

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



**“Avaliação da eliminação canina como estratégia de controle de
Leishmaniose Visceral Canina a partir de modelos teóricos de dinâmica de
transmissão”**

por

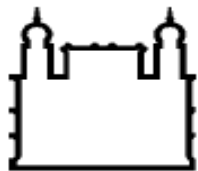
Danielle Nunes Carneiro Castro Costa

*Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre
em Ciências, na área de Epidemiologia em Saúde Pública.*

Orientadora principal: Prof.^a Dr.^a Cláudia Torres Codeço

Segundo orientador: Prof. Dr. Guilherme Loureiro Werneck

Rio de Janeiro, março de 2012.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Esta dissertação, intitulada

**“Avaliação da eliminação canina como estratégia de controle de
Leishmaniose Visceral Canina a partir de modelos teóricos de dinâmica de
transmissão”**

apresentada por

Danielle Nunes Carneiro Castro Costa

*foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes
membros:*

Prof. Dr. Fabiano Borges Figueiredo

Prof. Dr. Claudio José Struchiner

Prof.^a Dr.^a Cláudia Torres Codeço – Orientadora principal

Dissertação defendida e aprovada em 23 de março de 2012.

Catálogo na fonte

Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica

Biblioteca de Saúde Pública

C824 Costa, Danielle Nunes Carneiro Castro

Avaliação da eliminação canina como estratégia de controle de Leishmaniose Visceral Canina a partir de modelos teóricos de dinâmica de transmissão. / Danielle Nunes Carneiro Castro Costa. -- 2012.

77 f. : il. ; tab. ; graf. ; mapas

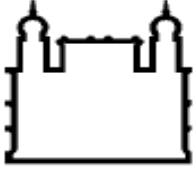
Orientador: Codeço, Cláudia Torres

Werneck, Guilherme Loureiro

Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2012

1. Leishmaniose Visceral - epidemiologia. 2. Leishmaniose Visceral - prevenção & controle. 3. Leishmaniose Visceral - diagnóstico. 4. Leishmaniose Visceral – transmissão. 5. Doenças do Cão. 6. Controle de Vetores. I. Título.

CDD - 22.ed. – 616.9364



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



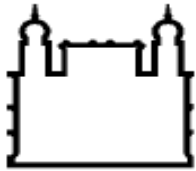
Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia em Saúde Pública

Escola Nacional de Saúde Pública

Avaliação da eliminação canina como estratégia de controle da leishmaniose visceral canina a partir de modelos teóricos da dinâmica de transmissão.

Danielle Nunes Carneiro Castro Costa

MARÇO 2012



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Avaliação da eliminação canina como estratégia de controle da leishmaniose visceral canina a partir de modelos teóricos da dinâmica de transmissão.

Danielle Nunes Carneiro Castro Costa

Orientadora: Cláudia Torres Codeço

Orientador: Guilherme Loureiro Werneck

Dissertação de Mestrado acadêmico, apresentado ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, como requisito à obtenção do título de Mestre em Ciências (Epidemiologia em Saúde Pública).

MARÇO 2012

Dedicatória

Dedico este trabalho a meu Senhor Jesus que em tudo me supriu e me capacitou, ora colocando pessoas para me auxiliar, ora me dando disposição para estudar, decorar e desenvolver este trabalho.

Muito obrigado Emanuel, meu amigo presente em todos os momentos!

Agradecimentos

A Jesus por ter me capacitado e direcionado ao longo de todo o processo de realização desta tese.

A meu marido pela compreensão, apoio e carinho.

A minha mãe por sempre apostar no meu sucesso.

A prof. a Dr. a Claudia Torres Codeço que me orientou com reuniões semanais, não sendo indiferentes as minhas dúvidas, que só surgiram porque a professora me permitiu pensar e muitas vezes errar, e por ser um referencial de profissionalismo e caráter, me animando a continuar na carreira acadêmica.

Ao prof. Dr. Guilherme Loureiro Werneck por ter acreditado em mim mesmo sem referências, permitindo que eu assistisse aulas de epidemiologia na UFRJ, o que me capacitou à ser selecionada no processo seletivo de mestrado da FIOCRUZ, e pela colaboração durante todo o mestrado.

A Escola Nacional de Saúde Pública, pela oportunidade da realização do curso e pelo investimento financeiro através da bolsa-ENSP.

Ao Francisco Edilson Ferreira de Lima Júnior, técnico da Subcoordenação de Zoonoses Vetoriais e Raiva, por ter cedido dados do programa de controle da região noroeste de Belo Horizonte, para realizarmos as análises.

E a todos que de maneira indireta contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho, meu muito obrigado.

Sumário

LISTA DE ILUSTRAÇÕES	XI
LISTA DE TABELAS	XIV
GLOSSÁRIO.....	XV
RESUMO	XVI
ABSTRACT	XVII
INTRODUÇÃO.....	1
OBJETIVOS.....	3
Geral	3
Específicos.....	3
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	4
Ciclo de Transmissão.....	8
Diagnostico	8
História Natural da Leishmaniose Visceral Canina.....	10
Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral	13
Modelagem Matemática	16
Modelos da Dinâmica da Transmissão da Leishmaniose Visceral.....	17
METODOLOGIA.....	23
Construção dos Modelos.....	23

Premissas	24
Modelo	27
Modelo SI.....	27
Modelo SEIsIa.....	27
Modelo SEIsIaIn	28
Parametrização.....	30
Introdução da Variabilidade Sazonal.....	31
Calibração do Modelo.....	31
Transmissão Constante	32
Transmissão Sazonal.....	32
Cenários de Controle	32
Entrada do Controle no Modelo	33
Controle Tipo 1	34
Controle Tipo 2	34
Controle Tipo 3	34
Análise das Saídas dos Modelos.....	37
Estratégia de Diagnóstico	43
Custo da eliminação canina.....	43
Análise por Períodos	43
Comparação de Cenários	43
RESULTADOS	45
Modelos sem Controle.....	45
Efeito da Sazonalidade nos Modelos.....	45
Modelos SI, SEIsIa e SEIsIaIn com Controle	45
Simulações com controle tipo 1	47
Simulações com controle tipo 2.....	47

Simulações com controle tipo 3	49
Prevalência Real e Mensurada	52
Comparação entre Testes Diagnósticos com Diferentes Especificidades e Sensibilidades.....	52
Custo da Eliminação Canina.....	56
Resultados da estratégia c1	57
Resultados da estratégia c2	57
DISCUSSÃO.....	61
Comparação de Estratégias de Controle	62
Comparação de Testes Diagnósticos	64
Relação entre os Modelos	65
Custo da Eliminação Canina.....	66
Custo Social.....	65
Limites	66
CONCLUSÃO.....	68
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
ANEXO I.....	75
ANEXO II	76
ANEXO III	77

Lista de Ilustrações

Figura 1 – Número absoluto de casos de leishmaniose visceral americana no Brasil de 1980 a 2007. (Fonte: Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral 2006/ Ministério da Saúde).....	5
Figura 2 – Heterogeneidade entre as áreas endêmicas de leishmaniose visceral. (Fonte: Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral 2006/ Ministério da Saúde)	6
Figura 3 – Ciclo de transmissão da <i>Leishmania sp.</i> Extraído do trabalho de Chappuis, F <i>et al</i> 2007.....	9
Figura 4 – Tendência evolutiva da leishmaniose visceral canina. Extraído do trabalho de Marzochi <i>et al.</i> , 1985.	12
Figura 5 – Distribuição de casos autóctones de LV segundo o município, Brasil 2002. (Fonte: Portal da Saúde. [Internet]. [Acessado 4 Outubro 2011] Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/leish.pdf .)	14
Figura 6 – Representação das ações de controle da leishmaniose visceral canina (LVC) segundo o manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral de 2006.	15
Figura 7 – Diagramas de compartimentos. A: Modelo proposto por Hasibeder <i>et al.</i> (1992); B: Modelo adaptado, proposto por Dye (1996); C: Modelo proposto por Burattini <i>et al.</i> , 1998; D: Modelo proposto por Rosales & Yang (2006); S(i)/(1): suscetíveis; L e E(i): latentes; I(i)/(2): infectados; R/(3): resistentes; A: cães do tipo A; B: cães do tipo B; F/(s)/C: vetor infectado.	19
Figura 8 – Equações diferenciais ordinárias não lineares dos modelos com controle tipo 1; Primeira fase do estudo, densidade e capacidade vetorial constante ao longo do período de estudo; s = Parâmetro utilizado para diferenciar a estratégia de eliminação de cães sintomáticos e assintomáticos; z = Parâmetro utilizado para diferenciar a estratégia de eliminação de cães sintomáticos, assintomáticos infectantes e não infectantes.	35
Figura 9 – Equações diferenciais ordinárias não lineares dos modelos com controle tipo 2; Primeira fase do estudo, densidade e capacidade vetorial constante ao longo do período de estudo.	36

Figura 10 – Equações diferenciais ordinárias não lineares dos modelos com controle tipo 3; Primeira fase do estudo, densidade e capacidade vetorial constante ao longo do período de estudo.39

Figura 11– Diagrama de fluxo referente ao modelo SEIsIaIn₂, com inclusão de uma subclasse Dz a classe S do modelo SEIsIaIn.42

Figura 12 – Resultados das simulações com o modelo SEIsIaIn₂ e controle tipo 2 em um cenário de alta endemicidade, utilizando diferentes estratégias de diagnósticos. O controle foi aplicado mensalmente e com o mesmo esforço até 40 anos. Prevalência Real = calculada a partir da definição de caso: cães infectantes; Prevalência Mensurada (Soroprevalência) = calculada a partir da definição de caso: cães infectados; Elim. = eliminação canina; E = especificidade do teste diagnóstico; S = sensibilidade do teste diagnóstico; Is = Cães sintomáticos; Ia = Cães assintomáticos infectantes; In = Cães assintomáticos não infectantes.54

Figura 13 – Resultados final da prevalência mensurada no modelo SEIsIaIn₂ com controle tipo 2 em um cenário de alta endemicidade, utilizando diferentes estratégias de diagnósticos. O controle foi aplicado mensalmente e com o mesmo esforço até 40 anos. Elim. = eliminação canina; E = especificidade do teste diagnóstico; S = sensibilidade do teste diagnóstico; Is = Cães sintomáticos; Ia = Cães assintomáticos infectantes; In = Cães assintomáticos não infectantes.55

Figura 14 – Resultado das simulações aplicando ações de controle com diferentes graus de eficiência, no modelo SEIsIaIn₂ em um cenário de alta endemicidade. A prevalência $\leq 1\%$ corresponde a interrupção da transmissão da LVC; Valores das ações de controle nos diferente graus de esforço, fixando a ação de rastreamento em 4%, no primeiro gráfico e 8.3%, no segundo. Esforço 1 = Eliminação 25%; Esforço 2 = Eliminação 86%; Esforço 3 = Eliminação 100%.56

Figura 15 – Número de cães restantes nas classes Is, Ia e Dt, no último ano após 40 anos de implementação do controle tipo 2, em um cenário de alta endemicidade, utilizando diferentes estratégias de diagnóstico. Resultado das simulações no modelo SEIsIaIn₂; E = Especificidade; S = Sensibilidade; Is = Cães sintomáticos; Ia = Cães assintomáticos; Dt = cães infectantes com diagnosticados positivos (Ds + Da).59

Figura 16 – Modelo SEIS₁IaIn₂ com controle tipo 2 aplicado a um cenário de alta endemicidade com diferentes estratégias de diagnóstico. O controle foi aplicado mensalmente e com o mesmo esforço até 40 anos. Sacrifício de cães com diagnóstico positivo = Número de cães das subclasses de indivíduos com diagnóstico positivo, que foram sacrificados no último ano da implementação do controle. São eles, cães sintomáticos, assintomáticos infectantes, assintomáticos não infectantes e suscetíveis, todos com diagnóstico positivo; Sacrifício de cães infectantes = Número de cães das subclasses de indivíduos com diagnóstico positivo, que foram sacrificados no último ano da implementação do controle. São eles, cães sintomáticos, assintomáticos infectantes com diagnóstico positivo; E = Especificidade; S = Sensibilidade; Is = Cães sintomáticos; Ia = Cães assintomáticos infectantes; In = Cães assintomáticos não infectantes.60

Lista de tabelas

Tabela 1 – Parâmetros e símbolos utilizados nos modelos	24
Tabela 2– Entrada de suscetíveis na população modelada através da taxa de natalidade, calculada de forma a balancear as perdas por mortalidade.....	26
Tabela 3 – Variação dos valores dos parâmetros relacionados a aplicação do controle..	38
Tabela 5 – Coeficientes de transmissão no equilíbrio de cada modelo em cenários de baixa e alta endemicidade..	46
Tabela 6 – Prevalência alcançada no equilíbrio quando implementado o controle tipo 1 em estratégias de controle com diferentes alvos, e assumindo um teste diagnóstico com especificidade de 100% e sensibilidade de 90%. Área I com prevalência inicial de aproximadamente 3% e a Área II de 15%.	48
Tabela 7 – Prevalência alcançada no equilíbrio quando implementado o controle tipo 2 em estratégias de controle com diferentes alvos, e assumindo um teste diagnóstico com especificidade de 100% e sensibilidade de 80%. Área I com prevalência inicial de aproximadamente 3% e a Área II de 15%.	50
Tabela 8 – Prevalência alcançada no equilíbrio quando implementado o controle tipo 3 em estratégias de controle com diferentes alvos, e assumindo um teste diagnóstico com especificidade de 100% e sensibilidade de 80%. Área I com prevalência inicial de aproximadamente 3% e a Área II de 15%.	51
Tabela 10 – Número de cães restantes em cada classe no último ano de aplicação do controle	76

Glossário

Custo	Número de cães eliminados no último ano da implementação do controle.
Prevalência medida	Razão entre a quantidade de cães com diagnóstico positivo e quantidade total de cães na população (soroprevalência).
Prevalência real	Razão entre a quantidade de cães capazes de transmitir o agente para o vetor e quantidade total de cães na população.
Cura	Estado no qual o cão não apresenta sinais clínicos da doença ou parasitológicos.
Cura clínica	Estado no qual o cão não apresenta sinais clínicos da doença.
Infectante	Indivíduo capaz de transmitir a infecção de forma competente.

Resumo

A leishmaniose visceral Americana é a forma clínica mais grave das leishmanioses e considerada uma doença emergente pela Organização Mundial de Saúde. Estudos têm relacionado a incidência da doença humana à ocorrência da leishmaniose visceral canina. Uma das principais estratégias de controle da leishmaniose visceral preconizadas pelo Programa Nacional de Controle das Leishmanioses do Ministério da Saúde é a eliminação de cães com diagnóstico positivo para infecção, contudo, o sacrifício de cães tem sido uma estratégia muito questionada na literatura dada a complexidade de fatores envolvidos no processo de transmissão e a própria operacionalização da medida. Este estudo verificou a partir de modelos teóricos da dinâmica de transmissão, a influência das ações de controle na efetividade da eliminação canina como estratégia de controle da doença, foram feitas análises de diferentes estratégias de eliminação, do custo dessas estratégias e do tempo necessário para se alcançar a interrupção da transmissão. Como resultado, sugere-se que para o estudo da dinâmica da transmissão da leishmaniose visceral canina, seja utilizado um modelo que diferencie cães com e sem sintomas. E um programa de controle que tenha como alvo apenas cães sintomáticos não resulta na interrupção da transmissão. Mais esforços são necessários para obter testes com maior especificidade para cães infectantes, e um planejamento a longo prazo das ações de controle, a fim de diminuir o sacrifício desnecessário de cães e alcançar o controle da leishmaniose visceral canina.

Palavras chaves: Leishmaniose visceral canina, eliminação canina, modelagem epidemiológica.

Abstract

The American visceral leishmaniasis is the most severe clinical form of leishmaniasis and is considered an emerging disease by the World Health Organization. The incidence of human leishmaniasis has been linked to canine visceral leishmaniasis. One of the main strategies to control visceral leishmaniasis recommended by the National Leishmaniasis Control of the Brazilian Ministry of Health is the elimination of dogs with positive diagnosis of infection. However, this strategy has been questioned in the literature, given the complexity involved in the transmission process, and for the operationalization of the control measure. This study used theoretical models of the transmission dynamics to evaluate the influence of control actions in the effectiveness of dog culling as a strategy for control. Different elimination strategies were analyzed, the cost of these strategies and the time necessary to achieve interruption of transmission. As a result, we found it important to study the dynamics of transmission of canine visceral leishmaniasis using a model that differentiates dogs with and without symptoms. And a control program that targets only symptomatic dogs, did not result in interruption of transmission. More efforts are needed for obtain tests with greater specificity for infectious dogs, and a long-term planning of control actions in order to reduce the unnecessary sacrifice of dogs to achieve control of canine visceral leishmaniasis.

Key words: Canine visceral leishmaniasis, culling dogs, mathematical modeling.

Introdução

A leishmaniose visceral se caracteriza como doença de determinação multicausal. São encontrados ciclos de transmissões do parasito em ambientes silvestres e domiciliares, em locais de climas quentes e úmidos das florestas tropicais e subtropicais e até nas estepes e florestas temperadas do Mediterrâneo e da Rússia. O agente etiológico *L. (L) chagasi* encontrado nas Américas, faz parte do Complexo *Leishmania donovani*. No Brasil a principal espécie transmissora é a *Lu. longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912), porém no Mato Grosso do Sul o vetor *Lu. cruzi* (Mangabeira, 1938) foi identificado por Santos *et al.* (1998) como participante do ciclo de transmissão. As formas de interação do homem com o meio ambiente representam um elemento importante na cadeia de transmissão da infecção. (Rey, 2008; Romero, *et al.*, 2010).

Na literatura há descrição da infecção em outros animais, como o gato (*Felis catus*), porém sem evidência de participarem efetivamente na transmissão da doença. Estudos sobre o risco da infecção canina verificaram uma aparente proteção conferida aos cães com pêlos longos, possivelmente por terem menos pele exposta, o que influenciaria a capacidade do vetor em pousar e picar. Por outro lado, cães com pêlos curtos ou mais pele exposta seriam mais vulneráveis às picadas. (Dantas-Torres & Brandão-Filho, 2006; Coutinho & Linardi, 2007, Maroli, *et al.*, 2007).

A proximidade com os seres humanos e o intenso parasitismo cutâneo, além da capacidade de infectarem flebotomíneos, fazem o cão (*Canis familiaris*) ser considerado o reservatório mais importante na transmissão da leishmaniose no meio rural e urbano, tanto no Brasil como nos demais países do continente Americano e na Europa mediterrânea. Embora não se possa estabelecer uma relação causa-efeito, parece haver uma correlação espacial entre a ocorrência da leishmaniose visceral Americana (LVA) em seres humanos e taxas elevadas de leishmaniose visceral canina (LVC), aumentando as chances, na presença do vetor, de transmissão da doença aos seres humanos. (Neves, 2005; Werneck, *et al.*, 2007).

A incidência da LVA se mantém elevada no Brasil, apesar das estratégias implementadas pelo Programa Nacional de Controle da Leishmaniose Visceral (PCLV), criado na década de 1950 (Conceitos adotados pelo programa de leishmaniose

visceral/MS, 2010). Essas estratégias estão centradas no diagnóstico e tratamento precoce dos casos humanos, redução da população de flebotomíneos, eliminação dos reservatórios e atividades de educação em saúde. Dentre os possíveis fatores que resultam na baixa efetividade destas atividades estão as estratégias descontinuadas por diversas razões, como problemas orçamentários e escassez de técnicos adequadamente treinados; resistência dos proprietários na retirada dos animais infectados, uma vez que não há instrumentos jurídicos que garantam a obrigatoriedade na entrega do animal; descentralização das ações de controle de endemias sem garantia de existência de infraestrutura local para desenvolvimento de tais ações; demora entre o diagnóstico e a remoção do cão soropositivo; a baixa sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade dos testes sorológicos utilizados pelo PCLV (RIFI e ELISA), possibilitando a permanência de animais com exame falso-negativos (Ferroglia, *et al.*, 2007).

Modelos matemáticos e experimentais indicam que o sacrifício de cães com leishmaniose visceral tem maior impacto na redução da incidência da LVC quanto melhor for a sensibilidade dos testes sorológicos empregados para diagnosticar cães infectados. Porém os testes disponíveis possuem baixa eficiência em detectar a infecção canina, e não distinguem cães infectantes dos infectados, o que pode contribuir para a discrepância entre os estudos de campo e teóricos, na avaliação da influência dos testes diagnósticos na efetividade da eliminação canina (Palatnik-de-Sousa *et al.*, 2004; Oliveira *et al.*, 2008).

Um dos principais objetivos dos modelos matemáticos é representar a forma como a doença se espalha numa população, permitindo a avaliação e/ou criação, ainda que de forma teórica, de instrumentos que possam, essencialmente, auxiliar nas ações de prevenção e/ou controle da dispersão da doença em foco (Rosales & Yang, 2006b). Através do desenvolvimento de modelos matemáticos que representam de forma teórica a dinâmica da transmissão da LVC, este estudo pretende verificar a importância relativa da cobertura de rastreamento canino, da efetividade do diagnóstico sorológico e do atraso entre esse diagnóstico e o sacrifício canino, na efetividade da eliminação canina como estratégia de controle da LVC.

Objetivos

Geral

- Avaliar, a partir de modelos matemáticos, a efetividade da eliminação canina no controle da leishmaniose visceral canina em cenários nos quais a implementação das ações ocorre de forma imperfeita.

Específicos

- Desenvolver modelos matemáticos teóricos que representem a dinâmica de transmissão de leishmaniose visceral canina em populações caninas com base em dados da literatura e com graus crescentes de complexidade.

- Avaliar os impactos da prática de eliminação canina na prevalência de leishmaniose visceral canina em um cenário hipotético de transmissão, considerando imperfeições em suas etapas:

- ✓ Cobertura de rastreamento de cães infectados;
- ✓ Efetividade do diagnóstico sorológico;
- ✓ Variação no tempo entre o resultado do teste e o sacrifício dos cães soropositivos.

Revisão Bibliográfica

A leishmaniose visceral é um problema de saúde pública no Brasil, e quando não tratada, pode evoluir para óbito em mais de 90% dos casos (SVS/MS, 2005). Historicamente a leishmaniose visceral Americana (LVA) é uma doença essencialmente rural, mas a partir da década de 1980 observa-se a expansão para áreas urbanas, onde a transmissão ocorre de forma heterogênea, apresentando maior ou menor semelhança com o padrão epidemiológico rural. As falhas na estratégia de controle da LVA podem ser atribuídas ao conhecimento ainda insuficiente sobre os vários elementos que compõem a cadeia de transmissão (Werneck *et al.*, 2008).

Casos de LVA são documentados desde 1885, com o primeiro caso na Índia. O gênero *Leishmania* foi criado por Ronald Ross que batizou o agente causador da *Leishmania donovani*. Em 1908, na Tunísia, Nicolle & Comte apontaram a possível participação dos cães no ciclo epidemiológico da leishmaniose a partir da detecção do agente etiológico nesses animais. Na década de 1930, Henrique Penna ao estudar lâminas de cortes histológicos de pacientes com suspeita de febre amarela, observou em algumas delas a presença de amastigotas de leishmania. Uma das primeiras observações da infecção canina foi realizada por Aristides Marques da Cunha e Evandro Chagas (1937), que classificou o parasita como *Leishmania chagasi*. A doença foi definida como uma zoonose em 1956 por Deane, e aponta como principais reservatórios o cão e a raposa. E em 1958 iniciam-se as primeiras campanhas governamentais sobre as áreas de ocorrência da doença e o controle da LVA no Brasil (Cunha, Chagas, 1937; Silva, 2007; Mendonça, 2011).

No Brasil, há relatos de prevalência da LVC de até 40%, esses índices variam de acordo com as áreas de transmissão e com o teste utilizado. Por exemplo, Costa *et al.*, (2009) observaram na Ilha de São Luís – MA uma prevalência de 32,6% utilizando ensaio imunoenzimático (ELISA), enquanto Almeida *et al.*, (2009) encontraram 3,4% de prevalência na zona urbana de Cuiabá – MT usando a reação de imunofluorescência indireta (RIFI) como teste diagnóstico.

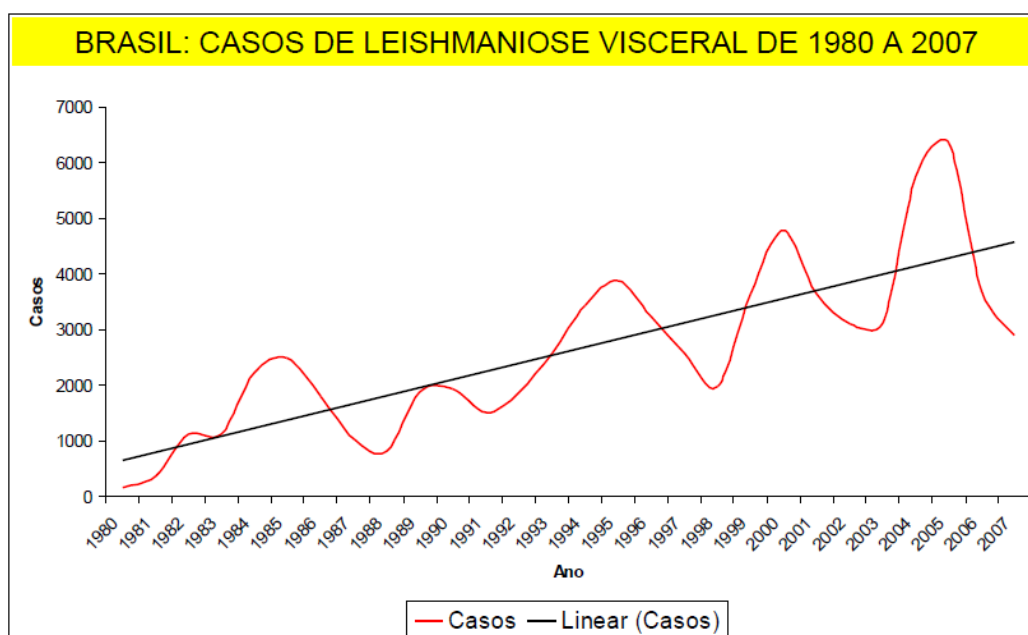


Figura 1 – Número absoluto de casos de leishmaniose visceral americana no Brasil de 1980 a 2007.
(Fonte: Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral 2006/ Ministério da Saúde)



Figura 3A - Área de leishmaniose visceral – Região Nordeste



Figura 3B - Área de leishmaniose visceral – Região Centro-Oeste

Figura 2 – Heterogeneidade entre as áreas endêmicas de leishmaniose visceral. (Fonte: Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral 2006/ Ministério da Saúde)

A base teórica que dá sustentação às ações do Programa de Controle da Leishmaniose Visceral é a premissa de que a incidência da infecção humana está diretamente relacionada ao número de cães infectantes e à capacidade da população de flebotomíneos de transmitir infecção do cão para o homem, por este motivo, o programa preconiza o sacrifício de todos os cães soropositivos para *L. chagasi*. Alguns autores como Courtenay *et al.*, (2002), Michalsky *et al.*, (2007), Verçosa *et al.*, (2008) afirmam que apenas uma parcela dos cães infectados transmite o parasito de forma efetiva ao flebotomíneo. Por este motivo, a distinção entre cães infectados e infectante é importante, e considerando que uma proporção de cães infectados pode nunca tornar-se infectante, a remoção desses cães seria contraproducente, já que há a possibilidade desses animais contribuírem para a diminuição da transmissão. Contudo, os Centros de Controle de Zoonoses são instruídos a realizar a eutanásia de cães sororreagentes ou com diagnóstico parasitológico positivo, uma vez que, até o momento, não existe teste sorológico capaz de discriminar cães infectantes de infectados não transmissores (SVS/MS, 2004; Moreira *et al.*, 2004; Figueiredo *et al.*, 2009; Romero *et al.*, 2010).

Somada à inexistência de um diagnóstico que difere cães infectantes de infectados, a eliminação canina como estratégia de controle é questionada devido à complexidade de fatores envolvidos no processo, o alto custo, a efetividade duvidosa, e a reposição de cães suscetíveis na população que pode chegar a 45%, possibilitando a entrada de indivíduos mais jovens e suscetíveis na dinâmica da infecção. Dentre esses cães repostos, segundo Dantas-Torres & Brandão-Filho (2006), 15% podem já apresentar a infecção. (Nascimento *et al.*, 2008; Nunes *et al.*, 2008; Lemos *et al.*, 2008; Quinnell & Courtenay, 2009).

Outro problema que causa a interrupção das ações de controle é a não entrega do cão soropositivo para ser sacrificado. A ação de eliminação canina é uma recomendação do programa de controle, porém o animal deve ser doado pelo proprietário, em alguns casos pode-se levar o caso ao conhecimento jurídico. Muitos proprietários recusam-se a entregar o animal e/ou transferem-no de local, o que possivelmente coopera com a dispersão da doença (Ferroglio *et al.*, 2007).

Diferentes medidas de controle do reservatório canino vêm sendo sugeridas, como o uso de coleiras impregnadas com inseticida, o tratamento, a vacinação, o uso de inseticidas tópicos e campanhas de esterilização para o controle da densidade da população canina, que segundo o Instituto Pasteur de São Paulo variam na razão de 1:10 a 1:6 em relação a

população humana (Instituto Pasteur, 1999; Reithinger *et al.*, 2004; Oliveira, 2008; Marzochi *et al.*, 2009; Amaku *et al.*, 2009).

Ciclo de Transmissão

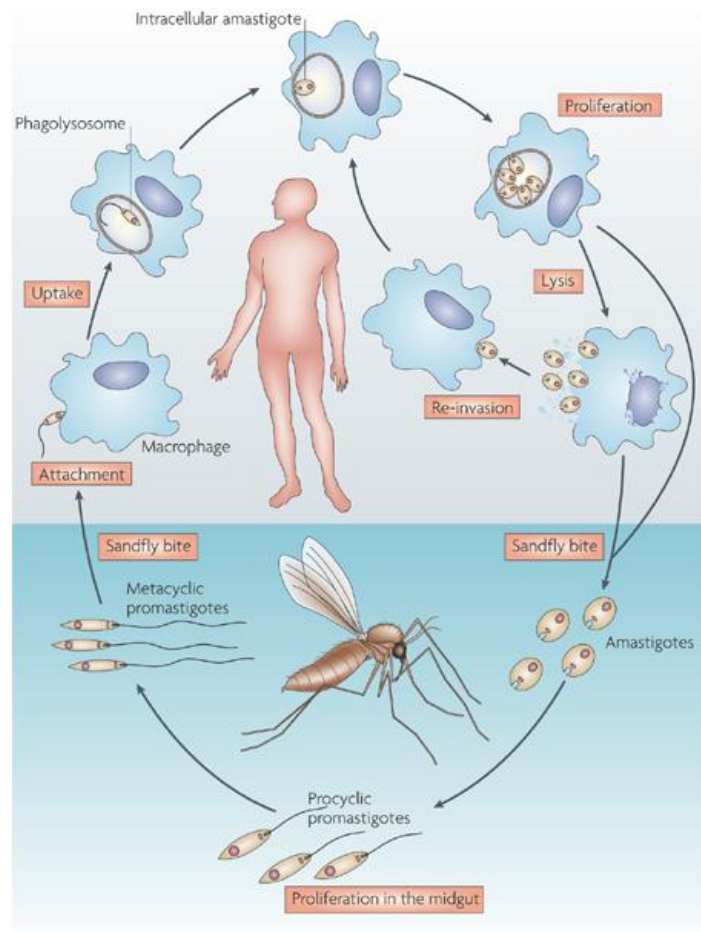
As leishmanias são organismos pleomórficos, nos invertebrados são encontradas as formas paramastigotas e promastigotas, e nos vertebrados a forma aflagelar, denominada amastigota. Do ponto de vista humano, nós somos os hospedeiros vertebrados, e os cães, raposas e marsupiais são os reservatórios ambientais da doença. O vetor se infecta ao ingerir células parasitadas por formas amastigotas, quando faz o repasto sanguíneo em um indivíduo infectante, capaz de transmitir a infecção. As amastigotas ingeridas se transformam em promastigotas no tubo digestivo e multiplicam-se rapidamente na luz intestinal dos flebotomíneos (Neves, 2005).

A transmissão da infecção para um hospedeiro vertebrado se dá quando a fêmea de um flebotomíneo infectado, ao realizar outro repasto sanguíneo, libera formas promastigotas metacíclicas junto com a saliva. As leishmanias são parasitas intracelulares obrigatórios, e quando são inoculadas na pele dos hospedeiros pelo vetor, invadem os macrófagos e neles se multiplicam por fissão binária, ocasionando o rompimento da célula hospedeira, liberando amastigotas que serão novamente fagocitados por macrófagos vizinhos em um processo contínuo, ocorrendo assim a disseminação hematogênica a outros tecidos, como linfonodos, fígado, baço e medula óssea (Silva, 2007).

Diagnostico

Na população humana, a leishmaniose visceral é diagnosticada através de exames clínicos – epidemiológicos e confirmada por exames sorológicos, parasitológicos e moleculares. Porém o diagnóstico ainda é um tema bastante discutido na literatura, e o fato de não existir um exame de “padrão ouro” corrobora com as discussões.

Atualmente, para identificação da infecção canina utiliza-se majoritariamente os testes sorológicos, sendo RIFI e ELISA os mais utilizados em campo. Os dados disponíveis na literatura sobre o desempenho desses testes normalmente provêm de laboratórios de pesquisa e referem-se a um número reduzido de amostras de soro canino examinadas em condições controladas. Essas condições ideais de execução da técnica nem sempre são reproduzidas na rotina dos laboratórios da rede pública de saúde, devido ao fornecimento irregular dos reagentes, da dificuldade na realização da técnica em laboratórios e da subjetividade na



Nature Reviews | Microbiology

Figura 3 – Ciclo de transmissão da *Leishmania* sp. Extraído do trabalho de Chappuis, F *et al* 2007.

interpretação dos resultados (Ferroglia *et al.*, 2007; Machado *et al.*, 2008; Gomes, 2008).

A sensibilidade dos testes sorológicos depende da metodologia do teste utilizado, e a especificidade varia com a escolha do antígeno. O problema da baixa sensibilidade desses testes se reflete na possibilidade da manutenção de cães infectados. Como a prevalência real da infecção é dimensionada a partir da soroprevalência, a baixa especificidade dos testes resulta em um número alto de falso-positivos, comprometendo a mensuração da transmissão da infecção e o sacrifício desnecessário de cães não infectados. Por este motivo, autores recomendam que técnicas mais acuradas sejam adotadas em inquéritos sorológicos assim como a revisão das medidas de controle preconizadas pelo ministério da Saúde. Dye (1993) afirmam que, mesmo se um teste sorológico altamente eficiente fosse empregado, cerca de 20% dos casos poderiam permanecer indetectáveis, especialmente em animais na fase de incubação da doença ou de soroconversão. Esse contingente de animais falso-negativos poderia comprometer a efetividade do programa de controle, contribuindo para a continuidade do ciclo de transmissão do parasito nas populações caninas e humanas das áreas endêmicas (Gomes, 2008; Leal, 2009; Mendonça, 2010).

Outra importante técnica disponível para o diagnóstico da LVC é o xenodiagnóstico, embora não seja rotineiramente utilizada, baseia-se na detecção e isolamento de um patógeno usando seu vetor natural. Esta técnica tem se mostrado extremamente útil para determinar a importância epidemiológica de cães parasitados por *L. chagasi*, pois permite avaliar as taxas de infecção em flebotomíneos, e, simultaneamente, fornece dados importantes sobre o potencial de transmissibilidade da infecção. A partir da utilização dessa técnica, tem sido provado que ambos os cães sintomáticos e assintomáticos podem infectar flebotomíneos (Molina *et al.*, 1994).

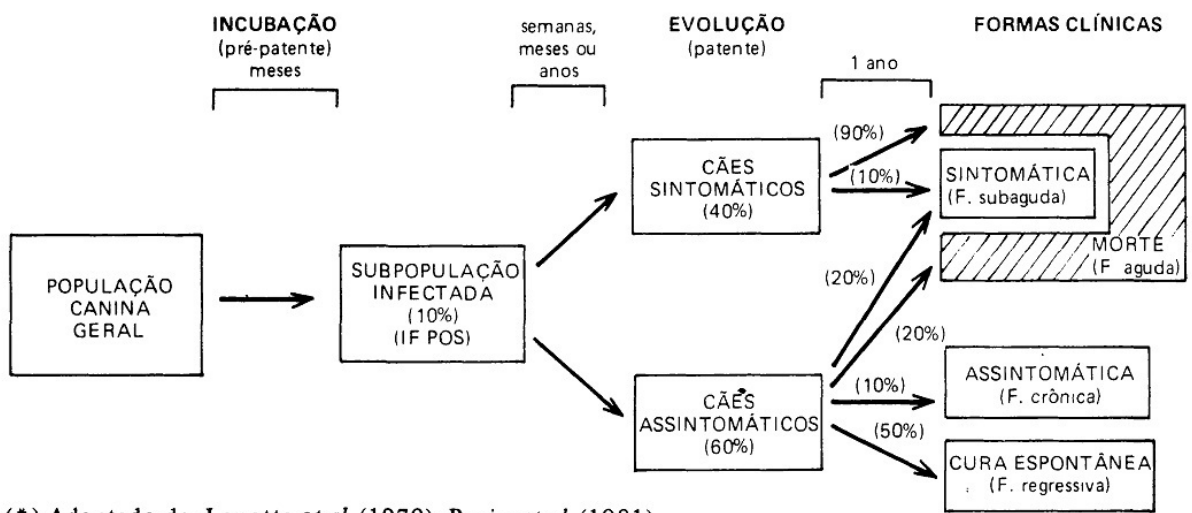
História Natural da Leishmaniose Visceral Canina

Na história natural da doença é estimado um período de 3 a 4 meses desde a infecção até a soroconversão, porém a doença não evolui para um estado de imunidade completa. Segundo alguns autores, existe uma porcentagem de cães que ao se infectarem não desenvolvem sintomas e após um breve período de positividade, tornam-se negativos aos testes sorológicos, sendo considerados curados apenas clinicamente, uma vez que por exames parasitológicos observa-se o agente infeccioso em seu organismo (Marzochi *et al.*, 1985).

Lanotte *et al.* (1979) e Pozio *et al.* (1981) foram dos primeiros pesquisadores a documentar a possibilidade da existência de dois grupos de formas clínicas, patentes e latentes. No grupo dos latentes estão as formas pré-clínicas (positividade aos testes sorológicos, com ou sem aparecimento de sintomas) e resolutive (os curados clinicamente). Essa classe de cães com a forma resolutive seriam indivíduos assintomáticos não infectantes por teoria, visto que a quantidade de parasitas em seu organismo não seria suficiente para propagação do ciclo de transmissão da doença. Lanotte *et al.* (1979), em um estudo no sul da França, observaram que 10% dos cães apresentavam a forma resolutive. E em seu estudo na Itália, Pozio *et al.* (1981) encontraram o parasito em apenas 32% dos cães positivos ao teste de reação de imunofluorescência indireta. Analisando o fluxo da dinâmica da infecção ao longo do estudo de Lanotte *et al.* no sul da França, a proporção de indivíduos inicialmente infectados que permaneceram assintomáticos, possivelmente infectantes, seria de 40%, visto que 10% tornaram-se assintomáticos não infectantes - clinicamente curados, e 50% apresentaram sintomas.

Apesar de não haver relatos na literatura de que cães não infectantes tenham se tornado infectantes, uma vez que a doença não tem cura parasitológica, esses indivíduos ditos clinicamente curados podem possivelmente apresentar recidiva no estado de infectividade, tornando-se infectantes. Sabe-se que para a manifestação da doença em humanos, uma queda na imunidade, como por exemplo na coinfeção com o vírus HIV, a carga parasitária aumenta, mesmo que a pessoa tenha apresentado anteriormente níveis mais baixos. Por este motivo é plausível que possa ocorrer uma recidiva no estado de infectividade em cães uma vez infectados (Pozio *et al.*, 1981; Marzochi *et al.*, 1985; Lopez-Velez, 1998).

O processo de adoecimento ocorre mais frequentemente nos cães (4 vezes mais) do que no homem, e em cães infectados o aparecimento dos sintomas vai depender da imunocompetência do animal, podendo evoluir para forma sintomática, oligossintomática e assintomática (Costa *et al.*, 2009). Na Itália Pozio *et al.* (1981) demonstraram que após um ano 88% de cães inicialmente sintomáticos morriam por efeito da doença enquanto que cães sadios podiam viver, em média, 12 anos dependendo do porte e do tipo de vida a que são submetidos. Nesse mesmo estudo, pode ser evidenciada a forma pré-clínica da doença, visto que cães inicialmente assintomáticos apresentaram uma taxa de recidiva (tornaram-se sintomáticos) de $1/48 \text{ mês}^{-1}$ no fim do período. Segundo Michalsky *et al.* (2007)



(*) Adaptado de: Lanotte *et al* (1979); Pozio *et al* (1981)

Figura 4 – Tendência evolutiva da leishmaniose visceral canina. Extraído do trabalho de Marzochi *et al.*, 1985.

há um intervalo de 6 a 7 meses para que o cão infectado apresente infectividade. Em um estudo de meta-análise foi verificado que uma grande proporção de cães infectados são infectantes e competentes na transmissão do parasito ao vetor, visto que uma grande proporção de flebotomíneos que se alimentaram desses infectantes apresentaram posteriormente o parasito em seu organismo. Também foi verificado que tanto indivíduos assintomáticos quanto sintomáticos são infectantes competentes, porém a maior parte dos infectantes são cães sintomáticos, o que corrobora com a hipótese de que haja relação entre a clínica e a infectividade de cães infectados por *L. chagasi* (Quinnell & Courtenay, 2009; Dye, 1993).

Courtenay *et al.* (2002) em um estudo na Ilha de Marajó no Pará, observou ao longo de um ano a infectividade de 50 cães expostos a infecção natural. A infectividade foi avaliada por xenodiagnóstico como a capacidade de transmissão do parasito para o vetor. Nessa coorte, dos cães infectados, 43% mostraram-se competentes na transmissão da *L. chagasi* ao flebotomíneo. Os autores relacionaram a infectividade canina com a clínica da doença e verificaram uma infectividade de 21,3% nos cães assintomáticos enquanto que nos sintomáticos, 62,5% eram infectantes.

Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral

Em 2006, o Ministério da Saúde lançou um manual com normas e recomendações sobre as diversas ações de vigilância e controle da LVA baseadas nos avanços técnico-científico até o dado momento. Nele constam informações sobre a doença e como devem ser avaliadas as ações de controle. Quanto a LVC, o manual refere-se a caso suspeito animais sintomáticos de áreas endêmicas, e caso confirmados animais sintomáticos com diagnóstico positivo, seja sorológico ou parasitológico. Em áreas de transmissão moderada e/ou intensa da doença (isto é, aquelas com média anual de $\geq 2,4$ casos humanos nos últimos três anos), tanto animais assintomáticos quanto sintomáticos são dados como caso. O monitoramento dos casos caninos é de responsabilidade do estado, e se recomenda a municípios com transmissão moderada e/ou intensa. Nos municípios de transmissão esporádica, o monitoramento ocorre quando um caso é notificado, dessa forma cada estado atua de acordo com as condições locais de ocorrência da doença.

A ação de rastreamento é dada a partir da ocorrência de um caso. Quando há suspeita clínica de um cão, uma área circunscrita em um raio de no mínimo 100 cães a partir do primeiro caso canino (suspeito ou confirmado) é investigada. Nesta área realiza-se busca

Estratificação da LV segundo áreas de risco Brasil, 2002 a 2006

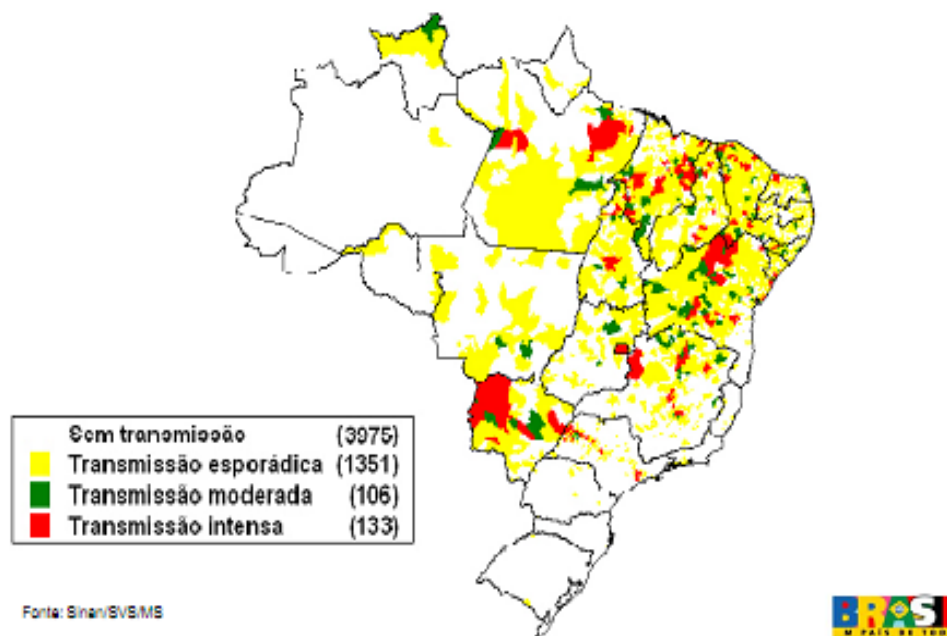


Figura 5 – Distribuição de casos autóctones de LV segundo o município, Brasil 2002. (Fonte: Portal da Saúde. [Internet]. [Acessado 4 Outubro 2011] Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/leish.pdf>.)

Fluxo de Controle

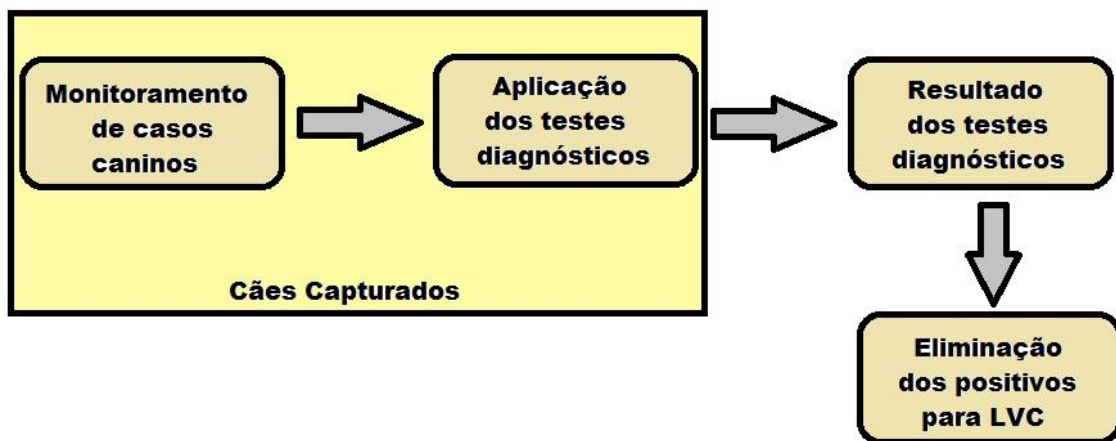


Figura 6 – Representação das ações de controle da leishmaniose visceral canina (LVC) segundo o manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral de 2006.

ativa de cães sintomáticos, sendo coletado material sorológico de todos esses cães, a fim de avaliar a prevalência canina e desencadear as demais ações de controle. Quanto ao diagnóstico, segundo o manual, é um indicador operacional, e sua avaliação se divide em um índice de positividade canina e uma proporção de casos com diagnóstico.

Índice de positividade canina:

$$\frac{\text{N}^{\circ} \text{ de cães sororreagentes} \times 100}{\text{N}^{\circ} \text{ total de cães examinados}}$$

Proporção de casos de LV com diagnóstico laboratorial realizado:

$$\frac{\text{N}^{\circ} \text{ de casos de LV com diagnóstico laboratorial} \times 100}{\text{N}^{\circ} \text{ total de casos de LV}}$$

Modelagem Matemática

Nesse contexto, modelos matemáticos e análise de custo-efetividade podem fornecer subsídios para determinar quais as estratégias com maior potencial de sucesso no controle da LVA, sem se requerer gastos elevados na preparação e na execução de experimentos de campo. Os modelos matemáticos têm sido utilizados no estudo de diferentes doenças tropicais (Martinez *et al.*, 2008; Freitas *et al.*, 2010). Esses modelos baseiam-se em um sistema de equações que representam as relações entre diferentes variáveis, que tentam descrever de forma aproximada a realidade da dinâmica da transmissão da doença em questão, a fim de explicar e prever a ocorrência dos casos (Schwaab & Pinto, 2007).

A apresentação de Daniel Bernoulli (1760) de um modelo matemático envolvendo equações diferenciais para entender a transmissão da varíola, parece ser o primeiro estudo de modelagem matemática aplicada à dinâmica das doenças. Contudo, foi a partir da segunda metade do século XVIII que teorias matemáticas puderam ser melhor construídas com base no conhecimento médico sobre as causas das doenças infecciosas (Barros, 2007; Luz *et al.*, 2010).

Hamer (1906) postulou que a ocorrência de epidemia depende de uma taxa de contato entre indivíduos suscetíveis e infectados, posteriormente essa teoria tornou-se um dos principais conceitos da epidemiologia matemática, denominada como “o princípio da ação das massas”. A partir desse conceito Ronald Ross formulou um modelo de tempo contínuo em seu trabalho pioneiro da dinâmica da malária em 1908 e em 1927 Kermack &

McKendrick propuseram a teoria de que a introdução de alguns indivíduos infectados em uma população suscetível somente levaria a uma epidemia se existisse um número mínimo de indivíduos capazes de manterem a infecção, que sempre acabaria antes que toda a população morresse (Silva, 2010).

A epidemiologia matemática busca entender a dinâmica de transmissão de doenças a partir de modelos mais simples possível, com utilização de menos compartimentos e parâmetros em contra partida, quanto mais detalista e realístico o modelo for, mais compartimentos e parâmetros ele terá. O modelo SIR é um dos modelos mais simples e fundamentais, divide a população estudada em três compartimentos: susceptíveis, infectados e recuperados. Os indivíduos mudam de compartimentos ou classes à medida que se dá a dinâmica entre parasitas e hospedeiros. Essa mudança de classe é descrita com a utilização de parâmetros que descrevem taxas. Se o pesquisador quisesse expressar no modelo o tempo de latência, em que o indivíduo está infectado mas não é infectante, seria necessário a inclusão de um novo compartimento (E), assim o modelo seria do tipo SEIR (Silva, 2010).

O parâmetro coeficiente de transmissão, que determina a taxa em que novas infecções surgem como consequência do contato entre suscetíveis e infectados, combina vários elementos como biológico, social e fatores ambientais. Comumente é expresso pela letra grega β e dificilmente pode ser mensurado de forma direta, para avaliar essa taxa, geralmente infere-se um valor de acordo com o processo em que se adquire a infecção (Silva, 2010).

Modelos da Dinâmica da Transmissão da Leishmaniose Visceral

A modelagem matemática tem sido aplicada aos estudos das leishmanioses visando entender a dinâmica da transmissão dessas infecções. Foram desenvolvidos alguns modelos para estudar a leishmaniose, principalmente para a forma tegumentar, sendo que para a forma visceral, a modelagem é relativamente pouco desenvolvida. O modelo proposto por Hasibeder *et al* em 1992, com o fim de elaborar uma fórmula para o cálculo do R_0 da LVC, discute a possibilidade de na natureza haver dois tipos de cães susceptíveis: Um tipo – A que ao se infectar entra em um período de latência assintomático, esses cães são positivos aos testes sorológicos e não são infectantes. Após esse período tornam-se sintomáticos e infectantes, a manifestação da doença ocasiona uma maior taxa de mortalidade nesses cães; O tipo – B, seriam cães que após o período de latência desenvolveriam poucos ou nenhum sintoma, podendo perder a positividade aos testes sorológicos, e nunca seriam capazes de transmitir o parasito ao vetor (não – infectantes).

Na elaboração do modelo de Hasibeder *et al* (1992), consideraram que a população de cães N_D é constante ao longo do tempo, e que cães tipo – A uma vez infectados permaneceriam assim até a morte, porém os cães tipo – B após o período de latência, voltariam a ser considerados susceptíveis. Com relação ao vetor, optaram por não incluir a sazonalidade da população vetorial mantendo-a constante, e a capacidade vetorial dependeria do número de flebotomíneo, que uma vez susceptível foram infectados ao se alimentarem de cães infectantes (Figura 7). Ao final, uma das conclusões que chegaram, foi que a doença é de alta complexidade e não se conhece todos os parâmetros da dinâmica da transmissão. Sugerem que estudos epidemiológicos sejam realizados a fim de suprir esta lacuna no conhecimento da doença. Em parceria com este trabalho, utilizando a fórmula de R_0 sugerida, Dye *et al.* (1992) estimaram o R_0 da leishmaniose visceral em aproximadamente 11, ou seja, cada cão infectado introduzido numa população totalmente susceptível “geraria” 11 outros cães infectados, sugerindo que o impacto na dinâmica da doença em cães só seria alcançado com um controle intensivo.

Posteriormente Dye (1996) elaborou um modelo teórico em que adiciona ao modelo Suscetível-Latente-Infectado a classe de indivíduos resistentes, que representam os cães do tipo – B. Nas equações do modelo, os tipos de cães são diferenciados por “ α_D ”, proporção de cães susceptíveis a LVC e “ $1 - \alpha_D$ ”. Os cães resistentes corresponderiam a proporção de cães não susceptíveis a LVC, e não sofreriam a força da infecção, morreriam apenas por causas naturais. Os cães que morreriam por efeito da doença seriam tanto os das classes infectantes (I) quanto os latentes (L), da mesma forma que no modelo proposto por Hasibeder *et al* (1992). O modelo com controle acrescenta aos susceptíveis uma taxa de reposição de cães (κ) com relação ao sacrifício de cães das classes latentes e infectantes, todos os cães eliminados são repostos na população por cães jovens e susceptíveis. Nesse trabalho o autor concluiu que o sacrifício de cães teria pior impacto na redução da população canina infectante em comparação com outras medidas, como o controle por inseticida e a vacinação humana ou canina, por esse motivo o autor incentiva estudos que possibilitem a produção de uma vacina capaz de gerar imunidade protetora permanente.

Em 1998 Burattini *et al.* relataram terem elaborado um modelo dinâmico da transmissão da leishmaniose visceral, porém ao decorrer do artigo, os autores enfatizam o fluxo de transmissão da leishmaniose tegumentar. Por entender a importância deste modelo no estudo da transmissão da leishmaniose, o mesmo foi destacado nesta revisão. Os autores consideram a existência de uma classe de cães recuperados e que juntamente com alguns

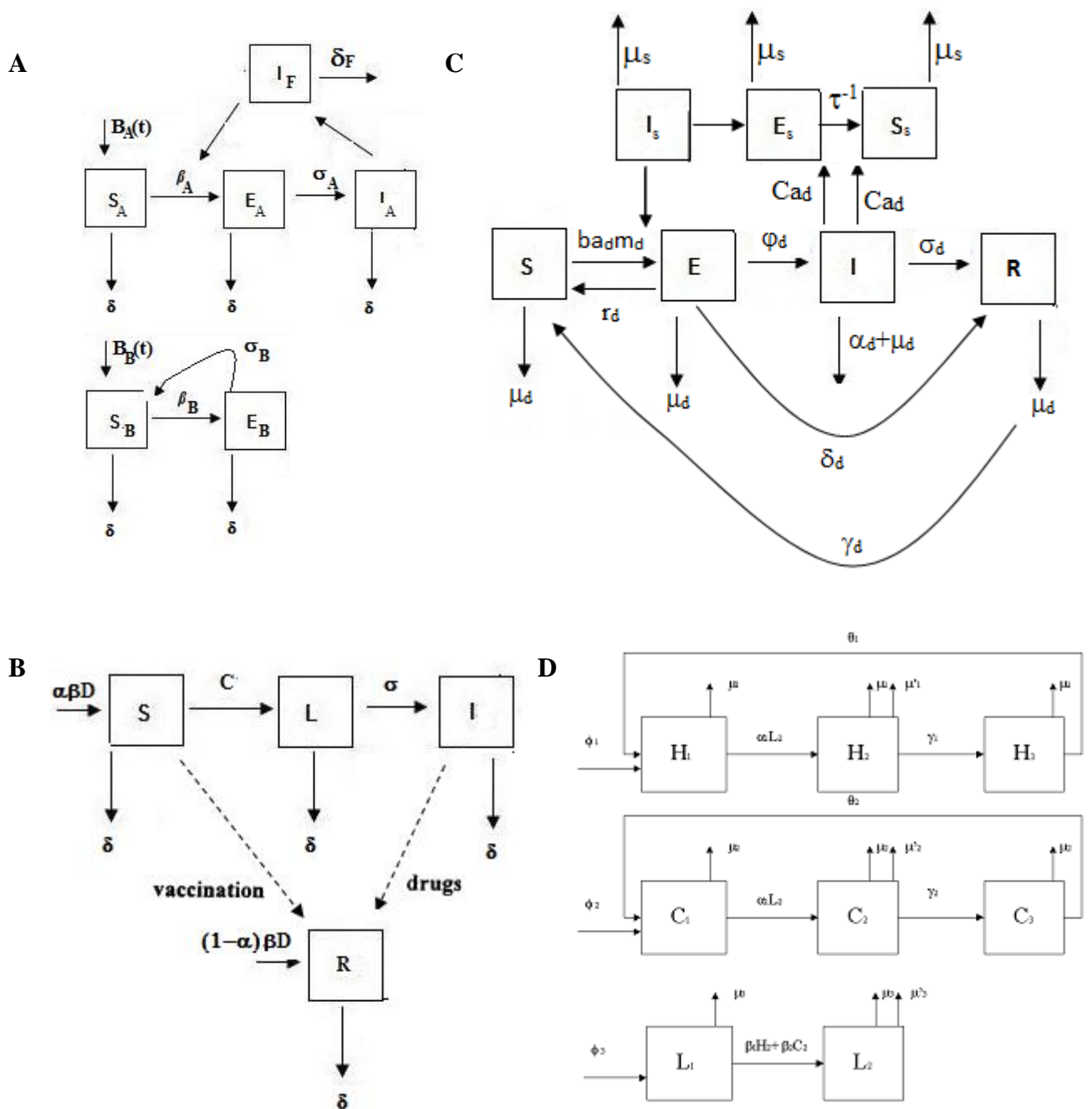


Figura 7 – Diagramas de compartimentos. A: Modelo proposto por Hasibeder *et al.* (1992); B: Modelo adaptado, proposto por Dye (1996); C: Modelo proposto por Burattini *et al.*, 1998; D: Modelo proposto por Rosales & Yang (2006); S(i)/(1): suscetíveis; L e E(i): latentes; I(i)/(2): infectados; R/(3): resistentes; A: cães do tipo A; B: cães do tipo B; F/(s)/C: vetor infectado.

cães em estado latente, poderiam voltar a tornarem-se suscetíveis no âmbito da dinâmica de transmissão e ao decorrer de processo poderiam participar novamente da transmissão do agente ao vetor. Consideram também que alguns cães em estado latente poderiam recuperar-se da infecção sem terem participado da transmissão da infecção (Figura 7).

Palatnik-de-Sousa *et al.* (2004) utilizando como modelo base o proposto por Dye (1996) observou a influência da sensibilidade dos testes diagnósticos na eficácia da eliminação canina como estratégia de controle, substituindo valores dos parâmetros $1 - \alpha_D$ e κ . A partir da literatura atribuiu a proporção de cães que nascem susceptíveis a LVC o valor de 0.15 e aos não susceptíveis 0.7. E foram verificados os testes de imunofluorescência ($\kappa = 0.07$) e ELISA ($\kappa = 0.25$) com diferentes sensibilidades que resultam numa eliminação canina igualmente diferente. O estudo sugere que o controle da LVC está associado à soroprevalência da doença, visto que o sacrifício canino ocorre nos cães diagnosticados positivos, podendo ser verificada uma melhor eficácia da eliminação ao aplicar no modelo testes de diagnósticos com maior sensibilidade.

Courtenay *et al.* em 2002 utilizou o modelo proposto por Dye (1996) para determinar a proporção de cães infectados que tornam-se infectantes, assim como o período entre a infecção e o aparecimento da infectividade, a relação entre sintomatologia, imunologia e parasitemia com a infectividade e a sensibilidade dos testes diagnósticos na detecção de cães infectantes. No modelo original, foram alterados os valores dos parâmetros, a fim de adequar a realidade da dinâmica de transmissão da Ilha de Marajó, Pará/ Brasil, e o controle foi aplicado de forma descontínua, em um intervalo de 120 dias. Dentre as conclusões do estudo, estão as seguintes: A infectividade de assintomáticos e de sintomáticos corresponde respectivamente a 21.3% e 62.5%, sendo maior nos sintomáticos; A infectividade se desenvolve após 6 meses de infecção; Dois fatores principais contribuem para uma baixa efetividade da eliminação canina como estratégia de controle, um é a utilização no campo da reação de imunofluorescência indireta (RIFI) que tem baixa sensibilidade e o atraso entre o diagnóstico de cães infectados e o sacrifício dos mesmos; Os fatores que levam um cão infectado a tornar-se infectante não puderam ser descritos devido ao conhecimento ainda insuficiente da complexa dinâmica da transmissão da doença.

Rosales & Yang (2006a) propuseram um modelo SIR para representar a dinâmica da transmissão das leishmanioses entre o homem, o vetor e o cão como reservatório. O modelo tem para o homem e o cão três compartimentos: susceptível, infectado e recuperado, e para o

vetor, assume-se que uma vez infectado ele permaneça assim até a morte, sendo portanto dois compartimentos: susceptível e infectado. As populações são constante, ou seja, o número de indivíduos que nascem e igual aos que morrem seja por morte natural ou por efeito da doença. Neste modelo os indivíduos recuperados podem perder a imunidade adquirida com a doença e tornarem-se novamente susceptíveis numa taxa θ_i ($i = \text{Humanos}$ e $i = 2$ cães); E apenas indivíduos infectados podem morrer por efeito da doença, ou se recuperar com uma taxa de recuperação γ_i (Figura 7). A partir do modelo da dinâmica, os autores calcularam o R_0 da doença em humanos, reservatório e vetor e concluíram que o R_0 para humanos é menor do que o R_0 para cães, sugerindo que a doença em humanos ocorra como consequência da doença em cães. Outra conclusão foi de que os níveis endêmicos em flebotomíneos persistem ainda que a prevalência no vetor seja baixa.

Outro modelo elaborado por Elmojtaba *et al.* (2010) para analisar a dinâmica da leishmaniose visceral no Sudão, descreve em dois compartimentos a transmissão nos reservatórios animais, que podem ser o cão e o “spiny mouse”. No modelo, os compartimentos dos reservatórios são susceptíveis e infectados, e se considera a dinâmica em uma população fechada. A dinâmica da transmissão da LV no Sudão inclui o homem como agente transmissor da doença, o que não ocorre no Brasil. Apesar de ser um modelo da dinâmica da leishmaniose visceral, não deve ser comparado com os modelos referentes a LV no Brasil, inclusive por apresentar como vetor outro flebotomíneo que não a *Lutzomyia longipalpis*.

Com relação a distribuição da população de flebotomíneos, esta se apresenta predominante ao longo de todo o ano, contudo alguns estudos verificaram que apesar de freqüente, a população de *Lutzomyia longipalpis* apresenta uma distribuição sazonal, associada aos índices pluviométricos e de umidade, com aumento de densidade no período chuvoso. E sugerem que esta sazonalidade possa interferir na dinâmica da transmissão da LVC (Barros *et al.*, 2000; Resende *et al.*, 2006; Macedo *et al.*, 2008). Na construção dos modelos dinâmicos é possível adicionar uma função que expresse a sazonalidade vetorial ao parâmetro que corresponde força de infecção de acordo com a fórmula: $\beta f(t) = \beta(1 + c \cdot \sin(\pi \cdot t/12))$, neste caso, β é a força básica de infecção e c é a amplitude da função seno que caracteriza a força externa aplicada ao sistema, o quanto a densidade vetorial difere entre as estações do ano (Silva, 2010).

Os modelos até hoje desenvolvidos para representar a dinâmica da LVC e seu controle não levam em consideração alguns mecanismos que são importantes na discussão da efetividade do controle por eliminação canina, por exemplo: a sazonalidade da população vetorial, a proporção de cães assintomáticos na população de infectados, e a influência na efetividade dessa estratégia, da cobertura de rastreamento de cães, das características dos testes diagnósticos e da capacidade de sacrificar um cão dado que foi positivo aos testes. O presente trabalho coopera com os estudos sobre o controle da LV por considerar os pontos acima na produção de modelos matemáticos que permitam esclarecer a dinâmica dessa doença e a efetividade de seu controle.

Metodologia

Construção dos Modelos

Modelos matemáticos de epidemias descrevem a dinâmica de transmissão de uma doença, com base na história natural da doença e em seu mecanismo de transmissão. Para construí-los foi realizado um levantamento dos modelos existentes, assim como da literatura sobre a história natural da leishmaniose visceral canina. Modelos conceituais foram elaborados para representar os fluxos de indivíduos entre categorias epidemiológicas e equações diferenciais foram desenvolvidas para descrever o fluxo da população por estes compartimentos.

Três modelos teóricos da dinâmica da LVC foram elaborados com graus crescentes de complexidade e implementados no ambiente R, versão 2.13.0, utilizando a biblioteca deSolve (R Development Core Team, 2011). Na construção dos modelos, da mesma forma que Palatnik-de-Sousa (2004), optamos por não considerar os vetores e os seres humanos, embora sejam participantes do ciclo de transmissão da doença. Assim, só a dinâmica da infecção numa população hipotética de cães foi considerada.

Premissas

Na literatura, a leishmaniose visceral é descrita como uma doença que afeta cães de todas as idades e gênero, por este motivo os indivíduos não infectados, em risco de adquirir a infecção, foram mantidos em um só compartimento “S” (suscetíveis), supondo que todos os indivíduos são iguais. Os modelos assumem que todos os cães nascem suscetíveis e que a população é constante no tempo ($N = 10^4$ cães), dessa forma, a taxa de natalidade (entrada de indivíduos na população) corresponde à quantidade de cães que morrem, seja por causas naturais ou por efeito da doença.

Tabela 1 – Parâmetros e símbolos utilizados nos modelos

Símbolo	Significado	Valor (unidade)	Referência
S	Suscetíveis	-	-
E	Latente	-	-
I	Infectados	-	-
Is	Sintomático Infectante	-	
Ia	Assintomáticos Infectantes	-	-
In	Assintomáticos não Infectantes	-	Pozio <i>et al</i> , 1981; Lanotte <i>et al</i> , 1979
μ	Taxa Mortalidade Natural	0,00694 mês ⁻¹	Comunicação pessoal
α	Taxa Mortalidade Induzida pela infecção	0,07333 mês ⁻¹	Pozio <i>et al</i> , 1981
λ	Taxa de Recidiva de Assintomático Infectante para Sintomáticos	1/48 mês ⁻¹	Pozio <i>et al</i> , 1981
λ'	Taxa de Recidiva de Assintomático não Infectante para Sintomáticos	10% λ	Valor Adotado
i	Taxa de Incubação	0.319	Courteney, 2002
β	Coeficiente de Transmissão	variável	Valor Adotado
c	Amplitude	0.7	Valor Adotado
ps	Fluxo de indivíduos da classe E para Is	0.5	Lanotte <i>et al</i> , 1979
pa	Fluxo de indivíduos da classe E para Ia	0.4	Lanotte <i>et al</i> , 1979
pn	Fluxo de indivíduos da classe E para In	0.1	Lanotte <i>et al</i> , 1979
qa	Infectividade de Ia	0.21	Courteney, 2002
qb	Infectividade de Is	0.62	Courteney, 2002
r	Cobertura de Rastreamento	4.1 - 8.3	Valor Adotado
d	Diagnóstico	0.8-1	Valor Adotado
e	Eliminação canina	0.25 - 1	Valor Adotado
e'	Taxa Eliminação canina calculada	r*d*e	Valor Adotado
u	Taxa de atraso entre diagnóstico e eliminação	0 - 4 meses	Valor Adotado
s	Eliminação de cães Ia	0 ou 1	Valor Adotado
z	Eliminação de cães In	0 ou 1	Valor Adotado
v	Contato entre suscetíveis e infectantes	-	-
c	Fração que adquirir infecção	-	-

Na presença de controle por eliminação, esse pressuposto representa uma reposição de cães sacrificados de 100% (Tabela 2). Os modelos foram construídos a partir do pressuposto de que há homogeneidade na exposição dos cães suscetíveis ao agente infeccioso, isto é, a probabilidade de um indivíduo suscetível adquirir infecção é a mesma para todos os indivíduos.

A LVC é uma doença transmitida por vetor, assumimos que esse é um componente constante na transmissão. Está implícito no modelo que essa transmissão foi mediada pelas picadas de um flebotomíneo infectante. Consideramos que a leishmaniose visceral canina não apresenta cura parasitológica, apesar de ser possível alcançar o desaparecimento dos sintomas, conferindo assim cura clínica. Por este motivo não foi considerado nos modelos uma classe de indivíduos recuperados. Um indivíduo Infectante (I, Is e Ia) é um infectado capaz de transmitir o parasito de forma competente, ou seja, o parasito será transmitido para outro indivíduo e neste último se dará a infecção.

Em outras palavras, a transmissão da infecção de indivíduos infectantes para susceptíveis se chama força de infecção (ou força de transmissão), essa força depende do número de contatos (mediados pelo vetor) que uma fração de indivíduos infectantes tem com susceptíveis por unidade de tempo e da probabilidade de que esses indivíduos susceptíveis a partir do contato adquiram a infecção. Se a força de infecção for F , o número de contatos por unidade de tempo for ν , o contato entre susceptíveis e uma parcela de infectantes da população for c e a fração que adquire a infecção for $\frac{I}{N}$, então $F = \nu c S \frac{I}{N}$.

O coeficiente de transmissão (β), que corresponde ao número de contatos por unidade de tempo $S \frac{I}{N}$ multiplicado pela probabilidade de adquirir infecção ($\beta = \nu c$), foi escolhido de forma que no equilíbrio a prevalência da infecção no modelo correspondesse as prevalências compatíveis da leishmaniose visceral em áreas com baixa e alta endemicidade. Como a prevalência da doença varia largamente entre as áreas de transmissão, foram construídos dois cenários em que apenas os valores de β diferissem, dessa forma as prevalências de 3% e 15% alcançadas no equilíbrio do modelo, corresponderiam respectivamente a um cenário de baixa e alta endemicidade devido a diferenças no coeficiente de transmissão. Essa diferença pode ser interpretada como diferença na densidade vetorial ou na capacidade vetorial.

Tabela 2 – Entrada de suscetíveis na população modelada através da taxa de natalidade, calculada de forma a balancear as perdas por mortalidade.

Modelos	Controle Tipo 1
SI	$n = \mu * (S+I) + I * (\alpha + e)$
SEIsIa	$n = \mu * (S+E+Is+Ia) + \alpha * Is + e * (Is+s*Ia)$
SEIsIaIn	$n = \mu * (S+E+Is+Ia+In) + \alpha * Is + e * (z * In + Is + s * Ia)$
Modelos	Controle Tipo 2
SI	$n = \mu * (S+I+D) + \alpha * (I+D) + f * u * D$
SEIsIa	$n = \mu * (S+E+Is+Ia+Da+Ds) + \alpha * (Is+Ds) + f * u * (Ds+Da * s)$
SEIsIaIn	$n = \mu * (S+E+Is+Ia+In+Dn+Da+Ds) + \alpha * (Is+Ds) + f * u * (z * Dn + Ds + s * Da)$
Modelos	Controle Tipo 3
SI	$n = \mu * (S+I+D) + \alpha * (I+D) + f * u * D$
SEIsIa	$n = \mu * (S+E+Is+Ia+Ds) + \alpha * (Is+Ds) + f * u * Ds$
SEIsIaIn	$n = \mu * (S+E+Is+Ia+In+Ds) + \alpha * (Is+Ds) + f * u * Ds$
<p>Controle tipo 1 = Controle com diagnóstico de 100% dos casos e sacrifício imediato dos positivos; (não) e 1 (sim); z = variável relacionada com o sacrifício de In que varia em 0 (não) e 1 (sim).</p>	
<p>Controle tipo 2 = Controle com diagnóstico diferente de 100% dos casos e com atraso entre o diagnóstico e o sacrifício canino; (não) e 1 (sim); z = variável relacionada com o sacrifício de In que varia em 0 (não) e 1 (sim).</p>	
<p>Controle tipo 3 = Controle semelhante ao tipo 2 porém não há diagnóstico de cães assintomáticos.</p>	

Modelo

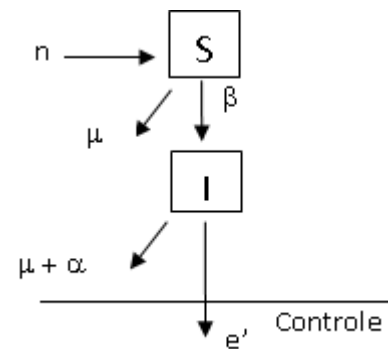
Modelo SI

Neste trabalho, optou-se por utilizar como expressão de um modelo mais simples, um modelo que não diferenciava cães infectados segundo sua sintomatologia (SI), ou seja, o aparecimento ou não de sintomas, não influenciaria na dinâmica de transmissão da LVC. Uma apresentação semelhante é utilizada por outros autores, sendo que todos acrescentam uma classe de indivíduos recuperados ou resistentes (R) ao modelo (Hasibeder *et al.*, 1992; Dye, 1996; Rosales & Yang, 2006). Optamos por não incluir esta classe R ao modelo mais simples porque a doença não apresenta cura, todos os cães uma vez infectados, permanecem assim até a morte, ocorrida por causas naturais, por efeito da doença ou do controle. Não foi considerado neste modelo indivíduos recuperados ou resistentes. Neste modelo todos os cães infectados são capazes de transmitir o parasito ao vetor, todos são infectantes.

$$n = \mu(S + I) + (\alpha + e')I \quad (1)$$

$$\frac{dS}{dt} = n - \beta SI/N - \mu S \quad (2)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI/N - (\alpha + \mu + e')I \quad (3)$$



Na primeira equação está representada a taxa de natalidade, como indivíduos entram no sistema. A segunda equação descreve a taxa de variação da população de indivíduos que são susceptíveis. Essa classe de indivíduos aumenta, conforme novos indivíduos nascem susceptíveis, e diminui conforme cães tornam-se infectados ou morrem por causas naturais. A equação (3) representa a taxa de variação da população de indivíduos infectados. Nesta classe, indivíduos entram quando recém-infectados e saem por morrerem por causas naturais numa taxa μ ou por efeito da doença (α). O controle (e') é aplicado apenas na classe de infectados.

Modelo SEIsIa

Segundo a história natural da doença, uma vez que o indivíduo tenha sido infectado, os sintomas ocorrem após um estágio de latência (E), e nesse estágio o cão apesar de estar infectado não transmite a infecção. Após esse período, embora infectantes, de forma

simplificada, os cães podem vir a apresentar ou não sintomas, caracterizando-se como, respectivamente, sintomáticos (Is) ou assintomáticos (Ia). Em um modelo de complexidade intermediária (SEIsIa), foram separados em duas classes de mesma probabilidade de ocorrência, cães com e sem sintomas, sendo que há diferença de infectividade entre eles, cães sintomáticos sendo mais infectantes (Courtinay *et al.*, 2002). Estudos observaram que após um determinado período, uma parcela de cães assintomáticos apresenta sinais clínicos da doença, esse processo foi descrito como recidiva, e é incorporado ao modelo através de uma taxa de recidiva “λ” (Pozio *et al.*, 1981; Marzochi *et al.*, 1985).

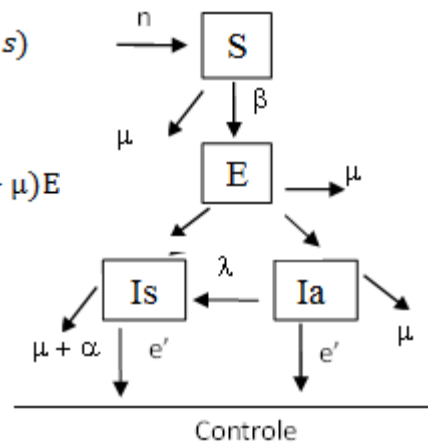
$$(1.2) \quad n = \mu(S + E + Is + Ia) + \alpha Is + e' (Is + Ia \times s)$$

$$(2.2) \quad dS/dt = n - \beta S(qaIa + qbIs)/N - \mu S$$

$$(3.2) \quad dE/dt = n - \beta S(qa \times Ia + qb \times Is)/N - (2ip + \mu)E$$

$$(4.2) \quad dIs/dt = ipE + \lambda Ia - (\alpha + \mu + e')Is$$

$$(5.2) \quad dIa/dt = ipE - \lambda Ia - (\mu + s \times e')Ia$$



A taxa de natalidade está representada na equação (1.2), a equação (2.2) corresponde à taxa de variação da população de indivíduos no instante t que são susceptíveis. Nesse modelo admite-se que a infectividade de cães com e sem sintomas seja diferente, qa para assintomáticos e qb para sintomáticos, sendo qb maior que qa . A equação (3.2) representa a taxa de variação da população de indivíduos em estágio de latência, infectados mas não infectantes, a cada instante de tempo t . Na equação (4.2) a taxa de variação da população de cães infectados sintomáticos aumenta, conforme novos indivíduos infectados (ipE) tornam-se sintomáticos e cães infectados uma vez assintomáticos (λ) apresentam sintomas, e diminui conforme cães morrem por causas naturais numa taxa μ ou por efeito da doença (α). Na equação (5.2) a taxa de variação da população de cães infectados assintomáticos aumenta, conforme novos indivíduos infectados (ipE) permanecem sem sintomas após o estágio de latência, e diminui conforme cães passam a apresentar sintomas, e indivíduos morrem por causas naturais numa taxa μ . O controle (e') é aplicado tanto na classe de infectados sintomáticos quanto assintomáticos.

Modelo SEIsIaIn

Lanotte *et al.* (1979) observaram que 50% dos casos de LVC são assintomáticos e neste grupo, 10% corresponderiam a uma parcela de cães não capazes de transmitir o parasita ao vetor, sendo portanto, não infectantes (In). Para verificar a relevância dessa classe adicional In, foi elaborado um modelo mais complexo que considerasse uma parcela de cães que, mesmo infectados, seriam não competentes na transmissão do parasita ao vetor (SEIsIaIn), foi separada da classe de indivíduos assintomáticos, essa parcela de cães não infectantes. Neste último modelo, após o estágio de latência, 40% dos cães tornar-se-iam assintomáticos infectantes e 10% assintomáticos não infectantes.

Quando se pensa em recidiva com relação a infectividade, não há relatos na literatura de que cães não infectantes tenham se tornado infectantes. Porém sabe-se que em humanos quando há uma queda de imunidade, como por exemplo, a que ocorre quando co-infectado com o vírus HIV, o nível de parasitemia aumenta, mesmo que uma vez tenha sido baixo. Por este motivo é plausível que possa ocorrer uma recidiva no estado de infectividade em cães, para considerar essa hipótese, foi incorporada uma taxa de recidiva “λ” de 10% de λ (Lopez-Velez, 1998).

$$(1.3) \quad n = \mu(S + E + Is + Ia + In) + \alpha \times Is + e' (Is + Ia \times s + In \times z)$$

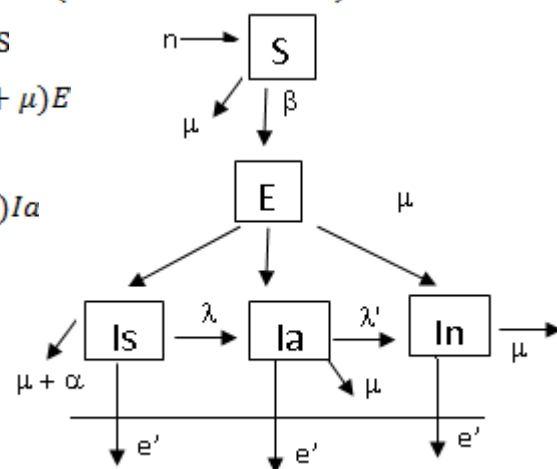
$$(2.3) \quad dS/dt = n - \beta S(qa \times Ia + qb \times Is)/N - \mu S$$

$$(3.3) \quad dE/dt = \beta S(qa \times Ia + qb \times Is)/N - (i + \mu)E$$

$$(4.3) \quad dIs/dt = ipsE + \lambda Ia - (\mu + s \times e' + \alpha)Is$$

$$(5.3) \quad dIa/dt = ipaE + \lambda In - \lambda Ia - (\mu + s \times e')Ia$$

$$(6.3) \quad dIn/dt = ipsE - \lambda Ia - (\mu + z \times e')In$$



Controle

A equação (1) representa a taxa de natalidade, a equação (2) corresponde a taxa de variação da população de indivíduos susceptíveis. Nesse modelo admite-se também que a infectividade de cães com e sem sintomas seja diferente, da mesma forma que no modelo anterior. A equação (3) representa a taxa de variação da população de indivíduos em estágio de latência. Na equação (4) a taxa de variação da população de cães infectados sintomáticos aumenta, conforme novos indivíduos infectados (ipsE) tornam-se sintomáticos e cães infectados uma vez assintomáticos (λ) apresentam sintomas, e diminui conforme cães

morrem por causas naturais numa taxa μ ou por efeito da doença (α). Na equação (5) a taxa de variação da população de cães infectados assintomáticos aumenta, conforme novos indivíduos infectados ($ipaE$, em uma proporção de 40%) permanecem sem sintomas após o estágio de latência, e cães assintomáticos não infectantes (In) tornam-se infectantes ($\lambda' = 10\%$ de λ). A diminuição dessa taxa de variação ocorre conforme indivíduos passam a apresentar sintomas, e cães morrem por causas naturais numa taxa μ . O controle (e') é aplicado tanto na classe de infectados sintomáticos quanto assintomáticos. Na equação (6) a taxa de variação da população de cães infectados assintomáticos não infectantes aumenta, conforme novos indivíduos infectados ($ipnE$, em uma proporção de 10%) permanecem sem sintomas após o estágio de latência e não apresentam infectividade, e diminui conforme indivíduos passam a apresentar infectividade e cães morrem por causas naturais numa taxa μ . O controle (e') é aplicado as classes de infectados sintomáticos, assintomáticos e assintomáticos não infectantes.

Parametrização

Os valores dos parâmetros, apresentados na Tabela 1, foram escolhidos segundo dados da literatura, e quando não encontrados, devido a complexidade da dinâmica da transmissão da leishmaniose visceral, foram arbitrados seguindo um padrão de plausibilidade com a história natural da doença. Os modelos possuem população fechada, constante ao longo do tempo, com valor de $N = 10^4$ cães. Para garantir que a população se mantivesse constante, a entrada de cães (taxa de natalidade) teve o mesmo valor que a saída de cães nos modelos (mortalidade + letalidade + cães sacrificados). Apesar da longevidade de um cão sadio possa variar entre raças e tamanho, utilizou-se uma longevidade única de 12 anos com base em relatos de veterinários (comunicação pessoal). A taxa de mortalidade por efeito da doença segundo Nunes (2008) é de 0.88 cães em um ano e o número de cães sacrificados variou de acordo com as ações de controle aplicadas aos modelos.

Os valores do coeficiente de transmissão (β) em cada modelo foram escolhidos considerando, no equilíbrio, uma prevalência da infecção com as prevalências compatíveis da doença em áreas com baixa e alta endemicidade. Os valores dessas áreas equivalem ao valor médio de prevalência em regiões onde são consideradas de baixa e alta endemicidade, devido a grande variabilidade da prevalência da doença no Brasil. E a infectividade (capacidade de transmitir o parasito ao vetor) de cães assintomáticos e sintomáticos foram retiradas do estudo de Courteney (2002) que observou uma maior infectividade em cães sintomáticos. As

diferentes classes de indivíduos foram elaboradas de acordo com as importantes fases do ciclo epidemiológico da doença em cães. A proporção de cães em estado latente que passam a compor as diferentes classes de indivíduos infectados corresponde aos valores sugeridos por Lanotte *et al.*, 1979. Já a taxa de recidiva de sintomas, quando um cão assintomático passa a apresentar sintomas, foi obtida a partir de trabalho de Pozio *et al.* (1981), sendo que a taxa de recidiva de infectividade, quando um cão não infectante torna-se infectante, foi estipulada arbitrariamente como 10% da taxa de recidiva de sintomas, devido a plausibilidade biológica de ocorrência desse evento em cães.

Neste trabalho, a eliminação canina como estratégia de controle da LVC foi subdividida em três componentes: rastreamento, diagnóstico e sacrifício canino. Os valores desses parâmetros nos modelos foram calculados segundo dados cedidos pela Subcoordenação de Zoonoses Vetoriais e Raiva/SVS/MS (ver no capítulo 1). E por haver a hipótese na literatura de que o tempo, em que cães já diagnosticados positivos, permanecem cooperando com a transmissão, influencie na efetividade do controle, foi acrescentado as equações dos modelos com controle, o parâmetro “u”, utilizado como valor um maior tempo possível em que esses cães esperariam até o abate.

Introdução da Variabilidade Sazonal

Na revisão da literatura foram encontrados estudos que apontam para uma possível influencia da sazonalidade vetorial na efetividade do controle da LV. Para verificar essa hipótese, foi estudada uma versão modificada do coeficiente de transmissão por uma função seno de amplitude 0.7 e período de um ano, representando a sazonalidade vetorial. A verificação dos modelos com essa função ocorreu de mesma maneira quando não acrescentada a sazonalidade nos modelos.

Calibração do Modelo

Simulações iniciais foram realizadas para verificar se os modelos foram corretamente implementados. Essas simulações deram-se da seguinte forma:

1. Atribuiu-se um valor à β nos modelos.
2. Rodou-se o modelo no ambiente R, utilizando a biblioteca odeSolve, até que o modelo chegasse ao equilíbrio endêmico, momento em que a transmissão se mantém estável, e os valores das classes de indivíduos permanecem constante

no tempo (Os parâmetros que compõem o controle têm neste momento valor igual a zero).

3. No equilíbrio era calculada a prevalência da doença.

Este procedimento foi realizado até se chegar a valores de β compatíveis com a prevalência em áreas com baixa (3%) e alta (15%) endemidade.

Transmissão Constante

Em um primeiro momento, foi utilizado uma força de transmissão com coeficiente de transmissão constante ao longo de todo o período estudado, sem considerar a sazonalidade vetorial. Expressões da força de transmissão:

$$\beta S/NI \text{ - Para o Modelo SI} \quad (1)$$

$$\beta S/NI ((qaIa) + (qbIs)) \text{ - Para os Modelos SEIsIa e SEIsIaIn} \quad (2)$$

A força de transmissão na expressão 2 é acrescentado os parâmetros qa e qb , que representam a proporção de infectividade das classes Is e Ia respectivamente.

Transmissão Sazonal

Em um segundo momento, se considera a sazonalidade vetorial entre períodos chuvosos e secos. A capacidade vetorial se mantém constante ao longo do período de estudo. A expressão 3 corresponde ao modelo SI e a 4 aos modelos SEIsIa e SEIsIaIn:

$$\beta(1 + c\sin\left(\frac{2\pi}{12t}\right)) \frac{S}{N} I \quad (1)$$

$$\beta(1 + c\sin(2\pi/12t)) \frac{S}{N} (qaIa + qbIs) \quad (2)$$

Uma vez obtido os coeficientes de transmissão para todos os modelos em ambas as fases, esses valores foram mantidos nos modelos com a aplicação do controle. Dessa forma, em áreas de baixa endemidade a prevalência inicial seria em média 3% e em áreas de alta endemidade seria de 15%, o que possibilita a comparação entre prevalências iniciais e finais e entre modelos e fases diferentes.

Cenários de Controle

Na construção dos modelos com controle, primeiro rodou-se o modelo sem controle para obter a proporção de indivíduos em cada classe no equilíbrio. Estes valores foram utilizados como condições iniciais no modelo com intervenção, a fim de verificar a efetividade de cada estratégia em reduzir a prevalência no equilíbrio.

Assim, para a análise de cenários de controle, o seguinte protocolo foi empregado:

- 1) O modelo sem controle é rodado até atingir o equilíbrio endêmico.
- 2) As diferentes políticas de controle são implementadas com a população no estado de equilíbrio, usando os três modelos anteriormente construídos.
- 3) São realizadas simulações para cada modelo com intervenção. E os parâmetros que representam as ações de controle (r , d , e , u) variam com a inclusão de classes de indivíduos e com a substituição por valores que reflitam os extremos da realidade da dinâmica da doença.
- 4) As ações de controle são aplicadas continuamente seguindo o mesmo esforço.

Entrada do Controle no Modelo

Controle tipo 1 – 100% dos cães infectados são diagnosticados e o sacrifício dos positivos é imediato.

Controle tipo 2 – Não são diagnosticados 100% dos casos, e ocorre um atraso entre o diagnóstico e o sacrifício dos positivos, sejam eles assintomáticos ou sintomáticos.

Controle tipo 3 – São rastreados e diagnosticados apenas os cães sintomáticos e há atraso entre o diagnóstico e o sacrifício desses cães.

Os parâmetros que representam as ações de controle são: rastreamento (r), representado como a cobertura de rastreamento da população canina; diagnóstico (d), segundo as diferentes sensibilidades dos testes sorológicos; e a eliminação canina (e), dado pela probabilidade de eliminar um cão positivo. O parâmetro r , de rastreamento, mede a probabilidade (pr) de um cão qualquer da população ser capturado em um mês e testado para LVC:

$$r = pr(\text{capturado}) \times pr(\text{testado}|\text{capturado}) \quad (7)$$

O parâmetro diagnóstico representa a probabilidade de um cão ser soropositivo (+) dado que o mesmo foi submetido a um teste diagnóstico:

$$d = \text{pr}(+ | \text{testado}) \quad (8)$$

Controle Tipo 1

Esse controle é aplicado nos modelos através do parâmetro taxa de eliminação (e') que resulta da multiplicação das três ações de controle aplicadas num mesmo instante ($e' = rde$). Os valores de referência desses parâmetros foram escolhidos de forma arbitrária, com base nos dados obtidos do sistema implementado na região noroeste de BH/ Minas Gerais, cedidos pela Subcoordenação de Zoonoses Vetoriais e Raiva/SVS/MS. Nessa região, no ano de 2009 foram rastreados 25.742 num universo de 36.046 cães em um ano, o que corresponde a 6% de cobertura de rastreamento ao mês e do total de cães rastreados 85% que apresentaram diagnóstico positivo foram eliminados. Para parametrização do modelo, foi postulado um teste diagnóstico com sensibilidade de 90%. Dessa forma a taxa de eliminação calculada foi de 4.5% ao mês. A Figura 8 mostra as equações diferenciais ordinárias não lineares referentes a essa simulação.

Controle Tipo 2

Possui três ações distintas, o rastreamento, o diagnóstico e o sacrifício canino. Os cães de cada classe de infectados foram rastreados e diagnosticados, e os positivos foram separados dos demais através da entrada de subclasses de cães com diagnóstico positivos (D). Os indivíduos infectados passam a compor as subclasses D (D_s , D_a , D_n) pela equação \underline{rd} , ou seja, nesta população hipotética de cães, uma proporção “r” de infectados é rastreada e submetida a testes diagnósticos, destes uma proporção “d” é diagnosticada positiva. Como na aplicação do controle em campo o tempo entre o diagnóstico e o sacrifício canino pode ser extenso, esses cães diagnosticados, provavelmente ainda cooperam com a transmissão enquanto o sacrifício não é realizado. Para exemplificar essa participação dos cães diagnosticados foi agregado aos modelos um tempo de espera “u”, a fim de verificar se esse atraso influencia na efetividade do controle. A diferença dessa estratégia de controle está na forma em que a eliminação (e) é aplicada, apenas as subclasses de cães diagnosticados positivo (D) são eliminados. Na Figura 9 são representadas as equações diferenciais ordinárias não lineares referentes as simulações utilizando esse controle.

Controle Tipo 1

Modelo SI

$$\begin{aligned}n &= (\mu^*(S+I)+I^*(\alpha + e')) \\dS &= n - \beta^*S/N^*I - \mu^*S \\dI &= \beta^*S/N^*I - \mu^*I - \alpha^*I - e'^*I\end{aligned}$$

Modelo SEIsla

$$\begin{aligned}n &= \mu^*(S+E+Is+Ia)+\alpha^*Is+e'^*(Is+s^*Ia) \\dS &= n - \beta^*S/N^*((qa^*Ia)+(qb^*Is)) - \mu^*S \\dE &= \beta^*S/N^*((qa^*Ia)+(qb^*Is))-2^*i^*p^*E - \mu^*E \\dIs &= i^*p^*E + \lambda^*Ia - \mu^*Is - \alpha^*Is - e'^*Is \\dIa &= i^*p^*E - \lambda^*Ia - \mu^*Ia - e'^*s^*Ia\end{aligned}$$

Modelo SEIslaIn

$$\begin{aligned}n &= \mu^*(S+E+Is+Ia+In))+\alpha^*Is+e'^*(z^*In+Is+s^*Ia) \\dS &= n - \beta^*(qa^*Ia+qb^*Is)*S/N - \mu^*S \\dE &= \beta^*(qa^*Ia + qb^*Is)*S/N - i^*E - \mu^*E \\dIs &= ps^*i^*E + \lambda^*Ia - e'^*Is - \mu^*Is - \alpha^*Is \\dIa &= pa^*i^*E + \lambda'^*In - \lambda^*Ia - e'^*s^*Ia - \mu^*Ia \\dIn &= pn^*i^*E - \lambda'^*In - e'^*z^*In - \mu^*In\end{aligned}$$

Figura 8 – Equações diferenciais ordinárias não lineares dos modelos com controle tipo 1; Primeira fase do estudo, densidade e capacidade vetorial constante ao longo do período de estudo; s = Parâmetro utilizado para diferenciar a estratégia de eliminação de cães sintomáticos e assintomáticos; z = Parâmetro utilizado para diferenciar a estratégia de eliminação de cães sintomáticos, assintomáticos infectantes e não infectantes.

Controle Tipo 2

Modelo SI

$$\begin{aligned} \dot{n} &= \mu^*(S+D) + \alpha^*(I+D) + e^*u^*D \\ \dot{S} &= n - \beta^*S/N^*I - \mu^*S \\ \dot{I} &= \beta^*S/N^*I - \mu^*I - \alpha^*I - j^*I \\ \dot{D} &= j^*I - e^*u^*D - \mu^*D - \alpha^*D \end{aligned}$$

Modelo SEIsla

$$\begin{aligned} \dot{n} &= \mu^*(S+E+Is+Ia+Da+Ds) + \alpha^*(Is+Ds) + e^*u^*(Ds+s^*Da) \\ \dot{S} &= n - \beta^*(qa^*(Ia+Da) + qb^*(Is+Ds))^*S/N - \mu^*S \\ \dot{E} &= \beta^*(qa^*(Ia+Da) + qb^*(Is+Ds))^*S/N - 2^*i^*p^*E - \mu^*E \\ \dot{I} &= i^*p^*E + \lambda^*Ia - \mu^*Is - \alpha^*Is - j^*Is \\ \dot{I}a &= i^*p^*E - \lambda^*Ia - j^*Ia - \mu^*Ia \\ \dot{D}a &= j^*Ia - \lambda^*Da - e^*s^*u^*Da - \mu^*Da \\ \dot{D}S &= \lambda^*Da + j^*Is - e^*u^*Ds - \mu^*Ds - \alpha^*Ds \end{aligned}$$

Modelo SEIslaIn

$$\begin{aligned} \dot{n} &= \mu^*(S+E+Is+Ia+In+Dn+Da+Ds) + \alpha^*(Is+Ds) + e^*u^*(z^*Dn+Ds+s^*Da) \\ \dot{S} &= n - \beta^*(qa^*(Ia+Da) + qb^*(Is+Ds))^*S/N - \mu^*S \\ \dot{E} &= \beta^*(qa^*(Ia+Da) + qb^*(Is+Ds))^*S/N - i^*E - \mu^*E \\ \dot{I} &= ps^*i^*E + \lambda^*Ia - j^*Is - \mu^*Is - \alpha^*Is \\ \dot{I}a &= pa^*i^*E + \lambda^*In - \lambda^*Ia - j^*Ia - \mu^*Ia \\ \dot{I}n &= pn^*i^*E - \lambda^*In - j^*In - \mu^*In \\ \dot{D}n &= j^*In - e^*z^*u^*Dn - \mu^*Dn - \lambda^*Dn \\ \dot{D}a &= \lambda^*Dn + j^*Ia - \lambda^*Da - e^*s^*u^*Da - \mu^*Da \\ \dot{D}S &= \lambda^*Da + j^*Is - e^*u^*Ds - \mu^*Ds - \alpha^*Ds \end{aligned}$$

Modelo SEIslaIn₂

$$\begin{aligned} \dot{n} &= m^*(S+E+Is+Ia+In+Dz+Dn+Da+Ds) + a^*(Is+Ds) + f^*u^*(z^*Dn+Dz+Ds+s^*Da) \\ \dot{S} &= n - b^*qa^*(Ia+Da) + qb^*(Is+Ds)^*S/N - r^*dz^*S - m^*S \\ \dot{E} &= b^*qa^*(Ia+Da) + qb^*(Is+Ds)^*S/N - i^*E - m^*E \\ \dot{I} &= ps^*i^*E + \lambda^*Ia - r^*d^*Is - a^*Is - m^*Is \\ \dot{I}a &= pa^*i^*E + \lambda^*In - \lambda^*Ia - r^*d^*Ia - m^*Ia \\ \dot{I}n &= pn^*i^*E - \lambda^*In - r^*d^*In - m^*In \\ \dot{D}z &= r^*S^*dz - b^*(qa^*(Ia+Da) + qb^*(Is+Ds))^*Dz/N - f^*u^*Dz - m^*Dz \\ \dot{D}n &= r^*d^*In - f^*z^*u^*Dn - \lambda^*Dn - m^*Dn \\ \dot{D}a &= r^*d^*Ia + \lambda^*Dn - \lambda^*Da - f^*s^*u^*Da - m^*Da \\ \dot{D}S &= r^*d^*Is + \lambda^*Da - f^*u^*Ds - a^*Ds - m^*Ds \end{aligned}$$

Figura 9 – Equações diferenciais ordinárias não lineares dos modelos com controle tipo 2; Primeira fase do estudo, densidade e capacidade vetorial constante ao longo do período de estudo.

Foram utilizados os valores mínimos dos parâmetros e um maior tempo de atraso entre o diagnóstico e o sacrifício canino na construção de um pior cenário de controle aplicado mensalmente e mantido o mesmo esforço. Os valores mínimos estipulados para os parâmetros correspondem a um programa de controle ineficiente, nesse programa a cobertura de rastreamento raramente seria menos que 50% ao ano ($r = 4\%$). Em um pior cenário de remoção dos cães positivos, 25% desses cães seriam eliminados após um intervalo máximo de 4 meses ($u = 1/4$). Esses valores são representados na Tabela 3.

Controle Tipo 3

Este cenário é semelhante ao do controle tipo 2, e são utilizados os mesmos valores para os parâmetros, a diferença é que apenas os cães sintomáticos são diagnosticados e consequentemente apenas esses são sacrificados. Na Figura 10 são representadas as equações diferenciais ordinárias não lineares referentes as simulações.

Análise das Saídas dos Modelos

A efetividade das ações de controle foi avaliada a partir da diminuição da prevalência, em um cenário com controle em comparação com o cenário sem controle. E foram utilizadas fórmulas diferentes para se calcular a prevalência da doença, a fim de que hipóteses pudessem ser testadas.

A prevalência real corresponde a proporção de todos possíveis casos encontrados na população no momento observado. Tendo por caso indivíduos possivelmente infectantes: os sintomáticos (Is e Ds) e assintomáticos (Ia e Da), independentes de serem diagnosticados ou não. Esse contingente de cães seria o responsável pela permanência da infecção na população, e seria observado se um teste diagnóstico extremamente eficiente fosse utilizado. A prevalência mensurada seria aquela observada através de testes diagnósticos rotineiros, os quais não possuem plena eficiência, e não são aplicados em toda a população canina. Essa prevalência seria calculada tendo como caso apenas os cães diagnosticados (Tabela 4).

Após os resultados preliminares dos três modelos anteriormente mencionados, o não sacrifício de cães falso-positivos, levou a um valor de prevalência mensurada que não correspondia ao valor que normalmente observado pela rotina de controle da LVC, uma vez que os testes utilizados na rotina, possuem especificidade diferentes de 100%. Por este motivo foi elaborado, com base no modelo mais complexo, o modelo SEIsIaIn, que acrescenta ao modelo SEIsIaIn₂ uma classe Dz de cães suscetíveis com diagnóstico positivo

Tabela 3 – Variação dos valores dos parâmetros relacionados a aplicação do controle

Variáveis	Parâmetros	Valores Mínimos	Valores Medianos	Valores Máximos
Cobertura de rastreamento	r	4	6	8,4
Efetividade do diagnóstico (%)	d	80	90	100
Eliminação canina (%)	e	25	86	100
Taxa de atraso entre o diagnóstico e a sacrifício canino (mês ⁻¹)	u	1	1/2	1/4

Controle Tipo 3

Modelo SEIsIa

$$\begin{aligned}n &= \mu^*(S+E+I_s+I_a+D_s)+\alpha^*(I_s+ D_s)+e^*u^*(D_s) \\dS &= n -\beta^*(q_a^*(I_a +D_a)+q_b^*(I_s +D_s))*S/N -\mu^*S \\dE &= \beta^*(q_a^*(I_a +D_a)+q_b^*(I_s +D_s))*S/N - 2^*i^*p^*E -\mu^*E \\dI_s &= i^*p^*E + \lambda^*I_a -\mu^*I_s - \alpha^*I_s -j^*I_s \\dI_a &= i^*p^*E -\lambda^*I_a -j^*I_a -\mu^*I_a \\dD_s &= j^*I_s -e^*u^*D_s -\mu^*D_s - \alpha^*D_s\end{aligned}$$

Modelo SEIsIaIn

$$\begin{aligned}n &= \mu^*(S+E+I_s+I_a+I_n+D_s)+\alpha^*(I_s+ D_s)+e^*u^*(z^*D_n+D_s) \\dS &= n -\beta^*(q_a^*(I_a +D_a)+q_b^*(I_s +D_s))*S/N -\mu^*S \\dE &= \beta^*(q_a^*(I_a +D_a)+q_b^*(I_s +D_s))*S/N -i^*E -\mu^*E \\dI_s &= p_s^*i^*E +\lambda^*I_a -j^*I_s -\mu^*I_s - \alpha^*I_s \\dI_a &= p_a^*i^*E +\lambda^* I_n -\lambda^*I_a -j^*I_a -\mu^*I_a \\dI_n &= p_n^*i^*E -\lambda^* I_n -j^*I_n -\mu^*I_n \\dD_s &= +j^*I_s -e^*u^*D_s -\mu^*D_s - \alpha^*D_s\end{aligned}$$

Figura 10 – Equações diferenciais ordinárias não lineares dos modelos com controle tipo 3; Primeira fase do estudo, densidade e capacidade vetorial constante ao longo do período de estudo.

Tabela 4 – Cálculo da Prevalência em cada modelo, segundo o tipo de controle aplicado

Modelos	Prevalência	Controle		
		Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
SI	Real	$I/(S + I)$	$I + D/(S + I + D)$	$I + D/(S + I + D)$
	Mensurada	$I/(S + I)$	$D/(S + I + D)$	$D/(S + I + D)$
SEIsIa	Real	$(Is + Ia)/(S + E + Is + Ia)$	$(Is + Ia + Ds + Da)/(S + E + Is + Ia + Ds + Da)$	$(Is + Ia + Ds)/(S + E + Is + Ia + Ds)$
	Mensurada	$(Is + Ia)/(S + E + Is + Ia)$	$(Ds + Da)/(S + E + Is + Ia + Ds + Da)$	$Ds/(S + E + Is + Ia + Ds)$
SEIsIaIn	Real	$(Is + Ia)/(S + E + Is + Ia + In)$	$(Is + Ia + Ds + Da)/(S + E + Is + Ia + In + Ds + Da + Dn)$	$(Is + Ia + Ds)/(S + E + Is + Ia + In + Ds)$
	Mensurada	$(Is + Ia)/(S + E + Is + Ia + In)$	$(Ds + Da + Dn)/(S + E + Is + Ia + In + Ds + Da + Dn)$	$Ds/(S + E + Is + Ia + In + Ds)$

Prevalência Real = prevalência dos infectantes;

Prevalência Mensurada = prevalência Mensurada a partir da soroprevalência.

(falso positivos), à esses indivíduos são aplicadas as ações de controle correspondente a estratégia de controle utilizada (Figura 11).

Foram realizadas simulações com o controle tipo 2 no modelo SEIS₁IaIn₂ em áreas de alta endemicidade, utilizando testes diagnósticos com diferentes especificidades e sensibilidades. Os resultados foram avaliados em 10, 20, 30 e 40 anos. Ao final foi calculado o custo da eliminação canina como estratégias de controle, considerando o sacrifício de cães infectantes e o sacrifício de cães com diagnóstico positivo (incluindo os falso-positivos).

Estratégia de Diagnóstico

A fim de verificar a influencia de testes com diferentes especificidades e sensibilidades foram aplicados ao modelo SEIS₁IaIn₂ três testes diagnósticos utilizando como estratégia de controle o controle tipo 2. Dois deles com sensibilidade de 80% e com especificidade diferentes, um com 100% e outro com 90%. Um terceiro teste foi aplicado, tendo sensibilidade de 90% e especificidade de 80%.

No cálculo da prevalência real foram considerados como casos, os cães infectantes (Is, Ds, Ia, Da) e para a prevalência mensurada, os casos são todos os cães positivos aos testes diagnósticos.

$$*Prev.Real = Cães infectantes/Todas as classes*$$

$$*Prev.Mensurada = Cães com diagnóstico positivo/Todas as classes*$$

Custo da eliminação canina

O custo dessa estratégia representa a quantidade de cães que foram eliminados durante o ano simulado no modelo SEIS₁IaIn₂. O objetivo de se calcular esse custo foi para verificar qual seria a estratégia de eliminação com o melhor custo benéfico, se seria o sacrifício de todos os cães, com e sem o percentual de cães assintomáticos não infectantes, ou apenas dos que apresentarem sintomas. Calculou-se a quantidade de cães restantes em cada classe no último ano a partir de duas estratégias, uma na qual apenas os cães infectantes seriam sacrificados (c1) e outra na qual todos os cães com diagnóstico positivo seriam sacrificados (c2).

Custo da eliminação canina

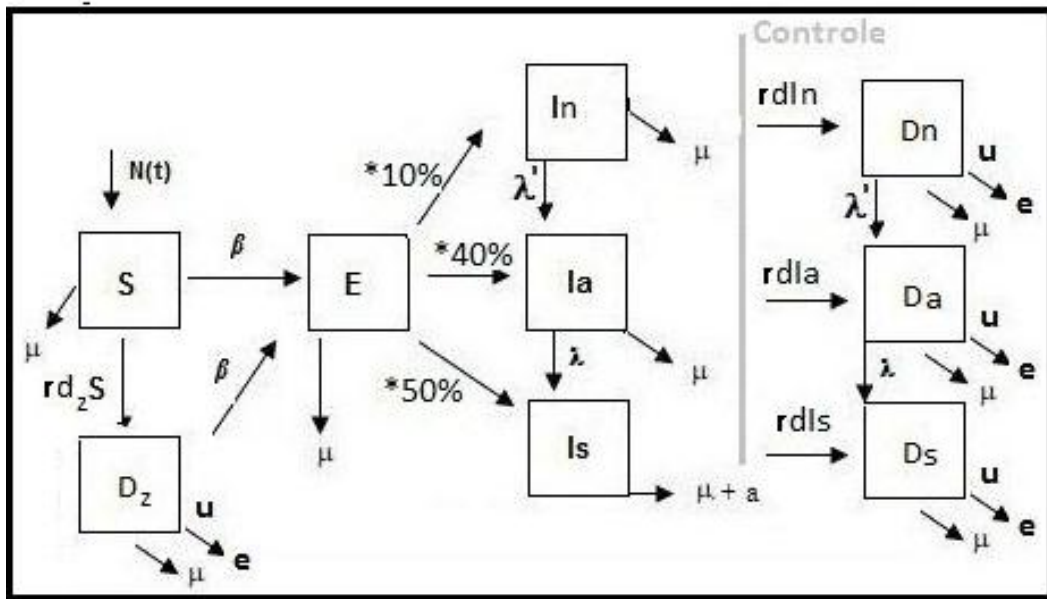


Figura 11– Diagrama de fluxo referente ao modelo SEISIAIn₂, com inclusão de uma subclasse Dz a classe S do modelo SEISIAIn.

O custo dessa estratégia representa a quantidade de cães que foram eliminados durante o ano simulado no modelo SEISaIn₂. O objetivo de se calcular esse custo foi para verificar qual seria a estratégia de eliminação com o melhor custo benéfico, se seria o sacrifício de todos os cães, com e sem o percentual de cães assintomáticos não infectantes, ou apenas dos que apresentarem sintomas. Calculou-se a quantidade de cães restantes em cada classe no último ano a partir de duas estratégias, uma na qual apenas os cães infectantes seriam sacrificados (c1) e outra na qual todos os cães com diagnóstico positivo seriam sacrificados (c2).

Análise por Períodos

Foram também verificados os resultados das simulações ao final de períodos de 10, 20, 30 e 40 anos, a fim de se avaliar o tempo necessário para se interromper a transmissão, a partir de cada cenário de controle.

Comparação de Cenários

Os resultados deste estudo são apresentados em forma de tabelas ou em gráficos. O resultado de cada cenário é apresentado e comparado entre os três modelos, também são comparados em relação dos valores finais das prevalências real e mensurada. Por fim os modelos serão comparados entre si e verificada a influência da inclusão de cada classe, segundo sua hipótese, na efetividade da eliminação canina.

As equações diferenciais não têm por resultado um valor de zero absoluto, nesses cálculos, sempre restará alguma concentração, mesmo que ínfima, de indivíduos no sistema, por este motivo, a transmissão foi considerada interrompida quando a prevalência foi menor que 1%. E um controle foi considerado parcialmente eficaz, quando a transmissão fosse reduzida pelo menos 70% em relação ao valor pré-controle. As prevalências reais foram comparadas com as medidas a fim de se verificar o quanto que o sistema de vigilância consegue detectar da situação real de transmissão.

Os três cenários de controle foram comparados, e o resultado da comparação entre o tipo 1 com o 2, expressa a influência da aplicação do diagnóstico em todos os cães rastreados, e o tempo até o sacrifício do cão positivo, sendo que o controle tipo 2 analisado sozinho, quantifica essa influência. A comparação entre o controle tipo 2 e 3 expõe a influência que tem principalmente para a prevalência mensurada a aplicação das ações de controle apenas sobre os cães sintomáticos como preconiza o manual de Vigilância e Controle da LV.

A comparação entre os três modelos propostos por este estudo se deu através do esforço de cada um em alcançar o controle. Um melhor modelo, em geral, seria o que com um menor esforço, controlasse a doença. Também foram comparadas as prevalências entre os modelos e o acréscimo na explicação da dinâmica de transmissão que a inclusão da classe In pode dar.

Resultados

Modelos sem Controle

Foram realizadas simulações iniciais, identificando valores para o coeficiente de transmissão que correspondessem aos cenários de baixa e alta endemicidade, respectivamente 3% e 15% de prevalência alcançada no equilíbrio endêmico. Em todos os modelos propostos há diferença no tempo até o equilíbrio, entre os cenários de baixa e alta endemicidade, considerando que inicialmente haviam 10.000 indivíduos suscetíveis e 1 infectante. O tempo até o equilíbrio em todos os modelos é maior do que 100 anos. Em comparação com o cenário de baixa endemicidade, o de alta endemicidade, no qual a transmissão da infecção ocorre de forma mais intensa, alcança o equilíbrio em menos tempo. Os resultados indicam que o modelo SI alcança o equilíbrio mais rapidamente que os modelos SEIS_{Ia} e SEIS_{IaIn}, e entre esses dois últimos modelos há uma pequena diferença entre esse tempo nos cenários de alta endemicidade (Tabela 5).

O aumento de complexidade nos modelos influencia no valor estimado do coeficiente de transmissão (β), o qual foi mantido fixo nas simulações da dinâmica de transmissão da LVC na ausência e presença de controle. Na Tabela 5 são apresentados os coeficientes de transmissão e o tempo até o equilíbrio de cada modelo em ambos os cenários, de baixa e alta endemicidade.

Efeito da Sazonalidade nos Modelos

A fim de verificar a influência da variação temporal do coeficiente de transmissão (um indicativo da variação da densidade populacional do vetor) ao longo das estações do ano, foi acrescentada ao coeficiente de transmissão uma função seno em todos os modelos. As simulações geradas com e sem sazonalidade não apresentaram diferenças consideráveis no coeficiente de transmissão médio nos cenários de alta e baixa transmissão. Sugerindo que a sazonalidade não interfere no comportamento médio do modelo, contudo pode atrasar o tempo até o equilíbrio nos modelos mais complexos (Tabela 5).

Modelos SI, SEIS_{Ia} e SEIS_{IaIn} com Controle

Os resultados a seguir referem-se ao cenário no qual foi aplicado uma estratégia com teste diagnóstico com sensibilidade de 80% e especificidade de 100% (com exceção do

Tabela 5 – Coeficientes de transmissão no equilíbrio de cada modelo em cenários de baixa e alta endemicidade.

Valores do coeficientes de transmissão (β)				
Modelos	Modelo com população vetorial constante ao longo do ano		Modelo com sazonalidade vetorial	
	Baixa Endemicidade	Alta Endemicidade	Baixa Endemicidade	Alta Endemicidade
SI	0.095	0.083	0.095	0.083
SEIsIa	0.101	0.116	0.101	0.116
SEIsIaIn	0.144	0.141	0.144	0.141

controle tipo 1, no qual foi aplicado um teste com sensibilidade de 90%).

Simulações com controle tipo 1

Essa estratégia de controle possui três ações, o rastreamento, diagnóstico e eliminação canina representadas nos modelos como uma taxa de eliminação ($e' = 4.5\%$), aplicada mensalmente e com o mesmo esforço durante 40 anos. O controle considera que 100% dos cães são rastreados e uma vez diagnosticados como positivos são imediatamente sacrificados. De acordo com o modelo SI, essa estratégia de controle seria eficaz para interromper a transmissão da LVC em ambas as áreas, de baixa e alta endemicidade. O mesmo é previsto pelos modelos SEIS_{Ia} e SEIS_{IaIn} nas áreas de baixa endemicidade, porém nas de alta endemicidade, quando sacrificados apenas os cães sintomáticos, esses modelos mais complexos não predizem a interrupção da transmissão, mas a manutenção em níveis de baixa endemicidade, provavelmente por efeito da permanência dos cães assintomáticos infectantes, permitindo a transmissão sustentada do parasito na população. A eliminação de indivíduos assintomáticos não infectantes (In), de acordo com modelo SEIS_{IaIn}, não influencia na eficácia das estratégias de controle, visto que são semelhantes os valores prevalência alcançada pela estratégia de eliminação de “todos os cães” em comparação com a eliminação dos “Is e Ia” (Tabela 6).

Simulações com controle tipo 2

O controle tipo 2 possui três ações distintas, o rastreamento, o diagnóstico e o sacrifício canino. Foi considerado um pior cenário, no qual a cobertura de rastreamento seria de 4% ao mês, utilizando um teste diagnóstico com sensibilidade de 80% e especificidade de 100%, e com 25% desses cães diagnosticados sendo eliminados após um intervalo médio de 4 meses. Em todos os modelos, nos cenários de baixa endemicidade a transmissão foi interrompida com essa estratégia.

De acordo com o modelo SI a doença não seria eliminada nas áreas de alta endemicidade, já de acordo com os modelos SEIS_{Ia} e SEIS_{IaIn}, as estratégias se mostram efetivas em ambas as áreas. Porém ao analisar os resultados do cenário de alta endemicidade no qual foi utilizada a estratégia de eliminação de apenas “cães sintomáticos”, o controle não se mostrou suficiente, ou seja, não foi impedida a transmissão da doença, observando-se uma prevalência de 6% e 3% respectivamente no modelo SEIS_{Ia} e SEIS_{IaIn}.

Tabela 6 – Prevalência alcançada no equilíbrio quando implementado o controle tipo 1 em estratégias de controle com diferentes alvos, e assumindo um teste diagnóstico com especificidade de 100% e sensibilidade de 90%. Área I com prevalência inicial de aproximadamente 3% e a Área II de 15%.

Controle Tipo 1							
Endemicidade	variáveis	Mod. SI		Mod. SEIsIa		Mod. SEIsIaIn	
		β	β seno	β	β seno	β	β seno
Área I (Baixa)	Prev. Real %	3,28	3,29	3,6	3,08	3,7	3,2
	Elim. Todos	0	0	0	0	0	0
	Elim. Is	-	-	0	0	0	0
	Elim. Is e Ia	-	-	-	-	0	0
	Elim. Is e In	-	-	-	-	0	0
Área II (Alta)	Prev. Real %	15.51	15.36	14,82	14,24	15,28	14,87
	Elim. Todos	0	0	0	0	0	0
	Elim. Is	-	-	2	2	3	3
	Elim. Is e Ia	-	-	-	-	0	0
	Elim. Is e In	-	-	-	-	3	3

Controle tipo 1 = Com diagnóstico de 100% dos casos e sacrifício imediato dos positivos. Foi aplicada uma taxa de eliminação (e') sobre as classes de acordo com o cenário acima; e' foi calculado conforme a fórmula: cobertura de rastreamento (r) * efetividade do diagnóstico (d) * eliminação canina (e); Prev. Real = prevalência Real; Elim = Eliminação; Área I (Baixa) = endemicidade; Área II (Alta) = endemicidade.

Neste cenário de controle, em uma área de alta endemicidade, a transmissão da LVC só seria interrompida se no mínimo 50% dos cães assintomáticos fossem sacrificados. Esse resultado indica que uma estratégia de eliminação de apenas cães sintomáticos não seria a de melhor escolha para áreas de alta transmissão.

No modelo SEISaIn, quando eliminados cães sintomáticos e assintomáticos não infectantes, o valor final da prevalência foi o mesmo, sugerindo que o sacrifício da classe In não influencia na efetividade da eliminação canina como estratégia de controle. As saídas dos modelos com a aplicação do controle tipo 2 estão descritas na Tabela 7.

Simulações com controle tipo 3

Foram mantidas as mesmas condições do controle tipo 2, com a diferença de que os cães assintomáticos não foram testados e tampouco sacrificados. Como não há diferença de infectados quanto à sintomatologia, não foram geradas simulações com o modelo SI. Nos modelos SEISa e SEISaIn a transmissão da doença não foi impedida em nenhum dos cenários de endemicidade, mesmo com as estratégias de controle sendo aplicadas mensalmente e com o mesmo esforço. Apenas observou-se uma redução da transmissão nas áreas de baixa endemicidade. As saídas dos modelos com a aplicação do controle tipo 3 estão descritas na Tabela 8.

Os resultados do controle tipo 3 não foram semelhantes aos resultados usando o controle tipo 2 e uma estratégia de eliminação de apenas cães sintomáticos. Este fato ocorreu porque a dinâmica de transmissão foi alterada com a não aplicação das ações de rastreamento e diagnóstico na classe de cães assintomáticos, quando implementado o controle tipo 3.

Tipo 2: $prev. Real = (Is+Ia+Ds+Da)/10001$

Tipo 3: $prev. Real = (Is+Ia+Ds)/10001$

Controle	Estratégias	Numerador da fórmula de prevalência	Denominador da fórmula de prevalência	Número de indivíduos após 40 anos da aplicação do controle			
				Is	Ia	Ds	Da
	tipo 2	618	10001	136	190	64	226
	tipo 3	917	10001	258	600	58	0

Tabela 7 – Prevalência alcançada no equilíbrio quando implementado o controle tipo 2 em estratégias de controle com diferentes alvos, e assumindo um teste diagnóstico com especificidade de 100% e sensibilidade de 80%. Área I com prevalência inicial de aproximadamente 3% e a Área II de 15%.

Controle Tipo 2							
Endemicidade	variáveis	Mod. SI		Mod. SEIsIa		Mod. SEIsIaIn	
		β	β seno	β	β seno	β	β seno
Área I (Baixa)	Prev. Real %	3,28	3,29	3,6	3,08	3,7	3,2
	Elim. Todos	0	0	0	0	0	0
	Elim. sint.	-	-	0	0	0	0
	Elim. sint. e assint.	-	-	-	-	0	0
	Elim. sint. e recuperados	-	-	-	-	0	0
Área II (Alta)	Prev. Real %	15,51	15,36	14,82	14,24	15,28	14,87
	Elim. Todos	4	4	0	0	0	0
	Elim. sint.	-	-	6	6	8,96	8,47
	Elim. sint. e assint.	-	-	-	-	0	0
	Elim. sint. e recuperados	-	-	-	-	8,26	7,87

Controle tipo 2 = Com diagnóstico diferente de 100% dos casos e com atraso entre o diagnóstico e o sacrifício canino. Inclusão das subclasses de diagnosticados e aplicação da eliminação apenas sobre essas classes; Prev. Real = prevalência real; Elim = Eliminação; sint. = sintomáticos; assint. = assintomáticos; recuperados = assintomáticos não infectantes; Área I (Baixa) = endemicidade; Área II (Alta) = endemicidade.

Tabela 8 – Prevalência alcançada no equilíbrio quando implementado o controle tipo 3 em estratégias de controle com diferentes alvos, e assumindo um teste diagnóstico com especificidade de 100% e sensibilidade de 80%. Área I com prevalência inicial de aproximadamente 3% e a Área II de 15%.

		Controle Tipo 3					
Endemicidade	variáveis	Mod. SI		Mod. SEIsIa		Mod. SEIsIaIn	
		Controle Tipo 3		Controle Tipo 3		Controle Tipo 3	
		β	β seno	β	β seno	β	β seno
Área I (Baixa)	Prev. Real %	3,2	3,2	3,6	3,6	3,7	3,2
	Elim. Todos	0	0	-	-	-	-
	Elim. sint. e assint	-	-	-	-	-	-
	Elim. sint. e recuperados	-	-	-	-	-	-
	Elim. sint.	-	-	1,4	1,3	1,54	1,3
Área II (Alta)	Prev. Real %	-	-	14,8	14,24	15,28	14,87
	Elim. Todos	-	-	-	-	-	-
	Elim. sint. e assint	-	-	-	-	-	-
	Elim. sint. e recuperados	-	-	-	-	-	-
	Elim. sint.	-	-	9,17	9,17	10,78	10,37

Controle tipo 3 = Estratégia de controle semelhante a do controle tipo 2, com diferença que os cães Ia e In não são diagnosticados e conseqüentemente não são eliminados; Prev. Real = prevalência real; Elim = Eliminação; sint. = sintomáticos; assint. = assintomáticos; recuperados = assintomáticos não infectantes; Área I (Baixa) = endemicidade; Área II (Alta) = endemicidade.

Prevalência Real e Mensurada

A prevalência real é definida como a proporção de todos os cães infectados, independente de seu status clínico no momento observado. Já a prevalência mensurada seria calculada considerando como caso apenas os cães diagnosticados, os quais seriam visíveis para um programa de monitoramento (rever Tabela 4). Ao analisar o resultado da prevalência mensurada nos modelos em todos os cenários, verificou-se que esta medida subestimava a prevalência real. Isso ocorreu porque o teste utilizado não dá resultado falso-positivos, porém não identifica 10% dos cães infectados. A identificação de cães positivos à LVC quando na verdade não o são, é o principal motivo da superestimação da prevalência pela soroprevalência.

Além da sensibilidade, a especificidade do teste diagnóstico pode influenciar o impacto, real e percebido, da eliminação canina na prevalência da LVC. As simulações realizadas até agora assumem testes com sensibilidade menor que 100% e especificidade de 100%. Contudo, os testes utilizados na rotina não tem especificidade perfeita, e algumas simulações foram realizadas com esse cenário. Por este motivo foi acrescentado ao modelo mais complexo, SEIS₁IaIn, uma subclasse de cães susceptíveis com diagnóstico positivo, o que resultou no modelo SEIS₁IaIn₂. Este modelo representa melhor a rotina do programa de controle e a influência da aplicação de testes diagnósticos para verificar a prevalência da doença.

Comparação entre Testes Diagnósticos com Diferentes Especificidades e Sensibilidades

A inclusão da classe Dz ao modelo SEIS₁IaIn, não alterou a dinâmica da transmissão, os resultados das simulações dos modelos SEIS₁IaIn₂ e SEIS₁IaIn foram semelhantes, quando aplicada a estratégia de controle tipo 2 utilizando teste diagnóstico com sensibilidade de 80% e especificidade de 100%. A partir do modelo SEIS₁IaIn₂ foram comparadas simulações utilizando dois testes diagnósticos diferentes, um com sensibilidade e especificidade correspondendo respectivamente a 80% e 90%, e outro com 90% de sensibilidade e 80% de especificidade. O resultado da prevalência final foi o mesmo para ambos os testes diagnósticos, uma vez que o cálculo da prevalência no modelo não é influenciado pelo teste diagnóstico, e sim pela quantidade de indivíduos infectantes.

O resultado final da prevalência mensurada variou conforme a sensibilidade e especificidade dos testes. O valor da prevalência mensurada superestimou o valor da

prevalência real, corroborando com dados da literatura. E ao analisar as estratégias de eliminação, no cenário em que foram eliminados apenas cães das classes “Is e Ia”, o resultado, segundo o cálculo da prevalência mensurada, indicou que a transmissão da doença não foi impedida, ao contrário do que indica os resultados a partir do cálculo da prevalência real (Figura 12).

Analisando os resultados a partir do tempo de aplicação do controle, observou-se que para as estratégias de eliminação de “Todos os infectados” e de eliminação “Is e Ia”, os valores da prevalência mensurada da doença diminuem com o passar dos anos, no entanto, os valores da prevalência nas estratégias de eliminação de “Is e In” e de “apenas Is”, tendem a aumentar, uma vez que com os indivíduos infectantes que não sofreram ação do controle, cooperam para um aumento da transmissão da infecção na população (Figura 13).

O controle da LVC a partir da estratégia de eliminação de apenas cães sintomáticos tem sido discutido pelos pesquisadores como uma melhor estratégia, devido aos custos e fatores éticos envolvidos no sacrifício de cães. A fim de verificar em qual cenário essa estratégia seria eficaz, utilizados dois testes diagnósticos com sensibilidade e especificidade de respectivamente 80% - 80% e 90% - 90% (Figura 14). Nesse dois cenários, a transmissão da doença não foi interrompida, a transmissão só pode ser impedida quando as ações de controle corresponderam aos seguintes valores: 90% dos cães rastreados, desses conjunto 83% diagnosticados, e 86% dos cães, com diagnóstico positivo, eliminados. Ao analisar os mesmos cenários a partir do cálculo da prevalência mensurada, nem mesmo com os valores referentes a uma melhor estratégia das ações de controle, seria impedida a transmissão da doença eliminando apenas cães sintomáticos.

Custo da Eliminação Canina

O custo da ação de eliminação foi calculado em termos do número de cães que são eliminados anualmente. Esse custo foi comparado segundo as diferentes sensibilidades e especificidades dos testes diagnósticos utilizados, e as diferentes estratégia de eliminação aplicadas ao cenário de alta endemicidade do modelo SEIaIn₂. Uma estratégia na qual apenas os cães infectantes seriam sacrificados (controle tipo 1 – c1) e outra na qual todos os cães com diagnóstico positivo (ainda que falso positivo) seriam sacrificados (controle tipo 2 - c2). O calculo desse custo foi realizado tendo como referencia um pior cenário da ação de eliminação, sendo 25% dos cães com diagnóstico positivo, eliminados após 4 meses de atraso.

Prevalência da LVC após a aplicação de estratégias de controle, mensuradas ao longo do tempo, utilizados testes diagnósticos com sensibilidades e especificidades diferentes, no modelo SEISlaIn₂

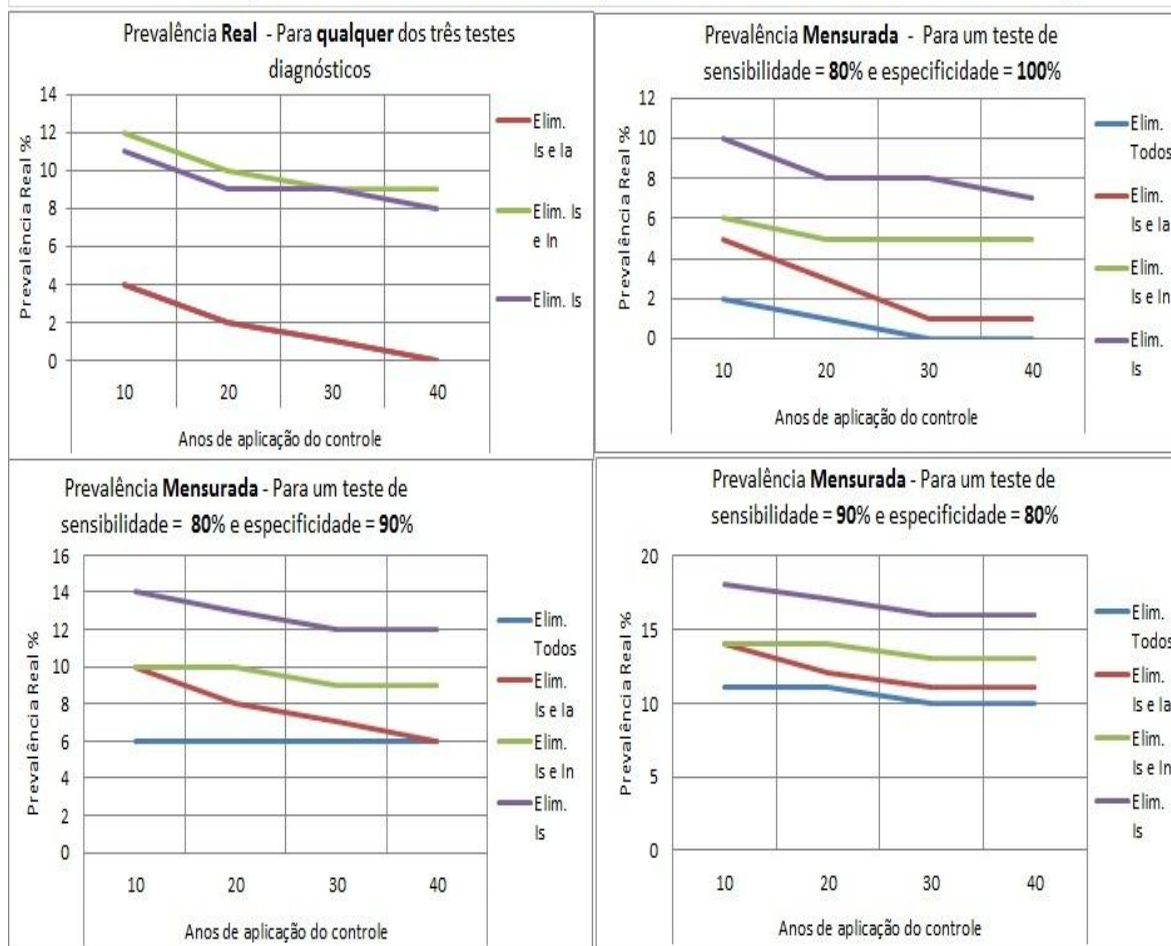


Figura 12 – Resultados das simulações com o modelo SEISlaIn₂ e controle tipo 2 em um cenário de alta endemicidade, utilizando diferentes estratégias de diagnósticos. O controle foi aplicado mensalmente e com o mesmo esforço até 40 anos. Prevalência Real = calculada a partir da definição de caso: cães infectantes; Prevalência Mensurada (Soroprevalência) = calculada a partir da definição de caso: cães infectados; Elim. = eliminação canina; E = especificidade do teste diagnóstico; S = sensibilidade do teste diagnóstico; Is = Cães sintomáticos; Ia = Cães assintomáticos infectantes; In = Cães assintomáticos não infectantes.

Resultado final da prevalência mensurada relacionando os diferentes testes diagnósticos ao longo do tempo

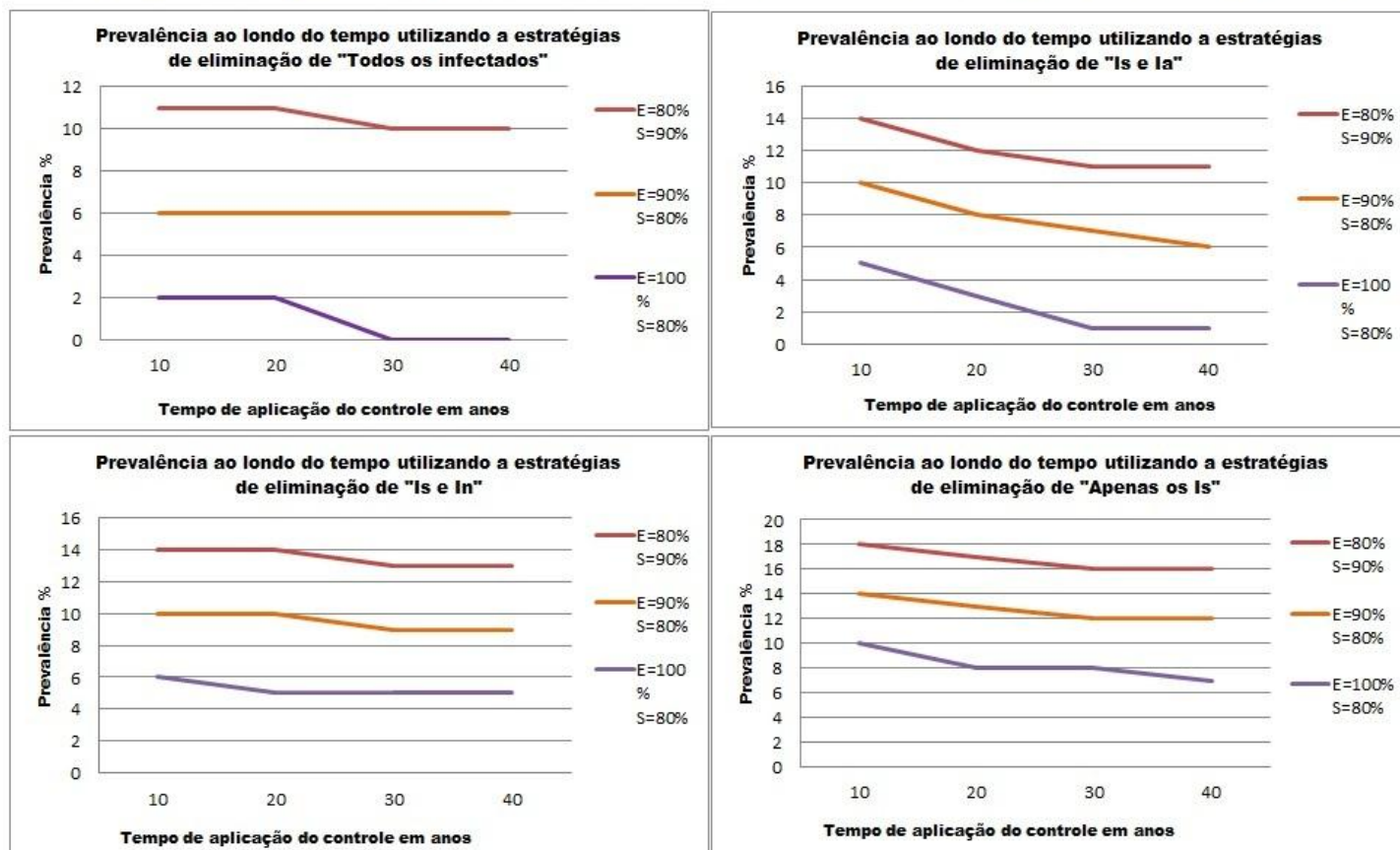


Figura 13 – Resultados final da prevalência mensurada no modelo SEIsIaIn₂ com controle tipo 2 em um cenário de alta endemicidade, utilizando diferentes estratégias de diagnósticos. O controle foi aplicado mensalmente e com o mesmo esforço até 40 anos. Elim. = eliminação canina; E = especificidade do teste diagnóstico; S = sensibilidade do teste diagnóstico; Is = Cães sintomáticos; Ia = Cães assintomáticos infectantes; In = Cães assintomáticos não infectantes.

Prevalência da LVC utilizando a estratégia de eliminação de “apenas cães sintomáticos” segundo o esforço de controle

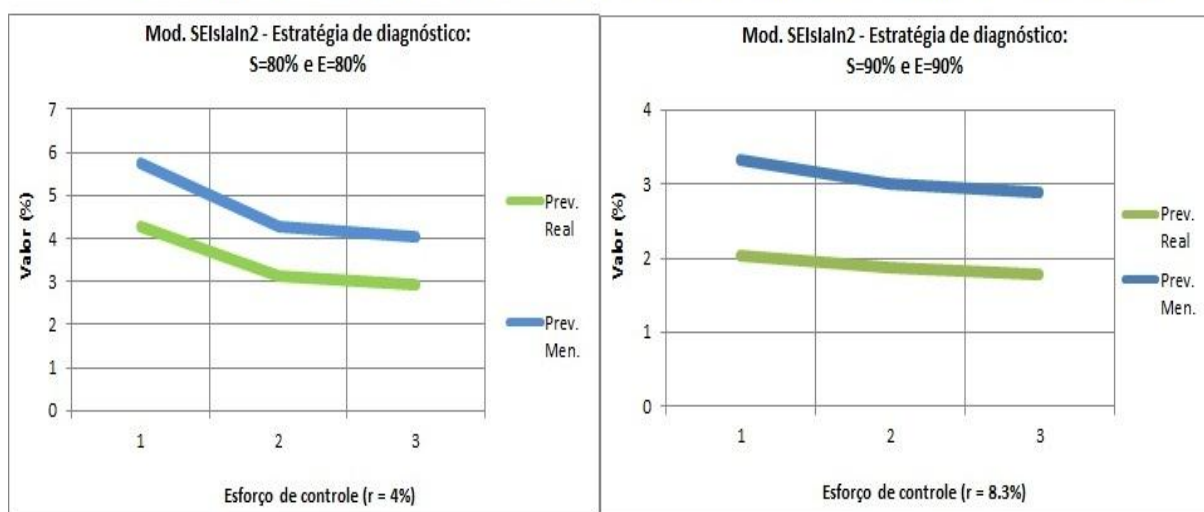


Figura 14 – Resultado das simulações aplicando ações de controle com diferentes graus de eficiência, no modelo SEISIAIn₂ em um cenário de alta endemicidade. A prevalência $\leq 1\%$ corresponde a interrupção da transmissão da LVC; Valores das ações de controle nos diferente graus de esforço, fixando a ação de rastreamento em 4%, no primeiro gráfico e 8.3%, no segundo. Esforço 1 = Eliminação 25%; Esforço 2 = Eliminação 86%; Esforço 3 = Eliminação 100%.

Ao analisar as simulações, observa-se que o sacrifício de cães assintomáticos não infectantes (In) aumenta o custo do programa de controle, e não aumenta a eficácia do controle. Quanto a estratégia de eliminação de “cães sintomáticos”, apesar de ser menos onerosa, não se mostrou efetiva, uma vez que permitir a permanência anual de 3204 cães assintomáticos infectantes, o que coopera com a continuidade da transmissão da LVC, diretamente, devido a infectividade desses cães, transmitindo o agente para o vetor, e indiretamente, já que alguns desses cães tornarem-se sintomáticos após um tempo de circulação do parasito em seu organismo.

Resultados da estratégia c1

O custo da eliminação de cães infectantes, indivíduos das classes Is e Ia, foi semelhante utilizando testes com diferente especificidade, 100% e 90%, e mesma sensibilidade de 80%. Porém ao ser utilizado um teste diagnóstico com sensibilidade de 90%, e especificidade de 80%, o custo da estratégia de eliminação canina diminuiu. Esses resultados mostram que variações na especificidade não influencia o custo da eliminação de cães infectantes, tanto quanto variações na sensibilidade, e quanto maior a sensibilidade do teste, maior será o custo empregado. Porém quanto menor a especificidade do teste, mais cães serão sacrificados desnecessariamente, onerando os custos do programa de controle (Figura 15).

Resultados da estratégia c2

Nessas simulações, a transmissão da LVC foi interrompida na mesma intensidade que nas simulações da estratégia c1, por terem sido aplicadas estratégias de controles semelhantes. Porém o custo da eliminação de cães com diagnóstico positivo, indivíduos das subclasses Dt (Ds + Da), Dn e Dz, teve maior influencia da sensibilidade e especificidade dos testes diagnósticos. Os resultados comparando essa avaliação do custo/ano segundo a utilização dos testes diagnósticos, mostram que quanto menor for a especificidade do teste diagnóstico e maior a sensibilidade, maior será o custo/ano da eliminação canina (Figura 14).

Analisando os dados com o objetivo de dimensionar a quantidade de cães eliminados desnecessariamente, verifica-se que a estratégia de eliminação de “Todos os cães infectados”, utilizando um teste com sensibilidade de 80%, resulta na eliminação inútil de 3458 cães falso-positivo, por conta da eliminação de cães da subclasse Dn. E comparado um teste com especificidade de 100% com outro teste com 80% de especificidade, e retirando o contingente de cães eliminados da subclasse Dn, o número de falso-positivos da subclasse Dz eliminados

inutilmente é de 1679 cães. Quando verifica-se que a estratégia de eliminação de “apenas cães sintomáticos”, utilizando um teste com sensibilidade de 80%, ainda são sacrificados inutilmente 643 cães, e 3761 quando comparados testes de diferentes especificidade (100% - 90%) e com mesma sensibilidade (Figura 16).

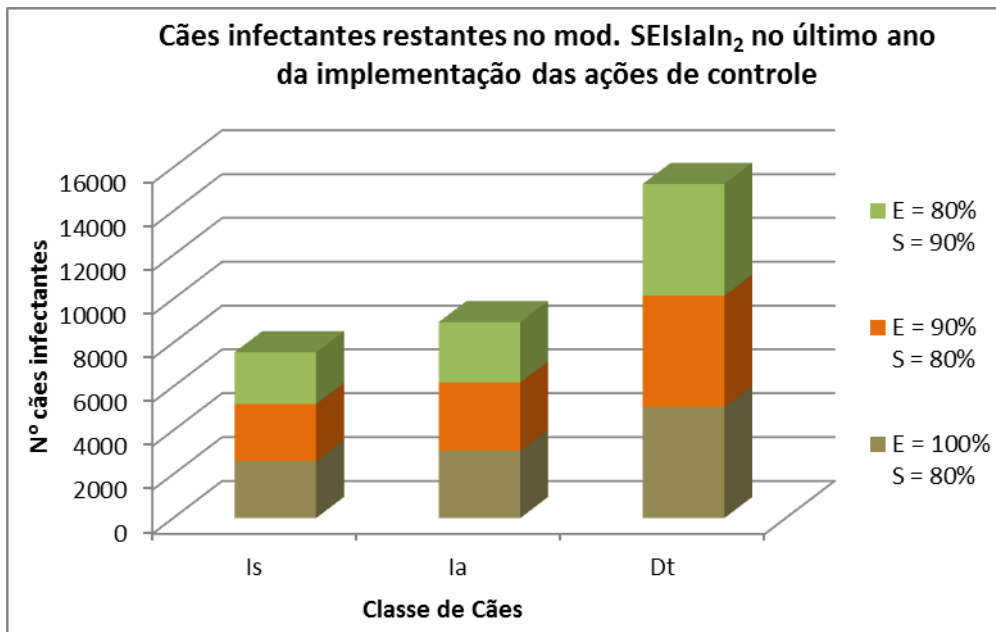


Figura 15 – Número de cães restantes nas classes Is, Ia e Dt, no último ano após 40 anos de implementação do controle tipo 2, em um cenário de alta endemicidade, utilizando diferentes estratégias de diagnóstico. Resultado das simulações no modelo SEIsIaIn₂; E = Especificidade; S = Sensibilidade; Is = Cães sintomáticos; Ia = Cães assintomáticos; Dt = cães infectantes com diagnosticados positivos (Ds + Da).

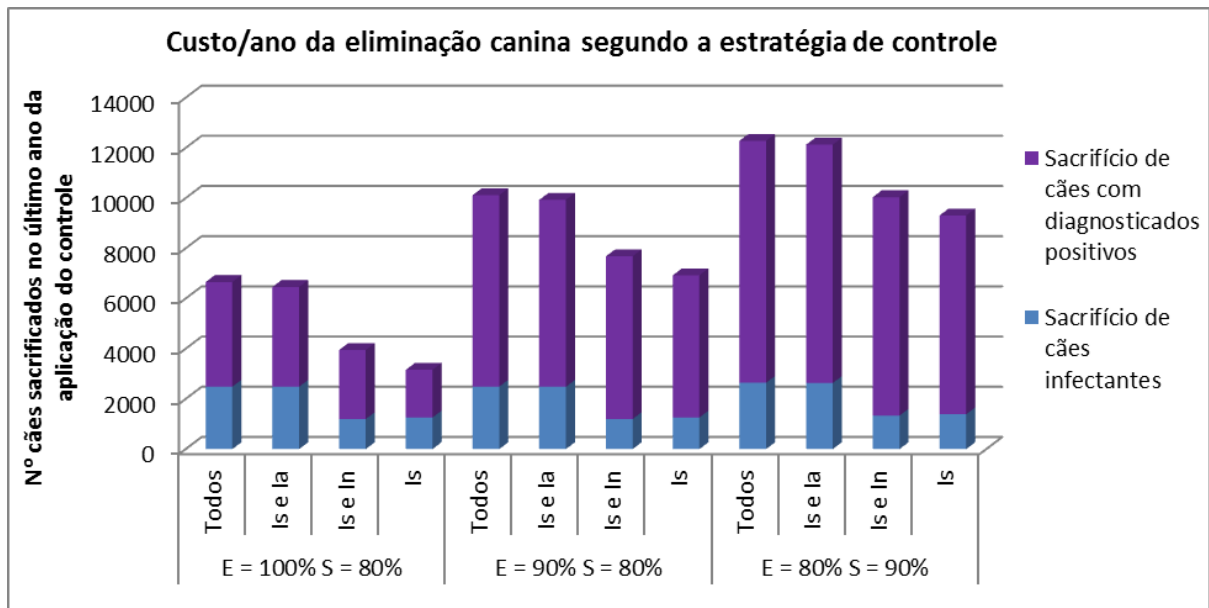


Figura 16 – Modelo SEIsIaIn₂ com controle tipo 2 aplicado a um cenário de alta endemicidade com diferentes estratégias de diagnóstico. O controle foi aplicado mensalmente e com o mesmo esforço até 40 anos. Sacrifício de cães com diagnóstico positivo = Número de cães das subclasses de indivíduos com diagnóstico positivo, que foram sacrificados no último ano da implementação do controle. São eles, cães sintomáticos, assintomáticos infectantes, assintomáticos não infectantes e suscetíveis, todos com diagnóstico positivo; Sacrifício de cães infectantes = Número de cães das subclasses de indivíduos com diagnóstico positivo, que foram sacrificados no último ano da implementação do controle. São eles, cães sintomáticos, assintomáticos infectantes com diagnóstico positivo; E = Especificidade; S = Sensibilidade; Is = Cães sintomáticos; Ia = Cães assintomáticos infectantes; In = Cães assintomáticos não infectantes.

Discussão

Este estudo teve o objetivo de avaliar a partir de modelos matemáticos, a efetividade da eliminação canina no controle da leishmaniose visceral canina, em cenários nos quais a implementação ocorre de forma imperfeita. Para isso foram elaborados modelos matemáticos que descrevessem de forma simples, porém suficiente, a dinâmica de transmissão da LVC. Na construção de modelos matemáticos que simulassem a dinâmica da transmissão da leishmaniose visceral canina no Brasil, o primeiro passo foi a construção teórica do diagrama de fluxo. Muitas hipóteses foram levantadas e contestadas com base na literatura, e alguns aspectos da história natural da doença foram avaliados segundo sua importância na população canina. Por fim, os modelos elaborados apresentam os aspectos relevantes da dinâmica da transmissão, preservando uma simplicidade matemática.

Na literatura existem poucos modelos matemáticos que descrevem de forma específica a leishmaniose visceral, e em sua maioria usam como base o modelo SIR, considerando uma classe “R”, de cães resistentes e imunes (Hasibeder *et al.*, 1992; Dye, 1996; Burattini *et al.*, 1998; Palatnik-de-Sousa *et al.*, 2004; Courtenay *et al.*, 2002; Rosales & Yang, 2006a). Diferentemente desses autores, optamos por utilizar o modelo SI como expressão de um modelo mais simples, visto que esta doença não induz imunidade completa, assemelhando-se mais com a realidade da doença. Os modelos SIR ou SI não discriminam cães segundo sintomatologia, assumem que as diferenças entre cães assintomáticos e sintomáticos não acrescentam informações relevantes na dinâmica de transmissão. Outro ponto importante que esses modelos não abordam é a diferença na capacidade de transmissão do agente para o vetor, de forma que o parasita consiga continuar seu ciclo biológico. Courtenay *et al.* (2002), identificou uma diferença de infectividade entre cães assintomáticos e sintomáticos, revelando que nem todos os cães infectados transmitem o parasita ao vetor.

Os modelos dinâmicos da LVC existentes, não exploram as diferentes ações de controle e suas imperfeições, ainda que alguns deles tenham por objetivo verificar a influência de diferentes controles, como a eliminação canina, o uso de coleiras impregnadas com inseticidas, controle vetorial, etc (Dye, 1996; Palatnik-de-Sousa *et al.*, 2004; Rosales & Yang, 2006a). Nesse contexto, este trabalho busca contribuir para o conhecimento da dinâmica de transmissão da LVC, através da elaboração de modelos com grau de complexidade crescente, que cobrem as incertezas envolvidas no processo de transmissão da doença, e simulando-os

em cenários de estratégias de controle imperfeitas, a fim de observar qual fator mais influencia na baixa eficácia do controle.

Os elementos que compõem a dinâmica de transmissão da LVC ainda são pouco conhecidos, levando aos pesquisadores a inferirem valores hipotéticos a essas lacunas no conhecimento. Um exemplo dessa lacuna, esta na capacidade vetorial, não há estudos que apresentem valores a esse parâmetro importante da força de infecção. Por este motivo, a capacidade vetorial foi considerada constante ao longo do tempo. Outro parâmetro que influencia na força de infecção é a população vetorial, que segundo a literatura, sofre variações conforme a pluviosidade anual. Macedo *et al.* (2008) observou uma variação sazonal de *Lutzomyia longipalpis* no Brasil, apontando para um aumento populacional de flebotomíneos em meses mais chuvosos, contudo o vetor pode ser encontrado ao longo de todo o ano (Barros *et al.*, 2000; Resende *et al.*, 2006). Porém nos modelos, a sazonalidade vetorial não influenciou nos resultados dos controles implementados, possivelmente porque esses foram implementados de forma contínua. É possível que ações de controle realizadas de forma pontual possam ser favorecidas pela escolha adequada da época do ano. Esse é um tema para futuros trabalhos.

Comparação de Estratégias de Controle

A estratégia de controle tipo 1 foi elaborada para simulação de um cenário ideal de controle da LVC, onde os cães com diagnóstico positivos são imediatamente sacrificados, sem atraso entre o diagnóstico e o sacrifício canino. Os resultados da implementação desse controle mostram que, em todos os modelos, a transmissão da doença é interrompida em até 40 anos. Porém, em áreas de alta transmissão da doença, quando não são eliminados cães assintomáticos infectantes, o controle foi parcialmente eficaz, isso porque diminui a transmissão mas não a interrompe, tornando a área de alta endemicidade em uma de baixa endemicidade. Esse resultado evidencia a importância dos assintomáticos na transmissão da infecção, uma vez que sua permanência coopera com a continuidade da transmissão, como sugerem muitos pesquisadores, mesmo em um cenário ideal de controle. (Molina *et al.*, 1994, Ferroglio *et al.*, 2007; Quinnell & Courtenay, 2009).

Quinnell & Courtenay (2009) defendem a hipótese de que cães assintomáticos tenham grande influência na permanência da infecção em áreas endêmicas, e sejam competentes na transmissão do parasito para o flebotomíneo. Um agravante da permanência dos cães assintomáticos está na dificuldade de rastreamento desses cães, assim como, no diagnóstico,

fazendo com que atuem como reservatório silencioso, causando grandes danos ao controle da doença. (Molina *et al.*, 1994; Ferroglio *et al.*, 2007).

O controle tipo 2 foi elaborado a fim de verificar um cenário mais realista, onde há falhas nas ações de controle e um atraso entre o diagnóstico e a eliminação canina. Mesmo sendo um programa de controle ineficiente, os modelos sugerem que o controle deve ser bem sucedido na interrupção da transmissão da LVC, em áreas de baixa transmissão, possivelmente pelo fato do equilíbrio endêmico nessas simulações ser frágil, e uma simples perturbação no sistema levar a um $R_0 < 1$, um cenário no qual a infecção não se sustenta na população. O surpreendente é que este programa de controle aparentemente ineficiente, foi capaz de interromper a transmissão da infecção também nas áreas de alta transmissão, quando eliminadas todas as classes de cães infectantes nos modelos mais complexos, mesmo havendo atraso entre o diagnóstico e o sacrifício canino. Esses resultados sugerem que mesmo em um pior cenário de controle, a transmissão da LVC seria impedida se essas ações de controle fossem regularmente aplicadas, evidenciando a influência da descontinuidade e descentralização dessas ações na efetividade do controle. Porém nesses modelos, SEIsIa e SEIsIaIn, em áreas de alta transmissão da doença, mesmo com a implementação contínua do programa de controle, a transmissão da LVC não é interrompida quando não eliminados cães assintomáticos infectantes. Mais uma vez, os dados mostram que um programa de controle na qual a estratégia seria sacrificar apenas os sintomáticos, não seriam eficaz em interromper a transmissão.

O controle tipo 3 foi implementado nos modelos mais complexos, a fim de que fosse testada a hipótese de um programa de controle no qual as ações de controle seriam direcionadas apenas aos cães que apresentam sintomas da LVC. A intenção com esse tipo de controle foi comparar um programa que não elimina cães assintomáticos, com outro programa que tem por alvo apenas os sintomáticos. Isso porque a dinâmica da transmissão poderia ser alterada. Esperávamos que os resultados fossem semelhantes, porém a dinâmica de transmissão foi alterada com a não aplicação das ações de rastreamento e diagnóstico na classe de cães assintomáticos. Uma vez que, nesse controle, os cães sem sintomas, porém infectantes, não são contados no cálculo da prevalência, mesmo que façam parte do ciclo de transmissão. No cenário do controle tipo 2 esses cães sem sintomas, ainda que não sejam sacrificados, participam do cálculo da prevalência.

Outro motivo da elaboração desse controle foi a pergunta que paira sobre os custos e ônus do programa de controle, seria a implementação de um programa voltado exclusivamente para cães sintomáticos, o melhor programa com um menor custo? De acordo com os resultados dessas simulações, esse programa não levou a interrupção da infecção, em nenhum cenário de endemicidade. Esse programa parece não ser uma boa escolha, nem mesmo quando aplicado mensalmente e com o mesmo esforço, ainda que este controle tenha sido eficaz em diminuir essa transmissão.

Comparação de Testes Diagnósticos

Não há consenso entre os pesquisadores sobre o desempenho dos testes sorológicos utilizados na rotina (RIFI e ELISA). A sensibilidade dos testes depende da metodologia do teste utilizado, e a especificidade varia com a escolha do antígeno. A baixa especificidade aumenta a possibilidade do sacrifício desnecessário de cães não infectados com o agente (falso-positivo), o que onera o programa, e fomenta o discurso de profissionais de saúde que desaconselham o abate de cães e a antipatia da sociedade em relação ao programa de controle. O problema da baixa sensibilidade desses testes se reflete na possibilidade da manutenção de cães infectados em áreas endêmicas, possibilitando a permanência da transmissão, e conseqüentemente, resultando na baixa efetividade do controle.

A percepção da doença na população se dá a partir da utilização de testes diagnósticos e exames clínicos, que fornecem os valores para o cálculo da prevalência mensurada. A comparação entre prevalências mensurada e real, nos modelos de simulação aqui desenvolvidos, revelou que a mensurada superestima a realidade da doença, se a especificidade do teste é baixa.

Palatnik-de-Sousa *et al.* (2004) discute que a utilização de testes diagnósticos com maior sensibilidade colaboraria para o aumento da eficácia da eliminação canina, diminuindo assim, o percentual de cães falso-negativos. Contudo Dye *et al.* (1993) afirmam que mesmo se um teste sorológico altamente sensível fosse empregado, cerca de 20% dos casos poderiam permanecer indetectáveis, principalmente em animais que no momento da aplicação do teste, estivessem na fase de incubação da doença ou de soroconversão. Ao sugerir o emprego de testes com maior sensibilidade, os autores não consideram o custo social da eliminação canina, decorrente de uma perda de especificidade. Ainda que o teste tivesse 100% de sensibilidade, se uma melhor especificidade não fosse garantida, essa estratégia não teria uma melhor eficácia, devido a baixa aceitação da sociedade ao programa de controle. Isso porque

um teste com baixa especificidade levaria a eliminação de milhares de cães falso-positivos, diminuindo por tanto, a colaboração dos proprietários dos animais infectados em entregar seus cães.

O controle foi implementado durante 40 anos por consideramos que, se nesse período o controle não fosse eficiente em interromper a transmissão da LVC, seria necessário uma reavaliação das ações de controle. E para ratificar a importância de um planejamento das ações de controle a longo prazo, o resultado, das simulações no modelo SEIS_{Ia}In₂, com a aplicação das diferentes estratégias de controle e de eliminação foram avaliados em 10, 20, 30 e 40 anos. Os resultados dessa análise apontam para a necessidade da aplicação das ações de controle, de forma contínua e com o mesmo esforço, em pelo menos 30 anos para que se observe a interrupção da transmissão da LVC. Por este motivo, no planejamento das ações de controle, deveria ser considerado a logística e os recursos necessários para a aplicação do controle por longos períodos.

Relação entre os Modelos

Os resultados dos modelos SEIS_{Ia} e SEIS_{Ia}In, quando aplicada a estratégia de eliminação de “apenas cães sintomáticos”, indicam que a permanência de cães assintomáticos na população influencia na continuidade da transmissão da doença, logo, a diferenciação de cães em sintomáticos e assintomáticos, traz explicações relevantes quanto a dinâmica de transmissão da LVC. A partir desses achados, o modelo SI, mais simples, não seria o melhor modelo para se estudar a dinâmica de transmissão da LVC. Quanto a inclusão da classe In e de sua subclasse Dn (no controle tipo 2), esta não gera grandes mudanças entre os resultados dos modelos, a partir do ponto de vista da prevalência real. Logo a eliminação de cães assintomáticos não infectantes não beneficia a interrupção da transmissão, e a permanência deles, tampouco altera a dinâmica de transmissão da doença. Portanto, prezando pela simplicidade matemática, o SEIS_{Ia} é o modelo mais simples e preciso, e contribui com os estudos da dinâmica da LVC no Brasil.

Até o presente momento, não existe um exame “padrão ouro” para o diagnóstico da infecção, resultando em muitos exames falsos negativos e até mesmo falsos positivos. Para que seja prevista essas incertezas dos testes diagnósticos, um modelo indicado seriam o que acrescentasse uma subclasse de cães diagnosticados positivos a classe de cães suscetíveis, a fim de que testes diagnósticos com diferentes especificidades possam ser avaliados.

Custo da Eliminação Canina

Uma preocupação, que deve ser considerada, refere-se ao custo da ação de eliminação. Um programa ótimo, seria aquele que fosse mais eficiente e menos oneroso. Para avaliar esse custo é necessário, primeiramente, quantificar o volume de cães sacrificados por uma estratégia de eliminação anual. O custo quando implementado um programa de controle voltado apenas à cães sintomáticos é aparente menor, porém a permanência dos assintomáticos corrobora para a continuidade da transmissão. As análises do custo reforçam a necessidade de elaboração de testes mais sensíveis e específicos aplicáveis a rotina do programa de controle, a fim de serem evitados os sacrifícios inúteis de cães que não participam do ciclo de transmissão da leishmaniose canina. Por fim, se for analisado um programa que sacrifique apenas cães sintomáticos, com base nos modelos propostos por este estudo, em nenhuma hipótese, seria considerado uma estratégia ideal para na busca do controle da LVC no Brasil (Anexo IV).

Custo social

O sacrifício de cães não é bem visto pela sociedade, uma vez que esses animais são considerados mais do que animais de estimação, e para alguns, chegam a ser parte da família. Com isso, a relação entre homens e cães passa a ser mais emocional que racional. O ônus emocional para profissionais e proprietários precisa ser considerado na avaliação da eliminação canina como estratégia de controle. A eliminação indiscriminada de cães com diagnóstico positivo não aumenta a efetividade do controle, pelo contrário, gera indignação da população resultando em menor participação da mesma e de profissionais de campo. Será grande o custo social e ético de programas de controle que utilizem testes mais sensíveis em detrimento dos mais específicos, ou que não considerem as questões políticas envolvidas no processo, como problemas orçamentários, escassez de técnicos adequadamente treinados, mudança de governos, entre outros, resultando na implementação do controle de forma descontinuada, afetando, possivelmente, a efetividade do sacrifício canino (Ferroglio, *et al.*, 2007).

Limites

Os resultados obtidos nesta análise são limitados aos casos em que o modelo é válido, uma vez que nenhum modelo matemático, por mais preciso que seja, consegue representar completamente um sistema. O modelo proposto assumiu uma população canina de tamanho

constante e é possível que em alguns contextos, essas populações estejam efetivamente aumentando ou diminuindo. Postulou-se também que cada animal eliminado seria instantaneamente substituído por um novo animal suscetível. Embora haja evidências que fundamentem esse pressuposto, é de se imaginar que na realidade haja um intervalo de tempo entre a perda de um cão e a aquisição de um novo. Outra limitação do modelo é não considerar de forma explícita, a dinâmica do vetor. Sabe-se, a partir do estudo de outras doenças como a dengue e a malária, que a capacidade vetorial pode ser afetada pelo clima e pelas condições ambientais, inclusive variando de um ano para o outro. No nosso modelo, nós consideramos uma oscilação sazonal na força de infecção, implicitamente incluindo a sazonalidade do vetor. Outras formas de oscilação poderiam também ser investigadas e potencialmente afetar a dinâmica. O modelo também não considera outros potenciais hospedeiros, tais como animais silvestres. O impacto do controle seria menor se esses animais estivessem presentes.

O modelo assume que os cães são todos homogeneamente expostos ao risco de contato com o vetor. Em situações reais, é de se esperar que o risco varie espacialmente. Futuros trabalhos deverão considerar essa dimensão. Por fim, o controle implementado é realizado de forma constante e contínua. Isso não ocorre prática. Futuros trabalhos deverão investigar o impacto de estratégias realizadas em pulsos, em diferentes épocas do ano. Com tudo isso, é preciso avaliar os resultados deste estudo com cautela e de um ponto de vista realista, observando que o sacrifício canino se mostrou efetivo em controlar a LVC em um cenário no qual o controle foi implementado mensalmente e com o mesmo esforço por 40 anos. Este estudo está centrado na população canina, e não relaciona os resultados com o fim de avaliar a incidência da doença na população humana. Dessa forma, novos estudos devem ser realizados para avaliar os resultados aqui apresentados em termos de seus impactos na população humana.

Conclusão

O sacrifício canino como estratégia de controle para leishmaniose visceral canina se mostra eficiente quando sacrificados todos os cães infectantes em um programa de controle implementado de forma contínua e de longo prazo. Já um programa de controle que visa apenas cães sintomáticos parece não ser a solução, o custo seria reduzido, porém a permanência de cães assintomáticos infectantes será suficiente para manter a infecção circulante, de acordo com os achados deste estudo, diminuindo assim a efetividade do programa. Contudo a eliminação indiscriminada de cães com diagnóstico positivo tem um custo social que deve ser considerado. Portanto, o sacrifício de cães deve ser precisamente planejado e implementado de forma responsável e nunca como uma medida mecânica em larga escala.

Novos estudos devem ser realizados afim de avaliar a influência da dinâmica vetorial, de possíveis oscilações sazonais nessa dinâmica vetorial, e do impacto de estratégias realizadas em pulsos, em diferentes épocas do ano, na efetividade do programa de controle. Da mesma forma, outras estratégias devem ser pensadas e estudas em ambas as áreas de endemicidade, a fim de ser reduzido o sofrimento de cães e da sociedade. A saúde pública não deve sobrepujar os valores éticos, mas procurar alternativas inteligentes e criativas para controlar e ou erradicar agravos da sociedade.

Referências Bibliográficas

Almeida, A. B. P. F *et al.* Inquérito soropidemiológico de leishmaniose canina em áreas endêmicas de Cuiabá, Estado de Mato Grosso. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 2009, 42(2): 156-159.

Amaku *et al.* Dinâmica populacional canina: potenciais efeitos de campanhas de esterilização. *Pan Am. J. Public Health*, 2009, 25(4): 300-304.

Barros, V. L. L; Rebêlo, J. M. M. & Silva, F. S. Flebotomíneos (Diptera, Psychodidae) de capoeira do município do Paço do Lumiar, estado do Maranhão, Brasil. Área de transmissão de Leishmaniose. *Cad. Saúde Pública*, 2000, 16(1): 265-270

Barros, A. Modelos matemáticos de equações diferenciais ordinárias aplicados à epidemiologia [Internet]. 2007. [Acessado 16 novembro 2010] Disponível em: <http://sare.unianhanguera.edu.br/index.php/rcext/article/viewFile/401/401>.

Burattini MN; Coutinho FAB; Lopez LF; Massad E. Modelling the dynamics of leishmaniasis considering human, animal host and vector populations. *J. Biol. Syst.*, 1998, 6(4): 337 – 56.

Chappuis, F *et al.* Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nat. Rev. Microbiol.*, 2007, 5:873-882.

Conceitos adotados pelo programa de Leishmaniose Visceral [Internet]. Brasil: Ministério da Saúde. 2010 – [Acessado 26 abril 2010]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31937&janela=1.

Costa, J. M. L. *et al.* Historia natural da infecção causada por *Leishmania Chagasi* em cães (*canis familiares*) domiciliados em área endêmica da Ilha de São Luis – Maranhão, Brasil. *Gaz. Méd. Bahia*, 2009, 79(195): 147-155.

Courtenay, O. *et al.* Infectiousness in a cohort of brazilian dogs: why culling fails to control Visceral Leishmaniasis in areas of high transmission. *Med. Vet. Ent.* , 2002, 186: 1314-1320.

Coutinho, M. T. Z; Linardi, P. M. Can fleas from dogs infected with canine Visceral Leishmaniasis transfer the infection to other mammals? *Vet. Paras.*, 2007, 147: 320-325.

Cunha AM, Chagas E. Nova espécie de protozoário do gênero *Leishmania* patogênico para o homem. *Leishmania chagasi* n.sp. Nota prévia. *Hospital (Rio de Janeiro)*, 1937;11:3-9.

Dantas-Torres, F. & Brandão-Filho S. P. Visceral Leishmaniasis in Brazil: Revisiting paradigms of epidemiology and control. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, 2006, 48(3): 151-156.

Da Silva, A. V. *et al.* The first record of American visceral leishmaniasis in domestic cats from Rio de Janeiro, Brazil. *Acta Trop.*, 2008; 105:92-4.

Cunha AM, Chagas E. Nova espécie de protozoário do gênero *Leishmania* patogênico para o homem. *Leishmania chagasi* n.sp. Nota prévia. *Hospital (Rio J)* 1937;11:3-9.

Diekmann, O., Heesterbeek, J.A.P., Metz, J.A.J. On the definition and the computation of the basic ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *J. Math. Biol.*, 1990, 28:365-382.

Dye, C., Killick-Kendrick, R., Vitutia, M. M., Walton, R., Killick-Kendrick, M., Harith, A. E., Guy, M. W., Canavate, M. C. and Hasibeder, G. Epidemiology of canine leishmaniasis – prevalence, incidence and basic reproduction number calculated from a cross-sectional serological survey on the island of Gozo, Malta. *Parasitology*, 1992, 105: 35–41.

Dye, C., Vidor, E., Deneure, J. Serological diagnosis of leishmaniasis: on detecting infection as well as disease. *Epidemiol. Infect.*, 1993, 110, 647–656.

Dye C. The logic of Visceral Leishmaniasis control. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1996, 55: 125–130.

ELmojtaba, I.M. *et al.* Mathematical analysis of the dynamics of visceral leishmaniasis in the Sudan. *Appl. Math. Comput*, 2010, doi:10.1016/j.amc.2010.07.069

Ferroglio, E. *et al.* Evaluation of an ELISA rapid device for the serological diagnosis of *Leishmania Infantum* infection in dog as compared with immunofluorescence assay and western blot. *Vet. Paras.*, 2007, 144: 162–166.

Figueiredo, F. B. *et al.* Avaliação sorológica para detecção de anticorpos anti-*Leishmania* em cães e gatos no bairro de Santa Rita de Cássia, Município de Barra Mansa, Estado do Rio de Janeiro. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 2009, 42(2): 141-145.

Freitas, R. M. ; Souza-Santos, R ; Codeço, C. T. ; Oliveira, R. L. Influence of the spatial distribution of human hosts and large size containers on the dispersal of the mosquito *Aedes aegypti* within the first gonotrophic cycle. *Med. Vet. Ent.*, 2010, 24: 74-82.

Gomes, Y. M. *et al.* Diagnosis of canine Visceral Leishmaniasis: biotechnological advances. *Vet. J.*, 2008, 175(1): 45–52.

Hasibeder, G., Dye, C. and Carpenter, J. Mathematical modeling and theory for estimating the basic reproduction number of canine leishmaniasis. *Parasitology*, 1992, 105: 43–53.

Jones, J. H. Notes on R₀. Department of Anthropological Sciences.[Internet]. Stanford University. May, 2007. Acessado em: [19 dezembro 2011]; [17p.]. Disponível em: <http://www.stanford.edu/~jhj1/teachingdocs/Jones-on-R0.pdf>.

Lanotte, G.; Rioux, J.A.; Periers, J. & Volhardt, Y. - Ecologie des leishmanioses dans le sud de la France. 10. Les formes évolutives de la leishmaniose viscérale canine. Elaboration d'une typologie bio-clinique à finalité épidémiologique. *Ann. Parasit. Hum. Comp.*, 1979, 54: 277-295.

Leal, C. R. B. Métodos disponíveis e possíveis para o diagnóstico da Leishmaniose Visceral Americana canina. *BEPA*, 2009, 6(69): 14 – 18.

Lemos, E. M. *et al.* Canine Visceral Leishmaniasis: performance of a rapid diagnostic test (Kalazar Detecttm) in dogs with and without signs of the disease. *Acta Trop.*, 2008, 107: 205–207.

Lopez-Velez, R. *et al.* Clinicoepidemiologic characteristics, prognostic factors, and survival analysis of patients coinfecting with human immunodeficiency virus and leishmania in an area of Madrid, Spain. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1998, 58, (4):436-443.

Luz, P. M; Struchiner, C. J; Galvani, A. P. Modeling Transmission Dynamics and Control of Vector-Borne Neglected Tropical Diseases. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2010, 4(10): e761.

Macedo, I. T. F; Bevilaqua, C. M. L; Morais, N. B. *et al.* Sazonalidade de flebotomíneos em área endêmica de Leishmaniose Visceral no município de Sobral, Ceará, Brasil. *Ciência Animal*, 2008, 18(2): 67-74.

Machado, J. G. *et al.* Comparação do ensaio imunoenzimático com a imunofluorescência indireta no diagnóstico da Leishmaniose Visceral Canina. *Vet. Zoot.*, 2008, 15(1): 85 – 90.

Maroli *et al.* Infection of sandflies by a cat naturally infected with *Leishmania infantum*. *Vet. Parasitol.*, 2007; 145:357-60.

Martinez, E. Z. *et al.* Modelagem Bayesiana do risco de infecção tuberculosa para estudos com perdas de seguimento. *Rev. Saúde Pública*, 2008, 42(6): 999-1004.

Martín-Sánchez *et al.* Infection by *Leishmania infantum* in cats: epidemiological study in Spain. *Vet. Parasitol.*, 2007; 145:267-73.

Marzochi, M. C. A; Coutinho, S. G; Sabroza, P. C. Leishmaniose Visceral canina no Rio de Janeiro – Brasil. *Cad. Saúde Pública*, 1985, 1(4): 432-446.

Marzochi, M. C. A. *et al.* Visceral Leishmaniasis in Rio de Janeiro, Brazil: Eco-epidemiological aspects and control. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 2009, 42(5): 570-580.

Mendonça, I. L. Testes para o diagnóstico da Leishmaniose Visceral Canina: Infecção e infectividade.[obtenção de grau de Doutor].[Piauí]: Universidade Federal do Piauí; 2010.96p.

Michalsky, E. M. *et al.* Infectivity of seropositive dogs, showing different clinical forms of leishmaniasis, to *Lutzomyia Longipalpis* phlebotomine sand flie. *Vet. Paras.*, 2007, 147: 67–76.

Molina, R; Lohse, J. M; Pulido, F; Laguna, F. Infection of sand flies by humans coinfecting with *Leishmania Infantum* and human immunodeficiency virus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1999, 60(1): 51-53.

Moreira, E. D. *et at.* Assessment of an optimized dog-culling program in the dynamics of canine *Leishmania* transmission. *Vet. Paras.*, 2004, 122: 245 – 252.

Nascimento, E. L. T. *et al.* Fórum: expansão geográfica e urbanização da leishmaniose visceral no Brasil. Posfácio: novos desafios na epidemiologia da infecção por *Leishmania chagasi*. *Cad. Saúde Pública*, 2008, 24(12): 2964-2967.

Nature Reviews Microbiology, 5: 873-882 [Internet]. 2007. [Acessado 4 Outubro 2011] Disponível em: http://www.nature.com/nrmicro/journal/v5/n11/fig_tab/nrmicro1748_F3.html

Neves, D. P. *Parasitologia Humana*. 11ed. São Paulo: Editora Atingiu, 2005, 67 p.

Nunes, C. M. *et al.* Dog culling and replacement in an area endemic for Visceral Leishmaniasis in Brazil. *Vet. Paras.*, 2008, 153: 19 – 23.

Oliveira C. D. L. *et al.* Visceral Leishmaniasis in large brazilian cities: Challenges for control. *Cad. Saudi Publican*, 2008, 24(12):.2953-2958.

Palatnik-de-Sousa *et al.* Improving methods for epidemiological control of canine Visceral Leishmaniasis based on a mathematical model. Impact on the incidence of the canine and human disease. *Anais Da Academia Brasileira de Ciências*, 2004, 76(3): 583 – 593.

Portal da Saúde. [Internet]. [Acessado 4 Outubro 2011] Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/leish.pdf>.)

Pozio E, Grandote L, Betti S, Granita M. Leishmaniasis in Toscana (Ítalo): VI Ca nine leishmaniasis in tem fotos of. Monte Argentário (Grosseto). *Acta Tropicca*, 1981, 38:383-393.

Quinnell, R. J. & Courtenay, O. Transmission, reservoir hosts and control of zoonotic Visceral Leishmaniasis. *Cambridge J– Parasitol.*, 2009, 136: 1915-1934.

R Development Core Team (2011). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.

Reichmann, M. L. A. B. Vacinação contra a raiva de cães e gatos (Manuais,3). São Paulo: Instituto Pasteur; 1999. 32p.

Reithinger, R. *et al.* Are insecticide-impregnated dog collars a feasible alternative to dog culling as a strategy for controlling canine visceral leishmaniasis in Brazil? , *Int J Parasitol*, 2004, 34: 55–62.

Resende M. C. *et al.* Seasonal variation of *Lutzomyia longipalpis* in Belo Horizonte , state of Minas Gerais. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 2006, 39(1): 51-55.

Rey, L. *Parasitologia: Parasitos E Doenças Parasitárias Do Homem Nos Trópicos Ocidentais*. 4ed. Rio De Janeiro: Editora Guanabara-Koogan, 2008, 396-410 p.

Roberts, M.G., Heesterbeek, J.A.P. A new method for estimating the effort required to control an infectious disease. *Proc. R. Soc. Lond.*, 2003, 270: 1359-1364.

Romero, G. A. S; Boelaert, M. Control of Visceral Leishmaniasis in Latin America — A systematic review. *Plos Neglected Trop. Diseases*, 2010, 4(1): e584.

Rosales, J. C; Yang, H. M. Modelo matemático para descrever transmissão de Leishmaniose. *Tema - Tendências em matemática aplicada e computacional*, 2006a, 7(2): 337-346.

Rosales, J. C; Yang, H. M. Modelagem matemática do fator de risco da leishmaniose canina na Leishmaniose Humana em regiões oeste do estado de São Paulo, Brasil e noroeste da província de Salta, Argentina. São Paulo (Brasil): *Boletim epidemiológico Paulista*; 2006b. Disponível em: <[Ftp://Ftp.Cve.Saude.Sp.Gov.Br/Doc_Tec/Outros/Bol_Bepa3106.Pdf](http://Ftp.Cve.Saude.Sp.Gov.Br/Doc_Tec/Outros/Bol_Bepa3106.Pdf)> (31): 2- p. 6 .

Santos, S. O. *et al.* Incrimination of *Lutzomyia cruzi* as a vector of American Visceral Leishmaniasis. *Med. Vet. Ent.*, 1998, 12: 315–317.

Schwaab, M. and Pinto, J. C. *Análise de Dados Experimentais I. Fundamentos de Estatística e Estimação de Parâmetros*. Vol.1, Estimação de Parâmetros. Rio de Janeiro: E-Papers, 2007. 202p.

Secretaria de Vigilância em Saúde/MS. *Saúde Brasil 2004 – Uma análise da situação de saúde* [Internet]. Brasília (DF): SVS/MS; 2004. Situação da prevenção e controle das doenças transmissíveis no Brasil; [Acessado 26 abril 2010]; [p. 314:353]. Disponível em:

http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/capitulo6_sb.pdf.

Secretaria de Vigilância em Saúde/MS. *Guia de vigilância epidemiológica*. 6th. ed. Brasília (DF): SVS/MS; 2005. Capítulo 6, Doenças; p. 467: 501.

Secretaria de Vigilância em Saúde/MS. *Manual de vigilância e controle da Leishmaniose Visceral*. Brasília (DF): SVS/MS; 2006. 120 p.

Silva, F. S. Patologia E Patogênese Da Leishmaniose Visceral Canina. Rev. Tróp – Ciên. Agrárias Biol., 2007, 1(1): 20-31.

Silva, D. R. Um modelo matemático para avaliação do impacto da temperatura na evolução da virulência.[obtenção de grau de Doutor].[São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2010.

Verçosa, B. L. *et al.* Transmission potential, skin inflammatory response, and parasitism of symptomatic and asymptomatic dogs with Visceral Leishmaniasis. BMC Vet. Research, 2008, 4(45).

Watmough, J. Computation of the basic reproduction number. [Internet]. MITACS-PIMS Summer School on Mathematical Modelling of Infectious Disease; University of Alberta; May, 2008. Acessado em: [19 dezembro 2011]; [10 p.]. Disponível em: http://www.math.ualberta.ca/~irl/summer_school/lecture_notes/R0_notes.pdf.

Werneck, G. L. *et al.* Multilevel modelling of the incidence of Visceral Leishmaniasis, Teresina. Cambridge J - Epid. Infect, 2007, 135: 195-201.

Werneck, G. L. *et al.* Avaliação da efetividade das estratégias de controle da Leishmaniose Visceral na cidade de Teresina, estado do Piauí, Brasil: Resultados do inquérito inicial – 2004. Epidemiol.Serviços Saúde, 2008, 17(2): 87-96.

Anexo I

Tabela 9– Saída do modelo SEIsIaIn₂ aplicando o controle tipo 2 em diferentes estratégias de diagnóstico em até 40 anos de controle.

Modelo SEIsIaIn ₂ Área de Alta Endemicidade	Estratégia de Elim.	Prev. Real (Mensurada)%			
		10 anos de controle	20 anos de controle	30 anos de controle	40 anos de controle
E=100% S=80%	Elim. Todos	4.41 (1.56)	1.82 (0.61)	0.85 (0.28)	0.42 (0.14)
	Elim. Is Ia	4.07 (5.24)	1.63 (2.72)	0.82 (1.38)	0.45 (0.71)
	Elim. Is e In	11.53 (5.9)	10.08 (5.12)	9.35 (4.72)	8.96 (4.5)
	Elim. Is	10.97 (10.05)	9.32 (8.43)	8.61 (7.56)	8.26 (7.10)
E=90% S=80%	Elim. Todos	4.41 (6.44)	1.8 (5.83)	0.85 (5.62)	0.42 (5.53)
	Elim. Is Ia	4.07 (9.96)	1.63 (7.8)	0.82 (6.66)	0.45 (6.07)
	Elim. Is e In	11.53 (10.26)	10.08 (9.55)	9.35 (9.22)	8.96 (9.05)
	Elim. Is	10.97 (14.17)	9.32 (12.75)	8.61 (11.97)	8.26 (11.56)
E=80% S=90%	Elim. Todos	3.85 (10.87)	1.38(10.5)	0.56 (10.40)	0.24 (10.36)
	Elim. Is Ia	3.55 (14.26)	1.29 (12.33)	0.58 (11.28)	0.28 (10.78)
	Elim. Is e In	11.25 (6.18)	9.69 (13.71)	8.89 (13.40)	8.45 (13.23)
	Elim. Is	10.7 (18.21)	8.97 (16.81)	8.21 (16.04)	7.84 (15.64)

Modelo SEIsIaIn₂ com controle tipo 2 aplicado a um cenário de alta endemicidade com diferentes estratégias de diagnóstico, que possuem testes com diferentes especificidade e sensibilidade. O controle foi aplicado mensalmente e com o mesmo esforço até 40 anos. Prev. R = prevalência real; Prev. Men = prevalência mensurada; E = especificidade do teste diagnóstico; S = sensibilidade do teste diagnóstico; Is = Cães sintomáticos; Ia = Cães assintomáticos infectantes; In = Cães assintomáticos não infectantes.

Anexo II

Tabela 10 – Número de cães restantes em cada classe no último ano de aplicação do controle

Estratégia de Elim.		10 anos				20 anos				30 anos				40 anos			
		Is	Ia	In	Dt	Is	Ia	In	Dt	Is	Ia	In	Dt	Is	Ia	In	Dt
E = 100% S = 80%	Todos	1982	2460	1557	1610	819	1003	383	573	385	470	265	298	191	233	131	148
	Is e Ia	1781	2222	6349	1602	716	877	355	3384	358	436	1710	317	196	238	884	170
	Is e In	3663	4383	2450	7090	3242	3861	355	988	3062	3598	1884	5577	2907	3453	1804	5313
	Is	3348	4018	7656	7074	2889	3442	1247	6439	2695	3204	5701	5326	2602	3091	5301	5073
E = 90% S = 80%	Todos	1982	2460	1557	1610	819	1003	383	573	385	470	265	298	191	233	131	148
	Is e Ia	1781	2222	6349	1602	716	877	355	3384	358	436	1710	317	196	238	884	170
	Is e In	3663	4383	2450	7090	3242	3861	1398	988	3062	3598	1884	5577	2907	3453	1804	5313
	Is	3348	4018	7656	7074	2889	3442	1247	6439	2695	3204	5701	5326	2602	3091	5301	5073
E = 80% S = 90%	Todos	1694	2070	1323	1551	611	739	274	430	249	300	172	218	106	127	73	92
	Is e Ia	1516	1861	6181	1544	544	656	243	3109	245	294	1455	249	121	145	708	121
	Is e In	3412	4013	2246	7361	2979	3489	1229	1856	2752	3218	1703	5638	2624	3066	1618	5326
	Is	3109	3666	7582	7321	2655	3111	1096	6296	2457	2873	5514	5388	2359	2756	5082	5099

Modelo SEIaIn₂ com controle tipo 2 aplicado a um cenário de alta endemicidade com diferentes estratégias de diagnóstico, que possuem testes com diferentes especificidade e sensibilidade. O controle foi aplicado mensalmente e com o mesmo esforço até 20 anos. Elim. = Eliminação; E = Especificidade; S = Sensibilidade; Is = Cães sintomáticos; Ia = Cães assintomáticos infectantes; In = Cães assintomáticos não infectantes; Dt = cães infectantes com diagnosticados positivos (Ds + Da).

Anexo III

Proporção de cães Elim.	Estratégia de Elim.	S = 90% E = 80%		S = 80% E = 80%	S = 80% E = 90%	S = 90% E = 90%	
		r = 4%	r = 8.3%	r = 4%		r = 4%	r = 8.3%
		Prev. Real (Men) %					
25%	Todos	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Elim. Is	4,01 (5,66)	3,80 (5,59)	4,26 (5,73)	2,30 (3,43)	2,16 (3,38)	2,05 (3,32)
86%	Todos	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Elim. Is	2,71 (3,96)	2,38 (3,68)	3,11 (4,27)	2,44 (3,49)	2,13 (3,24)	1,87 (3,01)
100%	Todos	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Elim. Is	2,53 (3,73)	2,2 (3,44)	2,93 (4,05)	2,37 (3,4)	2,04 (3,13)	1,78 (2,89)

Resultado das simulações no modelo SEISaIn₂ em área de alta endemicidade, implementado com controle tipo 2, aplicando ações de controle com diferentes graus de eficiência, em dois cenários com testes de diferentes especificidade e sensibilidade. O controle foi aplicado mensalmente e com o mesmo esforço até 40 anos. Elim. = Eliminação; E = Especificidade; S = Sensibilidade. r = Proporção de cães rastreados pelo controle. Em vermelho estão destacados os valores no qual seria impedida a transmissão da doença (Prevalência ≤ 1).