representa a mortalidade natural e a segunda a coleta e, finalmente, pelo termo de competição c_s entre caranguejos adultos. A população de caranguejos infectados no estuário i , I_i , cresce em função dos caranguejos que se tornam infectados, e decresce pelas taxas de mortalidade devido à doença α , caranguejos resistentes, caranguejos coletados e mortalidade natural. Finalmente, a população de fungos no estuário i , F_i , cresce (ou decresce) em função da migração de fungos a uma taxa k_2 , cresce em razão da reprodução do fungo no organismo de caranguejos infectados a uma taxa σ , e decresce a uma taxa μ_F devido à mortalidade natural.

Na tabela 2 tem-se a descrição de cada um dos parâmetros e o valor que os mesmos podem assumir. Supõe-se que os parâmetros γ e μ_c podem assumir diferentes valores em cada um dos diferentes estuários e que os demais parâmetros são iguais. Ao incluir o compartimento de caranguejos jovens, os quais não ficam doentes, assumiu-se que a probabilidade de encontro entre caranguejos suscetíveis e fungo é modelada pela equação de Michaelis-Menten, caso contrário não teria-se a periodicidade da doença (essa busca foi feita por simulação variando-se o conjunto de parâmetros exaustivamente). Em concordância com o modelo proposto em (Ferreira et al., 2009), o sistema (2) apresenta quatro cenários possíveis, equilíbrio trivial, equilíbrio livre da doença, equilíbrio endêmico e ciclo limite que surge a partir da bifurcação de Hopf.

2.4 Resultados e Discussão

Os resultados apresentados foram obtidos por meio de simulações utilizando o método Runge-Kutta de ordem 4 e linguagem de programação C. Em cada simulação, as condições iniciais foram fixadas em: 300 Jovens, 250 Suscetíveis, 0 Infectados, e 10 Fungos para o estuário 1 e 300 Jovens, 250 Suscetíveis, 0 Infectados, e 0 Fungos para o estuário 2. Os valores de alguns parâmetros foram mantidos constantes durante as simulações, são eles: $\beta = 0,274$ dias⁻¹, $\phi = 0,34$ dias⁻¹, $\theta = 0,0014$ dias⁻¹, $\mu_j = 0,015$ dias⁻¹, $c_s = 0,000001$ (nº de indivíduos por m²)⁻¹ dias⁻¹, $\mu = 0,00028$ dias⁻¹, $K = 1$ nº de caranguejos por m², $\sigma = 2,3$, $\alpha = 0,055$ dias⁻¹ e $\mu_F = 0,5$ dias⁻¹.

Foram feitas as seguintes abordagens: inclusão da migração de caranguejos jovens, inclusão da migração de fungos, retirada de caranguejos dos estuários e existência de caranguejos resistentes.

2.4.1 Migração do caranguejo jovem

As larvas do *Ucides cordatus*, são depositadas no mar pelas fêmeas do caranguejo e seu desenvolvimento compreende de 5 à 6 estágios larvais da fase

Tabela 2: Parâmetros usados no modelo e sua descrição biológica

| Parâmetro | Interpretação biológica (unidade) | |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| ϕ | natalidade dos caranguejos (dias ⁻¹) | 0,25-0,34* |
| k_1 | migração do caranguejo jovem ((nº de caranguejos por m ²)dias ⁻¹) | — |
| θ | taxa pela qual o caranguejo jovem se torna adulto (dias ⁻¹) | 0,0011-0,0014* |
| μ_j | mortalidade do caranguejo jovem (dias ⁻¹) | — |
| c_s | competição entre caranguejos (((nº de caranguejos por m ²) ⁻¹ dias ⁻¹) | — |
| K | concentração de caranguejos no ambiente (nº de caranguejos por m ²) | — |
| μ_c | caranguejos coletados (dias ⁻¹) | — |
| μ | mortalidade do caranguejo adulto (dias ⁻¹) | 0,00028-0,0004* |
| β | taxa de contato entre caranguejo e fungo (dias ⁻¹) | — |
| α | mortalidade do caranguejo infectado (dias ⁻¹) | 0,055-0,083* |
| k_2 | migração do fungo ((nº de caranguejos por m ²)dias ⁻¹) | — |
| γ | caranguejos resistentes (dias ⁻¹) | — |
| σ | quantidade de fungos produzidos por caranguejo infectado | — |
| μ_F | mortalidade do fungo (dias ⁻¹) | — |

* dados não publicados, — parâmetros não conhecidos.

zoea. Em sua fase final chamada de megalopa, fase que precede a primeira fase juvenil, as larvas (caranguejos jovens) retornam ao mangue para cavarem sua toca e se protegerem de possíveis predadores enquanto passam para a próxima fase de vida. Esse retorno se dá em cerca de 3 à 5 semanas depois da liberação das larvas pelas fêmeas (Simith & Diele, 2008; GIA, 2006).

A migração do caranguejo jovem foi incorporada ao modelo, acontecendo durante os primeiros 30 dias de cada ano, em ambos sentidos, e é proporcional a quantidade de caranguejos jovens, sendo a constante de proporcionalidade $k_1 = 0,01$ n° de indivíduos por $m^2\text{dias}^{-1}$. Considera-se que o compartimento dos caranguejos jovens engloba as larvas do caranguejo e os caranguejos juvenis.

2.4.2 Migração do fungo

O fungo causador dessa doença é uma levedura negra que se reproduz rapidamente no organismo do caranguejo doente atacando principalmente os tecidos do coração, glândulo nervoso, brânquias e hepatopâncreas. Ataca também outras partes do corpo do caranguejo como tecidos do intestino, músculos e gônadas, porém sua ação nessas regiões é de menor intensidade (GIA, 2006).

Ao se cultivar o fungo em diferentes níveis de salinidade, constatou-se que ele continuava se reproduzindo, mesmo a uma alta taxa de salinidade, por um extenso período de tempo, reforçando a ideia de que a dispersão do fungo ocorra pelo mar (Ribeiro, 2008). A migração do fungo foi incorporada ao modelo, acontecendo duas vezes por mês, em ambos sentidos, a fim de imitar a maneira com a qual a doença vem se dispersando, sentido norte-sul e sul-norte (Boeger & Pie, 2006). Para isto foi suposto que o fungo migra junto com as marés altas, que acontecem quinzenalmente nas luas nova e cheia (Silveira, 2003).

Se não há migração do fungo tem-se que a doença ocorre em apenas um dos estuários (estuário 1 - condição inicial dada). A partir do momento em que se inclui a migração de fungos, os dois estuários apresentam a doença, como pode ser observado na figura 16, onde tem-se respectivamente nas linhas contínua e tracejada as populações de suscetíveis e infectados do estuário 1, e em (○) e (□) populações de suscetíveis e infectados do estuário 2. A migração de fungos é proporcional a quantidade de fungos nos dois estuários, sendo a constante de proporcionalidade dada por $k_2 = 0,05$ n° de indivíduos por $m^2\text{dias}^{-1}$.

Um efeito interessante que pode ser observado é que a inclusão da

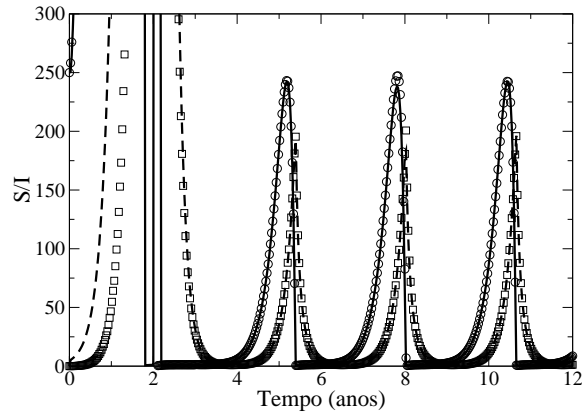


Figura 16: Dinâmica da doença nos dois estuários dado $k_2 = 0,05 \text{ n}^\circ$ de indivíduos por $\text{m}^2\text{dias}^{-1}$. Nas linhas contínua e tracejada as populações de suscetíveis e infectados do estuário 1, os símbolos (\circ) e (\square) correspondem, respectivamente, as populações de suscetíveis e infectados do estuário 2.

migração do fungo leva a sincronização da doença nos dois estuários, onde após um período de transição as populações começam a oscilar com mesma intensidade, e com mesmo padrão temporal. É interessante ressaltar que para o conjunto de parâmetros utilizado, mesmo para altos valores de k_2 a sincronização das populações permanece.

2.4.3 Caranguejos Coletados

As populações que vivem próximas aos mangues geralmente têm como fonte de renda a exploração dos manguezais onde uma das principais atividades é a coleta de caranguejos. A coleta pode ser feita em um determinado período do ano ou no ano inteiro (Jankowsky et al., 2006).

Foram abordadas, via simulação, essas duas estratégias de coleta de caranguejos, em um primeiro momento coletou-se a mesma quantidade de caranguejos nos dois estuários, e no segundo momento coletou-se caranguejos em apenas um dos estuários. Para a coleta periódica, a retirada de caranguejos foi feita durante 9 meses de cada ano, iniciando a coleta no segundo mês do ano (após o término da migração do caranguejo jovem) e terminando no décimo mês do ano, foi suposto que

neste caso que estes "caranguejeros" respeitam o período de defeso, época do ano em que é proibida a caça do caranguejo devido ao seu período de reprodução, esse período não tem uma duração específica e muda conforme a região.

Na figura 17(a), tem-se na linha contínua os caranguejos infectados do estuário 1 e em (o) os caranguejos infectados do estuário 2, neste caso foi feita a coleta periódica do caranguejo, com mesma taxa de retirada nos dois estuários. Nota-se que os estuários estão sincronizados, e para $0,02 \leq \mu_c < 0,047$ tem-se o equilíbrio livre da doença. Na figura 17(b), foi calculada a razão entre as áreas da curva de infectados versus tempo e suscetíveis versus tempo em função de μ_c . Observa-se que, para $\mu_c < 0,02$ tem-se equilíbrio endêmico e a medida que μ_c aumenta, a razão entre a curva de infectados versus tempo e suscetível versus tempo diminui. Considera-se a existência de apenas dois estuários e coleta nos dois estuários, tem-se que para $\mu_c \geq 0,047$ a população de caranguejos se extingue nos 2 estuários.

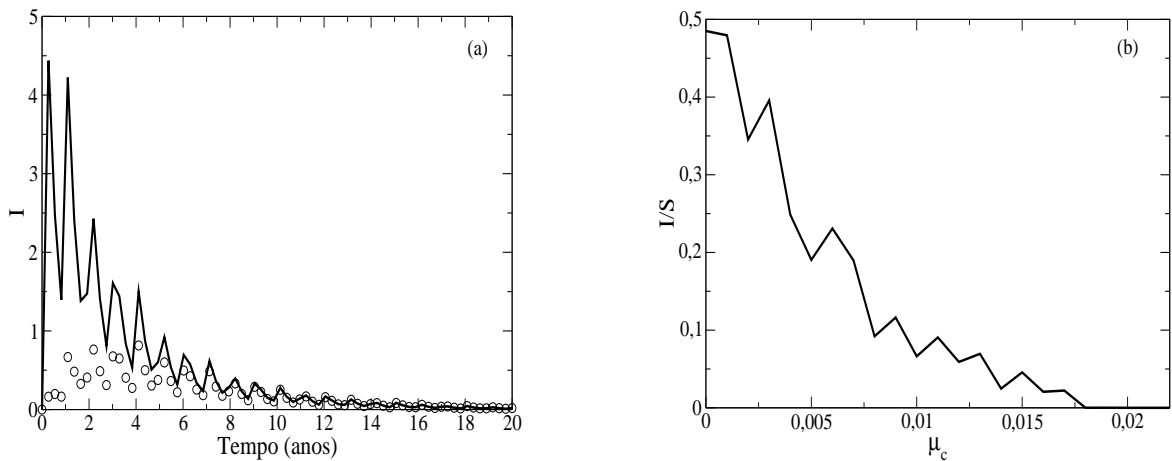


Figura 17: Em (a), coleta periódica com $\mu_{c_1} = \mu_{c_2} = 0,02 \text{ dias}^{-1}$. Na linha contínua temos os caranguejos infectados do estuário 1 e o símbolo (o) representa os caranguejos infectados do estuário 2. Em (b), razão entre as áreas de infectados e suscetíveis versus μ_c .

Na figura 18 tem-se a dinâmica da doença quando a coleta periódica é feita em apenas um estuário (estuário 2), onde na linha contínua tem-se o estuário

1 em que não são coletados caranguejos na linha tracejada o estuário 2 em que são coletados caranguejos. Não é surpresa que exista uma quantidade menor de caranguejos infectados no estuário 2, entretanto essa coleta também provoca um efeito no estuário 1, pois o decrescimento da população de caranguejos infectados do estuário 2 faz com que sua população de fungos decresça e assim uma quantidade menor de fungos migra do estuário 2 para o estuário 1, e então a população de fungos do estuário 1 também diminui e portanto sua população de caranguejos infectados decresce. É possível verificar este fato comparando as razões entre infectados e suscetíveis, quando não havia coleta de caranguejos a razão de infectados em relação aos suscetíveis (a razão das áreas da curva de infectado versus tempo e suscetível versus tempo) era de 0,49, e após a coleta passou a ser de 0,25. Neste caso o equilíbrio livre da doença não é obtido mesmo para altos valores de μ_{c_2} e nem o equilíbrio trivial.

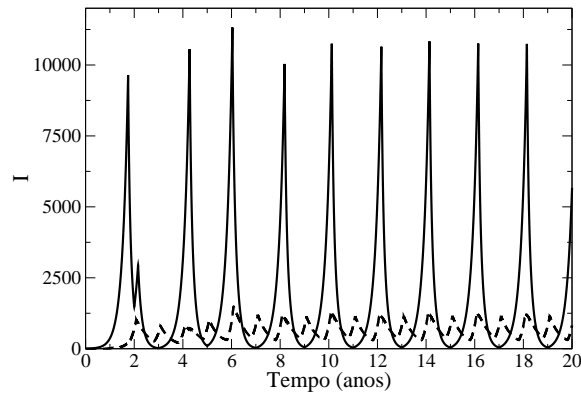


Figura 18: Coleta periódica com $\mu_{c_1} = 0 \text{ dias}^{-1}$ no estuário 1 (linha contínua) e $\mu_{c_2} = 0,02 \text{ dias}^{-1}$ no estuário 2 (linha tracejada).

Na tabela 3, tem-se as médias, desvios padrões e os coeficientes de variação em relação aos picos de infecção medidos para $t \in [30, 50]$ anos. Percebe-se a expressiva diferença entre os picos de infecção dos dois estuários, tanto em relação à média quanto ao seu desvio padrão. O número médio de infectados do estuário 1 é aproximadamente 9 vezes maior que o estuário 2 (a razão das áreas da

curva de infectado versus tempo e suscetível versus tempo para o estuário 1 e 2 são respectivamente, 0,25 e 0,09), o coeficiente de variação do estuário 1 é menor do que 1 %, o coeficiente de variação do estuário 2 é de 4,59%. Ao se analisar o gráfico da evolução temporal da população de infectados no tempo, percebeu-se que no caso do estuário 2 tem-se picos anuais de diferentes intensidades, porém ao verificar os valores assumidos por cada pico notou-se que eles se repetem a cada 6 anos, o que explica o coeficiente de variação maior.

Tabela 3: Picos de infecção em relação a figura 18

| | nºde picos | média | desvio padrão | coeficiente de variação(%) |
|-------------|------------|-------|---------------|----------------------------|
| μ_{c_1} | 0 | 10 | 10752,58 | 25,04 |
| μ_{c_2} | 0,02 | 20 | 1212,46 | 55,62 |

Na tabela 4, tem-se as médias, desvios padrões e os coeficientes de variação em relação as distâncias entre os picos de infecção medidos para $t \in [30, 50]$. Pode-se notar que a coleta periódica afeta a periodicidade da doença, pois para o conjunto de parâmetros fixados, sem a coleta periódica a distância média entre os picos era de aproximadamente 2,7 anos, e com a coleta periódica ela passou a ser de 2 anos para o estuário 1 e de 1 ano para o estuário 2, e o coeficiente de variação está abaixo de 1% nos dois estuários.

Tabela 4: Distâncias entre os picos em relação a figura 18.

| | média | desvio padrão | coeficiente de variação(%) |
|-------------|-------|---------------|----------------------------|
| μ_{c_1} | 0 | 2,000 | 0,007 |
| μ_{c_2} | 0,02 | 1,000 | 0,003 |

Na figura 19(a), tem-se na linha contínua os caranguejos infectados do estuário 1 e em (o) os caranguejos infectados do estuário 2, neste caso foi feita a coleta contínua do caranguejo, com mesma taxa de retirada nos dois estuários. Para $0,015 \leq \mu_c < 0,031$ tem-se o equilíbrio livre da doença. Na figura 19(b), foi

calculada a razão entre as áreas da curva de infectados versus tempo e suscetíveis versus tempo em função de μ_c . A medida que μ_c aumenta, a razão entre a curva de infectados versus tempo e suscetível versus tempo diminui. Considera-se a existência de apenas dois estuários e coleta nos dois estuários, tem-se que para $\mu_c \geq 0,031$ a população de caranguejos se extingue nos 2 estuários.

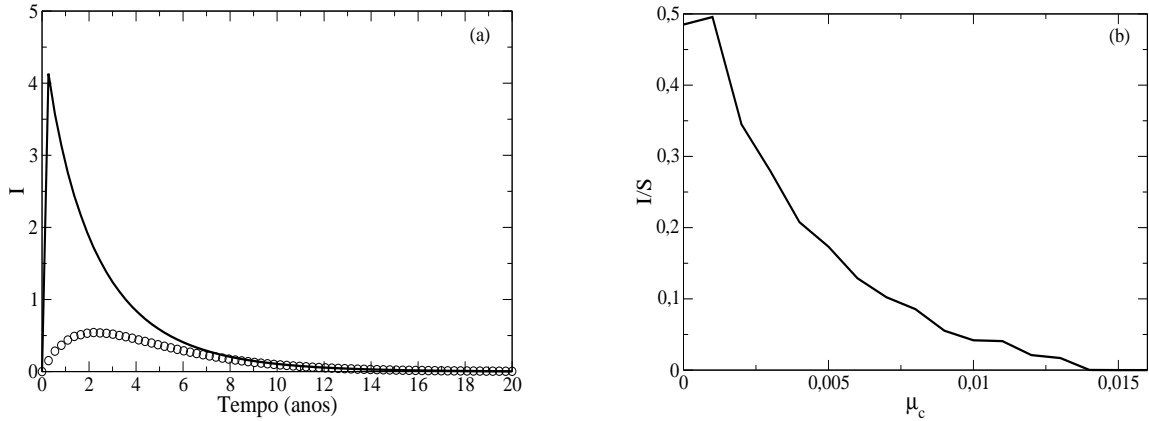


Figura 19: Em (a), coleta contínua com $\mu_{c1} = \mu_{c2} = 0,015 \text{ dias}^{-1}$. Linha contínua representa os caranguejos infectados do estuário 1 e o símbolo (o) os caranguejos infectados do estuário 2. Em (b), razão entre as áreas de infectados e suscetíveis versus μ_c .

Na figura 20 tem-se a dinâmica da doença quando a coleta contínua é feita em apenas um estuário, onde na linha contínua tem-se o estuário 1 em que não são coletados caranguejos e na linha tracejada o estuário 2 em que são coletados caranguejos. Como no caso da coleta periódica a população de caranguejos infectados do estuário 2 é menor do que a população de caranguejos infectados do estuário 1, e existe uma diminuição na população de infectados do estuário 1 devido ao mesmo motivo do caso da coleta periódica. Comparando as razões entre suscetíveis e infectados, tem-se que quando não havia coleta de caranguejos a razão de infectados em relação aos suscetíveis era de 0,49, e após a coleta passou a ser de 0,24. Mesmo para altos valores de μ_{c2} tem-se o equilíbrio endêmico.

Na tabela 5, tem-se as médias, desvios padrões e os coeficientes de

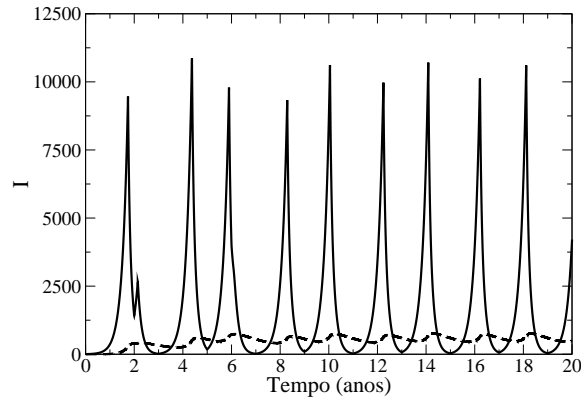


Figura 20: Coleta contínua com $\mu_{c_1} = 0 \text{ dias}^{-1}$ no estuário 1 (linha contínua) e $\mu_{c_2} = 0,02 \text{ dias}^{-1}$ no estuário 2 (linha tracejada).

variação em relação aos picos de infecção medidos para $t \in [30, 50]$. Neste caso o número médio de infectados do estuário 1 é aproximadamente 14 vezes maior que o número médio de infectados do estuário 2, e o coeficiente de ambos estuários é menor do que 1% indicando um baixo desvio padrão.

Tabela 5: Picos de infecção em relação a figura 20

| | | nº de picos | média | desvio padrão | coeficiente de variação(%) |
|-------------|-------|-------------|---------|---------------|----------------------------|
| μ_{c_1} | 0 | 10 | 10408,5 | 71,8 | 0,7 |
| μ_{c_2} | 0,015 | 10 | 747,1 | 5,4 | 0,7 |

Na tabela 6, tem-se as médias, desvios padrões e os coeficientes de variação em relação as distâncias entre os picos de infecção medidos para $t \in [30, 50]$. Neste caso a média entre as distâncias temporais não apresentam diferença entre si, e seus coeficientes de variação são menores do que 2%.

Tabela 6: Distâncias entre os picos em relação a figura 20

| | | média | desvio padrão | coeficiente de variação(%) |
|-------------|-------|-------|---------------|----------------------------|
| μ_{c_1} | 0 | 2,00 | 0,03 | 1,61 |
| μ_{c_2} | 0,015 | 2,00 | 0,03 | 1,70 |

No modelo proposto em Ferreira et al. (2009) para $\mu_c \geq 0,4$ obtém-se o equilíbrio trivial e para $\mu_c < 0,4$ a maioria das soluções são periódicas. No presente estudo para a coleta periódica foi obtido que se $\mu_c < 0,02$ tem-se soluções periódicas, para $0,02 \leq \mu_c < 0,047$ é obtido o equilíbrio livre da doença e se $\mu_c \geq 0,047$ é obtido o equilíbrio trivial. No caso da coleta contínua, observa-se que para $\mu_c < 0,015$ tem-se soluções periódicas, para $0,015 \leq \mu_c < 0,031$ tem-se o equilíbrio livre da doença, e se $\mu_c \geq 0,031$ tem-se o equilíbrio trivial.

2.4.4 Caranguejos Resistentes

Existem caranguejos que entram em contato com o fungo porém não desenvolvem a doença e são chamados de caranguejos resistentes. Como os artrópodes, em geral, não possuem memória imunológica, eles voltam a ser suscetíveis. O motivo pelo qual alguns caranguejos conseguem neutralizar a ação do fungo em seu organismo e outros não, é mais um dos aspectos desconhecidos dessa doença (GIA, 2006).

Esta abordagem tem por finalidade estudar o efeito causado pela existência de caranguejos resistentes nos estuários. Fez-se duas abordagens: a existência de caranguejos resistentes nos dois estuários, e a existência de caranguejos resistentes em apenas um estuário.

Na figura 21(a), tem-se a dinâmica da doença quando existem caranguejos resistentes nos dois estuários, onde a linha contínua representa o estuário 1 e em (o) tem-se o estuário 2, para $\gamma \geq 0,015$ tem-se o equilíbrio livre da doença, o qual é evidenciado quando calcula-se as áreas da curva de infectados versus tempo e suscetíveis versus tempo em função de γ (Figura 21(b)).

A figura 22 mostra a dinâmica da doença para diferentes valores de γ , em que a linha contínua representa o estuário 1 onde não existem caranguejos resistentes e a linha tracejada representa o estuário 2 onde existem caranguejos resistentes. Como no caso dos caranguejos coletados o estuário 2 possui um número menor de infectados quando comparado ao estuário 1, e por sua vez o estuário 1

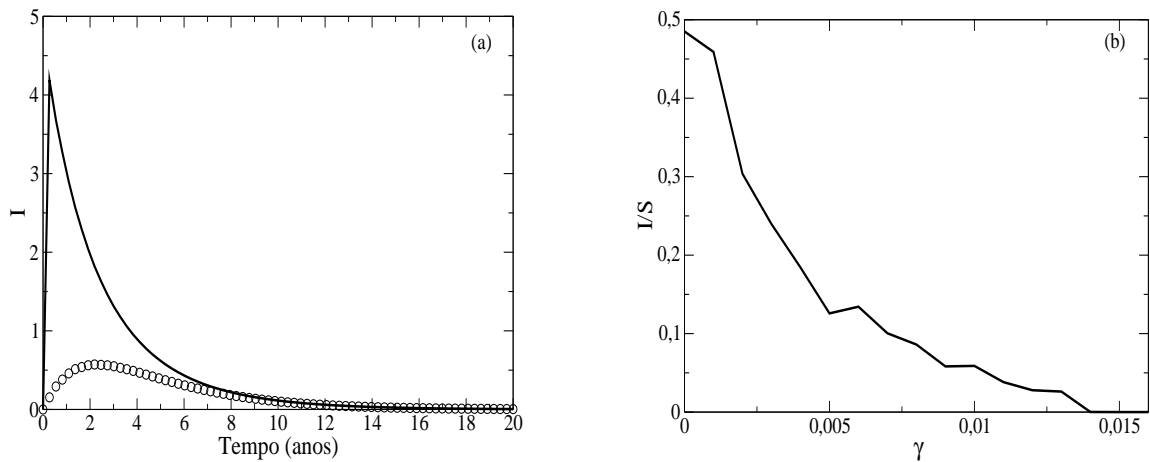


Figura 21: Em (a), caranguejos infectados com $\gamma_1 = \gamma_2 = 0,015 \text{ dias}^{-1}$. A linha contínua representa o estuário 1 e o símbolo (\circ) o estuário 2. Em (b), razão entre as áreas de infectados e suscetíveis versus γ .

possui uma proporção menor de infectados quando comparado ao caso em que não haviam caranguejos resistentes em nenhum dos estuários, neste caso a razão de infectados era de 0,49 e após a inclusão de caranguejos resistentes no estuário 2 essa razão passou a ser de 0,28.

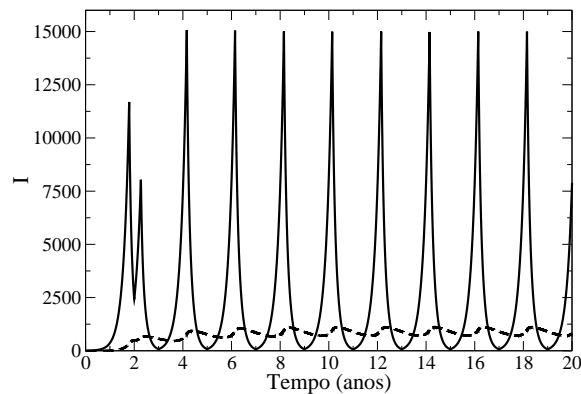


Figura 22: Caranguejos resistentes com $\gamma_1 = 0 \text{ dias}^{-1}$ no estuário 1 (linha contínua) e $\gamma_2 = 0,015 \text{ dias}^{-1}$ no estuário 2 (linha tracejada).

A tabela 7 mostra os valores das médias, desvios padrões e coeficientes de variação dos estuários 1 e 2 da figura 22 medidos para $t \in [30, 50]$ em relação aos

picos de infecção. A média de caranguejos infectados do estuário 1 é aproximadamente 13,5 vezes maior do que do estuário 2, e o coeficiente de variação dos dois estuários é menor do que 1% indicando um baixo desvio padrão.

Tabela 7: Picos de infecção da figura 22

| | n° de picos | média | desvio padrão | coeficiente de variação(%) | |
|------------|-------------|-------|---------------|----------------------------|------|
| γ_1 | 0 | 10 | 14996,50 | 9,24 | 0,06 |
| γ_2 | 0,015 | 10 | 1118,83 | 1,68 | 0,15 |

A tabela 8 mostra os valores das médias, desvios padrões e coeficientes de variação dos estuários 1 e 2 da figura 22 medidos para $t \in [30, 50]$ em relação às distâncias entre os picos, onde pode ser visto que suas médias são iguais e seus coeficientes de variação estão abaixo de 1%.

Tabela 8: Distâncias entre os picos da figura 22

| | média | desvio padrão | coeficiente de variação(%) | |
|------------|-------|---------------|----------------------------|------|
| γ_1 | 0 | 2,00 | 0,01 | 0,28 |
| γ_2 | 0,015 | 2,00 | 0,02 | 0,97 |

No modelo proposto em Ferreira et al. (2009) para $\gamma > 0,03$ não são possíveis soluções periódicas e o sistema pode tanto alcançar o equilíbrio endêmico, quanto o livre da doença, no entanto a probabilidade de se ter o equilíbrio livre da doença é muito baixa. No modelo apresentado neste estudo, tem-se que, para $\gamma < 0,015$ são obtidas soluções periódicas e para $\gamma \geq 0,015$ tem-se o equilíbrio livre da doença. A diferença obtida entre os dois modelos se deve a suposição feita com relação à probabilidade de contato entre caranguejos e fungos, a qual foi modelada em Ferreira et al. (2009) como proporcional ao tamanho das duas população (lei de ação das massas) e neste trabalho pela equação de Michaelis-Menten. Uma pergunta fica em aberto, qual das duas suposições é a mais correta, porém para respondê-la são necessárias evidências experimentais.

2.5 Conclusão

O modelo proposto reproduz os padrões da DCL e possibilita o estudo da migração dos caranguejos jovens e fungos, o efeito da retirada de caranguejos dos estuários e a existência de caranguejos resistentes na dinâmica da transmissão da doença.

A coleta de caranguejos diminui a probabilidade da doença se estabelecer no estuário. Para o conjunto de parâmetros utilizado, se a coleta é feita periodicamente nos dois estuários, para $0,02 \leq \mu_c < 0,047$ tem-se o equilíbrio livre da doença e se $\mu_c \geq 0,047$ é obtido o equilíbrio trivial, entretanto se a retirada é feita em apenas um estuário obtém-se o equilíbrio endêmico. Se a coleta é contínua, para $0,015 \leq \mu_c < 0,031$ tem-se o equilíbrio livre da doença e se $\mu_c \geq 0,031$ obtém-se o equilíbrio trivial, da mesma forma anterior, se a coleta é feita em apenas um dos estuários mantêm-se o equilíbrio endêmico. Observa-se que nos dois casos a partir de um certo valor de μ_c tem-se o equilíbrio trivial indicando que a ação da coleta combinada com a doença pode levar a extinção dos caranguejos. A análise dos desvios padrões e coeficientes de variação permitiram concluir que quando a coleta é feita em apenas um dos estuários, ela afeta tanto a intensidade da doença, quanto sua periodicidade.

A existência de caranguejos resistentes também diminui a probabilidade de que a doença se estabeleça no estuário. Para o conjunto de parâmetros utilizado, se existem caranguejos resistentes nos dois estuários, tem-se o equilíbrio livre da doença para $\gamma \geq 0,015$. Porém se existem caranguejos resistentes em apenas um estuário obtém-se o equilíbrio endêmico. A análise dos desvios padrões e coeficientes de variação permitiram concluir que quando existem caranguejos resistentes em apenas um dos estuários, o número de caranguejos infectados decresce, e os picos de infecção acontecem com maior frequência.

No modelo proposto por Ferreira et al. (2009), estudou-se os padrões temporais apresentados pela doença e a influência causada pela variação de alguns parâmetros, como taxa de coleta, taxa de contato e outros, na dinâmica da mesma

em um único estuário. O modelo de três equações diferenciais ordinárias descreve a variação das populações de caranguejos saudáveis, caranguejos infectados e fungo. O encontro entre as populações de caranguejos saudáveis e fungo foi modelado através da lei de ação das massas e observou-se quatro situações distintas para a dinâmica da doença: o equilíbrio trivial, o equilíbrio livre da doença, o equilíbrio endêmico e o ciclo limite o qual surge de uma bifurcação de Hopf. No presente estudo foram incluídos ao modelo o compartimento de caranguejos jovens, e migração de caranguejos jovens e fungos. Além disso, utilizando a abordagem de metapopulações, o comportamento da doença em estuários distintos e acoplados foi estudada. Mostrou-se que intervenções em um estuário afetam a dinâmica deste e do estuário vizinho devido ao acoplamento entre eles. Por exemplo, observa-se a sincronização da doença nos estuários devido a migração do fungo.

Comparando os resultados obtidos neste estudo com os resultados obtidos em (Ferreira et al., 2009), observa-se que em relação a coleta de caranguejos, os dois modelos apresentam um valor limiar de μ_c a partir do qual obtem-se o equilíbrio trivial, e para valores abaixo desse valor a maioria das soluções são periódicas. No caso da existência de caranguejos resistentes, no modelo proposto por Ferreira et al. (2009), tem-se que a probabilidade de obter-se o equilíbrio livre da doença é muito baixa, enquanto que neste estudo a partir de um valor limiar de γ este equilíbrio é obtido. Esta diferença se deve a suposição feita em relação ao contato entre caranguejos e fungos, o qual foi modelado em Ferreira et al. (2009) proporcionalmente ao tamanho das populações de caranguejos e fungos (lei de ação das massas), e neste trabalho foi modelado pela equação de Michaelis-Menten.

Anexos

Tabela 9: Locais atingidos pela doença

| Período | Município | Localidade |
|---------------|-------------------|----------------------|
| Verão de 1997 | Goiana-PE | São Lourenço |
| | | Carne de Vaca |
| Verão de 1998 | Bayex-PB | Rio Paraíba do Norte |
| | Jaboatão-PE | Rio Jaboatão |
| | | Laguna Araçá |
| | Indiaroba-SE | |
| Verão de 2000 | Rio Corimbataú-RN | Cunhaú |
| | Aracati-CE | Rio Jaguaribe |
| | Bayex-PB | Rio Paraíba do Norte |
| Verão de 2001 | Una-BA | |
| | Canavieiras-BA | |
| Verão de 2003 | Conde-BA | |
| | Trancoso-BA | |
| | Belmonte-BA | Rio Itapicurú |
| | Canavieiras | |
| | Jequitinhonha-BA | |

| Período | Município | Localidade |
|-----------------|-----------------------|--------------------|
| Inverno de 2003 | Taperoá | Morro de São Paulo |
| | Nilo Peçanha-BA | Boiapeba |
| | Igrapiuna-BA | Cova da Onça |
| | Maraú-BA | Igarapuá |
| | Aratuípe-BA | Pratigi |
| | Jaguaribe-BA | Saquairá |
| | Valença-BA | Algodões |
| | Camamú-BA | |
| | Cairú-BA | |
| | Itubera-BA | |
| | Cabrália-BA | |
| | Parnaíba-PI | Delta do Parnaíba |
| | Fortim-CE | Rio Pirangi |
| Aracatí-CE | Sítio Cumbe | |
| 2004 | Nova Viçosa-BA | Rio Mucuri |
| | Mucuri-BA | |
| Inverno de 2005 | São Mateus-ES | Campo Grande |
| | Conceição da Barra-ES | |
| | Goiabeiras-ES | |
| | Caravelas-BA | |
| 2008 | Aracruz-ES | |
| | vários municípios-BA | Baixo Sul |
| | Canavieiras-BA | |

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOEGER, W. A.; PIE, M. R. Montando o quebra cabeça. **Revista do GIA**, v.1, n.2, p.34–36, 2006.

BOEGER, W. A.; PIE, M. R.; OSTRENKY, A.; PATELLA, L. Lethargic crab disease: multidisciplinary evidence supports a mycotic etiology. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.100, n.2, p.161–167, 2005.

BOYCE, W. E.; DIPRIMA, R. C. **Equações diferenciais e problemas de valores de contorno**. LTC, 2002.

BRAYTON, P. R.; TAMPLIN, M. L.; HUQ, A.; COLWELL, R. R. Enumeration of *Vibrio cholerae* O1 in Bangladesh waters by fluorescent-antibody direct viable count. **Applied and Environmental Microbiology**, v.53, n.12, p.2862–2865, 1987.

CASH, R. A.; MUSIC, S. I.; LIBONATI, J. P.; SNYDER, M. J.; WENZEL, R. P.; HORNICK, R. B. Response of man to infection with *Vibrio cholerae*, I. Clinical, serologic, and bacteriologic responses to a known inoculum. **J. Infect. Dis.**, v.129, n.1, p.45–52, 1974.

CASTILHO, G. Ele vive na lama, mas tem sangue azul. **Revista do GIA**, v.1, n.2, p.18–19, 2006.

CASWELL, H.; ETTER, R. J. Cellular Automaton Models for Competition in Patchy Environments: Facilitations, Inhibition and Tolerance. **Bulletin of Mathematical Biology**, v.61, n.4, p.625–649, 1999.

CODEÇO, C. T. Endemic and epidemic dynamics of cholera: the role of the aquatic reservoir. **BMC Infectious Diseases**, v.1, p.1–39, 2001.

COLWELL, R. R.; HUQ, A. Environmental reservoir of *Vibrio cholerae*, the causative agent of cholera. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.740, p.44–54, 1994.

DUSHOFF, J.; PLOTKIN, J. B.; LEVIN, S. A.; EARN, D. J. D. Dynamical resonance can account for the seasonality of influenza epidemics. **PNAS**, v.101, n.48, p.16915–16916, 2004.

FERREIRA, C. P.; PIE, M. R.; ESTEVA, L.; MANCERA, P. F. A.; BOEGER, W. A.; OSTRENSKY, A. Modelling the Lethargic Crab Disease. **Journal of Biological Dynamics**, v.3, n.6, p.620–634, 2009.

FERREIRA, C. P.; YANG, H. M.; ESTEVA, L. Assessing the suitability of sterile insect technique applied to *Aedes aegypti*. **Journal of Biological Systems**, v.16, n.4, p.565–577, 2008.

GEROLOMO, M.; PENNA, M. L. F. Os primeiros cinco anos da sétima pandemia de cólera no Brasil. **Informe Epidemiológico do SUS**, v.8, n.3, p.49–58, 1999.

GIA. Desvendando uma tragédia nos manguezais brasileiros. **Revista do GIA**, v.1, n.2, 2006.

GREENMAM, J. V.; KAMO, M.; BOOTS, M. External forcing of ecological and epidemiological systems: a resonance approach. **Physica D**, v.190, p.136–151, 2004.

HANSKI, I.; GILPIN, M. Metapopulation dynamics: brief history and conceptual domain. **Biological Journal of the Linnean Society**, v.42, n.1-2, p.3–16, 1991.

HARTLEY, D. M.; MORRIS, J. G. J.; SMITH, D. L. Hyperinfectivity: a critical element in the ability of *V. cholerae* to cause epidemics? **Plos Medicine**, v.3, n.1, p.63–69, 2006.

JANKOWISKY, M.; PIRES, J. S. R.; NORDI, N. Contribuição ao manejo participativo do caranguejo-uçá, *Ucides Cordatus* (L.1763) em Cananéia-S.P. **B. Instituto de Pesca, São Paulo**, v.32, n.2, p.221–228, 2006.

KAPER, J. B.; MORRIS, J. G. J.; LEVINE, M. M. Cholera. **Clinical Microbiology Reviews**, v.8, n.1, p.48–86, 1995.

KING, A. A.; IONIDES, E. L.; PASCUAL, M.; BOUMA, M. J. Inapparent infections and cholera dynamics. **Nature**, v.454, p.877–880, 2008.

LONGINI, I. M. J.; NIZAM, A.; ALI, M.; YUNUS, M.; SHENVI, N.; CLEMENS, J. D. Controlling endemic cholera with oral vaccines. **PLoS Medicine**, v.4, n.11, p.1776–1783, 2007.

PASCUAL, M.; BOUMA, M. J.; DOBSON, A. P. Cholera and climate: revisiting the quantitative evidence. **Microbes and Infection**, v.4, n.2, p.237–245, 2002.

RIBEIRO, R. O. Doença do Caranguejo Letárgico: Desvendando questões etiológicas, epidemiológicas e de Saúde Pública. Curitiba, 2008. 82p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná.

SEIDLEIN, L. V. Vaccines for cholera control: does herd immunity play a role? **PLoS Medicine**, v.4, n.11, p.1719–1721, 2007.

SILVEIRA, F. L. Marés, fases principais da lua e bebês. **Caderno brasileiro de Física, Florianópolis**, v.20, n.1, p.10–29, 2003.

SIMITH, D. J. B.; DIELE, K. Metamorphosis of mangrove crab megalopae, *Ucides cordatus* (Ocypodidae): Effects of interspecific versus intraspecific settlement cues. **Journal of Experimental Marine Biology and Ecology**, v.362, n.2, p.101–107, 2008.

TAUXE, R. V.; MINTZ, E. D.; QUICK, R. E. Epidemic cholera in the New World: translating field epidemiology into new prevention strategies. **Emerging Infectious Diseases**, v.1, n.4, p.141–146, 1995.

YANG, H. M. **Epidemiologia matemática. Estudo dos efeitos da vacinação em doenças de transmissão direta**. Editora da UNICAMP, 2001.

ZUCKERMAN, J. N.; ROMBO, L.; FISCH, A. The true burden and risk of cholera: implications for prevention and control. **Lancet Infect Dis**, v.7, n.8, p.521–530, 2007.