

Dispersão de Infecção por *Toxoplasma gondii*: modelagem matemática e simulação numérica

Elaine Cristina Catapani Poletti¹,
DMBC, FT – UNICAMP, 13.484-332, Limeira/SP.

João Frederico da Costa Azevedo Meyer²,
DMA, IMECC – UNICAMP, 13083-859, Campinas/SP.

Cassiana Maria Reganhan Coneglian³,
DTS, FT – UNICAMP, 13484-332, Limeira/SP.

Resumo. Neste artigo desenvolvemos um estudo sobre a dinâmica de disseminação da infecção conhecida por Toxoplasmose através de um sistema de equações diferenciais parciais com coeficientes modelados por meio de regras *fuzzy*. Desta forma, adaptando o modelo baseado no sistema equações diferenciais parciais proposto por Angel (2004), sugerimos um sistema de regras lingüísticas para incorporar a medida de transmissão da doença por *Toxoplasma gondii* e realizamos simulações numéricas apresentando a difusão do parasita e discutindo medidas de controle visando a diminuição da infecção.

Palavras-chave: *Difusão de parasitas; Toxoplasmose; Métodos numéricos, Regras fuzzy; Simulação computacional.*

1. Introdução

No Brasil, desde início da década de 80, com o surgimento da Síndrome da Imuno Deficiência Adquirida - HIV, a toxoplasmose ganhou importância em saúde pública devido ao número de casos de comprometimento da infecção. Segundo as estatísticas, cerca de 500 milhões de pessoas da população mundial apresentam reação sorológica positiva ao parasita (Marobin et al., 2004).

¹elainec@ft.unicamp.br

²joni@ime.unicamp.br

³cassianac@ft.unicamp.br

A toxoplasmose, também conhecida como “doença do gato”, é uma zoonose causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, único parasita capaz de desencadear a doença em seu hospedeiro definitivo *Felis catus*, os gatos.

Os gatos são epidemiologicamente os hospedeiros mais importantes devido às excreções de oocistos, responsáveis pela perpetuação da infecção em diversas áreas do mundo. Além disso, uma vez infectado por *T. gondii*, a reação será sempre positiva ao parasita.

A infecção causada por esse protozoário pode ser sintomática ou assintomática, aproximadamente de 80% das infecções primárias são assintomáticas. As pessoas imunocompetentes dificilmente apresentam sintomas, entretanto em alguns casos podem ocorrer dores musculares, febre e mal estar (Angel, 2004).

A infecção materna primária com *Toxoplasma gondii*, adquirida durante a gestação, ainda é de elevada importância em nosso meio pelo fato de poder resultar em infecção fetal com graves sequelas para a criança (Souza et al., 2010).

Quando ocorre com mulheres que adquirem a infecção durante a gravidez a doença é chamada toxoplasmose congênita. Neste caso, a doença pode ocasionar aborto espontâneo, morte do feto ou ainda ser a responsável por problemas físicos e/ou mentais na criança. No caso dos imunodeprimidos, pacientes com síndrome HIV, pessoas que recebem quimioterapia, entre outras, onde a doença pode ser fatal (Hinrichsen, 2005).

O ciclo biológico do parasita inicia-se pela ingestão dos oocistos por gatos e outros felinos, que eliminam esses oocistos ao solo.

Uma vez no solo, o parasita *T. gondii* é transportado pela chuva, vento, insetos, aves, roedores, etc; por esta razão, as espécies silvestres, domésticas, os vegetais, a água e, não obstante, o homem podem contaminar-se (Hinrichsen, 2005).

Deste modo, o presente trabalho tem por objetivo apresentar um estudo da dinâmica de disseminação dessa doença através do estudo da difusão da concentração de parasitas de *T. gondii* em uma população hospedeira de gatos.

Para tanto, utilizamos a taxa de transmissão parasita – hospedeiro como um parâmetro *fuzzy*. A idéia central do estudo é considerar os vários graus de infecção que depende do número de parasitas ingeridos pelo hospedeiro, assim como proposto por Angel (2004), mas com características de imprecisão e das condições climáticas favoráveis ou não à proliferação do parasita.

Dessa forma, nossa proposta é a modelagem da taxa de transmissão através de um sistema de base de regras com interpretação epidemiológica conforme explicitado a seguir.

2. Modelagem Matemática

O modelo utilizado no estudo avalia a difusão da concentração de parasitas de *T. gondii* em uma população hospedeira de gatos combinando um modelo de transmissão de uma epidemia com a difusão do parasita.

O domínio considerado é uma área retangular $\Omega = \{(x, y) \in [0, L] \times [0, H]\}$ e as condições de contorno as de Neumann, assumindo, de acordo com Angel (2004), que:

- as taxas de natalidade e mortalidade da população de gatos são as naturais,
- a infecção nos gatos por *T. gondii* não os induzem à morte,
- uma vez infectado, o hospedeiro permanece assim por toda a sua vida,
- não são consideradas taxas de migração e imigração de gatos,
- a transmissão da epidemia se dá por contato adquirido entre a concentração de parasita com gatos suscetíveis,
- não é considerado o tempo transcorrido entre o consumo do parasita e a expulsão do oocisto ao solo,
- a concentração de parasitas e a população do hospedeiro variam no espaço com o tempo.

Deste modo, são consideradas populações de parasitas $P(x, y; t)$ e de gatos que subdivididos em gatos suscetíveis $S(x, y; t)$ e infectados $I(x, y; t)$, funções de $(x, y; t)$, com $t \in [0, \infty)$, segundo o modelo:

$$\begin{aligned} \frac{\partial S(x, y; t)}{\partial t} &= \gamma (S(x, y; t) + I(x, y; t)) - \lambda (P(x, y; t)) S(x, y; t) - \mu S(x, y; t) \\ \frac{\partial I(x, y; t)}{\partial t} &= \lambda (P(x, y; t)) S(x, y; t) - \mu I(x, y; t) \\ \frac{\partial P(x, y; t)}{\partial t} &= \beta I(x, y; t) - \theta P(x, y; t) + D \left(\frac{\partial^2 P(x, y; t)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 P(x, y; t)}{\partial y^2} \right) \end{aligned}$$

onde:

- γ e μ são as taxas de natalidade e mortalidade, respectivamente, da população de gatos;
- β é a taxa de parasitas excretados ao meio ambiente, por dia, por um gato infectado;
- θ é o decaimento natural do parasita;
- D é coeficiente de difusão do parasita, por unidade de área por tempo;

- $\lambda(P)$ é a medida de transmissão do parasita ao gato suscetível; e
- $\lambda(P)S$ é a propagação de gatos suscetíveis que tornam-se infectados ao consumir $P(x, y; t)$ parasitas.

Como condições iniciais e de contorno, assumimos:

$$\begin{aligned} P_x(0, y; t) &= 0, \\ P_x(L, y; t) &= 0, \\ P_y(0, y; t) &= kP, \\ P_y(x, H; t) &= 0 \end{aligned}$$

com k constante positiva, e

$$\begin{aligned} P(x, y; 0) &= P_0(x, y), \\ S(x, y; 0) &= S_0(x, y), \\ I(x, y; 0) &= I_0(x, y) \end{aligned}$$

De acordo com Angel (2004), o processo infeccioso efetivo é dependente da quantidade P de parasitas ingerida pelo gato suscetível, ou seja, existe quantidades mínima e máxima de parasitas que devem ser ingeridas pelo hospedeiro para que se inicie o processo infeccioso bem como para que se efetive a infecção.

Assim, decidimos desenvolver um sistema de base de regras *fuzzy* para a modelagem da medida de transmissão $\lambda(P)$, considerando não só a quantidade de parasitas ingerida, mas também, condições climáticas A tais como temperatura e umidade que, de acordo com especialistas, também influenciam a disseminação do parasita dando condições favoráveis ou não de procriação.

A saber, um sistema baseado em regras *fuzzy* tem sua ação esquematizada a partir das componentes: (1) processador de entrada; (2) as regras ou base de conhecimento, composto por proposições da forma "SE... ENTÃO"; (3) um método de inferência, onde cada proposição é traduzida matematicamente por meio das técnicas da teoria dos conjuntos *fuzzy* e (4) um defuzzificador ou processador de saída (Barros e Bassanezi, 2006).

Dessa forma, para a modelagem da medida de transmissão do parasita ao gato suscetível, consideramos um sistema de base de regras com duas entradas: P e A , e uma saída: $\lambda(P)$.

Modelagens por meio de sistema de base de regras possibilitam que tarefas sejam comandadas por meio de termos lingüísticos que, traduzidos pela teoria dos conjuntos *fuzzy*, são utilizados para transcrever uma base de conhecimento, através de uma coleção de regras denominadas base de regras *fuzzy*, a partir da qual se obtém uma relação *fuzzy* que produzirá uma ação para cada entrada de condição ou estado (Barros e Bassanezi, 2006).

O conjunto de regras linguísticas utilizado na modelagem segue representado na tabela 1:

Tabela 1: Conjunto de regras linguísticas.

1	<i>If</i> (Parasitas <i>is</i> baixa) <i>and</i> (Ambiente <i>is</i> hostil) <i>then</i> (transmissão <i>is</i> muito alta);
2	<i>If</i> (Parasitas <i>is</i> baixa) <i>and</i> (Ambiente <i>is</i> mediano) <i>then</i> (transmissão <i>is</i> muito baixa);
3	<i>If</i> (Parasitas <i>is</i> baixa) <i>and</i> (Ambiente <i>is</i> favorável) <i>then</i> (transmissão <i>is</i> baixa);
4	<i>If</i> (Parasitas <i>is</i> média) <i>and</i> (Ambiente <i>is</i> hostil) <i>then</i> (transmissão <i>is</i> baixa);
5	<i>If</i> (Parasitas <i>is</i> média) <i>and</i> (Ambiente <i>is</i> mediano) <i>then</i> (transmissão <i>is</i> baixa);
6	<i>If</i> (Parasitas <i>is</i> média) <i>and</i> (Ambiente <i>is</i> favorável) <i>then</i> (transmissão <i>is</i> média);
7	<i>If</i> (Parasitas <i>is</i> alta) <i>and</i> (Ambiente <i>is</i> hostil) <i>then</i> (transmissão <i>is</i> média);
8	<i>If</i> (Parasitas <i>is</i> alta) <i>and</i> (Ambiente <i>is</i> mediano) <i>then</i> (transmissão <i>is</i> alta);
9	<i>If</i> (Parasitas <i>is</i> alta) <i>and</i> (Ambiente <i>is</i> favorável) <i>then</i> (transmissão <i>is</i> muito alta);

Além da base de regras, são utilizadas funções de pertinência para a modelagem. Considerando-se a população de parasitas como $\{baixa, média, alta\}$, o ambiente como $\{hostil, mediano, favorável\}$ e medida de transmissão da infecção sendo $\{muito, baixa, média, alta, muito alta\}$, as funções de pertinência consideradas estão relacionadas na figura 1.

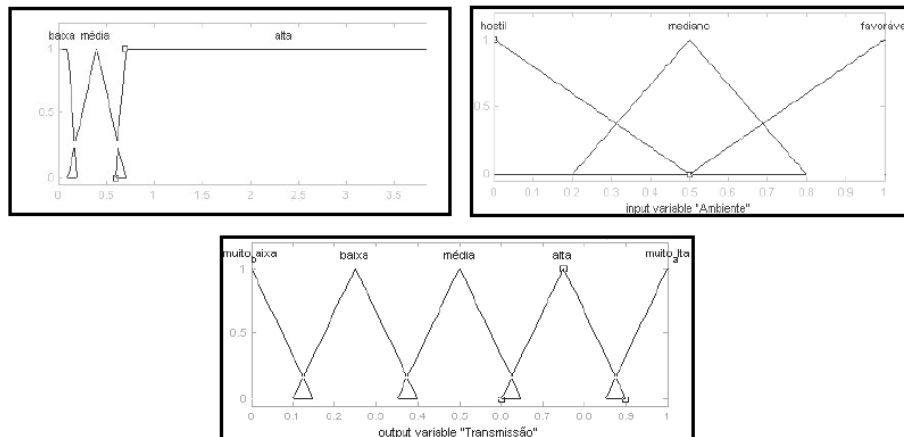


Figura 1: Sistema de regras *fuzzy*.

Como pode ser observado nas funções de pertinência, para o número de parasitas ingeridos, levou-se em consideração que: sendo a ingestão de parasitas $P < 2 \times 10^5$ não ocorre infecção e sendo $P < 7 \times 10^5$ a infecção é efetiva. Características do ambiente, bem

como a medida de transmissão foram modeladas dentro de um intervalo $[0, 1]$.

Como método de inferência utilizou-se o método de Mandani, e como defuzzificador Centro de gravidade. A solução gerada pelo sistema de regras *fuzzy* associando as variáveis P , A e $\lambda(P)$ é representada na figura 2:

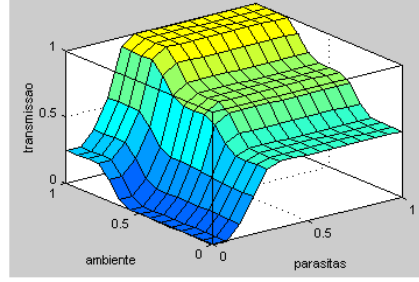


Figura 2: Solução dada pelo controlador.

Com a modelagem da medida de transmissão, temos o modelo completo. A seguir, são dados os encaminhamentos para as simulações e apresentados os cenários gerados.

3. Simulações

A solução do sistema proposto é dada baseada no método de diferenças progressivas de acordo com Burden e Faires (1985). Para a discretização do domínio foram utilizados $nx \times ny$ subintervalos, com comprimentos $\Delta x = \frac{1}{nx}$ e $\Delta y = \frac{1}{ny}$, de modo que $x_i = i\Delta x$ e $y_j = j\Delta y$ com $i = 1, \dots, nx$ e $j = 1, \dots, ny$.

Dessa forma, temos:

$$\begin{aligned}\tilde{S}_k^{(n+1)} &= \left[1 - \Delta t \left(\lambda(P)_k^{(n)} + \mu - \gamma \right) \right] \tilde{S}_k^{(n)} + \gamma \Delta t \tilde{I}_k^{(n)} \\ \tilde{I}_k^{(n+1)} &= [1 - \mu \Delta t] \tilde{I}_k^{(n)} + \lambda(P)_k^{(n)} \Delta t \tilde{S}_k^{(n)} \\ \tilde{P}_k^{(n+1)} &= \left[1 - \Delta t \left(\theta + 2D \frac{1}{\Delta x^2} + 2D \frac{1}{\Delta y^2} \right) \right] \tilde{P}_k^{(n)} + D \frac{\Delta t}{\Delta x^2} \left(\tilde{P}_{k-(ny+1)}^{(n)} + \tilde{P}_{k+(ny+1)}^{(n)} \right) + \dots \\ &\quad + D \frac{\Delta t}{\Delta y^2} \left(\tilde{P}_{k-1}^{(n)} + \tilde{P}_{k+1}^{(n)} \right) + \beta \Delta t \tilde{I}_k^{(n)}\end{aligned}$$

para $k = 1, \dots, (nx * (ny + 1))$.

Aplicando as condições de fronteira, temos:

$$\frac{\tilde{P}_{k+1}^{(n)} - \tilde{P}_{k-1}^{(n)}}{\Delta y} = 0 \text{ e } \frac{\tilde{P}_{k+(ny+1)}^{(n)} - \tilde{P}_{k-(ny+1)}^{(n)}}{\Delta x} = C \tilde{P}_k^{(n)}$$

daí,

$$\tilde{P}_{k+1}^{(n)} = \tilde{P}_{k-1}^{(n)} \text{ e } \tilde{P}_{k+(ny+1)}^{(n)} = C\Delta x \tilde{P}_k^{(n)} + \tilde{P}_{k-(ny+1)}^{(n)}$$

Assim, substituindo na terceira equação do sistema apresentado acima, temos:

$$\begin{aligned} \tilde{P}^{(n+1)} = & \left[1 - \Delta t \left(\theta + 2D \frac{1}{\Delta x^2} + 2D \frac{1}{\Delta y^2} - CD \frac{1}{\Delta x} \right) \right] \tilde{P}^{(n)} + 2D \frac{\Delta t}{\Delta x^2} \tilde{P}^{(n)} + \dots \\ & + 2D \frac{\Delta t}{\Delta y^2} \tilde{P}^{(n)} + \beta \Delta t \tilde{I}_k^{(n)} \end{aligned}$$

Levando-se em consideração as condições iniciais temos, através do sistema numérico, um cálculo recorrente que possibilita a determinação de $\tilde{S}_k^{(n+1)}$, $\tilde{I}_k^{(n+1)}$ e $\tilde{P}_k^{(n+1)}$.

As simulações realizadas geraram cenários considerando-se 5 gatos suscetíveis em cada nó da malha, além de 0.5×10^6 parasitas e coeficiente de difusão $D = 0.005$, conforme adotado por Angel (2004), a principal idéia neste estudo é verificar a influência do ambiente bem como a abordagem da transmissão do parasita através de regras *fuzzy*.

A taxa de parasitas excretados por um gato no solo foi considerada como $\beta = 0.17$, a taxa de mortalidade de gatos $\mu = 0.025$ e $C = 0.6$.

Considerando a taxa de natalidade de gatos $\gamma = 0.048$, o decaimento natural do parasita $\theta = 0.05$, em condições ambientais caracterizadas por hostil, 0.1; mediano, 0.5 e favorável, 0.9, ao parasita, temos os cenários apresentados na figura 3 onde observa-se que os gatos começam a infectar-se no local onde se coloca a concentração de parasitas, o que contribui com o aumento da epidemia.

Em termos de influência do ambiente nessa propagação verifica-se que, em condições favoráveis, a quantidade de parasita é consideravelmente maior que em condições de ambiente hostil, o que leva a quantidade de gatos suscetíveis cair bruscamente, mostrando a difusão do *toxoplasma gondii*.

Como medida de controle da difusão do parasita, simulamos o controle da taxa de natalidade dos gatos e da taxa de decaimento do parasita no solo em ambiente caracterizado como indicado anteriormente: hostil, mediano e favorável, respectivamente.

Assim, admitindo-se $\gamma = 0.024$ e $\theta = 0.05$ temos os cenários, apresentados na figura 4, que mostram uma diminuição do número de gatos suscetíveis o que acarreta na diminuição do número de gatos infectados.

Constata-se novamente, conforme observado na figura 4, as características do ambiente influenciando a quantidade de parasitas na região pois, em ambiente hostil é menor sua propagação.

Para simular o controle da difusão de parasita no solo, através de produtos químicos, considerou-se o dobro da taxa de decaimento natural utilizada anteriormente, $\theta = 0.1$,

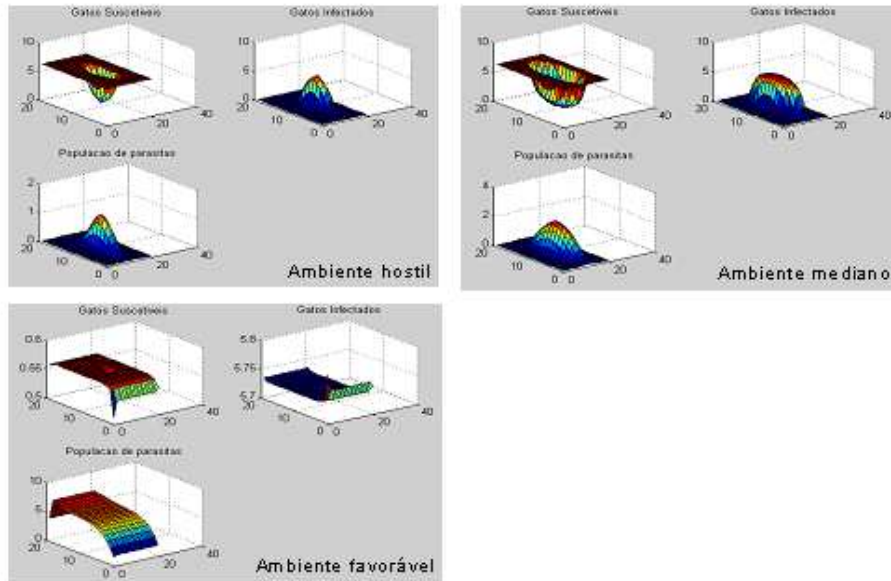


Figura 3: Decaimento natural do parasita.

mantendo-se a taxa de natalidade dos gatos em $\gamma = 0.048$. Assim, variando-se o tipo de ambiente temos, na figura 5, o controle do parasita, o espalhamento de gatos infectados é menor, ou seja, com o controle de parasitas, o número de gatos infectados é menor e, conseqüentemente, obtêm-se maior controle da epidemia.

4. Conclusões

O modelo estudado aborda uma descrição da dinâmica de difusão do parasita *Toxoplasma gondii* através de uma população hospedeira de gatos considerando a medida de transmissão de *T. gondii* ao gato suscetível como um parâmetro *fuzzy*.

A idéia principal foi considerar aspectos de imprecisão na modelagem da medida de transmissão da toxoplasmose, de forma que a mesma levasse em consideração não só características intrínsecas de quantidade de parasitas ingeridos, necessária para uma infecção, como também, características do meio ambiente, propício, ou não, à propagação do *Toxoplasma gondii*.

Assim, através das simulações realizadas, podemos analisar o comportamento da propagação da infecção em situações sem controle e com controle. As formas de controle

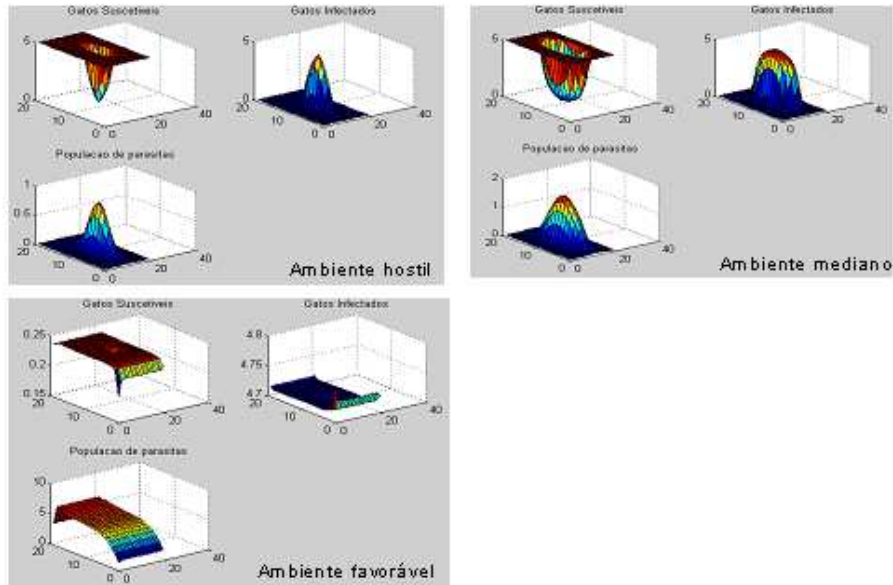


Figura 4: Controle de natalidade de gatos.

adotadas nas simulações foram na natalidade de gatos e do decaimento do parasita.

Em todas as figuras geradas foram apresentados três cenários de propagação da epidemia: abordando o ambiente hostil, abordando o ambiente mediano e por fim, abordando o ambiente favorável à proliferação do parasita.

Em condições favoráveis à proliferação do parasita, observamos que a quantidade de gatos infectados aumenta o que contribui com o aumento da epidemia; já em condições hostis de ambiente para a proliferação do parasita, a quantidade de gatos infectados é menor o que condiz com as expectativas de especialistas que relacionam o aumento da propagação da epidemia com épocas do ano, onde a proliferação do parasita é maior.

Dessa forma, podemos avaliar que a modelagem matemática da medida de transmissão da doença por *T. gondii* através de regras *fuzzy* agregou positivamente o estudo, no sentido de, facilmente, incorporar novas variáveis à modelagem, além de suas características de imprecisão, características estas difíceis de serem mensuradas.

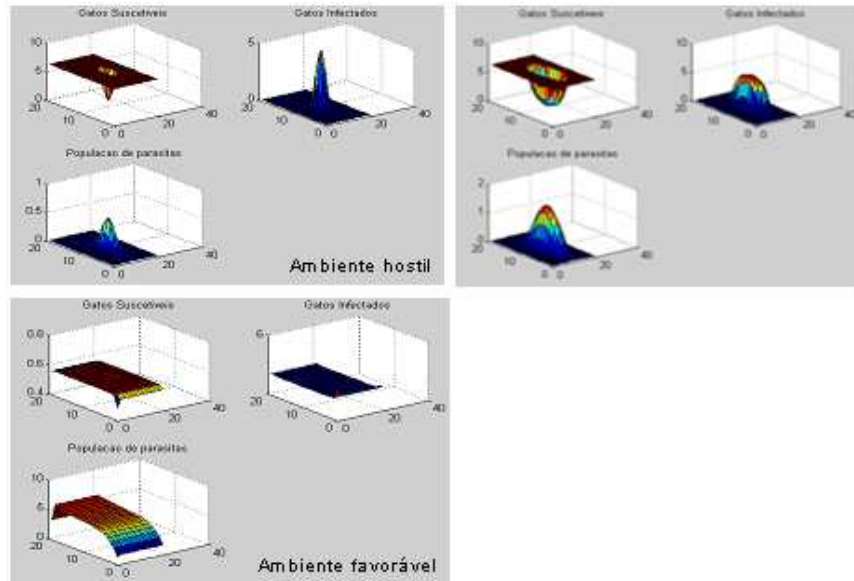


Figura 5: Controle da difusão do parasita no solo.

Referências

- Angel, D. Y. T. (2004). Análisis matemático de la dinámica de propagación de la infección por toxoplasma gondii. Dissertação de Mestrado, Universidad Del Quindío, Quindío, Colombia.
- Barros, L. C. e Bassanezi, R. C. (2006). *Tópicos de Lógica Fuzzy e Biomatemática*, volume 5 de *Coleção Textos Didáticos*. IMECC–UNICAMP, Campinas/SP.
- Burden, R. J. e Faires, J. D. (1985). *Análisis Numérico*. Grupo Iberoamericana.
- Hinrichsen, S. L. (2005). *DIP: Doenças Infecciosas e Parasitárias*. Ed. Guanabara Koogan.
- Marobin, L., Flôres, M. L., e Rizzati, B. B. (2004). Prevalência de anticorpos para toxoplasma gondii em emas (*rhea americana*) em diferentes criatórios do estado do rio grande do sul. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 41:5–9.
- Souza, C. O., Tashima, N. T., Silva, M. A., e Tumitan, A. R. P. (2010). Estudo transversal de toxoplasmose em alunas de um curso superior da região de presidente prudente, estado de são paulo. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 43:59–61.