Biomatemática ***30*** *(2020), 187–214* ***ISSN 1679-365X***
Uma Publicação do Grupo de Biomatemática IMECC – UNICAMP

Dinâmica de propagação da leishmaniose visceral

Milena S. Bazila[1], Anna L. O. Soares[2],
DMAT, ICET – UFMT, 78.060-900, Cuiabá/MT.

Resumo. Um modelo da dinâmica de propagação da leishmaniose visceral é apresentado considerando três tipos de populações, dois hospedeiros (humanos e cachorros) e um vetor (*Lutzomyia longipalpis*), descrito por equações diferenciais ordinárias. Posteriormente é realizado uma análise de estabilidade dos pontos de equilíbrio que representam a população livre da doença (com e sem extinção do mosquito) e a população em convívio com a doença, incluindo simulações numéricas do modelo. Além disso, é verificada a eficiência dos controles (vacinação e eutanásia) na população canina, para a contenção da propagação da doença.

Palavras-chave: *Modelagem epidemiológica com vetor; modelo compartimental; controle.*

1. Introdução

Epidemiologia é uma ciência que estuda quantitativamente a distribuição de fenômenos de saúde-doença e seus fatores condicionantes nas populações humanas, permitindo assim uma avaliação da eficácia das intervenções realizadas no âmbito da saúde pública (Waldman, 1998). Logo, é de grande importância a pesquisa epidemiológica, que investiga não só o percurso da doença desde os sintomas até quando eles acabam, mas também toda a sua dinâmica de propagação.

Tal dinâmica inclui a biologia do agente infeccioso (ciclo de vida, taxas de reprodução e de mortalidade), as características populacionais do hospedeiro (natalidade e mortalidade, taxas de contato entre indivíduos, aspectos

[1]milenaschollbazila@gmail.com
[2]ligiaoenning@hotmail.com

comportamentais...) e as características da doença em si (formas de transmissão, dependência de fatores climáticos, ...). Vários pesquisadores vêm desenvolvendo modelos matemáticos para compreensão e erradicação de doenças infecciosas, área denominada como Epidemiologia Matemática, seus primeiros desenvolvimentos foram realizados por Daniel Bernoulli na metade do século XVIII (Galante, 2008).

Grandes epidemias* moldaram a humanidade, destacando-se entre elas a peste negra, os surtos de cólera, a tuberculose e a febre amarela. Mais recentemente, a dengue, a aids, a influenza, a leishmaniose visceral e a COVID-19 são exemplos de doenças infecciosas que acarretam significativa morbimortalidade. Diferentes agentes, como protozoários, vírus e bactérias, são os responsáveis pelas endemias e epidemias mais importantes em todo o mundo (Sampaio e Rocha, 2012). Neste artigo, será proposto um modelo matemático que descreve a propagação da leishmaniose visceral.

Em âmbito mundial, a leishmaniose visceral (LV) está entre as seis endemias† consideradas prioritárias no mundo, é endêmica em 76 países, sendo 12 deles na America Latina, onde 90% dos casos ocorrem no Brasil (Ministério da Saúde, 2006). Atualmente, o Brasil enfrenta a expansão e a urbanização da LV com casos humanos e grande número de cães positivos, que servem de reservatório para a doença, em várias cidades de grande e médio porte. O ciclo de transmissão que anteriormente ocorria no ambiente silvestre e rural, hoje também se desenvolve em centros urbanos. Isso ocorre devido as profundas mudanças na estrutura agrária do país, que resultaram da migração de um grande contingente populacional pra centros urbanos, o que favorece a emergência e reemergência de doenças (Funasa, 2012).

Ainda existem outros fatores correlacionados à expansão da doença, como mudanças ambientais e climáticas, redução dos investimentos em saúde e educação, descontinuidade das ações de controle, adaptação do vetor aos ambientes modificados pelo homem, dificuldades de controle da doença em grandes aglomerados urbanos (desnutrição, moradia, falta de saneamento básico), entre outros (Garcia et al., 2011). De acordo com as informações, temos que o processo de expansão e urbanização da LV conduzem à necessidade de investigações que favoreçam o estabelecimento de medidas eficazes de controle,

*Epidemia: Doença de caráter transitório, que ataca simultaneamente grande número de indivíduos em uma determinada localidade.

†Endemia: Doença infecciosa que ocorre habitualmente e com incidência significativa em dada população ou região.

principalmente se baseadas no vetor e reservatório canino.

2. Objetivos

- Analisar a estabilidade dos pontos de equilíbrio que representam a população livre da doença, com e sem extinção da população dos mosquitos, e a população em convívio com a doença;
- Determinar o número de reprodutibilidade basal da doença de acordo com o modelo proposto;
- Verificar a eficiência dos controles (vacinação e eutanásia) na população canina, para a contenção da propagação da doença.

3. Metodologia

Nesta seção mostraremos a distribuição geográfica (mundialmente, continentalmente, até chegar aos estados e cidades mais afetados pela doença) da LV, assim como as suas características biológicas (vetores, agentes etiológicos, reservatórios e ciclos de vida da doença), que é de suma importância para entender a dinâmica de propagação da doença e, também, a elaboração do modelo epidemiológico compartimental descrita por equações diferenciais ordinárias (EDOs), explicando o significado de cada parâmetro.

Em seguida, será calculado o número de reprodutibilidade basal do modelo proposto que descreve a transmissão da leishmaniose visceral e a análise qualitativa dos pontos de equilíbrio do modelo (triviais e endêmico) pela linearização do sistema. A análise será feita de acordo com resultados presentes em van den Driessche e Watmough (2002). E, por último, serão obtidas estimativas sobre a eficiência da eutanásia e da vacinação para controle epidemiológico da LV.

3.1 Doença

3.1.1 Distribuição geográfica

Mundialmente, estima-se que a cada ano surgem cerca de 200.000-400.000 novos casos de leishmaniose visceral, sendo que 50.000 desses acabam em óbito, de acordo com dados fornecidos pela Coordenadoria de Controle de Doenças

(Médicos sem Fronteiras, 2020). Entre os fatores que aumentam o risco da LV estão: condições sanitárias precárias de habitação, desnutrição, desmatamento, assentamentos em áreas florestais, temperatura, precipitação de umidade, entre outros. Vejamos a seguir um mapa de distribuição da LV em âmbito mundial:

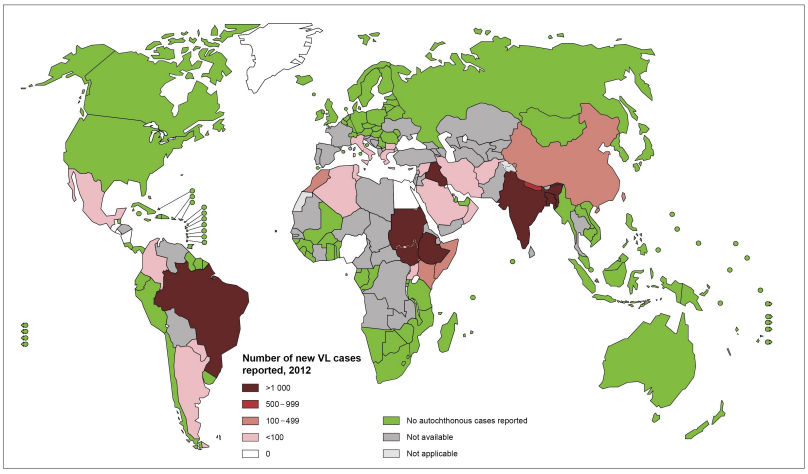

Figura 1: Situação mundial da leishmaniose visceral em 2013. Fonte: Morais (2015).

A doença possui ampla distribuição, ocorrendo na Ásia, na Europa, no Oriente Médio, na África e nas Américas, onde também é denominada leishamniose visceral americana (LVA) ou calazar neo-tropical. Entretanto, há um predomínio maior em Bangladesh, Brasil, Etiópia, Índia, Nepal e Sudão (Ministério da Saúde, 2014).

Na América latina a doença já foi constatada em pelo menos 12 países, sendo que a maioria dos casos se concentra no Brasil (porcentagem alarmante de concentração, com 90% dos casos). O registro do primeiro caso da doença no país aconteceu em 1913, quando Migone, no Paraguai, descreveu o caso em material de necrópsia de paciente oriundo de Boa Esperança, Mato Grosso (Ministério da Saúde, 2014).

Atualmente, no Brasil a leishmaniose possui coeficiente de incidência de 1,98 casos/100.000 habitantes, o que corresponde a 4103 casos da doença todos os anos (Ministério da Saúde, 2017). Segue a evolução dos casos de LV por região brasileira no período de 2008 à 2017:

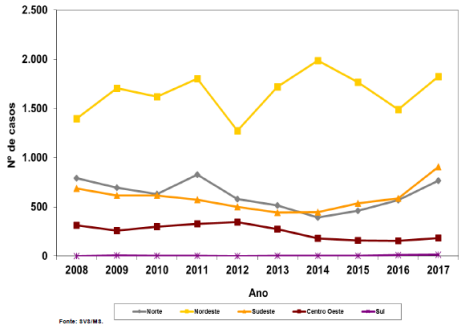

Figura 2: Número de casos de LV por região 2008-2017. Fonte: Ministério da Saúde (2017).

Como é possível notar a maior incidência ocorre no Nordeste, a região concentra cerca de 47% de um total anual dos casos da doença. Há registros da LV em 23 estados brasileiros. Em 2017, os estados mais afetados pela doença foram Minas Gerais, Pará, Maranhão e Ceará, seguidos de Mato Grosso do Sul, Goiás, Tocantis, Piauí, Bahia e Pernambuco (Ministério da Saúde, 2014). Conforme presente na Figura 3, distribuição por Unidade Federativa (UF) de infecção:

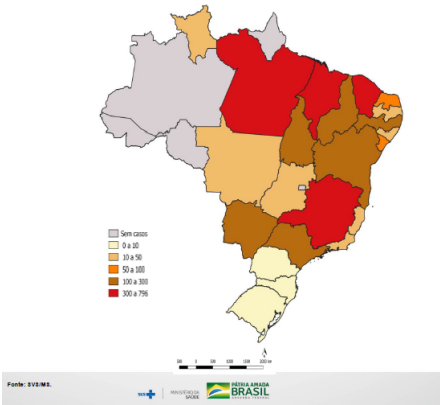

Figura 3: Casos de LV por UF de infecção em 2017. Fonte: Ministério da Saúde (2014).

Já quanto à distribuição por município de infecção temos a Figura 4.

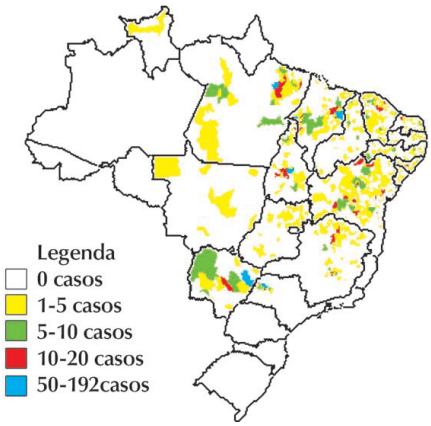

Figura 4: Distribuição de casos da LV por município em 2002. Fonte: Ministério da Saúde (2014).

Os dados epidemiológicos dos últimos 10 anos revelam a periurbanização e a urbanização da leishmaniose visceral, destacando os surtos ocorridos no Rio de Janeiro (RJ), Belo Horizonte (MG), Araçatuba (SP), Santarém (PA), Corumbá (MS), Teresina (PI), Natal (RN), São Luís (MA), Fortaleza (CE), Camaçari (BA) e mais recentemente as epidemias ocorridas no município de Três Lagoas (MS) e Palmas (TO) (Ministério da Saúde, 2014).

No estado de Mato Grosso, segundo dados da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, há presença de um município de transmissão intensa de LV (Várzea Grande) e outro de transmissão moderada (Barra do Garças), além de outros municípios de transmissão esporádica. Em 2004, foi realizada uma pesquisa em MT que constatou que dos 68 municípios presentes na pesquisa, houve a presença do vetor da leishmaniose em 31 municípios (Lima, 2006).

3.1.2 Vetores, agentes etiológicos, reservatórios e ciclo de vida

Todas informações apresentadas nesta subseção foram baseadas no manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral que se encontra na Ministério da Saúde (2014).

Os agentes etiológicos da leishmaniose visceral são protozoários tripanosomatídeos do gênero *Leishmania*, parasita intracelular obrigatório das células do sistema fagocítico mononuclear, com uma forma flagelada ou promastigota, encontrada no tubo digestivo do inseto vetor e outra aflagelada ou amastigota nos tecidos dos vertebrados (Figura 5).

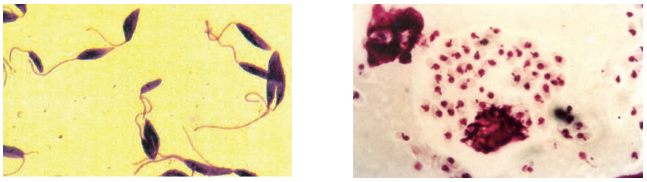

Figura 5: Forma promastigota (esquerda) e amastigota (direita) do agente.

No novo mundo a *Leishania chagasi* é a espécie comumente isolada em pacientes com leishmaniose visceral. Entretanto, no subcontinente indiano, há um grupo geneticamente distinto (*L. donovani*) que causa leishmaniose visceral.

Quanto aos vetores da doença, são insetos denominados flebotomíneos, conhecidos popularmente como mosquito palha, tatuquiras, birigui, entre outros. No Brasil, duas espécies até o momento, estão relacionadas com a transmissão da doença: *Lutzomyia longipalpis* (com distribuição ampla e com forte expansão nas cinco regiões geográficas: Nordeste, Norte, Centro-Oeste e Sudeste) e *Lutzomyia cruzi*, recentemente encontrada no Estado de Mato Grosso do Sul.

A *Lutzomyia longipalpis* (Figura 6) adapta-se facilmente ao peridomicílio e a variadas temperaturas, podendo ser encontrada no interior dos domicílios e em abrigos de animais domésticos.

Figura 6: Inseto vetor da LV.

Quanto ao ciclo biológico do vetor, se processa em quatro fases de desenvolvimento: ovo, larva, pupa e adulto, sendo de extrema importância a deposição dos ovos em locais com alto teor de matéria orgânica para garantir a alimentação das larvas, fato que explica uma maior incidência de mosquitos no período de chuvas, em regiões mais úmidas, locais com falta de saneamento básico, entre outras justificações.

Quanto aos hospedeiros, na área urbana, o cão (*Canis familiaris*) é a principal fonte de infecção (**principal hospedeiro**). A enzootia canina tem precedido a ocorrência de casos humanos e a infeccção em cães tem sido mais prevalente que no homem. Acredita-se que em torno de 98% dos casos de leishmaniose em cães, tratam-se da leishmaniose visceral.

Já no ambiente silvestre, os reservatórios são as raposas (*Dusiccyon vetulus e Cerdocyon thous*) e os marsupiais (*Didelphis albiventris*). No Brasil, as raposas foram encontradas infectadas nas regiões Nordeste, Sudeste e amazônica.

O ciclo de vida completo da leishmaniose visceral está apresentado na Figura 7:

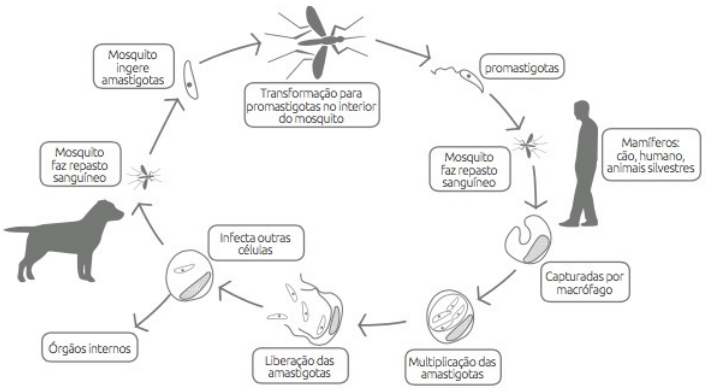

Figura 7: Ciclo completo da LV.

O ciclo da doença envolve tanto hospedeiros invertebrados (mosquitos, protozoários) quanto os vertebrados (cachorro, raposa, homem...), o que acaba implicando, muitas vezes, em mudanças morfológicas e fisiológicas para que o parasita se adapte em diferentes microhabitats onde as condições são muito distintas. O início do ciclo decorre da infecção dos vetores (fêmeas) quando

entram em contato com o sangue de mamíferos infectados, ingerem macrófagos parasitados por formas amastigotas, que dentro de seu organismo transformam-se em formas promastigotas metacíclicas.

Após esse período, as fêmeas infectantes ao realizarem um novo repasto sanguíneo em um hospedeiro vertebrado liberam as formas promastigotas metacíclicas juntamente com a saliva do inseto. Na epiderme do hospedeiro, estas formas são fagocitadas por células do sistema mononuclear fagocitário. No interior dos macrófagos, no vacúolo parasitóforo, diferenciam-se em amastigotas e multiplicam-se intensamente até o rompimento dos mesmos, ocorrendo a liberação destas formas que serão fagocitadas por novos macrófagos num processo contínuo, ocorrendo então a disseminação hematogênica para outros tecidos ricos em células do sistema mononuclear fagocitário, como lindonofos, fígado, baço e medula óssea.

3.2 Modelo matemático

A propagação da LV é descrita assumindo que a infecção ocorre entre todas as populações (humano, mosquito e cachorro), conforme a **Lei de Ação de Massas**[‡].

O modelo leva em consideração o tempo de incubação do vírus nos humanos (entre 2 e 6 meses) e cachorros (entre 3 e 7 meses), entretanto, o mesmo não é considerado para os mosquitos, cujo período de incubação é muito baixo se comparado às demais populações (Ministério da Saúde, 2014). Desta forma, consideramos o modelo do tipo Suscetível-Exposto-Infeccioso-Recuperado (SEIR) para dinâmica da doença nas populações humana e canina e para o população de mosquito o modelo do tipo Suscetível-Infeccioso (SI).

O diagrama dos compartimentos considerados para a dinâmica de transmissão da leishmaniose visceral está apresentando na Figura 8.

[‡]`Lei de Ação de Massas:A lei diz que a velocidade de uma reação química elementar é proporcional a concentração dos reagentes.`

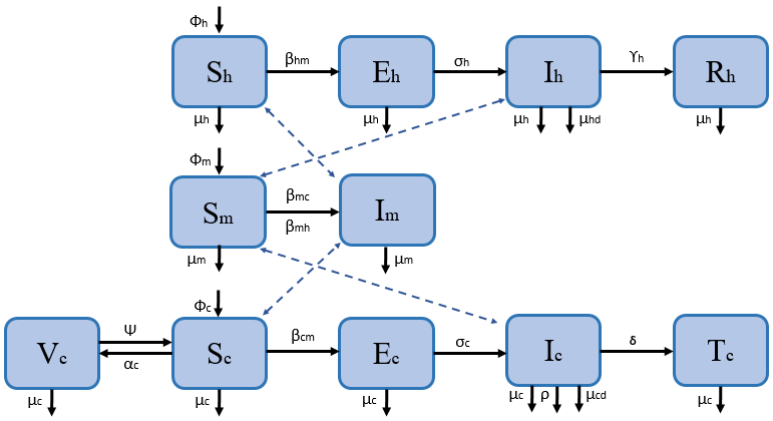

Figura 8: Esquema compartimental do modelo matemático

Cada população (humana, mosquito e cachorro) é dividida em compartimentos definidas como:

- $S_h(t)$ é o número de humanos suscetíveis;
- $E_h(t)$ é o número de humanos expostos;
- $I_h(t)$ é o número de humanos infecciosos;
- $R_h(t)$ é o número de humanos recuperados;
- $S_m(t)$ é o número de mosquitos suscetíveis;
- $I_m(t)$ é o número de mosquitos infecciosos;
- $V_c(t)$ é o número de cachorros vacinados;
- $S_c(t)$ é o número de cachorros suscetíveis;
- $E_c(t)$ é o número de cachorros expostos;
- $I_c(t)$ é o número de cachorros infecciosos e
- $T_c(t)$ é o número de cachorros em tratamento.

Na modelagem epidemiológica da população canina é considerada política de vacinação (eficácia de 100% no período de 1 ano), o tratamento (em que cães

infectados em tratamento não infectam mosquitos suscetíveis) e o controle da doença (eutanásia), representados, respectivamente, pelas taxas α_c, δ e ρ no diagrama.

De acordo com todas as considerações, a interação entre os vertebrados e o vetor pode ser descrita por um sistema de equações diferenciais ordinárias não lineares dado por,

$$\begin{cases} \dfrac{dS_h}{dt} = \phi_h - (\beta_{hm} I_m + \mu_h) S_h \\ \dfrac{dE_h}{dt} = \beta_{hm} S_h I_m - (\sigma_h + \mu_h) E_h \\ \dfrac{dI_h}{dt} = \sigma_h E_h - (\mu_h + \mu_{hd} + \gamma_h) I_h \\ \dfrac{dR_h}{dt} = \gamma_h I_h - \mu_h R_h \\ \dfrac{dV_c}{dt} = \alpha_c S_c - (\psi + \mu_c) V_c \\ \dfrac{dS_c}{dt} = \phi_c + \psi V_c - (\mu_c + \alpha_c + \beta_{cm} I_m) S_c \\ \dfrac{dE_c}{dt} = \beta_{cm} I_m S_c - (\mu_c + \sigma_c) E_c \\ \dfrac{dI_c}{dt} = \sigma_c E_c - (\mu_c + \mu_{cd} + \delta + \rho) I_c \\ \dfrac{dT_c}{dt} = \delta I_c - \mu_c T_c \\ \dfrac{dS_m}{dt} = \phi_m - (\mu_m + \beta_{mh} I_h + \beta_{mc} I_c) S_m \\ \dfrac{dI_m}{dt} = (\beta_{mh} I_h + \beta_{mc} I_c) S_m - \mu_m I_m \end{cases} \tag{3.1}$$

em que, μ_h, μ_c e μ_m representam as taxas de mortalidade natural nas populações humana, canina e mosquito, respectivamente. As taxas μ_{hd} e μ_{cd} indicam as taxas de letalidade da doença em humanos e cachorros. Há ainda, as taxas β que indicam a força de infecção da doença, as taxas σ_c e σ_h que representam o número de indivíduos que passam do compartimento exposto para o infeccioso em cachorros e humanos, a taxa γ_h que representa os humanos que passam da fase infecciosa para recuperado, ψ que representa os cachorros que

não recebem o reforço anual da vacina em algum momento e passam a ser suscetíveis e, por fim, ϕ representa a dinâmica vital das populações, dada pelas expressões abaixo:

$$\begin{aligned}
\phi_h &= \mu_h(S_h + E_h + I_h + R_h) + \mu_{hd} I_h \\
\phi_c &= \mu_c(V_c + S_c + E_c + I_c + T_c) + \rho I_C + \mu_{cd} I_c \\
\phi_m &= \alpha_m(S_m + I_m)\left[1 - \frac{(S_m + I_m)}{K}\right]
\end{aligned} \tag{3.2}$$

sendo que K é a capacidade suporte dos mosquitos e α_m a taxa de crescimento intrínseca dos mesmos.

3.3 Pontos de equilíbrio

Os pontos de equilíbrio são obtidos resolvendo o sistema de equações (3.1) em que todas as derivadas são nulas, como segue,

$$\begin{cases}
\phi_h - (\beta_{hm} I_m + \mu_h) S_h = 0 & \beta_{cm} I_m S_c - (\mu_c + \sigma_c) E_c = 0 \\
\beta_{hm} S_h I_m - (\sigma_h + \mu_h) E_h = 0 & \sigma_c E_c - (\mu_c + \mu_{cd} + \delta + \rho) I_c = 0 \\
\sigma_h E_h - (\mu_h + \mu_{hd} + \gamma_h) I_h = 0 & \delta I_c - \mu_c T_c = 0 \\
\gamma_h I_h - \mu_h R_h = 0 & \phi_m - (\mu_m + \beta_{mh} I_h + \beta_{mc} I_c) S_m = 0 \\
\alpha_c S_c - (\psi + \mu_c) V_c = 0 & (\beta_{mh} I_h + \beta_{mc} I_c) S_m - \mu_m I_m = 0 \\
\phi_c + \psi V_c - (\mu_c + \alpha_c + \beta_{cm} I_m) S_c = 0 &
\end{cases} \tag{3.3}$$

Foram obtidos dois pontos de equilíbrio triviais e um endêmico, que são:

$$\begin{aligned}
P_1 &= \left(S_h^*, 0, 0, 0, V_c^*, \left(\frac{\psi + \mu_c}{\alpha_c}\right) V_c^*, 0, 0, 0, 0, 0\right) \\
P_2 &= \left(S_h^*, 0, 0, 0, V_c^*, \left(\frac{\psi + \mu_c}{\alpha_c}\right) V_c^*, 0, 0, 0, \left(1 - \frac{\mu_m}{\alpha_m}\right) K, 0\right) \\
P_3 &= (S_h, E_h, I_h^*, R_h, V_c, S_c, E_c, I_c^*, T_c, S_m, I_m)
\end{aligned}$$

em que,

$$S_h = \frac{(\sigma_h + \mu_h)(\mu_h + \mu_{hd} + \gamma_h)}{\beta_{hm}\sigma_h}\frac{\alpha_m}{\alpha_m - \mu_m}\frac{I_h^*}{K}, \quad E_h = \frac{(\mu_h + \mu_{hd} + \gamma_h)}{\sigma_h}I_h^*,$$
$$R_h = \frac{\gamma_h}{\mu_h}I_h^*, \quad V_c = \frac{\alpha_c(\mu_c + \sigma_c)(\mu_c + \mu_{cd} + \delta + \rho)}{(\psi + \mu_c)\beta_{cm}\sigma_c}\frac{\alpha_m}{\alpha_m - \mu_m}\frac{I_c^*}{K},$$
$$S_c = \frac{(\mu_c + \sigma_c)(\mu_c + \mu_{cd} + \rho + \delta)}{\beta_{cm}\sigma_c}\frac{\alpha_m}{\alpha_m - \mu_m}\frac{I_c^*}{K},$$
$$E_c = \frac{(\mu_c + \mu_{cd} + \delta + \rho)}{\sigma_c}I_c^*, \quad T_c = \frac{\delta}{\mu_c}I_c^*,$$
$$S_m = \frac{\mu_m K}{(\beta_{mh}I_h^* + \beta_{mc}I_c^*)}\left(1 - \frac{\mu_m}{\alpha_m}\right), \quad I_m = K\left(1 - \frac{\mu_m}{\alpha_m}\right)$$

e S_h^*, V_c^*, I_h^* e I_c^* são livres.

Sejam $N_h(t)$ e $N_c(t)$ a população total de humanos e cães, respectivamente, no instante t, isto é, $N_h(t) = S_h(t) + E_h(t) + I_h(t) + R_h(t)$ e $N_c(t) = V_c(t) + S_c(t) + E_c(t) + I_c(t) + T_c(t)$.

Uma vez que $\frac{dS_h}{dt} + \frac{dE_h}{dt} + \frac{dI_h}{dt} + \frac{dR_h}{dt} = 0$ e $\frac{dV_c}{dt} + \frac{dS_c}{dt} + \frac{dE_c}{dt} + \frac{dI_c}{dt} + \frac{dT_c}{dt} = 0$, segue que, $N_h(t)$ e $N_c(t)$ são constantes e determinadas pela condição inicial do sistema (3.1), isto é, $N_h = S_h(0) + E_h(0) + I_h(0) + R_h(0)$ e $N_c = V_c(0) + S_c(0) + E_c(0) + I_c(0) + T_c(0)$. Assim, podemos determinar as variáveis livres S_h^*, V_c^*, I_h^* e I_c^* dos pontos de equilíbrio, como segue,

$S_h^* = N_h$, $V_c^* = \frac{1}{a+1}N_c$, $I_h^* = \frac{N_h}{b}$, $I_c^* = \frac{N_c}{d}$ em que,

$$a = \frac{\psi + \mu_c}{\alpha_c},$$
$$b = \frac{(\sigma_h + \mu_h)(\mu_h + \mu_{hd} + \gamma_h)}{\beta_{hm}\sigma_h}\frac{\alpha_m}{\alpha_m - \mu_m}\frac{1}{K} + \frac{(\mu_h + \mu_{hd} + \gamma_h)}{\sigma_h} + 1 + \frac{\gamma_h}{\mu_h},$$
$$d = \frac{e}{a} + e + \frac{(\mu_c + \mu_{cd} + \delta + \rho)}{\sigma_c} + \frac{\delta}{\mu_c} + 1,$$
$$e = \frac{(\mu_c + \sigma_c)(\mu_c + \mu_{cd} + \rho + \delta)}{\beta_{cm}\sigma_c}\frac{\alpha_m}{\alpha_m - \mu_m}\frac{1}{K}.$$

O ponto de equilíbrio P_1 representa a população livre da doença com a extinção da população dos mosquitos e o ponto de equilíbrio P_2 representa a população livre da doença em convívio com a população de mosquitos e o ponto de equilíbrio P_3 representa a endemia na população.

3.4 Número de reprodutibilidade basal da doença

O número básico de reprodução ou reprodução basal ($\mathcal{R}_0$) é o número esperado de casos secundários produzidos, em uma população completamente

suscetível, por um único indivíduo infeccioso. Se $\mathcal{R}_0 < 1$, um indivíduo infectado produz menos de um novo indivíduo infectado ao longo de seu período infeccioso, e a infecção não pode crescer. Por outro lado, se $\mathcal{R}_0 > 1$ então cada indivíduo infectado produz, em média, mais de uma nova infecção, e a doença pode invadir a população.

Será apresentado em sequência o cálculo desse número via metodologia exposta em van den Driessche e Watmough (2002).

Seja $x = (E_h, I_h, E_c, I_c, I_m, S_h, R_h, S_c, T_c, V_c, S_m)$, em que as cinco coordenadas iniciais representam os indivíduos que pertencem a algum compartimento considerado infeccioso e as últimas seis coordenadas representam os indivíduos que não são considerados infecciosos.

Determinaremos as taxas de novas infecções e outras taxas de transferências da seguinte maneira:

- $\mathcal{F}_i(x)$ representa a taxa de aparecimento de novas infecções no compartimento i.
- $\mathcal{V}_i^-(x)$ é a taxa de transferência de indivíduos para fora do compartimento i.
- $\mathcal{V}_i^+(x)$ é a taxa de transferência dos indivíduos para cada compartimento i.

Assim, obtemos

$$
\begin{array}{lll}
\mathcal{F}_1 = \beta_h m S_h I_m & \mathcal{V}_1^+ = 0 & \mathcal{V}_1^- = (\sigma_h + \mu_h) E_h \\
\mathcal{F}_2 = 0 & \mathcal{V}_2^+ = \sigma_h E_h & \mathcal{V}_2^- = (\mu_h + \mu_{hd} + \gamma_h) I_h \\
\mathcal{F}_3 = \beta_{cm} I_m S_c & \mathcal{V}_3^+ = 0 & \mathcal{V}_3^- = (\mu_c + \sigma_c) E_c \\
\mathcal{F}_4 = 0 & \mathcal{V}_4^+ = \sigma_c E_c & \mathcal{V}_4^- = (\mu_c + \mu_{cd} + \delta + \rho) I_c \\
\mathcal{F}_5 = (\beta_{mh} I_h + \beta_{mc} I_c) S_m & \mathcal{V}_5^+ = 0 & \mathcal{V}_5^- = \mu_m I_m \\
\mathcal{F}_6 = 0 & \mathcal{V}_6^+ = \phi_h & \mathcal{V}_6^- = (\beta_{hm} I_m + \mu_h) S_h \\
\mathcal{F}_7 = 0 & \mathcal{V}_7^+ = \gamma_h I_h & \mathcal{V}_7^- = \mu_h R_h \\
\mathcal{F}_8 = 0 & \mathcal{V}_8^+ = \phi_c + \psi V_c & \mathcal{V}_8^- = (\mu_c + \alpha_c + \beta_{cm} I_m) S_c \\
\mathcal{F}_9 = 0 & \mathcal{V}_9^+ = \delta I_c & \mathcal{V}_9^- = \mu_c T_c \\
\mathcal{F}_{10} = 0 & \mathcal{V}_{10}^+ = \alpha_c S_c & \mathcal{V}_{10}^- = (\psi + \mu_c) V_c \\
\mathcal{F}_{11} = 0 & \mathcal{V}_{11}^+ = \phi_m & \mathcal{V}_{11}^- = (\mu_m + \beta_{mh} I_h + \beta_{mc} I_c) S_m.
\end{array}
$$

O próximo passo consiste em determinar as matrizes F e V, que tomam, por definição, o seguinte formato:

$$F = \begin{bmatrix} \frac{\partial \mathcal{F}_1}{\partial x_1} & \frac{\partial \mathcal{F}_1}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial \mathcal{F}_1}{\partial x_j} \\ \frac{\partial \mathcal{F}_2}{\partial x_1} & \frac{\partial \mathcal{F}_2}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial \mathcal{F}_2}{\partial x_j} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_1} & \frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j} \end{bmatrix}_{j\times i} \quad e \quad V = \begin{bmatrix} \frac{\partial \mathcal{V}_1}{\partial x_1} & \frac{\partial \mathcal{V}_1}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial \mathcal{V}_1}{\partial x_j} \\ \frac{\partial \mathcal{V}_2}{\partial x_1} & \frac{\partial \mathcal{V}_2}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial \mathcal{V}_2}{\partial x_j} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_1} & \frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j} \end{bmatrix}_{j\times i},$$

em que $i, j = (1, 2, ..., 5)$ e correspondem aos cinco primeiros compartimentos com indivíduos infectados em ambas as matrizes F e V e $V_i(x) = \mathcal{V}_i^-(x) - \mathcal{V}_i^+(x)$. Calculando as derivadas parciais são obtidas as seguintes matrizes:

$$F = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_{hm} S_h^* \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_{cm} S_c^* \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \beta_{mh} S_m^* & 0 & \beta_{mc} S_m^* & 0 \end{bmatrix}$$

e

$$V = \begin{bmatrix} (\sigma_h + \mu_h) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\sigma_h & (\mu_h + \mu_{hd} + \gamma_h) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & (\mu_c + \sigma_c) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\sigma_c & (\mu_c + \mu_{cd} + \delta + \rho) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \mu_m \end{bmatrix}.$$

As variáveis S_h^*, S_c^* e S_m^* contida na matriz F foram determinadas na subseção (3.3), para não carregar as matrizes e expressões que as envolvam não substituiremos seus valores nesta subseção.

O número de reprodução básico da doença, $\mathcal{R}_0$, é definido como o raio espectral da matriz FV^{-1}, isto é,

$$\mathcal{R}_0 = \rho\left(FV^{-1}\right) \tag{3.4}$$

A matriz inversa de V é dada por,

$$\begin{bmatrix} \frac{1}{(\sigma_h+\mu_h)} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\sigma_h}{(\sigma_h+\mu_h)\chi_h} & \frac{1}{\chi_h} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{(\mu_c+\sigma_c)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\sigma_c}{(\mu_c+\sigma_c)\chi_c} & \frac{1}{\chi_c} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{\mu_c} \end{bmatrix}$$

e a matriz produto FV^{-1} é dada por,

$$\begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\beta_{hm}S_h^*}{\mu_c} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\beta_{cm}S_c^*}{\mu_c} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\beta_{mh}\sigma_h S_m^*}{(\sigma_h+\mu_h)\chi_h} & \frac{\beta_{mh}S_m^*}{\chi_h} & \frac{\beta_{mc}\sigma_c S_m^*}{(\mu_c+\sigma_c)\chi_c} & \frac{\beta_{mc}S_m^*}{\chi_c} & 0 \end{bmatrix}$$

em que $\chi_h = (\mu_h + \mu_{hd} + \gamma_h)$ e $\chi_c = (\mu_c + \mu_{cd} + \delta + \rho)$.

Dada a matriz produto, é calculado o polinômio característico da matriz FV^{-1} da seguinte maneira:

$$P(\lambda) = det(FV^{-1} - \lambda I) \tag{3.5}$$

sendo I a matriz identidade. Daí, obtemos o seguinte resultado:

$$P(\lambda) = \lambda\left(-\lambda^4 + \frac{\beta_{mh}S_m^*\sigma_h}{(\sigma_h+\mu_h)\chi_h}\frac{\beta_{hm}S_h^*}{\mu_c} + \frac{\beta_{mc}S_m^*\sigma_c}{(\mu_c+\sigma_c)\chi_c}\frac{\beta_c m S_c^*}{\mu_c}\right). \tag{3.6}$$

Dado o polinômio característico, obtemos o raio espectral dado por:

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt[4]{\frac{\beta_{hm}\beta_{mh}\sigma_h S_m^* S_h^*}{(\sigma_h+\mu_h)\chi_h\mu_c} + \frac{\beta_{mc}\beta_{cm}\sigma_c S_c^* S_m^*}{(\mu_c+\sigma_c)\chi_c\mu_c}}. \tag{3.7}$$

Substituindo os valores de $S_h^* = N_h$, $S_c^* = \frac{a}{a+1}N_c$ e $S_m^* = \left(1 - \frac{\mu_m}{\alpha_m}\right)K$ em (3.7) obtemos,

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt[4]{\frac{\beta_{hm}\beta_{mh}\sigma_h(\alpha_m-\mu_m)KN_h}{(\sigma_h+\mu_h)\chi_h\mu_c\alpha_m} + \frac{\beta_{mc}\beta_{cm}\sigma_c(\alpha_m-\mu_m)aKN_c}{(\mu_c+\sigma_c)\chi_c\mu_c(a+1)\alpha_m}}. \tag{3.8}$$

3.5 Análise dos pontos de equilíbrio

A análise de estabilidade dos pontos de equilíbrio é realizada através da Matriz Jacobiana. A Jacobiana (J) do Sistema de Equações 3.1, por blocos de 4 submatrizes é dada por:

$$J = \begin{bmatrix} J_1 & J_2 \\ J_3 & J_4 \end{bmatrix}_{11X11}$$

em que,

$$J_1 = \begin{bmatrix} -\beta_{hm}I_m & \mu_h & (\mu_h + \mu_{hd}) & \mu_h & 0 & 0 \\ \beta_{hm}I_m & -(\sigma_h + \mu_h) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_h & -\chi_h & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \gamma_h & -\mu_h & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -(\psi + \mu_c) & \alpha_c \\ 0 & 0 & 0 & 0 & (\psi + \mu_c) & -(\alpha_c + \beta_{cm}I_m) \end{bmatrix}$$

$$J_2 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta_{hm}S_h* \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_{hm}S_h* \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \mu_c & (\mu_c + \rho + \mu_{cd}) & \mu_c & 0 & -\beta_{cm}S_c \end{bmatrix}$$

$$J_3 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_{cm}I_m & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\beta_{mh}S_m & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_{mh}S_m & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$J_4 = \begin{bmatrix} -(\mu_c + \sigma_c) & 0 & 0 & 0 & \beta_{cm}S_c \\ \sigma_c & -\chi_c & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \delta & -\mu_c & 0 & 0 \\ 0 & -\beta_m cS_c & 0 & \alpha_m - (\frac{2}{K}\alpha_m S_m + \mu_m) & \alpha_m - \frac{2}{K}\alpha_m I_m \\ 0 & \beta_{mc}S_m & 0 & \beta_{mh}I_h + \beta_m cI_c & -\mu_m \end{bmatrix}$$

Por conseguinte, será feita a análise de estabilidade dos pontos de equilíbrio triviais e do ponto de equilíbrio endêmico.

Os autovalores da matriz jacobiana avaliada em P_1 são: $0, -(\sigma_h+\mu_h), -(\mu_h+\mu_{hd}+\gamma_h), -\mu_h, -(\mu_c+\sigma_c), -(\mu_c+\mu_{cd}+\rho+\delta), -\mu_c, (\alpha_m-\mu_m), -\mu_m$, mais os autovalores da matriz B, definida por:

$$\begin{bmatrix} -(\mu_c+\psi) & \alpha_c \\ (\mu_c+\psi) & -\alpha_c \end{bmatrix}$$

O polinômio característico da matriz B é dado por:

$$\lambda^2 + (\psi+\mu_c+\alpha_c)\lambda - (\psi\alpha_c+\mu_c\alpha_c) = 0 \tag{3.9}$$

Logo, tem-se:

$$\lambda_{1,2} = \frac{-(\psi+\mu_c+\alpha_c) \pm \sqrt{(\psi+\mu_c+\alpha_c)^2 + 4(\psi\alpha_c+\mu_c\alpha_c)}}{2}$$

Como,

$$\lambda_1 = \frac{-(\psi+\mu_c+\alpha_c) + \sqrt{(\psi+\mu_c+\alpha_c)^2 + 4(\psi\alpha_c+\mu_c\alpha_c)}}{2} > 0,$$

segue que o ponto de equilíbrio P_1 é instável, visto que pelo menos um autovalor é positivo.

A instabilidade deste ponto representa que não haverá o cenário em que a extinção dos mosquitos ocorrerá e a população ficará livre da doença.

O ponto de equilíbrio P_2, que representa a população livre da doença em convívio com os mosquitos, será assintoticamente estável se $\mathcal{R}_0 < 1$ (van den Driessche e Watmough, 2002, ver Theorem 2), isto é, se

$$\frac{\beta_{hm}\beta_{mh}\sigma_h(\alpha_m-\mu_m)KN_h}{(\sigma_h+\mu_h)\chi_h\mu_c\alpha_m} + \frac{\beta_{mc}\beta_{cm}\sigma_c(\alpha_m-\mu_m)aKN_c}{(\mu_c+\sigma_c)\chi_c\mu_c(a+1)\alpha_m} < 1. \tag{3.10}$$

4. Resultados

Nesta seção apresentaremos as simulações e resultados obtidos através da implementação do modelo matemático.

Na tabela abaixo, temos os valores dos parâmetros utilizados para a simulação numérica do modelo em que o ponto de equilíbrio P_2, que representa a população livre da doença em convívio com os mosquitos é assintoticamente estável. Alguns desses valores foram obtidos de Rosales (2006) e Alvarenga et al. (2010). Segue a tabela:

Tabela 1: Parâmetros para análise de estabilidade de P_2.

Parâmetros	Média
μ_h	0,02
μ_{hd}	0,1
γ_h	0,58
σ_h	0,25
β_{hm}	0,00001
β_{cm}	0.0002
μ_c	0,01
μ_{cd}	0,1
δ	0,33
σ_c	0,2
ψ	0,083
ρ	0,1
α_c	0,1
μ_m	0,0141
α_m	0,02
β_{mh}	0,0000008
β_{mc}	0,0000009
K	1000000

Para os parâmetros apresentados acima, obteve-se $\mathcal{R}_0 = 0,84 < 1$, que é condição suficiente para a garantir a estabilidade do ponto de equilíbrio que representa a população livre da doença em convívio com o mosquito.

A Figura 9 apresenta as projeções dos humanos suscetíveis, expostos, infecciosos e recuperados do modelo (3.1).

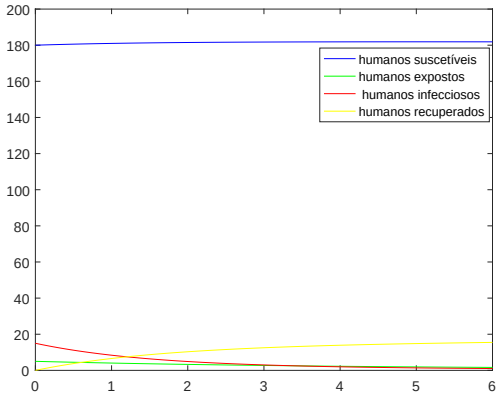

Figura 9: Simulação em 6 meses das projeções $S_h(t)$, $E_h(t)$, $I_h(t)$ e $R_h(t)$.

Pode ser verificado na Figura 9 que tanto as populações de infecciosos quanto dos expostos são decrescentes e praticamente não há variação na população dos suscetíveis. Além disso, a população de recuperados cresce neste tempo de simulação, entretanto, para um tempo suficientemente grande, a população dos recuperados tenderá a zero.

A seguir, a Figura 10 mostra as projeções caninas de suscetíveis, expostos, infecciosos, em tratamento e vacinados da solução do modelo (3.1).

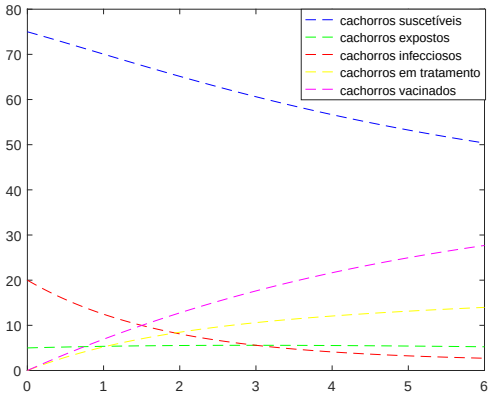

Figura 10: Simulação em 6 meses das projeções $S_c(t)$, $E_c(t)$, $I_c(t)$, $T_h(t)$ e $V_c(t)$.

Verifica-se na Figura 10 que a população suscetível dos cachorros é decrescente, assim como dos infecciosos, todavia, a população dos vacinados é crescente. Como o ponto de equilíbrio que representa a população livre da doença e em convívio do mosquito é estável, segue que a população canina em tratamento começará a decrescer para um tempo suficientemente grande e convergirá para zero.

O gráfico da Figura 11 mostra as projeções dos infecciosos humanos, cachorros e mosquitos da solução do modelo (3.1), no qual nota-se que as três populações decrescem no tempo.

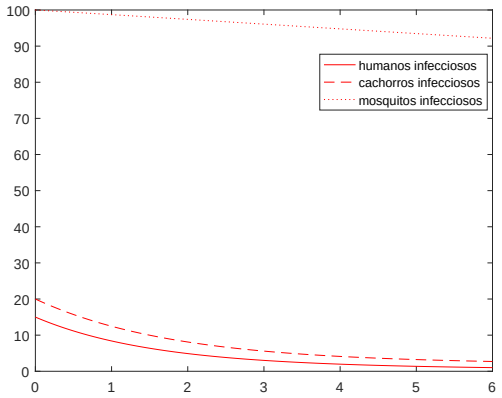

Figura 11: Simulação dos infecciosos em 6 meses da população infecciosa.

Para obter as simulações numéricas do modelo em que o ponto de equilíbrio P_2 é instável, foram utilizados os mesmos parâmetros da Tabela 1 modificando as taxas de contato β de tal forma que $\mathcal{R}_0 > 1$, indicando que provavelmente a doença invadirá as populações. Segue abaixo os valores dos parâmetros modificados:

Tabela 2: Mudanças nos valores das taxas de contato.

Parâmetros	Média
β_{cm}	0.004
β_{hm}	0.003
βmc	0.00005
βmh	0.00003

Para as alterações dos valores do parâmetros obtemos $\mathcal{R}_0 = 5.97 > 1$.

As Figuras 12 e 13 representam as projeções dos suscetíveis, expostos mais infecciosos e recuperados da população humana e as projeções dos suscetíveis, expostos mais infecciosos, em tratamento e vacinados da população canina da solução do modelo (3.1). Para melhorar a percepção da quantidade de infectados em cada instante do tempo, somamos as curvas dos expostos com a dos infecciosos.

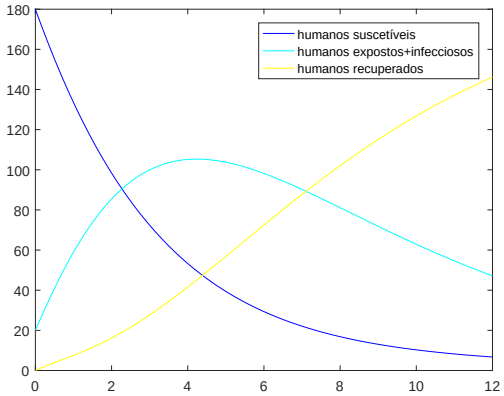

Figura 12: Projeções $S_h(t)$, $E_h(t) + I_h(t)$ $R_h(t)$ em 12 meses.

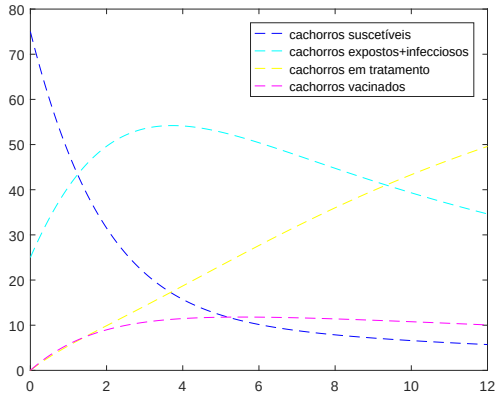

Figura 13: Projeções $S_c(t)$, $E_c(t) + I_c(t)$, $T_c(t)$ e $V_c(t)$ em 12 meses.

Verifica-se um surto epidêmico em ambas populações em que a doença invade as populações.

4.1 Eficiência da eutanásia no controle da doença

Para verificar o impacto da eutanásia (ρ) no controle da doença, consideramos o cenário em que $\mathcal{R}_0 > 1$, isto é, em que a doença invade a população, como exposto na seção anterior, e utiliza-se parâmetros ρ de 50% e 80% de cachorros infecciosos sendo eutanasiados por mês.

Os resultados obtidos para a população canina estão organizados na tabela abaixo,

Tabela 3: Impacto da eutanásia na população de cachorros.

ρ	$\mathcal{R}_0$	nº máx de cachorros infectados (Y_0)	Tempo em meses p/ Y_0
0.1	5.97	54	5,5
0.5	5.7	53	6.9
0.8	5.61	53	8.19

Pode ser observado que não houve controle na propagação da doença quando é aumentada a porcentagem de cachorros eutanasiados, há somente um

retardo no surto epidêmico. Por exemplo, com 10% de eutanásia nos cachorros infecciosos ao mês, chega-se num valor máximo de 54 cachorros infectados (expostos+infecciosos) em 5 meses e meio e com 80% de eutanásia ao mês tem-se praticamente o mesmo valor só que em 8 meses.

Na tabela abaixo, estão os resultados obtidos para a população de humanos.

Tabela 4: Impacto da eutanásia canina na população de humanos.

ρ	R_0	nº máx de humanos infectados (Y_1)	Tempo em meses p/ Y_1
0.1	5.97	105	5,5
0.5	5.7	105	6.8
0.8	5.61	104	7.8

Com os resultados apresentados na tabela acima, pode-se dizer que os impactos na população de humanos são muito semelhantes ao dos cães, adiando somente o tempo de ápice de infectados da doença e não alterando o número de indivíduos infectados.

4.2 Eficiência da vacina no controle da doença

Para avaliar a eficiência da vacina no controle de propagação da doença, também será considerado o cenário em que a doença invade a população, variando as taxas de vacinação para 50% e 80%. Os resultados obtidos estão organizados na tabela abaixo.

Tabela 5: Impacto da vacinação na população de cachorros.

α_c	R_0	nº máx. de cachorros infectados (Y_0)	Tempo em meses p/ Y_0
0.1	5.97	54	5,5
0.5	5.53	40	4.6
0.8	5.44	35	4,4

O aumento da vacinação nos cães surtiram mudanças quantitativas na população de cachorros infectados e também no tempo do surto epidêmico.

Quanto aos resultados obtidos para a população de humanos, tem-se:

Tabela 6: Impacto da vacinação canina na população de humanos.

α_c	R_0	nº máx de humanos infectados (Y_1)	Tempo em meses p/ Y_1
0.1	5.97	105	5,5
0.5	5.53	105	7.4
0.8	5.44	104	8.8

Desta forma, podemos dizer que os impactos na população de humanos infectados com o aumento da vacinação nos cachorros é quase nulo e há um retardo para o auge da epidemia.

5. Conclusões

O processo de expansão e urbanização da Leishmaniose Visceral conduz a necessidade de investigações epidemiológicas para se estabelecerem medidas eficazes de controle, como realizado neste artigo.

A instabilidade do ponto de equilíbrio P_1 indica que jamais haverá o cenário da extinção da população do mosquito deixando a população livre da doença.

Percebemos que a estabilidade de P_2 depende de vários parâmetros, entretanto, a maioria dos parâmetros do modelo são determinados a priori, tal como, mortalidade natural de humanos e cachorros, letalidade da doença nos cachorros, tempo de incubação e período infecciosos nos humanos e cachorros. Desta forma, para que a população fique livre da doença e em convívio com o mosquito dependerá efetivamente da diminuição da força da infeção da doença e aumento da eutanásia e vacinação.

Em um cenário em que há instabilidade de P_2 e que a doença invade a população, a eutanásia não é um controle eficiente para a contenção da doença, visto que o auge do surto epidêmico sempre é alcançado, independente da porcentagem de cachorros eutanasiados por mês. A única alteração percebida acontece no retardo do surto epidêmico quando aumentada a porcentagem de cachorros eutanasiados. Desta forma, pode-se concluir que a eutanásia canina não surte efeito algum na dinâmica de propagação da doença.

Neste mesmo cenário em que a doença invade a população, verifica-se que a vacinação é um bom controle para o combate da doença, diminuindo o número máximo de infectados (expostos+infecciosos) na população canina e retardando o número máximo de infectados na população humana. Entretanto, mesmo a vacina sendo um bom tipo de controle para a doença, não é o suficiente, como pode ser visto nos valores de $\mathcal{R}_0$ expostos na Tabelas 5 e 6. Portanto, conclui-se que para melhor eficiência de controle da doença também é necessário realizar algum tipo de controle no mosquito.

Referências

Alvarenga, D., Escalda, P., Costa, A., e Monreal, M. (2010). Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 43:194–197.

Funasa (2012). Boletim eletrônico epidemiológico. Leishmaniose visceral no Brasil: situação atual, principais aspectos epidemiológicos, clínicos e medidas de controle. URL: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/periodicos/boletim_eletronico_epi_ano02_n06 .pdf. Acesso em: 12/03/2020.

Galante, G. (2008). Epidemiologia matemática e computacional. URL: http://www.inf.unioeste.br/ guilherme/pesq/report.pdf. Acesso em: 06/02/2020.

Garcia, L., Magalhães, L., Aurea, A., Santos, C., e Almeida, R. (2011). Epidemiologia das doenças negligenciadas no Brasil e gastos federais com medicamentos. URL: http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/1577/1/td11_1607.pdf. Acesso em: 12/03/2020.

Lima, G. (2006). Distribução espacial de lutzomyia longipalpis (lutz neiva, 1912) e lutzomyia cruzi (mangabeira, 1938) no estado de mato grosso. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 39:337–340.

Médicos sem Fronteiras (2020). Leishmaniose: causas e sintomas. URL:www.msf.org.br/o-que-fazemos/atividades-medicas/leishmaniose. Acesso em: 03/02/2020.

Ministério da Saúde (2006). Leishmaniose visceral: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. URL: http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/leishmaniose-visceral. Acesso em: 19/03/2020.

Ministério da Saúde (2014). Manual de controle e vigilância da leishmaniose visceral. URL: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral_1edicao.pdf. Acesso em:19/03/2020.

Ministério da Saúde (2017). Leishmaniose visceral 2017l. URL: http://www.saude.gov.br. Acesso em:19/03/2020.

Morais, R. (2015). Aplicabilidade da técnica de pcr em tempo real para a caracterização de espécies de *Leishmania*. Fundação Oswaldo Cruz. Centro de pesquisas Aggeu Magalhães.

Rosales, J. C. (2006). Modelagem matemática da dinâmica da leishmaniose. Dissertação de Mestrado, IMECC–UNICAMP, Campinas/SP.

Sampaio, A. e Rocha, R. (2012). Endemias e epidemias: dengue, leishmaniose, febre amarela, influenza, febre maculosa e leptospirose. URL: http://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/3285.pdf. Acesso em: 10/12/2019.

van den Driessche, P. e Watmough, J. (2002). Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences*, 180:29–48.

Waldman, E. A. (1998). Vigilância em saúde pública. URL:http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_cidadania_volume 07.pdf. Acesso em: 11/12/2019.