Artigo Original

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

Mathematical Modeling of the Risk Factors for Canine Leishmaniosis in Human Leishmaniosis in Western Regions of the State of São Paulo, Brazil, and in the Northeastern of the Province of Salta, Argentina

Juan Carlos Rosales[1], Hyun Mo Yang[2]

[1]Departamento de Matemática, Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de Salta, Argentina, e do Laboratório de Informática — Unicamp (Lab-Epifisma), [2]Instituto de Matemática Estatística e Computação Científica, da Universidade Estadual de Campinas, (Unicamp), Brasil

Resumo

Estima-se o tempo de aparição do primeiro caso de leishmaniose em homens a partir da detecção da leishmaniose em cães pela primeira vez, sob a hipótese de que a mesma acontecerá quando a proporção de cães infectados atingir um valor crítico. Um modelo matemático determinístico do tipo SIR (Suscetíveis-Infectantes-Recuperados) para dois hospedeiros vertebrados e um hospedeiro invertebrado é aplicado para a análise do processo de transmissão da doença. O modelo resultante é simulado em ambiente Matlab®, com parâmetros estimados com dados correspondentes a zonas endêmicas: Andradina, na região de Araçatuba, no Estado de São Paulo (Brasil), e em regiões Noroeste da Província de Salta (Argentina). Consegue-se também estimativas numéricas para o número de reprodutibilidade basal Ro.

Palavras-Chave: Número de reprodutibilidade basal; Modelo matemático; Simulação; Força de infecção; *Leishmaniasis.*

Abstract

We estimated the time delay for the appearance of the first case of Leishmaniosis among humans since the appearance of the disease among dogs. It is observed that the first case among humans occurs when the prevalence among dogs reaches critical value. We developed a SIR-type (Susceptible-Infectious-Recovered) deterministic model taking into account two vertebrate hosts (humans and dogs) and one invertebrate vector (insect *Lutzomyia*). The model is simulated using Matlab® software, in which model parameters are obtained from Andradina, Araçatuba, São Paulo-Brazil and the northeast regions of the Province of Salta, Argentina. We also estimated the *basic reproduction number* Ro for both regions.

Key words: Basic reproduction number; Mathematical models; Simulation; Infection force; *leishmaniosis.*

Este trabalho foi parcialmente financiado pelo Consejo de Investigaciones de la Universidad Nacional de Salta e Projeto Temático Fapesp.

Introdução

Salta é uma das nove Províncias da República Argentina que apresentam regiões endêmicas de leishmaniose tegumentar americana (LTA). Outras Províncias são Jujuy, Tucumán, Catamarca, Formosa, Chaco, Santiago del Estero, Misiones e Corrientes. O primeiro surto epidêmico, que ocorreu na segunda metade do século passado, teve lugar em Pichanal, justamente uma localidade da Província de Salta, e o agente etiológico foi identificado como *Leishmania (Viannia) brasiliensis*[11]. A espécie vetor envolvida com a transmissão é a *Lutzomyia intermedia*[12].

Muitas pesquisas têm sugerido que os cães desempenham papel principal no ciclo de transmissão da doença, no caso doméstico e, também, peridoméstico[3,4,5,9,10]. Embora não se possa estabelecer uma relação causa-efeito, a ocorrência da leishmaniose visceral americana (LVA) em seres humanos tem também como fator de risco a ocorrência da leishmaniose visceral canina (LVC) com prevalência superior a 2%, acompanhada de alta densidade de população canina[2]. Quando é detectada a presença do vetor, ocorre um risco da doença em cães e, depois, a ocorrência da doença em homens. Esta constatação sugere que, na medida em que a adaptação do vetor ocorre em cidades, aumenta o risco do estabelecimento de transmissão da LVC e, conseqüentemente, da transmissão nos homens[2].

Muitos modelos matemáticos têm sido propostos para descrever os processos complexos de transmissão de doenças. Neste trabalho, avaliamos, utilizando modelo matemático do tipo SIR, o fator de risco da leishmaniose canina (LC) na leishmaniose humana. Para tal estima-se o tempo de aparição do primeiro caso de leishmaniose em seres humanos (Tc), quando a ocorrência da LC atingir um determinado valor; por exemplo, 10% a 20% de proporção de cães infectantes. Estuda-se numericamente o modelo proposto em ambiente Matlab®, simulando com parâmetros estimados com dados de zonas endêmicas de Andradina, na região de Araçatuba, Estado de São Paulo (ESP), Brasil, e do município de Pichanal, na região (Noroeste) da Província de Salta (PS), na Argentina. Conseguem-se, também, estimativas numéricas para o número de reprodutibilidade basal Ro.

Metodologia

Nós propomos um modelo determinístico do tipo SIR, considerando populações de hospedeiros homogêneas, em que os contatos ou interações ocorrem segundo o princípio da ação das massas. O sistema de equações diferenciais que descrevem as variáveis de estados para a modelagem da leishmaniose e a análise da estabilidade foi realizado por J.C. Rosales[4].

Primeiro fazemos a modelagem com uma taxa de infecção para o homem, α_1, muito pequena. Para a população de cães, usa-se a taxa de infecção de modo que a proporção de cães infectantes seja menor que um valor dado, por exemplo, 20%. Posteriormente, a taxa de contato para o homem é estimada novamente usando incidências dos municípios de Andradina (ESP) e de Pichanal (PS). Em caso de existir apenas dados da prevalência, consideramos que a taxa de recuperação é pequena, quase nula, e a doença praticamente crônica.

No modelo, para os hospedeiros caninos, utilizou-se três compartimentos: suscetível $C_1(t)$, infectante $C_2(t)$ e recuperado $C_3(t)$. Para o homem temos suscetível $H_1(t)$, infectante $H_2(t)$ e recuperado $H_3(t)$. Entretanto, para a população do hospedeiro invertebrado, considerou-se somente dois compartimentos: suscetível $L_1(t)$ e infectante $L_2(t)$ (veja Apêndice).

O modelo considera só uma espécie do vetor transmissor, pelo fato da abundância da *Lu. intermedia* nas capturas. Por exemplo, estudos na região da PS, no Paraje Las Carmelitas, determinaram que 97,5% correspondia à espécie *Lu. intermedia*, 2,2% à *Lu. shannoni* e menos de 1% à *Lu. cortelezzii*[11].

Para a análise dos resultados, o modelo foi implementado numericamente no ambiente Matlab®, cuja simulação fornece um tempo crítico, o tempo de aparição do primeiro caso humano, Tc, e as estimativas do número de reprodutibilidade basal Ro.

Resultados

Os resultados numéricos foram obtidos com Matlab® utilizando método de Runge-Kutta de quarta ordem como problema não ´stiff´. Na Tabela 1 temos os valores estimados das taxas de contato α_1, do tempo crítico Tc em anos e os valores do número de reprodutibilidade basal Ro.

Tabela 1. Valores estimados das taxas de contato α_1, do tempo crítico Tc de aparição pela primeira vez da leishmaniose em seres humanos e o número de reprodutibilidade basal Ro. Para Andrina (ESP) e Pichanal (PS).

Localidade	Incidência	α_1	Tc	Ro
Andradina	$38/00000^{3}$	0,19	2,004	2,02 3,95
Pichanal	$7,8/0000^{2}$	3,9	0,393	5,63 5,66

No caso de Ro temos dois valores: o primeiro quando a contribuição do homem ao ciclo de transmissão ainda é baixa, dada pela taxa de contato pequena, e, depois, quando a proporção de cães infectados resulta maior que o valor dado para ser estudado, em que a taxa de contato utilizada para o homem é a estimada da incidência *per capita* (força de infecção) das regiões correspondentes. Neste trabalho, o valor utilizado para a população do cães infectados foi $C_2(t)$=0,2. Esse valor limite determina que a leishmaniose em cães é considerada fator de risco no modelo. Nós fizemos as simulações para a evolução temporal das variáveis de estados consideradas no ciclo simplificado da transmissão da leishmaniose. Os resultado são mostrados nas Figuras 1 e 2.

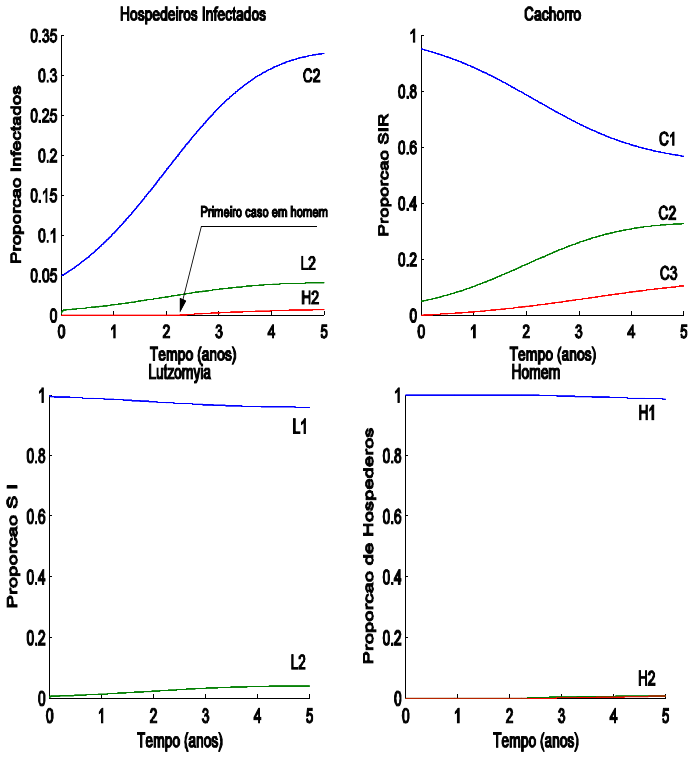

Figura 1. Modelagem correspondente ao município de Andradina, Araçatuba, São Paulo, baseado em estimativas das taxas de contato com dados da incidência na região. O tempo crítico estimado (Tc) para a aparição do primeiro caso de leishmaniose é Tc=2,004 anos.

Na Figura 1 temos a situação para o município de Andradina, na região de Araçatuba (ESP). A figura mostra a evolução no tempo dos compartimentos de infectantes $H_2(t)$ $C_2(t)$ e $L_2(t)$. A aparição do primeiro caso de leishmaniose no homem ocorre no tempo crítico Tc=2,004 anos. Também mostra a evolução dos compartimentos de suscetível, infectante e recuperado para cão e homem. No caso da *Lu.*, mostram-se somente os compartimentos de suscetível e infectante. Nota-se que a ocorrência de leishmaniose em seres humanos deu-se com quase dois anos de atraso após a aparição da doença em cães. Os valores das taxas de contato para o homem α_1 e o cão α_2 foram estimados a partir dos dados obtidos por Camargo-Neves *et al.*[5], que mostram, em um inquérito canino realizado em 1999, uma prevalência canina de 3,1% e o coeficiente de incidência 38/100.000 calculado com os casos até maio de 2002. Na Figura 2 temos a simulação correspondente ao município de Pichanal (PS). O coeficiente de incidência 7,8/10.000 foi extraído do estudo feito por Salomón *et al.*[11]. Neste caso o valor estimado do tempo crítico é Tc=0,393 anos. Nesse tempo temos a aparição do primeiro caso de infectado humano pela doença. Aqui também podemos observar a evolução temporal dos compartimentos de suscetível, infectante e recuperado para o cão e o homem. No caso da *Lu.*, mostram-se somente os compartimentos de suscetível e infectante. Como na Figura 1, os valores das taxas de contato foram estimados do trabalho de Salomón *et al.*[11,12,13] e Marco *et al.*[7].

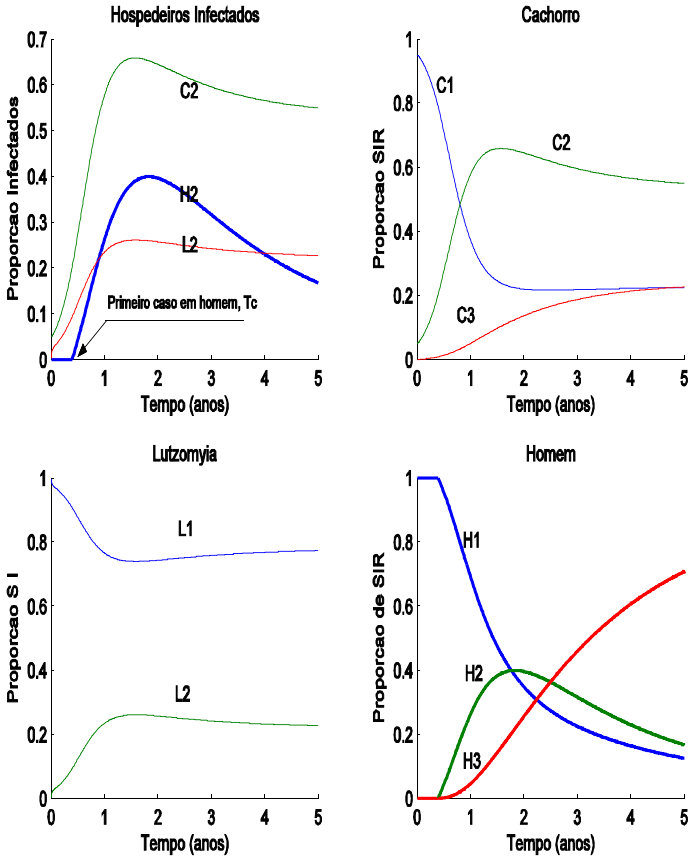

Figura 2. Modelagem correspondente ao município Pichanal, Província de Salta, baseado em estimativas das taxas de contato com dados da incidência e força de infecção na região. O tempo crítico estimado Tc para a aparição do primeiro caso de leishmaniose é Tc=0.393 anos.

Discussão

Existem diferenças nas estimativas dos tempos críticos Tc encontrados nas localidades estudadas. O tempo de aparição da leishmaniose em seres humanos em Pichanal (PS) é muito mais curto do que o tempo estimado para a região de Andadrina (ESP). Em Pichanal, aos 4 meses e 21 dias, aproximadamente, houve aparição da doença no homem, que resultou em agravos ao panorama global de saúde pública na Província de Salta, enquanto em Andradina o primeiro caso em homens aconteceria, aproximadamente, 24 meses após caso em cães, o que pode significar uma vantagem para elaborar ações de prevenção e controle pelo sistema de saúde do estado de São Paulo.

A situação é análoga ao analisar as estimativas do número de reprodutibilidade basal Ro, que é um indicador da dificuldade de erradicação da doença. Novamente, o valor resulta maior em Pichanal que em Andradina. É importante observar que uma mudança no número de reprodutibilidade basal Ro ocorre quando o homem começa a ter maior peso no modelo. No caso de Pichanal, o aumento resultante é pequeno comparado com o aumento que acontece em Andradina, que é da ordem de 0,03 e 1,93, respectivamente. Isso mostra uma possível relação densidade-dependente, pelo fato de Andradina poder ser considerada uma cidade de grande porte quando comparada com Pichanal.

Os índices epidemiológicos das duas regiões têm relação direta com as medidas implementadas para o controle vetorial, o inquérito sorológico canino semestral para a eliminação de cães positivos, a borrifação das paredes internas e externas das casas e o emprego de coleiras impregnadas com deltametrina. Em comunicação telefônica com a Prefeitura de Pichanal, as autoridades confirmaram a inexistência de ações de controle por parte do município, já que isto compete à Província. Por outro lado, o Ministério de Saúde Pública da Província de Salta não realiza ações de prevenção na região. O único programa existente restringe-se a prover remédios às pessoas doentes. Esta situação piora ainda mais em função dos desmatamentos extensivos, programados ou não, na região.

Bibliografía

1. Camargo-Neves VLF. A leishmaniose visceral americana no Estado de São Paulo: situação atual. **BEPA** 2004 [Boletim *on-line*]. Disponível em http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa6_lva.htm.

2. Camargo-Neves VLF, Rodas LAC, Pauliquévis Jr C. Avalição da efetividade da utilização de coleiras impregnadas com deltamitrina a 4% para o controle da leishmaniose visceral americana no Estado de São Paulo: resultados preliminares. **BEPA** 2004 [Boletim *on-line*]. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa12_lva.htm.

3. Dye C, Killick-Kendrick R, Vitutia MM, Walton R, Killick-Kendrick M, Harith AE, Guy MW, Cañavate MC, Hasibider 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.

4. Hasibeder G, Dye C, Carpenter J. Mathematical modelling and theory for estimating the basic reproduction number of canine leishmaniasis. **Parasitology** 1992; **105**, 43-53.

5. Leite MBF, Bassanezi RC, Yang HM. The basic reproduction ratio for model of directly transmitted infections considering the virus chargue and immunological response. **IMA J Math Appl Med Biol** 2000; **17** (3), 15-31.

6. Llanos-Cuentas EA, Roncal N, Villaseca P, Paz L, Ogosuku E, Perez JE, Cáceres A, Davies CR. Natural infections of Leishmania peruviana in animals in the Peruvian Andes. **T. R.S. of Tropical Medicine and Hygiene** 1999; 93, 15-20.

7. Marco JD, Padilla MA, Diosque P, Fernández MM, Malchioldi EL, Basombrío MA. Force of Infection and Evolutions of Lesions Canine Tegumentary Leishmaniasis in Northwesterm Argentina. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz** , 2001; Vol 96 (5): 649-652.

8. Marco JD, Barroso PA, Calvopiña M, Kumasawa H, Furuya M, Korenaga M, Cajal S, Mora M, Rea M, Borda E, Basombrio M, Taranto N, Hashiguchi Y. Species Assignation of Leishmania from Human and Canine ATL cases by Multilocus Enzyme Electrophoresis in North Argentina. **Am. J. Trop. Med. Hyg** 72(5) pp. 606-611.

9. Reinthenger R, Coleman PG, Alexander B, Vieira EP, Assis G, Davies C. Are insecticide-impregnated dog collars a feasible alternative to dog culling as a strategy for controlling canine visceral leishmaniasis in Brazil?. **International J. for Parasitology** 2004; 34, 52-62.

10. Rosales JC. Modelagem Matemática da dinâmica da leishmaniose [Tese de Mestrado 2005]. Instituto de Matemática Estatística y Computação Científica de la Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). São Paulo Brasil.

11. Salomón OD, Sosa Estani S, Canini L, Cordoba E. Leishmaniasis tegumentaria en un área con niveles epidémicos de transmisión, Salta, Argentina, 1998. **Medicina**; 61 (3), 2001 pp.284-290.

12. Salomón OD. American cutaneous leihmaniasis outbreak, Tartagal City, Province of Salta, Argentina, 1993. **Rev Inst Med Trop** 2001. São Paulo, Mar/Apr.

13. Salomón OD, Rossi G, Spinelli GR. Ecological aspects of phebotomine (Diptera, Psychodidae) in an endemic area of tegumentary leihmaniasis in the Northeastern Argentina, 1993-1998. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 2002; Vol 97(2): 163-168.

Apêndice

Nesta seção apresentamos o modelo utilizado na modelagem do ciclo de transmissão da leishmaniose. O sistema de equações diferenciais ordinárias que descreve a dinâmica do processo de transmissão da leishmaniose é:

$$\begin{cases} \frac{dH_1}{dt} = \mu_1 + \mu_1' H_2(t) + \theta_1 H_3(t) - [\alpha_1 L_2(t) + \mu_1] H_1(t) \\ \frac{dH_2}{dt} = \alpha_1 L_2(t) H_1(t) - (\mu_1 + \mu_1' + \gamma_1) H_2(t) \\ \frac{dH_3}{dt} = \gamma_1 H_2(t) - (\mu_1 + \theta_1) H_3(t) \\ \frac{dC_1}{dt} = \mu_2 + \mu_2' C_2(t) + \theta_2 C_3(t) - [\alpha_2 L_2(t) + \mu_2] C_1(t) \\ \frac{dC_2}{dt} = \alpha_2 L_2(t) C_1(t) - (\mu_2 + \mu_2' + \gamma_2) C_2(t) \\ \frac{dC_3}{dt} = \gamma_3 C_2(t) - (\mu_2 + \theta_2) C_3(t) \\ \frac{dL_1}{dt} = \mu_3 + \mu_3' L_2(t) - [\mu_3 + \beta_1 H_2(t) + \beta_2 C_2(t)] L_1(t) \\ \frac{dL_2}{dt} = [\beta_1 H_2(t) + \beta_2 C_2(t)] L_1(t) - (\mu_3 + \mu_3') L_2(t) \end{cases}$$

onde μ_i ; $i=2,3$ e μ_i $i=2,3$ são, respectivamente, as taxas de mortalidade natural e induzida pela doença. Por outro lado, α_{2i} $ß_2$ e são as taxas de contato; θ_i, i=1,2, são as taxas de perda da imunidade. Por último, γ^{-1}_3 é o período de recuperação. Todos os parâmetros são positivos.

As populações totais dos hospedeiros vertebrados e do hospedeiro invertebrado são normalizadas. Além disso, considera-se, por simplicidade, que as mesmas estão em equilíbrio, no sentido de que não existem migrações nem emigrações e que os nascimentos estão compensando as mortes. O modelo resulta, então, do tipo SIR para os hospedeiros vertebrados e do tipo SI para o hospedeiro invertebrado.

Da análise da estabilidade, para o ponto de equilíbrio trivial, correspondente à comunidade livre de doença, obtemos, utilizando Routh Hurtwitz, a expressão para o número de reprodutibilidade basal:

$$R_0 = \frac{1}{\mu_3 + \mu_3'} \left(\frac{\alpha_1 \beta_1}{\mu_1 + \mu_1' + \gamma_1} + \frac{\alpha_2 \beta_2}{\mu_2 + \mu_2' + \gamma_2} \right)$$

Pode-se observar que o *número de reprodutibilidade basal* contempla a contribuição dos hospedeiros vertebrados, homem e cão, multiplicado pelo tempo de sobrevivência do vetor *Lu.* Isto pode-se escrever como:

$$R_0 = R_H + R_C$$

onde

$$R_H = \frac{\alpha_1 \beta_1}{(\mu_3 + \mu_3')(\mu_1 + \mu_1' + \gamma_1)}$$

é a contribuição do homem e

$$R_C = \frac{\alpha_2 \beta_2}{(\mu_3 + \mu_3')(\mu_2 + \mu_2' + \gamma_2)}$$

é a parte da contribuição do cão ao número de reprodutibilidade basal.

Correspondência/Correspondence to:
Juan Carlos Rosales
CP 6065
CEP: 13081-970, Campinas (SP), Brasil.
e-mail: jcrsalta@yahoo.com.ar