

Fernando Silveira Marques

Investigação do Caráter Evolutivo/Adaptativo do  
Comportamento-doente na Transmissão de  
Agentes Infecciosos

**São Paulo**

**2009**



Fernando Silveira Marques

Investigação do Caráter Evolutivo/Adaptativo do  
Comportamento-doente na Transmissão de  
Agentes Infecciosos

Dissertação apresentada ao Instituto  
de Biociências da Universidade de  
São Paulo, para a obtenção de Título  
de Mestre em Ciências, na Área de  
Fisiologia.

Orientador: José Guilherme de Souza  
Chauí Mattos Berlinck

**São Paulo**

**2009**

Silveira Marques, Fernando.

Investigação do Caráter Evolutivo/Adaptativo do  
Comportamento-doente na Transmissão de Agentes In-  
fecciosos

83 páginas

Dissertação (Mestrado) - Instituto de Biociências  
da Universidade de São Paulo. Departamento de Fisi-  
ologia.

1. Comportamento-doente
2. Estratégia de Busca
3. Adaptação

I. Universidade de São Paulo. Instituto de Biociências.  
Departamento de Fisiologia.

## Comissão Julgadora:

---

Prof(a). Dr(a).

---

Prof(a). Dr(a).

---

Prof(a). Dr(a).

---

Prof(a). Dr(a).

---

Prof. Dr. José Guilherme Chauí-Berlinck  
Orientador

*À Dona Saveta.*

## Epígrafe

“Viaje segundo um seu projecto próprio, dê mínimos ouvidos à facilidade dos itinerários cómodos e de rasto pisado, aceite enganar-se na estrada e voltar atrás, ou, pelo contrário, persevere até inventar saídas desacostumadas para o mundo. Não terá melhor viagem. E, se lho pedir a sensibilidade, registre por sua vez o que viu e sentiu, o que disse e ouviu dizer”

José Saramago, *Viagem a Portugal*

## Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, irmã e cunhado, pela paciência e por aceitarem quem eu sou e as minhas decisões. Ao meu orientador, por me acolher no seu laboratório e por todas as conversas que tivemos. Aos meus amigos do laboratório, pelas muitas risadas e companheirismo, muito importante nas nossas viagens, como no nosso trabalho- as piadas rápidas, as infames, as de engenheiro, os repentinos de cólera, as cochiladas e todas as discussões filosófico-científicas. Ao pessoal do Griot, pelo exemplo. À dona Irani, Gisele, Roseli e secretaria de pós-graduação, por todos os favores. À FAPESP que liberou a verba. Ao meu amor, por estar ao meu lado.

---

## *Resumo*

O comportamento-doente é uma síndrome comportamental não-específica resultado da ativação do sistema imunitário. Anorexia, letargia e diminuição do comportamento exploratório são alguns dos sintomas que, tomados em conjunto, são responsáveis pela diminuição das atividades físicas do animal doente.

O comportamento-doente é visto na literatura científica como uma resposta adaptativa ao desafio de combater o patógeno. Muitos autores assumem que a diminuição de atividade pode ser útil por economizar a energia utilizada com atividades rotineiras, permitindo realocá-la para ativação da resposta imunitária e expressão de febre, que são custosas energeticamente.

Contudo, é controversa a teoria de economia de energia, pois, num momento de aumento do gasto energético, é esperado um aumento da procura por alimento- o comportamento-doente motiva o animal a fazer o contrário, diminuir a atividade de forrageio. É, também, sugerido na literatura que o comportamento-doente pode conter a transmissão de patógenos. O nosso objetivo foi investigar se é plausível essa hipótese.

Criamos um modelo baseado no indivíduo com consumidores e alimentos num ambiente virtual, e acompanhamos a transmissão do patógeno. Como a transmissão se dá pelo contato entre os consumidores, estudamos tipos de movimentação e adotamos a linha reta, que acreditamos ser compatível com o que é visto na natureza, tratamos disso no capítulo 2. Discutimos, também, a anorexia e suas conseqüências na manutenção da reserva energética, verificamos que isso oferece risco de morte ao consumidor doente (capítulo 3).

Por fim, no capítulo 4 testamos o comportamento-doente e vimos que este pode conter a transmissão do patógeno de maneira significativa, sob a condição dos consumidores se agregarem na busca por comida. Porém, não concluímos se o comportamento-doente é adaptativo ou não.

---

## *Abstract*

Sickness behavior is a non-specific behavioral syndrome resulted from immune system activation. Anorexia, lethargy and decrease in exploratory behavior are just a few of a set of symptoms that, together, decrease the physical activities of a sick animal.

Sickness behavior is seen as an adaptive response to the challenge of fighting pathogens invasion. Many authors assume that decrease in animal's activities is useful to save energy from daily activities to spending it with immune system activation and fever response, which are energetically costly.

However, this theory is controversial. Dealing with a rise in energy consumption due to infection, it is expected a rise in foraging. However, sickness behavior motivate animals to do the opposite. It is also suggested that sickness behavior can prevent pathogen transmission. Our objective was to investigate whether this is possible or not.

We used an individual based model to discuss the relation of sickness behavior and pathogen transmission. We modeled consumers in a virtual environment and we observed how many individuals got sick. Since transmission depends on consumers' contact, we first studied the movement rules to be adopted in our model. We chose the straight line movement, discussed in chapter 2. We discussed also the symptom of anorexia and its consequences in energy supply maintenance. In this sense, we verified that anorexia can be deleterious to sick consumers (chapter 3).

In chapter 4, we modeled the sickness behavior and we saw that it can prevent pathogen transmission significantly under the condition that consumers got close during the searching for food. However we were not able to conclude whether sickness behavior is adaptive or not.



---

# Sumário

<b>Lista de Figuras</b>	<b>3</b>
<b>Lista de Tabelas</b>	<b>6</b>
<b>1 O Comportamento-doente</b>	<b>7</b>
1.1 Introdução . . . . .	7
1.2 Aspectos evolutivos e adaptativos . . . . .	9
1.2.1 Febre e comportamento-doente . . . . .	11
1.2.2 Outros sintomas comportamentais . . . . .	15
1.2.3 Contradições e justificativa do trabalho . . . . .	17
1.3 Metodologia . . . . .	19
1.3.1 O Modelo . . . . .	21
1.3.1.1 Ambiente e Tempo . . . . .	24
1.3.1.2 Consumidor . . . . .	24
1.3.1.3 Alimento . . . . .	25
1.3.1.4 Agente Infeccioso . . . . .	26
1.3.2 “Bugs” . . . . .	26
1.3.2.1 Testes Visuais . . . . .	27

---

1.3.2.2	Checagem pontual e Simulação no papel . . . . .	30
<b>2</b>	<b>A Busca por Comida</b>	<b>32</b>
2.1	Introdução . . . . .	33
2.2	Metodologia . . . . .	37
2.3	Resultados . . . . .	40
2.4	Discussão . . . . .	43
<b>3</b>	<b>A Redução de Atividade</b>	<b>46</b>
3.1	Introdução . . . . .	47
3.2	Metodologia . . . . .	50
3.3	Resultados . . . . .	51
3.4	Discussão . . . . .	54
<b>4</b>	<b>A Transmissão do Patógeno</b>	<b>57</b>
4.1	Introdução . . . . .	57
4.2	Metodologia . . . . .	61
4.3	Resultados . . . . .	63
4.4	Discussão . . . . .	69
	<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>72</b>

---

# Lista de Figuras

1.1	Imagem da evolução do sistema representada através de gráficos de algumas variáveis, além do próprio ambiente onde os consumidores e alimentos interagem. . . . .	28
2.1	Registro da trajetória de um consumidor executando uma das três estratégias de movimentação e sua respectiva distribuição de tamanho de passos, exceto para a trajetória em Linha Reta, no qual o comprimento de passos é constante. . . . .	39
2.2	Gráficos do número médio de consumidores vivos por turno, nas três diferentes quantidades de alimento. . . . .	41
2.3	Boxplot de T50 para as diferentes estratégias nas diferentes densidades de alimento. . . . .	42
2.4	Boxplot do número de consumidores nas três estratégias frente a um ambiente com densidade $a$ no turno 1660 . . . . .	43
3.1	Reserva energética em função do tempo de simulação para diferentes valores do parâmetro de limiar de saciedade ( <u>Azul</u> : 2000; <u>Vermelho</u> : 1500; <u>Preto</u> : 1000). . . . .	52

---

3.2	Reserva energética em função do tempo de simulação para diferentes valores do parâmetro de limiar de saciedade ( <u>Azul</u> : 3; <u>Vermelho</u> : 3,6; <u>Preto</u> : 4,2). . . . .	53
3.3	Apresenta a influência do metabolismo basal na reserva energética do consumidor. Os valores assumidos pelo parâmetro de gasto metabólico estão separados pela cor. <u>Azul</u> : gasto energético basal 3,6 e limiar de saciedade 1500; <u>Preto</u> : gasto energético basal 4,2 e limiar de saciedade 1000. . . . .	54
4.1	O gráfico apresenta a regra de contaminação adotada nas simulações.	61
4.2	Número total de consumidores contaminados em função do tempo de simulação. Os gráficos azuis apresentam as simulações com os consumidores que não expressam comportamento-doente e os vermelhos com consumidores que expressam. . . . .	64
4.3	Boxplot do número de consumidores infectados ao final da simulação. Usamos prostração como sinônimo do comportamento-doente.	65
4.4	Ambiente com consumidores doentes (pontos vermelhos) e saudáveis (pontos azuis) competindo por alimento. No círculo está um exemplo de aglomerado de consumidores doentes, que favorece a propagação da doença. . . . .	66
4.5	Ambiente com consumidores doentes (pontos vermelhos) e saudáveis (pontos azuis) competindo por alimento. Nos círculos estão exemplos de agrupamentos. Neste exemplo, colocamos 10 alimentos e 100 consumidores no ambiente para enfatizar a formação dos agrupamentos. . . . .	67

4.6 Número total de consumidores contaminados em função do tempo de simulação, histograma e boxplot do número de consumidores ao final da simulação. Os gráficos azuis apresentam as simulações com os consumidores que não expressam comportamento-doente e os vermelhos com consumidores que expressam. . . . . 68

---

# Lista de Tabelas

2.1	Parâmetros do Consumidores . . . . .	40
3.1	Parâmetros do Consumidores . . . . .	50
3.2	Médias e desvio padrão da soma das reservas energéticas dos consumidores . . . . .	52
3.3	P-valor do teste F de Snedecor de igualdade de variâncias e do teste-t de igualdade de médias com variâncias diferentes da soma das reservas energéticas dos consumidores. . . . .	53
4.1	Parâmetros de infecção e cura . . . . .	62
4.2	Parâmetros do Consumidores . . . . .	62
4.3	P-valor do teste F de Snedecor de igualdade de variâncias e do teste-t de igualdade de médias com variâncias iguais. . . . .	64
4.4	Testes para comparar os resultados das simulações dos consumidores que se agrupam com consumidores que não se agrupam na busca por alimento. . . . .	67

---

---

# Capítulo 1

## O Comportamento-doente

### 1.1 Introdução

Há muito tempo se sabe que um organismo acometido por uma doença ou infecção geralmente tem o seu comportamento alterado. No meio rural, por exemplo, é essencial que os criadores de animais distingam animais doentes dos saudáveis e tal discriminação é possível pelo distinto padrão de comportamento dos animais doentes- os animais podem apresentar anorexia, letargia e desinteresse de interagir socialmente com o seu grupo. São esses os sintomas comportamentais que sinalizam a doença ao criador, de fato, é uma informação importante, pois com ela o criador pode procurar ajuda veterinária (Johnson, 2002; Tizard, 2008). Na natureza ou em laboratório, é possível encontrar essas alterações comportamentais decorrentes de alguma doença ou processo infeccioso em uma ampla variedade de espécies. Isto chamou a atenção, de maneira independente, de pesquisadores de diferentes áreas: psicologia, imunologia, comportamento animal, sociologia, veterinária e fisiologia.

---

Na sociologia, por exemplo, o comportamento de um organismo doente foi discutido com relação ao papel do doente e suas implicações na sociedade. Parsons produz uma das primeiras teorias sobre as alterações comportamentais dos doentes e seus aspectos sociais, Parsons definiu o “sick role”, uma condição que não é biológica, psicológica ou mesmo um evento estruturado, é uma regra social (Young, 2004). O papel de uma pessoa doente, destacado por Parsons, pode ser atribuído em termos de dois principais direitos e dois principais deveres- a pessoa que ocupa o papel do doente pode deixar de executar as suas atividades normais e suas obrigações sociais legitimada pelo médico pois a doença está fora do controle do doente; contudo, esses direitos estão condicionados pelo fato de que o doente precisa reconhecer que o seu estado é indesejável e é uma obrigação ficar melhor, procurar ajuda técnica e cooperar. O doente pode querer manter as vantagens de estar doente, mas a sociedade exige que ele melhore (Parsons, 1951; Segall, 1976). Muito das idéias de Parsons foram questionadas, modificadas ou mesmo abandonadas, e outras teorias surgiram (Young, 2004; Segall, 1976).

Nas demais áreas, surgiam muitas contribuições independentes e, por vezes, desconectadas com o tema do comportamento do animal doente. Em 1988, Hart publica uma revisão na qual ele define como comportamento-doente (sickness behavior) o conjunto de sintomas comportamentais não-específicos que animais doentes apresentam e, do ponto de vista evolutivo, discute o papel do comportamento-doente na recuperação do animal acometido por alguma moléstia (Hart, 1988). Para Hart, o comportamento-doente é uma resposta adaptativa do organismo esculpida para facilitar a recuperação do animal doente. Embora Hart não tenha apresentado todas as alterações comportamentais, as quais, anos mais tarde, serão relatadas em outros artigos, sua revisão parece ter sido um marco que unificou

diversas áreas, sendo citada em muitos artigos que discutem o assunto e a sua terminologia passa a ser adotada. Nesse sentido, o comportamento-doente já é, muitas vezes, discutido como candidato a modelo de estudos de depressão (Dantzer et al., 2008).

## 1.2 Aspectos evolutivos e adaptativos

Hart acredita que o comportamento-doente, em conjunto com a febre, é uma estratégia comportamental altamente organizada e adaptada para combater o agente infeccioso. Contudo, o comportamento-doente era visto por muitos médicos e veterinários como sendo resultado de debilitação e fraqueza física trazida pela doença, uma conseqüência do desvio da energia direcionada para os sistemas que dão suporte às atividades diárias do organismo para o sistema que é importante para a defesa do hospedeiro. Tais abordagens sugerem que o comportamento-doente seja passivo e de pouco valor para o hospedeiro (Johnson, 2002; Tizard, 2008; Aubert, 1999). Entretanto, esta visão negligencia o fato de que, por toda a história evolucionária, organismos estiveram e estão expostos bem como resistiram e resistem aos efeitos deletérios de vários microorganismos invasores em uma “corrida armamentista” travada entre hospedeiro e patógeno (Dawkins, 1976, 1986).

Durante o ciclo de vida de qualquer organismo existe a necessidade de lidar com eventos que não podem ser previstos, conhecidos por fatores de perturbação lábil. Assim, organismos devem responder de maneira a evitar o efeito deletério dessas perturbações que podem ter conseqüências desastrosas, e o fazem com alterações fisiológicas e comportamentais (Wingfield, 2003). O complexo repertório de respostas fisiológicas, incluindo a imunitária, endócrina, neural e comportamental,

sugere uma melhor adaptação do organismo frente a desafios do ambiente (Schedlowski, 2006)- um processo infeccioso ou doença é uma perturbação no ciclo de vida de um organismo.

Miller (Holmes and Miller, 1963; Miller, 1964) foi, aparentemente, o primeiro a demonstrar que o comportamento-doente não é resultado de uma debilitação causada pela doença e sim um estado motivacional, um estado que orienta a percepção e as ações de um animal, resultado de alterações internas do organismo e flexível às restrições do ambiente (Aubert, 1999). Em seus experimentos, Miller demonstra que os ratos tratados com endotoxina de *E. coli* têm suas atividades diminuídas, assim como diminuem ingestão de água e alimento. Porém, os ratos podem expressar o seu comportamento normal, caso haja outra prioridade, evidenciando o estado motivacional acima citado. Em um estudo mais recente, ratas lactantes expressando o comportamento maternal receberam doses de LPS (lipopolissacárideo de parede de bactérias) e verificou-se a construção do ninho e o cuidado de coletar os filhotes. Foi constatado que o comportamento-doente pode ou não ser expresso, conflitando com o cuidado maternal, de acordo com as condições ambientais, o que volta a enfatizar o aspecto motivacional do processo (Aubert et al., 1997).

Em última análise, o comportamento-doente é organizado e controlado pelo sistema nervoso. As interações neuroimunitárias parecem ter sido adquiridas e desenvolvidas durante a filogenia e ontogenia em várias espécies (Salzet et al., 2000). Como o patógeno não atinge necessariamente o cérebro, e mais, neurônios não possuem receptores que possam identificar bactérias, fungos, vírus ou outros patógenos, foi comprovado, em muitos experimentos, que células do sistema imunitário são as responsáveis em identificar, combater e comunicar ao cérebro a presença de tais agentes no organismo, sendo as citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  as principais

moléculas tidas como responsáveis pelos efeitos comportamentais (Dantzer, 2004; Johnson, 2002; Miller et al., 2005). Alguns mecanismos foram propostos para a comunicação entre sistema periférico e central através das citocinas produzidas periféricamente (Miller et al., 2005).

Por exemplo, em mamíferos, a administração periférica ou central de LPS ou citocinas pró-inflamatórias induz anorexia, anedonia, locomoção e comportamento exploratório diminuídos, aumento da ansiedade, sonolência, habilidades de memorização e aprendizado prejudicados e interações sociais diminuídas com os indivíduos do mesmo grupo (Dantzer, 2004). Por conta disso, quatro mecanismos foram propostos para justificar o como as citocinas produzidas periféricamente poderiam produzir respostas no cérebro (Miller et al., 2005). O primeiro deles é através de uma rota neural com a estimulação de fibras nervosas aferentes viscerais pelas citocinas periféricas, e por consequência modulando funções do sistema nervoso. O segundo é a passagem das citocinas através de regiões não cobertas pela barreira hemato-encefálica, conhecido por órgãos circuventriculares. O terceiro mecanismo é ativação de células endoteliais ou do complexo coróide no cérebro pelas citocinas e por consequência a liberação de segundos mensageiros. E por fim, o transporte ativo das citocinas através da barreira hemato-encefálica.

### 1.2.1 Febre e comportamento-doente

Apresentado o aspecto motivacional do comportamento-doente e sua relação complexa com o sistema imunitário, muitos pesquisadores discutem a vantagem que o organismo doente tem ao expressá-lo. Uma hipótese levantada, inclusive por Hart, é que o comportamento-doente dá suporte à febre, considerando que a febre

também seja benéfica para o doente, ou seja, a febre não é um subproduto de uma mal-adaptação de um organismo doente.

A homeostase da temperatura é garantida por neurônios localizados na parte pré-óptica do hipotálamo, numa região que contem a parte medial e lateral do núcleo pré-óptico, o hipotálamo anterior e regiões próximas do septo (Tizard, 2008). Miller é um dos primeiros a propor que existe um fator X produzido periféricamente no sangue, resultado de uma cadeia de eventos, que atinge o cérebro o que desencadearia a febre (Holmes and Miller, 1963; Miller, 1964). A febre, de fato, é o resultado de uma série de eventos que podem acontecer periféricamente e tem por início a produção de citocinas pró-inflamatórias, por conta da ativação do sistema imunitário quando o organismo entre em contato com algum agente infeccioso ou parte do mesmo. Estas citocinas causam febre pela inibição de neurônios termossensíveis no hipotálamo anterior, sendo que a febre é o aumento no set-point de temperatura (Kluger, 1991), a hipertermia (Johnson, 2002; Blatteis, 2006). Há um amplo espectro de espécies capazes de expressar febre, praticamente em todos os metazoários estudados até o momento, como anelídeos, artrópodes e vertebrados, o fazem. Assim, tal dado empírico sugere que a febre traga algum benefício adaptativo ao hospedeiro (Cheng et al., 2004; Cooper, 2002; LeGrand and Brown, 2002; Hart, 1988; Jiravanichpaisal et al., 2004; Kluger, 1991).

Kluger relata que os antigos gregos já acreditavam que a febre era um sinal benigno durante uma infecção; e a terapia de febre foi usada por diferentes sociedades humanas. Por exemplo, índios americanos do noroeste cortavam a barriga de um cavalo e colocavam dentro de suas entranhas, ainda quente, o doente nu, até que a carcaça do animal esfriasse (Kluger et al., 1996). Ou ainda, Maier escreve que agentes infecciosos que casam a sífilis e gonorréia, antes dos tratamentos com

antibióticos, eram tratados com a indução de malária para que houvesse febre alta o que suprimia esses agentes, depois a malária era tratada com quinino (Maier and Watkins, 1998), aliás, Julius Wagner von Jauregg ganhou o o prêmio Nobel de medicina de 1927 por demonstrar que a febre induzida artificialmente leva à cura da demência causada pela sífilis, presumidamente, matando o *T. pallidum* (Tizard, 2008).

Muitos estudos tentam mostrar os benefícios da febre, mas esbarram em problemas experimentais, por exemplo, o uso de antipiréticos que pode influenciar na sobrevivência do organismo doente (Kluger et al., 1996). Embora os procedimentos experimentais não sejam perfeitos, a maioria dos estudos aponta o papel benéfico da febre. A correlação positiva entre febre e aumento da taxa de sobrevivência de organismos doentes, aparece, por exemplo, em ratos brancos da Nova Zelândia: a taxa de sobrevivência foi maior com a expressão da febre quando comparados com animais que expressaram aumentos de temperatura corpórea menos intensos (Kluger and Vaughn, 1982). Esse efeito da febre em aumentar a taxa de sobrevivência também foi verificado em iguanas, uma espécie ectotérmica-heterotérmica, quando estes animais eram colocados em ambientes com temperatura controlada (Kluger et al., 1975). De maneira geral, organismos injetados com bactérias ou vírus, apresentam uma taxa menor de sobrevivência quando não lhes é permitido o aumento de temperatura corpórea.

O potencial benefício da febre ainda é discutido. Muitos autores justificam tal potencial pelo fato de que a resposta do sistema imunitário é potencializada com o aumento de temperatura e, considerando que o patógeno possui uma temperatura ótima para o crescimento, esse aumento na temperatura pode gerar um ambiente menos favorável a sua proliferação (Kluger, 1991; Kluger et al., 1975).

Células brancas se dividem mais rapidamente em temperaturas elevadas ([Manzella and Roberts, 1979](#)), e fagócitos podem eliminar patógenos mais rapidamente pois algumas reações bioquímicas catalisadas ocorrem em taxas mais elevadas ([Sebag et al., 1977](#)). Muitos médicos, contudo, advogavam o uso de antipiréticos para acabar com a febre, o que transformou a febre em vilã, muito embora fosse reconhecido que a febre faz parte da defesa do hospedeiro. A febre deve ser combatida quando duradoura ou muito alta, ou seja, quando tenha saído do fino controle do organismo. Kluger supõe que essa adoção do antipirético é, em parte, resultado do seu efeito analgésico reduzindo a sintomatologia do quadro inflamatório, o que termina sendo associado pelos usuários como uma melhoria da sua condição de doente ([Kluger et al., 1996](#)).

Existe, contudo, uma outra faceta relacionada ao aumento da temperatura corpórea: a expressão da febre acarreta num aumento do gasto energético. Em mamíferos e aves, um aumento da temperatura de 2 a 3°C pode resultar num aumento de 20% ou mais no consumo de energia ([Kluger et al., 1996](#)). Já os ectotermos desenvolveram uma estratégia conhecida como febre comportamental, na qual elevam a sua temperatura permanecendo em ambientes mais quentes, já que sua temperatura corpórea depende da temperatura exterior. Como há aumento da demanda metabólica em decorrência do aumento da temperatura corpórea ([Schmidt-Nielsen, 1997](#); [Withers, 1992](#)), a febre comportamental dos ectotérmicos também implica num aumento de gasto energético. Estudos com sapos mostram que a febre comportamental aumenta o consumo de oxigênio em praticamente duas vezes além do comumente observado numa dada faixa de temperatura ambiente- animais tratados com solução salina apresentam  $Q_{10}$ , uma razão entre uma dada taxa a diferentes temperaturas, de 1.8 e, com LPS, de 4.1, entre 25-32°C ([Sherman and Stephens,](#)

1998). É exatamente neste ponto que o comportamento-doente dá suporte para febre. Muitos pesquisadores acreditam que, por conta do alto gasto energético da febre, exista pouco espaço para atividades que não sejam aumento e conservação da energia interna, por exemplo, animais doentes procuram, invariavelmente, sítios mais quentes (Johnson, 2002). O organismo que expressa o comportamento-doente tem suas atividades físicas reduzidas, isto serviria com uma maneira de economizar energia que está sendo utilizada para manter a elevação de temperatura corpórea.

### 1.2.2 Outros sintomas comportamentais

Muitas são as alterações comportamentais atribuídas ao comportamento-doente, abaixo estão listadas as que encontramos na literatura e nos pareceu mais relevantes ao caso.

- Anedonia
- Anorexia
- Diminuição do comportamento exploratório
- Diminuição da libido
- Cognição alterada
- Letargia (fadiga)
- Perda de peso
- Distúrbio do sono
- Hiperalgisia

- Isolamento social

De maneira geral, podemos resumir o comportamento-doente como uma redução na atividade do organismo doente o que economiza energia, porém existem outras interpretações para alguns sintomas comportamentais.

Por exemplo, um animal totalmente crescido tende a manter um peso relativamente constante, indiferente das flutuações de ingestão de comida ou gasto energético. Essa estabilidade de peso é resultado de mecanismos que mantêm as reservas energéticas em um nível relativamente constante, num dado valor regulado. No comportamento-doente, esse valor é alterado, função regida no hipotálamo (Tizard, 2008). Citocinas pró-inflamatórias produzem anorexia em diferentes espécies e a IL-1 $\beta$  é, particularmente, a mais potente redutora de apetite (Johnson, 1998; Plata-Salamán et al., 1988; Finck and Johnson, 1997). Ratos doentes não procuram comida, e, quando o acesso ao alimento é livre, o animal ingere uma quantidade menor que a ingerida por um animal saudável (Miller, 1964). Aparentemente, este processo é benéfico, alguns supõem que a anorexia induzida por citocinas, decorrentes de uma infecção, represente uma economia de energia relacionada à atividade de forrageio ou caça, uma prevenção de um organismo debilitado correr risco de ser exposto ao predador durante o forrageio, diminuição de nutrientes essenciais ao patógeno e, talvez, à diminuição do risco de transmissão de doenças (Dantzer, 2004; Johnson, 2002; Hart, 1988). Intrigantemente, há também um estudo no qual uma parte dos animais infectados por *Listeria monocytogenes* foi deixada livres para se alimentar, enquanto outra parte foi alimentada forçadamente para atingir o mesmo nível de ingestão de alimento de animais saudáveis. 93% dos animais forçadamente alimentados não sobreviveram, contra 43% animais

infectados que se alimentaram livremente. Note que, esses últimos, se alimentaram com 58% do ingerido por animais saudáveis (Murray and Murray, 1979).

### 1.2.3 Contradições e justificativa do trabalho

É aceito que o comportamento-doente é desenhado para aumentar a resistência do organismo à infecção. Porém, a expressão do comportamento-doente nem sempre traz apenas vantagens ao doente.

Hart cogita que a diminuição da atividade pode reduzir o risco à predação (Hart, 1988), porém, não parece que isso é sempre verdade. Não somente criadores de animais reconhecem um animal doente como os seus predadores ou mesmo membros do seu grupo o fazem. Um exemplo é a síndrome do pássaro doente. Muitas aves selvagens "escondem" o fato de estarem doentes até o último suspiro, se for o caso, pois assim não são alvos de predadores ou mesmo de outros membros do grupo (Tizard, 2008). Uma das táticas da chita é expor-se a um bando de possíveis presas o que faz com que as presas reajam a este evento, a chita, então, pode reconhecer alvos mais vulneráveis, por exemplo, animais doentes (Tizard, 2008).

Inflamações caracterizadas por febre, mudanças dramáticas no metabolismo de proteínas e nutrientes e mudanças comportamentais são consideradas um dos tipos mais custosos de defesa imunitária (Lee et al., 2005). Assim, a anorexia também é outro sintoma que, aparentemente, traz desvantagens ao animal doente pois é difícil conciliar este sintoma à necessidade energética aumentada por conta da termogênese e da ativação do sistema imunitário, uma vez que a ingestão de alimento ofereceria a possibilidade de reposição energética. Além disso, a febre e

ativação do sistema imunitário é uma resposta que eleva o gasto energético, e as atividades físicas correspondem a uma parcela bem menor do consumo energético quando comparadas ao gasto energético do metabolismo basal de um organismo saudável. Por exemplo, em seres humanos, as atividades físicas correspondem a 20% do consumo energético, enquanto, o metabolismo basal 70%. Ou seja, redução de atividade talvez não seja tão essencial ao organismo. Um estudo discute que uma espécie de pardal tem sua resposta comportamental menos intensa frente a um agente infeccioso do que o seu congênere, o que é importante para animais invasores que sempre enfrentam novos desafios ambientais, como novos patógenos-escapar desses inimigos tem, por exemplo, o potencial de contribuir para o rápido crescimento da população e sua manutenção (Lee et al., 2005).

Resumindo, ainda não é certo afirmar se existe uma função fisiológica do comportamento-doente nem qual seria tal função, ou funções. Não só o comportamento-doente pode variar entre espécies (Lee et al., 2005; Martin and Zachary Weil and, 2008), mas também num mesmo indivíduo em função de variáveis ambientais, por exemplo, com as estações do ano (Owen-Ashley and Wingfield, 2006). Assim, parece que ainda existe uma lacuna na compreensão precisa das vantagens do comportamento-doente.

O nosso projeto tem por objetivo investigar se é possível o comportamento-doente trazer uma vantagem à população com relação à transmissão de agentes infecciosos, mesmo que sua expressão possa ser maléfica ao indivíduo, como citado anteriormente neste capítulo.

Temos, por hipótese, que a diminuição de atividade de um animal doente pode diminuir a transmissão de um patógeno e que essa característica tenha sido conservada ou selecionada por pressões evolutivas, uma vez que o contrário acontece:

existem parasitas que manipulam o comportamento do hospedeiro para aumentar a sua taxa de transmissão, como ocorre com o *Toxoplasma gondii*- ratos selvagens com ocorrência natural da infecção por toxoplasma (cisto alojado no cérebro) têm diminuído o comportamento neofóbico, o que acarreta maior predação destes animais por gatos e, por conseqüência, favorece o ciclo de vida do parasita. Atribui-se a essa mudança do comportamento uma evidente vantagem evolutiva para o parasita ([Webster et al., 1994](#)). Outros exemplos muito interessantes desse tipo de manipulação comportamental são citados num artigo publicado por Poulin ([Poulin, 1995](#)).

### 1.3 Metodologia

Para verificar se o comportamento-doente pode diminuir a transmissão de um agente infeccioso numa população, adotamos o modelo de simulação conhecido por individual-based modeling.

A simulação em computador retorna aos tempos da Segunda Guerra Mundial, quando John Von Neumann e Stanislaw Ulam investigaram o comportamento dos nêutrons através do método de simulação de Monte Carlo, com grande vantagem sobre o processo empírico para o mesmo fim, que teria custo elevado e alta complexidade. Com o sucesso da técnica, logo a simulação tornou-se popular e usada nas mais diversas áreas. As simulações em computador têm sido amplamente usadas no estudo de ecossistemas e “Game of Life” de John Conway foi uma das primeiras simulações que, embora de maneira simples, mostrou a capacidade de um computador em representar indivíduos distribuídos num ambiente virtual e que interagem entre si, além disso que simples regras poderiam gerar comportamentos complexos.

Modelos baseados no indivíduo (MBI) têm sido amplamente usados na simulação da dinâmica populacional e são datados da década de 1970 ([Grimm, 1999, 2005](#)), mas foi no final da década de 1980 que foram difundidos. O uso do MBI é uma técnica importante para modelar ecossistemas ([Huston et al., 1988](#); [Hogeweg and Hesper, 1990](#)).

O MBI é desenvolvido através de um conjunto heterogêneo de objetos discretos que mudam seu estado ao longo do tempo ([Lorek and Sonnenschein, 1999](#)). Esses objetos são chamados de indivíduos e modelam indivíduos reais com atributos relevantes para a evolução e interação na simulação numérica.

Os MBI são construídos sobre a premissa de que indivíduos interagem entre si e padrões emergem no sistema como consequência destas interações. São incorporadas diferenças individuais, ou seja, a população é representada como um conjunto de indivíduos com propriedades individualizadas, que podem variar- cada indivíduo possui ciclo de vida e comportamento próprio, além da localização espacial ([Sarkar, 1996](#)). O MBI trabalha com pressupostos no nível do indivíduo, embora, em muitos dos casos, seja a população o objeto de interesse. Assim, este modelo é considerado reducionista por assumir que propriedades e interações de indivíduos são o suficiente para explicar o comportamento de uma população ([Sarkar, 2005](#)). Isto faz o MBI ser uma ferramenta adequada para simulação da dinâmica de populações, na qual interagem animais, plantas e outros reinos biológicos, e o ambiente- processos populacionais são fenômenos emergentes, resultando das interações entre seus elementos constituintes (indivíduos) e destes com o meio.

O que diferencia esse tipo de abordagem dos demais modelos é que os modelos clássicos de dinâmica populacional assumem que todos os indivíduos são idênticos ou, por vezes, desconsideram interações locais. Além disso, o MBI mostra como

padrões ecológicos e evolutivos surgem como resultado de interações localizadas entre indivíduos, sem a necessidade de quaisquer outras pressuposições forçadas no nível populacional, podendo, dedicar-se à análise de processos evolutivos de forma similar (Jager, 2001; Warren and ChrisTopping, 2001).

Parte do sucesso do MBI é decorrente de sua capacidade de descrever populações detalhadamente e prever as dinâmicas dessas populações, quando comparados a outros métodos (Lomnicki, 1992), embora essa capacidade tenha uma relação direta com o quanto se conhece sobre a população, com o hardware e o tempo disponíveis. Existem duas razões principais para usar esta técnica: a primeira é por conta da singularidade genética do indivíduo e, a segunda, é o fato de que cada indivíduo possui suas interações locais particulares (Huston et al., 1988). Tal modelo envolve pouca matemática, mas pode ser muito complexo por conta da quantidade de dados a serem processados (Gouteux et al., 2004).

### 1.3.1 O Modelo

A primeira etapa é a formulação de um modelo para simulação. A modelagem busca capturar a essência de um sistema para discutir questões específicas deste sistema. Assim, a criação do nosso modelo foi guiada pela investigação a que este projeto se propõe, servindo de filtro na identificação dos elementos essenciais para a simulação. O primeiro *modelo conceitual* (DeAngelis and Mooij, 2003) reuniu elementos importantes para a simulação, sendo baseado em duas fontes: (a) teoria de ecossistemas, na qual a dinâmica de um sistema é guiada pelo fluxo de energia e de nutrientes (Grimm, 2005); e (b) pela parte empírica, por exemplo, o comportamento-doente de indivíduos doentes.

Na estrutura de um MBI é essencial a presença de indivíduos discretos com comportamento adaptativo, nesse contexto, o comportamento adaptativo é resultado de tratos adaptativos, ou melhor, é resultado de duas coisas: do trato adaptativo propriamente dito e das condições do momento em que o trato é executado, sendo que no trato adaptativo inclui a escolha de um comportamento, dentro de um leque de opções, e essa escolha depende do ambiente e de condições internas. O nosso modelo é constituído por tais indivíduos com variáveis, as quais descrevem seu estado, e parâmetros, os quais determinam o seu comportamento.

Implementamos o nosso modelo em MatLab 7.0 (The Mathworks, Natick-EUA). Inicialmente, foram implementados modelos com pouca “complexidade”, modelos nulos ([Grimm, 2005](#)), e, progressivamente, aumentamos a complexidade do modelo.

Através dos modelos nulos, é possível testar a capacidade de prever certos resultados conhecidos de antemão. O sucesso do consumidor na aquisição do alimento é essencial para sua sobrevivência e pode ser influenciado pelo comportamento-doente. Com isso em mente, foi criado o nosso modelo nulo- um ambiente com um consumidor que deve ser capaz de identificar o único alimento num determinado raio de visão, e seguir na sua direção. Posteriormente, mais alimentos foram adicionados ao ambiente. Testado o primeiro modelo, foram implementadas as variáveis de estado que descrevem a reserva energética tanto do consumidor quanto a dos alimentos, e os parâmetros relacionados à captação da energia do alimento e gasto de energia dos consumidores. Em seguida, foram acrescentadas, ao modelo, outras características como limiares de fome e saciedade. A complexidade do modelo é aumentada com mais consumidores no ambiente e, por fim, o agente infeccioso foi adicionado e a modulação do comportamento do consumidor afetado por ele.

Contudo, a implementação seguiu rotas tortuosas. Billy V. Koen afirma que 'em algum ponto do projeto, congele a modelagem', pois assim podemos ver as conseqüências lógicas do modelo formulado. Implementado o modelo em etapas e analisando os seus resultados, o processo de modelagem se torna cíclico: analisamos as conseqüências das hipóteses do nosso modelo, criamos novas hipóteses, as implementamos, novas conseqüências são geradas, novas hipóteses formuladas, etc (Grimm, 2005). Assim, muitas reformulações do modelo e correções no código foram feitas até a sua versão final. Nos deparamos com alguns resultados inesperados que nos fizeram pensar sobre o nosso modelo, sobre novos problemas e os parâmetros adotados. Por exemplo, logo no início da implementação do modelo, utilizávamos pouca quantidade de alimento, para ter uma execução rápida do programa. Acreditávamos que um consumidor conseguiria facilmente se manter vivo ao adotar o movimento Browniano na busca por alimento, porém, não foi o que aconteceu e outra estratégia de busca foi implementada e teve resultado muito melhor. Ou ainda, constatamos que o alcance da visão influencia na formação de aglomerados de consumidores, o que termina por ser um fator inesperado na interpretação do efeito do comportamento-doente no espalhamento do patógeno. Um dos pontos fortes do MBI é o que acabamos de descrever: o MBI permite que pesquisadores estudem como as propriedades no nível do sistema emergem do comportamento adaptativo dos indivíduos.

Uma das grandes dificuldades do MBI é a comunicação do modelo. Descreveremos, a seguir, um modelo geral e não todos os eventos particulares utilizados durante o projeto. Com alterações nos seus parâmetros, este pode reproduzir os modelos que serão discutidos nos próximos capítulos e, também, se estende ao modelo que trata do objetivo do projeto, discutir a relação entre o comportamento-

doente e a transmissão de doença na população.

### 1.3.1.1 Ambiente e Tempo

O ambiente foi definido como uma região limitada de duas dimensões, sem bordas periódicas, onde consumidores e alimentos são distribuídos aleatoriamente no início de cada simulação. O ambiente não oferece qualquer forma de obstáculos aos consumidores e alimento, além dos seus limites. O tempo da simulação é discreto.

### 1.3.1.2 Consumidor

Os consumidores da simulação apresentam as seguintes características.

- *Estado nutricional (reserva energética)*: O consumidor possui uma reserva energética e a diminuição dessa reserva está relacionada à atividade de locomoção e ao metabolismo basal. O esgotamento desta reserva leva o consumidor à morte.
- *Fome*: Uma vez que a reserva energética atinja um dado valor estipulado previamente, o consumidor é motivado a procurar alimento, o qual, quando localizado, é ingerido, permitindo a reposição da reserva.
- *Saciedade*: Uma vez que a reserva energética atinja um dado valor estipulado previamente, o consumidor não é mais motivado a buscar alimento e continua a se locomover pelo ambiente.
- *Visão*: A visão permite a localização do alimento a uma dada distância.
- *Locomoção*: O consumidor pode adotar diferentes estratégias de locomoção, como andar em linha reta ou alterar direção e distância percorrida por turno.

De qualquer maneira, independentemente da regra de movimento adotada pelo consumidor, este muda sua maneira de caminhar uma vez que o alimento apareça no seu campo visual. A direção do movimento passa a ser orientada pela posição do alimento, ou seja, este se dirige ao alimento, percorrendo uma distância fixa a cada turno, isto no caso o consumidor esteja motivado a procurar alimento.

- *Captação da Energia*: A energia oferecida pelo alimento não será totalmente absorvida em um único intervalo de tempo. O indivíduo extrai uma quantidade máxima de energia por turno, até o fim da reserva energética do alimento ou até que o indivíduo fique saciado. Neste último caso, o alimento pode ser consumido por outro consumidor com fome.
- *Imunizado*: O consumidor saudável, com histórico de infecção, estará imune ao contágio pelo agente infeccioso.
- *Morte*: O consumidor é eliminado das iterações da simulação somente quando sua reserva energética estiver esgotada, ou seja, o consumidor não é eliminado diretamente pelo agente infeccioso.

### 1.3.1.3 Alimento

O alimento é uma entidade com as seguintes características.

- *Reserva energética*: Cada um dos alimentos possui uma reserva limitada de energia, ou seja, não oferecem energia ilimitadamente ao indivíduo que deles se alimenta. Quando a reserva de energia do alimento se esgota, este desaparece do ambiente e reaparece, aleatoriamente em outra região, no próximo

turno, com sua reserva energética restabelecida.

- *Disponibilidade*: O número de alimentos no ambiente é constante por todo o tempo de simulação. Contudo, a quantidade total de energia armazenada em cada um dos alimentos não é constante, já que podem existir alimentos com menos energia devido ao fato de terem sido parcialmente consumidos.
- *Competição pelo alimento*: Quando um alimento está sendo utilizado por um consumidor, se torna indisponível para os demais consumidores. Um alimento pode ser detectado por mais de um consumidor e estes seguem a direção do alimento. Contudo, quando um dos consumidores atinge o alimento, os demais consumidores não são mais capazes de detectá-lo.

#### 1.3.1.4 Agente Infeccioso

O agente infeccioso não é reconhecido como uma entidade presente espacialmente no ambiente, mas modula o comportamento e a resposta quanto ao gasto e reposição energética do consumidor contaminado por este.

#### 1.3.2 “Bugs”

Muitos modelos simples podem ser implementados por programadores iniciantes. Entretanto, mesmo modelos simples de MBI, envolvem grandes desafios de programação. Além disso, o programa deve gerenciar e coletar dados de um grande número de indivíduos (alimentos e consumidores) com variáveis que mudam continuamente. Dada a complexidade de um MBI, erros de programação podem ocorrer e são especialmente difíceis de detectar já que podem se manifestar apenas

em situações raras. Assim, testes são essenciais e devem ser considerados como experimentos: predição de resultados de um dado experimento e comparação destes resultados com os resultados obtidos através da simulação do experimento (Grimm, 2005).

Desde o início, da fase de implementação do modelo nulo, diversos testes foram aplicados ao modelo para identificar falhas de sua execução. Basicamente, três tipos de testes foram feitos: testes visuais, checagem pontual e simulação no papel.

### 1.3.2.1 Testes Visuais

Os testes visuais são fáceis de realizar e absolutamente essenciais para verificar a presença de erros na simulação. Devem ser feitos toda vez que o programa é modificado (Grimm, 2005). São conduzidos, basicamente, executando o modelo e observando sua evolução através de gráficos representativos do ambiente e do próprio ambiente onde os consumidores e alimentos interagem, um exemplo é apresentado na figura 1.1.

Abaixo, estão descritos alguns das dezenas de testes visuais realizados durante a implementação e modificação do modelo:

- *Limites do ambiente*: Consumidores são direcionados para os limites do ambiente, e eles não podem atravessá-los.
- *Localização do alimento*: O consumidor deve ser capaz de identificar um alimento colocado no seu campo de visão e seguir na sua direção, adotando o raio de visão estipulado, sendo o consumidor doente ou saudável.
- *Escolha do alimento mais próximo*: O consumidor deve ser capaz de optar pelo alimento mais próximo, quando dois alimentos estão no seu campo

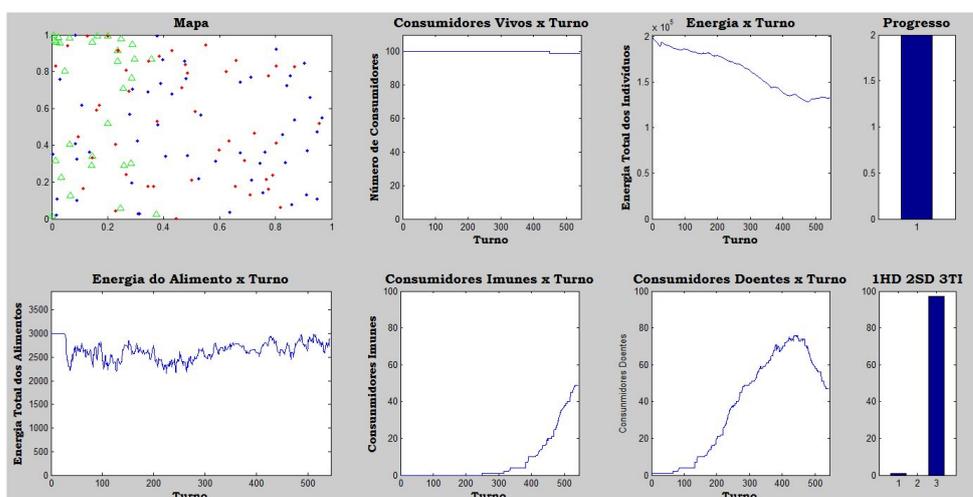


Figura (1.1) Imagem da evolução do sistema representada através de gráficos de algumas variáveis, além do próprio ambiente onde os consumidores e alimentos interagem.

visual.

- *Alimentos com a mesma distância*: O consumidor deve ser capaz de escolher aleatoriamente entre dois ou mais alimentos que estão localizados dentro do seu campo visual a uma mesma distância
- *Competição entre indivíduos pelo mesmo alimento*: Dois consumidores são colocados de maneira que ambos detectem um alimento, e o consumidor que chegar primeiro no alimento impede a detecção do alimento pelo outro indivíduo.
- *Depleção da reserva energética do alimento*: Um alimento é consumido totalmente por um consumidor e este reaparece em uma nova posição escolhida aleatoriamente.
- *Presença dos consumidores saudáveis e doentes*: A simulação é iniciada e o

número de consumidores doentes está de acordo com o estipulado no início da simulação.

- *Locomoção do consumidor doente*: Verificamos se o consumidor doente percorre uma distância por turno diferente da distância percorrida por um consumidor saudável, em qualquer situação, seja ela de busca ou não por alimento.
- *Competição entre consumidores pelo mesmo alimento*: Testamos a competição entre dois consumidores: eles são colocados de maneira que ambos detectem um alimento, e o consumidor que chegar primeiro ao alimento impede a detecção do alimento pelo outro indivíduo, quer sejam dois consumidores doentes, dois consumidores saudáveis ou um doente e outro saudável.
- *Alimentos com a mesma distância*: O consumidor doente deve ser capaz de escolher aleatoriamente entre dois ou mais alimentos que estão localizados dentro do seu campo visual a uma mesma distância.
- *Consumidores alcançam simultaneamente o mesmo alimento*: Dois consumidores atingem simultaneamente o alimento e apenas um deles o consome, enquanto o outro parte em outra direção ou na direção de outro alimento. O teste foi feito com dois consumidores doentes, dois consumidores saudáveis ou um doente e outro saudável.
- *Depleção da reserva energética do consumidor*: O consumidor doente é levado ao esgotamento de sua reserva energética e, como consequência, é eliminado do ambiente - suas variáveis são armazenadas fora da simulação. Aliás, fizemos este teste com vários consumidores doentes e saudáveis na

mesma simulação para verificar se o algoritmo que elimina o consumidor estava funcionando corretamente.

- *Verificação das fases com e sem fome:* Acompanhamos a reserva energética de consumidores doentes e saudáveis através de um gráfico de reserva energética por tempo e verificamos se há presença das fases com e sem fome, e se estas fases eram diferentes da dos consumidores saudáveis.
- *Verificação da contaminação:* testamos se o consumidor saudável, quando no raio de contaminação de um consumidor doente, é contaminado de acordo com as regras estabelecidas no modelo.
- *Verificação da cura:* Testamos se os consumidores doentes ficavam doentes o número de turnos estabelecido pelo programa.

### 1.3.2.2 Checagem pontual e Simulação no papel

A checagem pontual verifica o cálculo feito por algumas equações do modelo e compara com cálculos feitos no papel ([Grimm, 2005](#)). A simulação no papel testa o comportamento de algumas variáveis comparando estados destas variáveis na simulação com as determinadas na simulação feita no papel ao longo das iterações do programa. As simulações feitas no papel consideram trechos do código e funções. Alguns dos testes realizados estão listados abaixo:

- Cálculo da distância do alimento ao consumidor.
- Durante o passeio aleatório, foi verificado se os vetores e distâncias percorridas obedeciam às regras estabelecidas no modelo.
- Transferência de energia do alimento para o consumidor.

- Registro correto das variáveis fome e alimento disponível.
- Diminuição da reserva energética do alimento, quando é consumido.
- Determinação do número de alimentos disponíveis no raio de visão do consumidor.
- Aumento e diminuição da reserva energética do consumidor.
- Cálculo da distância do alimento ao consumidor saudável e doente.
- Transferência de energia do alimento para o consumidor, depleção e aumento da reserva energética do alimento e consumidor, respectivamente.
- Registro correto das variáveis do consumidor que representam fome, saciedade, doente, saudável, imunizado, alimento disponível.
- Diminuição da reserva energética do alimento, quando é consumido.
- Determinação do número de alimentos disponíveis no raio de visão do consumidor.
- Aumento e diminuição da reserva energética do consumidor.
- Verificação da atribuição dos turnos que um consumidor fica doente e se este parâmetro é obedecido.

---

## Capítulo 2

# A Busca por Comida

O nosso modelo baseado no indivíduo foi construído com o intuito de averiguar se a transmissão do patógeno pode ser influenciada pelo comportamento-doente. Para tanto, criamos um ambiente simples e, com o uso de generalizações, discutimos relações básicas entre a diminuição da atividade de um indivíduo doente e o espalhamento da doença. Embora o modelo não seja baseado numa população específica, buscamos criar um modelo que conserve propriedades reais e importantes para o projeto.

Tendo isso em vista, o nosso primeiro desafio foi a criação de um algoritmo que descrevesse a maneira com a qual os consumidores se locomovem no ambiente virtual e que fosse condizente com o que é encontrado na natureza. Inicialmente, escolhemos o passeio aleatório Browniano (*randon walk*) como regra de movimentação. Contudo, este tipo de estratégia de movimentação não foi bem sucedida na localização de comida como será apresentado. Infelizmente, devido à problemas computacionais, a solução não foi simplesmente alterar a quantidade de comida:

---

com o aumento da densidade de alimento há um aumento significativo no tempo de execução das simulações, algo que tentamos evitar.

Sob a premissa de que os consumidores devem ser capazes de achar comida antes que sua reserva energética se esgote, habilidade que a seleção natural deve ter esculpido em animais que dependem de localizar o seu alimento, testamos outras estratégias de movimentação e adotamos a que garantiu a maior sobrevivência dos consumidores.

Neste capítulo, discutiremos como foi feita essa escolha da estratégia de busca, que acreditamos, aliás, ser uma estratégia muito boa, se não a melhor, para a maioria dos organismos que buscam pelo alimento fixo.

## 2.1 Introdução

Todo animal possui reserva energética limitada, que é consumida mesmo quando não há execução de qualquer atividade. Muitas espécies precisam procurar por fontes de alimento para restabelecer ou manter níveis adequados de energia e essa busca pelo alimento nem sempre se dá em regiões onde ele é abundante ou facilmente localizado, o que exige, do animal, adotar uma boa estratégia para encontrar comida.

Memória, pistas e referências espaciais orientam os animais através dos seus sentidos, sejam eles quais forem, e desempenham um papel importante em recuperar fontes de alimento ou mesmo concentrar esforços em regiões com boas chances de encontrá-lo. Essa capacidade é descrita em diferentes espécies ([Saleh and Chittka, 2007](#); [Warburton and Mason, 2003](#); [Howery et al., 2000](#); [Brown et al., 1997](#)). Contudo, em muitas situações, as pistas podem não existir ou o alimento

deixar de estar disponível numa região memorizada pelo animal e, dessa maneira, descobrir novas fontes de energia torna-se um problema que pode ser solucionado adotando uma boa estratégia de movimentação.

O passeio aleatório Browniano (o *random walk* clássico), usado com sucesso para descrever a velocidade de dispersão espacial de populações (Turchin, 1998), foi tomado como paradigma do tipo de movimentação utilizado na busca por alimentos. No entanto, o comportamento de forrageio observado em muitas espécies é descrito como um padrão de movimentação no qual o tamanho de cada passo numa dada direção é dado por uma distribuição de lei de potência em que a frequência de passos cada vez maiores diminui com uma função de potência negativa do tamanho de seus passos (Ramos-Fernandez et al., 2004; Viswanathan et al., 1996). Muitos artigos mostram que essa distribuição de passos é aproximado por a distribuição de Lévy, e esse padrão é conhecido como passeio de Lévy ou vôo de Lévy (*Lévy walk* ou *Lévy flight*). O passeio de Lévy está relacionado com o passeio aleatório comum, no qual as mudanças de ângulos da direção não apresentam correlação, e o vôo de Lévy com a distribuição dos tamanho dos passos (Benhamou, 2007), entretanto, essas duas denominações são comumente tratadas como sinônimos na literatura (Reynolds, 2008).

Acredita-se que a evolução pela seleção natural tenha mantido estratégias de busca por alimento altamente eficientes. Assim, muitas interpretações são dadas para o fato de tantas espécies seguirem o passeio de Lévy. Alguns autores sugerem que os passos grandes são resultados da utilização, por parte dos animais, de pistas ou conhecimento prévio sobre os locais de maior probabilidade de achar comida (Ramos-Fernandez et al., 2004; Boyer et al., 2006) o que resultaria nesse tipo de distribuição. Outros autores consideram que o passeio de Lévy é uma estratégia

de busca ótima, por isso é tão presente na natureza- foi demonstrado, em estudos teóricos, que o passeio de Lévy é a melhor estratégia de busca para encontrar alvos fixos e espaçadamente distribuídos, se comparada com o movimento Browniano, pois permite mais visitas de novas regiões e menos revisitações ([Atkinson et al., 2002](#); [Viswanathan et al., 1999](#)).

Mesmo com os resultados teóricos resumidos acima, muito se argüiu sobre o passeio de Lévy como estratégia de busca adotada por animais. Por exemplo, para alta densidade de alvos, o movimento Browniano é o melhor quando comparado com o Lévy. Além disso, a melhor estratégia também depende do tamanho, velocidade e tipo de movimentação que os alvos e predadores executam ([Bartumeus et al., 2002](#)).

Novas estratégias de busca foram apresentadas na literatura, como a estratégia de busca intermitente. Pode-se dizer que muitos forrageadores adotam um comportamento de busca intermitente no qual fases de buscas intensas (brownianas) se alternam, aleatoriamente, com fases de relocação (balística) e a duração média das fases de busca têm uma dependência de lei de potência com a duração média das fases de relocação, o que pode ser interpretado no contexto de uma estratégia de busca ótima livre de escala, como o vôo de Lévy ([Reynolds, 2006](#)). O modelo de busca intermitente leva em consideração o fato de que o forrageador, ao deslocar-se, tem suas habilidades de percepção diminuídas, o que justifica a fase de relocação ([Reynolds, 2006](#)) e este modelo foi testado em ambientes com alvos distribuídos regularmente e seguindo a distribuição de Poisson ([Moreau et al., 2007](#)) e discutido em situações onde os alvos estão escondidos ([Bénichou et al., 2006](#)).

Com a escolha adequada dos tempos alocados para cada fase, podem, também, emergir padrões diferentes do de Lévy, o que leva a busca intermitente ser a melhor

em muitos casos, sendo que a distribuição de Lévy é a melhor em um único caso: quando os alvos não são destrutíveis (Bénichou et al., 2007). Contudo, o modelo intermitente nem sempre traz vantagens. Caso deseje-se procurar um objeto e seja possível averiguar, a todo o momento, se o objeto está presente nos arredores do percurso, a trajetória em Linha Reta é a melhor. No caso contrário, no qual o objeto é difícil de encontrar, é possível minimizar o tempo de encontro com a estratégia intermitente (Bénichou et al., 2006).

As condições ambientais podem variar muito, diferentes espécies podem estar expostas a diferentes desafios, portanto, é possível que mais de uma estratégia tenha sido selecionada durante a evolução. Assim, todas as espécies que vão à busca de alimento executam estratégias as quais, aparentemente, são ótimas, o que explicaria os diferentes padrões de busca para diferentes espécies e, também, a possibilidade de diferentes modelos de estratégias de busca. Porém, as condições ambientais não somente variam entre espécies, mas também podem sofrer variações drásticas para uma mesma espécie, ou ainda, um único indivíduo pode se encontrar em diferentes condições de forrageio. Num problema de busca, adições de novas informações trazem novos valores às probabilidades condicionais e, assim, mudanças nas condições ambientais deveriam ser seguidas de alteração nas estratégias de busca (Shlesinger, 2006).

Estratégias mais flexíveis ao meio ambiente foram também propostas, como o modelo de busca composto- o forrageador faz busca intensiva, um modelo Browniano de movimentação, com freqüente mudança na direção e, caso não ache comida depois de um dado tempo, ele anda numa trajetória balística até o encontro de um novo alvo, ou seja, os forrageadores alocam mais esforços em regiões com possíveis alvos (Plank and James, 2008). Além disso, tempos alocados entre as duas fases,

balística e intensiva, são dependentes da distribuição dos alvos.

Resumindo, a estratégia de forrageio executada por um animal é um tema aberto e alguns modelos sugeridos conseguem mimetizar os padrões encontrados na natureza, como é o caso da estratégia intermitente, que pode produzir um padrão de Lévy, e o modelo de busca composto também o faz (Plank and James, 2008).

O nosso objetivo com este capítulo é apresentar a superioridade da estratégia de movimentação em Linha Reta, levando em consideração a reserva energética de um animal e um ambiente escasso de comida, e discutir o seu papel como estratégia de busca. Para isso, usamos um modelo baseado no indivíduo no qual populações de consumidores adotam uma das três estratégias de busca: movimento Browniano, passeio de Lévy ou Linha Reta; para achar o alimento, este que é distribuído aleatoriamente e destruído quando consumido completamente.

## 2.2 Metodologia

Criamos um ambiente virtual de bordas não-periódicas onde foram distribuídos consumidores, aleatoriamente, e que possuem reserva energética limitada e devem encontrar alimento para repor a energia perdida com a atividade de forrageamento e metabolismo basal, caso contrário, o consumidor morre. Ainda, o consumidor procura pelo alimento apenas quando atinge o seu limiar de fome e fica saciado quando é atingido o limiar de saciedade. O alimento também é distribuído aleatoriamente pelo ambiente, pode ser consumido totalmente e, neste caso, reaparece em outra região do ambiente escolhida de forma aleatória. Se não for totalmente consumido, o alimento permanece no ambiente, mas com o que resta de sua reserva

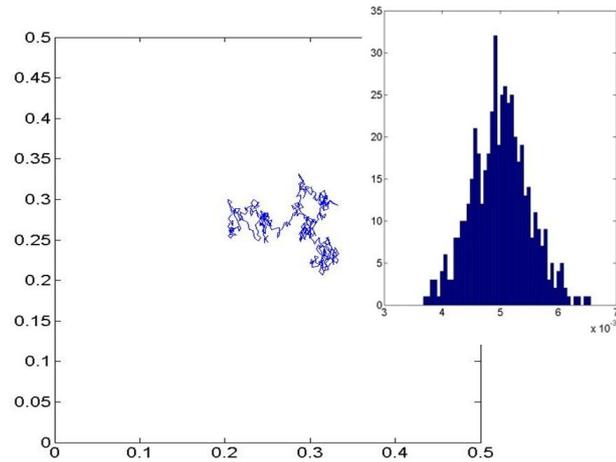
energética.

Simulamos 100 consumidores executando uma das três estratégias mencionadas: movimento Browniano (B), passeio de Lévy (L) ou movimento em Linha Reta (R) (um exemplo de cada estratégia é apresentado na figura 2.1); frente a três ambientes que diferem entre si pela quantidade de alimento (densidades baixa (b), média (m) e alta (a)). Desta maneira, temos nove possíveis combinações entre estratégias de busca e densidade de alimento na simulação (Bb, Bm, Ba, Lb, Lm, La, Rb, Rm e Ra).

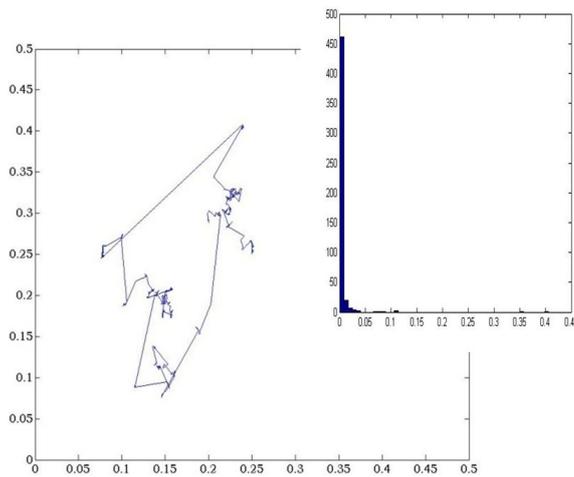
Para o passeio de Lévy, nós geramos a distribuição de lei de potência  $P(l_j) \sim l_j^{-u}$  de tamanhos de passos através da transformação  $l_j \sim x_j^{1/(1-u)}$ , na qual o  $l_j$  é o tamanho do passo,  $x_j$  corresponde a números do intervalo (0,1) de uma distribuição uniforme e  $u$  valerá 2, de maneira que os tamanhos de passos gerados sejam de uma distribuição de Lévy, livre de escala ([Viswanathan et al., 2002](#)).

Independentemente da estratégia adotada pelos consumidores, uma vez que o alimento é detectado dentro do raio de visão, o consumidor segue diretamente para esse. Para as condições apresentadas aqui, o ambiente oferece pouca quantidade de alimento, além de este mudar constantemente de posição por conta da competição entre os consumidores. A tabela 2.1 apresenta, resumidamente, os parâmetros dos consumidores utilizados nas simulações nas simulações.

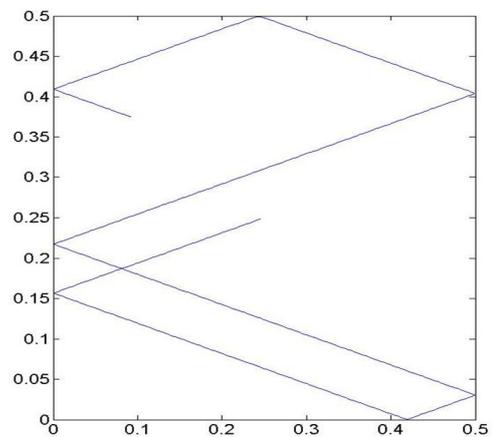
Foram, ao todo, 900 simulações, e armazenamos, em cada uma delas, o número total de consumidores vivos ao longo de cada turno decorrido. Com estes dados, comparamos as curvas médias de consumidores vivos por turno ao longo de 5000 turnos, bem como o número de turnos para que 50% da população seja eliminada (T50).



(a) Movimento Browniano.



(b) Passeio de Lévy.



(c) Movimento em Linha Reta.

Figura (2.1) Registro da trajetória de um consumidor executando uma das três estratégias de movimentação e sua respectiva distribuição de tamanho de passos, exceto para a trajetória em Linha Reta, no qual o comprimento de passos é constante.

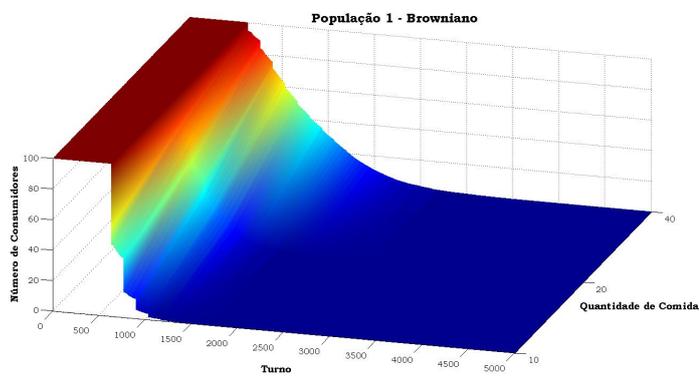
Tabela 2.1: Parâmetros do Consumidores

Parâmetros	Valor
Reserva energética Inicial	2000
Gasto Metabólico Basal	3
Distância média percorrida ao final de 5000 turnos	0,005
Gasto energético por unidade de distância	1
Raio de visão	0,05
Limiar de Fome	1900
Limiar de Saciedade	2000

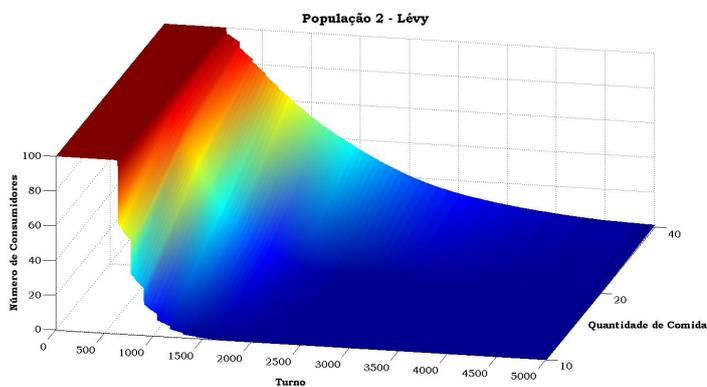
## 2.3 Resultados

A partir das simulações, construímos curvas do número médio de sobreviventes por turno para cada uma das combinações possíveis, ou seja, cada estratégia com as três densidades de alimento. Os resultados estão ilustrados na figura 2.2.

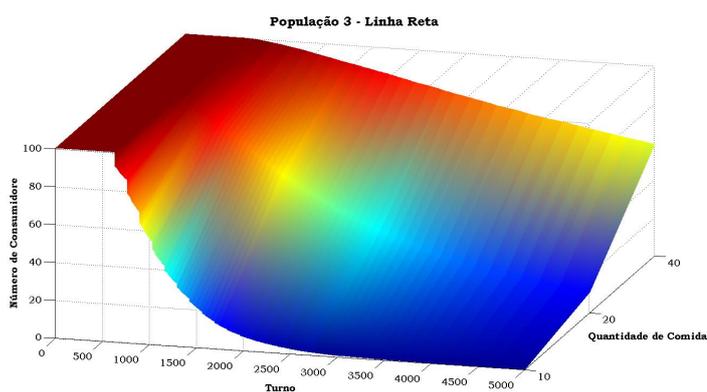
Os valores de T50 obtidos são apresentados na figura 2.3, na forma de Boxplot. A estratégia R não aparece no boxplot da figura 2.3(c), pois poucos consumidores morrem no tempo de simulação que executamos, não atingindo o T50. Assim, para comparar essa estratégia com as demais na condição de densidade  $a$ , calculamos a média dos turnos em que 50% dos consumidores restavam no ambiente para a estratégia L e, para esse turno, o turno 1660, geramos o boxplot do número de consumidores nas três estratégias, apresentado na figura 2.4.



(a) Estratégia B.

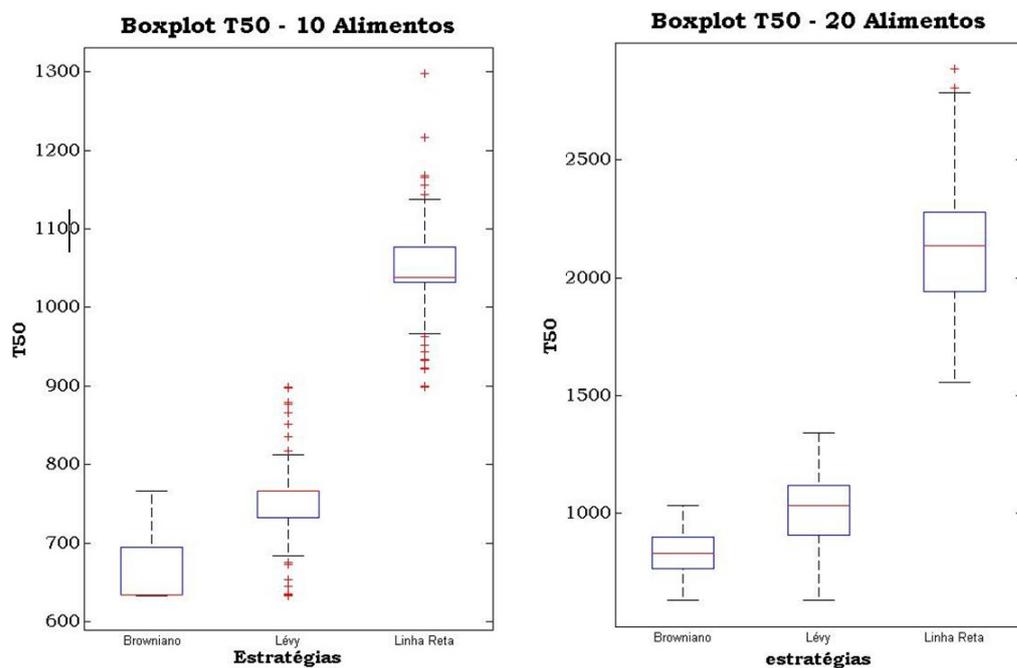


(b) Estratégia L.



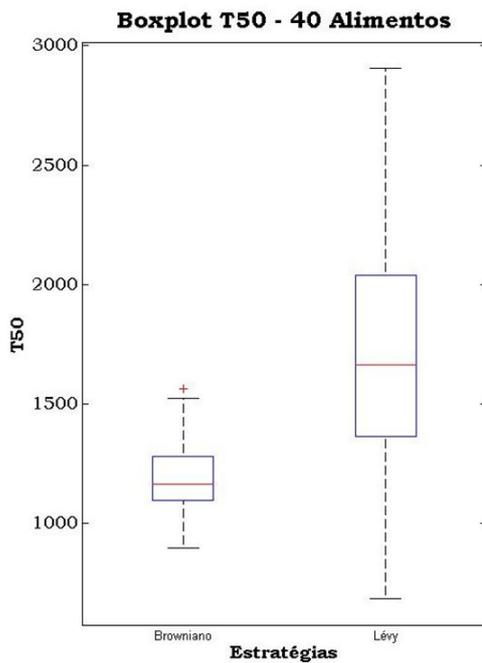
(c) Estratégia R.

Figura (2.2) Gráficos do número médio de consumidores vivos por turno, nas três diferentes quantidades de alimento.



(a) Densidade  $b$ .

(b) Densidade  $m$ .



(c) Densidade  $a$ .

Figura (2.3) Boxplot de T50 para as diferentes estratégias nas diferentes densidades de alimento.

---

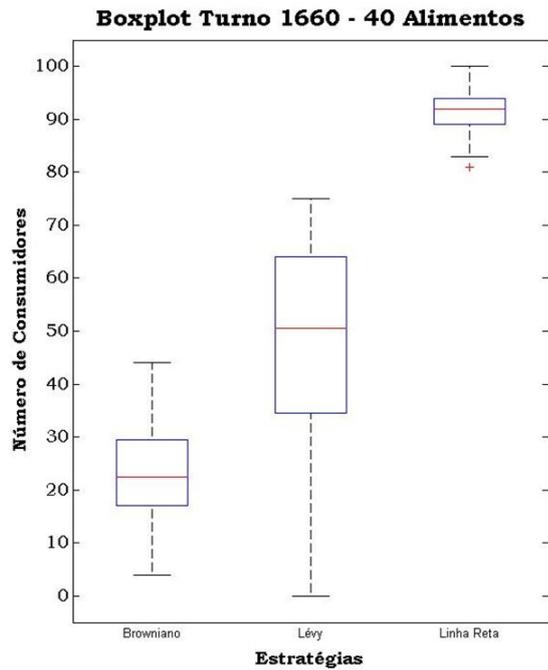


Figura (2.4) Boxplot do número de consumidores nas três estratégias frente a um ambiente com densidade  $a$  no turno 1660

## 2.4 Discussão

Nas três condições do nosso modelo, o alimento é escasso, mesmo na densidade alta simulada (i.e., 40 unidades de alimento presentes no ambiente), tem posição imprevisível e é destruído depois de consumido totalmente. O consumidor não é onisciente, não tem memória e apenas conta com a visão. Sob essas condições, constatamos que a estratégia de movimento em Linha Reta é a melhor ao observarmos não somente as curvas médias da figura 2.2, mas também os boxplots 2.3 e 2.4, uma vez que possibilitou um tempo de sobrevivência claramente maior quando comparado com as outras duas estratégias, Lévy e Browniano. Isto se dá pelo fato de a Linha Reta possibilitar grandes deslocamentos, permitindo a exploração de

novas áreas, não perdendo tempo em áreas não proveitosas. O movimento Browniano é o oposto, enquanto o Lévy é uma mistura de ambos, por isso tem resultados intermediários.

A estratégia em Linha Reta não só foi melhor em nossas simulações, ela é citada como ótima para outras situações teóricas (Bénichou et al., 2006; Duvall et al., 1997; James et al., 2008). Alguns estudos de campo apresentam o movimento em Linha Reta como a melhor opção em diferentes situações de busca, por exemplo, facilitam a localização de fêmeas pelos machos de cascavéis (Duvall and Schuett, 1997). Existem, ainda, estudos que relatam a existência de deslocamentos em Linha Reta, tratados como movimentos direcionados, como é o caso das zebras, focas e pingüins, mas são creditados à memória dos animais e não a uma estratégia de busca (Brooks and Harris, 2008; Austin et al., 2004; Wilson, 2002).

Contudo, nós questionamos o porquê da estratégia em Linha Reta ser pouco descrita na natureza, e, em contrapartida, Lévy e outras são muito mais relatadas.

Pode-se argüir que consumidores reais não são sempre expostos a desafios como os apresentados pelo nosso modelo. Num ambiente onde o alimento é de fácil acesso, qualquer que seja a estratégia, este terminará por ser encontrado e, provavelmente, não será o critério de seleção da estratégia de busca. Contudo, acreditamos que condições de escassez de alimento seja uma grande pressão seletiva para tais estratégias, e, sob estas condições, o movimento em Linha Reta passa a ter um papel essencial na sobrevivência dos organismos.

Dada a simplicidade do movimento em Linha Reta e os resultados obtidos com essa estratégia, sugerimos que é muito provável o uso deste tipo de movimento na busca por comida e os padrões vistos na natureza reflitam a interação do forrageador com o ambiente. Mesmo que um padrão como o passeio de Lévy seja

identificado, isto não significa que ele seja resultado da adoção de tal estratégia de busca. Os padrões podem emergir em decorrência da maneira pela qual o animal interage com o ambiente (Benhamou, 2007). O animal se deslocando em Linha Reta, uma vez que encontra pistas, alimento ou referências espaciais para locais promissores, altera a direção do seu percurso. A frequência com a qual essas alterações de direção acontecem dependerá da memória, da área coberta pelos sentidos de detecção do animal e da quantidade de alimento e pistas locais.

Neste sentido, o movimento em Linha Reta num ambiente onde os alvos estão espalhados em porções (regiões com muitos alvos e outras sem) pode resultar num passeio Browniano composto (i.e., um mistura de dois movimentos Brownianos, um mais esporádico com passos mais longos e outro mais freqüente com passos mais curtos), ou, ainda, dependendo da frequência e tamanho dos passos, o movimento em Linha Reta pode ser, erroneamente, classificado como um passeio de Lévy (Benhamou, 2007).

Então, assumir a estratégia Linha Reta implica que os diferentes padrões estão intimamente relacionados com a qualidade e quantidade de fontes de alimento, ou seja, um movimento extremamente tortuoso sobre uma região pode indicar uma região rica em fontes de alimento e não uma estratégia de passeio aleatório-seria possível acessar a disponibilidade de alimento no ambiente de acordo com os padrões de movimento. Assim as características do movimento (distribuição dos ângulos, distribuição do tamanho de passos, relação da área coberta pelo tempo de registro, entre outros) mostra como os forrageadores reagem ao ambiente, ou seja, o que o ambiente oferece a esses animais.

---

## Capítulo 3

# A Redução de Atividade

No capítulo anterior, testamos três estratégias de busca e constatamos que, para o ambiente com as condições descritas no item [2.2](#), o movimento em Linha Reta garante um maior número de sobreviventes. Como, nas nossas simulações, o ambiente apresenta pouca quantidade de alimento, decidimos usar a Linha Reta como regra de movimentação, estratégia que acreditamos ser capaz de mimetizar o comportamento de consumidores reais, como discutido no item [2.4](#).

Agora que decidimos a maneira com a qual os consumidores se locomovem, analisaremos a anorexia, sintoma do comportamento-doente, e o aumento do gasto energético; discutiremos a consequência dessas duas respostas fisiológicas à infecção na manutenção do nível de energia do consumidor.

---

## 3.1 Introdução

O animal acometido por uma doença ou infecção expressa o comportamento-doente através de interações neuroimunitárias, cujos mecanismos foram sucintamente descritos no item 1.2 do primeiro capítulo. A consequência dessas interações são alterações comportamentais, citadas no item 1.2.2, que, quando tomadas em conjunto ou mesmo individualmente, resultam na redução da atividade física do animal.

A anorexia, por exemplo, é um sintoma freqüentemente presente no comportamento-doente que leva a uma diminuição da atividade de forrageio. Tal era vista como um sintoma indesejável do indivíduo doente pois a ingestão de nutrientes e calorias deveria ser benéfica num momento em que o combate ao patógeno é energeticamente custoso, por conta da febre e ativação do sistema imune, discutido na seção 1.2.1. Contudo, estudos com animais doentes que expressaram anorexia e se alimentaram livremente tiveram maior chances de sobreviver à infecção do que animais alimentados forçadamente com a mesma quantidade de comida que a de um animal saudável (Murray and Murray, 1979). Parece que a anorexia de uma infecção é uma tentativa do hospedeiro de mimetizar os efeitos salutareos da fome (Murray and Murray, 1979), porém, ainda não se sabe quais são estes.

Um animal completamente maduro tende a manter uma massa corpórea relativamente constante a despeito das flutuações de ingestão de alimento e gasto energético. Esta relativa constância no peso é resultado de mecanismos regulados pelo sistema nervoso central que controla a massa corpórea através de, supostamente, um "*set-point*". Então, a anorexia como resultado de uma doença deve ser uma alteração no "*set-point*" do peso corpóreo, controle feito pelo hipotálamo (Tizard, 2008). Algumas hipóteses foram formuladas para entender o papel da

anorexia dentro do quadro de um animal doente.

A primeira delas foi de que a anorexia pode ser capaz de diminuir a quantidade de nutrientes disponíveis e essenciais ao patógeno. O exemplo mais comum é o dos íons de ferro. A administração de suplementos de ferro a humanos frequentemente aumenta a severidade das infecções (Hoen, 1999 *apud* Bilbo et al., 2002) e o uso de quelantes do ferro melhoram a recuperação de infecções bacterianas (Hershko et al., 1992; Gomes et al., 1999 *apud* Bilbo et al., 2002). Assim, a anorexia pode servir ao propósito de diminuir a ingestão de ferro, o que diminuiria a disponibilidade do metal no organismo. Estudos reforçam esta hipótese. Por exemplo, quando foram oferecidos quatro leites suplementados com diferentes concentrações de ferro, Hamsters doentes, em condições simuladas de inverno, escolheram o leite com menor quantidade de ferro (Bilbo et al., 2002). Além disso, a privação de ferro e zinco pode ser importante uma vez que a diminuição desses nutrientes pode favorecer a apoptose de células infectadas (LeGrand and Brown, 2002).

Contudo, parece improvável que a simples redução de nutrientes da dieta possa ter algum efeito contra o patógeno já que o hospedeiro pode dispor de reservas (Murray and Murray, 1979). Insetos e vertebrados têm mecanismos de controle que mantêm os níveis de muitos nutrientes constantes durante curtas privações de alimento, e, ainda, podem regular a disponibilidade de nutrientes durante a doença (Adamo et al., 2007). O mais provável é que mudanças metabólicas aconteçam por conta da anorexia e que isso seja responsável pelo aumento do tempo de sobrevivência do hospedeiro ou, ainda, diminuir suas chances de mortalidade (Murray and Murray, 1979).

Uma segunda hipótese é a incapacidade de um organismo desempenhar as funções da digestão e do sistema imunitário de maneira competente ao mesmo tempo.

Por exemplo, a metabolização de lipídeos e a ativação do sistema imunitário compartilham substâncias vitais para o bom funcionamento de ambos. Esse mecanismo envolve apolipoproteína III, que participa da formação do LDL a partir do HDL e também é uma molécula reconhecida de patógeno. Quando ligada ao LDL, a apolipoproteína III ainda preserva alguma função no sistema imune, porém, a ingestão de alimentos ricos em lipídeos poderia diminuir a atuação desta proteína em situações de infecção (Adamo et al., 2007). Embora existam evidências indiretas, essa hipótese não consegue explicar a anorexia de animais que têm dietas com baixa quantidade de lipídeos (Adamo et al., 2007).

Por fim, a hipótese mais recorrente na literatura é a da economia de energia, embora não existam formulações teóricas ou empíricas que a comprove. Um organismo sem fome não se moverá em busca de comida, uma tendência que pode reduzir o gasto energético. Além disso, é sugerido que o forrageamento pode expor o animal ao risco de ser predado, num momento em que sua energia está direcionada ao combate ao patógeno e não a defesa contra predadores (Maier and Watkins, 1998).

Entretanto, o animal doente precisará repor a energia perdida. Assim, a anorexia somada ao aumento do metabolismo pode não ser uma resposta que sirva adequadamente a este propósito. O objetivo deste capítulo é avaliar o impacto do aumento do gasto metabólico e da anorexia na manutenção da reserva energética. Tendo tal objetivo em vista, utilizamos um MBI (modelo baseado no indivíduo). Vimos que a anorexia, por si só, não representa necessariamente um risco de morte ao organismo doente, contanto que seja de curto prazo e siga a premissa de diminuição do "set-point" da fome. Porém, somada ao aumento do metabolismo, pode vir a exigir do animal uma capacidade maior de forrageamento, o que vai contra a

hipótese de economia de energia.

## 3.2 Metodologia

O MBI utilizado conserva as características principais do modelo apresentado na seção 1.3.1. De maneira geral, as nossas simulações apresentam 100 indivíduos que competirão pelo alimento que é espalhado aleatoriamente pelo ambiente. Não incluímos a doença propriamente dita, porém dois dos seus efeitos: aumento do gasto metabólico e anorexia. Os valores dos principais parâmetros estão expostos na tabela 3.1 e são utilizados como a base das simulações.

Tabela 3.1: Parâmetros do Consumidores

Parâmetros	Valor
Tamanho do mapa	1x1
Visão	0,05
Distância percorrida por turno	0,05
Gasto energético basal por turno	3
Gasto de locomoção por unidade de distância percorrida	20
Limiar de saciedade	2000
Limiar de fome	1900

Uma vez que não há dados empíricos de todos os parâmetros da tabela 3.1, fizemos algumas imposições ad hoc e tentamos adequá-las a alguns estudos experimentais.

A primeira imposição é que o consumidor pode percorrer até 25 unidades de distância (ud) com sua reserva energética máxima e sem reposição de energia num intervalo de 500 turnos, ou seja, a cada turno, o consumidor percorre 0,05 ud e

sua reserva energética se esgota após 500 turnos.

Impusemos, também, que 2000 unidades de energia (ue) correspondem à reserva energética máxima do consumidor e 75% dessa reserva energética é consumida pelo metabolismo basal, o que corresponde a 3 ue por turno. Os restantes 25% são consumidos pela atividade física, 1 ue por turno. Assim, para cada unidade de distância percorrida, são consumidas 20 ue. Assumido a reserva energética máxima, o limiar de saciedade é definido por esta. O detalhamento dos parâmetros como foi feito é extremamente útil na etapa de verificação do programa com testes de checagem pontual e simulação no papel, apresentados no item [1.3.2.1](#).

Durante as simulações, armazenamos a reserva energética da população a cada turno, que é a soma da reserva energética de todos os consumidores. Verificamos a média e a dispersão dessa medida.

### 3.3 Resultados

Primeiro, simulamos a diminuição do limiar de saciedade e fome. A simples redução dos limiares, de acordo com os nossos parâmetros, apenas altera a média da reserva energética da população, como podemos observar na figura [3.1](#).

Já o aumento do metabolismo leva, não só à diminuição das médias, como também ao aumento da dispersão da reserva energética dos consumidores. Tais resultados são apresentados na tabela [3.2](#), ilustrados na figura [3.2](#) e confirmados por testes estatísticos apresentados na tabela [3.3](#). Foram feitos testes para a normalidade e o p-valor foi igual a 1 para as simulações dos três parâmetros. É importante notar que o valor de t obtido nas comparações é maior que 100, contra um valor de 1,96 para significância de 5% e infinitos graus de liberdade (dado que

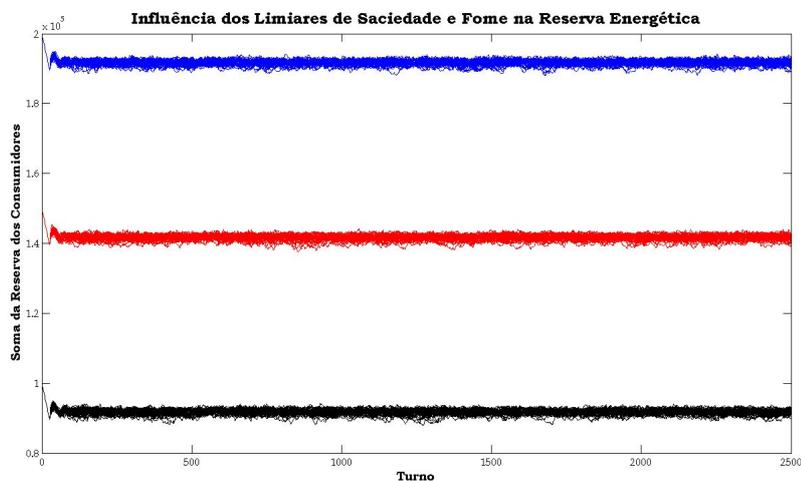


Figura (3.1) Reserva energética em função do tempo de simulação para diferentes valores do parâmetro de limiar de saciedade (Azul: 2000; Vermelho: 1500; Preto: 1000).

nossos vetores têm 100.000 pontos), o que explica os valores 1 e menor que 0,001 aqui relatados para  $p$ .

Tabela 3.2: Médias e desvio padrão da soma das reservas energéticas dos consumidores

Metabolismo basal	Média	Desvio Padrão
3	$1,970 \cdot 10^5$	748,822
3,6	$1,9095 \cdot 10^5$	851,7235
4,2	$1,8966 \cdot 10^5$	1000,9

A anorexia, com aumento de metabolismo produziu os resultados apresentados na figura 3.3. Nas condições mais extremas, nas quais o consumidor tem metabolismo igual 4,2 e limiar de saciedade 1000, foram registradas as primeiras mortes nas simulações.

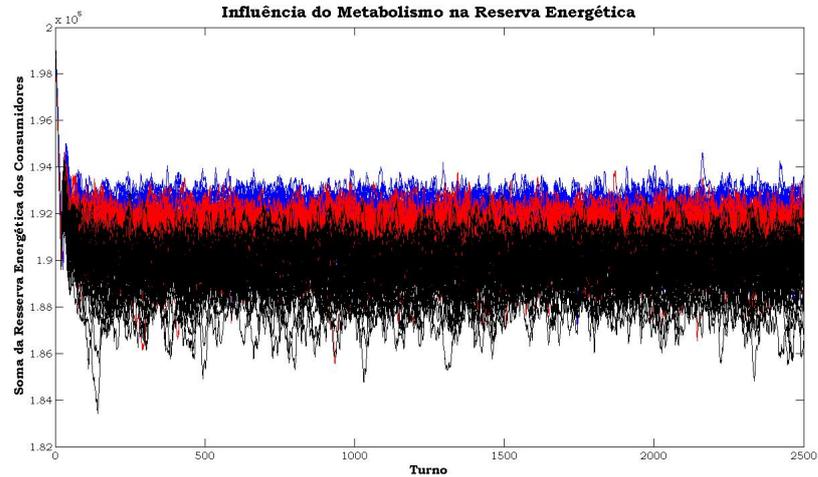


Figura (3.2) Reserva energética em função do tempo de simulação para diferentes valores do parâmetro de limiar de saciedade (Azul: 3; Vermelho: 3,6; Preto: 4,2).

Tabela 3.3: P-valor do teste F de Snedecor de igualdade de variâncias e do teste-t de igualdade de médias com variâncias diferentes da soma das reservas energéticas dos consumidores.

Comparações	F de Snedecor	Teste-t
3 vs 3,6	< 0,001	< 0,001
3,6 vs 4,2	< 0,001	< 0,001

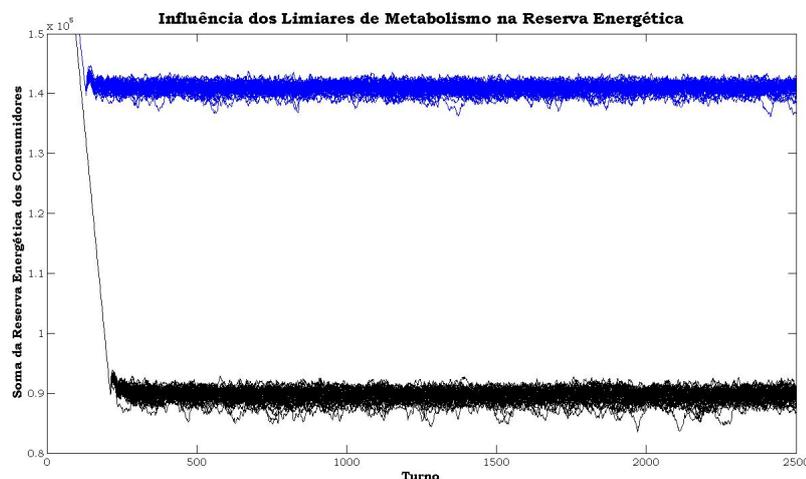


Figura (3.3) Apresenta a influência do metabolismo basal na reserva energética do consumidor. Os valores assumidos pelo parâmetro de gasto metabólico estão separados pela cor. Azul: gasto energético basal 3,6 e limiar de saciedade 1500; Preto: gasto energético basal 4,2 e limiar de saciedade 1000.

### 3.4 Discussão

A simples redução dos limiares de saciedade e fome, entendidas como anorexia pelo nosso modelo (diminuição do “*set-point*”), tem como consequência a diminuição da reserva energética do consumidor. Porém, isto não traz resultados drásticos nas nossas simulações. Tal constatação se explica uma vez que os sintomas do comportamento-doente são motivacionais, ou seja, a reserva energética muito baixa motiva o consumidor a procurar por comida.

Por sua vez, o aumento do metabolismo resulta numa diminuição da reserva energética e um aumento na dispersão dessa medida. Neste contexto, tais ocorrências podem ser compreendidas como uma incapacidade de sustentar a reserva energética dentro de certos limites, ou seja, a flutuação da reserva energética do consumidor é maior na condição de aumento de gasto metabólico. Dessa maneira,

localizar o alimento rapidamente se torna cada vez mais importante se o organismo busca manter as mesmas condições de dispersão de energia que tinha antes do aumento do metabolismo.

A ocorrência de anorexia e aumento de metabolismo, simultaneamente, pode ser vantajosa, do ponto de vista energético, caso a doença seja debelada pelo organismo antes de atingir limites muito baixos da reserva energética ou ausência de nutrientes essenciais. Caso os limites sejam atingidos, o consumidor deverá buscar comida e lidar com grandes variações de sua reserva energética e se a frequência com a qual o alimento é encontrado diminuir, isso pode ser desastroso para o consumidor. Neste ponto, parece existir uma contradição na hipótese de que a anorexia representa uma economia de energia. Estender o tempo da febre e da anorexia pode ser contraproducente ao invés de benéfico em indivíduos energeticamente comprometidos (Bilbo et al., 2002).

Assim, a hipótese de que anorexia do doente é uma realocação da energia gasta com o forrageio para a expressão de febre e ativação de sistema imunitário parece ser uma aposta alta, numa situação em que se dispõe de muita energia e nutrientes num ambiente de incertezas, tanto com relação à disponibilidade de alimento quanto com relação ao combate eficiente do patógeno. Contudo, ainda não é possível invalidar a possibilidade de a anorexia ter como função a economia de energia, aliás, nenhuma das hipóteses mencionadas na introdução deste capítulo 3.1 podem ser abandonadas.

Uma hipótese não mencionada na introdução, e muito pouco citada em artigos científicos, é que anorexia poderia reduzir a transmissão de patógenos pela diminuição da atividade de forrageio. Contudo, esta hipótese nunca foi devidamente trabalhada. O nosso próximo capítulo discutirá o efeito dessa diminuição

de atividade na transmissão do patógeno.

---

# Capítulo 4

## A Transmissão do Patógeno

Ao que foi discutido nos capítulos anteriores, o modelo de movimentação e o que a anorexia pode representar ao indivíduo do ponto de vista energético, adicionamos a doença. Agora, os consumidores do nosso modelo podem hospedar um patógeno, transmiti-lo e expressar alterações comportamentais.

Como discutido no primeiro capítulo [1](#), essas alterações são vistas como uma resposta adaptativa, mesmo que ainda não existam claras evidências a esse respeito. Parece, ainda, que o comportamento-doente pode trazer prejuízo ao animal. Neste capítulo, discutiremos o comportamento-doente com relação à transmissão do patógeno e se podemos considerá-lo adaptativo.

### 4.1 Introdução

O sistema imunitário é uma super-estrutura responsável pelo combate e/ou controle de qualquer entidade que ultrapasse as barreiras físicas e químicas, e invada

---

o organismo. Tal papel, bastante estudado em mamíferos, tem sido cada vez mais explorado nos demais vertebrados e é reconhecido que sistemas de defesa estão filogeneticamente espalhados ([Willmer et al., 2004](#)).

A história de um organismo é moldada por uma grande variedade de desafios imunitários. O mais reportado efeito causado por uma doença é a supressão do crescimento, o que pode levar à diminuição do sucesso reprodutivo ([Lochmiller and Deerenberg, 2000](#)). Então, é evidente que as interações entre patógenos e hospedeiro participam do desenvolvimento do sistema imunitário através da seleção das respostas do hospedeiro ao patógeno- os padrões imunitários vistos nos tempos de hoje refletem, pelo menos em parte, essa seleção. Com essas relações específicas e estreitas, é fácil imaginar que uma mudança no parasita que melhore a sua capacidade em vencer barreiras (sejam as físicas, químicas ou de resposta imunitária) irá provocar a seleção para uma mudança no hospedeiro ([Ridley, 2004](#)), num processo de coevolução antagônica.

A ativação da resposta imunitária, contudo, traz alterações que vão além do controle do patógeno e traz alterações comportamentais significativas em muitas espécies. Essas mudanças comportamentais do hospedeiro são referenciadas na literatura como sendo mudanças adaptativas, ora do hospedeiro ora do parasita, mesmo que muitas destas não possuam provas rigorosas para tal afirmação ([Poulin, 1995](#)).

O termo adaptação é usado para se referir tanto ao carácter de um organismo quanto o processo que leva à evolução desse carácter ([Poulin, 1995](#)). Uma adaptação pode ser definida como uma característica geneticamente determinada que se tornou ou se torna prevalente numa população, pois confere aos portadores uma melhora em alguma função. Além disso, um carácter adaptativo deve ser

resultado direto da seleção natural, ou seja, outros efeitos benéficos não são considerados adaptação (Ridley, 2004; Poulin, 1995). Ainda, intimamente ligado aos conceitos de melhoria de função e de seleção natural, está o conceito de fitness (sucesso reprodutivo ou valor adaptativo), que deve aumentar no caso de caracteres adaptativos.

Para reconhecer uma adaptação, alguns autores sugerem alguns critérios. Assim, os critérios adotados por Poulin parecem razoáveis, mesmo que possam ser difíceis de majorar. São eles: complexidade, servir claramente a um propósito, convergência evolutiva e aumento de fitness.

Poulin cita um exemplo que considera uma verdadeira adaptação, a habilidade do mermitídio nematode e do nematomorfo em fazer o seu hospedeiro, um inseto terrestre, se jogar na água, cometendo suicídio e liberando o parasita na água, meio no qual este completará seu ciclo de vida. A alteração comportamental do hospedeiro é complexa, envolvendo o repentino aparecimento de um comportamento ausente no repertório do inseto, sendo que esse comportamento deixa claro o propósito da alteração. A terceira evidência é que são dois parasitas não relacionados que possuem a mesma característica e, por fim, essa característica obviamente aumenta o fitness uma vez que, se o parasita for liberado fora d'água, morrerá desidratado.

O objetivo do nosso trabalho, entretanto, é avaliar o comportamento-doente, a resposta do hospedeiro à invasão do patógeno. Sabemos que o comportamento-doente é uma resposta complexa que envolve um grande número de reações químicas, resultado da interação do patógeno com o hospedeiro, que levam ao sistema nervoso central estímulos provenientes de regiões periféricas ou não (Dantzer et al., 2008; Pecchi et al., 2009). Muitas espécies têm essa resposta, que pode ser tra-

tada como uma diminuição da atividade do hospedeiro quando doente. É suposto tratar-se de uma resposta adaptativa, mas não se sabe claramente o propósito do comportamento-doente, muito menos a sua relação com o fitness.

A anorexia, por exemplo, traz uma economia de energia com diminuição da atividade de forrageio. Entretanto, com o passar do tempo, isto obriga o organismo doente a procurar comida numa condição em que suas reservas estão baixas e o seu gasto energético está alto- a manutenção se torna, então, dificultada pelo comportamento-doente, como discutido na seção 3.4.

Então, os sintomas não-específicos do comportamento-doente induzidos durante a infecção ou inflamação, se forem benéficos, o serão nos momentos iniciais da doença, e poderíamos considerar que serviu a um propósito. Contudo, se o quadro de alterações comportamentais se tornar prolongado, essa resposta deixa de poder ser vista como adaptativa. Estender os sintomas, aumenta a possibilidade do organismo doente não conseguir repor a energia e os nutrientes perdidos ou morrer pela conseqüência do excesso das citocinas relacionados ao comportamento-doente, diseritropoiese, coagulopatia, hipertrigliceridemia, entre outras alterações bioquímicas (Pecchi et al., 2009; Clark et al., 2008). Esta condição acontece numa variedade de doenças crônicas, por exemplo, câncer, AIDS, artrite reumatóide e inflamações do intestino (Higginson and Bruera, 2002 *apud* Pecchi et al., 2009).

Não só a anorexia, mas todos os sintomas que compõem o comportamento-doente parecem produzir uma diminuição da atividade física do hospedeiro- fadiga, sonolência, desinteresse social e sexual são alguns desses sintomas. Cogitamos que essa diminuição de atividade possa ser importante e cumprir o propósito de reduzir o contágio de patógenos para indivíduos saudáveis.

Criamos um modelo baseado no indivíduo (MBI) para testar essa hipótese e

constatamos que isso pode ser verdade sob algumas condições. Apesar da simplicidade, o modelo mostra que a expressão do comportamento-doente diminui de forma significativa a transmissão do patógeno sob a condição de os consumidores compartilharem regiões do mapa (ambiente) de forma mais proeminente. Caso contrário, essa redução na transmissão do agente infeccioso não é tão significativa. Quanto a considerar a diminuição da transmissão do patógeno adaptativa, discutiremos ao final deste capítulo na seção 4.4.

## 4.2 Metodologia

Usamos o mesmo MBI descrito na seção 3.2, ou seja, 100 consumidores competirão pelo alimento que é espalhado aleatoriamente pelo ambiente. Ao início de cada simulação, incluímos um consumidor doente que hospeda agentes infecciosos, estes últimos podem ser transmitidos aos consumidores saudáveis e não imunes ao patógeno. A probabilidade de transmissão depende linearmente da distância entre o consumidor saudável e o doente, como apresentado na Figura 4.1.

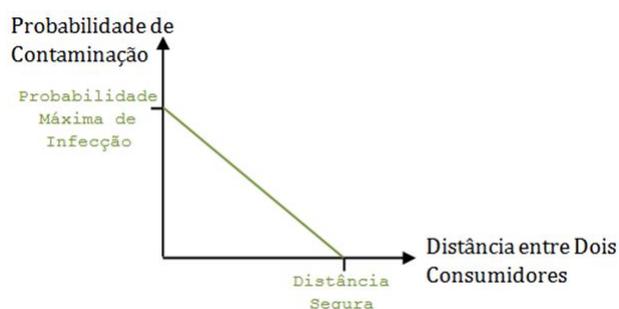


Figura (4.1) O gráfico apresenta a regra de contaminação adotada nas simulações.

Os parâmetros utilizados pelos consumidores estão expostos na tabela 4.2 e são os mesmo que os do capítulo 3, porém, com alteração dos limiares e metabolismo

para os consumidores doentes. Os parâmetros para o contágio estão na tabela 4.1.

Tabela 4.1: Parâmetros de infecção e cura

Parâmetros	Valor
Probabilidade máxima de infecção	1
Distância segura	0,01
Número de turnos com infecção	250
Probabilidade de sobreviver à doença	1

Tabela 4.2: Parâmetros do Consumidores

Parâmetros	Sadio	Doente
Visão	0,05	0,05
Distância percorrida por turno	0,05	0,05 ou 0
Gasto energético basal por turno	3	4,2
Gasto de locomoção por unidade de distância percorrida	20	20
Limiar de saciedade	2000	1200
Limiar de fome	1900	1100

Pelos parâmetros e regras que adotamos, o agente infeccioso não leva à morte o indivíduo doente, nem à expressão do comportamento-doente. Tomamos essa decisão, pois a nossa intenção é tratar apenas da influência da diminuição de atividade na transmissão do patógeno. Dessa maneira, não adicionamos a morte dos consumidores por acreditar que isso pode interferir na transmissão do agente infeccioso. Além disso, a maneira na qual a morte influencia na coadaptação antagônica é, ainda, um tema nebuloso na literatura científica.

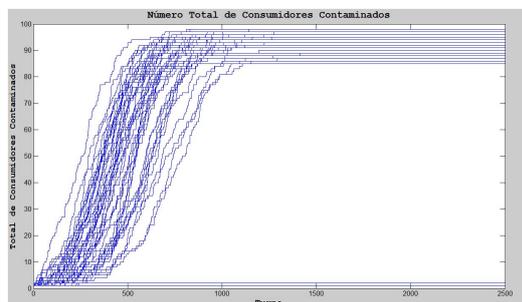
Para simularmos a diminuição da atividade, criamos a seguinte regra: os infectados que expressam o comportamento-doente se locomovem apenas quando for

atingido o limiar de fome, caso contrário, ficarão imóveis. Os infectados que não expressam o comportamento-doente se locomovem normalmente pelo ambiente.

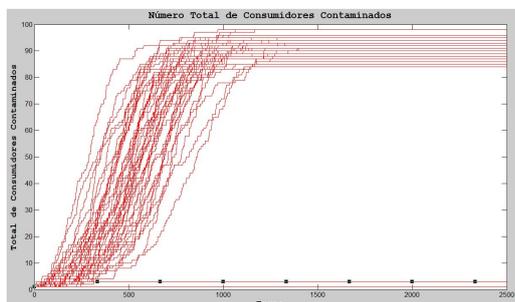
Das nossas simulações, armazenamos o número acumulado de consumidores infectados a cada turno e comparamos a situação em que há a expressão do comportamento-doente com que não há expressão.

### 4.3 Resultados

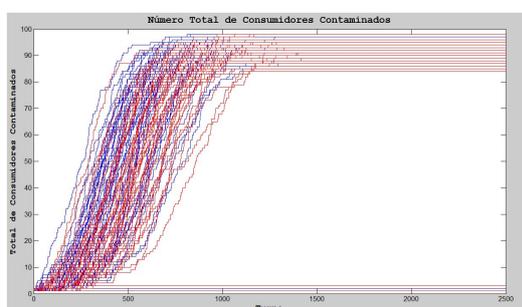
Os primeiros resultados estão expostos na figura 4.2. Por estes, notamos que a expressão do comportamento-doente não teve influência significativa no número final de consumidores infectados, embora a curva média da população na qual os consumidores expressam comportamento-doente fique sempre abaixo da curva média da população na qual tal comportamento não ocorre. Fizemos um boxplot para uma avaliação descritiva dos dados (figura 4.3), realizamos um teste para normalidade dos nossos dados do comportamento-doente e da ausência do comportamento-doente e o resultado foi p-valor igual a 0,4449 e 0,4839, respectivamente, o que confirma a normalidade. Então, procedemos para testes estatísticos de média e variância, tabela 4.3, que mostram a inexistência de diferença significativa entre as médias e variâncias do número de consumidores infectados ao final da simulação.



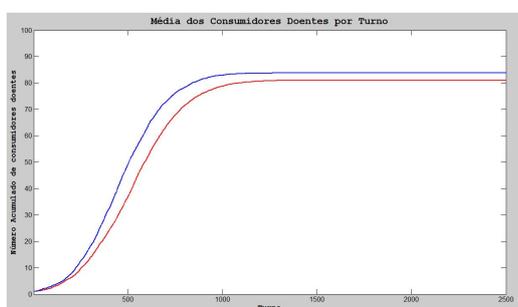
(a) Consumidores que não expressam comportamento-doente



(b) Consumidores que expressam comportamento-doente



(c) Os gráficos (a) e (b) juntos



(d) Média do número de Consumidores infectados

Figura (4.2) Número total de consumidores contaminados em função do tempo de simulação. Os gráficos azuis apresentam as simulações com os consumidores que não expressam comportamento-doente e os vermelhos com consumidores que expressam.

Tabela 4.3: P-valor do teste F de Snedecor de igualdade de variâncias e do teste-t de igualdade de médias com variâncias iguais.

Comparações	F de Snedecor	Teste-t
Prostrados vs não prostrados	0,9566	0,05885

Ao contrário da nossa expectativa inicial, não houve diminuição significativa da transmissão dos patógenos na população entre os dois grupos de simulação.

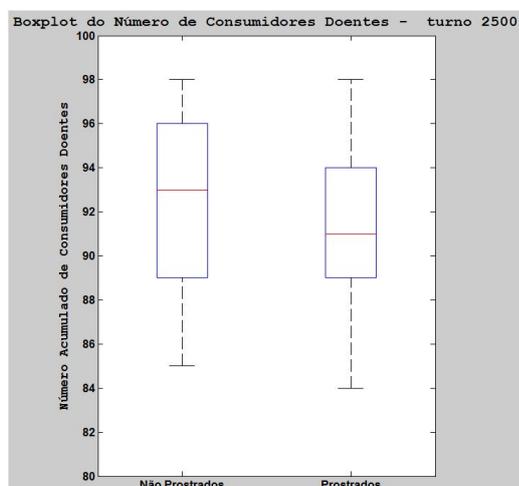


Figura (4.3) Boxplot do número de consumidores infectados ao final da simulação. Usamos prostração como sinônimo do comportamento-doente.

Observamos, então, a evolução do sistema e constatamos um fenômeno interessante que pode explicar tal ocorrência. Quando os consumidores se prostravam, um aglomerado de consumidores doentes se formava (ver figura 4.4). Consumidores saudáveis, ao passarem por essas regiões, tinham muito aumentada a probabilidade serem contaminados. Isso parece, portanto, justificar o achado.

Contudo, isso não parece ser a regra. Durante as primeiras fases de implementação do modelo, executamos um número muito grande de simulações, testamos todos os parâmetros e estudamos a variação de alguns deles (limiares de saciedade e fome, visão, número de consumidores, alimentos, doentes, metabolismo) e sua influência na sobrevivência dos consumidores. Neste momento, não só testávamos o software, mas, também, tínhamos o interesse em conhecer um pouco mais o nosso modelo. Verificamos, num grupo de simulações em que testávamos o raio de visão e a quantidade de alimento, que consumidores podiam se aglomerar dependendo do valor utilizado para visão e quantidade de alimento. Por exemplo, como grupos formados e apresentados na figura 4.5. Decidimos testar a propagação da doença

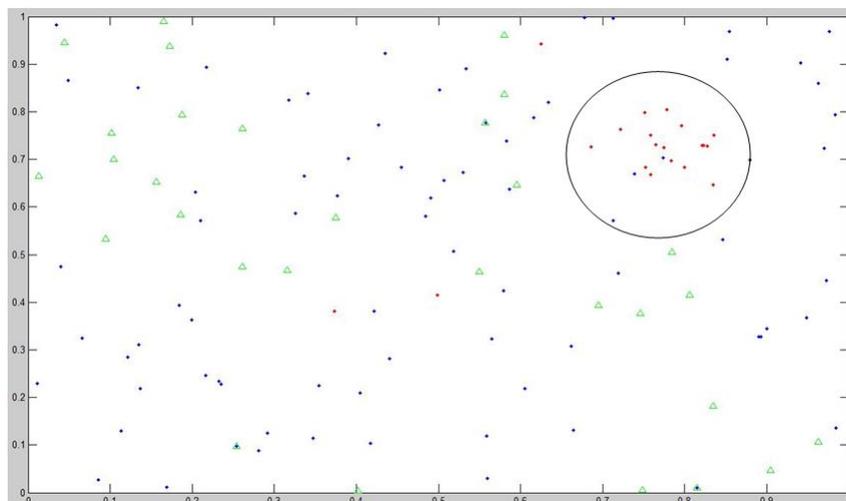


Figura (4.4) Ambiente com consumidores doentes (pontos vermelhos) e saudáveis (pontos azuis) competindo por alimento. No círculo está um exemplo de aglomerado de consumidores doentes, que favorece a propagação da doença.

no caso de consumidores aumentarem suas chances de se encontrarem por contatados aglomerados. Para isso, repetimos as simulações alterando apenas o raio de visão, aumentamos de 0,05 para 0,1. Os resultados estão expostos na figura 4.6.

O histograma e boxplot mostram como o número final de infectados é distribuído e, pela forma dos gráficos, notamos que há uma diferença na característica dessa distribuição, sendo que as simulações com consumidores que não expressavam comportamento-doente (não prostrados) apresentam uma distribuição dos resultados concentrados num alto número de consumidores infectados, ao ser comparado à distribuição dos resultados das simulações em que os consumidores expressam o comportamento-doente. De qualquer maneira, fizemos o teste não-paramétrico de Wilcoxon para igualdade de distribuição e de mediana, uma vez que a distribuição dos dados não é normal, o resultado foi o p-valor é  $6,7787 \cdot 10^{-007}$ .

Além disso, comparamos as simulações em que os consumidores se agrupam durante a busca por comida (figura 4.6) com as simulações em que os consumido-

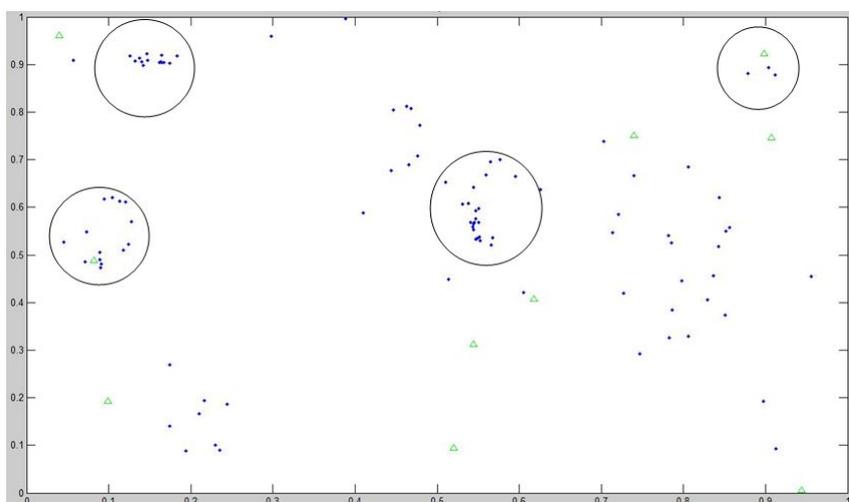


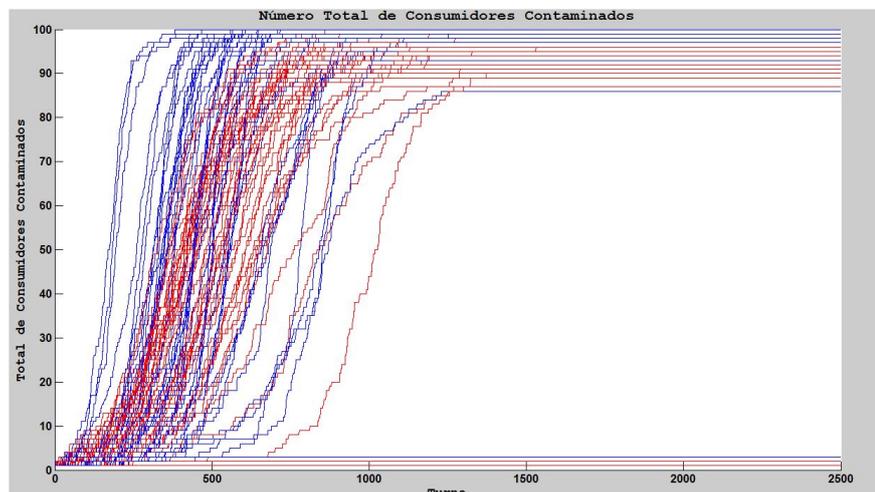
Figura (4.5) Ambiente com consumidores doentes (pontos vermelhos) e saudáveis (pontos azuis) competindo por alimento. Nos círculos estão exemplos de agrupamentos. Neste exemplo, colocamos 10 alimentos e 100 consumidores no ambiente para enfatizar a formação dos agrupamentos.

res não se agrupam 4.2. Denominamos de grupo A a população de consumidores não prostrados quando doentes e que não se agrupam ao buscar alimento, B consumidores não prostrados que se agrupam, C não prostrados que se agrupam e D consumidores prostrados que se agrupam. Os resultados estão na tabela 4.4. Antes, fizemos o teste de normalidade do grupo D que se aglomeram e o resultado é p-valor igual 0,1204, então, fizemos o teste para igualdade de variância para as simulações do grupo B vs D e obtivemos p-valores igual a 0,8459.

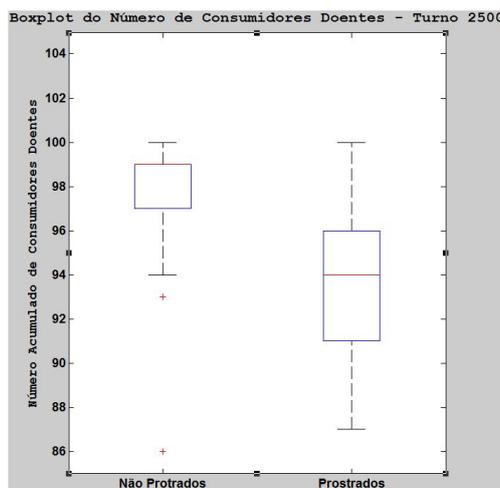
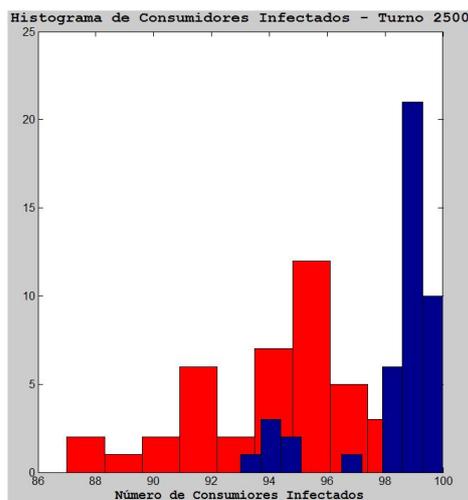
Tabela 4.4: Testes para comparar os resultados das simulações dos consumidores que se agrupam com consumidores que não se agrupam na busca por alimento.

Comparações	Tipo de teste	P-valor
A vs C (não prostrados)	Wilcoxon	$6.2145 \cdot 10^{009}$
B vs D (prostrados)	Teste-t	0,0481

O resultados da tabela 4.4 mostra que as medianas são diferentes do grupo



(a) Consumidores que não expressam comportamento-doente (azul) e os que expressam (vermelho).



(b) Histograma dos número de consumi- (c) Boxplot dos número de consumidores in-  
dores infectados ao final da simulação. fectados ao final da simulação

Figura (4.6) Número total de consumidores contaminados em função do tempo de simulação, histograma e boxplot do número de consumidores ao final da simulação. Os gráficos azuis apresentam as simulações com os consumidores que não expressam comportamento-doente e os vermelhos com consumidores que expressam.

A e C. Com relação às simulações B e D, ambas apresentam distribuição normal e não consideramos que houve alteração significativa na média de contaminados. Interpretamos que a prostração pode evitar o contato com os aglomerados de consumidores saudáveis. Assim, fica claro o impacto dos aglomerados e comportamento-doente na transmissão do agente infeccioso.

## 4.4 Discussão

A expressão do comportamento-doente, na forma de diminuição de atividade, pode reduzir significativamente as chances de contaminação dos consumidores saudáveis e não imunes à doença *sob circunstâncias em que os consumidores apresentam certo grau de agregação*, como apresentado nas simulações da figura 4.6. Esse comportamento é um risco ao consumidor doente, uma vez que o indivíduo pode perder a capacidade de manter a sua quantidade de reserva energética num nível adequado, como discutido no capítulo 3.4.

Notamos que para a situação descrita no parágrafo acima, há uma vantagem para a população e um possível prejuízo ao indivíduo doente. Em biologia evolutiva, um organismo se comporta de maneira altruísta quando seu comportamento beneficia outro organismo ao custo de seu próprio. Os custos e benefícios são medidos com relação ao fitness. Assim, o custo de agir de maneira altruísta custa o sucesso reprodutivo em benefício do sucesso reprodutivo alheio, considerando o fitness da vida toda (Okasha, 2008; West et al., 2007). Se este for o caso, o comportamento-doente não é adaptativo.

Contudo, este pode não ser o caso, mesmo que a diminuição da atividade tenha relação com a diminuição da propagação da doença e proteção do fitness

alheio, ainda não é possível descartar a relação do comportamento-doente com algum benefício no fitness direto do doente, seja pelo fato de ser importante na recuperação do doente ou pelo fato de beneficiar o próximo e garantir, futuramente, um aumento de fitness do animal que expressou a diminuição de atividade. Neste último caso, as relações de cooperação ou mutualismo se enquadram perfeitamente, de acordo com a definição de West ([West et al., 2007](#)). Para estas situações, poderíamos classificar o comportamento-doente como adaptativo.

Então, definir o comportamento-doente como altruísta ou adaptativo esbarra no problema de conhecer o sucesso reprodutivo do comportamento-doente. Para entender como um caráter é adaptativo, um biólogo evolucionista considera o sucesso reprodutivo de formas mutantes. Contudo, é muito difícil medir o sucesso reprodutivo e compará-lo com essas formas variantes ([Ridley, 2004](#)). Outro problema de investigar o sucesso reprodutivo é que um caráter pode ser adaptativo mesmo que sua relação com o fitness não seja detectada estatisticamente numa população, pois a seleção natural pode agir por milhões de anos, produzir grandes mudanças que poderiam ser indetectáveis em poucas gerações ([Ridley, 2004](#)).

As nossas simulações não conseguem responder as questões com relação ao fitness uma vez que não tratamos de reprodução. Entretanto, acreditamos que os modelos baseados no indivíduo se prestam a resolver esse tipo de problema, que experimentalmente pode ser muito complicado. Elaborar um modelo no qual os consumidores se reproduzem e acompanhar várias gerações dessa população pode elucidar se há aumento do fitness direto ou indireto dos consumidores que expressam comportamento-doente, mesmo que um dos sintomas seja a diminuição da libido. Além disso, é possível criar um modelo com consumidores que expressam e outros que não expressam o comportamento-doente e ver se é possível que esse

caráter continue presente na população após gerações.

De qualquer maneira, com a modelagem aqui desenvolvida, verificamos a importância do comportamento-doente como fator de redução da propagação de doenças infecto-contagiosas, graças a diminuição de atividade que pode reduzir o contato dos indivíduos saudáveis com os doentes. Essa diminuição do contato entre indivíduos parece realmente importante, há indícios na natureza que corroboram com essa hipótese, por exemplo, indivíduos saudáveis capazes de detectar sinais de doença evitam o contato com consumidores doentes, capacidade descrita na literatura científica a respeito de lagostas sociais ([Behringer et al., 2006](#)), ainda, o comportamento-doente pode ter o papel de sinalizar ao indivíduo saudável a respeito da doença, além de por si só diminuir esse contato.

---

## Referências Bibliográficas

- Adamo, S. A., Fidler, T. L., and Forestell, C. A. (2007). Illness-induced anorexia and its possible function in the caterpillar, *Manduca sexta*. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21:292–300.
- Atkinson, R. P., Rhodes, C. J., Macdonald, D. W., and Anderson, R. M. (2002). Scale-free dynamics in the movement patterns of jackals. *Oikos*, 98:134–140.
- Aubert, A. (1999). Sickness and behaviour in animals: a motivational perspective. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23:1029–1036.
- Aubert, A., Goodall, G., Dantzer, R., and Gheusi, G. (1997). Differential effects of lipopolysaccharide on pup retrieving and nest building in lactating mice. *Brain, Behavior and Immunity*, 11:107–118.
- Austin, D., Bowen, W. D., and McMillan, J. I. (2004). Intraspecific variation in movement patterns: modeling individual behaviour in a large marine predator. *Oikos*, 105:15–30.
- Bartumeus, F., Catalan, J., Fulco, U. L., Lyra, L., and Viswanathan, G. M. (2002). Optimizing the encounter rate in biological interactions: Lévy versus brownian strategies. *Physical Review Letters*, 88:1–4.
-

- Behringer, D. C., Butler, M. J., and Shields, J. D. (2006). Avoidance of disease by social lobsters. *Nature*, 441:421.
- Benhamou, S. (2007). How many animals really do the lévy walk? *Ecology*, 88:1962–1969.
- Bilbo, S. D., Drazen, D. L., Quan, N., He, L., and Nelson, R. J. (2002). Short day lengths attenuate the symptoms of infection in siberian hamsters. *Proceedings of The Royal Society B*, 269:447–454.
- Blatteis, C. M. (2006). Endotoxic fever: New concepts of its regulation suggest new approaches to its management. *Pharmacology & Therapeutics*, 111:194–223.
- Bénichou, O., Coppey, M., Moreau, M., and Voituriez, R. (2006). Intermittent search strategies: When losing time becomes efficient. *Europhysics Letters*, 75:349–354.
- Bénichou, O., Loverdo, C., Moreau, M., and Voituriez, R. (2007). A minimal model of intermittent search in dimension two. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 19:1–17.
- Boyer, D., Ramos-Fernández, G., Miramontes, O., Mateos, J. L., Cocho, G., Larralde, H., Ramos, H., and Rojas, F. (2006). Scale-free foraging by primates emerges from their interaction with a complex environment. *Proceedings of The Royal Society B*, 273:1743–1750.
- Brooks, C. J. and Harris, S. (2008). Directed movement and orientation across a large natural landscape by zebras, *equus burchelli antiquorum*. *Animal Behaviour*, 76:277–285.

- Brown, M. F., Moore, J. A., Brown, C. H., and Langheld, K. D. (1997). The existence and extent of spatial working memory ability in honeybees. *Animal Learning & Behavior*, 25:473–484.
- Cheng, W., Hsiaob, I.-S., Hsueh, C.-H., and Chen, J.-C. (2004). Change in water temperature on the immune response of taiwan abalone *Haliotis diversicolor supertexta* and its susceptibility to *Vibrio parahaemolyticus*. *Fish & Shellfish Immunology*, 17:235–243.
- Clark, I. A., Budd, A. C., and Alleva, L. M. (2008). Sickness behaviour pushed too far – the basis of the syndrome seen in severe protozoal, bacterial and viral diseases and post-trauma. *Malaria Journal*, 7:1–8.
- Cooper, K. E. (2002). Molecular biology of thermoregulation some historical perspectives on thermoregulation. *Journal of Applied Physiology*, 92:1717–1724.
- Dantzer, R. (2004). Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity. *European Journal of Pharmacology*, 500:399–411.
- Dantzer, R., O’Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., and Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 9:46–56.
- Dawkins, R. (1976). *O Gene Egoísta*. Oxford University Press.
- Dawkins, R. (1986). *O Relojoeiro Cego: A teoria da evolução contra o desígnio divino*. Oxford University Press.

- DeAngelis, D. L. and Mooij, W. M. (2003). *Models in Ecosystem Science*, chapter In Praise of Mechanistically Rich Models., pages 63–82. Princeton University Press.
- Duvall, D., Chiszar, D., Mintzer, R., and Roster, N. (1997). Experimental simulation in behavioral ecology: a multimedia approach with the spatial searching simulation rattlesnake©. *Experimental Biology Online*, 2:1–11.
- Duvall, D. and Schuett, G. W. (1997). Straight-line movement and competitive mate searching in prairie rattlesnakes, *Crotalus viridis viridis*. *Animal Behaviour*, 54:329–334.
- Finck, B. N. and Johnson, R. W. (1997). Anorexia, weight loss, and increased plasma interleukin-6 induced by chronic intracerebroventricular infusion of interleukin-1 $\beta$  in the rat. *Brain Research*, 761:333–337.
- Gomes, M. S., Dom, G., Pedrosa, J., Boelaert, J. R., and Appelberg, R. (1999). Effects of iron deprivation on *Mycobacterium avium* growth. *Tubercle and Lung Disease*, 79:321–328.
- Gouteux, J., Muller, G., and Grébaud, P. (2004). An agent-based model of sleeping sickness: simulation trials of a forest focus in southern cameroon. *Biology*, 327:1–11.
- Grimm, V. (1999). Ten years of individual-based modelling in ecology: what have we learned and what could we learn in the future? *Ecological Modelling*, 115:129–148.

- Grimm, V. (2005). *Individual-based Modeling and Ecology (Princeton Series in Theoretical and Computational Biology)*. Princeton University Press.
- Hart, B. L. (1988). Biological basis of the behavior of sick animals. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 12:123–137.
- Hershko, C., Gordeuk, V. R., Brittenham, G. M., Thuma, P. E., Theanacho, E. N., Spira, D. T., Hider, R. C., and Peto, T. E. A. (1992). The antimalarial effect of iron chelators: studies in animal models and in humans with mild falciparum malaria. *Journal of inorganic biochemistry*, 47:267–277.
- Higginson, I. and Bruera, E., editors (2002). *Cachexia-Anorexia in Cancer Patients*. Oxford University Press.
- Hoen, B. (1999). Iron and infection: clinical experience. *American Journal of Kidney Diseases*, 34:s30–s34.
- Hogeweg, P. and Hesper, B. (1990). Individual-oriented modelling in ecology. *Mathematical and Computational Modelling*, 13:83–90.
- Holmes, J. E. and Miller, N. E. (1963). Effects of bacterial endotoxin on water intake, food intake and body temperature in the albino rat. *The Journal of Experimental Medicine*, 118(4):649–658.
- Howery, L. D., Bailey, D. W., Ruyle, G. B., and Renken, W. J. (2000). Cattle use visual cues to track food locations. *Applied Animal Behaviour Science*, 67:1–14.
- Huston, M., DeAngelis, D., and Post, W. (1988). New computer models unify ecological theory. *BioScience*, 38:649–658.

- Jager, H. I. (2001). Individual variation in life history characteristics can influence extinction risk. *Ecological Modelling*, 144:61–76.
- James, A., Plank, M. J., and Brown, R. (2008). Optimizing the encounter rate in biological interactions: Ballistic versus lévy versus brownian strategies. *Physical Review E*, 78:1–5.
- Jiravanichpaisal, P., Söderhäll, K., and Söderhäll, I. (2004). Effect of water temperature on the immune response and infectivity pattern of white spot syndrome virus (wssv) in freshwater crayfish. *Fish & Shellfish Immunology*, 17:265–275.
- Johnson, R. (2002). The concept of sickness behavior: a brief chronological account of four key discoveries. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 87:443–450.
- Johnson, R. W. (1998). Immune and endocrine regulation of food intake in sick animals - potential role in inflammatory anorexia. *Domestic Animal Endocrinology*, 15:309–319.
- Kluger, M. J. (1991). Fever: role of pyrogens and cryogens. *Physiological reviews*, 71:93–127.
- Kluger, M. J., Kozak, W., Conn, C. A., Leon, L. R., and Soszynski, D. (1996). The adaptative value of fever. *Infectious Disease Clinics of North America*, 10, Issue 1:1–20.
- Kluger, M. J., Ringler, D. H., and Anver, M. R. (1975). Fever and survival. *Science*, 188:166–168.

- Kluger, M. J. and Vaughn, L. K. (1982). Fever and survival in rabbits infected with *Pasteurella multocida*. *The Journal of Physiology*, 282:243–251.
- Lee, K. A., II, L. B. M., and Wikelski, M. C. (2005). Responding to inflammatory challenges is less costly for a successful avian invader, the house sparrow (*Passer domesticus*), than its less-invasive congener. *Oecologia*, 145:244–251.
- LeGrand, E. K. and Brown, C. C. (2002). Darwinian medicine applications of evolutionary biology. *The Canadian Veterinary Journal*, 43:556–559.
- Lochmiller, R. L. and Deerenberg, C. (2000). Trade-offs in evolutionary immunology: just what is the cost of immunity? *Oikos*, 88:87–98.
- Lomnicki, A. (1992). *Individual-Based Models and Approaches in Ecology*, chapter Population ecology from the individual perspective, pages 3–17. Chapman and Hall.
- Lorek, H. and Sonnenschein, M. (1999). Modelling and simulation software to support individual-based ecological modelling. *Ecological Modelling*, 115:199–216.
- Maier, S. F. and Watkins, L. R. (1998). Cytokines for psychologists: Implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychological Review*, 105:83–107.
- Manzella, J. P. and Roberts, N. J. (1979). Human macrophage and lymphocyte responses to mitogen stimulation after exposure to influenza virus, ascorbic acid, and hyperthermia. *The Journal of Immunology*, 123:1940–1944.

- Martin, L. and Zachary Weil and, R. N. (2008). Fever and sickness behavior vary among related rodent species. *Brain, Behavior, and Immunity*, 22:16.
- Miller, A. H., Capuron, L., and Raison, C. L. (2005). Immunologic influences on emotion regulation. *Clinical Neuroscience Research*, 4:325–333.
- Miller, N. E. (1964). Some psychophysiological studies of motivation and of the behavioural effects of illness. *Bulletin of the British Psychological Society*, 17:1–20.
- Moreau, M., B'enichou, O., Loverdo, C., and Voituriez, R. (2007). Intermittent search processes in disordered medium. *Europhysics Letters*, 77:1–6.
- Murray, M. J. and Murray, A. B. (1979). Anorexia of infection as a mechanism of host defense. *The American journal of clinical nutrition*, 32:593–596.
- Okasha, S. (2008). Biological altruism. internet.
- Owen-Ashley, N. T. and Wingfield, J. C. (2006). Seasonal modulation of sickness behavior in free-living northwestern song sparrows (*Melospiza melodia morphna*). *The Journal of Experimental Biology*, 209:3062–3070.
- Parsons, T. (1951). *The Social System*. Free Press.
- Pecchi, E., Dallaporta, M., Jean, A., Thirion, S., and Troadec, J.-D. (2009). Prostaglandins and sickness behavior: Old story, new insights. *Physiology & Behavior*, 97:279–292.
- Plank, M. and James, A. (2008). Optimal foraging: Levy pattern or process? *The Journal of The Royal Society Interface*, 5:1077–1086.

- Plata-Salamán, C. R., Oomura, Y., and Kai, Y. (1988). Tumor necrosis factor and interleukin-1 $\beta$ : suppression of food intake by direct action in the central nervous system. *Brain Research*, 448:106–114.
- Poulin, R. (1995). "adaptive" changes in the behaviour of parasitized animals: A critical review. *International Journal for Parasitology*, 25:1371–1383.
- Ramos-Fernandez, G., Mateos, J., Miramontes, O., Cocho, G., Larralde, H., and Ayala-Orozco, B. (2004). Lévy walk patterns in the foraging movements of spider monkeys (*Ateles geoffroyi*). *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 55:223–230.
- Reynolds, A. M. (2006). On the intermittent behaviour of foraging animals. *Europhysics Letters*, 75:517–520.
- Reynolds, A. M. (2008). Optimal random lévy-loop searching: New insights into the searching behaviours of central-place foragers. *Europhysics Letters*, 82:1–6.
- Ridley, M. (2004). *Evolution*. Wiley-Blackwell.
- Saleh, N. and Chittka, L. (2007). Traplining in bumblebees (*Bombus impatiens*): a foraging strategy's ontogeny and the importance of spatial reference memory in short-range foraging. *Oecologia*, 151:719–730.
- Salzet, M., Vieau, D., and Day, R. (2000). Crosstalk between nervous and immune systems through the animal kingdom: focus on opioids. *Trends in neurosciences*, 23:550–555.
- Sarkar, S. (1996). Ecological theory and anuran declines. *BioScience*, 46:199–207.
- Sarkar, S. (2005). Ecology (Stanford Encyclopedia of Philosophy).

- Schedlowski, M. (2006). Insecta immune-cognitive interactions. *Brain, Behavior, and Immunity*, 20:133–134.
- Schmidt-Nielsen, K. (1997). *Animal Physiology: adaptation and environment*. Cambridge University Press.
- Sebag, J., Reed, W. P., and Jr, W. (1977). Effect of temperature on bacterial killing by serum and by polymorphonuclear leukocytes. *Infection and Immunity*, 16:947–954.
- Segall, A. (1976). The sick role concept: Understanding illness behavior. *Journal of Health and Social Behavior*, 17:163–170.
- Sherman, E. and Stephens, A. (1998). Fever and metabolic rate in the toad *Bufo marinus*. *Journal of Thermal Biology*, 23:49–52.
- Shlesinger, M. F. (2006). Search research. *Nature*, 443:281–282.
- Tizard, I. (2008). Sickness behavior, its mechanisms and significance. *Animal Health Research Reviews*, 9:87–99.
- Turchin, P. (1998). *Quantitative Analysis of Movement: Measuring and Modeling Population Redistribution in Animals and Plants*. Sinauer Associates.
- Viswanathan, G., Bartumeus, F., Buldyrev, S. V., Catalan, J., Fulco, U., Havlin, S., da Luz, M., Lyra, M., Raposo, E., and Stanley, H. E. (2002). Lévy flight random searches in biological phenomena. *Physica A*, 314:208–212.
- Viswanathan, G. M., Afanasyev, V., Buldyrev, S. V., Murphy, E. J., Prince, P. A., and Stanley, H. E. (1996). Lévy flight search patterns of wandering albatrosses. *Nature*, 381:413–415.

- Viswanathan, G. M., Buldyrev, S. V., Havlin, S., da Luz, M. G. E., Raposok, E. P., and Stanley, H. E. (1999). Optimizing the success of random searches. *Nature*, 401:911–914.
- Warburton, H. and Mason, G. (2003). Is out of sight out of mind? the effects of resource cues on motivation in mink, *Mustela vison*. *Animal Behaviour*, 65:755–762.
- Warren, J. and ChrisTopping (2001). Trait evolution in an individual-based model of herbaceous vegetation. *Evolutionary Ecology*, 15:15–35.
- Webster, J., Brunton, C. F. A., and Macdonald, D. (1994). Effect of toxoplasma gondii upon neophobic behavior in wild brown rats, *Rattus norvegicus*. *Parasitology*, 109:37–43.
- West, S. A., Griffin, A. S., and Gardner, A. (2007). Social semantics: altruism, cooperation, mutualism, strong reciprocity and group selection. *Journal of Evolutionary Biology*, 20:415–432.
- Willmer, P., Stone, G., and Johnston, I. (2004). *Environmental Physiology of Animals*. Wiley-Blackwell.
- Wilson, R. P. (2002). Movements in adblie penguins foraging for chicks at ardley island, antarctica; circles within spirals, wheels within wheels. *Polar Bioscience*, 15:75–87.
- Wingfield, J. C. (2003). Control of behavioural strategies for capricious environments. *Animal Behavior*, 66:807–816.
- Withers, P. C. (1992). *Comparative Animal Physiology*. Brooks Cole.

Young, J. (2004). Illness behaviour: a selective review and synthesis. *Sociology of Health & Illness*, 26:1–31.