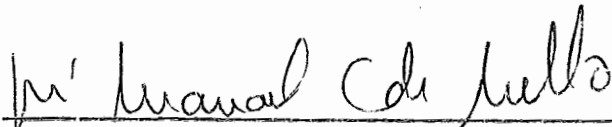


MODELOS MATEMÁTICOS PARA A TRANSMISSÃO E CONTROLE DA
ESQUISTOSSOMOSE

Edgard Coelho de Andrade

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DA COORDENAÇÃO DOS PROGRAMAS
DE PÓS GRADUAÇÃO DE ENGENHARIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO
DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTEN
ÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM CIÊNCIAS (D.Sc.) EM ENGENHARIA DE SIS
TEMAS E COMPUTAÇÃO

Aprovada por:



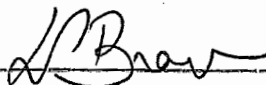
Prof. José Manoel Carvalho de Mello
(Presidente)



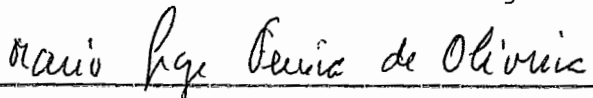
Prof. Nelson Maculan Filho



Prof. Luis Fernando Ferreira da Silva



Prof. Luis Paulo Vieira Braga



Prof. Mario Jorge Ferreira de Oliveira

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

ABRIL DE 1986

ANDRADE, EDGARD COELHO

Modelos Matemáticos para a Transmissão e Controle da Esquistossomose (Rio de Janeiro 1986)

IV, 168 p. 29,7 cm (COPPE/UFRJ, D.Sc., Engenharia de Sistemas e Computação, 1986)

Tese - Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE.

1. Biomatemática I. COPPE/UFRJ

II. Título (série)

Resumo da tese apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (D. Sc.)

MODELOS MATEMÁTICOS PARA A TRANSMISSÃO E CONTROLE DA
ESQUISTOSSOMOSE

Edgard Coelho de Andrade

Abril, 1986

Orientador: José Manoel Carvalho de Mello

Programa: Engenharia de Sistemas e Computação

Visando uma maior compreensão da dinâmica da transmissão da esquistossomose e das populações nela envolvidas, diversos modelos matemáticos têm sido construídos, fornecendo subsídios para a determinação de políticas de controle da doença.

O presente trabalho tem como objetivo, além da análise e discussão destes modelos, o estudo da incorporação, em tais modelos, de outros fatores biológicos e ambientais que têm influência nos níveis endêmicos da infecção e nos resultados dos programas de controle. É dada ênfase na análise da atuação de outras possíveis populações hospedeiras (no caso uma espécie de roedores) do parasito na dinâmica da transmissão da infecção.

Em cada modelo considerado são analisadas as condições limiars do processo e os indicadores sobre o controle da infecção numa abordagem eminentemente qualitativa.

Abstract of thesis presented to COPPE/UFRJ as partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Science (D. Sc.)

MATHEMATICAL MODELS FOR TRANSMISSION AND CONTROL OF
SCHISTOSOMIASIS

Edgard Coelho de Andrade

April, 1986

Chairman: José Manoel Carvalho de Mello

Department: Computing Science and Systems Engineering

Mathematical models have been developed in order to clarify some qualitative aspects of the overall transmission dynamics of schistosomiasis and to give elements for public health policies.

The main purpose of this work is to deal with the analysis and discussion of such models and the influence of biological and environmental factors on endemic infection levels and control program efficiencies. The role of other host population (here a class of rodents) of the parasite in the transmission dynamics of infection is emphasized.

A qualitative approach is used in order to analyse threshold conditions and infection control indicators for each model.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	1
I. A EPIDEMIOLOGIA DA ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA	8
II. MODELOS E MÉTODOS QUANTITATIVOS EM EPIDEMIOLOGIA	24
III. OS MODELOS BÁSICOS	43
IV. ANÁLISE DOS MODELOS BÁSICOS E INCORPORAÇÃO DE NOVOS ELEMENTOS	74
V. A INCORPORAÇÃO DE OUTRAS POPULAÇÕES HOSPEDEIRAS	79
VI. O CONTROLE EPIDEMIOLÓGICO	125
VII. DESDOBRAMENTOS E CONCLUSÕES	150
BIBLIOGRAFIA	158

INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma doença parasitária que se destaca como um dos mais importantes problemas de saúde pública nas áreas tropicais e semi-tropicais. Dados recentes fornecidos pela Organização Mundial de Saúde indicam que mais de 200 milhões de pessoas são portadores desta infecção, nestas áreas. Somente no Egito, estima-se que 14 milhões de pessoas estão infectadas, o que representa, aproximadamente, um terço da população do país (Strickland) (1). No Brasil, estima-se em cerca de oito milhões o número de indivíduos infectados (Freitas) (2) podendo o país ser considerado hoje um dos maiores focos endêmicos da esquistossomose intestinal.

Uma indicação do potencial desta endemia pode ser extrapolada do levantamento da SUCAM (Superintendência de Campanhas de Saude Pública, órgão do Ministério da Saude), de 1974, realizado em 1827 municípios do país com registro de casos positivos em 944 deles. Estes 944 municípios totalizam uma população de mais de 40 milhões de habitantes que, ou já são contaminados (infectados), ou correm o risco de contaminação (susceptíveis).

A distribuição geográfica da doença no país é extremamente ampla, correspondendo as áreas de mais alta endemicidade às zonas quentes e úmidas do Nordeste e Sudeste brasileiros, desde o Rio Grande do Norte até Minas Gerais. Há também registros de focos isolados da doença nestes estados, assim como nos estados do Pará, Maranhão, Ceará, Goiás, Rio de Janeiro, São Paulo e Paraná. Ademais, mesmo na ausência de focos de transmissão, devido à migração, é observada a ocorrência de indivíduos portadores da esquistossomose em quase todos os estados do país, o que potencialmente permite a instalação de novos focos ou transmis -

sões ocasionais. No Estado do Rio de Janeiro são registrados importantes focos isolados nos municípios de Duas Barras, Sumidouro, Barra do Piraí, São Gonçalo, Niterói e na capital, nas áreas de Jacarepaguá e Alto da Boa Vista.

Apesar das tentativas específicas de combate à esquistossomose empreendidas no país, esta endemia tem se expandido a novas regiões, ao contrário da maioria das parasitoses, que vêm diminuindo face a um maior grau de saneamento. Um dos fatores que pode ser associado a esta expansão é a migração interna. Em particular, o largo processo migratório em direção aos centros urbanos, ocorrido recentemente no Brasil, colaborou para a criação de focos em periferias urbanas, que desta forma deixou de ter um caráter exclusivo de endemia rural. Um outro fator que pode ser relacionado a esta expansão, e que por vezes ocorre associado à migração no meio rural, é o crescimento dos projetos de irrigação e construção de barragens para desenvolvimento da agricultura, mas que, em contrapartida, favorecem o espalhamento da infecção.

O ciclo biológico da doença abrange três populações: o homem (e possivelmente outros mamíferos) onde a infecção é definitiva, um certo tipo de molusco que figura como hospedeiro intermediário e finalmente a população do parasito, o *Schistosoma*. Distinguem-se três principais espécies de agentes etiológicos da esquistossomose humana: o *Schistosoma haematobium*, o *Schistosoma japonicum* e o *Schistosoma mansoni*. O primeiro é o responsável pela esquistossomose vesical, de sintomas urinários. O *Schistosoma japonicum* produz a esquistossomose japônica, ou doença de Katayama, de natureza intestinal mas restrito ao Extremo Oriente e Pacífico Ocidental. O *Schistosoma mansoni* é o agente

da esquistossomose mansônica, também de natureza intestinal, e que interessa particularmente ao caso brasileiro, por ser a forma predominante da endemia na América.

Uma descrição sumária da evolução do parasito Schistosoma mansoni pode ser iniciada no interior do sistema portal humano onde se dá a reprodução sexuada dos helmintos cujos ovos são eliminados nas fezes humanas. As fezes contaminadas, depositadas em coleções de água doce, permitem, sob condições adequadas, que os ovos deem origem ao miracídio, uma nova forma do parasito. O miracídio, livre na água, busca a penetração no molusco onde experimenta uma reprodução assexuada gerando uma nova forma do parasito, a cercária. A continuidade do ciclo se faz com a eliminação, pelo molusco, da cercária que é um estágio do parasito de vida livre na água. O contacto do homem com a água contaminada cria condições para a penetração da cercária em seu organismo, fechando assim o ciclo.

A esquistossomose mansônica, muitas vezes denominada popularmente, doença da barriga d'água, apresenta extensa variabilidade no que diz respeito ao processo patológico e à sintomatologia. Pode se caracterizar por um processo benigno, assintomático ou produzir variadas alterações anatomopatológicas. Parasito de habitat endovenoso, o Schistosoma mansoni elimina na corrente sanguínea ovos e produtos do seu metabolismo, gerando lesões intestinais e viscerais variadas, com sintomas muitas vezes graves. Entre os possíveis sintomas apresentados pelo indivíduo infectado, podem ser citados urticárias, dores, surtos febris, diarréias, fezes muco-sanguinolentas, cefaléia, fígado ou baço aumentados, ascite, hematêmeses, eosinofilia, circulação colateral, perturbações no sistema respiratório, anorexia, perda de peso,

desnutrição e fadiga.

Apresentando-se sob formas agudas ou crônicas, brandas ou graves, a esquistossomose determina, para um enorme contingente de infectados, precárias condições de vida ou mesmo incapacitação para o exercício pleno de diversas atividades. Por se tratar de doença que, nas áreas endêmicas, atinge a população desde a infância e cujos efeitos podem estar associados a um processo acumulativo de parasitismo, é possível observar prejuízos significativos em indivíduos em fase produtiva, causados pela esquistossomose, de forma a comprometer a economia destas áreas. Não existem indícios suficientes para se afirmar que a produtividade do indivíduo infectado, em geral, seja prejudicada pela doença; por outro lado, há indicadores significativos obtidos no acompanhamento de cortadores de cana em Catende, Pernambuco, de que os indivíduos com formas graves da doença, têm sua capacidade produtiva diminuída. (Barbosa e Costa) (3). Estes mesmos autores estimam em US\$135.000 a perda de produtividade na plantação de cana daquela região, em 1978, devido à infecção esquistossomótica. O prejuízo anual global, por perda de produtividade devido à doença, nas Américas, foi estimado em US\$60.496.755 (Wright) (4).

A ampla distribuição geográfica, o fato de se encontrar em expansão, os severos danos que impõe aos indivíduos infectados, ao nível orgânico e de sua economia doméstica e os prejuízos que causa à economia em termos coletivos, dão à esquistossomose o status de uma das mais importantes parasitoses existentes no país e até mesmo uma das fundamentais questões em saúde pública no Brasil.

Por se tratar de um processo dinâmico que integra

múltiplos aspectos relativos à cada uma das populações nele envolvidas, o ciclo de transmissão da esquistossomose pode ter sua compreensão facilitada ou mesmo ampliada através da representação por modelos matemáticos. As especificidades de cada espécie já somam um quadro não elementar, cuja análise, por vezes, extrapola os métodos puramente biológicos ou ecológicos e remete aos modelos matemáticos funcionais. Ao se apresentarem interrelacionados em sua dinâmica resultam em uma complexa estrutura, a qual pode ser assimilada em sua unidade, com auxílio de modelos matemáticos estruturais e seus métodos de análise.

A complexidade do ciclo da doença se reflete nos modelos matemáticos que tentam representá-lo e torna bastante árdua a tarefa de obter indicadores, mesmo qualitativos, para o controle da doença. Uma característica comum à maioria dos modelos é a consideração da endemicidade da doença, de forma a remeter a uma análise do comportamento assintótico dos elementos do modelo.

O objetivo perseguido na análise de tais modelos é a identificação, através do estudo de sua estabilidade, dos pontos mais frágeis do ciclo de transmissão da doença. Posteriormente, considerada a exigência de redução individual de determinados parâmetros biológico-ambientais, ou globalmente, da redução do nível endêmico da doença, são buscados indicadores que selecionem as medidas de controle mais adequadas e em que intensidade devem ser usadas de forma ótima. Desta maneira, busca-se uma hierarquização de cada medida disponível de combate à esquistossomose dentro de um contexto de recursos escassos.

Este trabalho se propõe à análise dos modelos matemáticos já existentes e à incorporação a eles de novos fatores

considerados relevantes na transmissão e controle da doença, de forma a resultar um modelo mais adequado à realidade. Os resultados desta análise são indicadores que podem ser úteis no que se refere à previsão da evolução da endemia ou mesmo dos efeitos de alguma intervenção no processo, na avaliação das consequências de hipóteses biológicas e até mesmo para indicação de áreas onde é necessário conduzir mais investigações experimentais.

Em termos de apresentação, o presente trabalho está estruturado da seguinte forma. O capítulo inicial, tem como objetivo, uma breve exposição das noções básicas da epidemiologia da esquistossomose mansônica. No segundo capítulo são abordados aspectos conceituais da modelagem matemática, destacando-se os modelos genéricos para doenças de ciclo indireto (doenças que não são transmitidas diretamente de um indivíduo para outro mas sim através de outra espécie) e para a dinâmica das populações de parasitos. O terceiro capítulo trata dos modelos matemáticos básicos para o estudo da transmissão da esquistossomose, modelos estes classificados em dois tipos, em função da natureza da abordagem adotada na análise da dinâmica da transmissão da doença. Estes modelos básicos são analisados, e algumas de suas hipóteses reavaliadas, em função de dados experimentais e de campo, constantes na literatura. Este processo de reavaliação é tratado no quarto capítulo, sendo então apresentados alguns modelos que buscam dar conta das questões suscitadas por esta reavaliação. No quinto capítulo são apresentados modelos que incorporam a hipótese de mais uma população hospedeira do parasito, como é o caso da situação observada no município de Sumidouro, no estado do Rio de Janeiro, onde roedores parecem constituir um reservatório adicional da infecção. Esta área de observação não cons

tituiu uma base para uma vertente experimental do trabalho, tendo sido o seu papel, apenas, o de permitir a coleta de subsídios para um aconselhamento no desenvolvimento e análise dos modelos, de forma a manter uma referência real sobre a questão de uma população adicional de hospedeiros definitivos. O sexto capítulo enfatiza a questão do controle epidemiológico, dos indicadores de controle nos diversos modelos e apresenta modelos de otimização. Por último, no sétimo capítulo, são apresentadas as conclusões deste trabalho de pesquisa, assim como são indicados possíveis desdobramentos do mesmo.

Finalmente, deve ser lembrado que a abordagem desta questão não pode prescindir da articulação dos três níveis em que ela se apresenta: o biológico, o ecológico e o social. Doença de características eminentemente sociais, a esquistossomose está estreitamente ligada ao nível da desagregação social da população e neste sentido o aspecto ecológico deve remeter às relações do ambiente tanto no que tange ao físico, quanto ao social. Acrescente-se a este quadro, o fato de a doença apresentar um ciclo biológico envolvendo uma população de hospedeiros definitivos e outra de hospedeiros intermediários e vários estágios do parasito, inclusive em vida livre na água, e ter-se-á um painel da complexidade e abrangência da questão, tanto no que diz respeito à compreensão mais precisa do ciclo de transmissão, quanto ao seu combate.

I. A EPIDEMIOLOGIA DA ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA

Todo este capítulo está fortemente apoiado em (PESSOA) (5) e (REY,L.) (6) e tais referências, ficando aqui registradas, se rão omitidas no texto, de forma a evitar ser redundante.

I.1. O parasito e seu ciclo vital

A esquistossomose é uma parasitose que atinge o homem (e outros mamíferos) e certas espécies de moluscos, sendo observada no homem, desde o Egito antigo, pelo menos.

O parasito responsável pela esquistossomose é o Schistosoma, pertencente à sub-família Schistosominae, caracterizada dentro da família Schistosomidae por apresentar duas formas sexuais distintas. Esta família, por sua vez, está incluída na classe dos trematódeos (do grego trematódeo=furado, o que é uma referência às ventosas do parasito) digenéticos, havendo necessidade de mais de um hospedeiro para realizar seu ciclo vital. Por fim, esta classe pertence ao filo dos platelmintos, isto é, de todos os helmintos (ou vermes) de formas achatadas (entre os parasitos metazoários).

Embora conhecida como doença desde a antiguidade, o responsável pela esquistossomose foi identificado, pela primeira vez, somente em 1852, por Bilharz e recebeu a denominação de Schistosoma haematobium, por Weiland, em 1858. Esta espécie, agente da esquistossomose vesical, com apenas eventual localização intestinal, foi, durante muito tempo, suposta a única espécie existente. A possibilidade de ocorrência de outras espécies foi mencionada, pela primeira vez, por P. Mason, em 1903, admitindo a existência de uma espécie, cujos ovos apresentassem um espículo lateral, os quais seriam depositados apenas no reto. Esta es

pêcie veio a ser denominada *Schistosoma mansoni*, por Sambon, em 1907, três anos após Katsurada ter também determinado uma outra espécie, igualmente intestinal, o *Schistosoma japonicum*.

A distinção definitiva do único espécie de interesse para o Brasil, o *Schistosoma mansoni*, baseada na morfologia do trematódeo e seus ovos, foi obtida por Pirajá da Silva (7), pondo fim a uma polêmica entre a teoria unionista de Loos e a dualista sugerida epidemiologicamente por P. Mason e parasitologicamente por Sambon (Camargo, S) (8).

O ciclo vital do trematódeo só foi, no entanto, estabelecido em 1916, por Leiper, detalhando a evolução do parasito nos moluscos, trabalho complementado por Faust, no que tange ao seu desenvolvimento no homem. Ao mesmo tempo, Lutz descrevia morfologicamente moluscos encontrados em áreas endêmicas, no Brasil, confirmando o ciclo de evolução de *Schistosoma mansoni* na espécie *Biomphalaria* e salientando a capacidade hospedeira desta espécie.

Tanto no que diz respeito ao parasito, em suas várias formas, como aos moluscos, a descrição de cada um deles e de seu desempenho no ciclo de transmissão, são variáveis de acordo com a espécie, e mesmo dentro de cada espécie, existem variações regionais. Isto significa que a descrição do ciclo de transmissão da doença, intimamente associado ao ciclo vital do parasito, deve ser visto como uma estrutura geral, sobre a qual, em cada situação, devem ser detalhadas as especificidades do contexto. Este ponto de vista é ainda reforçado, quando se introduz as particularidades de cada complexo ecológico, sujeito, inclusive, a variações temporais.

Uma primeira descrição, um tanto grosseira, do ciclo

do parasito, pode ser dada, indicando quatro fases distintas de sua evolução. A primeira fase se dá no interior do homem, onde o parasito se desenvolve até à forma madura para a reprodução se xuada, instalando-se ali de forma definitiva. Este fato caracteriza o homem (e possivelmente outros mamíferos) como um hospedeiro definitivo do Schistosoma. A segunda fase se caracteriza pelo desenvolvimento de uma forma larvária, a partir dos ovos expe lidos em água doce, com as fezes humanas contaminadas. Esta larvva permanece na água, em vida livre, isto é, não instalada em qualquer hospedeiro, na tentativa de penetração em um molusco adequado; onde se dá a terceira fase da evolução. Nesta terceira etapa, o parasito se desenvolve e se multiplica de forma assexua da, dando origem a uma nova forma larvária, que é expelida pelo molusco na água. Como esta passagem pelo molusco é transitória, este é denominado hospedeiro intermediário. Finalmente, esta úl tima forma larvária em vida livre na água, tenta a penetração no hospedeiro definitivo, retornando à primeira fase do ciclo.

Segue, agora, uma descrição mais detalhada do ciclo, a partir do helminto instalado em caráter definitivo no hos pedeiro e acompanhando sua trajetória até à reprodução de outro hel minto na mesma fase.

O esquema a seguir, descreve o ciclo de evolução do parasito, detalhando os estágios mais importantes por que pas sa o Schistosoma em cada uma de suas quatro fases:

HOSPEDEIRO DEFINITIVO

localização	coração	ramos intrahepáticos da veia porta	veias mesentéricas do sistema porta	parede intestinal
	pulmão			
estágio	esquistosômulos	verme adulto	vermes acasalados e postura	desenvolvimento dos ovos
	Pele Mucosa	<p style="text-align: center;">→</p> <p>Reprodução sexuada no hospedeiro definitivo (o homem e possivelmente outros mamíferos)</p> <p style="text-align: center;">CICLO BIOLÓGICO DO SCHISTOSOMA MANSONI</p> <p>vida livre em água doce vida livre em água doce</p> <p style="text-align: center;">←</p>		<p>Fezes contaminadas com ovos (as larvas podem sobreviver nos ovos até por 5 dias)</p> <p>MIRACÍDIOS (após a eclosão do miracídio, sua sobrevivência é de menos de 24 hs, caso não haja penetração; a capacidade de penetração cessa após 9 horas)</p> <p>BASE DAS ANTENAS PÉ</p>
	CERCÁRIAS (após 24 hs, a atividade vai diminuindo proporcionalmente ao tempo, com limite de 72 hs., quando ela morre se não houver penetração)	<p>Reprodução assexuada no hospedeiro intermediário: moluscos planorbídeos do gênero biomphalaria</p>		
	cercária	esporocisto secundário	esporocisto primário	estágio
	vesículas	glândula digestiva	tecido subcutâneo	localização

HOSPEDEIRO INTERMEDIÁRIO

O desenvolvimento do trematódeo no hospedeiro definitivo se dá na corrente sanguínea venosa do sistema porta, onde os helmintos se fixam e realizam suas posturas.

Ao penetrar no hospedeiro pela pele, acredita-se que o parasito permaneça de quatro a cinco dias no derma e no hipoderma para, posteriormente, penetrar um vaso periférico sanguíneo ou um vaso linfático. Em ambos os casos, o destino é o coração direito e, posteriormente, o pulmão, a não ser que o parasito seja destruído em um gânglio linfático, o que pode ocorrer no segundo caso. A destruição também pode ocorrer se o parasito cair na cavidade pleural. Até esta fase, os parasitos são denominados esquistossômulos.

A evolução irá continuar para os esquistossômulos que atingem os ramos intrahepáticos da veia porta, fixando-se ali de imediato, ou após um retorno ao pulmão. Acredita-se que isto venha a ocorrer de 5 a 8 dias após a penetração no hospedeiro. Uma vez na corrente sanguínea venosa do sistema porta, o helminto passa a se nutrir do sangue do hospedeiro (Barbosa, M.A. et al) (9) até atingir um estágio adulto, o que acontece, aproximadamente em 28 dias.

Finalmente, através de movimentos de extensão e contração do corpo e usando as ventosas para fixação, o helminto irá migrar contra a corrente para as veias mesentéricas do sistema porta, preferencialmente nas veias mesentéricas inferiores. Maduro sexualmente, se dá o acasalamento, havendo novo deslocamento para o plexo hemorroidal, através de pequenas veias da submucosa intestinal, para a postura de ovos pela fêmea acasalada. Após a postura, os vermes se retiram para invadir outros vasos, onde o fenômeno se repete.

É interessante observar que a fêmea, raramente abandona o canal ginecóforo do macho, o que permite supor, em algum grau, que o acasalamento é permanente. Além disto, a fêmea só adquire a maturação sexual, por ocasião do acasalamento, pois o processo de maturação só se inicia após a presença do espermatozoide na vesícula seminal do macho. Enquanto não ocorre o acasalamento, a fêmea permanece atrófica no interior do sistema porta intra-hepático e incapaz de migrar. Isto confere extrema importância à determinação de como ocorrem as infestações no hospedeiro, se de forma unissexuada ou não. Estas hipóteses, que remetem ao tipo de agregação dos vermes, se em colônias unissexuadas ou bissexuadas, serão discutidas no capítulo III, na formulação do modelo matemático. Deve ser frisado que o sexo do parasito está determinado desde a formação do ovo e que, portanto, a reprodução no molusco gera, para cada larva nele presente, uma colônia de larvas com mesma definição sexual.

Outro fato importante a ser observado, é que pacientes afastados das áreas endêmicas por 20 a 30 anos, permanecem, por vezes, eliminando ovos viáveis do *Schistosoma*. Isto garante ser alta a longevidade destes vermes, embora a sua vida média esteja estimada de 3 a 5 anos.

O estágio seguinte, no ciclo evolutivo do parasito, é a maturação dos ovos nos tecidos da mucosa e submucosa, a liberação destes ovos à luz do intestino e a sua eclosão na água, dando origem ao miracídio, forma posterior do parasito.

Os ovos são postos um a um, atingindo altas taxas diárias. Há registros de uma produção diária de 300 ovos, em hamsters parasitados (Moore, D.V.; Sandground, J.M.) (10).

Após a postura, os ovos ainda não estão com o embrião, que dará origem ao miracídio, completamente formado, processo que exige ainda de 6 a 7 dias. Este é, no entanto, também o tempo previsto para o processo de migração dos ovos lançados pela fêmea, na luz dos capilares da mucosa ou submucosa (seja do reto, do sigmóide, ou de regiões mais altas do intestino) até a cavidade intestinal. Ali, eles são liberados, por meio de ruptura dos capilares superficiais das mucosas e, então, carreados pela passagem do bolo fecal, para o exterior. Finalmente, quando os ovos saem do intestino, o embrião está completamente formado e vivo.

Embora no interior do hospedeiro definitivo, a expectativa de vida dos ovos maduros seja de 20 dias, eles não resistem mais de 4 semanas. Entretanto, após a expulsão, os ovos se mantêm ainda vivos de 2 a 5 dias em fezes sólidas, embora, devido à fermentação e putrefação, este período se reduza a 24 horas, em fezes líquidas.

A eclosão dos ovos, originando o miracídio, se dá quando o ovo é penetrado pela água na casca e esta se rompe sob ação da luz. Este processo é, no entanto, totalmente inibido a temperaturas abaixo de 4°C e acima de 37°C, sendo a temperatura ideal, vizinha a 28°C. A eclosão é também favorecida, por efeito da própria agitação mecânica, quando as fezes contaminadas são despejadas na água doce, ou quando são arrastadas pelas chuvas.

A capacidade de eclosão dos ovos diminui gradual e intensamente, com o decorrer do tempo. Apesar de poder ter cessada esta capacidade, apenas 9 horas após a eclosão, ela é admitida normal nas primeiras 24 horas após o que, cai para 50% com 48 horas e cessa inteiramente, após 4 dias.

O miracídio vive livre na água, isto é, sem depender de qualquer hospedeiro, possuindo reservas alimentares de glicogênio e consumindo O_2 do meio ambiente. Ele nada ativamente, descrevendo círculos, preferencialmente próximo à superfície da água, devido à sua suscetibilidade ao fototropismo.

O objetivo do miracídio, em seu deslocamento, é buscar um hospedeiro adequado, no caso moluscos planorbídeos do gênero *Biomphalaria*, para nele penetrar e se instalar. Esta penetração deve ocorrer até 8 a 9 horas após a eclosão do miracídio, quando ele perde por completo a infectividade, apesar de poder sobreviver por mais tempo. Entretanto, à temperatura de 24° a 26°C, registra-se uma mortalidade da ordem de 50% dos miracídios, nestas primeiras oito horas.

A infectividade do miracídio é variável, tanto com relação à cepa do parasito, como em relação à espécie e cepa do molusco. Assim, por exemplo, o parasito procedente de Minas Gerais, encontra resistência para infectar *Biomphalaria Glabrata*, da Bahia, enquanto transmite a infecção à esta espécie em sua origem. Estas variações de infectividade, são mais significativas ainda quando se trata de espécies diferentes de *Biomphalaria*. Esta especificidade parasitária caracteriza o parasito *Schistosoma mansoni* como parasito estenoxeno, isto é, estreitamente adaptado a um único hospedeiro. (Frandsen) (74), (Chieffi) (75):

Após a penetração no molusco, o miracídio passa por uma profunda transformação, dando origem ao esporocisto primário. Cada esporocisto primário contém de 50 a 100 células germinativas que multiplicam-se em 200 a 400 esporocistos secundários. As células germinativas destes, se multiplicam e transformam-se nas cercárias, num processo que dura de 20 a 30 dias. Há

estimativas que um miracídio que infecta um molusco, possa, no total, vir a produzir até 300 mil cercárias (Faust, E.C; Hoffman, W.A.) (76).

A eliminação destas cercárias para o meio exterior constitui o passo seguinte, neste ciclo. Esta eliminação é intermitente, ocorrendo, preferencialmente, nas horas mais quentes do dia e a luz tem efeito catalisador sobre o processo.

O período pré-cercariano é de 36 dias, à temperatura entre 23°C a 25°C; reduz-se em 50% na faixa de 31°C a 33°C. Entretanto, há indicações de que a emissão de cercárias é, na realidade, controlada pela presença de luz, sendo a temperatura secundária com seus efeitos associados à correlação entre luz e temperatura (Silva) (77).

Os moluscos infectados eliminam, durante semanas e até meses, massas diárias de cercárias. Em média, *Biomphalaria glabrata* infestada, libera 500 cercárias diariamente, perfazendo um total estimado de 100 mil cercárias lançadas na água, para cada miracídio.

Este fato é extremamente relevante, pois irá suportar uma consideração adicional em um dos modelos discutido no capítulo III e estendido, no capítulo V, que diz respeito a uma proporção fixa entre miracídios e cercárias, em vida livre nas águas contaminadas.

Os moluscos atingidos com grandes cargas de infecção, apresentam uma castração parasitária, ou morrem, em consequência dos efeitos em vários órgãos, sobretudo no hepatopâncreas. Isto significa que a mortalidade em moluscos infectados, deve ser maior do que em moluscos livres de infecção. Esta distin

ção será analisada com cuidado no capítulo IV, numa reavaliação de modelos descritos no capítulo III, sob o pressuposto de igual mortalidade para moluscos suscetíveis e infectados.

As cercárias, em vida livre na água, constituem o último estágio do parasito, antes de voltar ao hospedeiro definitivo. Elas deixam o caramujo quando estão completamente desenvolvidas, com todos os órgãos necessários à evolução do helminto no hospedeiro vertebrado. As cercárias apresentam uma cauda bifurcada, cujos movimentos vibratórios permitem atingir a superfície da água, se opondo à gravidade que as impele para o fundo.

As cercárias exibem baixa mortalidade nas primeiras 24 horas de vida livre, entretanto não resistem mais do que 60 horas, se não penetrarem no hospedeiro. Esta penetração pode se dar pelas mucosas, por ingestão, ou através da pele em contato com a água contaminada, provocando irritação na mesma. A temperatura tem forte influência sobre o processo de penetração, o qual é inibido abaixo de 10°C ou acima de 40°C. Entre 30° e 35°C as condições são as mais favoráveis à penetração das cercárias.

Uma vez que a cercária penetra no hospedeiro definitivo, perfurando a córnea da pele atinge seu interior e reencontra-se o primeiro estágio do ciclo, já descrito.

I.2 MANIFESTAÇÕES DA INFECÇÃO E AS MEDIDAS DE COMBATE

As lesões causadas pelo *Schistosoma mansoni*, decorrem da ação do parasito e de seus ovos que eliminam substâncias tóxicas, através da casca. A lesão típica é o granuloma periovu^llar como agente patogênico, superando de muito os efeitos nocivos produzidos diretamente pelos vermes adultos. Cada ovo que não é eliminado, fica imobilizado e é envolvido por uma reação inflamatória. A simultaneidade do processo em torno de muitos ovos e a contínua produção de mais ovos pelos casais de vermes, levam os módulos fibróticos a confluír, formando extensas áreas cicatriciais que alteram pouco a pouco a arquitetura dos tecidos.

Vários órgãos podem ser acometidos por estas lesões, conforme a carga parasitária do indivíduo e o nível de resposta que apresenta à infecção. Os órgãos mais atingidos costumam ser os intestinos, o fígado, os pulmões e o baço, embora as lesões possam estender-se ao pâncreas, tireóide, coração, sistema nervoso central e órgãos genitais.

A esquistossomose mansônica apresenta duas fases evolutivas, uma inicial e outra crônica. A fase inicial é assintomática na maioria dos casos das áreas endêmicas, sendo observada a forma aguda ou toxêmica mais frequentemente em visitantes esporádicos das áreas endêmicas, sobretudo jovens.

Na fase crônica, as formas assintomática e intestinal podem ser vistas como formas leves, enquanto as formas hepatoesplênicas e pulmonares podem ser consideradas formas graves da infecção. A proporção destas formas hepatoesplênicas é um indicador da gravidade da endemia em uma área e, embora não seja necessária a evolução de uma forma simples até uma forma grave,

é comum o registro de hepatoesplenomegalia em indivíduos que vivem em áreas endêmicas em frequente contacto com a contaminação, sobretudo na faixa até os 20 anos.

Devido a variabilidade de intensidade e tipo de resposta desenvolvida pelos organismos e da variabilidade dos órgãos atingidos, diversas classificações anátomo-clínicas têm sido propostas. A classificação clínica das formas de manifestação da doença devida a Pessoa e Barros é uma das mais utilizadas. Ela identifica cinco tipos:

0. Toxêmico - manifestações cutâneas tipo urticária, surtos febris, fenômenos pulmonares e outras manifestações alérgicas, podendo ocorrer diarreia e hipotensão
1. Intestinal, incluindo os assintomáticos - diarreia com ou sem fezes muco-sanguinolentas, dor abdominal e no hipocôndrio direito, dor à palpação cecal, fígado e baço não palpáveis
2. Hepato-intestinal - sintomas intestinais semelhantes ao anterior, maior percentagem de casos com diarreia e espigastral - gia, fígado aumentado, baço não palpável
3. Hepatosplênico - fase de cirrose compensada além da sintomatologia intestinal apresenta fígado aumentado, com tendência aos grandes fígados, baço palpável sem tendência aos grandes baços e estado geral deficiente
4. Hepatosplênico - fase de cirrose descompensada - grandes esplenomegalias, em geral baços palpáveis até ou além da cicatriz umbilical, fígado pequeno, contraído ou também hepatomegalias; em geral ascite, hematêmeses ou circulação colateral, perturbações frequentes do aparelho respiratório, magresa, desnutrição acentuada.

A diversidade de manifestações e alto índice de indivíduos assintomáticos, cuja identificação da infecção entre outras parasitoses só pode ser feita pelo exame parasitológico constitui um fator de complicação para a avaliação dos tipos e intensidade dos programas de controle, uma vez que a própria avaliação do nível de endemicidade não é imediato. Igualmente o planejamento de qualquer medida de controle seletiva, dificilmente pode ser feito baseado apenas em um inquérito clínico da população.

As principais medidas de combate à infecção esquistossomótica serão descritas a seguir. O significado deste combate, assim como a perspectiva de atuação das medidas que o materializam, serão discutidas no capítulo VI.

Estas medidas de combate, podem ser classificadas em dois tipos, conforme o nível de atuação. Há aquelas que dizem respeito à criação ou fortalecimento de uma infra-estrutura de saúde para a população e conseqüentemente remetem a um contexto até mais amplo do que o do combate específico à esquistossomose. Há outras que atuam diretamente no combate à população do parasito ou do hospedeiro intermediário, ficando portanto restritas ao combate desta infecção em particular.

No primeiro tipo, podem ser distinguidas as medidas de saneamento do meio ambiente e as de educação sanitária. As medidas de saneamento do meio, compreendem as medidas de saneamento básico e de engenharia sanitária.

No segundo tipo, destacam-se o combate à população de moluscos, seja pelo uso de moluscidas, seja pelo controle biológico da espécie, e a quimioterapia como forma de combate à população dos vermes albergados no hospedeiro humano e consequen

temente da morbidade e da patogenicidade da infecção.

Alguns comentários podem ser feitos sobre cada uma das medidas indicadas acima.

O saneamento básico pressupõe duas providências fundamentais, o abastecimento de água potável e o destino adequado aos dejetos da população humana. Estas medidas devem ser planejadas de forma adequada, para cada área e população consideradas. É providencial, acoplar ao abastecimento de água, a construção de tanques ou lavanderias públicas, de forma a minimizar o contacto das mulheres e crianças com água contaminada por ocasião da lavagem de roupas. As etapas de captação, armazenamento e distribuição da água devem ser controladas constantemente de forma a evitar que o próprio sistema de abastecimento da água venha a contribuir para a contaminação do meio. Com relação à remoção de dejetos, recomenda-se a construção de privadas e sistemas de efluentes que não contaminem o solo ou as águas. É importante salientar que, dada a extensa locomoção diária que caracteriza a população das áreas rurais, não é suficiente prover apenas as residências de privadas, que devem ser estendidas à maior área possível. Há entretanto um aspecto polêmico nesta última medida, pois, se por um lado a construção de privadas é um fator positivo, para a saúde pública em geral, a instalação de latrinas, ou simplesmente fossas, sem um sistema de circulação dos dejetos, pode propiciar o surgimento de outros problemas de contaminação.

As medidas de engenharia sanitária visam, de uma forma geral, reduzir a exposição da população humana à infecção, ou por redução do fator de exposição à água contaminada, ou pela criação de condições pouco adequadas para a população dos moluscos.

A correção e limpeza de córregos, valas e sistemas de irrigação propiciam uma correnteza maior na água, o que é pouco adequado para os moluscos. A construção de pontes para travessia de córregos contaminados e de áreas de lazer, de forma a criar alternativas de recreação, diferentes das brincadeiras nas águas contaminadas constituem formas de reduzir a exposição à contaminação.

Os programas de educação sanitária se baseiam, em geral, na implantação de hábitos de higiene e informações sobre o ciclo de evolução da infecção. É importante frisar que estas medidas constituem um complemento fundamental às de saneamento do meio, como forma de adequá-las aos padrões de cada população específica.

Passando ao elenco do segundo tipo de medidas, a quimioterapia constitui uma providência de eficácia temporária. Dada a existência de um medicamento oral, em dose única, com poucos efeitos colaterais, a quimioterapia pode ser usada em larga escala com bons resultados; mas devido à contínua exposição à infecção, a regra é a reinfeção (COUTINHO) (29). No capítulo VI será acentuada a importância da quimioterapia como prevenção da evolução de formas simples da doença a formas graves.

O combate à população de moluscos, seja biológico, ou químico, é restrito a áreas definidas e criadouros de importância biológica (COUTINHO) (29) não sendo possível estendê-lo a grandes coleções hidrográficas.

A aplicação de forma isolada, de qualquer uma das medidas de combate à esquistossomose acima citadas, não parece ser capaz de produzir efeitos significativos, a não ser em condi

ções extremamente particulares. A associação das medidas de controle surge portanto como uma providência fundamental para o êxito de qualquer programa. Uma indicação de formas adequadas de associação destas medidas encontrada em (COUTINHO) (29) é reproduzida abaixo:

1. Saneamento básico mais educação em saúde, são as medidas conjuntas de maior eficiência, a médio e longo prazos.
2. Após as medidas acima, o tratamento quimioterápico, em larga escala, constitui uma excelente medida auxiliar quando aplicado de forma adequada.
3. Em circunstâncias epidemiológicas apropriadas, o tratamento em larga escala pode ser empregado antes do saneamento básico
4. A associação de moluscicidas é importante medida complementar sobretudo a curto prazo e em áreas específicas.
5. As obras de engenharia sanitária e agrícola, grandes ou pequenas, são medidas acertadas em situações específicas.
6. As medidas gerais de política e planejamento são indispensáveis, sobretudo no início de grandes campanhas, para mobilização dos setores políticos e técnicos e da sociedade como um todo.

II. MODELOS E MÉTODOS QUANTITATIVOS EM EPIDEMIOLOGIA

Os primeiros registros de um uso sistemático de métodos quantitativos aplicados às questões de saúde são encontrados nos trabalhos de Graunt e Petty, ao analisarem as notificações de óbitos em Londres, no século XVII (BAILEY) (18).

Posteriormente, na segunda metade do século XVIII, o matemático Daniel Bernoulli se apoiou em métodos quantitativos para proceder a uma avaliação da eficácia dos programas de proteção à população contra a varíola. Este é, na realidade, o primeiro registro da utilização de um modelo matemático para uma doença infecciosa. O termo doença infecciosa (expressão frequente nos autores europeus) será aqui empregado como sinônimo de doença contagiosa ou transmissível.

Somente um século e meio depois, em 1909, a abordagem da dinâmica da transmissão de uma doença, via modelos matemáticos, foi retomada, através dos trabalhos de Ross sobre a malária. Em seu trabalho, Ross (78) sugere que, com uma adequada redução da população do mosquito vetor de transmissão da malária, seria possível eliminar a doença sem, necessariamente, erradicar a população de vetores.

O estabelecimento de uma condição deste tipo constituiu um importante marco teórico na tentativa de controle de uma doença e a este tipo de condição se dá o nome de condição limiar. Assim, uma condição limiar é qualquer tipo de relação que defina condições suficientes para garantir que o processo tende à erradicação, isto é, que dentro de tais condições o processo não se sustenta naturalmente. Em Ross (79), numa reedição de um trabalho datado de 1910 mas incluindo um novo título

"Theory of Happenings", são traçados, dentro do contexto da malária, as linhas básicas para o desenvolvimento das pesquisas em epidemiologia através de métodos matemáticos. São empregadas equações de diferença, equações diferenciais, aproximações, análise numérica e análise de dados. Apesar do contexto determinístico da análise, pode-se divisar que por trás de tal determinismo está uma aproximação para um processo probabilístico (de Poisson) que regularia os "happenings". O modelo básico usado por Ross, consistia em duas equações diferenciais de 1.ª ordem, integradas em um sistema, uma delas representando a dinâmica da população humana com relação à doença e a outra a dinâmica da população de mosquitos.

Pouco tempo depois surgiram os trabalhos de Lotka (80) cuja contribuição foi mais significativa no que diz respeito a processar uma sistematização dos conhecimentos a respeito dos métodos quantitativos e nas aplicações em diversas áreas. Neste sentido, também a análise epidemiológica, via métodos quantitativos, se beneficiou com os trabalhos de Lotka.

O salto para uma teoria geral das doenças, envolvendo um hospedeiro e uma espécie vetora, incipiente nos trabalhos de Ross, foi dado por Kermack McKendrick (28). Em seu trabalho foi obtida uma condição limiar geral, aplicável a qualquer doença humana cujo ciclo de transmissão exige uma espécie vetora. A importância deste resultado se restringe mais à questão da existência da condição limiar, pois dada a sua generalidade, suas consequências em uma situação particular, cheia de especificidades, ficam esvaziadas.

A consciência de que a "matemática aplicada" não se resumia à física matemática, foi se fortalecendo com o surgi-

mento destes trabalhos e de outros também apoiados em métodos quantitativos, mas voltados para as áreas da economia e administração. A consolidação do uso de tais métodos, nas mais diversas áreas, parece ter sido acelerada pela explicitação de modelos na física moderna, traduzindo alternativas a algumas concepções clássicas da física. Com isto, o próprio conceito de modelo cresceu, fortalecendo uma vertente fundamental a nível metodológico em diversas áreas que anteriormente se restringiam à utilização de métodos próprios a cada uma. Este processo parece ter se consolidado definitivamente nos anos 40, com a proliferação de novos modelos ligados à pesquisa operacional, disciplina fortemente impulsionada pela premência de racionalização dos escassos recursos disponíveis por ocasião da segunda grande guerra.

Há registros de várias contribuições dos métodos quantitativos na epidemiologia, que datam desta época, mas foi somente nos anos 50 que uma novidade substancial surgiu através dos trabalhos de George MacDonald (81) novamente no contexto da malária. Esta novidade foi a introdução da noção de superinfecção, segundo a qual se distinguem os indivíduos conforme sua carga parasitária. Este fato obrigou a se proceder a uma revisão de diversos modelos anteriores, significando uma importante contribuição para o desenvolvimento dos resultados obtidos através da modelagem em problemas epidemiológicos. Bailey (94) abordou a questão da superinfecção de forma alternativa, através da estratificação da população pela carga parasitária, resultando um modelo com uma quantidade não finita de equações diferenciais.

Em 1965, MacDonald (20), incentivado pelo relativo êxito obtido com seus modelos para malária e utilizando uma a-

bordagem muito semelhante, apresentou um modelo matemático para o estudo da transmissão da esquistossomose. Este modelo será apresentado e analisado nos capítulos III e IV deste trabalho. Paralelamente, Hairston (95) e (96) desenvolveu uma análise da transmissão da esquistossomose em uma perspectiva mais biométrica. Um pouco depois, em 1970, Goffman e Warren (27) retomaram a abordagem geral de Kermack-Mc Kendrick, adaptando seu modelo ao caso da infecção esquistossomótica sem, entretanto, incorporar os efeitos da superinfecção na transmissão da doença.

Desde então, duas vertentes relevantes para este trabalho evoluíram significativamente na utilização dos modelos matemáticos em epidemiologia. Uma diz respeito aos modelos gerais para transmissão de doenças infecciosas de ciclo indireto, isto é, que envolvem o binômio hospedeiro-vetor ou duas espécies hospedeiras. Outra trata dos modelos específicos para a transmissão da infecção esquistossomótica.

Nestes modelos mais gerais é possível observar, pelo menos, duas estruturas distintas, conforme o agente etiológico do processo se classifique como um microparasito ou um macroparasito. As características que definem o comportamento do primeiro grupo, basicamente composto por vírus, bactérias, protozoários, são, a grosso modo, tempos reduzidos de geração, uma tendência a induzir algum tipo de imunidade aos hospedeiros que se recuperam da doença, sendo em geral, o tempo de permanência da infecção, pequeno em relação à expectativa de vida do hospedeiro (Mimms) (97). Por outro lado, os agentes infecciosos do tipo macroparasito, basicamente helmintos e artrópodes, se caracterizam por prolongada permanência da infecção, sendo comum a reinfeção continuada do hospedeiro, tempos consideráveis para gera

ção e mecanismos imunitários quando presentes dependem, em geral, da carga de infecção do hospedeiro, tendo caráter provisório. A partir da explicitação de variáveis que expressam medidas das populações (dos hospedeiros e/ou do parasito) em equações que descrevem o processo de transmissão da infecção e que envolvem também os parâmetros biológico-ambientais, estas estruturas se configuram como modelos matemáticos. Estes modelos encerram as semelhanças e dessemelhanças dos diversos processos infecciosos descritos pela ecologia das interações parasito-hospedeiro.

Algumas considerações gerais, a nível metodológico, podem ser feitas com relação à formulação destes modelos. Uma se refere à questão das escalas de tempo distintas para as diversas populações envolvidas. Um mesmo modelo lida com equações diferenciais relativas à população de hospedeiros definitivos, equações relativas a hospedeiros intermediários ou vetores e ainda equações descrevendo estágios livres do parasito, entrelaçando dinâmicas que trafegam em escalas de tempo muito diversas. A tabela II.1 fornece, como exemplo, tempos médios de vida para as populações hospedeiras e estágios diversos do parasito *Schistosoma mansoni*. A compatibilização destas escalas leva a algumas consequências, frequentemente expressas como hipóteses a priori, incorporadas nos modelos. Como exemplo, pode ser citada a hipótese da população de hospedeiros definitivos ser considerada fixa em grande parte dos modelos, uma vez que a escala de tempo adequada para a variação desta população é, via de regra, muito longa quando comparada com a escala de tempo de duração da infecção (mesmo das mais persistentes). Outra questão que pode ser citada é relativa à descrição das interações entre

Tabela II.1

Expectativa de vida dos hospedeiros e estágios do *Schistosoma mansonii*

população	vida média (anos)
hospedeiro definitivo (homem)	50,00
verme adulto	5,00
molusco (infectado)	0,10
cercária	0,003
miracídio	0,0009

as espécies dentro do processo de transmissão da infecção. No caso de parasitos com estágios sexuais, como é o caso do *Schistosoma mansoni*, a densidade de vermes presentes em um hospedeiro é importante na avaliação do número de fêmeas acasaladas do verme e conseqüentemente, dando continuidade ao ciclo de evolução da infecção. A necessidade de interação entre os próprios vermes de sexos distintos, irá situar o modelo num contexto de não linearidade (através da ordem quadrática para descrever a interação de membros da mesma espécie e com o molusco) e de incerteza, dado que o acasalamento não pode ser descrito de forma determinística.

Após estas questões concernentes à formulação dos modelos, algumas considerações relativas ao tratamento analítico do modelo matemático são importantes.

O sistema ecológico dinâmico descrito pelas equações diferenciais obtidas no modelo é analisado a nível de seu comportamento assintótico num contexto de estabilidade. Admite-se assim que as taxas de variação da infecção ou dos estratos das populações sejam nulas e em função das equações obtidas são estabelecidas as condições de estabilidade do sistema. É a partir destas condições e da análise de convergência assintótica para cada nível de estabilidade de processo que se torna possível obter condições limiares para o sistema e indicadores de como intervir de forma exógena na dinâmica do processo.

A configuração desta análise de estabilidade em sistemas ecológicos merece alguns comentários, dada a possibilidade de existência, para um mesmo sistema, não apenas de um ou de dois, mas de múltiplos estados estáveis. Ao nível da epidemiologia, a concepção de que estado estável de um sistema corres -

ponde unicamente, ao nível endêmico do processo, o qual é determinado, irremediavelmente, pelos parâmetros biológico-ambientais deve também ser revista. Esta questão será contemplada a seguir, partindo do contexto mais geral dos sistemas ecológicos e posteriormente para a epidemiologia.

A existência de múltiplos estados estáveis em um sistema ecológico pode ser visto como um elo comum a várias situações distintas. É bastante razoável que a ação predatória sobre uma determinada espécie animal não desestabiliza aquela população se é controlada a níveis baixos. É igualmente razoável que a mesma ação predatória, atingindo aquela população a níveis muito altos, pode causar a destruição da espécie. Existe, entretanto, um "limbo" onde o destino desta espécie sujeita à ação predatória, tanto pode ser a extinção, como a estabilização em um nível determinado, a depender das condições que contornam o sistema.

O mesmo comportamento pode ser transposto para o contexto dos reflexos sobre áreas de vegetação utilizadas como pastagens. A um nível excessivo, isto significa o fim da vegetação da área. A níveis baixos de utilização para pastagem, a vegetação se recupera. Existe novamente, um limbo onde qualquer uma das coisas poderá ocorrer, a depender das condições específicas do processo.

O comportamento comum a estas duas situações é a existência de um elemento cuja variação contínua pode provocar efeitos descontínuos no sistema dinâmico observado, apresentando estados estáveis alternativos. O estado de estabilidade atingido pelo sistema depende das condições iniciais do processo. Pequenas perturbações permitem ao sistema recuperar sua configura

ção anterior, entretanto isto não ocorre se ele é submetido a fortes perturbações, indo atingir um outro estado estável. Este fenômeno é conhecido como o fenômeno da bifurcação na linguagem da teoria da catástrofe. Deve ser distinguido, entretanto, o caráter global da análise dos sistemas da biologia das populações das doenças infecciosas aqui pretendido, e o caráter local da análise conduzida pela teoria da catástrofe. (Thom) (99).

Dado o caráter interdisciplinar deste trabalho, antes de mergulhar em uma análise excessivamente técnica, nos próximos capítulos, será apresentado a seguir a construção sumária de um modelo matemático relativamente simples. O objetivo deste exemplo é delinear um pouco da metodologia da construção de um modelo matemático para um sistema ecológico e um pouco da técnica de análise de estabilidade de um sistema dinâmico. O exemplo apresentado, o sistema ecológico geral presa-predador, foi selecionado por reunir as seguintes características desejáveis:

- . simplicidade do modelo ecológico que serve de interface entre o sistema real e o modelo matemático
- . simplicidade do modelo matemático obtido
- . análise de estabilidade simples, porém rica, permitindo observar a questão da existência de uma multiplicidade de estados estáveis

A exigência de tais características conduziu a um sistema não pertinente à área da epidemiologia. Entretanto para a discussão de caráter metodológico dos aspectos acima citados, os contextos mantêm ampla afinidade, o que justifica esta escolha.

A elaboração de um modelo pode ser encaminhada através das etapas seguintes:

1. Formulação do problema
2. Descrição qualitativa do sistema
3. Definição dos componentes relevantes e subsistemas
4. Definição das variáveis relevantes
5. Descrição das relações entre as variáveis
6. Representação dos subsistemas
7. Equações do modelo
8. Estudo do comportamento do modelo

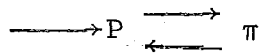
Evidentemente, uma etapa posterior à elaboração do modelo e de fundamental relevância cabe à sua experimentação ou de seus resultados, seguida de uma análise de sensibilidade e realimentação do modelo. Entretanto, no que concerne a uma análise estritamente qualitativa de um sistema, as etapas fundamentais são aquelas enunciadas acima e este trabalho enquadra-se exatamente neste caso.

Um exemplo destas etapas, em um contexto extremamente simplificado, pode ser dado pelo modelo de Lotka-Volterra para o sistema ecológico geral presa-predador. Ao mesmo tempo, a simplicidade deste exemplo permite aos não matemáticos perceber um pouco do processo de constituição de uma equação diferencial e do conceito de estabilidade, embora em termos muito restritos. As etapas acima, resumidamente, ficam:

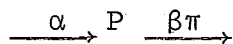
1. Tentativa de determinação de condições para a estabilidade do sistema ecológico presa-predador
2. A descrição qualitativa do sistema presa-predador, além de muito ampla, fugiria aos objetivos gerais deste trabalho. A utilização deste exemplo é justificada apenas pelo caráter didático do exemplo e por se tratar, provavelmente, de um sistema conhecido por todos os não matemáticos, aos quais é de-

dicado este capítulo. Por estes motivos será aqui omitida a descrição do sistema

3. Os componentes relevantes do sistema são a presa, o predador e as interações mais imediatas na cadeia alimentar. Admite-se que o predador se alimenta apenas da presa e é a única espécie a fazê-lo. A presa se alimenta de vegetais
4. As variáveis são as densidades populacionais da presa e do predador sendo os fatores biológico-ambientais considerados constantes
5. Sejam P a densidade populacional da presa e π a densidade populacional do predador. Uma maior quantidade de contactos presa-predador acarreta diminuição na população de presas e crescimento na de predadores. A população de presas é suprida pela vegetação, admitindo crescimento próprio. Esquemáticamente tem-se



6. P cresce com uma taxa α constante e decresce com uma taxa $\beta\pi$ proporcional à população de predadores (relativa à interação com os predadores). A representação dos fluxos fica



π cresce com uma taxa $\beta'P$ proporcional à população de presas descontado o mínimo α' necessário à subsistência da população de predadores. Esquemáticamente



7. As equações do modelo ficam

$$\frac{dP}{dt} = \alpha P - \beta\pi P$$

$$\frac{d\pi}{dt} = (\beta'P - \alpha')\pi = -\alpha'\pi + \beta'P\pi$$

onde a primeira é relativa à dinâmica da população das presas e expressa que a taxa de variação desta população é o saldo entre os fluxos descritos no item 6. A segunda, analogamente, expressa a dinâmica da população das presas.

8. Como se deseja proceder à análise de estabilidade, o interesse é na situação relativa às taxas de variação nulas para ambas as populações. Assim

$$\frac{dP}{dt} = 0 = \frac{d\pi}{dt}$$

o que conduz a $P_e = \frac{\alpha'}{\beta'}$ e $\pi_e = \frac{\alpha}{\beta}$ onde P_e e π_e são, respectivamente os níveis de equilíbrio para as populações de presas e predadores. Na figura II.1 estão descritas as curvas

$\frac{dP}{dt} = 0$ e $\frac{d\pi}{dt} = 0$ e o ponto (P_e, π_e) representando a interseção destas curvas. Em qualquer situação dada, o sistema, ao tender ao equilíbrio, irá convergir para o ponto (P_e, π_e) único ponto estável do sistema. O ponto de equilíbrio do sistema, onde as espécies coexistem em equilíbrio, é determinado em função de α , β , α' e β' . Este ponto tem a propriedade de que, mesmo após ocorrer uma perturbação no sistema, alterando os níveis das populações, o sistema irá retornar para ele retomando a sua configuração de equilíbrio das espécies.

A ocorrência de múltiplos estados estáveis, pode ser exemplificada neste mesmo processo presa-predador através de um refinamento do modelo. Neste modelo mais sofisticado é possível ver que não existe apenas um ponto de equilíbrio para as espécies, sendo o conceito de equilíbrio substituído pelo de "ciclo limite". Ao mesmo tempo é um exemplo de uma realimentação de um modelo de forma a torná-lo um pouco menos metafórico.

Equilíbrio do Sistema Clássico. Presa (P)
Predador (π)

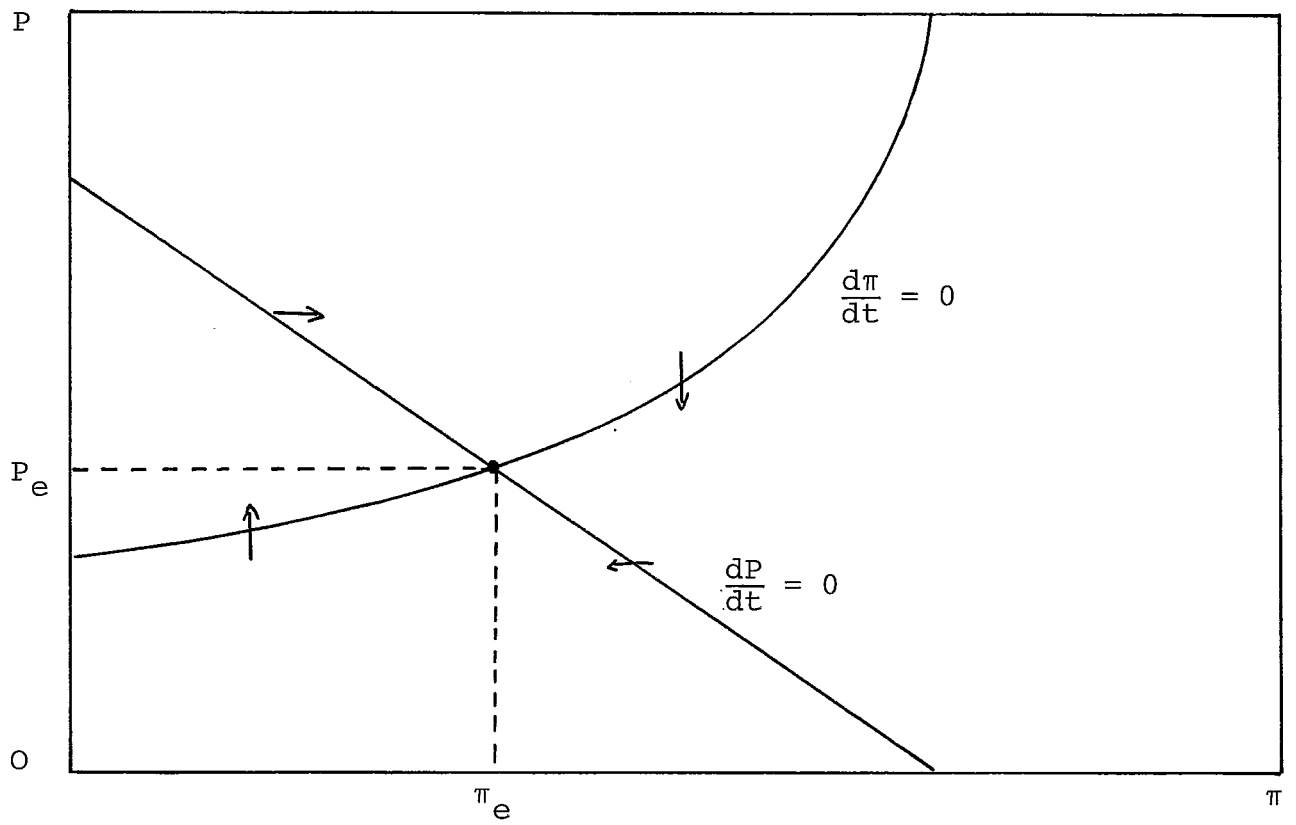


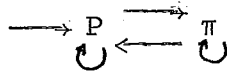
Figura II.1

(π_e, P_e) : ponto de equilíbrio das populações

O refinamento do modelo provoca alterações em alguns dos itens considerados anteriormente e abaixo estão indicados os itens que são alterados já na nova forma.

3': Admite-se em adição ao item 3 que os recursos vegetais, dos quais se alimentam as presas, são limitados e que os predadores podem disputar entre si as presas, ao encontrá-las.

5': O encontro de predadores em presença de uma presa, pode acarretar decréscimo na população dos predadores, o mesmo ocorrendo com relação ao encontro de presas, diante de recursos limitados. Em termos esquemáticos, fica



6': P decresce também proporcionalmente à população de presas que disputam os mesmos recursos ou

$$\begin{array}{ccc} \xrightarrow{\alpha} & P & \xrightarrow{\beta\pi} \\ & \downarrow \gamma P & \end{array}$$

e π decresce conforme o número de encontros de predadores na presença de presas ou

$$\begin{array}{ccc} \xrightarrow{\beta'P-\alpha'} & \pi & \xrightarrow{\gamma'P\pi} \end{array}$$

7': As equações do modelo ficam agora

$$\frac{dP}{dt} = \alpha P - \beta\pi P - \gamma P^2$$

$$\frac{d\pi}{dt} = -\alpha'\pi + \beta'P\pi - \gamma'P\pi^2$$

para representar a dinâmica das populações de presas e predadores respectivamente. As equações de equilíbrio

$$\frac{dP}{dt} = 0 = \frac{d\pi}{dt}$$

neste caso não conduzem mais a um único ponto, mas ao conceito de ciclo limite como forma de equilíbrio, o qual está representado na figura II.2 pela linha contínua. Esta linha é

Equilíbrio do Sistema Refinado. Presa (P)
Predador (π)
- o ciclo limite -

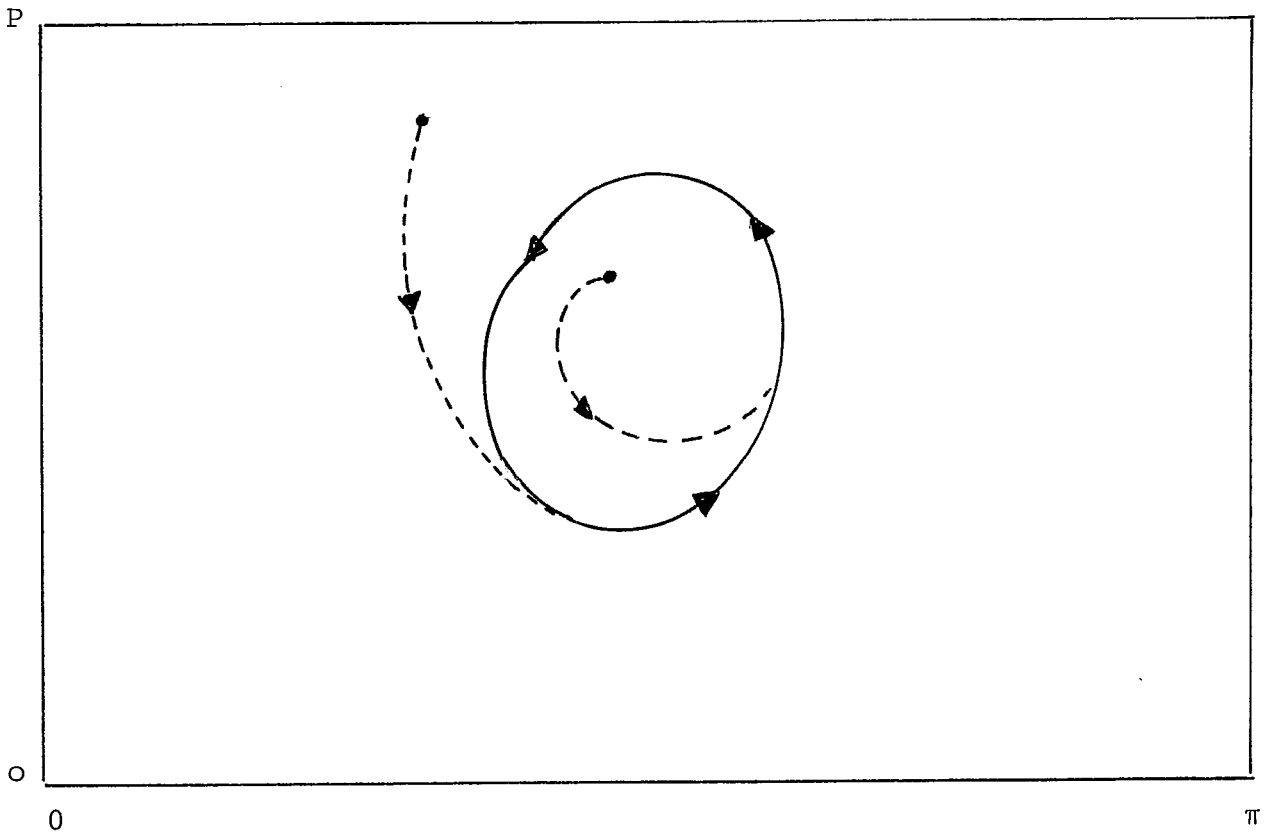


Figura II.2

o "lugar geométrico" dos estados de equilíbrio das duas populações, o qual não é estático, podendo variar ao longo das posições do ciclo limite com oscilações periódicas nos níveis das duas populações. As linhas tracejadas representam trajetórias de retorno ao equilíbrio do sistema, quando este sofre uma perturbação (no caso uma externa ao ciclo limite e outra interna).

A comparação do modelo inicial e seu posterior refinamento, com relação à análise de estabilidade, exhibe a influência da não linearidade do sistema na ocorrência do ciclo limite, isto é, de múltiplos estados estáveis. No modelo linear registra-se apenas a ocorrência de um estado de equilíbrio estático, enquanto o modelo posterior exhibe um padrão de oscilações regulares nas duas populações ao percorrer o ciclo limite.

Na realidade, em sistemas que apresentam formas mais agressivas de não linearidade, pode ocorrer mais de um ciclo limite, dando lugar a uma bifurcação de ciclos estáveis. O comportamento do sistema pode então apresentar um salto de um regime estável para introduzir outro regime estável, sem que seja necessário se fazer acompanhar de descontinuidade nas variáveis de controle.

Estas várias situações de multiplicidade de estados estáveis ocorrem frequentemente em sistemas ecológicos que descrevem a dinâmica de muitas espécies interagindo entre si. Do ponto de vista matemático, o que provoca esta multiplicidade é que tais sistemas são sempre descritos por sistemas não lineares, e é neste contexto que se situam os sistemas parasito-hospedeiro das infecções de ciclo indireto.

As não linearidades nos modelos de infecções parasitárias de ciclo indireto, as quais são responsáveis pela geração de múltiplos estados estáveis, ocorrem basicamente devido a três tipos de mecanismos diferentes: reprodução sexuada do parasito no interior do hospedeiro definitivo, patogenicidade variável com estado nutricional do hospedeiro, hospedeiros definitivos predadores consumindo hospedeiros intermediários infectados.

O processo de transmissão da esquistossomose se encaixa no primeiro destes mecanismos e como tal, o sistema, de natureza não linear, apresenta múltiplos estados estáveis. Ademais apresenta um ponto crítico instável, o "break-point", conceito introduzido por Mac Donald (20), que funciona exatamente como regulador da descontinuidade do sistema para transitar de um nível de estabilidade para outro. Assim, perturbações mais severas no sistema que ultrapassem a fronteira do break-point, provocam o salto do sistema de um estado de equilíbrio para outro. Esta bifurcação ocorre, entretanto, apenas para determinadas condições biológico ambientais abaixo das quais há apenas um nível estável. Estas condições exercem portanto, o papel das condições limiars do processo. As relações limiars, o break-point e os estados estáveis do sistema são os indicadores analisados em cada modelo, neste trabalho.

Finalmente, é importante observar que o desenvolvimento de modelos matemáticos e o uso de métodos quantitativos em epidemiologia constituem um tema largamente polêmico, dada a dificuldade de se confrontar a um nível quantitativo os dados e a teoria. Modelos que envolvem várias populações com interações complexas, dependentes de múltiplos aspectos biológico-ambientais, resultam em uma estrutura cuja experimentação é altamente

improvável. Esta defasagem entre as observações empíricas e a sofisticação matemática dos modelos, deixa estes últimos expostos às críticas de não passarem de inúteis metáforas a serem saboreadas por espíritos teóricos.

A história destes modelos, relativamente recente, quando comparada à dos modelos matemáticos aplicados a outras áreas como a física, astronomia, etc, também não fortalece a posição dos modelos, dada a ausência de uma tradição de êxitos em sua utilização, no que tange à compreensão dos fenômenos biológicos.

É importante ressaltar, entretanto, que tais modelos têm permitido obter resultados a nível qualitativo que, se não representam grandes saltos no conhecimento destas questões, pelo menos configuram possíveis contribuições, cujo potencial poderá se desdobrar cada vez mais, em função do investimento de pesquisas nestas áreas.

Embora muitas críticas a este tipo de abordagem sejam extremamente pertinentes, há outras que parecem resultar do descompasso entre os resultados obtidos e fantasiosas expectativas criadas pela aplicação de métodos quantitativos na epidemiologia.

O equilíbrio parece ser possível, ao combinar-se rigor na construção dos modelos que devem expressar com fidelidade a realidade, com a expectativa mais modesta da obtenção de simples indicadores qualitativos a serem aprofundados em alguma análise posterior.

O uso de modelos, em si próprios, independentemente de se tratar de modelos matemáticos, já traz à luz diversos

destes problemas. O ciclo de transmissão da esquistossomose, a apresentado no capítulo anterior, não passa também de um modelo ecológico. Um pequeno contacto com uma área endêmica para esquistossomose é suficiente para sugerir uma multiplicidade de outros aspectos que podem interferir na transmissão da doença, colocando à mostra o grau de idealização inerente ao próprio modelo ecológico. Este problema parece apenas agravar-se quando se superpõe ao modelo epidemiológico um modelo matemático incorporando variáveis para representarem as populações e parâmetros na representação das condições biológico-ambientais.

A dificuldade parece, portanto, residir na ampliação das limitações impostas por esta superposição de modelos, a qual ocorre, justamente, quando o processo, ao apresentar múltiplos aspectos, que se interrelacionam para constituir sua dinâmica, exige o uso de tais modelos para auxiliar a compreensão do fenômeno.

III. OS MODELOS BÁSICOS

III.1. Introdução

Os modelos matemáticos para o estudo da transmissão da esquitossomose podem ser classificados em dois tipos, em função da natureza da abordagem adotada na análise da dinâmica da transmissão da doença. Os modelos cuja abordagem é através das taxas de variação das quantidades de infecção instaladas nas populações hospedeiras serão daqui por diante referidos como modelos do tipo I. O tipo II compreenderá os modelos que lidam com taxas de variação das próprias populações hospedeiras e dos estágios do parasito que vivem livres na água.

É possível, portanto, considerar os modelos classificados como do tipo I, modelos "micro" no sentido que podem envolver variáveis microscópicas que reflitam os níveis das populações do parasito abrigados por populações hospedeiras. Por outro lado, os modelos do tipo II podem ser considerados modelos "macro" porquanto incluem variáveis macroscópicas que medem os níveis das populações hospedeiras além dos estágios livres do parasito. As populações hospedeiras são estratificadas em pelo menos três subpopulações, os suscetíveis, os infectados e os removidos, sendo analisadas nos modelos as taxas de variação de cada estrato.

Segue uma descrição dos modelos básicos, específicos para o estudo da transmissão da esquitossomose, com um levantamento de suas características comuns, tanto em relação à formulação do modelo quanto às conclusões por êle induzidas.

III.2. Os modelos do tipo I: análise via taxas de variação de medidas de infecção

A abordagem através das taxas de variação de medidas de infecção é utilizada nos modelos de Mac Donald (20), Nassel e Hirsch (21 , 22) e May (23). Esta abordagem pode ser caracterizada, de uma forma global, através do seguinte sistema dinâmico plano:

$$\frac{dm}{dt} = K_1 y - rm \quad (\text{III.1})$$

$$\frac{dy}{dt} = K_2 (1-y) E[C(t)] - sy$$

com $(m(0), y(0)) = (m_0, y_0)$ e onde m é a quantidade média de infecção acumulada por hospedeiro definitivo. Supõe-se que o hospedeiro definitivo não goza de imunidade contra o processo de infecção sendo regra geral a superinfecção. A gravidade do estado de saúde do indivíduo infectado é considerada proporcional ao acúmulo de vermes que ele abriga.

y - é a fração infectada da população de moluscos. A reinfecção na população dos hospedeiros intermediários, apesar de possível, não é considerada como provocadora de uma alteração na carga infectante do molusco.

r e s - são, respectivamente, as taxas de morte do verme maduro abrigado pelo hospedeiro definitivo e do molusco. Não se considera uma taxa de morte diferenciada para moluscos infectados e não infectados.

K_1 engloba os parâmetros de contaminação caramujo \rightarrow homem tais como: probabilidade de penetração de cercária no hospedeiro de

finitivo (função da eficiência da cercária quanto à penetração e de um fator de exposição do hospedeiro definitivo à infecção por contacto com a água contaminada), taxa de eliminação das cercárias pelos moluscos infectados e população de moluscos.

K_2 - engloba os parâmetros de contaminação homem \rightarrow caramujo tais como: probabilidade de um ovo atingir a água e dele eclodir um miracídio que resulte em nova infecção na população dos moluscos, taxa de postura de uma fêmea acasalada e população de hospedeiros.

$E[C(t)]$ é o valor esperado da capacidade, por hospedeiro definitivo, da transmissão de infecção para a população de moluscos não infectados e depende da proporção de vermes acasalados abrangida pelo hospedeiro definitivo. Assim $E[C(t)]$ é uma medida de transmissão da infecção por indivíduo e se diferencia da gravidade média da infecção pelos indivíduos que pode ser medida por m .

Quanto ao hospedeiro intermediário a medida da capacidade de transmissão identifica-se com a fração de moluscos infectados desde que supõe-se que a eliminação de cercárias não é afetada pela superinfecção do molusco.

Finalmente, cabe observar que não está representado no modelo qualquer fator de latência na infecção.

Os modelos aqui analisados, apresentados sob esta feição comum, podem ser distinguidos conforme as hipóteses de cálculo do valor esperado $E[C(t)]$. Este valor depende não só da

quantidade de vermes abrigados pelo indivíduo como da chance de acasalamento do verme. O cálculo desta chance é feito sempre admitindo que dois vermes de sexos distintos não acasalados irão necessariamente cruzar entre si, sendo possível portanto, identificar par de vermes a casal de vermes. Admite-se além disto tratar-se de uma sociedade monogâmica de vermes.

Admitindo-se uma distribuição Poisson para os vermes no hospedeiro definitivo ou mais particularmente no sistema porta intra-hepático deste que é o local onde se dá o acasalamento dos vermes e adicionalmente igual chance para vermes machos e fêmeas (Mac Donald, 20) é possível obter uma expressão para a probabilidade $\phi(m)$ de uma dada parasita fêmea se acasalar em função do acúmulo médio de vermes m na população. Desta forma

$$\phi(m) = 1 - e^{-m} [I_0(m) + I_1(m)] \quad (\text{III.2})$$

onde I_n é a função de Bessel modificada de ordem n . Esta expressão é obtida a partir de

$$\phi(m) = \frac{\sum_{\ell=0}^{\infty} \ell P_{\ell}}{m}$$

onde P_{ℓ} = probabilidade do indivíduo abrigar ℓ casais de vermes dado o acúmulo médio de vermes m por hospedeiro.

Assim:

$$\phi(m) = \frac{1}{m} \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\infty} 2 \min(i, j) P_i q_j$$

onde

$$P_i = \frac{1}{i!} \left(\frac{m}{2}\right)^i e^{-m/2} \quad e \quad q_j = \frac{1}{j!} \left(\frac{m}{2}\right)^j e^{-m/2}$$

são respectivamente as probabilidades do indivíduo abrigar i vermes machos e j vermes fêmeas desde que o número de vermes machos e vermes fêmeas são variáveis independentes com distribuição de Poisson e valor esperado $\frac{m}{2}$. Desta forma

$$\begin{aligned} \vartheta(m) &= \frac{1}{m} \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\infty} 2^{\min(i,j)} e^{-m} \frac{1}{i!j!} \left(\frac{m}{2}\right)^{i+j} = \\ &= \frac{1}{m} \sum_{l=-\infty}^{\infty} 2 e^{-m} \sum_{j=0}^{\infty} \frac{j}{(j+l)!j!} \left(\frac{m}{2}\right)^{j+l+j} = \\ &= \frac{2 e^{-m}}{m} \sum_{l=-\infty}^{\infty} \frac{m}{2} \sum_{j=0}^{\infty} \frac{1}{(j+l+1)!j!} \left(\frac{m}{2}\right)^{j+l+1+j} = \\ &= e^{-m} \sum_{l=-\infty}^{\infty} \sum_{j=0}^{\infty} \frac{1}{(j+l+1)!j!} \left(\frac{m}{2}\right)^{j+j+l+1} = \\ &= e^{-m} \sum_{l=-\infty}^{\infty} I_{l+1}(m) \end{aligned}$$

onde I_{l+1} é a função de Bessel modificada de ordem $l+1$. Como $I_l = I_{-l}$ e $e^{-m} \sum_{l=-\infty}^{\infty} I_l(m) = 1$ (Abramovitz e Stegun, 243)

então

$$\begin{aligned} \vartheta(m) &= e^{-m} \sum_{l=-\infty}^{\infty} I_{l+1}(m) = e^{-m} \left(\sum_{l=0}^{\infty} I_{l+1}(m) + \sum_{l=1}^{\infty} I_{l+1}(m) \right) = \\ &= e^{-m} \left(\sum_{l=1}^{\infty} I_l(m) + \sum_{l=2}^{\infty} I_l(m) \right) = e^{-m} \sum_{l=1}^{\infty} I_l(m+1) - e^{-m} \sum_{l=-\infty}^{\frac{1}{2}} I_l(m) \end{aligned}$$

Finalmente

$$\vartheta(m) = 1 - e^{-m} (I_0(m) + I_{\frac{1}{2}}(m))$$

Assim neste caso obtêm-se:

$$E[C(t)] = \frac{1}{2} m \vartheta(m) \quad (\text{III.3})$$

com $\vartheta(m)$ conforme dado em (III.2)

Sob a mesma hipótese quanto à distribuição dos vermes mas considerando flutuações na distribuição dos sexos (Nassel e Hirsch), (22) obtêm-se:

$$E[C(t)] = \frac{1}{2} [m \varnothing(m) + F(e^{-rt}, m)] \quad (\text{III.4})$$

com

$$F(e^{-rt}, m) = \frac{1}{N_1} \sum_{k=1}^{N_1} \sum_{f=0}^{\infty} \sum_{g=0}^{\infty} P_f^{(k)} Q_g^{(k)} G(e^{-rt}, m, f, g)$$

onde N_1 é o número de hospedeiros definitivos, $P_f^{(k)}$ e $Q_g^{(k)}$ são respectivamente as chances do hospedeiro definitivo abrigar inicialmente f fêmeas e g machos e

$$\begin{aligned} G(e^{-rt}, m, f, g) = & e^{-rt} (f + g) - \\ & - 2 e^{-m} \sum_{k=1}^{g-1} I_k(m) \sum_{i=0}^f \sum_{j=k+i+1}^g (j-k-i) \binom{f}{i} \binom{g}{j} (e^{-rt})^{f+g} (1-e^{-rt})^{f+g-i-j} - \\ & - 2 e^{-m} \sum_{k=1}^{f-1} I_k(m) \sum_{i=0}^g \sum_{j=k+i+1}^f (j-k-i) \binom{g}{i} \binom{f}{j} (e^{-rt})^{f+g} (1-e^{-rt})^{f+g-i-j} - \\ & - 2 e^{-m} I_0(m) \sum_{i=0}^f \sum_{j=i+1}^g (j-i) \binom{f}{i} \binom{g}{j} (e^{-rt})^{f+g} (1-e^{-rt})^{f+g-i-j} - \\ & - e^{-m} I_0(m) \sum_{i=0}^g \sum_{j=i+1}^f (j-i) \binom{g}{i} \binom{f}{j} (e^{-rt})^{f+g} (1-e^{-rt})^{f+g-i-j} \end{aligned}$$

O segundo termo de (III.4) mede a influência das flutuações nas distribuições dos sexos dos vermes. Assintoticamente este termo torna-se desprezível.

A hipótese de distribuição independente dos vermes pode ser questionada diante do fato que o sexo fica determinado desde a formação da célula ovo e conseqüentemente todas as

cercárias resultantes da infestação de um molusco por um miracídeo têm o mesmo sexo. Em adição os contactos do hospedeiro definitivo não parecem seguir uma distribuição do tipo Poisson. Uma alternativa é admitir que os vermes se distribuem de forma agregada o que quantitativamente pode ser descrito por uma distribuição binomial negativa (May, (23) e Bradley. May, (25)), sendo possível ainda distinguir os casos em que os sexos são agregados juntos (caso I) e em que são agregados separadamente (caso II).

A expressão para $\vartheta(m)$, neste caso, é obtida a partir de

$$\vartheta(m) = \frac{1}{m} \left(m - \sum_{\ell=0}^{\infty} \ell P_{\ell} f_{\ell} \right) \quad (\text{III.5})$$

onde

$$P_{\ell} = P_{\ell}(m, k) = (1-\alpha)^k \frac{\Gamma(k+\ell)}{\Gamma(k)} \frac{\alpha^{\ell}}{\ell!} \quad \ell = 0, 1, \dots \quad (\text{III.6})$$

é a probabilidade de um indivíduo abrigar ℓ vermes com $\alpha = \frac{m}{m+k}$ sendo k o parâmetro da distribuição binomial negativa que mede a agregação dos vermes e m o acúmulo médio de vermes por hospedeiro e onde

$$f_{\ell} = \frac{(2j)!}{(j!)^2 2^{2j}} \quad \text{é a fração média de vermes não acasalados presentes em um indivíduo que abriga } \ell = 2j \text{ ou } \ell = 2j + 1 \text{ vermes.}$$

Neste caso, após árduo desenvolvimento, obtém-se

$$\vartheta_I(m, k) = 1 - \frac{(1-\alpha)^{1+k}}{2\pi} \int_0^{2\pi} \frac{1 - \cos \theta}{(1 + \alpha \cos \theta)^{1+k}} d\theta \quad (\text{III.7})$$

para o caso I em que se supõe os sexos agregados juntos.

Por outro lado, a partir de (III.6) e de

$$m \vartheta_{II}(m, k) = \sum_{j=0}^{\infty} 2j P_j \left(\frac{m}{2}, k \right) \sum_{i=0}^{\infty} \theta_{ij} P_i \left(-\frac{m}{2}, k \right)$$

onde $\theta_{ij} = 1$ se $i = j$ e $\theta_{ij} = 2$ se $i \neq j$ obtêm-se

$$\vartheta_{II}(m, k) = \frac{2}{m} \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^i j \theta_{ij} (1-\alpha')^{2k} \frac{\Gamma(i+k) \Gamma(j+k)}{\Gamma(k) \Gamma(k) i! j!} (\alpha')^{i+j} \quad (\text{III.8})$$

com $\alpha' = \frac{m}{m+2k}$ para o caso II em que se supõe os sexos agregados separadamente.

Finalmente, análogamente a (III.3),

$$E[C(t)] = \frac{1}{2} m \vartheta_i(m, k) \quad i = I, II \quad (\text{III.9})$$

É importante observar que quando $k \rightarrow \infty$ então em ambos os casos os valores ϑ_i convergem para os valores ϑ obtidos em (III.2), isto é,

$$\vartheta_I(m, \infty) = \vartheta_{II}(m, \infty) = 1 - e^{-m} [\bar{I}_0(m) + I_1(m)] \quad (\text{III.10})$$

o que era de se esperar desde que a distribuição de Poisson pode ser obtida da binomial negativa fazendo $k \rightarrow \infty$.

A figura III.1 permite observar a relação entre o acúmulo médio m de vermes por hospedeiro e a probabilidade de acasalamento para diversas situações: a linha mais forte corresponde à distribuição de Poisson, as outras linhas contínuas correspondem ao caso I e as interrompidas ao caso II para distintos valores de k , tanto menores quanto mais afastada está a curva daquela correspondente ao caso de Poisson. Note-se ainda

Probabilidade ϕ de acasalamento de um verme pela carga parasitária m conforme o grau de agregação k dos vermes

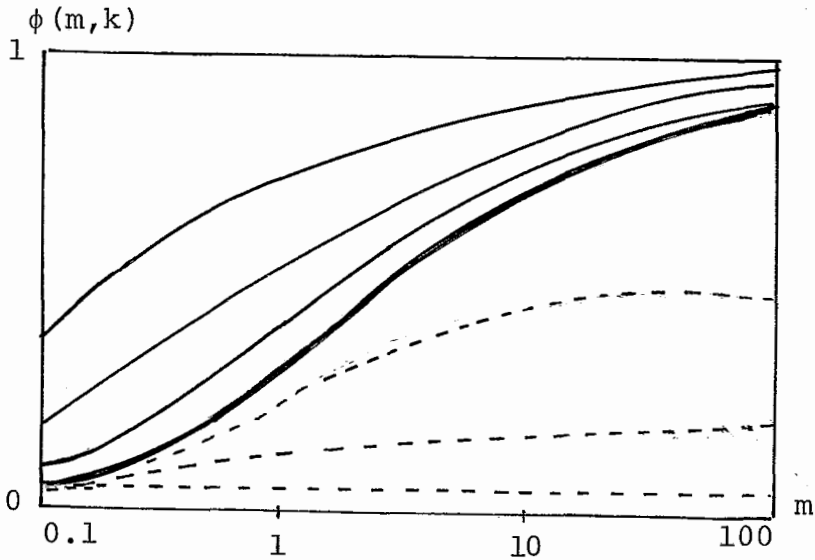


Figura III.1

linha contínua escura: distribuição (Poisson) independentes dos vermes

linhas contínuas claras: distribuição agregada com vermes de ambos os sexos

linhas pontilhadas: distribuição agregada com vermes de um só sexo em cada colônia

que quanto menor o valor do parâmetro k maior é a agregação admitida para a colônia dos vermes.

Obtidas estas expressões para $E[C(t)]$, as quais são responsáveis pela introdução de não linearidade no sistema dinâmico original (III.1), pode-se avaliar o comportamento do sistema em cada caso.

Sob a hipótese de que m varia muito lentamente com relação ao tempo e conseqüentemente que a fração de moluscos infectados pode ser considerada em equilíbrio (Mac Donald) (20) o sistema (III.1) se reduz a uma única equação.

$$\frac{dm}{dt} = K_1 \frac{\frac{1}{2} K_2 m \phi}{\frac{1}{2} K_2 m \phi + s} - r m \quad (\text{III.11})$$

Variando os parâmetros taxa de morte do molusco (s) e do verme (r), o parâmetro de contaminação molusco \rightarrow homem (K_1) especialmente através do número de caramujos e fator de exposição e o parâmetro de contaminação homem \rightarrow molusco (K_2) é possível não só comparar diversas medidas de controle como concluir sobre a importância da intensidade de uma campanha para ultrapassar o "breakpoint" que neste caso é caracterizado como um nível crítico do acúmulo de vermes por hospedeiro.

A figura III.2 descreve o efeito da redução do fator de transmissão em 89%, 90%, 91% e 93%, em relação ao de A respectivamente nas curvas B,C,D e E. Enquanto em B é obtida apenas a redução do nível de endemicidade, em C obtém-se a erradicação. A modificação significativa dos parâmetros gera uma inflexão na curva, o break-point, a partir do qual a taxa de crescimento da doença aumenta até a erradicação final. Assim, vencida a resistência de nível crítico da prevalência da doença, as próprias condições ambientais parecem desfavoráveis à manutenção da doença.

A existência desta inflexão é associada à reprodução sexuada do parasito no hospedeiro definitivo uma vez que a taxa de decrescimento das helmintoses causadas por vermes sexuados tem sempre comportamento monótono.

A figura III.3 é o resultado da simulação de medidas de controle através dos efeitos de variações sobre parâmetros do modelo. A curva A representa o controle do fator de contaminação K_2 através de medidas sanitárias; a curva B representa o controle sobre a população de moluscos; a curva C o controle do fator de exposição do homem à infecção e finalmente a curva D representa os efeitos de conjugar o uso de quimioterapia com o controle do fator de exposição.

Efeito da redução do fator de transmissão sobre a carga parasitária média por indivíduo

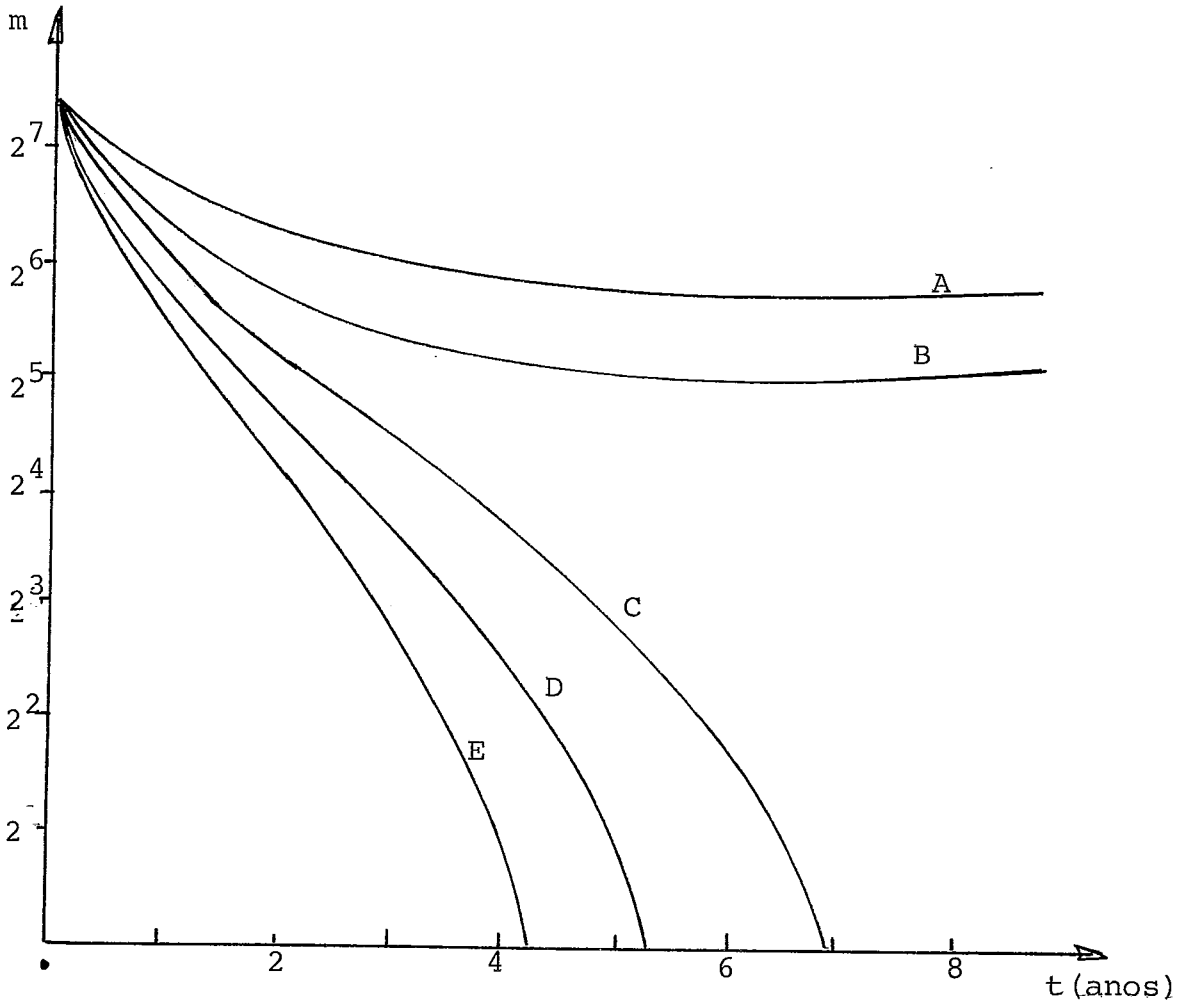


Figura III.2

- A: nível de referência
- B: redução em 89%
- C: redução em 90%
- D: redução em 91%
- E: redução em 93%

Simulação de diversas medidas de controle e variação da carga parasitária média por indivíduo

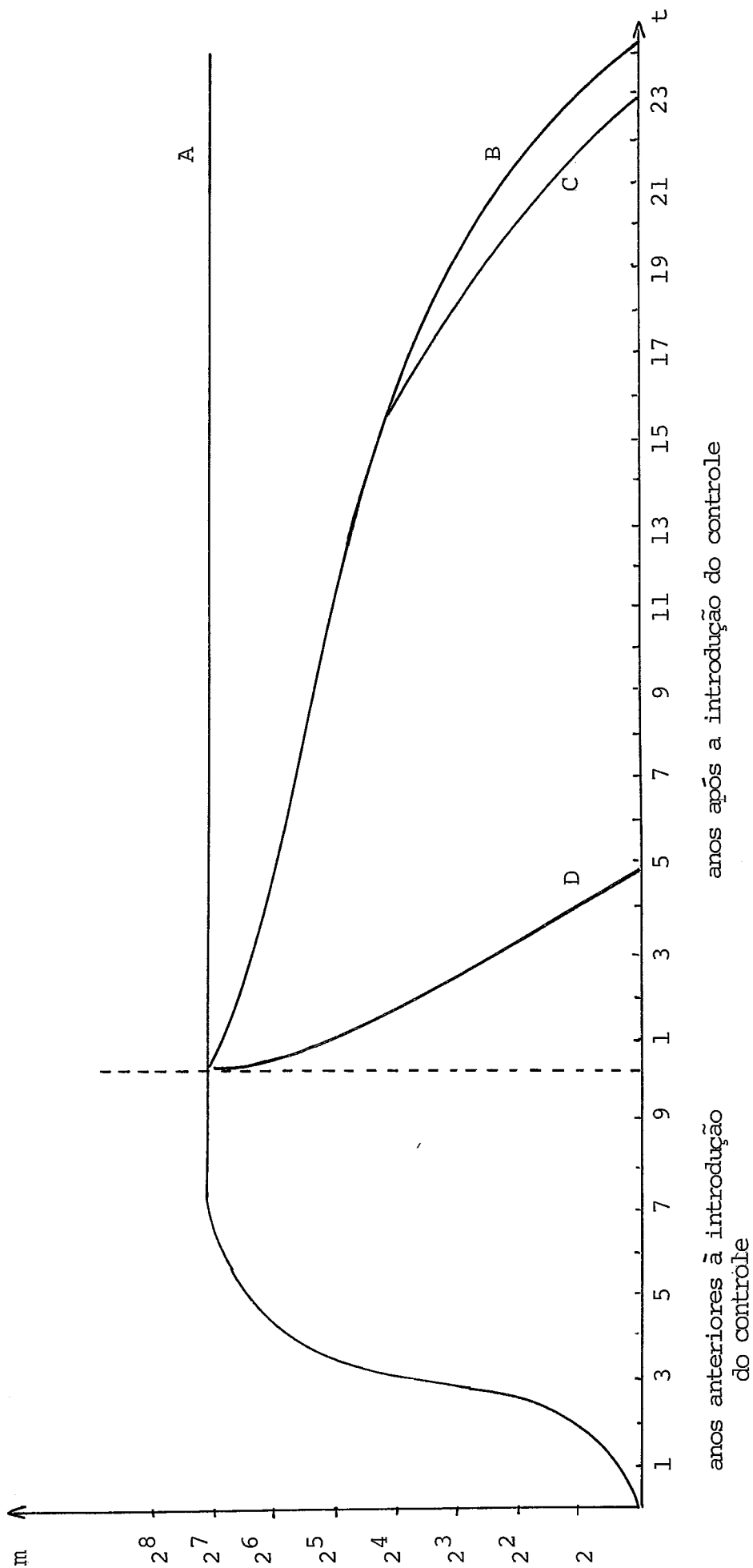


Figura III.3

- A: medidas sanitárias
- B: combate à população de moluscos
- C: controle do fator de exposição do homem à infecção
- D: quimioterapia associada ao controle do fator de exposição

Quanto à eficiência das medidas de controle é possível concluir que:

- i) é ineficiente a provisão de esgotoss para a população isolada de outras medidas, isto é, a ação sobre o parâmetro de contaminação homem → caramujo isoladamente não é atraente.
- ii) somente a longo prazo, é eficiente agir sobre o parâmetro de contaminação caramujo → homem, seja pelo controle do fator de exposição seja pela eliminação de moluscos.
- iii) é eficiente combinar tratamentos que reduzam a longevidade dos vermes com a eliminação de moluscos ou diminuição do fator de exposição.

A descrição acima se refere ao sistema (III.1) reduzido à forma (III.11) sob a hipótese de que a fração de moluscos infectados está em equilíbrio. Uma nova forma do sistema é obtida ao considerar o sistema (III.1) em sua totalidade e admitindo-se a expressão (III.4) para $E[C(t)]$ o número esperado de parasitos fêmeas acasalados. (Nasselle Hirsch, 22). A descrição deste novo modelo é feita em função dos parâmetros T_1 e T_2 , respectivamente, da transmissão caramujo → homem e da transmissão homem → caramujo definidos por

$$T_1 = \frac{v_1 N_2}{r} \quad e \quad T_2 = \frac{v_2 N_1}{s} \quad (\text{III.12})$$

onde:

N_1 é o tamanho da população de hospedeiros definitivos

N_2 é o tamanho da população de moluscos

v_1 é o produto da taxa de eliminação de cercárias por caramujo infectado (v_{11}) pela probabilidade de uma cercária vir a infectar um hospedeiro definitivo (v_{12})

v_2 é o produto da taxa postura de uma fêmea acasalada (v_{21}) pela probabilidade de um ovo atingir a água e originar um miracídeo que infecte um molusco (v_{22}). A relação entre os parâmetros de análise do modelo T_1 e T_2 e os parâmetros K_1 e K_2 de (III.1) é estabelecida por

$$r T_1 = v_1 N_2 \quad \text{representa } K_1 \quad e$$

$$s T_2 = v_2 N_1 \quad \text{representa } K_2$$

O modelo assume então a seguinte forma:

$$\frac{dm}{dt} = r T_1 y - rm \quad \text{(III.13)}$$

$$\frac{dy}{dt} = s T_2 (1-y) E[C(t)] - sy$$

$$\text{com } (m(0), y(0)) = (m_0, y_0)$$

$$e E[C(t)] = \frac{1}{2} [m \phi(m) + F(e^{-rt}, m)]$$

conforme (III.4)

A análise de estabilidade do sistema conduz a uma lei limiar para o processo

$$f: \mathbb{R}^+ \longrightarrow \mathbb{R}^+ \\ m \longmapsto (u_0 v^{-1})(m) \quad \text{(III.14)}$$

onde

$$u(m) = m \frac{e^m - I_0(m)}{I_1(m)} \quad e$$

$$v(m) = \frac{2 I_1(m)}{m e^m [\phi(m)]^2}$$

e fornece condição limiar em função dos parâmetros T_1 e T_2 : se $T_1 \leq f(T_2)$ o processo caminha para a erradicação. Se esta condição limiar não é satisfeita, isto é, se $T_1 > f(T_2)$ então existem três pontos críticos, dois estáveis que representam erradicação e endemividade e um terceiro instável que caracteriza o "break-point".

Através de condições que envolvem a razão $\frac{s}{r}$ das taxas de morte do molusco e do verme e as coordenadas dos pontos críticos obtidas através das soluções das equações

$$T_2 = \frac{1}{\frac{1}{2} \phi(m) (T_1^{-m})} \quad \text{e} \quad y = \frac{m}{T_1} \quad (\text{III.15})$$

é possível determinar as regiões invariantes destes pontos de estabilidade (Nassel), (26). A figura III.4 representa estes pontos e suas regiões invariantes.

se $\frac{s}{r} > \frac{B_2}{B_1} - 1$ e $(m_0, y_0) \in J_1 \cup L_1$ então quando $t \rightarrow \infty$ ter-se-á $(m(t), y(t)) \rightarrow (0, 0)$

se $\frac{s}{r} < \frac{1}{3} \left(\frac{B_2}{B_1} - 1 \right)$ e $(m_0, y_0) \in J_2 \cup L_2$ então quando $t \rightarrow \infty$ ter-se-á $(m(t), y(t)) \rightarrow \left(B_2, \frac{B_2}{T_1} \right)$

onde $J_1 = \{ (a, b) \mid 0 \leq a \leq B_1 \text{ e } 0 \leq b \leq \frac{B_1}{T_1} \} - \{ (B_1, \frac{B_1}{T_1}) \}$

$$J_2 = \{ (a, b) \mid B_1 \leq a \leq U_1 \text{ e } \frac{B_1}{T_1} \leq b \leq 1 \} - \{ (B_1, \frac{B_1}{T_1}) \}$$

com $U_1 = \max \{ T_1, m_0 \}$ e L_1 e L_2 conforme indicados na figura III.4

Regiões invariantes dos pontos de estabilidade do sistema

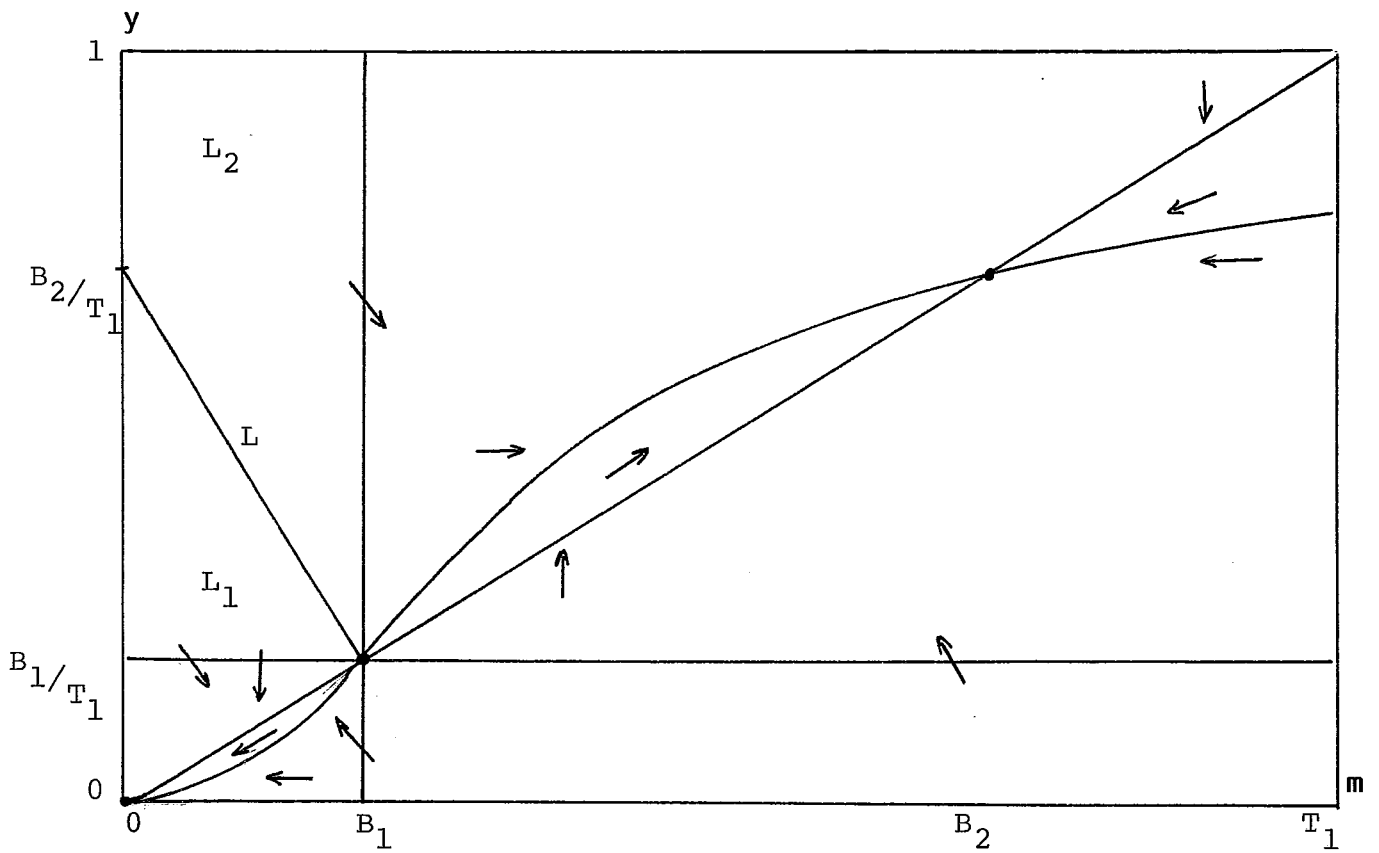


Figura III.4

O fenômeno do "break-point" é representado no segmento L que divide as regiões L_1 e L_2 . No modelo anterior (Mac Donald), (20) em consequência da hipótese de equilíbrio de y , isto é, $s \gg r$ tem-se $K_2 = \emptyset$ e o "break-point" torna-se realmente apenas um ponto e não um segmento.

O comportamento dos pontos críticos do sistema em função do fator de transmissão caramujo \rightarrow homem T_1 e com o fator $T_2 = 1$ está representado na figura III.5 onde a curva contínua fornece para cada valor de T_1 o correspondente valor do ponto estável que representa o nível de endemidade. A curva pontilhada fornece para T_1 o valor do ponto instável, o "break-point" do processo enquanto o nível zero representa o outro ponto estável, a erradicação da doença. O valor $E = f(1)$ corresponde ao valor limiar do processo, isto é, para $T_1 \leq E$ há apenas um ponto crítico, o ponto estável de erradicação. As setas verticais indicam como reage o processo à qualquer perturbação no valor de m . O fato de se manter fixo $T_2 = 1$ e observar os valores de equilíbrio m em função de T_1 , pode ser interpretado como dentro de uma situação onde é mantido o padrão do processo de contaminação homem \rightarrow caramujo e observa-se a modificação do acúmulo médio de vermes por hospedeiro quando se altera a densidade populacional dos moluscos. (Bradley- May) (25).

A semelhança entre os dois modelos citados vai além das conclusões sobre os pontos críticos do processo estendendo-se aos indicadores sobre o controle do mesmo. É mais eficiente a ação sobre $T_1 = \frac{v_1 N_2}{r}$ do que sobre T_2 ao nível de relaxar a condição limiar do processo. Além disso é possível concluir ainda que é mais eficaz diminuir v_1 ou N_2 do que aumen

Representação dos pontos críticos do sistema em função
de T_1 com T_2 fixo

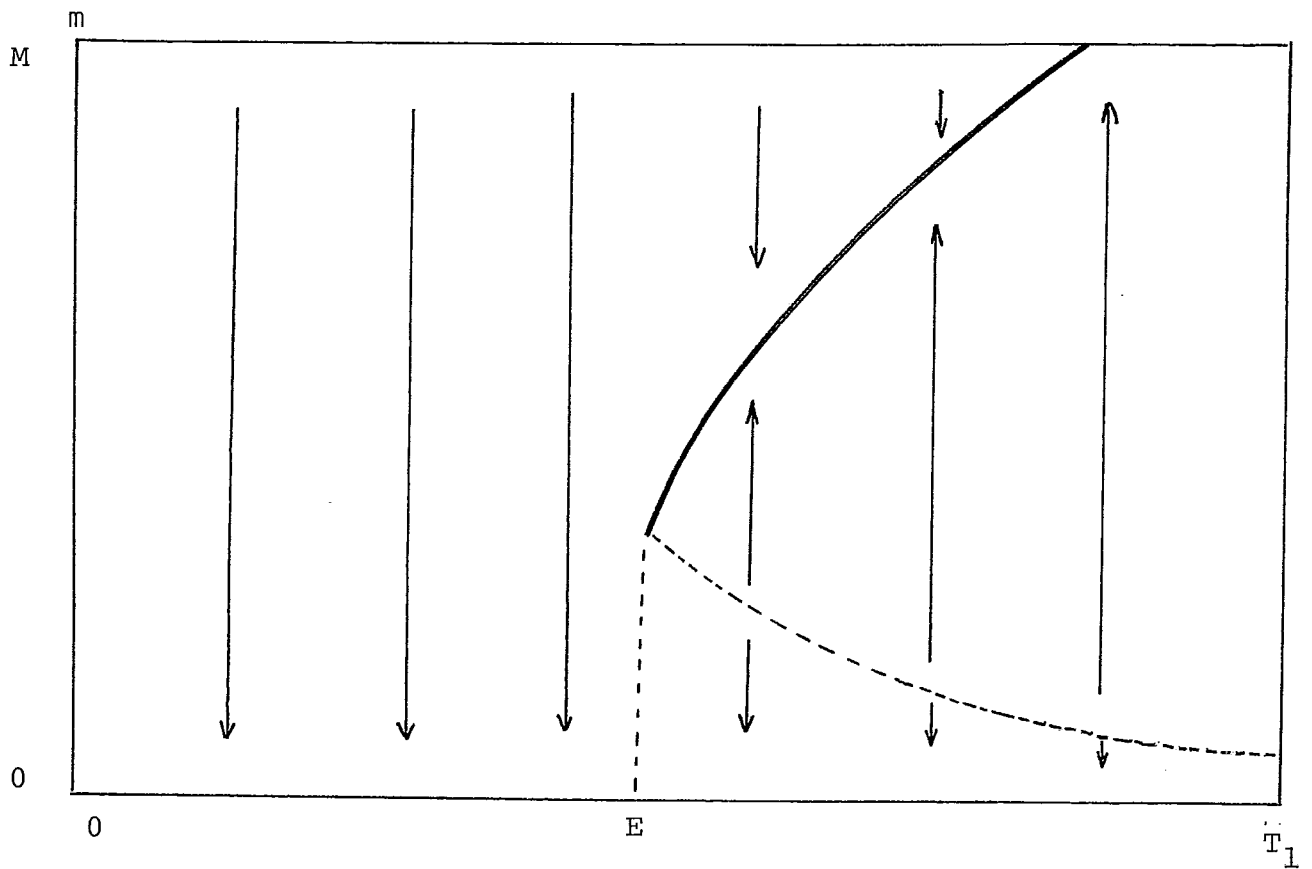


Figura III.5

tar r e esta última medida ainda é mais eficiente do que dimi
nuir T_2 .

Comparando este último modelo com outro que admite as mesmas hipóteses exceto que os vermes são supostos hermafroditas (Nassel e Hirsch), (21) é possível observar que a existên
cia do "break-point" é uma característica da doença causada pe
lo verme bissexual. No caso de vermes hermafroditas obtém - se
 $\emptyset(m) \equiv 1$ e $f(T_2) = \frac{1}{T_2}$ e conseqüentemente a condição limiar to
ma a forma $T_1 T_2 \leq 1$. Nestas condições existem apenas dois pon
tos críticos conforme representado na figura III.6: um de ende
micidade para o qual converge qualquer solução com condições ini
ciais não nulas e o de erradicação para o qual converge qualquer
solução com condições iniciais nulas.

Nos modelos analisados até este ponto supõe-se os ver
mes distribuídos independentemente . A natureza da dependência
do comportamento do processo com relação ao grau de espalhamen
to dos vermes pode ser observada levando ao sistema (III.1) as
expressões (III.9) com $\emptyset_i(m,k)$, $i = I, II$ conforme (III.7) e
(III.8) respectivamente para o caso sexos agregados juntos e
separadamente.

No modelo assim constituído não se observa alteração
a nível qualitativo no que se refere aos pontos críticos ou con
dição limiar do processo quando se compara com os modelos aci
ma. Entretanto os níveis críticos assim como os valores limia
res passam a variar conforme o parâmetro k da distribuição bino
minal negativa que representa a agregação dos vermes.

Regiões invariantes de estabilidade do sistema para o caso de vermes hermafroditas

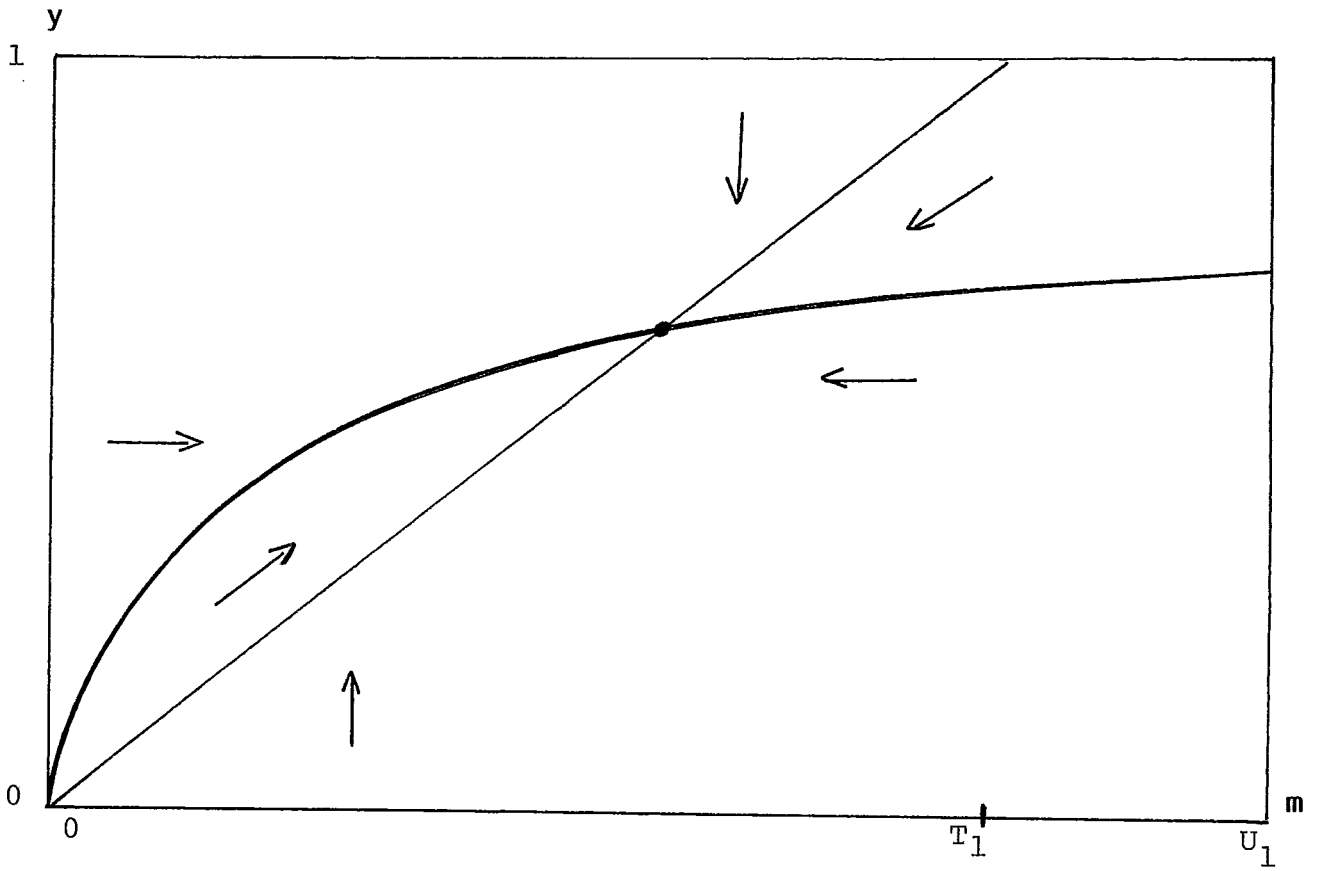


Figura III.6

A variação da condição limiar com o grau de agregação k , para o caso I (colônias de vermes de ambos os sexos está representada na figura III.7. onde a curva mais escura corresponde ao caso dos vermes distribuídos segundo uma Poisson enquanto as outras correspondem ao caso dos vermes organizados em colônias. Quanto menor o valor de k , isto é, maior a agregação dos vermes, mais a curva correspondente se afasta da curva do caso Poisson. Consequentemente torna-se mais difícil reduzir T_1 e T_2 a níveis abaixo da condição limiar. Entretanto para o caso II, a situação é simétrica e o quadro se inverte.

O comportamento dos níveis críticos da doença com relação ao grau de agregação k está representado, para o caso I, na figura III.8 que consiste em um corte na figura anterior no nível $T_2 = 1$ com T_1 variável. Assim mantém-se a correspondência entre a linha mais escura e o caso Poisson e as outras a diferentes valores de k suposta a agregação dos vermes. Análogamente ao convencionado para a figura III.5. a parte contínua de cada linha representa o nível endêmico do processo e a tracejada à coordenada do "break-point" relativa ao acúmulo médio de vermes.

No caso II, onde se supõe os vermes organizados em colônias com um mesmo sexo, a situação novamente se inverte. É possível observar portanto que o conceito de "break-point" permanece intacto no caso II mas que fica muito vulnerável no caso I. Ademais quando $k \rightarrow 0$, no caso I a curva obtida tende a um tipo de curva típica da malária onde perde sentido o "break-point" (curva α na figura III.8).

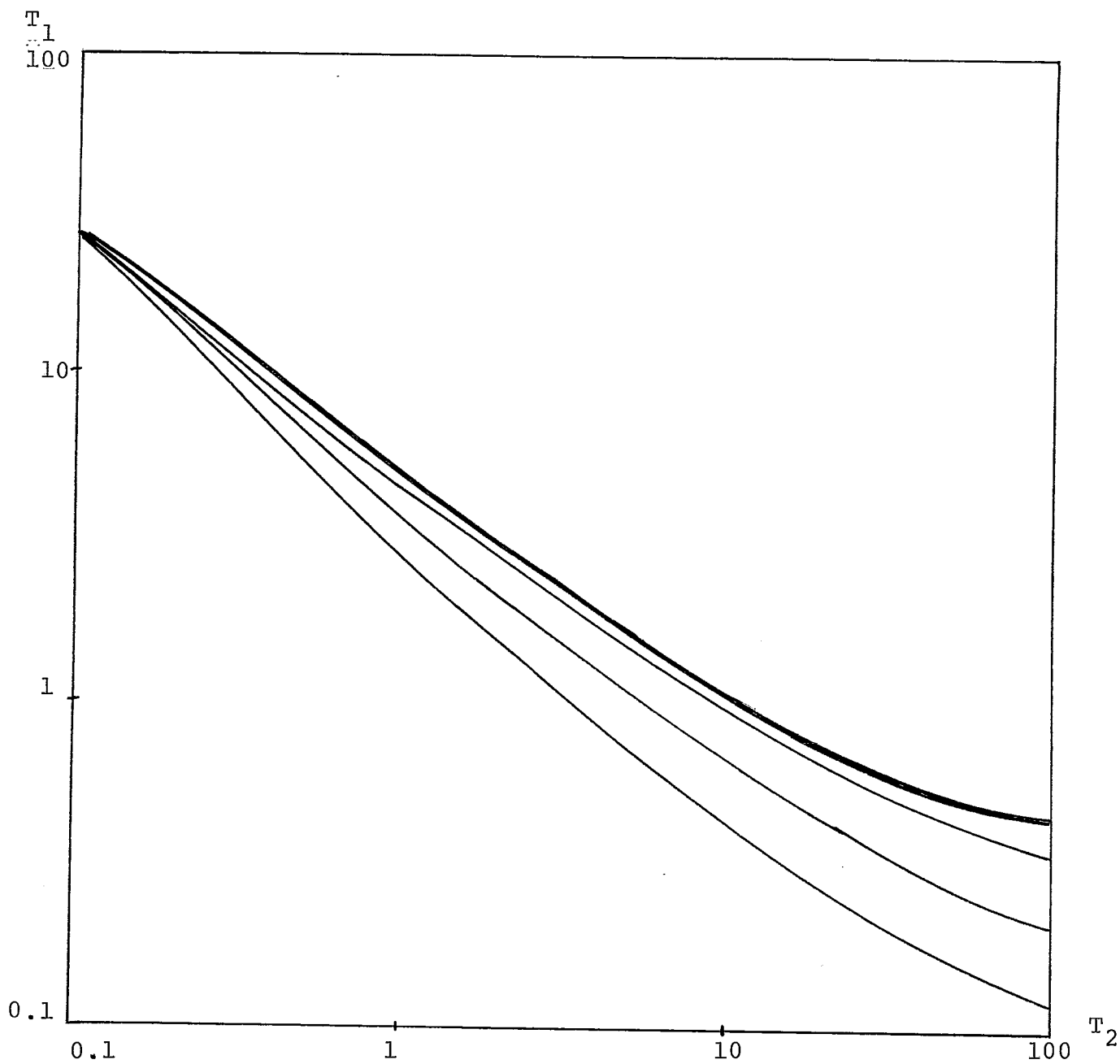


Figura III.7

Variação da condição limiar conforme o grau de agregação dos vermes (colônias com ambos os sexos)

Variação dos pontos críticos conforme o grau de agregação
dos vermes (colônias com ambos os sexos)
em função de T_1 com T_2 fixo

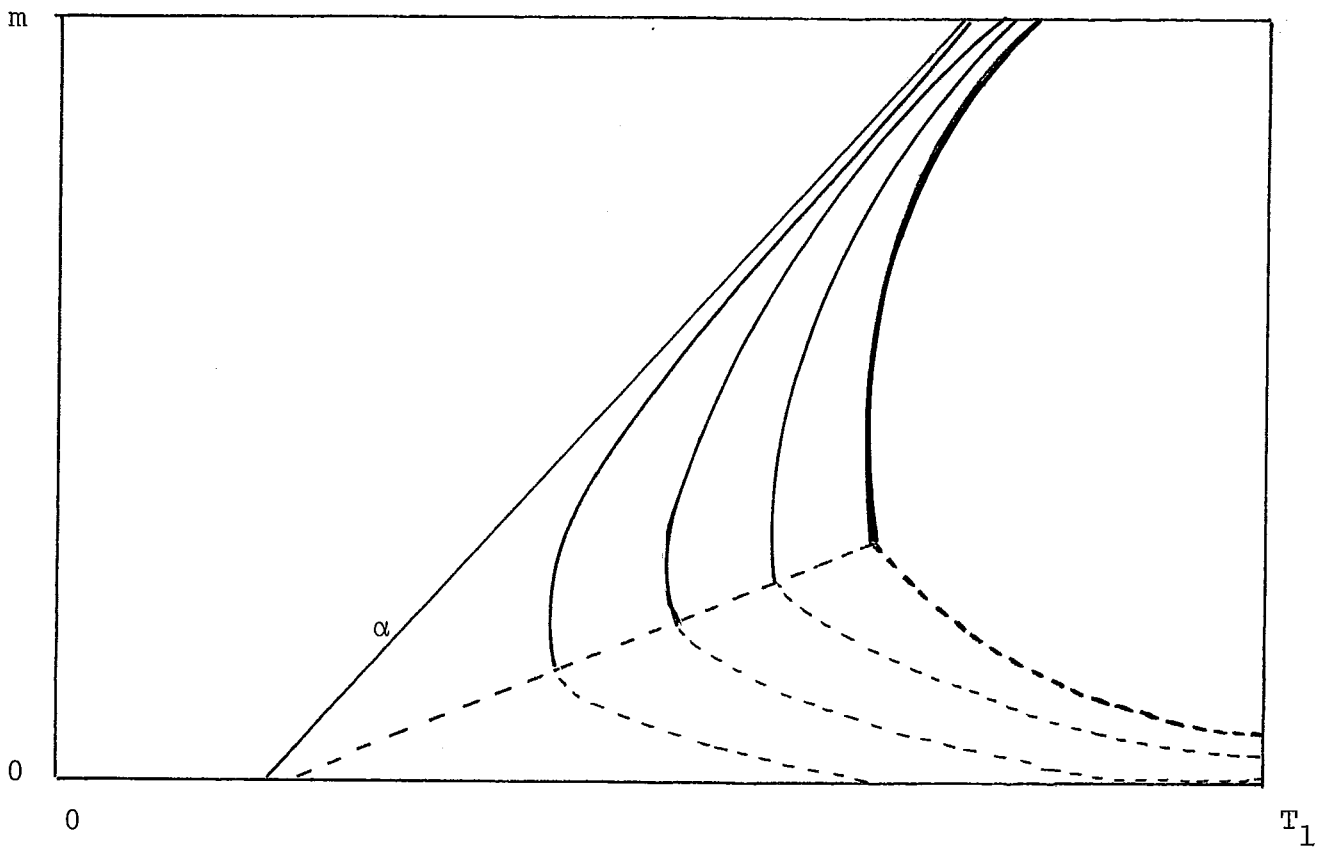


Figura III.8

Finalmente com relação às medidas mais adequadas de controle, a introdução da hipótese de distribuição agregada dos vermes não altera a indicação de prioridade de ação sobre T_1 ao invés de T_2 embora neste caso esta conclusão fique limitada a um domínio mais restrito dos valores de T_1 e T_2 .

III.3. Os modelos do tipo II: análise via taxas de variação das populações hospedeiras

A abordagem através das taxas de variação das populações de hospedeiros teve início com uma adaptação do modelo clássico de Kermack-McKendrich, (28), para doenças com dois estágios, ao caso da esquistossomose com seus quatro estágios. (Goffman e Warren). (27).

Este modelo pressupõe as populações de hospedeiros fechadas mas admite crescimento populacional somente nas faixas sadias de cada população hospedeira e a taxas fixas no tempo. Supõe-se ainda que a remoção de moluscos suscetíveis e infectados se dá segundo taxas distintas e a reinfeção em ambos os hospedeiros é considerada significativa.

Os estratos considerados dentro de cada população hospedeira são os suscetíveis, os infectados e os removidos.

Esquemáticamente as relações entre as populações hospedeiras e os estágios parasito podem ser representadas conforme a figura III.9.

onde

β (β') é a taxa de infecção

δ (δ') é a taxa de remoção de suscetíveis

γ (γ') é a taxa de remoção de infectados

θ (θ') é a taxa de crescimento populacional

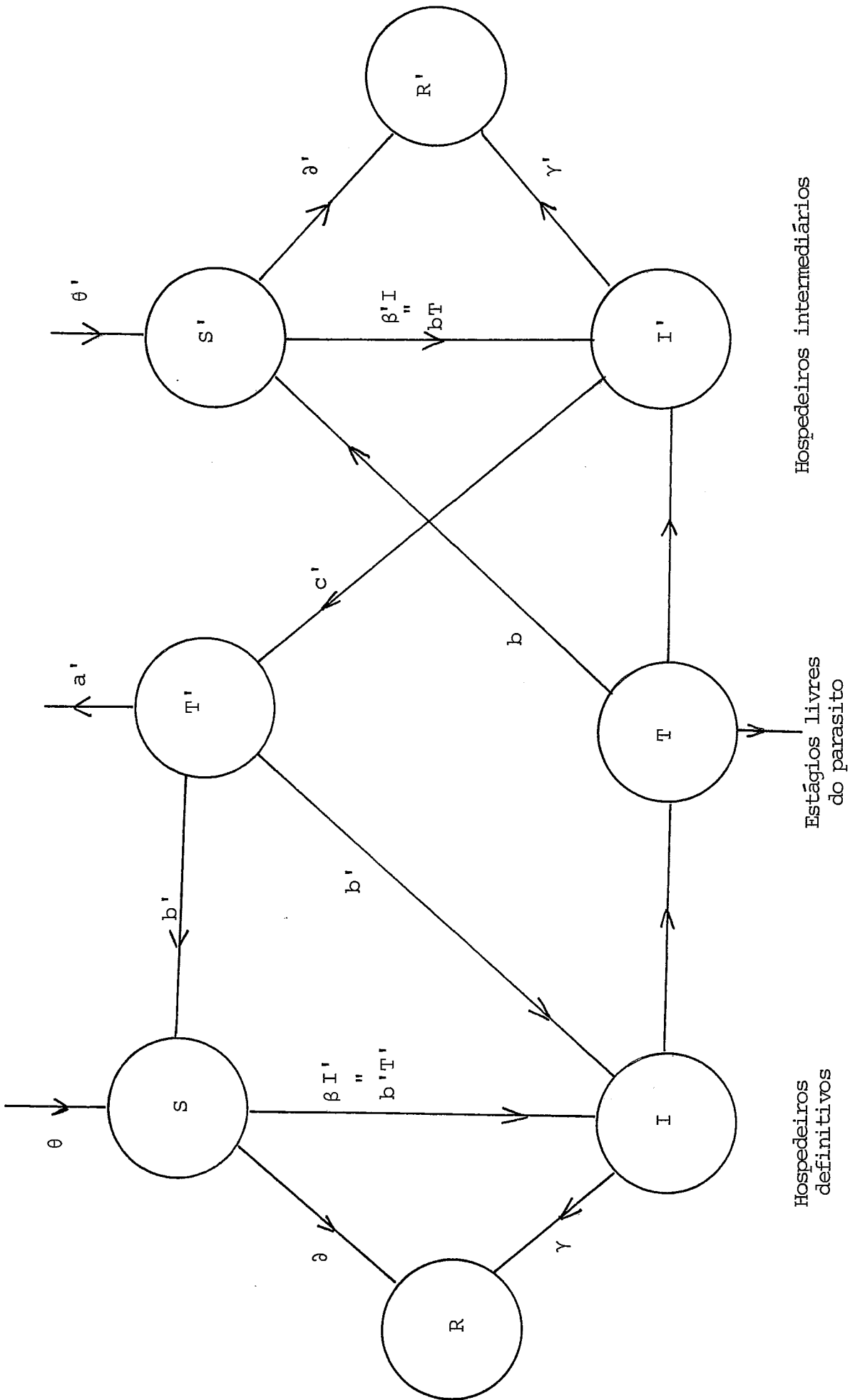


Figura III.9

para a população humana (de moluscos) estratificada em três subpopulações.

S (S') suscetíveis

I (I') infectados

R (R') removidos

e onde

a (a') é a taxa de extinção

b (b') é a taxa de penetração

c (c') é a taxa de liberação

para a população T (T') de miracídios (cercárias)

Usando estas notações o modelo pode ser caracterizado pelo seguinte sistema de equações diferenciais não lineares

$$\frac{ds}{dt} = -\beta SI' - \delta S + \theta \quad (\text{III.16})$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI' - \gamma I \quad (\text{III.17})$$

$$\frac{dR}{dT} = \delta S + \gamma I \quad (\text{III.18})$$

$$\frac{dS'}{dt} = -\beta' S' I' - \delta' S' + \theta' \quad (\text{III.19})$$

$$\frac{dI'}{dt} = \beta' S' I' - \gamma' I' \quad (\text{III.20})$$

$$\frac{dR'}{dt} = \delta' S' + \gamma' I' \quad (\text{III.21})$$

$$\frac{dT}{dt} = -aT - bT (S' + I') + cI \quad (\text{III.22})$$

$$\frac{dT'}{dt} = -a'T' - b'T' (S + I) + c'I' \quad (\text{III.23})$$

A partir da constatação de que o número de cercárias geradas pela infestação de um miracídio tem alguma regularidade

ridade admite-se como hipótese adicional que a população de cercárias é a cada instante p vezes maior que a população de miracídios isto é, admite-se a aproximação linear.

$$T' \approx pT \quad (\text{III.24})$$

utilizando as relações

$$\beta'I = bT \quad \text{e} \quad \beta I' = b'T' \quad (\text{III.25})$$

e levando a relação (III.24) em (III.22) e (III.23) obtém-se a seguinte equação diferencial linear.

$$\frac{dT}{dt} = uT - vT^2 \quad \text{com} \quad T(0) = T_0 \quad (\text{III.26})$$

onde

$$u = \frac{cb\beta - a\beta\beta' - \gamma b'p\beta'}{\beta'(\beta + b'p)} \quad \text{e} \quad v = \frac{bb'p}{\beta + b'p}$$

cuja solução é

$$T = \frac{u e^{ut}}{k + v e^{ut}} \quad \text{onde} \quad k = \frac{u - v m_0}{m_0} \quad (\text{III.27})$$

Assim através de (III.24), (III.25) e (III.27) é possível obter expressões para I e I' e a partir destas retornando a (III.16) e (III.17) obter também as expressões para S e S' . Tem-se então

$$I = \frac{b u e^{ut}}{\beta'(k + v e^{ut})} \quad \text{e} \quad \frac{dI}{dt} = \frac{bk u^2 e^{ut}}{\beta'(k + v e^{ut})^2} \quad (\text{III.28})$$

assim como as expressões limites para S e S'

$$\lim S = \frac{\gamma b}{b'\beta'p} \quad \text{e} \quad \lim S' = \frac{\gamma'b'p}{\beta p} \quad (\text{III.29})$$

O processo entra em estado epidêmico se e só se $\frac{dI}{dt} > 0$ e assim é possível gerar uma condição limiar para a doença.

$$c > d = \frac{(a\beta + \gamma'b'p + bb' p m_0) \beta'}{b\beta} \quad (\text{III.30})$$

isto é, ocorre um surto epidêmico se e só se a taxa de liberação de miracídios excede d . Entretanto a garantia da não ocorrência de casos individuais depende de $u \leq 0$, isto é

$$c < \frac{\beta'(a\beta + \gamma'b'p)}{b\beta} = d' < d \quad (\text{III.31})$$

É possível ainda observar que o produto

$$\lim S \lim S' = \frac{\gamma\gamma'}{\beta\beta'} \quad (\text{III.32})$$

corresponde a um valor limiar que pode ser obtido diretamente de (III.16) e (III.20) sob a condição

$$SS' \leq \frac{\gamma\gamma'}{\beta\beta'} \Rightarrow \frac{dI}{dt} \leq 0 \quad \text{ou} \quad \frac{dI'}{dt} \leq 0$$

assim o produto dos níveis endêmicos das populações suscetíveis é exatamente o valor limiar e portanto qualquer pequena mudança desfavorável poderá fazer o processo entrar em um surto epidêmico até atingir novos níveis de endemicidade.

Finalmente, uma simplificação do modelo com a introdução da hipótese de população de moluscos constante com N' elementos. Análogamente ao desenvolvimento acima obtém-se a condição limiar.

$$S' > \tau = \frac{b'p\gamma'}{b\beta}$$

apenas em função da população suscetível de moluscos, isto é, há um surto epidêmico se e só se a população suscetível de moluscos exceder o nível τ . Novamente é possível obter o valor limite

$$\lim S' = \frac{\gamma' b' p}{b\beta} = \tau$$

que é o mesmo valor obtido ao supor variável a população de moluscos. Isto significa que a variação da população de moluscos acima do limiar não altera o processo. Este limiar, porém, como depende apenas da população de moluscos indica uma possibilidade de controle do nível da doença através do controle da população de hospedeiros intermediários. Finalmente a condição $N' < \tau$ evidentemente configura não apenas suficiência para controle do nível endêmico mas a própria erradicação do processo.

IV. ANÁLISE DOS MODELOS E INCORPORAÇÃO DE NOVOS ELEMENTOS

O confronto de algumas conclusões obtidas nos modelos anteriores, com dados experimentais, pode suscitar a reavaliação de algumas hipóteses que sustentam os modelos. Além disso, fatores considerados menos relevantes para serem incorporados nos modelos inicialmente, podem, numa etapa posterior, serem inseridos para avaliação do tipo de possíveis perturbações provocadas nos modelos. Neste capítulo serão analisadas a inserção da latência na infecção na população dos moluscos, mortalidade diferenciada para moluscos infectados e susceptíveis e padrão de comportamento da sociedade dos vermes. Uma rápida indicação sobre imunidade no hospedeiro definitivo completa os aspectos a serem considerados sobre os modelos básicos.

A primeira questão surge da análise das equações (III.15) que fornecem os valores de m , carga parasitária média por indivíduo na população e y , fração infectada da população de moluscos, quando o sistema está em equilíbrio. Explicitando y em função de T_2 obtém-se, a partir daquela equação que

$$y = \frac{\frac{1}{2} m \phi(m) T_2}{1 + \frac{1}{2} m \phi(m) T_2} \quad (\text{IV.1})$$

Consequentemente se $\frac{1}{2} m \phi(m) T_2$ é bastante grande, o que ocorre se m é grande, então a fração y de moluscos infectados dada por IV.1 tenderia a um, isto é, toda a população de moluscos estaria infectada e eliminando cercárias. Esta conclusão contraria a observação generalizada que esta fração fica em torno de 1% em áreas endêmicas e mesmo em áreas hiperendêmicas raramente ultrapassa 10%.

Este fato expõe uma fragilidade dos modelos do tipo I que conduzem a expressões do tipo (IV.1). Algum fator relevante na dinâmica de transmissão está deixando de ser levado em conta, seria a primeira explicação. Nesta linha duas conjecturas se apresentam mais naturalmente, uma relativa à questão da imunidade na população humana e outra relativa a latência da infecção no molusco.

A imunidade à infecção esquistossomótica constitui entretanto uma questão extremamente controversa mesmo no que diz respeito à imunidade adquirida. Este tipo de imunidade seria de desenvolvida gradualmente causada por vermes adultos já albergados pelo hospedeiro e sua proteção seria apenas parcial como uma tendência à destruição dos parasitos invasores. Além de extremamente polêmica, atuam como complicadores na formulação desta imunidade o fato dela ser apenas parcial e a variabilidade conforme o indivíduo e densidade de vermes. Por tais motivos esta hipótese foi desconsiderada para a inserção no modelo.

A introdução da latência na população de moluscos, foi considerada como uma forma de ajustar o fato de se ter obtido 100% de moluscos infectados na análise anterior. De fato, a fração infectada estaria bem acima do nível observado de 1%, mas isto porque uma significativa parcela não estaria eliminando cercárias devido à latência na infecção. Parece não haver nenhuma forma de identificar o molusco infectado antes de decorrerem 3 semanas de sua infestação. A explicação da baixa proporção de moluscos infectados observada remeteria por sua vez a consideração de taxas de mortalidade bem mais altas para os moluscos infectados do que para moluscos não infectados.

A mortalidade diferenciada para moluscos infecta -

dos e não infectados também é sugerida experimentalmente, conforme mostra o gráfico IV.1. A curva contínua representa a mortalidade de moluscos não infectados enquanto a curva tracejada representa o comportamento de uma amostra exposta a uma taxa fixa de 10 miracídios/semana e a pontilhada a uma exposição de 50 miracídios/semana. Foi então incorporada no modelo básico (III.13) uma nova variável para representar a fração infectada na população de moluscos, mas que não está eliminando cercárias.

Assim, o modelo da dinâmica da transmissão baseado na carga parasitária média m por indivíduo, na fração infectada y da população de moluscos que está eliminando cercárias e na fração infectada z dos moluscos com infecção latente fica:

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= rT_1 y - rm \\ \frac{dy}{dt} &= uz - s'y \\ \frac{dz}{dt} &= sT_2 E(C(t)) (1-y-z) - sz \end{aligned} \quad (IV.2)$$

onde

s é a taxa de morte dos moluscos infectados e não eliminando cercárias;

s' é a taxa de morte dos moluscos infectados e eliminando cercárias;

u é a taxa de moluscos no período de latência que passam a eliminar cercárias

e $E(C(t))$ conforme dado em (III.4)

A análise de estabilidade deste sistema conduziu à equação

$$s'y + yT_2 rE(C(t)) (\psi + (1-\psi)\frac{s}{s'}) = \psi T_2 rE(C(t)) \quad (IV.3)$$

cujas soluções fornecem os níveis de equilíbrio y do sistema

Mortalidade de moluscos conforme exposição à
infecção por miracídeos

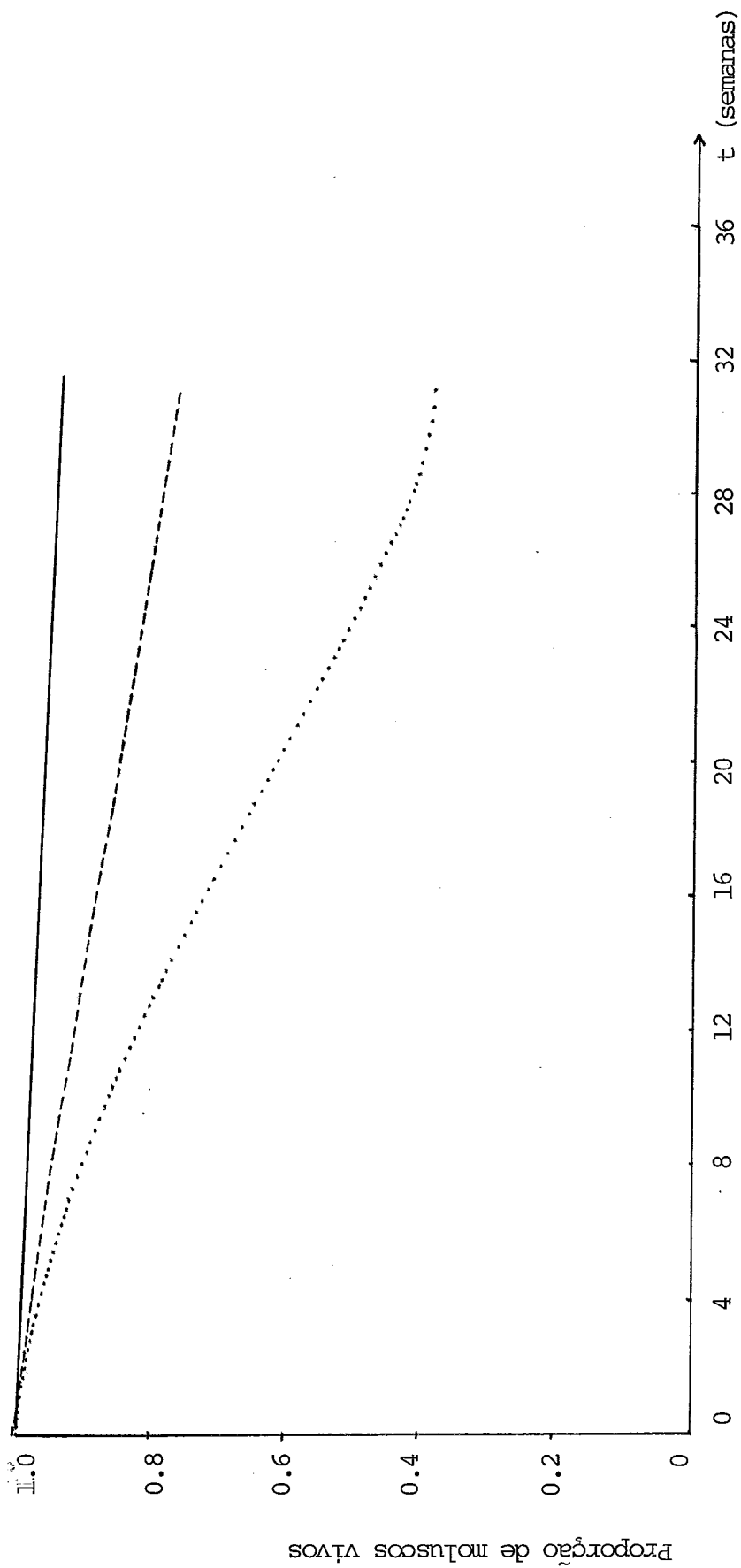


Figura IV.1

- sem exposição
- - - - - exposição a taxa de 10 miracídeos/semana
- exposição a taxa de 50 miracídeos/semana

(IV.2), isto é, da fração de moluscos que efetivamente está transmitindo a infecção.

Uma outra questão que tem sido analisada é a do comportamento da sociedade dos vermes no interior do hospedeiro definitivo. Há propostas inclusive, do uso de modelos compartimentados para o hospedeiro definitivo para avaliar a chance de acasalamento dos vermes e continuidade do ciclo. Duas hipóteses são discutidas como alternativas para a suposição de uma sociedade monogâmica adotada nos modelos básicos: a sociedade dos vermes pode ser promíscua e a reprodução pode ser partenogenética.

O modelo (III.13) fica alterado apenas com relação a probabilidade $\phi(m)$ que para cada caso passa a ser respectivamente

$$\phi(m) = 1 - e^{-\frac{m}{2}} \quad (\text{IV.4})$$

e

$$\phi(m) = \frac{m}{2} \quad (\text{IV.5})$$

Tanto do ponto de vista dos estados de equilíbrio como das condições limiars o comportamento do modelo com IV.4 não apresenta diferenças a nível qualitativo do modelo básico. Isto mostra que independentemente do padrão de comportamento ser promíscuo, monogâmico (ou qualquer coisa intermediária), os resultados do modelo não se alteram.

Por outro lado, a inserção de (IV.5) no modelo básico conduz a contradições internas como por exemplo o número de reproduções se apresentar como uma função ilimitada do parâmetro T_2 , devendo ser rejeitada como hipótese.

V. A INCORPORAÇÃO DE OUTRAS POPULAÇÕES HOSPEDEIRAS

Este capítulo tem como objetivo, uma avaliação do papel de roedores na epidemiologia da esquistossomose mansônica, através do uso de modelos que incorporem uma nova população de hospedeiros definitivos.

A compreensão do significado epidemiológico de mamíferos não humanos parasitados por *Schistosoma Mansoni* é uma questão bastante antiga. O primeiro registro desta ocorrência, feito em macacos nas Antilhas, em área endêmica de esquistossomose humana (Cameron) (45), ocorreu doze anos após o próprio estabelecimento do ciclo evolutivo do *Schistosoma Mansoni* por Leiper em 1916.

A importância desta questão reside na compreensão de que forma as medidas de combate à infecção têm sua eficiência limitada pela influência de outros reservatórios da doença. Um paralelo pode ser traçado com o problema do controle da malária, onde, em diversas regiões endêmicas da doença, as medidas de controle tiveram de ser reavaliadas devido à existência de reservatórios adicionais da infecção (Najarian) (46).

O envolvimento de outras espécies animais na infecção esquistossomótica pode se dar a vários níveis distintos, com reflexos extremamente diversificados no que tange à epidemiologia da esquistossomose. Da observação de um animal naturalmente infectado, faz-se necessário passar à análise da possibilidade do ciclo evolutivo do parasito se completar neste hospedeiro. Assim, é importante avaliar a eliminação de ovos e sua viabilidade, assim como a chance de serem depositados em água, na presença do hospedeiro intermediário. Acrescente-se a isso a necessidade de

avaliar o efeito da infecção sobre ambos os hospedeiros e seu ciclo biológico.

A constatação da possibilidade do parasito completar seu ciclo evolutivo em um hospedeiro adicional e a avaliação do papel deste hospedeiro na manutenção do ciclo de transmissão da doença remetem a duas importantes questões que estão interligadas. A primeira é a questão da compatibilidade entre cepas do parasito oriundas da população humana e da população animal, enquanto a outra diz respeito à possibilidade de uma espécie de hospedeiro definitivo manter a reprodução do parasito e da própria endemia.

Preliminarmente, estas questões foram abordadas considerando-se três possibilidades para o ciclo do parasito (Pessoa) (47): o único hospedeiro definitivo é o homem, outro mamífero (roedores) como único hospedeiro definitivo ou mais de uma população de hospedeiros definitivos.

Mais recentemente, uma outra abordagem do ciclo evolutivo do parasito (Holmes) (48) foi sugerida, em função de uma categorização dos hospedeiros definitivos, compreendendo hospedeiros necessários, compatíveis e incompatíveis.

Um hospedeiro é incompatível se, apesar de permitir o estabelecimento do parasito, não propicia a conclusão do ciclo evolutivo do parasito. Caso o faça, mas não a uma taxa suficiente para a manutenção da população do parasito, o hospedeiro é dito compatível. Finalmente, ele é necessário se é um hospedeiro essencial para a manutenção da população parasita (Carvalho) (49).

Os modelos desenvolvidos neste capítulo refletem um contexto onde estão presentes homens e roedor infectados, sob a

hipótese de que a cepa humana do parasito e a cepa do roedor têm comportamentos semelhantes, sendo compatíveis. Esta hipótese é sustentada pela semelhança observada entre infecções naturais e infecções experimentais com cepas humanas do parasito em *Nectomys squamipes* (Borba) (50) e em *Holochilus leucogaster* (Carvalho) (51). A comparação entre uma linhagem humana do parasito e uma de *Rattus rattus* (rato doméstico) com relação à maturação do parasito também levou a resultados semelhantes (Combes e Imbert-Establet) (52).

É importante ressaltar entretanto que a semelhança entre linhagens do parasito provenientes do homem e do roedor é uma questão polêmica, sendo admitida a possibilidade de ciclos in dependentes de evolução para linhagens distintas (Bastos) (53).

Admitindo assim, a compatibilidade entre as diferentes cepas do parasito e também desprezando possíveis aspectos predatórios do roedor, em relação ao hospedeiro intermediário (Combes, Léger e Golvan) (54), os modelos buscam apreciar a par ticipação do roedor na transmissão da esquistossomose.

A ocorrência do parasito em roedores foi notificada, pela primeira vez, em 1952, em *Gerbillus pyramidum pyramidum*, no Egito, naturalmente infectado por *Schistosoma mansoni* (Kuntz) (55) e em *Dasymys Bentleyae* e *Pelomys fallax*, naturalmente infectados por *Schistosoma rodhaini* no Zaire (Schwetz) (56). As espécies *Mastomys coucha* e *Oenomys hypoxanthus* também se apresentaram parasitadas por um verme semelhante ao *Schistosoma mansoni*, mas com diferenças quanto à morfologia dos ovos (Schwetz) (57). Tais vermes foram nomeados *Schistosoma mansoni* var *rodentorum*, pelo seu descobridor, mas posteriormente verificou-se ser o próprio *Schistosoma mansoni* alterado por um comportamento de

adaptação ao organismo do roedor. Há também registros de *Schistosoma rodhaini* em *Mastomys coucha*, *Denomys hypoxanthus* e *Lophuromys aquilus* (Schwetz) (58) e de *Schistosoma mansoni* em *Rattus rattus* na África Central (Schwetz) (59).

Mais recentemente houve registros de *Rattus rattus* e *Rattus norvegicus* infectados por *Schistosoma mansoni* em Guadalupe (Antilhas) capturados próximos à coleções de água contaminada em local de acesso apenas eventual para a população humana (Combes, Leger e Golvan) (54). Além de registrar a presença da infecção em roedores, tais fatos reforçam a possibilidade destes roedores serem capazes de manter a infecção. Há, entretanto, outras indicações provenientes da própria ilha de Guadalupe, no sentido do roedor não exercer papel significativo na transmissão da doença (Theron, Pointier e Combes) (60).

Finalmente, a análise de *Rattus rattus* de Guadalupe inoculados experimentalmente, indica que o potencial de reprodução do *Schistosoma mansoni* diminui significativamente em cada ciclo e que os ovos do parasito são inviáveis após algumas passagens sucessivas pelo hospedeiro roedor. Assim, parece ser difícil a manutenção do ciclo sem a participação de outro hospedeiro definitivo. Esta mesma análise ressalva, entretanto, que em contextos que reúnem as populações humana e destes roedores, mas com um baixo fator de contacto do homem com a água contaminada, ambos se comportam como hospedeiros necessários, embora cada população isoladamente não fosse capaz de manter a infecção (Jourdane, Imbert, Establet) (61).

Passando ao Brasil, a identificação de roedores parasitados por *Schistosoma mansoni* foi feita inicialmente em *Nectomys squamipes*, *Onychomys angularis*, *Holochilus sciureus* e *Rat-*

tus rattus frugivarus (Amorim) (62) e Barbosa (63) no Nordeste. Posteriormente, na mesma região, foram encontrados parasitadas as espécies *Rattus rattus norvegicus*, *Cavia aperea aperea*, *Zygodontomys pixuna*, *Oryzomys subflavus* (Amorim, Rosa e Lucena) (64), (Barbosa e Coelho) (65), (Barbosa, Coelho e Coutinho-Abath) (66) e (Barreto) (67).

Em Minas Gerais foram observados *Nectomys Squamipes*, *Rattus rattus norvegicus*, *Oryzomys subflavus*, *Oryzomys matogrossae*, *Cavia aperea aperea*, *Zygodontomys lasiurus* e *Holochilus brasiliensis*, naturalmente infectados por *Schistosoma mansoni* (Martins, Martins e Brito) (68), (Antunes et al) (69), (Borda) (50), (Antunes et al) (70).

No Estado do Rio de Janeiro foi registrada a presença de *Nectomys Squamipes* e *Rattus rattus*, infectados por *Schistosoma mansoni*, no município de Sumidouro, com eliminação de ovos viáveis por *Nectomys Squamipes* (Carvalho) (51).

Em condições semi-naturais, a espécie *Nectomys squamipes*, um roedor de hábitos semi-aquáticos, é capaz de manter o ciclo da infecção através de *Biomphalaria Glabrata* (Antunes) (69). Admite-se também a possibilidade desta espécie exercer influência na epidemiologia da esquistossomose quando está presente em uma área (Borda) (50).

Estas ocorrências em Sumidouro foram inspiração para o desenvolvimento dos modelos que se seguem, buscando avaliar o papel dos roedores na transmissão da infecção. Neste capítulo é feita também uma revisão dos resultados da análise destas ocorrências feitas por Carvalho (49).

Ao incorporar nos modelos uma outra possível população de hospedeiros definitivos, tendo em vista avaliar o papel de roedores na transmissão da doença, há várias abordagens possíveis introduzindo, desde variáveis específicas para esta nova população, até simples parâmetros que venham a refletir os efeitos adicionais dos roedores no ciclo de transmissão. A introdução de variáveis, ao mesmo tempo que confere maiores realismo e potencial ao modelo, conduz a um tratamento analítico muito mais complexo e por vezes inviável, o que pode ser minimizado, se a incorporação dos efeitos da infecção de outro reservatório é feita através de parâmetros.

Estes parâmetros, por englobarem múltiplos fatores ambientais, biológicos, populacionais e relativos à doença, são de estimação extremamente difícil e tal fato pode restringir a análise a um caráter qualitativo. No entanto, isto não deve ser visto como uma limitação adicional às suas conclusões, uma vez que, mesmo nos modelos que não incluem novas populações hospedeiras, a variabilidade dos parâmetros já não permite resultados confiáveis além do nível qualitativo. Assim, a abordagem escolhida como preferencial, é a incorporação dos efeitos de outra população hospedeira no processo de transmissão da infecção através de parâmetros a serem incluídos no modelo.

O primeiro modelo é uma extensão do modelo (III.13) (Nassel-Hirsch) (22) considerando-se um acréscimo na função de moluscos infectados e no número esperado de vermes acasalados resultantes da interação de mais uma população de hospedeiros definitivos. Sejam λ_1 o parâmetro que representa o acréscimo na fração de moluscos infectados e λ_2 o que representa o acréscimo no número esperado de vermes fêmeas acasaladas. Assim, o modelo to

ma a seguinte forma:

$$\frac{dm}{dt} = rT_1 (y + \lambda_1) - rm$$

$$\frac{dy}{dt} = sT_2 (1-y) (E(C(t)) + \lambda_2) - sy$$

$$\text{com } (m(0), y(0)) = (m_0, y_0)$$

e $E(C(t))$ conforme III.4.

Os pontos críticos deste sistema, analisado assintoticamente, são obtidos através das soluções da equação transcendente

$$T_2 = \frac{(m - \lambda_1 T_1)}{\left(\frac{1}{2} m \phi(m) + \lambda_2\right) (T_1 - m + \lambda_1 T_1)} \quad (\text{V.2})$$

$$e \quad y = \frac{m}{T_1} - \lambda_1 \quad (\text{V.3})$$

Estas equações mantêm estreita relação com as correspondentes (III.15) obtidas no modelo que não inclui a população hospedeira definitiva adicional ($\lambda_1 = \lambda_2 = 0$) pois

$$y = \frac{m}{T_1} \text{ passa a ser } y = \frac{m}{T_1} - \lambda_1$$

isto é, introduz-se um fator de desconto que é a fração adicional de moluscos infectados devido à presença do reservatório de infecção incluído no modelo. Por outro lado

$$T_2 = \frac{1}{\frac{1}{2} \phi(m) (T_1 - m)} = \frac{m}{\frac{1}{2} m \phi(m) (T_1 - m)} = \frac{m}{E(C(t)) (T_1 - m)}$$

passa a ser

$$T_2 = \frac{m - \lambda_1 T_1}{(E(C(t)) + \lambda_2) (T_1 - (m - \lambda_1 T_1))} = \frac{m - \lambda_1 T_1}{\left(\frac{1}{2} m \phi(m) + \lambda_2\right) (T_1 - m + \lambda_1 T_1)}$$

através das transformações

$$E(C(t)) \longrightarrow E(C(t)) + \lambda_2$$

que substituí o número esperado de pares de vermes acasalados do caso anterior pela sua nova expressão e

$$m \longrightarrow m - \lambda_1 T_1$$

de forma a descontar na expressão do fator T_2 de contaminação homem \longrightarrow molusco, o acréscimo no acúmulo médio de vermes devido à participação da infecção adicional introduzida pela nova população hospedeira.

A analogia com o comportamento assintótico do sistema (III.13) estende-se ao fato de que as equações (V.2) e (V.3) podem ter uma, duas ou três soluções correspondendo de um até três pontos críticos para o sistema (V.1). Destes pontos, um é sempre estável, sendo que, no caso de três soluções, há ainda ou outro ponto estável. Neste caso, a convergência do processo, fica dependente das condições iniciais do sistema.

Considerando estáveis os fatores de contaminação homem \longrightarrow molusco, isto é, fixando o valor do parâmetro T_2 , a equação (V.2) fornece as relações entre λ_1 , λ_2 e T_1 para a existência de uma ou duas soluções estáveis. Estas condições podem ser expressas através da comparação de cada um dos dois parâmetros que medem a infecção adicional com uma função que depende do outro parâmetro e do fator T_1 de transmissão molusco \longrightarrow homem. Assim, existe uma função ℓ_1 definida implicitamente por (V.2) que fornece um critério para a análise de bifurcação em função de λ_1 , λ_2 e T_1 e há apenas um ponto crítico estável se

$$\lambda_1 \geq \ell_1(\lambda_2, T_1) \quad (V.4)$$

A função ℓ_1 está representada na figura (V.1) através de cortes para alguns valores de λ_2 .

Quanto maior o valor de λ_2 mais fácil fica de ultrapassar

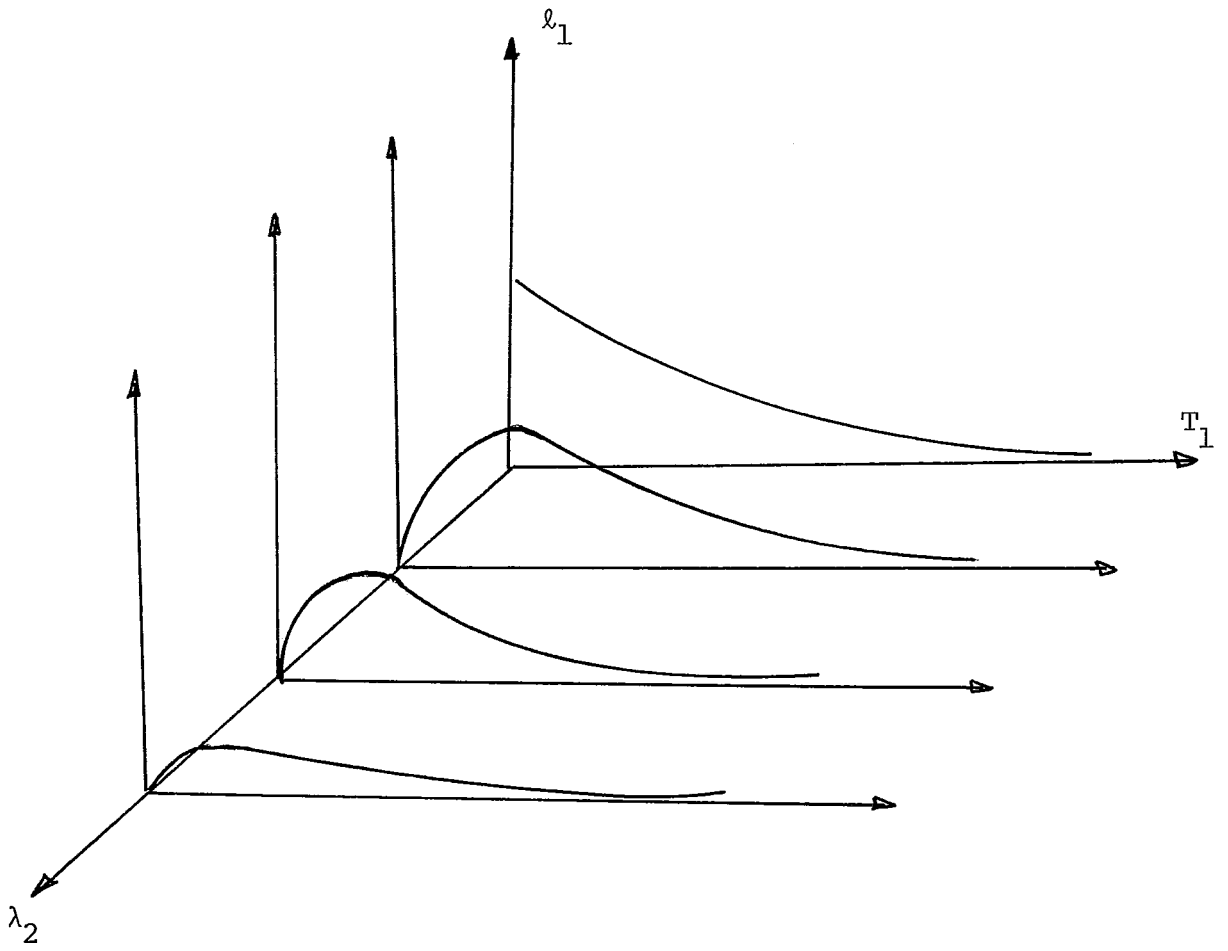


Figura V.1

$\ell_1(\lambda_2, T_1)$ para um mesmo T_1 e a condição $\lambda_1 \geq \ell_1(\lambda_2, T_1)$ se configurara mais relaxada. Para cada valor de λ_2 , existe um valor de T_1 acima do qual $\ell_1(\lambda_2, T_1)$ é monótona decrescente e tende assintoticamente para zero. Isto significa que para valores mais altos de λ_2 e T_1 a ocorrência de apenas um ponto estável fica mais fácil de se registrar. Vale frisar que existe uma cota superior c para ℓ_1 que é 0.125, isto é, se $\lambda_1 > 0.125$ então independentemente de λ_2 e T_1 há apenas um ponto estável.

Na figura (V.2) estão representados cortes para alguns valores de λ_1 da função $\ell_2(\lambda_1, T_1)$ também definida implicitamente por (V.2). Ela fornece outra condição suficiente para a existência de apenas um nível de estabilidade

$$\lambda_2 \geq \ell_2(\lambda_1, T_1)$$

Como no caso anterior, quanto maior λ_1 , mais relaxada fica a condição $\lambda_2 \geq \ell_2(\lambda_1, T_1)$ e para cada $\lambda_1 \neq 0$ existe T_1 acima do qual a função ℓ_2 é monótona decrescente até se anular. Acima deste valor de T_1 , torna-se portanto, cada vez mais fácil, registrar apenas um ponto estável. Além disto, $\ell_2 \equiv 0$ para $\lambda_1 > 0.125$.

Finalmente, dados λ_1 e λ_2 quaisquer existe T tal que se $T_1 < T$ então $\lambda_2 \geq \ell_2(\lambda_1, T_1)$. Este fato junto à conclusão anterior de que dados $\lambda_1 > 0$ e λ_2 quaisquer existe T' tal que se $T_1 > T'$ então $\lambda_1 \geq \ell_1(\lambda_2, T_1)$ permite concluir a existência de um intervalo onde a ambiguidade pode estar presente na análise da estabilidade. Dados $\lambda_1 > 0$ e λ_2 quaisquer existem T e T' tais que se $T_1 < T$ ou $T_1 > T'$ então $\lambda_1 \geq \ell_1(\lambda_2, T_1)$ ou $\lambda_2 \geq \ell_2(\lambda_1, T_1)$ isto é, há apenas um ponto de estabilidade. O supremo \bar{T} dos valores de T , com tal propriedade e o ínfimo \bar{T}' dos valores de T' podem estabelecer um intervalo de ambiguidade da estabilidade: dados $\lambda_1 > 0$ e

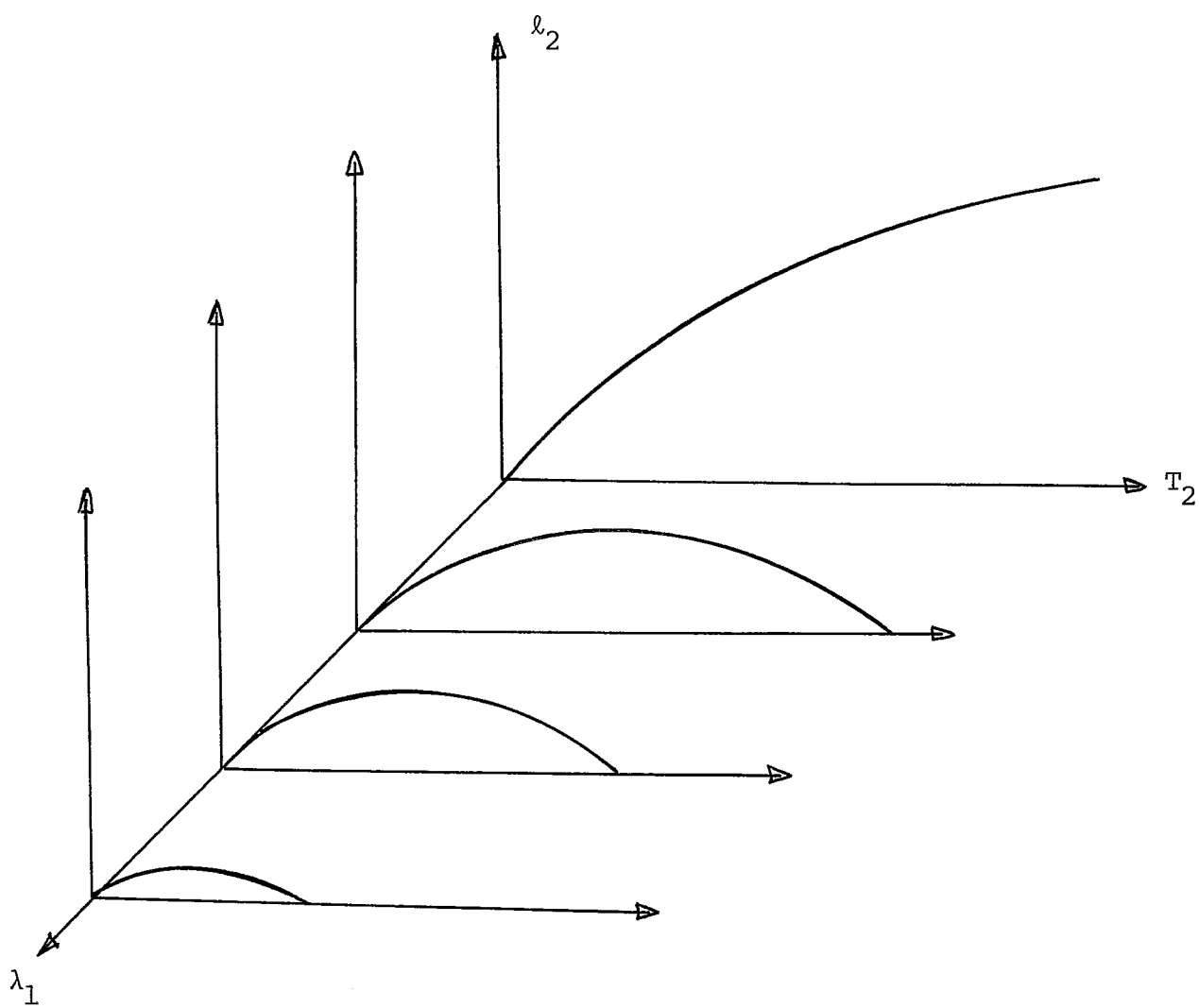


Figura V.2

λ_2 quaisquer existem \bar{T} e \bar{T}' tais que se $\bar{T} < T_1 < \bar{T}'$ então $\lambda_1 < \lambda_1(\lambda_2, T_1)$ e $\lambda_2 < \lambda_2(\lambda_1, T_1)$, isto é, pode haver mais de um ponto estável. No entanto pode ocorrer também que $\bar{T}' < \bar{T}$ e neste caso não há mais do que um nível de equilíbrio para tais valores de λ_1 e λ_2 .

A escolha de T e T' é feita de forma que λ_2 e T crescem juntos enquanto T' diminui para valores maiores de λ_1 , logo só pode haver ambiguidade de pontos críticos estáveis para λ_1 e λ_2 bastante pequenos. Assim, dependendo dos valores de λ_1 e λ_2 há duas situações possíveis: ausência completa de ambiguidade dos pontos críticos estáveis ou sua presença restrita a determinados valores dos outros parâmetros biológico-ambientais. A primeira situação está representada na figura (V.3) resultante de um corte nas figuras (V.1) e (V.2) com T_1 fixo e λ_1 e λ_2 tais que as condições (V.4) e (V.5) são satisfeitas. A figura descreve como o acúmulo médio de vermes por indivíduo, univocamente determinado neste caso, se comporta quando se faz variar T_2 (que em toda esta análise permaneceu fixo). Este nível de equilíbrio do acúmulo médio de vermes por indivíduo cresce de forma contínua conforme cresce o parâmetro de contaminação T_2 . Para pequenos valores de T_2 ele é baixo, para valores altos de T_2 ele é bem alto e a taxa de crescimento é crescente para valores pequenos de T_2 até passar por um máximo e então decresce cada vez mais para valores altos de T_2 . A segunda situação, onde há possibilidade de existência de dois pontos críticos estáveis, está representada na figura (V.4) com T_1 fixo e λ_1 e λ_2 tais que para $T_2 < \bar{T}_2$ ou $T_2 > \bar{T}_2'$ há apenas um ponto estável, mas para $\bar{T}_2 < T_2 < \bar{T}_2'$ existem dois níveis de equilíbrio (bifurcação).

A linha pontilhada representa o break-point para cada valor de T_2 . Acima deste ponto o nível de equilíbrio atin-

Variaco do nvel de endemividade em funo de T_2 com T_1
fixo e λ_1 e λ_2 suficientemente altos
(no bifurcaco)

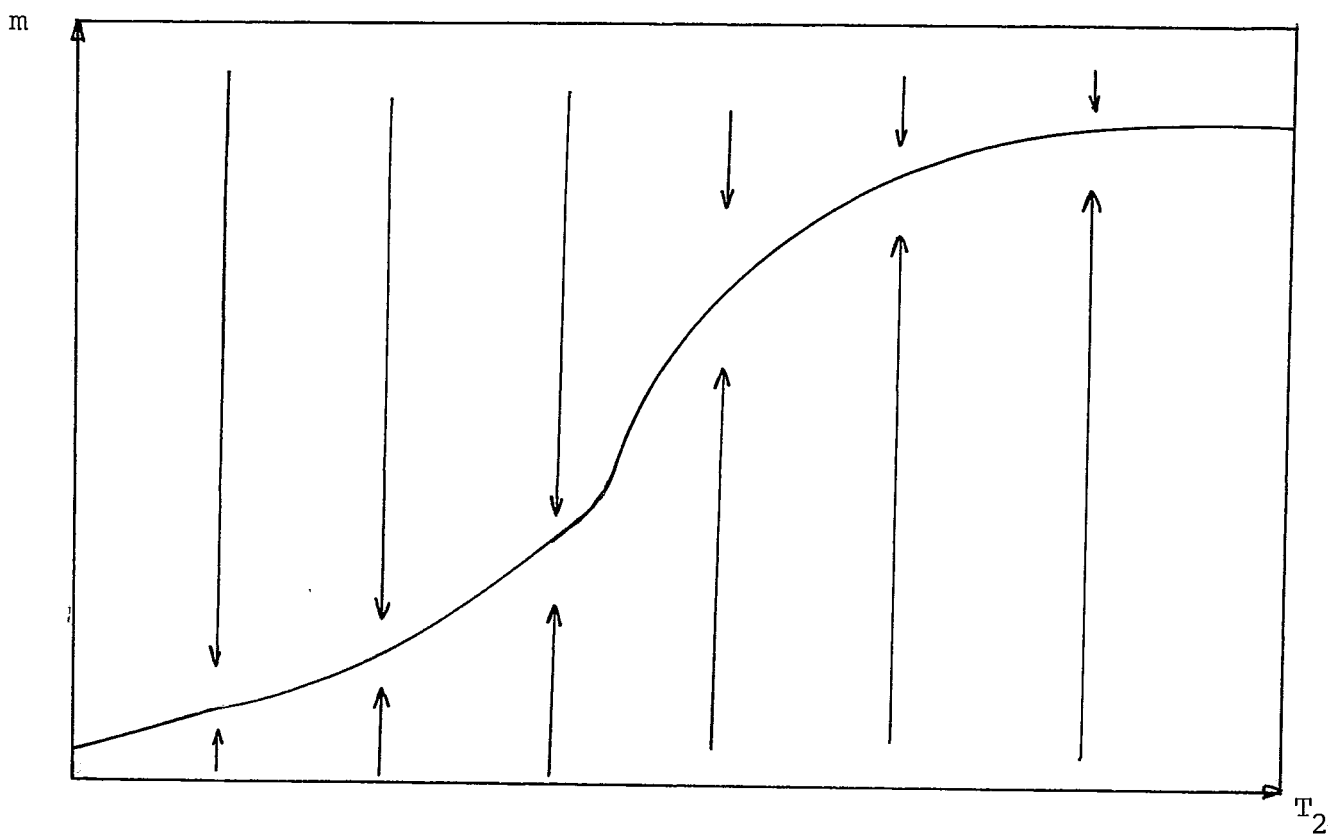


Figura V.3

Pontos críticos e sua variação em função de T_2 com T_1 fixo e λ_1 e λ_2 suficientemente pequenos (bifurcação)

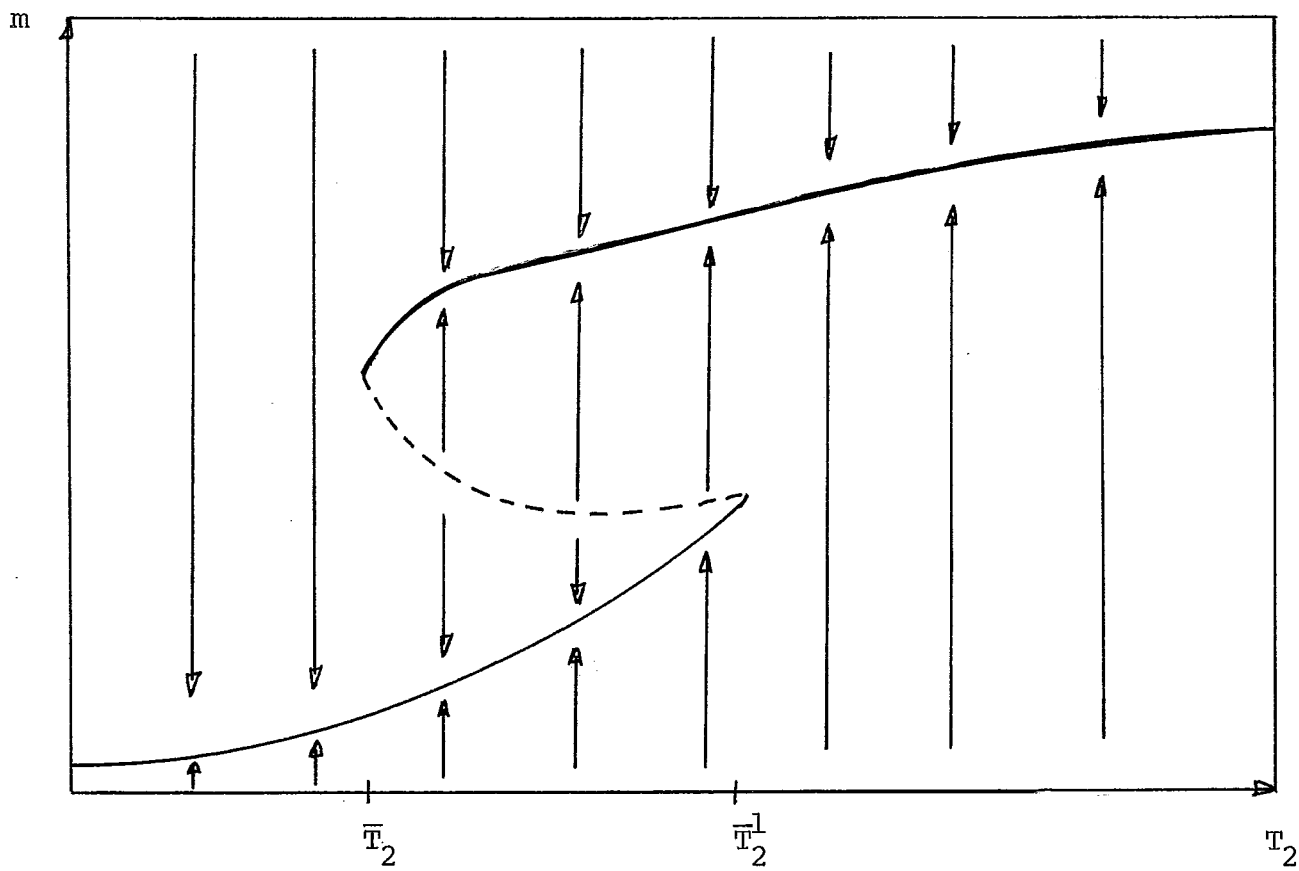


Figura V.4

gido pelo processo será o superior e abaixo dele será o nível inferior.

O fenômeno da bifurcação não foi introduzido no processo pelos parâmetros λ_1 e λ_2 , já estando presente nos sistemas (III.1) e (III.13) onde $\lambda_1 = \lambda_2 = 0$. Entretanto, há diferenças qualitativas no comportamento dos modelos. Neste contexto de reservatório adicional de infecção não existe um valor limiar para os fatores de contaminação, abaixo dos quais estaria garantida a erradicação do processo. O nível de equilíbrio abaixo do break-point também não é a erradicação conforme ocorria naquele caso (figura III.5). A situação descrita na figura (IV.3) entretanto, não encontra similar no caso $\lambda_1 = \lambda_2 = 0$, assim como não ocorre para pequenos valores de λ_1 e λ_2 , isto é, quando a contribuição dos hospedeiros definitivos adicionais para a infecção é muito pequena.

As relações limiars para o sistema (V.1), por sua vez, também apresentam modificações com relação ao obtido no sistema (III.13). Um aspecto é o fato da condição limiar exibir uma restrição superior em adição à restrição inferior e outro consiste em que esta condição limiar não garante a erradicação regulando apenas a existência de um ou dois níveis de estabilidade no processo.

Na figura (V.5) a região limitada pelas curvas T'_{12} e T_{12} representa, para determinados λ_1 e λ_2 , as condições biológico-ambientais que concorrem para a ocorrência de dois pontos estáveis. Para tais λ_1 e λ_2 se T_1 ou T_2 são externos à esta região então não há bifurcação, isto é, há apenas um nível de estabilidade. Para λ_1 e λ_2 maiores, as relações limiars ficam mais rígidas e a região interior a T'_{12} e T_{12} se estreita até que se

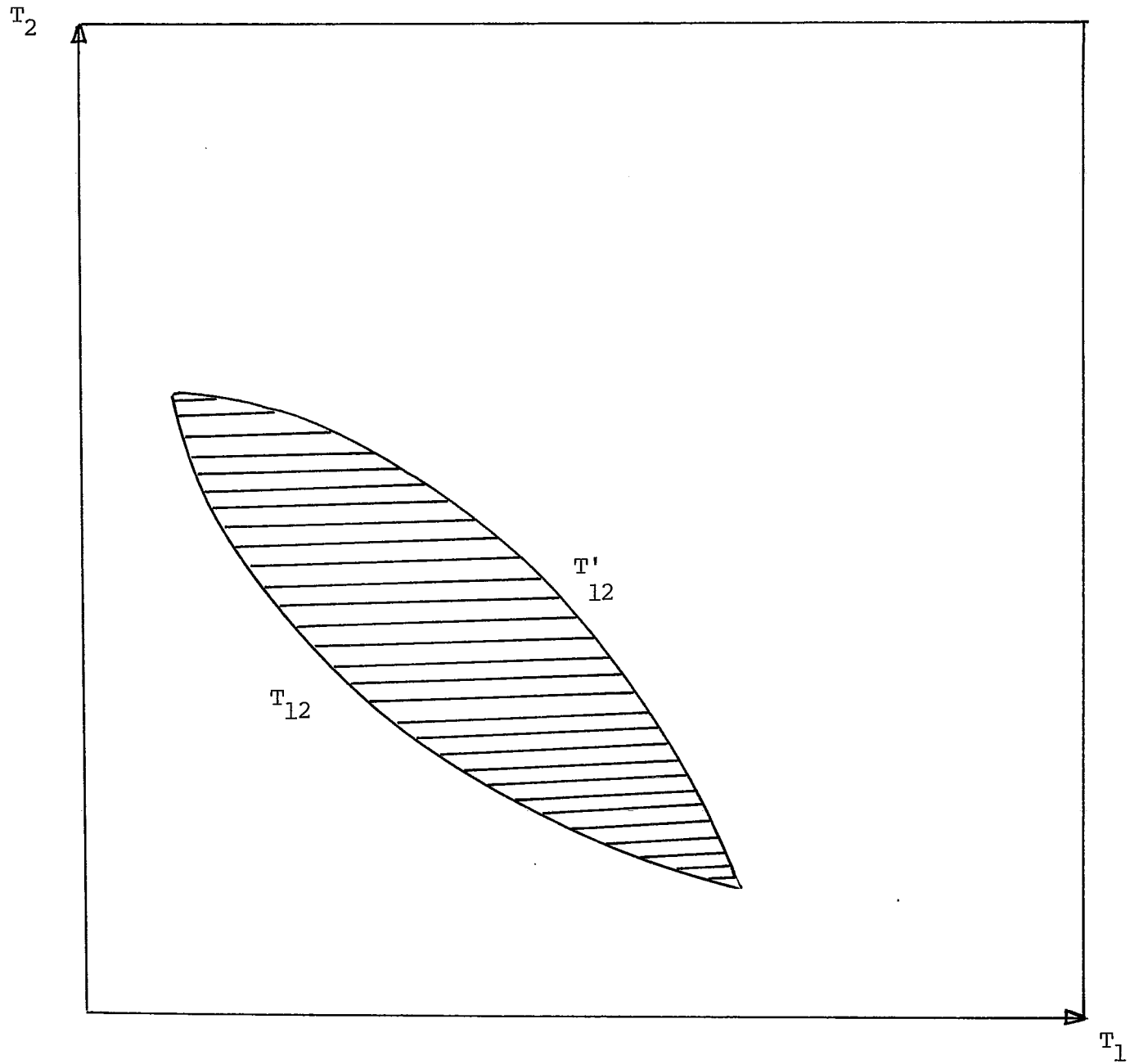


Figura V.5

Condição para existência de bifurcação (região hachurada) em função de T_1 e T_2

extingue para λ_1 e λ_2 suficientemente grandes e é quando não ocorre mais bifurcação no sistema (V.1).

O segundo modelo considerado é uma extensão do modelo (III.16) a (III.23), sendo que neste caso, a incorporação da população adicional de hospedeiros definitivos se dá através do uso de variáveis específicas para esta nova população e não através de parâmetros. À semelhança do que foi feito para o modelo que contava apenas com uma população de hospedeiros definitivos, cada população será estratificada em suscetíveis, infectados e removidos.

As relações entre as várias variáveis do modelo, a crescidas das variáveis S'' , I'' , R'' , respectivamente roedores suscetíveis, infectados e removidos, estão representadas esquematicamente na figura (V.6) análoga à figura (III.9), onde:

β'' é a taxa de infecção de roedores

∂'' (γ'') é a taxa de remoção de roedores suscetíveis (infectados)

θ'' é a taxa de crescimento populacional dos roedores

b'' é a taxa de penetração de uma cercária em um roedor e os demais parâmetros e variáveis são os mesmos definidos no sistema (III.16 a (III.23)).

Sob estas condições, o modelo fica:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI' - \partial S + \theta$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I$$

$$\frac{dR}{dt} = \partial S + \gamma I$$

$$\frac{dS'}{dt} = -\beta' S'I - \beta' S'I'' - \partial' S' + \theta' \quad (V.6)$$

$$\frac{dI'}{dt} = \beta' S'I + \beta' S'I'' - \gamma'I'$$

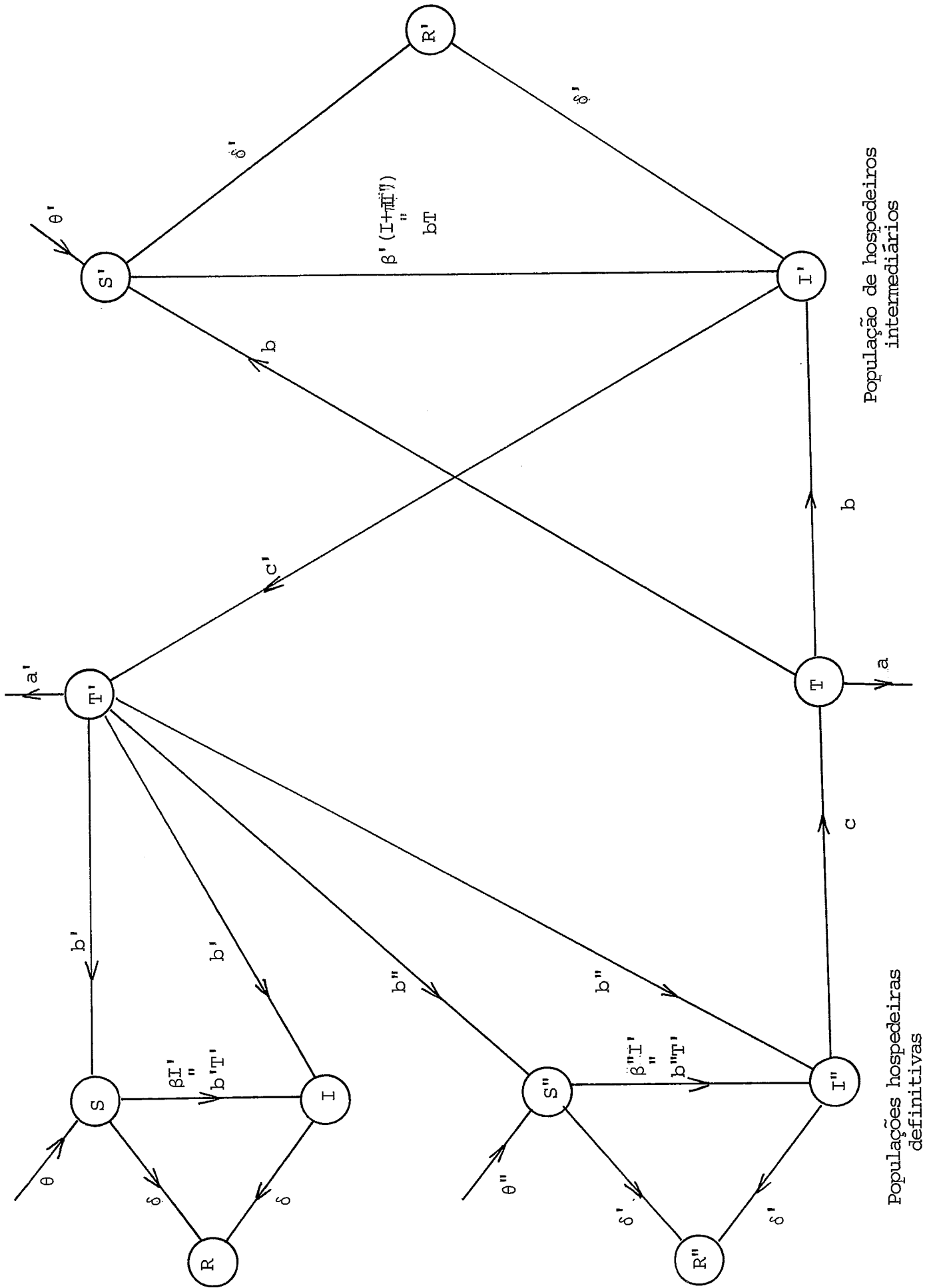


Figura V.6

$$\frac{dR'}{dt} = \partial'S' + \gamma'I'$$

$$\frac{dT}{dt} = -aT - bT(S'+I') + cI + c''I''$$

$$\frac{dT'}{dt} = -a'T' - b'T'S + b''T'S'' + c'I' \quad (V.6)$$

$$\frac{dS''}{dt} = -\beta''S''I' - \partial''S'' + \theta''$$

$$\frac{dI''}{dt} = \beta''S''I' - \gamma''I''$$

$$\frac{dR''}{dt} = \partial''S'' + \gamma''I''$$

Utilizando-se as relações

$$\beta''I' = b''T'$$

$$\beta I' = b'T' \quad (V.7)$$

$$\beta'(I+I'') = b'T$$

e admitindo-se a proporcionalidade entre o número de cercárias e o de miracídios, isto é,

$$T' \approx pT \quad (V.8)$$

é possível isolar variáveis de modo a simplificar a análise de estabilidade do sistema (V.6) analogamente ao que foi feito em (III.26).

Obtem-se, então, uma relação limiar em função das taxas de liberação de miracídios nas duas populações de hospedeiros definitivos, isto é, se

$$c+c'' > r = \frac{(a\beta\beta'' + \gamma(b'+b''))p + b(b'+b'')}{b\beta\beta''} \quad (V.9)$$

o processo tende a atingir um nível endêmico alto. Nenhuma condição, entretanto, foi obtida no caso $c+c'' < r$. Assim, embora haja grande semelhança entre o sistema (V.6) e o sistema descrito pelas equações (III.16) a (III.23) não foi possível estabelecer

uma analogia ampla entre o comportamento dos dois sistemas com relação aos pontos críticos. Isto não significa, entretanto, que uma relação mais estreita entre estes sistemas não possa vir a ser estabelecida.

Com relação ao critério limiar (V.9) permanece, neste caso, a mesma dificuldade observada no modelo análogo do capítulo III: a condição limiar envolve tantos parâmetros de complexa estimação que seu significado prático representa muito pouco.

O primeiro modelo desenvolvido nesta seção foi do tipo I e o seguinte do tipo II segundo a taxionomia introduzida em (Andrade, E.C., Campos, M.H. J e Mello JMC,) (71) referida no capítulo III. Uma alternativa a estas formulações pode ser buscada através da hibridização dos dois tipos de modelo.

Este modelo híbrido, aqui considerado, leva em conta, como nos modelos do tipo I, a carga infectante na população humana, ao invés do número de infectados na população. Por outro lado, com relação à população de moluscos, ele se comporta mais próximo aos modelos do tipo II. No entanto, algumas distinções importantes devem ser assinaladas. Enquanto nos modelos do tipo I, uma variável utilizada foi o acúmulo médio de vermes por indivíduo, neste modelo será utilizado o número de vermes fêmeas acasaladas na população humana (Lewis) (72). A substituição de uma medida média por uma global se deve ao fato de que, neste caso, não vai se supor a população de hospedeiros definitivos constante. Da mesma forma, a população de moluscos não será considerada constante, sendo utilizadas duas variáveis para representá-la: o número de elementos infectados e o número de elementos suscetíveis na população, correspondendo, no modelo, uma equação para a dinâmica de cada um destes estratos. Nos mode

los do tipo I, como é utilizada a fração de moluscos infectados, vistos os suscetíveis como fração complementar, apenas uma equação representa a dinâmica da população de moluscos.

Esta abordagem será conduzida pelo seguinte modelo que já representa o comportamento assintótico do processo:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \theta_2 + s'y - (s-s')x + (\lambda_2 + v_2 z)x \\ \frac{dy}{dt} &= (\lambda_2 + v_2 z)x - sy \\ \frac{dz}{dt} &= \frac{1}{2} v_1 \theta_1 \left(\frac{1}{\theta} - \frac{1}{v_\theta(\theta + 2v_1 y)} \right) y - (r' + \theta)z \end{aligned} \quad (V.10)$$

onde:

x é o número de suscetíveis na população de moluscos; a população de moluscos não é considerada constante, podendo crescer nesta parcela dos suscetíveis, tanto pela re produção, como por imigração de moluscos de áreas não contaminadas e decrescer por razão da mortalidade. Não se supõe a mortalidade diferenciada por razão da infecção.

y é o número de moluscos infectados. A reinfecção na população dos hospedeiros intermediários não é con siderada como provocadora de uma alteração na carga infectante do molusco.

z é o número esperado de vermes fêmeas a casadas no conjunto da população humana de hospedeiros definitivos. Supõe-se que o hospedeiro definitivo não goza de imunidade contra o processo. A população humana não é suposta constante, sendo considerada exposta a nascimentos, mortes e imigração.

s e s' são, respectivamente, as taxas de morte e nascimento dos moluscos.

θ_1 e θ_2 são, respectivamente, as taxas de imigração na população humana e na população de moluscos

θ é a taxa de morte na população humana;

v_1 é a taxa de penetração das cercárias por homem, por molusco infectado;

v_2 é a taxa de infecção por verme fêmea a casada;

r' é a taxa de morte de um par de vermes acasalado;

λ é a taxa de infecção resultante da presença de uma população adicional de hospedeiros definitivos.

Os pontos críticos do sistema (V.10), analisados as sintoticamente, são obtidos através das soluções da equação:

$$\begin{aligned} & T_1^3 T_2^2 u^5 - 2T_1^3 T_2^2 u^4 + (T_1^3 T_2^2 - 2T_1 T_2 T_3 - 2T_1 T_2) u^3 + \\ & + (4T_1 T_2 T_3 - 4T_3^2 + 2T_1 T_2 - 8T_3 - 4) u^2 + \\ & + (2T_1 T_2 T_3 + 8T_3^2 + 8T_3) u - 4T_3^2 = 0 \end{aligned} \quad (V.11)$$

com

$$T_1 = \frac{v_1 \theta_2}{\theta (s - s')} \quad (V.12)$$

representando o fator de contaminação caramujo \rightarrow homem

$$T_2 = \frac{v_2 \theta_1}{\theta (r' + \theta) s} \quad (V.13)$$

representando o fator de contaminação homem \rightarrow caramujo

$$T_3 = \frac{\lambda}{s} \quad (V.14)$$

representando o fator de contaminação devido a presença de uma po população adicional de hospedeiros definitivos;

e onde as possíveis soluções u obtidas em função de $T_1, T_2, T_3,$ mantêm com y a relação

$$y = \frac{\theta T_1 u}{v_1} \quad (V.15)$$

Os níveis estáveis da infecção na população humana e de moluscos são, portanto, dados por

$$y = \frac{\theta T_1}{v_1} u$$

e

$$z = \frac{\theta_1((1-T_3)v_1 y - T_1 T_3 \theta)}{(r' + \theta)(T_1 \theta + v_1 y) T_2} \quad (V.16)$$

em função dos fatores de contaminação T_1 , T_2 , T_3 e onde u é solução de (V.11).

Como T_1 e T_2 são estritamente positivos e $T_3 \geq 0$, a equação (V.11) terá, ou três raízes reais, ou apenas uma raiz real, o que corresponde, respectivamente, à existência de três pontos críticos, dos quais dois são estáveis, ou apenas um ponto crítico que é estável.

Em consonância com o que ocorreu no primeiro modelo desta seção, uma relação limiar, neste caso, é obtida apenas para regular a existência de um ou dois pontos críticos estáveis. Na figura (V.7) estão representadas estas condições limiares simuladas para alguns valores do fator T_3 de contaminação devido à população adicional de hospedeiros definitivos. Os resultados obtidos são bastante semelhantes aos do modelo (V.1). Para $T_3=0$ há apenas uma condição limiar (inferior) e para quaisquer T_1 e T_2 acima da curva limiar há o fenômeno da bifurcação (caso (a) da figura V.7), isto é, há dois níveis endêmicos no processo e a convergência dependerá das condições iniciais do sistema. Se tais condições estão abaixo do break-point, então o processo caminha para a erradicação e, caso contrário, converge para um ní-

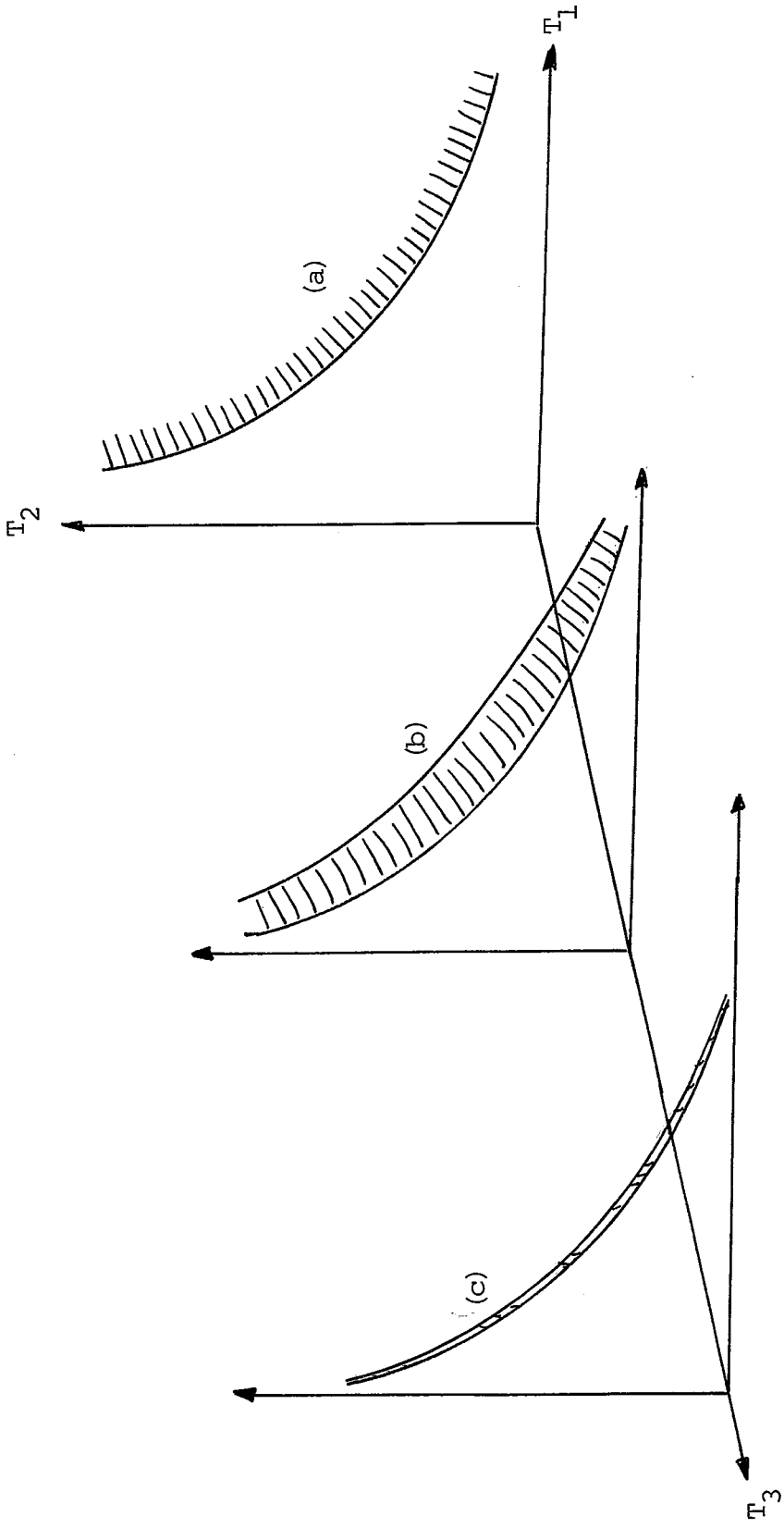


Figura V.7.

Condição para existência de bifurcação (região hachurada)
em função de T_1 , T_2 e T_3

vel endêmico superior. Para T_1 e T_2 abaixo da curva limiar, há apenas um nível endêmico, a erradicação. Para $T_3 \geq 0$ passa a existir uma condição limiar superior e a região determinada pelas duas condições, fica mais restrita quanto maior o valor de T_3 (casos (b) e (c) da figura V.7). Assim, à medida que T_3 cresce, as condições para existência de dois níveis críticos estáveis e um instável, ficam mais restritivas. Se T_1 e T_2 são internos à região limitada pelas duas condições limiarias, então há bifurcação, mas neste caso o nível endêmico inferior não é a erradicação. Se T_1 ou T_2 são externos à região limitada pelas condições limiarias, há apenas um nível endêmico e não é a erradicação.

Para valores de T_3 acima de 0.125, a região determinada pelas duas condições limiarias não existe mais e só há um nível endêmico, sejam quais forem T_1 e T_2 .

Todas estas conclusões são similares àquelas obtidas no modelo (V.1). Deve ser ressaltado, entretanto, que, embora a cota 0.125 obtida neste modelo para T_3 e, acima da qual há bifurcação, seja exatamente a mesma obtida no modelo (V.1) para λ_1 e ofereça a mesma garantia, tudo não passa de uma coincidência cabalística, não havendo nenhuma relação entre tais fatos.

É extremamente importante observar que este modelo, partindo de hipóteses distintas, confirma as conclusões obtidas no modelo (V.1) o que é um forte indicador em favor de tais conclusões. Apesar do comportamento extremamente semelhante dos dois modelos, há de se notar que as regiões determinadas pelas condições limiarias superior e inferior, apresentam uma distinção importante: enquanto no modelo (V.1) esta região é limitada para cada par $\lambda_1, \lambda_2 > 0$ no modelo (V.10) ela é ilimitada para cada T_3 . O significado desta distinção é uma questão que permanece sem uma explicação definitiva.

Os modelos analisados neste capítulo foram motivados pelas diversas referências à infecção em roedores existentes na literatura, conforme revisão feita no início do capítulo. Entretanto, foi através dos registros de tais ocorrências no município de Sumidouro, que esta motivação evoluiu para a tentativa de materialização de um modelo que incorporasse a população de roedores na epidemiologia da esquistossomose. Conforme já foi mencionado na introdução deste trabalho, o papel destas observações em Sumidouro se limitou ao de fornecer um aconselhamento para o desenvolvimento dos modelos sem constituir um campo para a experimentação dos mesmos.

As observações na área de Sumidouro foram feitas dentro de um amplo projeto ali desenvolvido, do qual participou a Escola Nacional de Saúde Pública, cujos principais resultados relativos à população dos roedores estão descritos em CARVALHO (49). Uma revisão sucinta de alguns resultados daquele trabalho será apresentada a seguir. É fundamental ressaltar que todo o trabalho de levantamento das informações em campo e avaliação epidemiológica dos dados se deve a CARVALHO (49), tendo sido o acompanhamento do presente trabalho restrito à análise estatística dos dados, com ênfase na análise populacional dos roedores.

Com o objetivo de situar mais exatamente o contexto destas observações, seguem algumas indicações sobre o município de Sumidouro e a área específica da Fazenda da Porteira Verde, onde foi realizado um acompanhamento da endemia e levantados os dados.

O município de Sumidouro, no estado do Rio de Janeiro, constitui tradicional área endêmica para a esquistossomose humana. Situado às margens do rio Paquequer, na região serrana, o município fica a, aproximadamente, 200 km (por rodovia) da capital do

estado e a uma altitude aproximada de 400 m, com uma área de 370 km². Segundo dados do IBGE, de 1982, sua população é de 11.386 habitantes e, aproximadamente, 85% desta população vive na área rural do município.

A economia do município é baseada na agricultura, em especial a produção de hortaliças e a pecuária para a produção de leite. A atividade pecuária, no entanto, parece se encontrar em declínio, com sua cooperativa se ressentindo fortemente das dificuldades vividas pelo pequeno produtor, que é responsável por, aproximadamente, 60% do total produzido. Maiores garantias ao produtor, oferecidas pela cooperativa do vizinho município de Duas Barras, tem contribuído para um maior esvaziamento da economia de Sumidouro. A precariedade das condições de diversos distritos do município pode ser exemplificada com o distrito de Murinelli que, somente em 1980, passou a contar com fornecimento de energia elétrica, apesar de ser uma das áreas mais produtivas do município.

A instabilidade das atividades produtivas tem contribuído significativamente para uma maior rotatividade da mão de obra rural e, conseqüentemente, para um constante processo de migração entre os diversos distritos do município. A falta de perspectivas para a produção local e o forte apelo urbano, generalizado no país, reforçam o processo migratório também em direção aos grandes centros urbanos. Os polos mais significativos da migração oriunda de Sumidouro são Niterói e Nova Friburgo. Este tipo de migração externa parece, no entanto, ser mais frequente nas faixas não infectadas da população, o que provavelmente pode ser atribuído às dificuldades causadas pela própria doença para um esforço migratório.

A área de observação de CARVALHO (49) foi o vale da Porteira Verde, uma área ocupando pouco menos de 1% da área total do município, onde houve registro de roedores da espécie *Nectomys Squamipes* parasitados. A tabela V.1 indica as espécies de roedores observados na área, com indicação da respectiva positividade para esquistossomose mansônica durante o período de junho de 1978 a maio de 1979. Esta área ofereceu o atrativo de que seus habitantes, em geral, trabalhavam na própria área e, ainda, pelo fato de serem pequenos proprietários em sua maioria, e apresentar um índice menor de migração. Ademais a geografia da área era propícia, dada a ocorrência de valas de irrigação e de um córrego cortando toda a área. Assim, na medida do possível, estava parcialmente garantida alguma estabilidade na população observada na área.

O trabalho de CARVALHO (49) independe de qualquer tentativa de aplicação de modelos, tendo sido o de observar o comportamento das populações hospedeiras, antes e após um tratamento da população humana por oxaminique. Desta forma, minimizado o reservatório da infecção na população humana, o objetivo era observar o comportamento da infecção no roedor, assim como a reintrodução da infecção na população humana.

A população humana na área foi toda cadastrada, assim como os tipos de instalações sanitárias disponíveis. Todos os indivíduos foram submetidos a exame clínico e levantamento coprológico, periódico. A classificação das formas clínicas utilizadas foi a de BARBOSA (83), citada no capítulo I. Com base no acompanhamento coprológico foi administrado o tratamento aos indivíduos infectados.

A população dos moluscos foi observada mensalmente, por um

TABELA V.1

Espécies de roedores capturados, e percentual de positividade para *Schistosoma Mansoni*, na área da Porteira Verde - junho/78 a maio/79

Roedores capturados e examinados		Exames positivos	
Espécies	nº	nº	%
<i>Nectomys Squamipes</i>	45	11	32.4
<i>Akodon arviculoides</i>	35	0	-
<i>Zigodontomys sp</i>	27	0	-
<i>Rattus rattus</i>	04	0	-
<i>Cavia aporea</i>	09	0	-
<i>Oryzomys nigripes</i>	06	0	-
<i>Mus musculus</i>	01	0	-
<i>Euryzygomatomys guíara</i>	02	0	-

Fonte: CARVALHO (49)

período de um dia, com seis pontos de coleta (50 conchadas em cada ponto) levantando-se as espécies presentes e a positividade das mesmas.

A população dos roedores foi observada mensalmente, por um período de 4 dias consecutivos, através do método de captura, marcação, liberação e recaptura (CMLR) em 5 linhas de armadilhas, distribuídas na área. Foram levantadas as espécies presentes na área, com identificação dos espécimes capturados de *Nectomys Squamipes* que eram pesados, medido o comprimento, identificado o sexo, pesquisada a presença de gestação, assim como tendo suas fezes analisadas para aferição de positividade. Para cada exemplar de *Nectomys Squamipes* capturado, foi feito um mapa de controle individual com suas características e os locais e datas das sucessivas recapturas.

A figura V.8 é um mapa suscinto da área de Porteira Verde, com indicação dos pontos de captura de planorbídeos (1, 2, 3, 4, 5 e 6) e das linhas de armadilhas para captura dos roedores (A, B, C, D e E). Mais detalhes sobre a metodologia de campo utilizada, encontra-se em CARVALHO (49).

A questão da avaliação do papel de *Nectomys Squamipes* na epidemiologia da esquistossomose, nesta abordagem, remete diretamente ao problema da estimativa da população destes roedores na área. A especificidade da situação não permitiu, entretanto, a aplicação dos métodos usuais de "grade" para estudos de densidade populacional de insetos e de pequenos mamíferos (SOUTHWOOD (82), (BRANT) (84), (FLEMING) (85), (DIAS) (86), (HAYASHI, KOWAZAWA; HAYASHI) (87).

A alternativa considerada foi a de utilização apenas de linhas de armadilhas acompanhando o córrego e as valas de irriga-

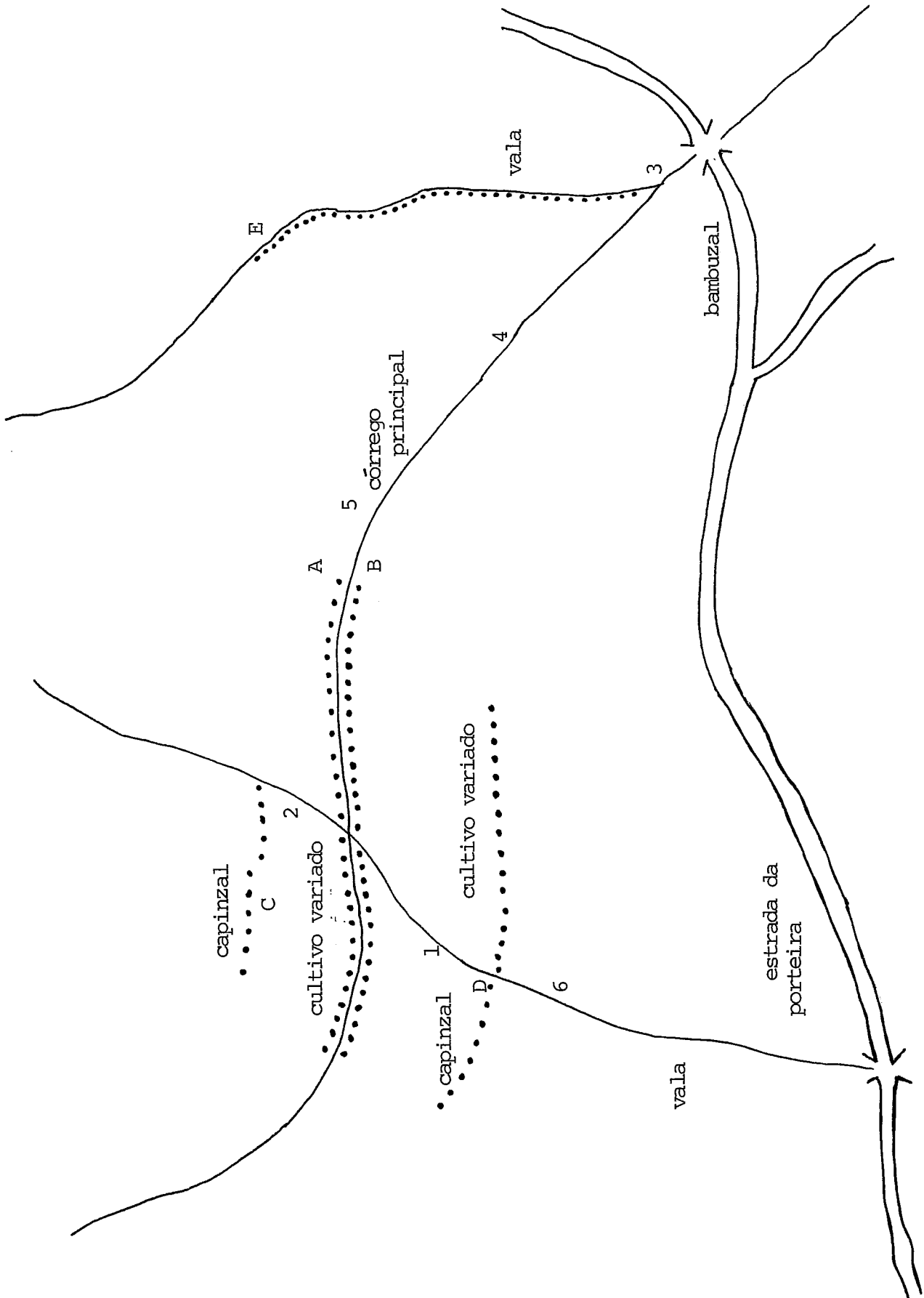


Figura V.8 : distribuição das armadilhas, vegetação e pontos de coleta de planorbiódeos
 Porteira Verde - Sumidouro - RJ

Fonte: (CARVALHO) (49)

ção existentes na área da Porteira Verde. Conseqüentemente as estimativas obtidas se referem apenas aos roedores que comparecem às coleções de água da área. Como esta é a parcela da população de roedores relevante, no que concerne à transmissão da doença, este fato não parece constituir uma restrição muito forte. Por outro lado, os registros de ocorrência de *Nectomys Squamipes* são sempre feitos apenas ao longo das coleções de água - (DAVIS) (88). No município de Formosa, Goiás, as ocorrências de *Nectomys Squamipes* também se restringiram às áreas de mata ciliar, acompanhando córregos. (MELLO) (89).

Outras linhas de captura distantes das coleções de água foram utilizadas para observar possíveis migrações dos roedores da área da Porteira Verde. Dada a não ocorrência de capturas de animais já marcados anteriormente nestas linhas de captura adicionais, nada se pôde concluir a respeito da migração dos roedores na área.

As amostras obtidas nos quatro dias a cada mês, permitem a obtenção de uma estimativa mensal da população de *Nectomys Squamipes* a partir do censo de Schnabell (SEBER) (90) que é um processo baseado no índice de recaptura dos roedores em amostras seriadas. No censo de Schnabell são consideradas uma série de amostras de tamanhos n_1, n_2, \dots, n_s obtidas em momentos distintos. Cada animal capturado pela primeira vez é marcado e posteriormente liberado, de forma a permitir o registro futuro das recapturas.

As hipóteses sob as quais se baseia o método de Schnabell para múltiplas amostras, neste caso, ficam:

1. a população é estável durante os dias de captura, sendo possível considerar seu tamanho N constante para cada mês

2. todos os animais têm igual probabilidade de captura na i ésima amostra ($i=1,2,\dots,s$)
3. para cada animal os eventos "capturados" na i ésima amostra ($i=1,2,\dots,s$) são independentes
4. as marcas não desaparecem durante o período de observação
5. todas as marcas podem ser recuperadas durante o tempo de estudo.

O pressuposto das hipóteses (1), (4) e (5) é bastante razoável, neste contexto, em que o período mensal de observação foi de quatro dias consecutivos.

A condição (2), de que todos os animais têm igual probabilidade de captura na primeira amostra, pode não ser válido, se considerarmos sub-grupos definidos por idade ou sexo, por exemplo. (CARVALHO) (49).

A condição (3) é de difícil avaliação e de sua validade depende a aleatoriedade de cada amostra subsequente. Esta condição será discutida detalhadamente mais adiante, através do uso de modelos log-lineares para tabelas incompletas multinomiais.

Uma condição adicional do método é que os tamanhos das amostras n_1, n_2, \dots, n_s sejam pré fixados. Esta condição se mostrou incompatível com o experimento em questão, uma vez que o número de capturas diárias era variável e imprevisível. O próprio número de exemplares capturados, de outras espécies, era variável, fazendo com que a quantidade de armadilhas disponíveis para *Nectomys Squamipes* fosse variável. O índice máximo de ocupação das armadilhas em um período, foi de 35% (CARVALHO) (49)

A tabela V.2 apresenta a variabilidade do índice de capturas

TABELA V.2

Capturas de Nectomys Squamipes e de outras espécies, segundo o dia, por mês
Porteira Verde - 1980

dia	capturas por mês									
	jun		jul		ago		NS		%NS	
	total*	NS**	%NS***	total	NS	%NS	total	NS	%NS	total
1º	11	5	0.45	11	5	0.45	9	3	0.33	
2º	7	5	0.71	5	1	0.20	10	7	0.70	
3º	7	4	0.57	11	2	0.18	13	6	0.46	
4º	7	4	0.57	7	2	0.29	9	1	0.11	
Total	32	18	0.56	34	10	0.29	41	17	0.41	

Nota: * total de espécimes capturados das diversas espécies, na área

** total de espécimes capturados, da espécie Nectomys Squamipes

*** percentual de espécimes Nectomys Squamipes, capturados em relação a *

e, conseqüentemente, dos tamanhos das amostras obtidas nos meses em que foram utilizadas 134 armadilhas.

Esta dificuldade, criada pelo fato dos tamanhos das amostras serem eles próprios variáveis aleatórias, foi contornado por Darroch (91). Ele mostrou que, neste caso, o estimador \hat{N} de máxima verossimilhança é o mesmo que no caso de n_1, n_2, \dots, n_s préfixados e que, na estimativa da variância de \hat{N} , é suficiente substituir n_i pelo valor esperado $E(n_i)$. Assim, não existe diferença (assintoticamente) entre as duas situações.

O modelo adotado para função de probabilidade condicional do número de roedores marcados em cada amostra $i=1,2,3,4$ dados os valores n_i 's é o produto das distribuições hipergeométricas (na hipótese de que cada amostra é uma amostra aleatória simples). O modelo fica portanto

$$f(m_2, m_3, m_4 | n_1, n_2, n_3, n_4) = \prod_{i=2}^4 \frac{\binom{M_i}{m_i} \binom{N-M_i}{u_i}}{\binom{N}{n_i}} \quad (V.17)$$

onde em cada mês

n_i : tamanho da amostra obtida no i -ésimo dia de captura

($i=1,2,3,4$)

m_i : total de marcados observados na i -ésima amostra ($i=1,2,3,4$)

$u_i = n_i - m_i$ ($i=1,2,3,4$)

M_i : total de marcados na população, antes da obtenção da i -ésima amostra ($i=1,2,3$).

Evidentemente $m_1=0$, $M_1=0$, $M_2=u_1=n_1$ e define-se $M_4=r$ = número total de animais marcados na população, durante os quatro dias de captura no mês.

Chapman (92) mostrou que a estimativa de máxima verossimi-

lhança \hat{N} de N para o modelo (V.17) é a raiz (única), maior que r , do polinômio de grau 3 ($=s-1$) dado por

$$\left(1 - \frac{r}{N}\right) = \prod_{i=1}^4 \left(1 - \frac{n_i}{N}\right) \quad (\text{V.18})$$

O lado esquerdo desta equação é igual a $\prod_{i=1}^4 \left(1 - \frac{u_i}{N - M_i}\right)$ que é o produto das probabilidades de que um animal não marcado não seja capturado na i -ésima amostra. O lado direito representa o mesmo produto de probabilidades, mas concernente a todos os animais.

No caso $s=2$ o polinômio (V.18) é do 1º grau e obtém-se como solução o índice de Lincoln-Petersen

$$\hat{N} = \frac{n_1 n_2}{m_2} \quad (\text{V.19})$$

Na realidade, o índice de Lincoln-Petersen é o estimador de máxima verossimilhança obtido para o modelo binomial

$$f(m_2 | n_1, n_2) = \binom{n_2}{m_2} \left(\frac{n_1}{N}\right)^{m_2} \left(1 - \frac{n_1}{N}\right)^{n_2 - m_2} \quad m_2 = 0, 1, \dots, \min(n_1, n_2)$$

Ocorre, porém, que este modelo não passa de uma aproximação do modelo hipergeométrico (V.17) onde a fração amostral $\frac{n_2}{N}$ é bastante pequena, sendo possível ignorar o problema da amostragem sem reposição.

No caso $s=3$ o polinômio (V.18) é quadrático

$$N^2(m_2 + m_3) - N(n_1 n_2 + n_1 n_3 + n_2 n_3) + n_1 n_2 n_3 = 0$$

que permite solução imediata. No entanto, para $s > 3$, que é o caso deste trabalho, a solução de (V.18) só pode ser obtida por processos iterativos ou aproximados.

Uma proposta para uma aproximação dos limites de \hat{N} foi dada

por Chapman (92) como $N_1 < \hat{N} < N_2$ onde

$$N_1 = \max \left(r, \min_{2 \leq i \leq 4} \left(\frac{n_i M_i}{m_i} \right) \right)$$

$$N_2 = \max_{2 \leq i \leq 4} \left(\frac{n_i M_i}{m_i} \right)$$

Neste caso, esta aproximação conduz à conclusão apenas, de que N é pequeno e/ou a metodologia de campo foi inadequada (CARVALHO) (49).

Outra proposta para estimar N é através da "estimativa média de Petersen para múltiplas amostras". Neste caso, usa-se uma estimativa para cada dia, dada por

$$N_i^* = \frac{(M_i + 1)(n_i + 1)}{m_i + 1} - 1 \quad i=2, 3, 4$$

cuja variância é dada por

$$V_i^* = \frac{(i+1)(n_i+1)(M_i-m_i)(n_i-m_i)}{(m_i+1)^2(m_i+2)}$$

sendo estimados médio de Peterson dado por

$$\hat{N} = \frac{\sum_{i=2}^4 N_i^*}{s-1} \quad (V.20)$$

com variância

$$V(\hat{N}) = \frac{\sum_{i=2}^4 V_i^*}{(s-1)^2}$$

a qual é aproximadamente não viciado se e só se cada V_i^* é não viciado ou então

$$V(\hat{N}) = \frac{\sum_{i=2}^4 (N_i^* - \hat{N})^2}{(s-1)(s-2)}$$

a qual é aproximadamente, não viciado se os N_i^* têm a mesma média.

A utilização das estimativas médias de Petersen sobre os dados observados na área da Porteira Verde conduziram às estimativas constantes da tabela V.3.

O modelo de Petersen exige como condição adicional que

$$\frac{n_1 n_2}{N} > 4$$

sobre o qual não foi obtida nenhuma conclusão definitiva. A qualidade das estimativas obtidas é discutível. Entretanto, este método foi o que apresentou a menor variância, além de apresentar os valores de \hat{N} sempre dentro dos limites dados pelo método de Chapman.

Estes resultados sugerem um alto índice de recaptura dos *Nectomys* e/ou que o pressuposto de independência entre os dias de captura não é válido (CARVALHO) (49). A tabela (V.4) descreve para 16 meses de captura, o tamanho das amostras obtidas a cada dia. Nota-se que em 11 meses, o tamanho da segunda amostra não é menor que o da primeira e que em 11 meses o tamanho da terceira amostra não é menor que o da segunda. Estes dados reforçam a possibilidade de não independência entre os dias de captura.

O teste desta hipótese é feito a seguir, utilizando-se o modelo log-linear para tabelas incompletas multinomiais (BISHOP) (93) igualmente baseado na técnica de captura-marcação-liberação-recaptura e na estabilidade da população de roedores durante a observação.

O modelo utiliza uma tabela de contingência de dimensão 2^d

TABELA V.3

Estimativas, mês a mês, da população de *Nectomys Squamipes*
 Porteira Verde - Julho/78 a Agosto/80

mês/ano	\hat{N}	IC(95%)	\hat{N} positivos
jun/jul 78	15	6.24	0
ago 78	6	4.70	2
set 78	6	2.10	3
nov 78	7	5.90	1
dez 78	9	6.12	5
jan 79	6	4.70	0
mar 79	13	9.17	0
abr 79	10	8.12	5
mai 79	17	7.27	6
fev 80	20	14.26	4
mar 80	13	8.18	4
abr 80	7	6.80	6
mai 80	8	6.10	5
jun 80	21	4.38	10
jul 80	10	6.10	3
ago 80	14	7.21	5

Fonte: (CARVALHO) (49)

TABELA V.4

Tamanho das amostras, segundo o mês, por dia de captura

dia	Tamanho das amostras															
	mês															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1ª	3	1	0	2	1	1	5	6	3	6	2	3	0	5	5	3
2ª	1	2	2	4	3	2	2	2	3	7	3	2	4	5	1	7
3ª	1	3	1	0	7	2	6	5	1	8	7	4	5	4	2	6
4ª	4	4	2	2	4	5	5	4	2	4	3	2	3	4	2	1

Fonte: (CARVALHO) (49)

(onde d é o número de amostras consideradas) cruzando-se os estados presente e ausente em cada amostra para todos os indivíduos observados.

Neste caso, foram usadas apenas três amostras para evitar células zeradas na tabela, uma vez que o número de capturas em cada dia é baixo. Uma célula padrão da tabela, fornece o número de roedores com as mesmas presenças e ausências nas três amostras. Há também uma célula "missing" que corresponde aos roedores ausentes em todas as amostras, isto é, os que não foram capturados nenhuma vez.

O aspecto da tabela padrão, para três amostras, fica (BISHOP)
(93)

		3a amostra			
		Presente		Ausente	
		2a amostra		2a amostra	
		Presente	Ausente	Presente	Ausente
1a amostra	Presente	x_{111}	x_{121}	x_{112}	x_{122}
	Ausente	x_{211}	x_{221}	x_{212}	-

O significado de x_{ijk} dependerá dos valores de i, j, k , que podem assumir o valor 1, denotando presença ou 2, denotando ausência, respectivamente, na 1a, 2a e 3a amostra. Assim, x_{112} é o número de roedores presentes na 1a. e 2a. amostras, mas ausentes na 3a. A célula missing está representada por um traço, na tabela.

O interesse é testar possíveis associações entre dias conse

cutivos de captura. Assim, os modelos a serem testados são os seguintes:

1. as três amostras são independentes

$$\log m_{ijk} = u + u_1(i) + u_2(j) + u_3(k)$$

2. uma das amostras independente das outras duas

$$\log m_{ijk} = u + u_1(i) + u_2(j) + u_3(k) + u_{12}(ij)$$

3. dois pares de amostras estão relacionados

$$\log m_{ijk} = u + u_1(i) + u_2(j) + u_3(k) + u_{12}(ij) + u_{23}(jk)$$

onde m_{ijk} é o número esperado para x_{ijk} e cada termo em u é a medida do desvio do termo de ordem inferior com relação a determinada variável. Assim, $u_1(i)$ representa o desvio da média u , relativa à primeira amostra, enquanto $u_{12}(ij)$ representa o desvio de $u + u_1(i) + u_2(j)$ relativo à interação entre a primeira e segunda amostra, e assim por diante. A ausência de um destes termos significa a ausência de relação entre as amostras correspondentes e portanto, o teste em questão consiste em saber se

$$u_{12}(ij) = u_{23}(jk) = 0$$

Os cálculos feitos a partir dos valores observados, não permitem tal conclusão, confirmando a suspeita da existência de interação positiva entre sucessivas amostras, invalidando o pressuposto da independência. Conseqüentemente, o N estimado, deve representar uma subestimativa da população dos roedores que transitam junto às coleções de água. Além disto, a comparação das estimativas obtidas com os números de capturas, a cada mês, permitem supor que a população de roedores não excede em muito o número de espécimes capturados. As variações da população nos diversos meses, provavelmente se atribui a dados sazonais de plantio e chuvas, e a épocas de reprodução da espécie.

A tabela V.3 fornece o número máximo estimado de roedores positivos em campo, que é o de 10 animais, relativo a julho de 1980. Dado que, provavelmente, os resultados obtidos tratam-se de subestimativos, este será o valor adotado para o número provável de roedores positivos transitando junto às coleções de água. Levando-se em conta que a eliminação média diária de ovos por grama de fezes da população é da ordem de 17 ovos/grama e que a excreção média diária de fezes secas é de 3.5g, isto conduz a um índice de contaminação potencial diário da população de roedores da ordem de 612 ovos de *Schistosoma mansoni* (CARVALHO) (49). O fato de supor que a totalidade das fezes é eliminada, é justificada por se tratar de um roedor de hábitos semi-aquáticos, que defeca ou na própria água, ou junto a ela. (CARVALHO) (51)

O mesmo índice de contaminação, calculado para a população humana, conduziu a uma estimativa de 3.248 ovos/dia eliminados pelo homem no período anterior ao tratamento. Este valor regrediu para 974 ovos/dia após o tratamento. (CARVALHO) (49)

Isto significa que a contaminação devida à população de roedores não é desprezível em relação à de responsabilidade da população humana, constituindo o roedor um importante reservatório da doença.

Esta conclusão, no entanto, não significa, nem pressupõe, compatibilidade da infecção humana e da infecção dos roedores. Esta é outra questão e, conforme pode ser observado nas tabelas V.5 e V.6, as taxas de infecção na população dos roedores cresceu, em média, de 33% para 48%, o que seria um indicador de independência entre a prevalência da infecção na população humana e nos roedores. Acrescente-se a isto, o fato de terem sido observados roedores jovens, positivos após o tratamento da popula

TABELA V. 5

Número de *Nectomys Squamipes* capturados antes do tratamento e positividade - Porteira Verde - 1978 e 1979

mês/ano	capturas	nº de positivos	% positivos
mar/mai 78	31	14	33
jul 78	7	0	0
ago 78	6	2	33
set 78	2	1	50
nov 78	5	1	20
dez 78	6	3	50
jan 79	2	0	0
mar 79	8	0	0
abr 79	6	3	50
mai 79	3	1	33
TOTAL	76	25	33

Fonte: (CARVALHO (49))

TABELA V.6

Número de *Nectomys Squamipes* capturados após o tratamento e positividade - Porteira Verde - 1980

mês	capturas	nº de positivos	% positivos
jan	10	08	80
fev	14	03	21
mar	10	03	30
abr	08	06	75
mai	07	04	57
jun	10	05	50
jul	06	02	33
ago	09	04	44
set	04	03	75
out	03	01	33
nov	01	00	00
TOTAL	82	39	38

Fonte: CARVALHO (49)

ção humana (CARVALHO) (49).

Estes fatos sugerem, sempre segundo CARVALHO (49), que, além de um hospedeiro compatível de *Schistosoma mansoni*, a espécie *Nectomys Squamipes* possivelmente se comporte como hospedeiro necessário para aquele parasito, naquela área.

Maiores detalhes sobre as populações hospedeiras, antes e a p^os o tratamento, podem ser encontrados em CARVALHO (49).

VI. O CONTROLE EPIDEMIOLÓGICO

A questão do combate à esquistossomose remete ao esclarecimento do significado dos termos controle e erradicação para a esquistossomose, assim como a relação entre tais termos.

O objetivo de um programa de controle é limitar o espalhamento da infecção, reduzindo sua morbidade, ou inibindo e até, eventualmente, interrompendo a transmissão. Erradicação envolve o fim da transmissão e a eliminação do reservatório de infecção no(s) hospedeiro(s) definitivo(s) através de uma campanha de horizonte limitado e conduzido a um grau de perfeição que, ao seu final, não deve existir qualquer sinal de transmissão. Assim, controle e erradicação se opõem, no sentido de que, o primeiro prevê apenas a redução da prevalência da doença a um nível em que esta não constitua mais um problema capital de saúde pública, enquanto o segundo prevê o fim da transmissão e a prevalência anulada. (Farook) (44), (Jordan, Christie e Unrau) (73), (Strickland) (1)

A erradicação da esquistossomose no mundo, ou mesmo no país, parece ser, no momento pelo menos, impossível de ser atingida. A erradicação, mesmo a nível regional, permanece um desafio inatingível. Os esforços devem ser concentrados no objetivo menos pretencioso e mais viável, de um melhor controle da transmissão em focos localizados (Strickland) (1).

Em geral, o combate às infecções helmínticas é baseado em medidas que incluem a quimioterapia, educação sanitária, melhoria da infraestrutura sanitária e higiênica das comunidades envolvidas. Acrescente-se, no caso de infecções de ciclo de transmissão indireto, o combate às populações vetoras. Estas medidas

foram mencionadas no contexto da esquistossomose, no capítulo I.

O planejamento da utilização destas medidas, em uma situação específica, consiste numa questão fundamental para o êxito de qualquer programa de combate. A passagem do emprego de cada medida a nível individual para o nível coletivo, remete à análise cuidadosa das relações custo-benefício envolvidas, as quais, muitas vezes, não estão ainda esclarecidas, nem ao nível epidemiológico. A quimioterapia contra a esquistossomose deve ser usada indiscriminadamente na população de um foco, ou de forma seletiva? Esta forma seletiva, concerne às faixas etárias, ou a cargas de infecção acumuladas, ou a outros fatores? O combate aos moluscos deve ser através de meios biológicos, ou químicos? O investimento em saneamento básico deve ser prioritário na construção de redes de esgoto, ou de redes de abastecimento de água? Qual deve ser o horizonte de um programa de controle e como devem interagir as diversas medidas disponíveis em um planejamento comum? Estas questões se expandem de forma assustadora, ao serem colocadas num contexto específico de uma área endêmica submetida a um programa de controle.

Os modelos analisados nos capítulos anteriores fornecem indicadores a respeito dos pontos mais vulneráveis no ciclo de transmissão da esquistossomose. A seguir será feita uma análise destes resultados, nos diversos modelos, na tentativa de se estabelecer prioridades quanto aos estágios do ciclo de transmissão a serem atacados em um programa de controle. Entretanto, não há menção, em nenhum destes modelos, aos custos relativos à atuação de cada medida de controle sobre estes estágios. A este respeito, alguns resultados parciais foram obtidos, neste trabalho, no que tange à aplicação isolada destas medidas de con-

trole sobre os pontos mais frágeis do ciclo e serão descritos também, a seguir. É fato, no entanto, que o êxito de um programa de controle, depende do uso combinado destas medidas, sendo efêmero o sucesso de qualquer medida aplicada isoladamente, mesmo que de forma intensiva. Nesta perspectiva, foi obtido um modelo em que concorrem medidas de controle distintas e seus indicadores de custo e eficiência. Este modelo é apenas esboçado, uma vez que sua complexidade matemática não permitiu uma análise de seu comportamento.

O primeiro modelo analisado foi o sistema (III.1), na forma simplificada (III.11), o qual, em termos de controle, conduziu às conclusões seguintes, já evidenciadas pelas figuras III.2 e III.3:

- i) a ação isolada sobre o ciclo de transmissão no sentido do homem para o molusco, é ineficaz
- ii) a ação isolada sobre o ciclo de transmissão no sentido do molusco para o homem, é eficaz somente a longo prazo
- iii) é necessário combinar a atuação sobre ambos os sentidos do ciclo de transmissão, por exemplo, associando a quimioterapia na população humana com o combate à população de moluscos ou diminuição do fator de exposição do homem à infecção
- iv) é salientado o efeito marginal da redução do acúmulo médio de vermes por hospedeiro (provavelmente associado à redução do nível de prevalência) sobre o processo de controle (efeito break-point)

O segundo modelo analisado foi o sistema (III.13), o qual estendeu, confirmou e discriminou as conclusões do pri-

meiro modelo. Foram analisados quatro fatores relativos a controle e erradicação:

- i) fator erradicação: pode ser alcançada a erradicação, através da redução, tanto do fator T_1 de contaminação molusco-homem como do fator T_2 de contaminação homem-molusco, mas é mais eficaz reduzir T_1 do que T_2
- ii) fator nível de prevalência da infecção no hospedeiro definitivo: é mais eficaz reduzir T_1 do que T_2
- iii) fator nível de prevalência da infecção no hospedeiro intermediário: é mais eficaz reduzir T_1 do que T_2
- iv) fator saúde pública: este fator é uma medida da redução da chance instantânea por hospedeiro, da ocorrência de um novo par de vermes acasalados. Com relação a este fator, obtém-se também que é mais eficaz reduzir T_1 do que T_2 . No entanto, $T_1 = \frac{v_1 N_2}{r}$ pode ser reduzido pelo aumento da taxa r de morte dos vermes (quimioterapia) como pela redução de v_1 , produto da taxa de eliminação de cercárias por molusco infectado pela probabilidade de uma cercária vir a infectar um hospedeiro definitivo (redução do fator de exposição do homem à água contaminada) e ainda pela redução do tamanho N_2 da população de moluscos (combate à população de moluscos). Conclui-se, neste caso, que é mais eficiente diminuir $v_1 N_2$, isto é, v_1 e/ou N_2 , do que aumentar r e isto é ainda mais eficiente do que diminuir T_2 .

Assim, este modelo permite hierarquizar as medidas de controle na seguinte forma: as medidas mais eficientes são diminuir o fator de exposição do homem à água contaminada e combater a população de moluscos; em segundo grau de eficiência, diminuir a longevidade dos vermes por aplicação quimioterápica e,

por fim, atuar sobre os fatores de contaminação homem-molusco. O fenômeno break-point é reafirmado neste segundo modelo.

A análise do terceiro modelo, que incorpora a hipótese de agregação dos vermes, através de (III.7 a III.9) e (III.13) reafirma as conclusões anteriores, relativas ao controle, mas colocando algumas limitações sobre as mesmas. As relações entre os valores limiares obtidas neste caso, ao introduzir o parâmetro k de agregação dos vermes, ficam para o caso I (colônias de vermes do mesmo sexo)

$$T_1 T_2 = 2 \text{ para } T_2 \ll \frac{1+k}{4k}, \text{ m grande}$$

$$T_1 T_2^{\frac{1}{2}} = 4 \left(\frac{k}{1+k} \right)^{\frac{1}{2}} \text{ para } T_2 \gg \frac{1+k}{4k}, \text{ m pequeno}$$

para o caso II (colônias de vermes de sexos distintos)

$$T_1 T_2 = \frac{2}{K(k)} \text{ para } T_2 \ll \frac{1}{4K^2}, \text{ m grande}$$

$$T_1 T_2^{\frac{1}{2}} = 4 \text{ para } T_2 \gg \frac{1}{4K^2}, \text{ m pequeno}$$

onde $K(k)$ depende apenas do valor de k .

Conclui-se então, que a maior eficiência da redução de T_1 sobre a redução de T_2 é válida, restrita a valores de T_2 bastante grandes e mesmo assim é possível que, levando em conta as funções custo, associadas com mudanças em T_1 e T_2 elas possam conter potências que neutralizem o efeito de $T_2^{\frac{1}{2}}$ para grandes valores de T_2 . Para $k \rightarrow 0$, as conclusões anteriores permanecem válidas no caso I para $T_2 \gg \frac{1}{k}$ e no caso II para $T_2 \gg \frac{1}{k^2}$ ou seja, em situações bastante restritivas.

O modelo do tipo II, analisado no capítulo III, também reafirma as conclusões dos modelos tipo I, embora em instân-

cias mais fracas.

A incorporação de outras características aos modelos do tipo I, indicadas no capítulo IV, tais como período de latência na infecção, mortalidade diferenciada para moluscos suscetíveis e infectados e sociedade não monogâmica de vermes, não modifica as conclusões acima.

Igualmente, os resultados não são alterados nos modelos do capítulo V, onde se incorpora uma outra população de hospedeiros definitivos, além da população humana. Ao contrário, as conclusões são até reforçadas, na medida que se admite um outro reservatório da doença agindo em paralelo ou de forma compatível com o hospedeiro humano.

A seguir são apresentados modelos de otimização que buscam incorporar, na questão do controle, alguma referência aos custos do processo. Como na análise anterior, de todos os modelos da dinâmica da transmissão, a indicação obtida é de que é preferencial atuar sobre o fator de exposição do homem à infecção, combater os moluscos, e ainda, diminuir a longevidade dos vermes por algum tipo de quimioterapia. Os modelos desenvolvidos agora se referem a estas medidas de controle.

Uma vez que nos parece inviável estabelecer um modelo que permita obter indicadores acerca do controle da esquistossomose a um nível mais amplo, e que a erradicação é uma meta inatingível, os modelos aqui propostos pressupõem o objetivo mais modesto de prevenir a instalação das formas graves da doença. Existem várias indicações (Coutinho) (29) de que, à parte de todas as restrições à utilização da quimioterapia para controle da transmissão, ela é extremamente útil na prevenção das formas graves, sobretudo quando aplicada na faixa etária dos 5 aos 20 anos.

Em um acompanhamento longitudinal de 230 indivíduos infectados na localidade de Caatinga do Moura (Bina J.C., Prata, A.) (32) foi possível observar o efeito da terapêutica no que diz respeito à instalação das formas graves, conforme pode se constatar nas tabelas VI.1 e VI.2.

A tabela VI.1 informa o quadro anterior ao tratamento a que foram submetidos 115 indivíduos, acompanhados com exames clínicos após dois, cinco e seis anos, e com contagem dos ovos nas fezes, após dois e cinco anos. Após dois anos, em níveis bastante inferiores aos originais, quase todos os indivíduos voltaram a eliminar ovos, restabelecendo, em geral, o nível original após os cinco anos. No entanto, com relação ao desenvolvimento de formas graves, a tabela VI.2 mostra que não só o tratamento pode provocar a reversão de uma forma grave (ocorreu em 4 casos) como parece prevenir a instalação das formas graves.

Os autores daquele trabalho ressaltam que é possível, então, admitir que o tratamento previne, pelo menos durante o horizonte estudado (6 anos), o aparecimento de formas graves em pacientes jovens. Isto caracteriza uma espécie de "imunidade" contra estas formas graves, na medida em que o indivíduo tratado vai readquirindo, lentamente, novas cargas de infecção, o que garante que, dentro de um determinado horizonte, ele não irá acumular as altas cargas parasitárias, em geral associadas às formas graves da doença.

Assim, os modelos desenvolvidos a seguir, pressupõem que a população humana infectada admite um estado de "imunes" às formas graves e o programa de controle formulado busca utilizar, de forma ótima, a terapêutica no sentido de prevenir formas graves da doença na população (sem um caráter seleti

Formas Clínicas da Esquistossomose no Grupo Tratado e não tratado, anterior à terapêutica específica
 Caatinga do Moura, 1969

GRUPOS	FORMAS CLÍNICAS		TOTAL
	HEPATOINTESTINAL	HEPATOESPLÊNICA	
Caso	101	14	115
Controle	104	11	115
TOTAL	205	25	230

Fonte: BINA, J.C.; PRATA, A. (32)

Tabela VI.1

Formas Clínicas da Esquistossomose no Grupo tratado e não tratado, posterior à terapêutica específica
Caatinga do Moura, 1971-1975

GRUPOS	FORMAS CLÍNICAS		TOTAL
	HEPATOINTESTINAL	HEPATOESPLÊNICA	
Caso	105	10	115
Controle	82	33	115
TOTAL	187	43	230

Fonte: BINA, J.C.; PRATA, A. (32)

Tabela VI.2

vo da aplicação da medida).

A questão da administração da terapêutica a ser adotada, pode ser colocada a nível quantitativo, da seguinte forma. Supõe-se que no início do processo, não há pessoas em tratamento na área e deseja-se, após um tempo T , atingir uma fração z' da população humana com o tratamento quimioterápico. É necessário então, determinar a função $q(t)$ de controle quimioterápico que indica a proporção da população a receber tratamento por unidade de tempo.

O custo associado à terapêutica, pode ser medido pela função

$$J(q) = \int_0^T q(t) dt \quad (\text{VI.1})$$

através do intervalo $[0, t]$ seguindo a política $q(t)$.

A dinâmica da população sujeita a este tratamento é representada pela equação diferencial

$$\frac{dz}{dt} = -\beta z + q \quad (\alpha - z) \quad (\text{VI.2})$$

onde:

z é a fração da população protegida pela terapêutica contra a evolução a formas graves da doença;

β é a taxa com que o efeito da terapêutica desaparece, deixando o indivíduo sujeito à evolução até uma forma grave da doença e

α é a proporção da população na área à qual pode ser administrada a terapêutica.

As condições iniciais são $z(0)=0$ e deseja-se $z(T) \geq z'$.

Configura-se assim, o seguinte problema de otimização: deseja-se determinar a função $q(t)$ de controle terapêutico, assim como o intervalo de tempo $[0, T]$ de atuação de $q(t)$ o que corresponde a

$$\min_{q \in U} J(q) = \int_0^T q(t) dt$$

sujeito a

$$\frac{dz}{dt} = -\beta z + q(\alpha - z) \quad (\text{VI.3})$$

$$\text{com } z(0) = 0 \text{ e } z(T) \geq z'$$

e onde U é o conjunto dos controles admissíveis, isto é, das funções $q(t)$ reais contínuas por partes e tais que $q(t) \in [0, \bar{q}]$ para qualquer $t \in [0, T]$ e ainda continua nos extremos.

Este é um típico problema da teoria de controle ótimo num contexto unidimensional, o qual pode ser abordado através do princípio do máximo de Pontryagin (Pontryagin) (42), (Santy, Bram) (43) conforme segue.

Assim, busca-se a função controle ótimo $q^*(t)$ ou uma condição necessária para a otimalidade através do problema seguinte. Considere o operador hamiltoniano definido, neste caso, por

$$H(z, q, \lambda) = -\lambda\beta z + \lambda q(\alpha - z) + \lambda_0 q \quad (\text{VI.4})$$

onde o multiplicador λ deve satisfazer à condição

$$\frac{d\lambda}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial z} = \lambda(q + \beta) \quad (\text{VI.5})$$

e λ_0 é uma constante não negativa.

A função ótima $q^*(t)$ fica determinada por

$$\max_{q \in [0, \bar{q}]} H(z(t), q, \lambda(t)) = H(z(t), q^*(t), \lambda(t)) = 0 \quad (\text{VI.6})$$

para cada $t \geq 0$.

Assim $q^*(t)$ deve satisfazer a

$$q(t) = \begin{cases} 0 & \text{quando } \lambda_0 < \lambda(z-\alpha) \\ \bar{q} & \text{quando } \lambda_0 > \lambda(z-\alpha) \end{cases} \quad (\text{VI.7})$$

Um controle que toma estes valores extremos é dito um controle "bang-bang", enquanto a expressão $\lambda_0 - \lambda(z-\alpha)$ é dita a "função gatilho" para o controle. Quando esta função se anula, isto é,

$$\text{quando } \lambda_0 = \lambda(z-\alpha) \text{ então } q(t) \in [0, \bar{q}]$$

e o hamiltoniano fica independente de q de forma que o princípio do máximo não especifica, neste caso, o valor do controle ótimo.

Retomando a relação (VI.5), obtém-se

$$\lambda(t) = K \exp(\beta t + \int_0^t q(\theta) d\theta) \quad (\text{VI.8})$$

onde K é uma constante que determina o sinal de $\lambda(t)$. Então $K > 0$ pois caso contrário $\lambda(z-\alpha)$ será positivo para cada $t \geq 0$ (produto de dois valores negativos) e conseqüentemente maior que λ_0 e que corresponderia a $q^*(t) = 0$ e neste caso (VI.2) com a condição inicial $z(0) = 0$ levariam a $z(t) = 0$ para cada $t > 0$.

Com $K > 0$, então $\lambda(t) > 0$ e mais ainda usando (VI.2) e (VI.5) obtém-se

$$\frac{d\lambda(z-\alpha)}{dt} = -\alpha\beta\lambda < 0 \quad \text{para cada } t \geq 0$$

isto é, $\lambda(z-\alpha)$ é monótona decrescente e, portanto, existe um valor crítico t_c tal que neste ponto $\lambda_0 = \lambda(z-\alpha)$ e a partir do qual $\lambda(z-\alpha) < \lambda_0$. Assim, existe t_c tal que para $t \geq t_c$ então $q^*(t) = \bar{q}$ enquanto para $t < t_c$, $q^*(t) = 0$. Como para $t < t_c$, não há custos, isto é, $J(q) = 0$ então pode-se tomar $t_c = 0$ e portanto obtém-se

$$q^*(t) = \begin{cases} \bar{q} & \text{se } 0 \leq t \leq T \\ 0 & \text{se } t > T \end{cases} \quad (\text{VI.9})$$

onde T é o menor valor de t , tal que $z(t) \geq z'$.

Levando a relação (VI.9) na equação (VI.2) com condição inicial $z(0) = 0$ obtêm-se como solução

$$z(t) = \begin{cases} \frac{\alpha \bar{q}}{\beta + \bar{q}} (1 - e^{-(\beta + \bar{q})t}) & \text{se } t \leq T \\ z' e^{-\beta(t-T)} & \text{se } t > T \end{cases} \quad (\text{VI.10})$$

onde T é definido acima e pode ser dado em função do nível desejado z' por

$$T = - \frac{1}{\beta + \bar{q}} \ln \left(1 - \frac{(\beta + \bar{q})z'}{\alpha \bar{q}} \right) \quad (\text{VI.11})$$

O comportamento de $z(t)$, durante e após a campanha de quimioterapia, está representado na figura VI.1, no caso da interrupção do controle imediatamente após a obtenção do nível z' desejado.

Caso após atingir o nível z' de pessoas atingidas pela terapêutica, se deseje a manutenção deste nível, é possível redefinir $q^*(t)$ e (VI.9) e (VI.10) assumem a forma

$$q^*(t) = \begin{cases} \bar{q} & \text{se } 0 \leq t \leq T \\ \frac{\beta z'}{\alpha - z'} & \text{se } t > T \end{cases} \quad (\text{VI.12})$$

e

$$z(t) = \begin{cases} \frac{\alpha \bar{q}}{\beta + \bar{q}} (1 - e^{-(\beta + \bar{q})t}) & \text{se } t \leq T \\ z' & \text{se } t > T \end{cases} \quad (\text{VI.13})$$

e o processo está representado na figura VI.2 pela linha con-

Fração da população protegida contra a evolução a formas graves pela aplicação de quimioterapia no horizonte $[0, T]$

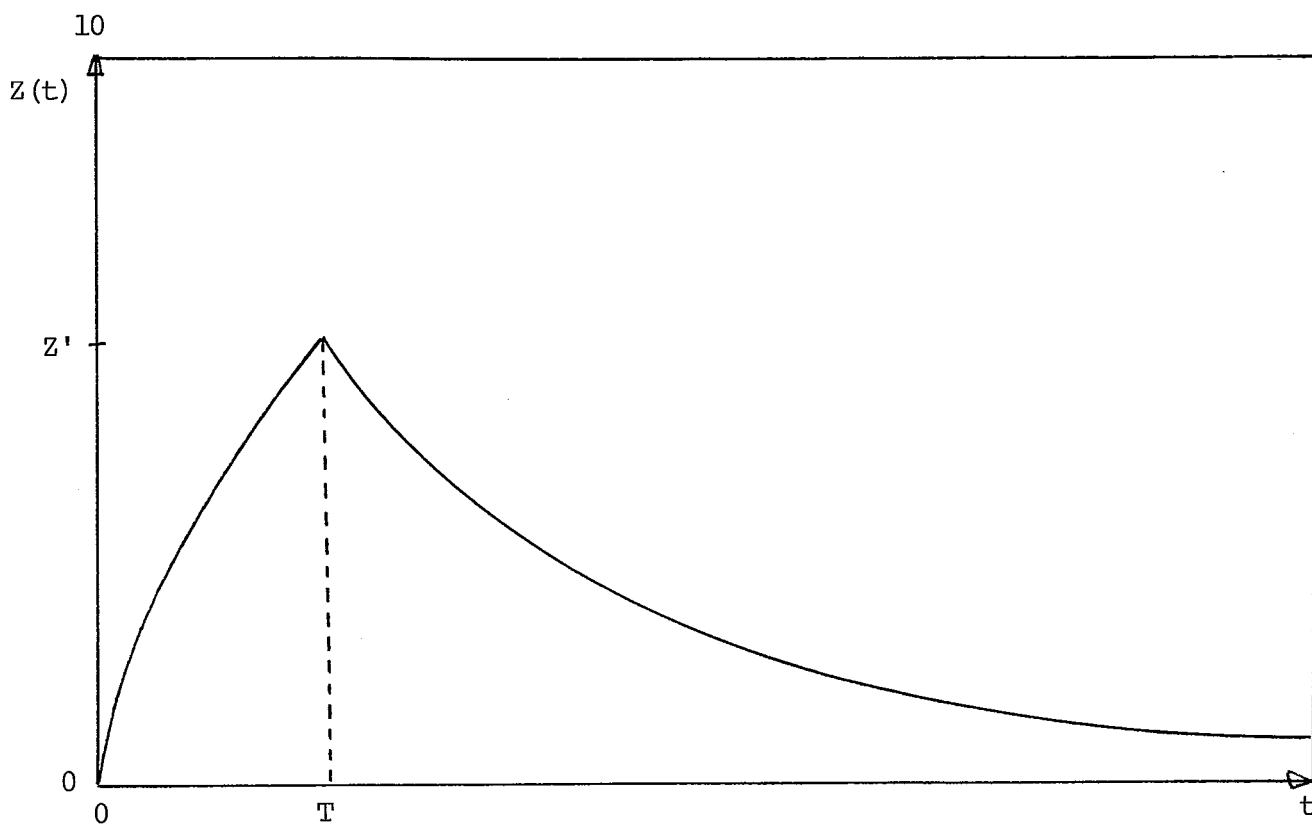


Figura VI.1

Fração da população protegida contra evolução a formas graves de doenças

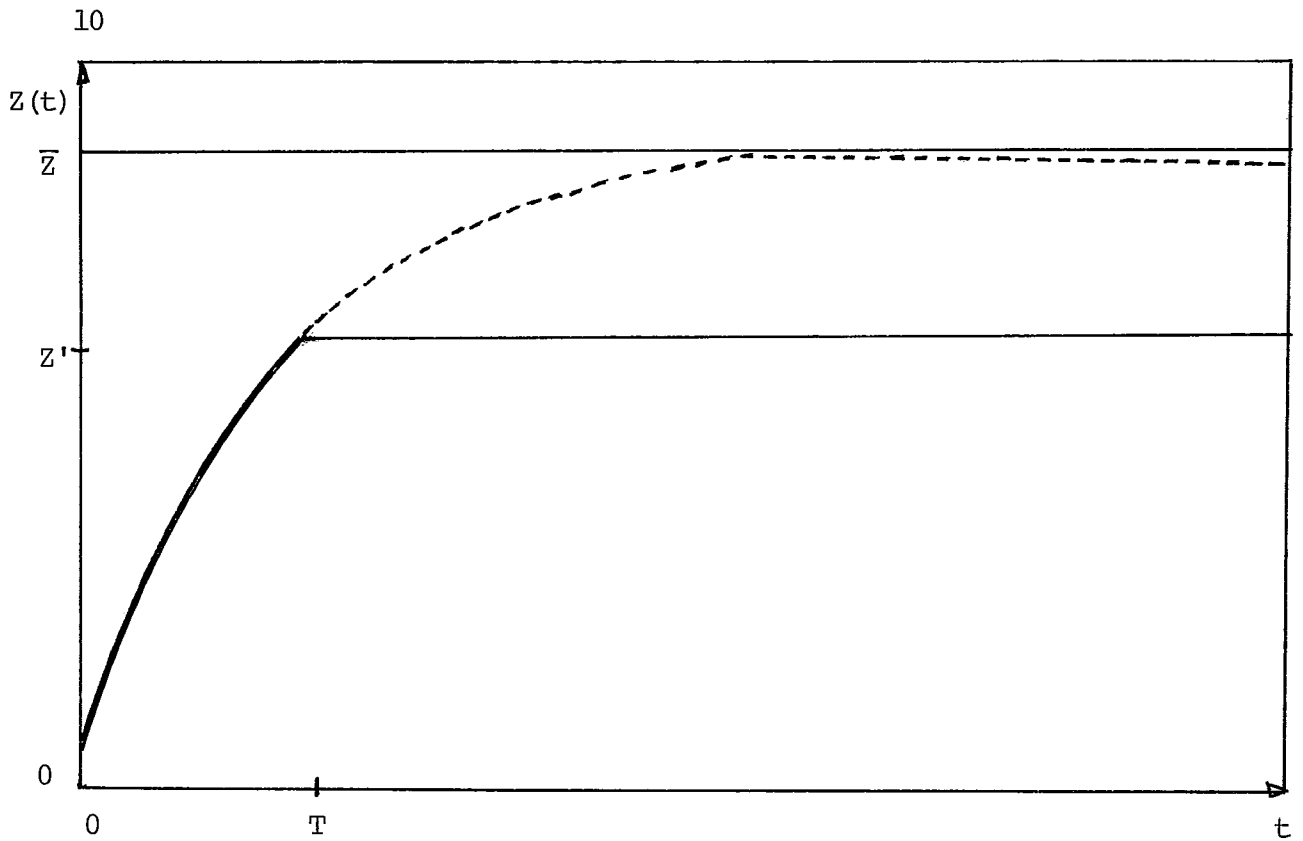


Figura VI.2

linha contínua: após atingir o nível z' a quimioterapia é reduzida

linha pontilhada: aplicação constante da quimioterapia

tínua. O efeito de uma campanha contínua de quimioterapia, está representado pela linha tracejada, que tende, assintoticamente para um valor

$$\frac{\alpha \bar{q}}{\beta + \bar{q}} = \bar{z}$$

que representa o nível máximo da fração da população que pode ser atingida pelo tratamento independentemente do horizonte de duração da campanha, através desta medida isolada.

A segunda medida de controle busca atingir uma política de administração da questão da redução do contacto do homem com a infecção, que será representada pela função $c(t)$ de controle deste contacto. Não se discrimina, no entanto, quais a(s) medida(s) que compõem a política $c(t)$ dentre aquelas que favorecem à redução deste contacto.

Assim $c(t)$ poderia representar a quantidade de moluscidas aplicadas por unidade de tempo, ou a intensidade de algum controle biológico por espécie predadora do molusco e, embora, em princípio, pudesse incorporar também medidas que restringissem o contacto do homem com a água contaminada, esta possibilidade não será considerada.

O problema coloca-se quantitativamente da seguinte forma: supõe-se que no início do processo, a taxa de contacto esteja ao nível y_0 e deseja-se, após um tempo T , a redução desta taxa ao nível y' com a política de controle. É necessário, então, determinar a função $c(t)$ de controle do programa.

O custo associado ao programa, pode ser medido pela função

$$J(c) = \int_0^T c(t) dt \quad (\text{VI.14})$$

através do intervalo $[0, T]$ de aplicação do programa $c(t)$.

A dinâmica da população de moluscos sujeita ao programa de combate, é representada pela equação diferencial

$$\frac{dy}{dt} = \delta y(1-y) - \gamma cy \quad (\text{VI.15})$$

onde

y é a variável que mede a fração de moluscos infectados na área
 δ é uma taxa de crescimento desta fração de moluscos infectados
 γ é a taxa de eficiência do programa utilizado para combater a população de moluscos

Configura-se assim, o seguinte problema de otimização: deseja-se determinar a função $c(t)$ de controle por combate à população de moluscos, assim como o intervalo de tempo $[0, T]$ de atuação de $c(t)$ o que corresponde a

$$\min_{c \in U} J(c) = \int_0^T c(t) dt$$

sujeito a

$$\frac{dy}{dt} = \delta y(1-y) - \gamma cy \quad (\text{VI.16})$$

com

$$y(0) = y_0 \quad \text{e} \quad y(T) \leq y'$$

e onde U é o conjunto dos controles admissíveis, isto é, das funções $c(t)$ reais contínuas por partes e tais que $c(t) \in [0, \bar{c}]$ para qualquer $t \in [0, T]$ e ainda contínua nos extremos.

Este é um problema semelhante ao problema (VI.3), onde busca-se a função controle ótimo $c^*(t)$ do seguinte problema. Considere o operador hamiltoniano definido, neste caso, por

$$H(y, c, \lambda) = \lambda \delta y(1-y) - \lambda \gamma cy + \lambda_0 c \quad (\text{VI.17})$$

onde o multiplicador λ deve satisfazer a condição

$$\frac{d\lambda}{dt} = - \frac{\partial H}{\partial y} = \lambda (z\delta y + \gamma c - \delta) \quad (\text{VI.18})$$

e λ_0 é uma constante não negativa.

A função ótima $c^*(t)$ fica determinada por

$$\max_{c \in [0, \bar{c}]} H(y(t), c, \lambda(t)) = H(y(t), c^*(t), \lambda(t)) = 0 \quad (\text{VI.19})$$

$$c \in [0, \bar{c}]$$

para cada $t \geq 0$.

Assim, $c^*(t)$ deve satisfazer a

$$c(t) = \begin{cases} 0 & \text{quando } \lambda_0 < \lambda \gamma y \\ \bar{c} & \text{quando } \lambda_0 \geq \lambda \gamma y \end{cases} \quad (\text{VI.20})$$

e, portanto, neste caso, a "função gatilho" é

$$\lambda_0 - \lambda \gamma y \quad \text{e quando } \lambda_0 = \lambda \gamma y \quad \text{então } c(t) \in [0, \bar{c}]$$

Retomando a relação (VI.18), obtém-se

$$\lambda(t) = K \exp \left(\int_0^t (z\delta y(\theta) + \gamma c(\theta) - \delta) d\theta \right) \quad (\text{VI.21})$$

onde K é uma constante que determina o sinal de $\lambda(t)$.

Então, $K < 0$ pois, caso contrário $\lambda \gamma y$ será positivo para cada $t \geq 0$ e conseqüentemente maior que λ_0 o que corresponderá a $c^*(t) = 0$ e sem atuação da função controle não é possível reduzir $y(t)$.

Com $K < 0$ então $\lambda(t) < 0$ e a primeira parcela de (VI.17) $\lambda \delta y(1-y) < 0$. Como por (VI.19) tem-se $\max_{c \in (0, \bar{c})} H = 0$ então necessariamente a segunda parcela satisfaz a $-\lambda \gamma c y + \lambda_0 c > 0$ no ponto de máximo ou equivalentemente $(\lambda_0 - \lambda \gamma y) c > 0$ no ponto ótimo e portanto $\lambda_0 - \lambda \gamma y > 0$ ou ainda $\lambda_0 > \lambda \gamma y$.

Mas então por (VI.20) tem-se

$$c^*(t) = \begin{cases} \bar{c} & \text{se } 0 \leq t \leq T \\ 0 & \text{se } t > T \end{cases} \quad (\text{VI.22})$$

onde T é o menor valor de t , tal que $y(t) \leq y'$

Levando a relação (VI.22) na equação (VI.15) com a condição inicial $y(0) = y_0$ obtém-se como solução

$$y(t) = \begin{cases} \frac{(\delta - \gamma \bar{c}) y_0}{(1 - e^{-(\delta - \gamma \bar{c})t}) y_0 \delta + (\delta - \gamma \bar{c}) e^{-(\delta - \gamma \bar{c})t}} & \text{se } \delta - \gamma \bar{c} \neq 0 \\ \frac{y_0}{1 + y_0 \delta t} & \text{se } \delta - \gamma \bar{c} = 0 \end{cases} \quad (\text{VI.23})$$

para $0 \leq t \leq T$ onde T é definido acima.

O comportamento de $y(t)$, durante e após a campanha de combate aos moluscos, está representado na figura (VI.3), no caso de interrupção do controle, imediatamente após a redução ao nível y' desejado.

Caso após atingir o nível y' se deseje manter o nível de moluscos infectados nesta proporção, é possível redefinir $c^*(t)$ como

$$c^*(t) = \begin{cases} \bar{c} & \text{se } 0 \leq t \leq T \\ \frac{\delta}{\gamma} (1 - y') & \text{se } t > T \end{cases}$$

e o comportamento do processo corresponderá à linha contínua da figura VI.4. Nesta mesma figura, a linha pontilhada corresponde à situação de não interrupção do controle, mesmo após atingir o nível y' . Esta linha tende assintoticamente para um valor

$$\bar{y} = 1 - \frac{\gamma \bar{c}}{\delta}$$

que representa o nível mínimo, ao qual é possível reduzir a fração de moluscos infectados, independentemente do horizonte da campanha através desta medida isolada.

Fração de moluscos infectados após combate a população de moluscos no horizonte $[0, T]$

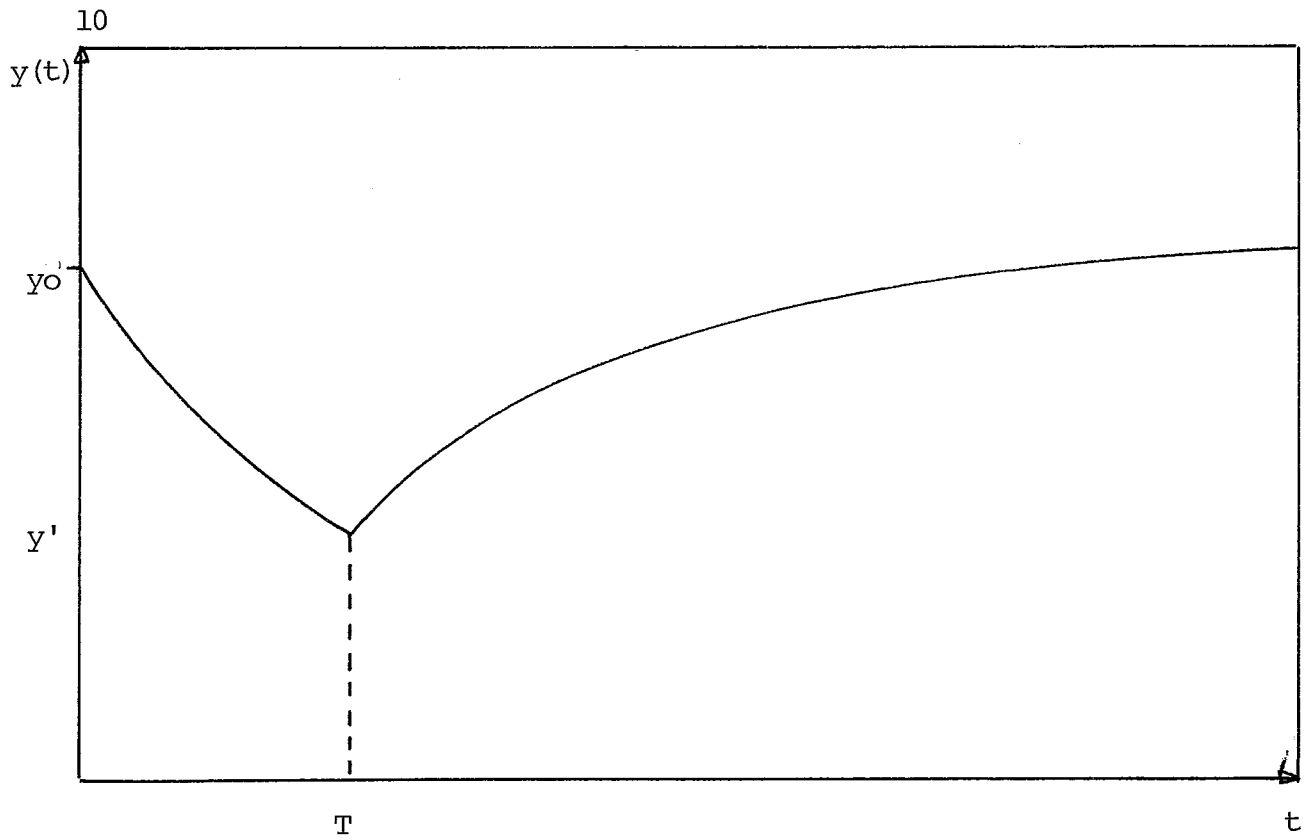


Figura VI.3

Fração de moluscos infectados na presença de programa
de combate à população de moluscos

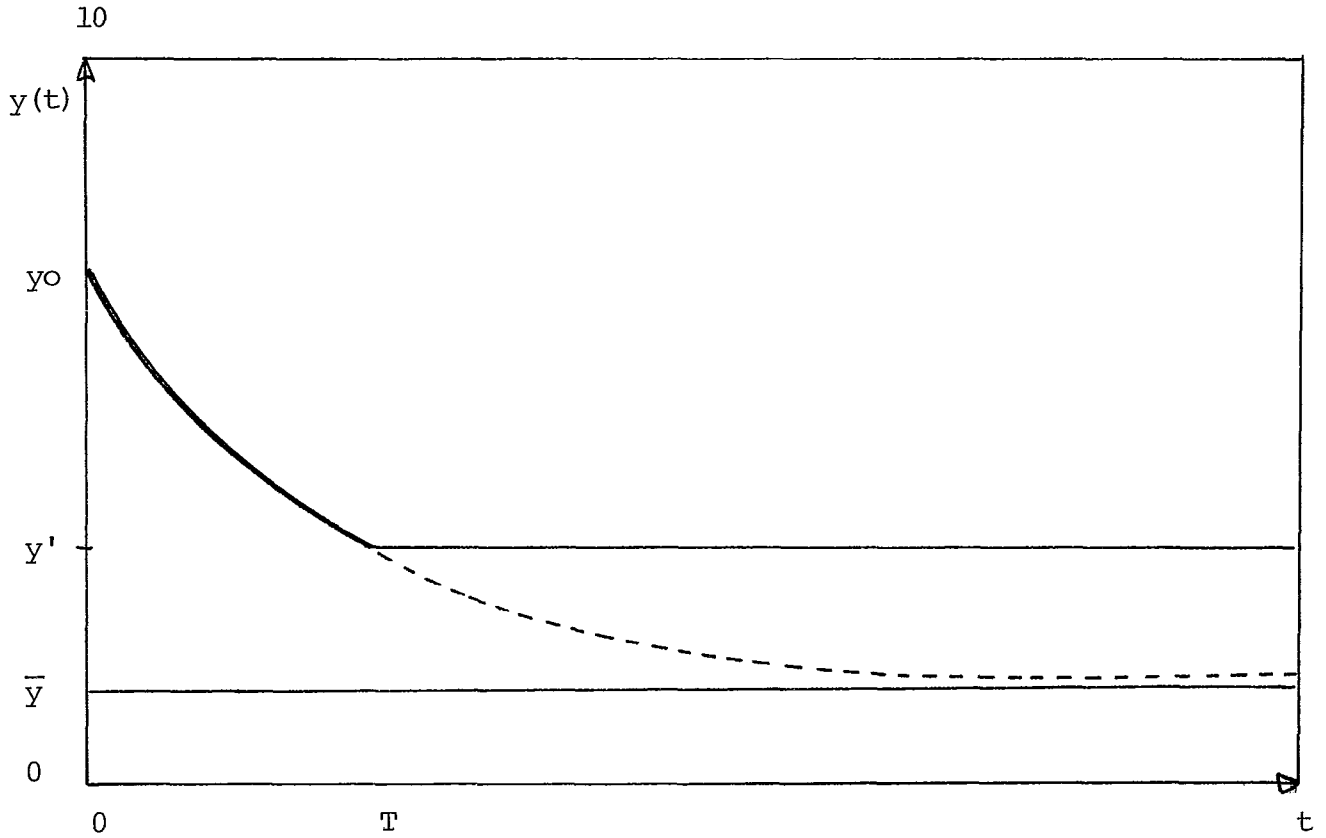


Figura VI.4

linha contínua: após atingir o nível y' o combate é reduzido
linha tracejada: combate constante à população de moluscos

Os modelos anteriores indicam que o uso isolado de cada uma das medidas de controle consideradas $q(t)$ ou $c(t)$ deve ser feito sempre ao nível máximo possível. O tempo de atuação de cada medida é função do nível de atuação da mesma e das cotas presentes nas condições iniciais de cada modelo.

Em (VI.11) e (VI.22) estão definidos os tempos necessários de atuação de cada medida até atingir as cotas prescritas. Seja \bar{T} o máximo destes tempos de forma a garantir que o uso isolado de cada medida tenha levado ao objetivo proposto no programa de controle. A partir do instante \bar{T} , o objetivo do programa deve ser manter o nível de transmissão controlado de forma a garantir que as cotas atingidas não serão relaxadas. Tal objetivo pode ser perseguido por um programa que associe as duas medidas de controle.

O uso combinado das duas medidas de controle, garante uma eficiência ampliada do combate à doença. Por um lado, a redução do contacto do homem com a água contaminada, ou do nível de contaminação da água, garantem, diretamente, uma diminuição do nível de transmissão da esquistossomose. Por outro lado, a terapêutica quimioterápica, além de prevenir a evolução de formas simples da doença até formas graves, reduz também a quantidade total de vermes albergados pela população, contribuindo igualmente para a diminuição do nível de transmissão.

A combinação das medidas remete à questão de como deve ser feito o balanceamento entre os usos de cada uma delas, o que gera um novo modelo de otimização, não mais unidimensional. A condição imposta sobre o processo é a manutenção do nível de transmissão abaixo de um dado valor, mantendo as quantidades de infecção, em cada hospedeiro, limitadas a um nível dado.

Este nível poderia ser o próprio break-point do sistema, de forma a garantir a erradicação natural do processo, não fossem as dificuldades para a avaliação deste break-point. Esta avaliação quantitativa depende da estimativa confiável dos parâmetros do modelo, tarefa muito difícil, ou mesmo inviável. É assim que a indicação mais detalhada do nível de atuação de cada medida de controle fica prejudicada pelo caráter eminentemente qualitativo dos modelos de transmissão e, conseqüentemente, do conceito de break-point.

O custo C do programa, associado das duas medidas adotadas $q(t)$ e $c(t)$ com este objetivo de manter o nível de transmissão da doença controlado, é dado por

$$C = \int_{\bar{T}}^{\infty} (Aq(t) + Bc(t)) dt \quad (\text{VI.24})$$

onde A e B são constantes que incorporam na função custo, os custos relativos de cada unidade de cada medida de controle.

Como o programa ótimo de cada medida isolada indicou o uso de $q(t)$ e $c(t)$ em níveis fixos (VI.24) pode ser colocada na forma do custo c instantâneo da seguinte maneira

$$c = A\bar{q} + B\bar{c} \quad (\text{VI.25})$$

onde os níveis \bar{q} e \bar{c} de intensidade de cada medida devem ser determinados de forma a minimizar este custo. Ao mesmo tempo, as condições que representem a dinâmica da transmissão da doença sob a ação destas medidas de controle, ficam

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= K_1 y - (r + \bar{q}) m \\ \frac{dy}{dt} &= K_2 (1 - y) E(C(t)) - (s + \bar{c}) y \end{aligned} \quad (\text{VI.26})$$

e deseja-se manter o nível de transmissão abaixo de uma cota dada, possivelmente os níveis do fenômeno break-point.

Desta forma, o problema da otimização fica na forma simplificada

$$\min c = A\bar{q} + B\bar{c}$$

sujeito a

$$\frac{dm}{dt} = K_1 y - (r + \bar{q})m \tag{VI.27}$$

$$\frac{dy}{dt} = K_2 (1 - y)E(C(t)) - (s + \bar{c})y$$

$$m \leq m' \quad e \quad y \leq y'$$

isto é, a função objetivo é linear nas duas variáveis \bar{q} e \bar{c} , as quais, por sua vez, são parâmetros de um sistema dinâmico de duas dimensões a respeito de duas funções $m(t)$ e $y(t)$ para os quais são dados cotas superiores.

O problema (VI.27), além de pressupor o difícil conhecimento das cotas m' e y' adequadas, esbarra em uma enorme complexidade matemática, só tendo sido possível obter soluções em casos particulares e sem qualquer referência prática.

A extensão desta análise ao modelo (V.1) que incorpora uma população adicional de hospedeiros definitivos, não parece apresentar qualquer aumento na complexidade do problema. Isto se deve ao fato de que a estrutura do modelo de otimização não irá se alterar e apenas as restrições constituídas pelo sistema dinâmico irão incorporar os parâmetros de infecção adicional em cada população. A estimativa dos valores adequados m' e y' pode, no entanto, se tornar mais difícil ainda.

Finalmente, é possível ainda indicar que outra abordagem possível seria, ao invés de buscar um programa de manu-

tenção a longo prazo, dos níveis de transmissão, avaliar o intervalo de tempo adequado para renovar os programas isolados. Assim, as medidas de controle seriam adotadas conforme prescritas nos modelos (VI.3) e (VI.16) durante um horizonte T determinado para cada um deles e renovadas periodicamente, ou sempre que os níveis críticos estabelecidos fossem ultrapassados.

VII. DESDOBRAMENTOS E CONCLUSÕES

O desenvolvimento dos modelos matemáticos para a dinâmica da transmissão da esquistossomose tem perseguido a meta de um crescente realismo nos modelos, de forma a permitir que eles possam vir a auxiliar no planejamento dos programas de controle da infecção. Cada novo modelo propõe a incorporação de algum fator adicional, para proceder a análise de seus reflexos na dinâmica da transmissão da doença. Da mesma forma, os modelos que propõem alternativas quanto à própria abordagem da questão, buscam, através desta reformulação, inserir nos modelos outros aspectos supostos relevantes.

Este processo crescente de incorporação de novos fatores nos modelos encontra, evidentemente, um limite na própria capacidade de tratamento analítico do modelo.

Neste trabalho foram considerados vários modelos resultantes da inserção, em modelos básicos encontrados na literatura, de novos fatores relacionados à dinâmica da transmissão da esquistossomose. Foi enfatizada a questão da influência, em uma área endêmica, de um reservatório adicional da infecção constituído por uma espécie de roedores.

Os modelos básicos analisados apresentaram duas características fundamentais:

- a) a existência de uma condição limiar do processo dada em função dos parâmetros de contaminação homem/molusco e molusco/homem.
- b) a existência, se os parâmetros de contaminação excedem determinados níveis, de um nível crítico de instabilidade do sistema (o break-point), o qual regula a bifurcação do processo

para um dos seus dois estados estáveis, endemidade ou erradicação.

Cada uma destas características resulta em um tipo de estratégia de controle da infecção.

A condição limiar do processo prevê a erradicação caso os parâmetros de contaminação sejam reduzidos a determinados níveis. Assim, neste caso, a estratégia de controle é a redução dos fatores biológico-ambientais que compõem os parâmetros de contaminação.

A estratégia de controle baseada na existência do break-point, constitui uma alternativa a ser utilizada se os parâmetros de contaminação estão acima dos níveis exigidos pela condição limiar do processo. Ela consiste em reduzir os níveis de infecção das populações hospedeiras abaixo dos níveis ditados pelo break-point e, conseqüentemente, para o espaço de fase de atração do nível estável de erradicação.

Se nenhuma das duas estratégias obtém êxito, isto é, se ao mesmo tempo os parâmetros de contaminação ultrapassam os níveis prescritos pela condição limiar e os níveis de infecção nas populações hospedeiras ultrapassam os níveis prescritos pela condição do break-point, o sistema se situa no espaço de fase de atração do nível estável de endemidade. Assim, neste caso, a infecção progride até atingir o equilíbrio endêmico.

Ao comparar as duas estratégias acima, o controle baseado na condição limiar do processo, parece apresentar, pelo menos, uma vantagem. A estratégia baseada na condição limiar apresenta uma característica de estabilidade, uma vez que se, os parâmetros biológico-ambientais são mantidos nos níveis prescri-

tos, o processo de infecção não tem condições de se estabelecer em qualquer nível de endemicidade, mesmo que se introduza, por qualquer forma, a infecção na área. Por outro lado, a segunda estratégia, baseada no break-point, pode ser desestabilizada por uma quantidade de infecção importada a um nível superior ao break-point e conseqüentemente no espaço de fase de atração do nível de endemicidade do processo.

Priorizada a estratégia baseada na condição limiar, surge a questão de como atuar dentro de tal estratégia, privilegiando o parâmetro de contaminação homem/molusco ou o parâmetro molusco/homem. A análise destes modelos básicos conduziu a uma hierarquização das medidas de controle conforme o grau de eficiência de redução do parâmetro e conseqüentemente para satisfazer a condição limiar. Assim, destacam-se, na ordem, as seguintes medidas:

- a) diminuição do fator de exposição da população humana à contaminação, pela redução do fator de exposição à água contaminada e/ou pelo combate à população de moluscos
- b) redução da longevidade do verme por aplicação de terapêutica quimioterápica
- c) redução do parâmetro de contaminação homem/molusco

É importante ressaltar que, ao estabelecer esta hierarquia entre as medidas, o critério usado foi apenas o da eficiência independentemente dos custos, podendo não se confirmar tal ordenação ao se incorporar, na análise, os custos relativos a cada medida de controle.

A inserção isolada nos modelos básicos, de outras características tais como período de latência na infecção, na população de hospedeiros intermediários, mortalidade diferenciada

para moluscos suscetíveis e infectados, outras possíveis organizações da sociedade dos vermes, distintas da monogâmica e outras distribuições espaciais para a população do parasito foram consideradas. A análise de estabilidade de cada modelo resultante não conduziu a qualquer alteração, a nível qualitativo, das conclusões obtidas nos modelos básicos.

Entretanto, como cada uma destas inserções foi analisada isoladamente, nada pode ser afirmado com relação ao comportamento do modelo resultante da incorporação simultânea de várias destas características. Este tipo de modelo, de maior complexidade, permanece como uma questão a ser abordada no futuro.

O exame dos modelos que incorporam uma população adicional de hospedeiros definitivos, apesar de não contrariar as conclusões dos modelos básicos, apresentou novos elementos na análise dos pontos críticos. Esta diferença no comportamento da estabilidade dos modelos indica alguns aspectos novos com relação à questão do controle.

O fato novo, observado nestes modelos com mais de uma população de hospedeiros definitivos, é a existência de uma "condição limiar superior". Assim, se os parâmetros de contaminação molusco/homem ou homem/molusco estiverem acima de determinados níveis, inevitavelmente, o processo de infecção atingirá a endemicidade em níveis significativos.

Outra distinção destes modelos com relação aos modelos básicos é que mesmo quando os parâmetros de contaminação ficam abaixo dos níveis prescritos pela condição limiar "inferior" não há, como naquele caso, garantia de erradicação do processo. Nestas circunstâncias o processo de infecção, na presença de uma população adicional de hospedeiros definitivos, tende para um

nível de endemicidade bastante baixo, tanto mais baixo quanto menores os parâmetros de contaminação, mas nunca para a erradicação.

A primeira destas diferenças no comportamento dos modelos com mais de uma população de hospedeiros definitivos vem enfraquecer o conceito do break-point do ponto de vista do controle da infecção. A existência de uma condição limiar superior em adição à condição limiar inferior, única existente nos modelos básicos, faz com que nestes novos modelos, o fenômeno do break-point fique restrito a uma faixa limitada, inferiormente e superiormente, de valores para os parâmetros de contaminação. Assim, enquanto nos modelos básicos, a partir de determinados níveis daqueles parâmetros, sempre se observava o fenômeno da bifurcação, regulado pelo break-point, nestes novos modelos só há bifurcação se tais parâmetros estiverem acima do prescrito pela condição limiar inferior e abaixo do prescrito pela condição limiar superior. Este fato enfraquece o conceito de break-point, na medida em que, caso os parâmetros de contaminação estejam além daquela faixa limitada, onde há bifurcação, a única estratégia possível de adotar entre os dois tipos citados é a baseada na condição limiar através da redução dos parâmetros de contaminação.

É importante ressaltar que a relevância do conceito do break-point também pôde ser questionada quando se considerou a hipótese de um comportamento agregado para a população de parasitos. No caso dos parasitos tenderem a se agregar em colônias com a presença dos dois sexos, foi visto que os níveis do break-point são tão baixos, que o conceito fica muito fragilizado, do ponto de vista prático.

Cabe lembrar que, nos modelos onde foi incorporada outra população hospedeira, supos-se a compatibilidade integral, das cepas do parasito oriundas de qualquer uma das populações. Este é um fato polêmico e esta imposição foi baseada em algumas indicações de compatibilidade, pelo menos parcial, das cepas do parasito oriundas da população humana e da população de roedores, observada na área da Porteira Verde, em Sumidouro, Rio de Janeiro, além de outros registros da literatura neste sentido.

A análise populacional dos roedores na área da Porteira Verde, permitiu uma avaliação aproximada do potencial de contaminação dos roedores em relação ao da população, antes e após o tratamento a que foi submetida a população humana na área, mostrando a relevância da análise desta questão naquela região. Acrescente-se que há também indicadores de que ambas as populações se comportam como hospedeiros necessários de *Schistosoma mansoni* naquela área.

As considerações anteriores resumem as justificativas para privilegiar a estratégia de controle da infecção baseada nas condições limiares do processo, seja qual for o modelo adotado. Dentro desta perspectiva foram destacadas como prioritárias as medidas visando redução do fator de exposição da população humana à contaminação, seja pela redução do fator de exposição à água contaminada, seja pelo combate à população de moluscos e as medidas visando redução da longevidade do verme. A questão passou a ser como discriminar, nesta estratégia, a atuação de cada medida de controle destacada.

A quimioterapia, visando a redução da longevidade dos vermes, foi considerada na perspectiva de prevenir a evolu-

ção de formas simples da doença a formas graves. Desta forma o objetivo da quimioterapia é desempenhar o papel de um mecanismo de "imunidade temporária" ao surgimento de uma forma grave da doença a ser estendido a uma determinada fração da população humana. Apesar de, evidentemente, apresentar como efeito colateral a redução das cargas de infecção na população humana, não foi esta a perspectiva da aplicação desta terapêutica.

A redução da taxa de contacto da população humana com a infecção foi considerada sem especificar através de que mecanismo seria buscada, se pelo combate à população de moluscos, ou pela redução da exposição à água contaminada.

Tanto para a aplicação da quimioterapia quanto para tentativa de redução do contacto com a infecção, os modelos de otimização analisados, conduziram à conclusão de que, aplicadas isoladamente estas medidas, deveriam ser repetidas periodicamente em níveis fixos com a maior intensidade possível, cessando apenas quando fosse atingida a redução prescrita para a variável de controle. A relação entre o período de atuação de cada medida isolada, o seu nível de atuação e a redução pretendida para a variável de controle foi obtida para cada caso.

Um modelo para avaliar como deveriam ser balanceadas estas medidas de controle, em relação aos seus custos e eficiência, de forma a manter o contexto ecológico dentro das condições limiares e a custo mínimo, foi formulado mas não resolvido analiticamente. A abordagem deste modelo permanece como uma questão a ser analisada.

Deve ser salientado, entretanto, que uma enorme dificuldade para a utilização destes modelos de controle, consiste

em avaliar quantitativamente os níveis a que devem ser reduzidos os fatores para se atender às condições limiares. Assim mesmo, os resultados obtidos para cada medida isolada não tem uma perspectiva de aplicação direta.

Esta é uma característica mais ampla do que este contexto dos modelos de controle da infecção. Os próprios modelos da dinâmica da transmissão da esquistossomose se baseiam em parâmetros biológico-ambientais de difícil estimativa, como se viu no exemplo da densidade populacional dos roedores, e que apresentam enorme variabilidade temporal e espacial. É possível mesmo prever que, apesar dos crescentes desdobramentos destes modelos, sua análise sempre se dará em um caráter qualitativo.

Este fato não deve ser visto, entretanto, como uma forte restrição resultante da deficiência do método. A própria expectativa do uso destes modelos deve se restringir à obtenção de indicadores acerca do papel dos diversos fatores que afetam a transmissão da infecção para uma possível avaliação de hipóteses acerca dos mecanismos desta transmissão e seu controle. O correto dimensionamento desta expectativa é consequência direta do correto dimensionamento da questão da endemia esquistossomótica como uma questão de saúde pública em seu contexto social, cujo controle está estreitamente ligado ao tipo de desenvolvimento das comunidades atingidas e às transformações do meio rural.

BIBLIOGRAFIA

- (1) STRICKLAND, G. Thomas - Schistosomiasis: Erradication or Control?. Reviews of Infectious Diseases, 4(5): 951-954, 1982
- (2) FREITAS, C.A. - Situação atual da esquistossomose no Brasil. Rev. Bras. Malariol. Doenc. Trop., 24: 3, 1972
- (3) BARBOSA, F.S. e COSTA, D.P.P. - Incapacitating effects of schistosomiasis mansoni on the productivity of sugar-cane cutters in northeast Brazil. Am. J. Epidemiol., 114_102-111, 1981
- (4) WRIGHT, W.H. - A Consideration of the Economic Impact of Schistosomiasis. Bull. WHO, 47:559-566, 1972
- (5) PESSOA, S. - Parasitologia Médica - 7a. edição - Editora Guanabara, Rio de Janeiro, 1967
- (6) REY L. - Parasitologia. Editora Guanabara Koogan, Rio, GB, 1973
- (7) SILVA, Eirajá da - Contribuição para o estudo da Schistosomíase na Bahia. Gazeta Médica da Bahia, 49 (1):67-95, 1916
- (8) CAMARGO, S. - Xistossomose no Brasil, Resumo Histórico, em Situações e perspectivas do controle das doenças infecciosas e parasitárias. Editora Universidade de Brasília - Bsb, 1981
- (9) BARBOSA, M.A.; PELLEGRINO, J.; COELHO, P.M.Z; SAMPAIO, I.B.M. Quantitative aspects of the migration and evolutive asynchronism of schistosoma mansoni in mice. Rev. Inst. Med. Trop., São Paulo, 20: 121-132, 1978
- (10) MOORE, D.V.; SANDGROUND, J.H.. The relative egg producing capacity of Schistosoma mansoni and Schistosoma japonicum. An. Am. J. Trop. Med. - 5: 831-840, 1956
- (11) ANDERSON, R.M.; MAY, R.M. - Regulation and Stability of host-

- Parasite Population Interactions: I. Regulatory Processes. Journal of Animal Ecology, 47, 219-247, 1978
- (12) May, R.M.; Anderson, R.M. - Regulation and Stability of Host-Parasite Population Interactions:II. Destabilizing Processes. Journal of Animal Ecology, 47, 249-267, 1978
- (13) MAY, R.M. - The Impact, Transmission and Evolution of Infectious diseases. Nature, 297, 539-540, 1982
- (14) MAY, R.M. - Simple mathematical models with very complicated dynamics. Nature, 261, 459-467, 1976
- (15) BUSENBERG, S.N.; COOKE, K.L., - Differential Equations and Applications in Ecology, Epidemics, and Population Problems. Proceedings of a conference held in Claremont, California, Jan 1981, Academic Press, Inc; New York, 1981
- (16) ANDERSON, R.M. - Dynamic aspects of Parasite Population Ecology in Ecological Aspects of Parasitology, ed. Kennedy C.R., North Holland Publishing Company, Amsterdam, 1976
- (17) MAY, R.M. - Mathematical Aspects of the Dynamics of Animal Populations in Studies in Mathematical Biology, vol. 16, ed. Levin. S.A., The Mathematical Association of America, 1978
- (18) BAILEY, N.T.J. - The Mathematical Theory of Infectious Diseases and its Applications. Charles Griffin & Company LTD, 1975
- (19) WARREN, K.S. - The pathology pathobiology and pathogenesis of schistosomiasis. Nature, 273: 609-612, 1978
- (20) MacDONALD, G. - The dynamics of helminth infections, with special reference to schistosomes. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 59, 489-506, 1965
- (21) NASSEL, I. e HIRSCH, W.M. - A mathematical model of some helminthic infections. Comm. Pure Appl. Math., 25, 459-477, 1972

- (22) NASSEL, I. e HIRSCH, W.M. - The transmission dynamics of schistosomiasis. Comm. Pure Appl. Math., 26, 395-453, 1973
- (23) MAY, R.M. - Togetherness among schistosomes: its effects on the dynamics of the infection. Math. Biosci., 35, 301-343, 1977
- (24) ABRAMOVITZ, M. e STEGUN, I.A. - Handbook of Mathematical Functions, U.S. Natl. Bur. of Stand., Washington, 1964; Dover, New York, 1965
- (25) BRADLEY, D.J. e MAY, R.M. - Consequences of helminth aggregation for the dynamics of schistosomiasis. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 72, 262-273, 1978
- (26) NASSEL, I. - On eradication of schistosomiasis. Theor. Popul. Biol., 10, 133-144, 1976
- (27) GOFFMAN, W. e WARREN, K.S. - An application of the Kermack-McKendrick theory to the epidemiology of schistosomiasis, Am. J. Trop. Med. Hyg., 19, 278-283, 1970
- (28) KERMACK, W.O. e McKendrick, A.G. - Contributions to the mathematical theory of epidemics, I, Proc. Roy. Soc. A, 115: 700-721, 1927
- (29) COUTINHO, A. Medidas de Controle da Esquistossomose Mansônica no Brasil, em Situações e Perspectivas do Controle das Doenças Infecciosas e Parasitárias. Editora da Universidade de Brasília. Brasília, 1981
- (30) BINA, J.C.; PRATA, A. Possibilidade de Prevenção das Formas Graves da Esquistossomose Mansoni: Papel da Terapêutica Específica. Em Situações e Perspectivas do Controle das Doenças Infecciosas e Parasitárias. Editora da Universidade de Brasília. Brasília, 1981

- (31) WORREN, K.S. Regulation of the prevalence and intensity of schistosomiasis in man: Immunology or ecology?. J. Infect Dis., 127: 595-608, 1973
- (32) BINA, J.C.; PRATA, A.. A Evolução Natural da Esquistossomo se Mansoni em uma área Endêmica. Em Aspectos Peculiares da Infecção por Schistosoma Mansoni. Centro de Estudos de Doenças Regionais (CEDRE) da Universidade Federal da Bahia, Salvador. 1984
- (33) ANDERSON, R.M., MAY, R.M. Population dynamics of human helminth infections: control by chemotherapy. Nature. 297:557-563, 1982
- (34) WICHWIRE, K. Mathematical Models for the Control of Pest and Infections Disease: A Survey. Theor. Pop. Biol. 11; 182-238, 1977
- (35) BOBISUD, L.E.. Optimal Control of a Deterministic Epidemic. Math. Biosci. 35: 165-174, 1977
- (36) ALMEIDA machado, P., The Brazilian Program for Schistosomiasis Control, 1975-1979. Am. J. Trop. Med. Hyg. 31(1): 76-86, 1982
- (37) MOBARAK, A.B., The Schistosomiasis Problem in Egypt. Am J. Trop. Med. Hyg. 31(1):87-91, 1982
- (38) SHOU-PAI, M, BAO-RUO, S. Schistosomiasis Control in the Peoples Republic of China. Am. J. Trop. Med. Hyg. 31(1): 92-99, 1982
- (39) JORDAN, P.; BARTHOLOMEU, R.K.; GRIST, E.; AUGUSTE, E. Evolution of Chemotherapy in the Control of Schistosoma Mansoni in Marquis Valley, Saint Lucia. I. Results in Humans. Am. J. Trop. Med. Hyg. 31(1): 103-110, 1982
- (40) BARNISH, G. Evaluation of Chemotherapy in the Control of Schistosoma Mansoni in Marquis Valley, Saint Lucia. II Bio

- logical Results. Am. J. Trop. Med. Hyg. 31(1):111-115, 1982
- (41) ANDRADE, Z.A.; BRITO, P.A.. Curative Chemotherapy and Resistance to Reinfection in Murine Schistosomiasis (Symposium on Schistosomiasis Control, 1980). Am. J. Trop. Med. Hyg 31(1): 116-121, 1982
- (42) PONTRYAGIN, L.S. et al. The Mathematical Theory of Optimal Processes, Wiley - Interscience, New York, 1962
- (43) SAATY, T.L.; BRAM, J. Nonlinear Mathematics. Dover Publications, Inc., New York, 1981
- (44) FARROK, M. Pre-Control Investigations in Bilharziasis. J. Trop. Med. Hyg. 72, 14-18, 1969
- (45) CAMERON, T.W.M. A new definitive host for *Schistosoma mansoni*. J. Helminth, 6(4): 219-222, 1928
- (46) NAJARIAN, H. H. - The zoonotic question in schistosomiasis. Tex. Rep. Biol. Med. , 24(1): 20-33, 1966
- (47) PESSOA, S.B. - Endemias parasitárias da zona rural brasileira. Fundo Editorial Prociencx, São Paulo, 1963
- (48) HOLMES, S.C. - Parasite populations and host community structure in Host-Parasite Interfaces. Academic Press, Inc., 1979
- (49) CARVALHO, D.M. - Sobre a Importância de *Nectomys Squamipes* na epidemiologia da esquistossomose mansônica no município de Sumidouro, RJ. Dissertação de mestrado, Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 1982
- (50) BORDA, C.E. - Infecção natural e experimental de roedores por *Schistosoma mansoni*. UFMG - dissertação de mestrado Belo Horizonte, MG, 1972
- (51) CARVALHO, O.S. - Roedores silvestres na epidemiologia do *Schistosoma mansoni* no lago da Pampulha. UFMG - disserta -

ção de mestrado, Belo Horizonte, MG, 1974

- (52) COMBES, C.; IMBERT-ESTABLET, D. - Infectivity in rodents of *Schistosoma mansoni* of human and murine origin. J.Helmintol 54:167-171, 1980
- (53) BASTOS, O.C. - Estudo do comportamento parasitológico e imunológico das linhagens humana e silvestre do *Schistosoma mansoni*, Sambon, 1907. Inst. Biol. UNICAMP - dissertação de mestrado - São Paulo, 1975
- (54) COMBES, C.; LÉGER, N.; GOLVAN, Y.S. - Rats et Bilharziose en Guadeloupe - Acta Trop., 32(4): 304-308, 1975
- (55) KUTZ, R.E. - Natural infection of an Egyptian gerbil with *Schistosoma mansoni*. Proc. Helminth. Soc. Washington, 19(2): 123-124, 1952
- (56) SCHWETZ, J. - Sur un nouveau foyer de schistosome des rongeurs due a *Schistosoma rodhaini* découverte d'un nouvel hôte intermédiaire, *Planorbis Tanganykanus* Bourguignat. Ann. Parasit. Hum. Comp., 27(6): 578-587, 1952
- (57) SCHWETZ, J. - On a new schistosomose of wild rodents found in the Belgian Congo, *Schistosoma* var. *rodentorum* var. *nor.* Ann. Trop. Med. Parasit., 47: 183-186, 1953
- (58) SCHWETZ, J. - On two schistosomes of wild rodents of the Belgian Congo: *Schistosoma rodhaini* Brumpt, 1931; and *Schistosoma mansoni* var. *rodentorum* Schwetz, 1953; and their relationship to *S. Mansoni* of man. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 48: 89-100, 1954.
- (59) SCHWETZ, J. - Sur l'infection naturelle des rats domestiques (*Rattus rattus*) par *Schistosoma mansoni* en Afrique Centrale Bull Soc. Path. Exot., 48:182-185, 1955
- (60) THERON, A.; POINTIER, J.P.; COMBES, C. - Approche écologique du problème de la responsabilité de l'Homme et du Rat dans

le fonctionnement d'un site de transmission à *Schistosoma mansoni* en Guadeloupe. Ann. Parasit. 53,223-234. 1978

- (61) JOURDANE, J.; IMBERT-ESTABLET, D. - Etude expérimentale de la permissivité du Rat sauvage (*Rattus rattus*) de Guadeloupe à l'égard de *Schistosoma mansoni*. Hypothèse sur le rôle de cet hôte dans la dynamique des foyers naturels. Acta Trop., 37, 41-51, 1980
- (62) AMORIM, S.P. - Infestação experimental e natural de murideos pelo *Schistosoma mansoni*. Rev. Bras. Malariol. Doenç. Trop., 5(3):219-222, 1953
- (63) BARBOSA, F.S.; DOBBIN, J.E.Jr.; COELHO, M.V. - Infestação natural de *Rattus rattus frugivorus* por *Schistosoma mansoni* em Pernambuco. Publ. Avuls. Inst. Aggeu Magalhães, 2:43-46, 1953
- (64) AMORIM, S.P.; ROSA, D.; LUCENA, D.T. - Ratos silvestres reservatórios do *Schistosoma mansoni* no nordeste do Brasil. Rev. Bras. Malariol. Doenç. Trop., 6:13-33, 1954
- (65) BARBOSA, F.S.; COELHO, M.V. - Alguns aspectos epidemiológicos relacionados com a transmissão da esquistossomose em Pernambuco, Brasil. Publ. Avuls. Inst. Aggeu Magalhães, 5: 31-47, 1956
- (66) BARBOSA, F.S.; COELHO, M.V.; COUTINHO-ABATH, E. - Infestação natural e experimental de alguns mamíferos de Pernambuco por *Schistosoma mansoni*. Rev. Bras. Malariol. Doen. Trop. 10: 137-144, 1958
- (67) BARRETO, A.C. - Infestação natural do rato de esgoto (*Rattus rattus norvegicus*) por *Schistosoma mansoni* na cidade de Salvador, Bahia. Bol. Fund. Gonçalo Moniz, 14: 1-12, 1959
- (68) MARTINS, A.V.; MARTINS, G.; BRITO, R.S. - Reservatórios silvestres de *Schistosoma mansoni* no Estado de Minas Gerais. Rev. Bras. Malariol. Doenç. Trop., 7(2): 259-265, 1985

- (69) ANTUNES, C.M.F.; ANDRADE, R.M.; KATZ, N.; COELHO, P.M.Z. - Contribuição para o conhecimento do papel do rato lava-pés: *Nectomys squamipes*, na epidemiologia da esquistossomose mansoni (Rodentia, Cricetidae). Rev. Bras. Malariol. Doenç. Trop., 23(1-4): 203-204, 1971
- (70) ANTUNES, C.M.F.; ANDRADE, R.M.; KATZ, N.; COELHO, P.M.Z.; PELLEGRINO, S. - Role of *Nectomys squamipes* in the epidemiology of *Schistosoma mansoni* infection. Ann. Trop. Med. Parasitol., 67(1): 67-73, 1973
- (71) ANDRADE, E.C.; CAMPOS, M.H.J.; MELLO, J.M.C. - Modelos Matemáticos para o estudo da esquistossomose. Anais do XIII Simpósio da Sociedade Brasileira de Pesquisa Operacional, 1979
- (72) LEWIS, T. - A model for the parasitic disease bilharziasis. Adv. Appl. Prob., 7: 673-704, 1975
- (73) JORDAN, P.; CHRISTIE, J.D.; UNRAU, G.O. - Schistosomiasis transmission with particular reference to possible ecological and biological methods of control. Acta Tropica, 37, 95-135, 1980
- (74) FRANDSEN, F. - Discussion of the relationships between *Schistosoma mansoni* and their intermediate hosts, assessment of host-parasite compatibility and evaluation of *Schistosoma* and taxonomy. Z. Parasitenkd, 58, 275-296, 1979
- (75) CHIEFFI, P.P. - Suscetibilidade à infecção por *Schistosoma mansoni* de cepas de *Biomphalaria tenagophila* originárias dos Estados de São Paulo e Paraná. Rev. Inst. Med. Trop., São Paulo, 17: 92-96, 1975
- (76) FAUST, E.C.; HOFFMAN, W.A. - Studies on schistosomiasis in Puerto Rico; III. Biological Studies; I. The extramammary phases of the life cycle. Puerto Rico Journal of Publ. Health and Trop. Med., 10: 1-47. 1934

- (77) SILVA, J.R.M. - Observações sobre a evolução de diferentes amostras de *Schistosoma mansoni* em *Bromphalaria glabrata* e *Mus musculus* - dissertação de mestrado. Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 1981
- (78) ROSS, R. - Report on the Prevention of Malaria in Mauritius. London. Churchill, 1909
- (79) ROSS, R. - The Prevention of Malaria with Addeudum on the theory of happenings, 2nd edn, London: Murray, 1911
- (80) LOTHAN. Elements of Physical Biology. Silliams and Wilkins Co. Inc., 1924
- (81) MACDONALD, G. - The Epidemiology and Control of Malaria. London: Oxford Univ. Press.
- (82) SOUTHWOOD, T.R.E. - Ecological methods with particular reference to study of insect populations. London, Methwen & Co. Ltd., 1966
- (83) BARBOSA, F.S. - Morbidade da esquistossomose. Rev. Bras. Malariol. Doenç. Trop. nº esp., 3:159, 1966
- (84) BRANT, D.H. - Measures of the movements and population densities of small rodents. Univ. of California Press - Berkeley and Los Angeles, 1962
- (85) FLEMING, T.H. - Population ecology of three species of neotropical rodents. Misc. Publ., 143, Museum of Zoology, Univ. Michigan, Am. Arbor, Mich, 1971
- (86) DIAS, L.C.S. - Aspectos parasitológicos e ecológicos da esquistossomose mansônica no vale do rio Paraíba do Sul e na represa de Americana, Estado de São Paulo, Brasil. Inst. Biol. UNICAMP - Tese de Doutorado, São Paulo, 1976

- (87) HAYASHI, C.; KOMAZAMA, T.; HAYASHI, F. - A new statistical method to estimate the size of animal population. Ann Inst. Statist. Math. 31(A):325-398, 1979
- (88) DAVIS, E.D. - Notes of the life histories of some Brazilian mammals, Bol. Mus. Nac. (Zoologia) 76:8pp, 1947
- (89) MELLO, D.A. - Estudo Populacional de Algumas Espécies de Roedores do Cerrado (Norte do município de Formosa, Goiás). Rev. Brasil. Biol., 40(4):843-860, 1980
- (90) SEBER, G.A.F. - The Estimation of Animal Abundance and related parameters, Griffin. London. 1973
- (91) DARROCH, J.N. - The multiple-recapture census. I: Estimation of a closed population. Biometrika. 45,343-359, 1958
- (92) CHAPMAN, D.G. - Inverse, multiple and sequential sample censuses. Biometrics, 8 - 286-306, 1952
- (93) BISHOP, Y.M.M.; FIENBERG, S.E.; HOLLAND, P.W. - Discrete multivariate analysis theory and practice - The MIT Press, 1977
- (94) BAILEY, N.T.J. - The Mathematical Theory of Epidemics. London. Griffin, 1957
- (95) HAIRSTON, N.G. - On the mathematical analysis of schistosome populations. Bull World Health Organ., 33: 45-62. 1965
- (96) HAIRSTON, N.G. - An analysis of age prevalence data by Catalytic Models. A contribution to the study of bilharziasis. Bull. World Health Organ, 33: 163-175, 1965
- (97) MIMMS, C.A. - The Pathogenesis of Infections Diseases. Academic London, 1977

- (98) ANDERSON, R.M; CROMBIE, J - Experimental studies of age-prevalence curves for *Schistosoma mansoni* infections in populations of *Biomphalaria glabrata*. Parasitology, 89, 79-104, 1984
- (99) THOM, R. - Structural Stability and Morphogenesis. New York. Benjamin, 1975