ANAÍÁ DA PAIXÃO SEVÁ

Impacto de diferentes métodos de controle na dinâmica da leishmaniose visceral em áreas
endêmicas do Brasil

São Paulo
2014

ANAÍÁ DA PAIXÃO SEVÁ

Impacto de diferentes métodos de controle na dinâmica da leishmaniose visceral em áreas endêmicas do Brasil

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para o título de Doutor em Ciências

Departamento:

Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal

Área de Concentração:

Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses

Orientador:

Prof. Dr. Fernando Ferreira

De acordo: _____

Orientador

São Paulo
2014

Obs: A versão original se encontra disponível na Biblioteca da FMVZ/USP

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade de São Paulo)

T.2940
FMVZ

Sevá, Anaiá da Paixão

Impacto de diferentes métodos de controle na dinâmica da leishmaniose visceral em áreas
endêmicas do Brasil / Anaiá da Paixão Sevá. -- 2014.
102 p. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia.
Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal, São Paulo, 2014.

Programa de Pós-Graduação: Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses.

Área de concentração: Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Ferreira.

1. *Leishmania*. 2. Modelo matemático. 3. Coleira. 4. Vacina. 5. Sacrifício. I. Título.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Comissão de Ética no Uso de Animais

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Impacto de diferentes métodos de controle na dinâmica da Leishmaniose visceral em áreas endêmicas do Brasil", protocolado sob o nº 2484/2011, não utilizando animais, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Fernando Ferreira, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da "Comissão de Ética no uso de animais" da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado em reunião de 7/12/2011.

We certify that the Research "Impact of different control methods on the dynamic of visceral leishmaniasis in Brazilian endemic areas", protocol number 2484/2011, not using animals, under the responsibility Prof. Dr. Fernando Ferreira, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by "Ethic Committee in the use of animals" of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of University of São Paulo and was approved in the meeting of day 12/7/2011.

São Paulo, 12 de novembro de 2013.

Denise Tabacchi Fantoni
Presidente

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: SEVÁ, Anaiá da Paixão

Título: **Impacto de diferentes métodos de controle na dinâmica da leishmaniose visceral em áreas endêmicas do Brasil**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para o título de Doutor em Ciências

Data: ____ / ____ / ____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

*Ao meu parceiro Ricardo, meus pais Denise e Augusto,
meus avós Olga e Joaquim e meus irmãos.*

*À população de Panorama-SP que para mim representa
esse Brasil de algumas cidades endêmicas.*

*“Eu muito bem
Vindo de trem de algum lugar
E aí me dá
Como uma inveja dessa gente
Que vai em frente
Sem nem ter com quem contar”*

Chico Buarque

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. **Fernando Ferreira**, exemplo de humildade e sabedoria, por todos os anos de ensinamentos científicos, orientação, paciência e amizade.

Ao Dr. **Javier Moreno** pela amizade, ensinamentos e as diversas horas conversando sobre ciência e vivências pelo mundo.

À professora **Eunice Aparecida Bianchi Galati**, pelos ensinamentos e apoio.

Aos Profs. Drs. **Marcos Amaku** pelos ensinamentos e apoio, **Ricardo Augusto Dias** pela amizade e **Rodrigo Soares** pelos estudos em equipe e **José Grisi**.

Aos **professores do VPS** pelos ensinamentos e amizade em todos esses anos.

Aos funcionários do departamento **Danival, Cris, Virginia e Tânia** pela ajuda e carinho.

Ao meu marido **Ricardo Siqueira Bovendorp**, companheiro de todas as horas e amigo, obrigada pelo carinho e compreensão de cada passo realizado e participação integral dos momentos fáceis e difíceis deste estudo.

À minha amada **família**, em especial minha mãe e minha avó, pela melhor educação que existe e pelo real apoio, desde sempre e para sempre, e pela participação íntegra no meu caminho, obrigada pelo eterno carinho e amor.

À **família Siqueira**, principalmente **Vanessa, Eleonor e Tetê**, pelo acolhimento e participação na parte final do meu estudo.

Ao meu amigo e companheiro dos questionamentos **Fredy Galvis**, pelo apoio e seus conhecimentos em diversos momentos deste estudo.

A minha amiga **Estela Galucci** por permitir que eu pudesse conhecer a ciência na prática com os estudos de campo.

Aos amigos que fiz no Instituto de Salud Carlos III **Eugenia Carrilo, Carmen Sanchez, Israel Cruz, Javier Neto e Inês Martins** que me receberam com braços abertos e com os quais pude conhecer a vida com outros olhares e ter muitas conversas sobre ciência.

Aos meus amigos do LEB, **Camila, Aline, Tatiana Jimenez, Ana Júlia, Bianca, Isabela, Mariana, Osvaldo, Fernando e Raul**, pelo apoio e amizade e o técnico **Antônio**.

Aos amigos e companheiros de estudo de Panorama, **Micheli, Danielly Bortoletto, Euver Mathias, Claudia, Juliano, Soninha, Danilo Fernandes, Aurora, Selma, e Israel** que

ensinaram muito sobre a vida com simplicidade do jeito que ela é e pelo apoio e oportunidades.

A minha amiga **Sibele Pinheiro de Souza** com quem vivi muitos conversando sobre ciência, pesquisas e relacionamentos humanos por este mundo.

A minha segunda mãe e amiga **Juju** que desde sempre esteve comigo aconselhando, ouvindo e incentivando.

Aos amigos do departamento **Rafael, Daniela, Juliana, Herbert, Jonas, Thaísa, Thiago** e outros que apoiaram indiretamente.

Ao **CNPq** (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) pela bolsa concedida e à **FAPESP** (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) pelo apoio financeiro na pesquisa de campo.

A **CAPES** (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela bolsa concedida para a realização do estágio de doutorado sanduíche.

RESUMO

SEVA, A. P. **Impacto de diferentes métodos de controle na dinâmica da leishmaniose visceral em áreas endêmicas do Brasil.** [Impact of different control methods of visceral leishmaniasis dynamics in endemic areas of Brazil]. 2014. 102p. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

A Leishmaniose visceral (LV) é uma zoonose de ampla distribuição, e atualmente, representa sério problema para a saúde pública. Nas Américas, agente etiológico é a *Leishmania (Leishmania) infantum*, transmitido, principalmente, pela picada da fêmea de *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae) infectada. O cão doméstico é considerado o principal reservatório da doença. No Brasil, embora sejam utilizadas diversas estratégias para o controle da doença, a mesma persiste e continua sendo dispersada. Devido ao fato dessas estratégias apresentarem dificuldades, por sua complexidade e custo de seus protocolos, faz-se necessária a reavaliação da eficácia e viabilidade das mesmas em estudos teóricos. O uso da modelagem matemática tem auxiliado essas avaliações. Após a adaptação de um modelo já existente para LV, foi avaliada a eficácia do uso de intervenções em cães, como coleira impregnada com deltametrina, vacina e sacrifício, em diferentes coberturas e de modo regular e contínuo. Como base, foram utilizados dados característicos de áreas endêmicas do Brasil. Os cinco melhores cenários simulados foram capazes de diminuir as prevalências de cães e humanos, consideravelmente. Por ordem de eficácia são: 1) Coleira em 75% dos cães; 2) Sacrifício de 90% dos cães; 3) Coleira em 50% dos cães; 4) Sacrifício de 75% dos cães; 5) Vacina (eficácia vacinal de 80%) em 75% dos cães. Algumas medidas foram capazes de gerar cenários parecidos ou semelhantes, de prevalências em cães e humanos, quando utilizadas em diferentes coberturas de cães. Visto que a dinâmica da LV apresentou-se altamente dependente dos parâmetros relacionados ao vetor, e, uma vez que a coleira impregnada com inseticida interfere nestes parâmetros, o uso da mesma em cães se mostra como uma medida eficaz no controle da LV. Entretanto, o efeito repelente da coleira se mostrou eficaz quando se encoleira grande cobertura de animais. Sendo assim, todas medidas enfocadas em cães, simuladas no presente estudo, são capazes de controlar a prevalência da LV nas populações de cães e humanos, desde que utilizadas em alta cobertura de animais.

Palavras-chave: *Leishmania*. Modelo matemático. Coleira. Vacina. Sacrifício.

ABSTRACT

SEVA, A. P. **Impact of different control methods of visceral leishmaniasis dynamics in endemic areas of Brazil.** [Impacto de diferentes métodos de controle na dinâmica da leishmaniose visceral em áreas endêmicas do Brasil]. 2014. 102p. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

Visceral Leishmaniasis (VL) is a zoonosis of worldwide distribution, representing serious public health problem. At the Americas, the etiologic agent is *Leishmania (Leishmania) infantum*, transmitted, mainly, by the bite of the female of infected *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae). The natural hosts are rodents, edentulous, marsupials, primates and canids, with the domestic dog considered the main reservoir of the disease. In Brazil, although several strategies to control the disease are used, the VL still persist and are dispersing. Due to the fact of the control for LV presents difficulties because its complexity and cost of its protocols, becomes necessary reassessment of their effectiveness and viability in theoretical studies. The mathematical modeling has helped these reassessments. After the adaptation of an existing model for LV, was evaluated the impact of the use of interventions in dogs, like as deltamethrin-impregnated collar, vaccine and sacrifice. Were used, as the basis, characteristic datas from endemic areas of Brazil. The top five simulated measures were: collar in 75% of dogs, sacrifice of 90% and 75% of the seropositive dogs, collar in 50% of the dogs and vaccine (vaccine effectiveness 80%) in 75% of seronegative dog. There was observed that different measures, to both prevention and control, resulted in similar scenarios of dogs and humans prevalence. The repellent effect of the collar was effective since a extensive coverage animals be conduced. The LV dynamics showed to be highly dependent on the parameters related to the vector, and because of this the use of deltamethrin-impregnated collar can be the best measure, to interfere directly in the both mortality of the same and inhibition of the bite. Thus, these measures, focused on dogs, in this study, are able to significantly decrease the populations of infected dogs and humans, since be used for high coverage of animals and are regularly implemented with the same intensities and for prolonged period.

Keywords: *Leishmania*. Mathematical model. Collar. Vaccine. Sacrifice.

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1 - Hospedeiros canino e humano, em seus diferentes estágios clínico-imunológicos e com inclusões de medidas de controle, e vetores em seus respectivos estágios de infecção com o parasita..... 35
- Quadro 2 - Símbolos e significados biológicos dos parâmetros utilizados no modelo e seus respectivos valores e referências 50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Proporção de cães e humanos soropositivos e vetores infectados no 20º ano após o início das intervenções: uso de coleira (COLE), vacina (VAC) e sacrifício (SAC), segundo a cobertura na população canina. Os impactos nas respectivas populações estão apresentados em ordem de eficácia	56
--	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ciclo da Leishmaniose visceral representada com o hospedeiro humano	23
Figura 2 - Ocorrência de casos confirmados de LV em humanos Estados brasileiros.....	26
Figura 3 - Modelo dos compartimentos e os fluxos entre eles	37
Figura 4 - Proporções de cães soropositivos, após 20 anos, sem uso de medidas de controle (SI) e após o uso continuado de sacrifício (SAC) dos cães soropositivos, coleira (COLE) impregnada com deltametrina e da vacina (VAC) em cães soronegativos, segundo a cobertura da população coberta pelas medidas.....	57
Figura 5 - Proporções de humanos soropositivos, após 20 anos, sem uso de medidas de controle (SI) e após o uso continuado de sacrifício (SAC) dos cães soropositivos, coleira (COLE) impregnada com deltametrina e da vacina (VAC) em cães soronegativos, segundo a cobertura da população coberta pelas medidas.....	58
Figura 6 - Proporções de cães soropositivos, após 20 anos sem uso de métodos de controle (SI) e com o uso consecutivo da vacina (VAC) em cães soronegativos nas diversas eficácias vacinais e proporções de cães	59
Figura 7 - Proporções de humanos soropositivos, após 20 anos sem uso de métodos de controle (SI) e com o uso consecutivo da vacina (VAC) em cães soronegativos nas diversas eficácias vacinais e proporções de cães	59
Figura 8 - Proporções das populações caninas e humanas variando conforme diferentes efeitos de mortalidade do vetor e repelente provocada pela coleira em 50% e 75% de uso em cães	60
Figura 9 - Proporções das populações de humanos e cães soropositivos e vetores infectados conforme a variação da infectividade das populações de humanos latente (H_L) e doente (H_d) após 20 anos	61
Figura 10 - Proporções das populações de humanos e cães soropositivos com variação na densidade do vetor	62

- Figura 11 - Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clinico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo..... 94
- Figura 12 - Uso da vacina (com 20% de eficácia vacinal) em 75% dos cães soronegativos. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clinico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo..... 95
- Figura 13 - Uso da vacina (com 60% de eficácia vacinal) em 75% dos cães soronegativos. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clinico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo..... 95
- Figura 14 - Uso da vacina (com 80% de eficácia vacinal) em 75% dos cães soronegativos. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clinico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo..... 96
- Figura 15 - Uso da vacina (com 20% de eficácia vacinal) em 50% dos cães soronegativos. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clinico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo..... 96
- Figura 16 - Uso da vacina (com 60% de eficácia vacinal) em 50% dos cães soronegativos. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clinico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo..... 97
- Figura 17 - Uso da vacina (com 80% de eficácia vacinal) em 50% dos cães soronegativos. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características

clinico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo.....	97
Figura 18 - Uso da vacina (com 20% de eficácia vacinal) em 25% dos cães soronegativos. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clinico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo.....	98
Figura 19 - Uso da vacina (com 60% de eficácia vacinal) em 25% dos cães soronegativos. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clinico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo.....	98
Figura 20 - Uso da vacina (com 80% de eficácia vacinal) em 25% dos cães soronegativos. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clinico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo.....	99
Figura 21 - Uso de coleira em 75% dos cães. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clinico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo.....	99
Figura 22 - Uso de coleira em 50% dos cães. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clinico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo.....	100
Figura 23 - Uso de coleira em 25% dos cães. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clinico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo.....	100
Figura 24 - Uso de sacrifício em 90% dos cães soropositivos. Populações caninas (A) e	

humanas (B), subdivididas segundo características clinico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo..... 101

Figura 25 - Uso de sacrifício em 75% dos cães soropositivos. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clinico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo..... 101

Figura 26 - Uso de sacrifício em 50% dos cães soropositivos. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clinico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo..... 102

Figura 27 - Uso de sacrifício em 25% dos cães soropositivos. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clinico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo.....102

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

LV	Leishmaniose visceral
®	Marca registrada
<i>L. (L.) infantum</i>	<i>Leishmania (Leishmania) infantum</i>
<i>Lu. longipalpis</i>	<i>Lutzomyia longipalpis</i>
RIM	Reação Intradérmica de Montenegro
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
RIFI	Reação de imunofluorescência Indireta
VAC	Vacina
COLE	Coleira
SAC	Sacrifício

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
1.1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-IMULÓGICAS DA LV	23
1.2	SITUAÇÃO ATUAL NO BRASIL	24
1.3	MEDIDAS DE CONTROLE	26
1.4	MODELAGEM MATEMÁTICA	27
1.5	MODELAGEM MATEMÁTICA E A LEISHMANIOSE VISCERAL	28
2	JUSTIFICATIVAS E OBJETIVOS	29
3	MATERIAIS E MÉTODOS	31
3.1	MODELO	31
3.1.1	Intervenções – Métodos de Controle e prevenção	33
3.1.2	Dinâmica da Doença nas Populações	36
3.1.3	Equações	38
3.1.4	Parâmetros para o Modelo	40
3.1.4.1	Relacionados aos humanos	42
3.1.4.2	Relacionados aos cães	44
3.1.4.3	Relacionados ao vetor	46
3.1.4.4	Relacionados às Intervenções	49
3.1.5	Proporção das Populações	50
3.1.5.1	Humanos	52
3.1.5.2	Cães	52
3.1.5.3	Vetor	52
3.2	CENÁRIOS DE INTERVENÇÃO	53
4	RESULTADOS	55
4.1	SIMULAÇÃO DOS MÉTODOS DE CONTROLE	55
4.1.1	Eficácia Vacinal	58
4.1.2	Efeitos Da Coleira	59
4.2	INFECTIVIDADE DO HUMANO	60
4.3	DENSIDADE DO VETOR	61
5	DISCUSSÃO	63
5.1	MÉTODOS DE PREVENÇÃO E CONTROLE	63
5.1.1	Coleira	63
5.1.2	Vacinação	66
5.1.3	Sacrifício	67
5.2	CARACTERÍSTICAS DO MODELO	71
5.3	CARACTERÍSTICAS DO VETOR	73
6	CONCLUSÕES	75
7	PROPOSTAS FUTURAS	77
	REFERÊNCIAS	79

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) é uma zoonose de distribuição mundial, que ocorre em 88 países e são estimados 500.000 novos casos anualmente (DESJEUX, 2004), concentrando-se nos países como Índia, Nepal, Bangladesh, Sudão e Brasil (REITHINGER et al., 2004), representando sério problema de saúde pública (DESJEUX, 2004). Dentre as doenças tropicais, está ranqueada como segunda em termos de mortalidade e quarta em termos de morbidade (ALVAR et al., 2012).

Mamíferos de diversas ordens podem ser reservatórios naturais de *Leishmania infantum*, incluindo roedores, edentados, marsupiais, primatas e canídeos (DESJEUX, 2004; COSTA, 2005; READY, 2010). Vem sendo relatada no Brasil e em outros países infecção natural em gato doméstico, entretanto seu papel epidemiológico não está esclarecido (POLI et al., 2002; MAROLI et al., 2007; AYLLON et al., 2008; COELHO et al., 2010).

No Brasil o agente etiológico primário da LV é *Leishmania (Leishmania) infantum*. A transmissão da doença ocorre principalmente, pela picada do flebotomíneo infectado (QUINNELL; COURTENAY, 2009), cuja espécie principal é *Lutzomyia longipalpis* (BADARO et al., 1986a; COSTA et al., 2000; COSTA, 2005).

A infecção do flebotomíneo ocorre quando a fêmea, ao se alimentar em um hospedeiro infectado, ingere formas amastigotas do parasita (MATLASHEWSKI, 2001; KAMHAWI, 2006; READY, 2010). No vetor a *Leishmania* se multiplica e desenvolve formas promastigotas metacíclicas infectantes, em um período de 7-20 dias (variando de acordo com ambiente e espécies de vetor e parasita). Essa formas são transmitidas quando um novo hospedeiro é picado (DESJEUX, 2004; KAMHAWI, 2006). As formas promastigotas inoculadas na pele são fagocitadas por macrófagos, onde se transformam em amastigotas e se replicam, para então se difundir no hospedeiro (HERWALDT, 1999) (Figura 1).

Figura 1- Ciclo da Leishmaniose visceral representada com o hospedeiro humano

Estudos em áreas endêmicas de LV têm mostrado que uma fração das populações canina e humana desenvolve doença sintomática, outra mantém a infecção assintomática persistente e outra é resistente à infecção resolvendo-a sem desenvolver sinais clínicos (SOLANO-GALLEGO et al., 2000; MORENO; ALVAR, 2002; BANETH; AROCH, 2008; BARBOSA et al., 2010). Uma pequena fração da população canina que desenvolve sinais clínicos é capaz de recuperar-se espontaneamente (FISA et al., 1999; GARCIA et al., 2009), diferente dos humanos doentes que morrem se não forem tratados (PASTORINO et al., 2002; READY, 2010; MADALOSSO et al., 2012; MBUI et al., 2013). A sintomatologia característica da LV em humanos é evidenciada por febre, anemia e hepatoesplenomegalia, podendo apresentar também tosse seca, leucopenia e hipergamaglobulinemia (OLIVEIRA et al., 2010). A doença em humanos atinge principalmente crianças, adultos jovens e pessoas imunodeprimidas (ALVARENGA et al., 2010; OLIVEIRA et al., 2010; PRADO et al., 2011). Após o início do tratamento os humanos deixam de infectar o vetor (COSTA et al., 2000; STAUCH et al., 2011).

Em cães os sinais clínicos de LV são similares aos desenvolvidos em humanos, incluindo alterações cutâneas (pelagem seca, prurido, alopecia, úlceras crostosas, hiperqueratose e nódulos intradérmicos), apatia, linfadenomegalia, onicogribose, alterações oculares e emagrecimento (CIARAMELLA et al., 1997; FEITOSA et al., 2000; LANGONI et al., 2005; SILVA, 2007). Estima-se que 80% dos cães domésticos (*Canis familiaris*)

sabidamente infectados são assintomáticos (MARZOCHI et al., 1985; SOLANO-GALLEGO et al., 2001) e podem ser fontes de infecção para o vetor, assim como os sintomáticos (MOLINA et al., 1994; GUARGA et al., 2000; COURTENAY et al., 2002; XAVIER et al., 2006; MICHALSKY et al., 2007; FIGUEIREDO et al., 2010; SOARES et al., 2011; FRAGA et al., 2012).

Esses animais comumente coabitam com humanos e podem apresentar intenso parasitismo cutâneo, aumentando as chances de transmissão (ALVAR; YACTAYO; BERN, 2006; GRÉEGORY et al., 2011) e manutenção do patógeno (DANTAS-TORRES; BRANDÃO-FILHO, 2006). Por esses motivos os cães são considerados os principais reservatórios do parasita (DEANE; DEANE, 1962; ALVAR; UACTAYO; BERN., 2006; GRÉEGORY et al., 2011). Alguns estudos comprovaram que, havendo presença do vetor, quando a prevalência em cães é alta a chance de infecção para humanos na região aumenta (DI LORENZO; PROIETTI, 2002). Em contraponto, nem sempre essa relação pode ser identificada (DRUMOND; COSTA, 2011).

1.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-IMUNOLÓGICAS DA LEISHMANIOSE VISCERAL

Existe um amplo espectro de resposta imune para *Leishmania* e suas persistência e multiplicação determinam o curso da infecção. Em humanos sintomáticos e resistentes predominam a resposta imune humoral e celular, respectivamente (RHALEM et al., 1999; SOLANO-GALLEGO et al., 2000; ALVAR et al., 2004), assim como em cães (MARTÍNEZ-MORENO et al., 1995; ALVAR et al., 2004; GARCIA et al., 2009). A maioria dos humanos infectados apresenta breve período de resposta imune humoral (teste ELISA positivo), seguido de rápida conversão para a resposta imunológica mediada por células (Reação intradérmica de hipersensibilidade tardia positiva: RIM), que se mantém por um período mais prolongado (SILVA et al., 2006; BARBOSA et al., 2010). Desse modo, em áreas endêmicas, onde os indivíduos estão permanentemente expostos a picadas por flebotomíneos infectados, grande parte dos adultos e idosos estão resistentes à doença (WERNECK et al., 2002; SILVEIRA et al., 2009). A ausência ou insuficiência de resposta imune mediada por células gera o aparecimento de altos níveis de anticorpos específicos anti-*Leishmania*, alta carga

parasitária na pele, medula óssea, baço, fígado e linfonodos (GIUNCHETTI et al., 2006; REIS et al., 2010).

Em São Luis – MA, dentre os humanos assintomáticos para LV 71,3% e 9,7% apresentaram-se positivos para RIM e ELISA, respectivamente (MOURA et al., 2012). Em Terezina – PI, encontraram que as prevalências de resposta imune celular e sorológica foram de 49,1% e 13,1%, respectivamente (WERNECK et al., 2002). No Pará, dentre os assintomáticos 61,7% estavam com resposta imune celular positiva e 19,7% com humoral positiva (SILVEIRA et al., 2009). Em Natal – RN, dentre os humanos assintomáticos 38,6% estavam com resposta imune celular positiva e 24,6% com humoral positiva (LIMA et al., 2012).

Este comportamento da resposta imunológica é também verificado em cães (RHALEM et al., 1999; ALVAR et al., 2004). No Pará foi encontrado alto índice de resposta imunológica celular, sendo que dentre estes animais muitos deles estavam caracterizados como resistentes, com baixa carga parasitária (QUINNELL et al., 2001).

1.2 SITUAÇÃO ATUAL DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL

No Brasil a LV vem sofrendo processo de urbanização (DRUMOND; COSTA, 2011), ocorrendo em áreas com alto crescimento populacional, vegetação abundante (CERBINO NETO et al., 2009) e pobreza (WERNECK et al., 2002). Dentre os anos de 1990 e 2011, foram registrados 67.242 casos humanos de LV e, do ano de 2000 até 2011, 2.704 óbitos (BRASIL, 2012), ocorrendo em quase todos os Estados. A região que apresenta maior incidência da doença em humanos é a Nordeste em oposição a Região Sul, onde os registros da LV são baixos (Figura 2) (BRASIL, 2012) e em cães (FREHSE et al., 2010).

Figura 2- Ocorrência de casos confirmados de LV em humanos Estados brasileiros

Em Natal - RN (município endêmico), observou-se que 32,5% (80/246) dos cães e 24,6% (85/345) dos humanos estavam soropositivos para LV (LIMA et al., 2012). Em Montes Claros - MG (município endêmico), dentre os anos de 2007 e 2009 houveram 32,3 casos/ano, (média de 8,77% de toda a população) em humanos e soroprevalência de cães de 6,7% (2.929/46.337) (PRADO et al., 2011).

Entre maio de 2006 e setembro de 2008, no município de Cametá – PA, avaliou-se o perfil clínico-imunológico de 1099 humanos entre 1-89 anos. Observou-se que 83% dos indivíduos não apresentaram diagnóstico positivo para LV, sendo que 7,6% pertenceram ao estado latente, 1,2% ao doente e 8,2% ao recuperado (BARBOSA et al., 2010). No município de Bacarena - PA foram avaliados 946 indivíduos entre 1 à 89 anos e 87,4% não apresentaram diagnóstico positivo para LV, 2,5% eram assintomáticos, 0,9% estavam doentes e 9,2% recuperados (CRESCENTE et al., 2009; ROSAS FILHO; SILVEIRA, 2007). Em Jacobina - BA, 88% (76/88) das crianças avaliadas eram suscetíveis, 6,0% assintomáticos, 1,5% doentes e 4,5% em estado Recuperado (BADARÓ et al., 1986a).

No Brasil os cães assintomáticos variam em uma proporção de 40 a 60% (BRASIL, 2006). No município de Rio De Janeiro – RJ, dentre os cães soropositivos 60% apresentam-se assintomáticos e 40% sintomáticos (MARZOCHI, 1985), e, segundo o Ministério da Saúde, na região da Amazônia brasileira foi encontrado que 57% dos cães apresentaram-se negativos para a LV, 33,4% eram latentes, 4,0% doentes e 5,6% recuperados, (SILVEIRA et al., 2012). Em Belo Horizonte – MG, a soroprevalência canina foi de 10% (HARHAY et al., 2011).

No Estado de São Paulo, o primeiro caso notificado em cães foi diagnosticado em 1998 na região Oeste, e desde então, vem sendo observada expansão da LV (CAMARGO NEVES et al., 2004). Até outubro de 2005 a doença foi identificada em cães e humanos em 31 municípios das regiões de Araçatuba, Bauru, Marília e Presidente Prudente

(MADALOSSO et al., 2012). Dentre janeiro de 2010 e maio de 2013 foram confirmados 585 casos humanos distribuídos em 53 municípios e 49 óbitos (BRASIL, 2013).

1.3 MEDIDAS DE CONTROLE

As atuais estratégias de controle da LV preconizadas pelo Ministério da Saúde no Brasil compreendem: 1) diagnóstico precoce e tratamento adequado dos casos humanos; 2) emprego de inseticidas de ação residual e medidas de saneamento do meio doméstico, para a redução da densidade vetorial e 3) identificação e eliminação do reservatório doméstico (BRASIL, 2006). No entanto, há outras medidas que podem ser utilizadas como: imunoprofilaxia e uso de colares impregnados com deltametrina em cães (DANTAS-TORRES; BRANDÃO-FILHO, 2006) e mosquiteiro impregnado com inseticida (PICADO et al., 2010).

O tratamento de cães infectados é uma estratégia de controle nem sempre considerada viável. Os medicamentos promovem cura clínica sem erradicação de parasitos (IKEDA-GARCIA et al., 2010), de maneira que uma porcentagem significativa de cães clinicamente curados recuperam a capacidade de infectar os flebótomos (ALVAR et al., 1994; ALVAR, 2001). Segundo a Organização Mundial da Saúde, os medicamentos utilizados primariamente para o tratamento de leishmaniose humana não devem ser utilizados no tratamento da leishmaniose canina, devido a baixa eficácia parasiticida nestes hospedeiros e o potencial desenvolvimento de resistência parasitária (WHO, 2010).

O uso de coleiras impregnadas com deltametrina em cães é uma estratégia que mostrou eficácia na proteção desses animais, com relação à picada do mosquito, por diversas semanas (KILLICK-KENDRICK et al., 1997; DAVID et al., 2001; GAVGANI et al., 2002; REITHINGER et al., 2004), resistindo aos efeitos de chuva e sol (MAROLI et al., 2001). Todavia, a deltametrina requer de oito dias (DAVID et al., 2001) a duas ou três semanas (MSD, 2011) para se distribuir por toda a superfície corporal, atingindo seu máximo de eficácia (KILLICK-KENDRICK et al., 1997; DAVID et al., 2001).

No Brasil, dois fabricantes distribuem vacinas contra a LV para cães, com licenças expedidas pelos Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento e Ministério da Saúde (BRASIL, 2007). Uma delas é denominada Leishmune[®] (Fort Dodge) que apresenta 80% de

eficácia, com proteção de 3,5 anos (BORJA-CABRERA et al., 2002) inibindo o desenvolvimento da doença e a infecção do vetor, devido à ausência de parasitas na pele (NOGUEIRA et al., 2005). A outra vacina é denominada Leish-tec[®] e apresenta 71% de eficácia vacinal (HERTAPE CALIER, 2008).

O sacrifício de cães soropositivos (RIFI acima de 1:40), utilizado como medida de controle da LV, está sendo cada vez mais discutido e estudado (ASHFORD et al., 1998; PARANHOS-SILVA et al., 1998; PALATNIK-DE-SOUSA et al., 2001; COURTENAY et al., 2002; CAMARGO-NEVES et al., 2004; MOREIRA et al., 2004; NUNES et al., 2010; COSTA et al., 2013b), principalmente no que se refere à efetividade na diminuição das prevalências humana e canina e aceitabilidade de proprietários e de instituições de proteção animal (TESH, 1995). Em 1998, Vieira e Coelho citaram que anualmente no Brasil 850.000 animais são testados e 20.000 sorologicamente positivos para a leishmaniose visceral são sacrificados (VIEIRA; COELHO, 1998). No município de Araçatuba, por exemplo, foi registrada eutanásia de 62.499 cães entre 1999 e 2008 (NUNES et al., 2010).

O Brasil tem gasto somas consideráveis no controle da transmissão da doença em humanos através eutanásia de cães. Entre 1988-1996 o custo das intervenções excedeu 96 milhões de dólares com sacrifício de mais de 150.000 cães soropositivos e aplicação de spray inseticida em mais de um milhão de casas (AKHAVAN, 1996).

1.4 MODELAGEM MATEMÁTICA

Os modelos matemáticos estão sendo usados para compreender características biológicas e ecológicas de um número cada vez maior de doenças que envolvem saúde pública (GRASSLY; FRASER, 2008). Trata-se de uma ferramenta para o estudo da propagação de enfermidades infecciosas e transmitidas por vetores (SANTOS, 2011; REINER et al, 2013). Os modelos são úteis na compreensão da interação entre o vetor e as populações hospedeiras, da dinâmica da infecção, do desenho de estratégias de controle (MASSAD et al., 1994) e na comparação entre elas (DYE, 1996), auxiliando em decisões políticas (LUZ; STRUCHINER; GAVGANI, 2010).

Um modelo matemático que descreva a propagação de doenças deve ser desenvolvido fundamentando-se nos conhecimentos biológicos básicos de dinâmica da mesma, na interação

hospedeiro-parasita (YANG, 2001) e em estimativas precisas dos parâmetros que a influenciam (ALVAR, 2001).

1.5 MODELAGEM MATEMÁTICA E A LEISHMANIOSE VISCERAL

Dye (1996) propôs um modelo matemático para o controle de LV e comparou o uso de inseticidas, vacinas, tratamento e eutanásia de cães. Em seu modelo o homem não infecta o vetor, o homem e o cão não se recuperam da doença e o cão torna-se incapaz de infectar o vetor após o tratamento. A partir das demonstrações de Dye, as estratégias de controle da LV no Brasil foram modificadas e o padrão de vigilância aumentou a sensibilidade de detecção de cães soropositivos (PALATNIK-DE-SOUSA et al., 2001). Seu modelo foi utilizado por alguns autores para avaliar o controle da LV, com o uso de sacrifício de cães soropositivos (COURTENAY et al., 2002), bem como com variação das da potência da sensibilidade de métodos diagnósticos (PALATNIK-DE-SOUSA et al., 2004). Este último estudo também foi demonstrado experimentalmente.

Burattini et al. (1998) propuseram um modelo no qual avaliaram o sacrifício de cães soropositivos e o controle do vetor. Neste modelo os humanos e cães nos estágios latente e doente apresentaram capacidade semelhante de infectar o vetor e os cães, após se infectarem, imediatamente tornam-se infectantes ainda no estágio latente, não tendo sido considerado o período desde o início da infecção até o início da infectividade.

Reithinger et al. (2004), propuseram um modelo envolvendo cães e vetores, e avaliaram o impacto do uso da coleira em área endêmica, comparando com estudo experimental. Mais recentemente, foi proposto um modelo para calcular a efetividade do sacrifício de cães no Brasil, variando o tempo desde o sorodiagnóstico até a remoção do animal e especificidade e sensibilidade dos testes de diagnóstico (COSTA et al., 2013B). Stauch et al. (2011) avaliaram tratamento humano e controle do vetor, em regiões onde a doença tem transmissão homem-vetor-homem.

2 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

A LV no Brasil vem se agravando em diversas regiões, alcançando altos índices endêmicos em muitas cidades, ganhando importância para a saúde pública e animal e para a economia do país. Sendo assim, decisões sobre o que fazer para controlá-la tornaram-se urgentes e imperativas. Tendo em vista que a implementação dos métodos de prevenção e controle para esta doença é difícil e de alto custo, torna-se necessário avaliar a eficácia dos mesmos, antes de implementá-los.

Desse modo, o objetivo do estudo foi avaliar e comparar, por meio do modelo matemático, o impacto das medidas de controle em uma área endêmica de LV, tendo como alvo a população canina, como o uso de coleira impregnada com deltametrina, vacina em cães soronegativos e sacrifício dos cães soropositivos.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 MODELO

O modelo matemático de Burattini et al. (1998) é do tipo Suscetível-Latente-Infectado-Recuperado (SLIR) com duas populações hospedeiras (humana e canina), sendo a transmissão do agente infectante entre essas populações realizada pelo vetor biológico. No presente estudo este modelo foi modificado para permitir a simulação de estratégias de vacinação e utilização de coleira. O modelo final será descritos em detalhes a seguir.

As três populações (humanos, cães e vetor) foram consideradas constantes, cães e humanos são igualmente atraídos pelo vetor, a infecção ocorre com a mesma possibilidade nas variadas idades dos hospedeiros e não há variação sazonal.

Humanos

Humanos nascem suscetíveis (S_h) a uma taxa Ω_h e se infectam a uma taxa $\mathbf{b}_h \mathbf{m}_h$, onde $\mathbf{b}$ é a proporção de picadas realmente infectantes, $\mathbf{a}_c$ é a média diária de picadas do vetor no cão, $\mathbf{m}_c$ é a densidade do vetor por hospedeiro cão. Após a infecção, os humanos tornam-se infectados, porém não infectantes, ou seja em estado de latência (L_h). Uma fração ($\mathbf{f}_a$) dos indivíduos infectados irá permanecer infectada permanentemente (A_{h1}), outra fração ($\mathbf{f}_m$) irá desenvolver imunidade celular e recuperar-se da doença (A_{h2}) e uma fração ($\mathbf{f}_d$) irá desenvolver sintomas (A_{h3}). Os indivíduos A_{h1} , A_{h2} e A_{h3} são considerados assintomáticos. O desenvolvimento da infectividade com a migração dos indivíduos do compartimento L_h para os compartimentos A_{h1} , A_{h2} e A_{h3} se dá a taxas $\beta_c \mathbf{f}_a$, $\beta_c \mathbf{f}_m$ e $\beta_c \mathbf{f}_d$, respectivamente, onde β_c é dado pelo inverso do período em que o indivíduo permanece não infectante. Os indivíduos infectantes A_{h2} se tornam resistentes (R_h) a uma taxa δ_h , já os indivíduos infectantes A_{h3} adoecem a uma taxa ϕ_h migrando para o compartimento D_h . Considerou-se que os indivíduos doentes são hospitalizados (T_h) a uma taxa $\mathbf{t}_h$, perdendo a capacidade de infecção. Uma vez hospitalizados os humanos podem morrer em virtude da LV a uma taxa α_h ou se recuperar (R_h) a uma taxa (σ_h). Os indivíduos recuperados, com a perda de imunidade celular, tornam-se

suscetíveis a uma taxa γ_h . Todos os indivíduos estão sujeitos a uma taxa de mortalidade natural dada por μ_h .

Do ponto de vista imunológico, os indivíduos latentes (A_{h1} , A_{h2} e A_{h3}), doentes (D_h e T_h) apresentam resposta imune humoral. Devido a queda desta resposta imune, os humanos recuperados (R_h) apresentam a resposta imune humoral negativa ou fracamente positiva. A resposta imune celular se inicia após o desenvolvimento da humoral, sendo assim os humanos latentes (A_{h1} , A_{h2} e A_{h3}) e doentes (D_h e T_h) devem apresentá-la de maneira variável. Durante o estágio recuperado (R_h) a mesma deve estar presente.

Cães

Cães nascem suscetíveis (S_c) a uma taxa Ω_c e se infectam a uma taxa $ba_c m_c$, onde b é a proporção de picadas realmente infectantes, a_c é a média diária de picadas do vetor no cão, m_c é a densidade do vetor por hospedeiro cão. Após a infecção, os cães tornam-se infectados, porém não infectantes, ou seja em estado de latência (L_c). Uma fração (f_l) dos indivíduos latentes irá permanecer infectada permanentemente (A_{c1}), outra fração (f_r) irá desenvolver imunidade celular e recuperar-se da doença (A_{c2}) e uma fração (f_e) irá desenvolver sintomas (A_{c3}). Os indivíduos A_{c1} , A_{c2} e A_{c3} são considerados assintomáticos. O desenvolvimento da infectividade com a migração dos indivíduos do compartimento L_c para os compartimentos A_{c1} , A_{c2} e A_{c3} se dá a taxas $\beta_c f_l$, $\beta_c f_r$ e $\beta_c f_e$, respectivamente, onde β_c é dado pelo inverso do período em que o indivíduo permanece não infectante. Os indivíduos infectantes A_{c2} se tornam resistentes (R_c) a uma taxa δ_c , já os indivíduos infectantes A_{c3} adoecem a uma taxa ϕ_c migrando para o compartimento D_c . Estes indivíduos podem morrer em virtude da doença a uma taxa α_c ou se recuperar (R_c) a uma taxa (σ_c). Os indivíduos recuperados, através da perda de imunidade celular, tornam-se suscetíveis (S_c) a uma taxa γ_c . Não foi considerada a possibilidade de tratamento de animais doentes. Todos os indivíduos estão sujeitos a uma taxa de mortalidade natural dada por μ_c .

Do ponto de vista imunológico, os indivíduos latentes (A_{c1} , A_{c2} e A_{c3}) e doentes (D_c) apresentam resposta imune humoral. Devido a queda desta resposta imune, os cães recuperados (R_c) apresentam a resposta imune humoral negativa ou fracamente positiva. A resposta imune celular se inicia após o desenvolvimento da humoral, sendo assim os cães latentes (A_{c1} , A_{c2} e A_{c3}) e doentes (D_c) devem apresentá-la de maneira variável. Durante o estágio recuperado (R_c) a mesma deve estar presente.

Vetor

Os vetores nascem suscetíveis (V_1), a uma taxa Ω_f e se infectam ao picarem indivíduos infectantes (A_{h1} , A_{h2} , A_{h3} , A_{c1} , A_{c2} , A_{c3} , D_h e D_c) a uma taxa que depende da fração de insetos que adquirem a infecção após a picada e da média diária de picadas no hospedeiro. Esses parâmetros são variáveis para as populações humanas e caninas. Assim, a taxa de infecção dos insetos que picam os humanos assintomáticos é dada por $c_{h1}a_h(A_{h1}+A_{h2}+A_{h3})$, onde c_{h1} é a proporção de insetos que adquirem a infecção após picar o hospedeiro humano assintomático e a_h é a média diária de picadas no hospedeiro. Para os insetos que picam humanos sintomáticos infectantes a taxa é dada $c_{he}a_hD_h$, onde c_{he} é a proporção de insetos que adquirem a infecção após picar o hospedeiro humano sintomático. A taxa de infecção dos insetos que picam os cães assintomáticos é dada por $c_{c1}a_c(A_{c1}+A_{c2}+A_{c3})$, onde c_{c1} é a proporção de insetos que adquirem a infecção após picar o hospedeiro canino assintomático e a_c é a média diária de picadas no hospedeiro. Para os insetos que picam cães sintomáticos infectantes a taxa é dada $c_{ce}a_cD_c$, onde c_{ce} é a proporção de insetos que adquirem a infecção após picar o hospedeiro canino sintomático. Os insetos infectados (V_2) se tornam infectantes (V_3) a uma taxa τ . A taxa de mortalidade do vetor é dada por μ_v , μ_f e μ_m , para cada uma de suas fases (V_1 , V_2 e V_3 , respectivamente).

3.1.1 Intervenções – Métodos de Controle e Prevenção

Os métodos de controle e prevenção estão descritos a seguir.

Coleira

A utilização de coleiras, como método de prevenção e controle, foi simulada considerando a colocação das mesmas a uma taxa ω em todos os indivíduos, independentemente de sua condição. A coleira apresenta dois efeitos: 1) inibição da picada do vetor e 2) mortalidade dos insetos que picam o cão encoleirado (DAVID et al., 2001). O efeito de inibição da picada se traduz, do ponto de vista do modelo, na redução do valor de a_c para o valor de a_{cc} . A mortalidade produzida pela coleira foi considerada instantânea, de modo que, sendo k a proporção de mosquitos que morrem após a picada em animais com coleira, $1-k$ indivíduos irão sobreviver. Assim, as taxas de infecção dos insetos que picam os

cães assintomáticos e sintomáticos com coleira serão iguais a dos cães assintomáticos e sintomáticos sem coleira multiplicado por $(1-k)$, que é a proporção dos mosquitos que sobrevivem a picada. Os insetos ao se infectarem migram do compartimento V_1 para o compartimento V_2 , permanecendo neste durante o período de incubação extrínseco do parasita. Os vetores V_3 , após se alimentarem dos cães encoleirados morrem a uma taxa μ_r , dada pelas mortalidade provocada pela coleira. A taxa de perda da eficácia das coleiras é representada por ψ .

Vacina

Foi considerado que nos animais vacinados não ocorre o desenvolvimento da infecção e que os mesmos não infectam o vetor. A vacinação deve ser realizada em cães soronegativos (suscetíveis (S_c), Recuperados (R_c) e recém infectados e não infectante (L_c)), a uma taxa ρ . Esta taxa corresponde à porcentagem de cães que se deseja proteger por ano e foi calculada considerando a eficácia da vacina e a cobertura vacinal. A perda da imunidade, conferida pela vacina, se dá a uma taxa ϵ .

A vacina não impede o desenvolvimento da doença quando é aplicada nos cães no período de “janela imunológica” (L_c) (LUZ et al., [2012]), deste modo quando vacinados neste compartimento não se deslocam para o compartimento P, mantendo-se no mesmo compartimento para desenvolver o curso natural de infecção. Entretanto, para calcular as doses utilizadas de vacina devem ser considerados estes indivíduos, pois de fato são submetidos à vacinação.

Vacina e coleira

Um cão protegido pela vacina (P) pode ser encoleirado a uma taxa ω , migrando para o compartimento P_c . A eficácia da coleira é perdida a uma taxa ψ , e o cão migra novamente para o compartimento de origem (P). Um cão encoleirado e soronegativo (S_{cc} , R_{cc} e L_{cc}) pode ser vacinado a uma taxa ρ , migrando para o compartimento (P_c), à exceção de L_{cc} (devido à ausência de proteção vacinal nesta fase). A perda da imunidade, conferida pela vacina, se dá a uma taxa ϵ .

Sacrifício

O sacrifício de cães soropositivos para assintomáticos (A_{c1} , A_{c2} , A_{c3} , A_{cc1} , A_{cc2} , A_{cc3}) e sintomáticos (D_c e D_{cc}), foi simulado a taxas μ_e e μ_s , respectivamente. As taxas consideraram

a aplicação universal do teste e o sacrifício dos animais que testaram positivos, ou seja, a taxa remoção de animais infectantes está limitada pela sensibilidade do teste, que varia conforme o estado clínico do animal.

Quando se considera o sacrifício de 90% dos cães soropositivos anualmente, significa que os cães assintomáticos e soropositivos teoricamente permaneceriam, em média, 4,1 meses e os sintomáticos 2,6 meses desde o diagnóstico até o sacrifício. Quando se sacrifica menos cães (75%, 50% e 25%) considerando da mesma maneira os mesmos permaneceriam por mais tempo no ambiente, sendo os assintomáticos 4,3, 4,6 e 4,9 meses, respectivamente, e os sintomáticos 3,3, 4 e 4,6 meses, respectivamente. Os cães sintomáticos permaneceriam menos tempo no ambiente do que os assintomáticos devido a melhor sensibilidade do teste diagnóstico.

O quadro 1 (a seguir) resume todos os estados das populações citadas.

Quadro 1 – Hospedeiros canino e humano, em seus diferentes estágios clínico-imunológicos e com inclusões de medidas de controle, e vetores em seus respectivos estágios de infecção com o parasita

(Continua)

<u>HUMANOS</u>		
S_h	<u>Suscetível:</u>	Não infectado.
L_h	<u>Latente:</u>	Infectado assintomático, não infectante e com respostas imunes humoral e celular negativas.
A_{h1}, A_{h2} e A_{h3}	<u>Assintomático:</u>	Infectado assintomático, infectante e com resposta imune humoral positiva e celular variável.
D_h	<u>Doente:</u>	Infectado sintomático, infectante e com resposta imune humoral positiva e celular variável.
T_h	<u>Tratado:</u>	Infectado assintomático e não infectante. Em tratamento até a perda ou diminuição considerável da resposta imune humoral.
R_h	<u>Recuperado:</u>	Infectado sem sintomas, não infectante e com resposta imune humoral negativa ou fraca e celular positiva.
<u>CÃES</u>		
S_c	<u>Suscetível:</u>	Não infectado.
L_c	<u>Latente:</u>	Infectado assintomático, não infectante e com respostas imunes humoral e celular negativas.
A_{cc1}, A_{cc2} e A_{cc3}	<u>Assintomático:</u>	Infectado assintomático, infectante e com resposta imune humoral positiva e celular variável.
D_c	<u>Doente:</u>	Infectado sintomático, infectante e com resposta imune humoral positiva e celular variável.
R_c	<u>Recuperado:</u>	Infectado assintomático, não infectante e com resposta imune humoral negativa ou fraca e celular positiva.
<u>CÃES COM COLARES IMPREGNADOS COM DELTAMETRINA</u>		
S_{cc}	<u>Suscetível:</u>	Suscetível com colar
L_c	<u>Latente:</u>	Latente com coleira
A_{cc1}, A_{cc2} e A_{cc3}	<u>Assintomático:</u>	Assintomático com colar
D_{cc}	<u>Doente:</u>	Doente com colar
R_{cc}	<u>Recuperado:</u>	Recuperado com colar
<u>CÃES PROTEGIDOS COM VACINA</u>		

(Conclusão)

P	Suscetível com vacina
<u>CÃES COM COLARES IMPREGNADOS COM DELTAMETRINA E COM VACINA</u>	
P_c	Suscetível com colar e vacina
<u>VETORES</u>	
V₁	Não infectado
V₂	Infectado com o parasita na forma não infectante
V₃	Infectado com o parasita na forma infectante

3.1.2 Dinâmica da Doença nas Populações

A dinâmica da doença nas populações, com os métodos de controle e prevenção, está descrita na figura 3:

Figura 3 - Modelo dos compartimentos e os fluxos entre eles

Legenda: azul: populações humanas; rosa: populações de vetores; amarelo: populações de cães sem intervenções; vermelho: populações de cães vacinados; verde: populações de cães com coleira; laranja: mortalidades geradas pelo sacrifício.

3.1.3 Equações

As equações que descrevem o modelo estão apresentadas a seguir:

HUMANOS

$$\frac{dS_h}{dt} = \mu_h(L_h + A_{h1} + A_{h2} + A_{h3} + D_h + T_h + R_h) + \alpha_h T_h + \gamma_h R_h - S_h b a_h m_h V_3$$

$$\frac{dE_h}{dt} = S_h b a_h m_h V_3 - L_h(\mu_h + (\beta_h(f_a + f_m + f_d)))$$

$$\frac{dA_{h1}}{dt} = L_h \beta_h f_a - A_{h1} \mu_h$$

$$\frac{dA_{h2}}{dt} = L_h \beta_h f_m - A_{h2}(\mu_h + \delta_h)$$

$$\frac{dL_{h3}}{dt} = L_h \beta_h f_d - A_{h3}(\mu_h + \varphi_h)$$

$$\frac{dD_h}{dt} = A_{h3} \varphi_h - D_h(\mu_h + t_{th})$$

$$\frac{dT_h}{dt} = D_h t_{th} - T_h(\mu_h + \sigma_h + \alpha_h)$$

$$\frac{dR_h}{dt} = A_{h2} \delta_h + \sigma_h T_h - R_h(\mu_h + \gamma_h)$$

CÃES

$$\frac{dS_c}{dt} = [(\mu_c + \mu_e)(A_{c1} + A_{c2} + A_{c3} + A_{cc1} + A_{cc2} + A_{cc3})] + \mu_c(P + P_c + S_{cc} + R_c + R_{cc} + L_c + L_{cc}) + [(\mu_s + \alpha_c)(D_c + D_{cc})] + \gamma_c R_c + P\varepsilon + S_{cc}\psi - S_c(\rho + \omega + b a_c m_c V_3)$$

$$\frac{dL_c}{dt} = S_c b a_c m_c V_3 - L_c(\mu_c + \omega + (\beta_c(f_r + f_s + f_l))) + L_{cc}\psi$$

$$\frac{dA_{c1}}{dt} = L_c \beta_c f_l + A_{cc1}\psi - A_{c1}(\mu_c + \mu_s + \omega)$$

$$\frac{dA_{c2}}{dt} = L_c \beta_c f_r + A_{cc2} \psi - A_{c2} (\mu_c + \mu_s + \omega + \delta_c)$$

$$\frac{dA_{c3}}{dt} = L_c \beta_c f_s + A_{cc3} \psi - A_{c3} (\mu_c + \mu_s + \omega + \varphi_c)$$

$$\frac{dD_c}{dt} = D_{cc} \psi + A_{c3} \varphi_c - D_c (\mu_c + \mu_s + \omega + \sigma_c + \alpha_c)$$

$$\frac{dR_c}{dt} = R_{cc} \psi + L_{c2} \delta_c + \sigma_c D_c - R_c (\mu_c + \omega + \rho + \gamma_c)$$

CÃES COM COLEIRA

$$\frac{dS_{cc}}{dt} = R_{cc} \gamma_c + P_c \varepsilon + S_c \omega - S_{cc} (\mu_c + \rho + \psi + b a_{cc} m_c V_3)$$

$$\frac{dL_{cc}}{dt} = S_{cc} b a_{cc} m_c V_3 - L_{cc} (\mu_c + \psi + (\beta_c (f_r + f_s + f_l))) + L_c \omega$$

$$\frac{dA_{cc1}}{dt} = L_{cc} \beta_c f_l + A_{c1} \omega - A_{cc1} (\mu_c + \psi)$$

$$\frac{dA_{cc2}}{dt} = L_{cc} \beta_c f_r + A_{c2} \omega - A_{cc2} (\mu_c + \psi + \delta_c)$$

$$\frac{dA_{cc3}}{dt} = L_{cc} \beta_c f_s + A_{c3} \omega - A_{cc3} (\mu_c + \mu_s + \psi + \varphi_c)$$

$$\frac{dD_{cc}}{dt} = D_c \omega + A_{cc3} \varphi_c - D_{cc} (\mu_c + \mu_s + \psi + \sigma_c + \alpha_c)$$

$$\frac{dR_{cc}}{dt} = R_c \omega + A_{cc2} \delta_c + \sigma_c D_{cc} - R_{cc} (\mu_c + \psi + \rho + \gamma_c)$$

CÃES COM VACINA

$$\frac{dR_{cc}}{dt} = P_c \psi + \rho (S_c + R_c) - P (\mu_c + \omega + \varepsilon)$$

CÃES COM COLEIRA E VACINA

$$\frac{dR_{cc}}{dt} = \rho (S_{cc} + R_{cc}) + P \omega - P_c (\mu_c + \psi + \varepsilon)$$

VETORES

$$\frac{dV_1}{dt} = (\mu_r + \mu_m)V_3 + \mu_f V_2 - V_1 [c_{hl} a_h (A_{h1} + A_{h2} + A_{h3}) + c_{hs} a_h D_h + c_{cl} ((a_c (A_{c1} + A_{c2} + A_{c3})) + a_{cc} ((1 - \kappa)(A_{h1} + A_{h2} + A_{h3}))) + c_{cc} ((1 - \kappa)a_{cc} D_{cc} + a_c D_c)]$$

$$\frac{dV_2}{dt} = [c_{hl} a_h (A_{h1} + A_{h2} + A_{h3}) + c_{hs} a_h D_h + c_{cl} ((a_c (A_{c1} + A_{c2} + A_{c3})) + a_{cc} ((1 - \kappa)(A_{h1} + A_{h2} + A_{h3}))) + c_{cc} ((1 - \kappa)a_{cc} D_{cc} + a_c D_c)] - V_2 ((\frac{1}{\tau}) + \mu_f)$$

$$\frac{dV_3}{dt} = V_2 (\frac{1}{\tau}) - V_3 (\mu_m + \mu_r)$$

3.1.4 Parâmetros para o Modelo

A seguir estão descritos os parâmetros, seus significados biológicos e a origem dos valores. Alguns parâmetros utilizados foram obtidos de estudos concomitantes realizados pela equipe no município de Panorama, São Paulo. Desse modo, o modelo pode ser considerado ajustado para representar a realidade daquele município. Em seguida está apresnetado o quadro 2 com os resumos dos parâmetros.

3.1.4.1 Relacionados aos Humanos

TAXA DE MORTALIDADE NATURAL (μ_h)

A expectativa de vida humana no Brasil em 2012 foi de 74 anos e 29 dias (MATLASHEWSKI, 2013). Permitindo estimar a taxa de mortalidade como sendo $\mu_h=0,0138$ ano⁻¹.

LETALIDADE DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM HUMANOS (α_h)

No ano de 2011 a letalidade humana no Brasil foi 6,7% (BRASIL, 2012), em 2010, no Estado de São Paulo, foi 9,3% (SÃO PAULO, 2013). Uma vez que o município de Panorama

é no Estado de São Paulo, considerou-se no modelo o valor referente ao mesmo, então, $\alpha_h=0,0976\text{ano}^{-1}$.

MÉDIA DIÁRIA DE PICADAS DO INSETO EM HUMANOS (a_h)

Trata-se de um valor difícil de ser calculado pois depende do hospedeiro vertebrado e de diversos fatores ambientais. Hurd (2003) e Rogers e Bates (2007) afirmam que fatores como expulsão do vetor pelo hospedeiro vertebrado pode resultar em repasto parcial de sangue, estimulando re-alimentação para completar a ingesta sanguínea. Este valor para cães é definido com o 1 picada a cada 7,14 dias e para humanos está sendo considerado um valor menor, pois em muitos casos estão menos expostos (por dormirem em abrigo interno e usarem repelente, ar condicionado e ventiladores). O valor selecionado no presente modelo foi de 0,8 picadas a cada 7,14 dias, um valor arbitrário que para que o modelo fosse capaz de reproduzir o quadro epidemiológico de Panorama – SP. Deste modo, $a_h=0,112\text{dia}^{-1}$.

DENSIDADE DO VETOR POR HOSPEDEIRO HUMANO (m_h)

É um valor difícil de se obter, uma vez que vários fatores podem influenciar sua estimativa, como as condições climatológicas, topográficas, o número e distribuição de fontes sanguíneas, entre outros (GALVIS, 2011). Ademais, se refere a experimentos com exposição humana. No presente estudo este valor foi assumido para cães como sendo de 0,3 insetos/cão/dia e para humanos foi considerado menor, também pelo fato de serem hospedeiros menos expostos ao vetor. Este valor foi estimado como 0,01 insetos/humano, tendo sido ajustado de maneira arbitrária com intensão de reproduzir o quadro epidemiológico de Panorama – SP por meio do modelo.

PERÍODO DE LATÊNCIA ($1/\beta_h$)

Devido ao fato de não terem sido encontradas informações sobre este valor para humanos, o mesmo está sendo considerado 199 dias, assim como para cães (COURTENAY et al., 2002), portanto, $\beta_e=0,005\text{dia}^{-1}$.

PROPORÇÃO DE INDIVÍDUOS QUE SE MANTÊM ASSINTOMÁTICOS (f_a)

De acordo com Barbosa et al. (2010) dentre os indivíduos latentes 21,4% se mantêm assintomáticos e infectantes permanentemente. Então, $f_a=0,214$.

TAXA DE RECUPERAÇÃO DE INDIVÍDUOS ASSINTOMÁTICOS (δ_h)

O período de queda de imunidade humoral para humanos assintomáticos e infectantes com cura espontânea é de 654 dias, correspondente à média do período de resposta sorológica de indivíduos assintomáticos e sub-clínicos (BADARO et al., 1986a). Sendo assim, $\delta_h=0,0015\text{dia}^{-1}$.

PROPORÇÃO DE INDIVÍDUOS ASSINTOMÁTICOS QUE SE RECUPERAM (f_m)

Barbosa et al. (2010) observaram que dentre os humanos assintomáticos e infectantes 64,4% se recuperam espontaneamente. Logo $f_m=0,64$.

TAXA DE APARECIMENTO DE SINTOMAS (ϕ_h)

Este período é considerado desde a soroconversão até o início do desenvolvimento dos sintomas. O Ministério da Saúde do Brasil afirma que o período de incubação em humanos (desde a infecção até aparecimento dos sintomas clínicos) varia entre dez dias e 24 meses (BRASIL, 2006). Logo, o mesmo foi definido como sendo de sete meses, um valor que está incluído na variação do período de incubação e que foi ajustado para que o modelo reproduzisse o quadro epidemiológico do município de Panorama - SP. Esta taxa $\phi_h=0,0048\text{dia}^{-1}$.

PROPORÇÃO DE INDIVÍDUOS QUE SE TORNAM SINTOMÁTICOS (f_d)

Segundo Barbosa et al. (2010) 14,2% dos indivíduos que se infectam desenvolvem sintomas de LV. Logo, a taxa $f_d=0,142$.

TAXA DE TRATAMENTO (t_{th})

Não foram encontrados dados sobre a quantidade de indivíduos sintomáticos no Brasil que não procuram por assistência médica quando enfermos devido à LV. Sendo assim, considerou-se que os mesmos são tratados, pois trata-se de doença grave que se não tratada leva os indivíduos a óbito (PASTORINO et al., 2002). A média de tempo desde o aparecimento dos sintomas até o momento em que são hospitalizados foi avaliada em diversas regiões do Brasil e considerando diferentes faixas etárias (PASTORINO et al., 2002; QUEIROZ; ALVES; CORREIA, 2004; ALVARENGA et al., 2010). Entretanto, o estudo que

avaliou indivíduos com ampla distribuição etária (zero à 93 anos) em uma região mais próxima à Panorama – SP foi o de Oliveira et al. (2010). Em seu estudo realizado em Três Lagoas - MS, observou-se que o período médio entre o aparecimento dos sintomas e a hospitalização foi de 50 dias (OLIVEIRA et al., 2010). Deste modo a taxa $t_{th}=0,02\text{dia}^{-1}$.

TAXA DE RECUPERAÇÃO DE INDIVÍDUOS TRATADOS (σ_h)

O Manual de Vigilância do Ministério da Saúde (BRASIL, 2006) afirma que a queda dos títulos de anticorpos, após o término do tratamento, é tardia (BRASIL, 2006). Ao fim de quatro anos de acompanhamento após a infecção cerca de 83% das crianças estudadas em Jacobina-BA deixaram de ter anticorpos contra *L. (L.) infantum* (CARVALHO et al., 1992). Silva et al. (2006), acompanharam humanos por até 12 anos pós tratamento, e observaram que ao final do estudo ainda havia indivíduos com sorologia positiva, entretanto após 3 anos com o uso do teste ELISA esta frequência diminuiu. Segundo Alvar (2001) a queda de anticorpos varia de quatro meses a dois anos após a aparecimento dos sintomas.

No presente estudo, considerou-se que a queda do título de anticorpos demora, em média, dois anos. Este valor está contido na faixa de variação descrita na literatura para o parâmetro e foi ajustado de modo arbitrário para reproduzir o quadro epidemiológico da LV em Panorama - SP. Sendo assim $\sigma_h=0,00137\text{dia}^{-1}$.

PERDA DA IMUNIDADE CELULAR (γ_h)

Ao final de dois anos (730 dias), após o término do tratamento, 50% das crianças infectadas ainda apresentavam-se com resposta imune celular no estudo de Badaró et al. (1986a) e, em outro estudo, ao final de três anos, após o término do tratamento, 62% das crianças apresentaram-se também com esta resposta imune (CARVALHO et al., 1992). Estes dois estudos foram conduzidos em Jacobina – BA. Em um estudo longitudinal, Bern et al. (2006) observou-se que 53% e 30% dos indivíduos passaram a apresentar imunidade celular negativa dois e três anos após o término do tratamento, respectivamente. Silva et al. (2006), por meio de um estudo retrospectivo no Município de Porteirinha - MG, avaliaram a imunidade celular de indivíduos que haviam finalizado o tratamento da LV. Este estudo demonstrou que havia indivíduos que permaneceram positivos por até 12 anos do término do tratamento. Em comunicação pessoal, Moreno (2013) afirmou que este período pode se prolongar por até 30 anos em áreas endêmicas pela exposição permanente ao agente causador da doença.

No presente estudo foi considerado que a resposta imune celular dura em média 20 anos. Este valor foi considerado razoável, em virtude do que foi apresentado acima, e capaz de reproduzir o quadro epidemiológico da LV em Panorama - SP. Logo $\gamma_h=0,000137\text{dia}^{-1}$.

3.1.4.2 Relacionados aos Cães

TAXA DE MORTALIDADE NATURAL (μ_c)

Em 2007, na região metropolitana de São Paulo - SP cães atendidos em clínicas particulares e hospitais universitários apresentaram expectativa de vida média de 36 meses (BENTUBO et al., 2007). Permitindo estimar a taxa de mortalidade como sendo igual à $0,33\text{ano}^{-1}$.

LETALIDADE DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM CÃES (α_c)

Pozio et al. (1981) conduziram um estudo na Itália e observaram que 88% dos cães com LV e sintomáticos morreram no período de um ano. Este valor permitiu estimar a letalidade como sendo igual a $\alpha_c=0,0212\text{ano}^{-1}$.

MÉDIA DIÁRIA DE PICADAS DO INSETO EM CÃES (a_c)

Segundo Hartemink et al. (2011) a taxa de picada em cães (a_c) depende da duração do ciclo gonotrófico e o vetor geralmente se alimenta uma vez por ciclo. Forattini (1973) estimou que a *Lu. longipalpis* pica em média uma vez a cada 8 dias, ou seja $0,125\text{picadas/dia}$ em cães. Galvis (2011) observou para esta mesma espécie a alimentação no cão pelo menos uma vez em cada 7,14 dias, o mesmo valor que está sendo considerado no presente estudo. Logo $a_c=0,14\text{dia}^{-1}$.

DENSIDADE DO VETOR POR HOSPEDEIRO CANINO (m_c)

No estudo realizado por Galvis¹ com avaliações mensais desde agosto de 2012 até julho de 2013 no município de Panorama - SP foi estimada uma densidade de $0,2\text{ Lu}$.

¹ Obs: Informação referente ao projeto de doutorado sendo realizado no presente momento. Dados não publicados

longipalpis por cão, avaliado pelo método de barraca de atratividade descrito por Pinto e Lozovei. (2001). Entretanto, este valor deve ser analisado com cautela por ser difícil de obtê-lo, posto que vários fatores podem influenciar sua estimativa, como condições climatológicas e topográficas, número e distribuição de fontes sanguíneas, entre outros (GALVIS, 2011). Além do mais, este valor poderia estar subestimado, uma vez que o método de pesquisa utilizado para tal pode atuar como uma proteção ao hospedeiro, fazendo com que o flebotomíneo busque outras fontes sanguíneas mais acessíveis, considerando-se seu hábito alimentar eclético. Contudo, no presente estudo este valor foi considerado como 0,3 insetos/cão/dia. Um valor ajustado de maneira arbitrária para que o modelo reproduzisse o quadro epidemiológico da LV em Panorama.

PERÍODO DE LATÊNCIA ($1/\beta_c$)

Por meio de um estudo prospectivo realizado na Ilha de Marajó – PA, o período de latência corresponde à 199 dias (COURTENAY et al., 2002), portanto, $\beta_c = 0,005 \text{ dia}^{-1}$.

PROPORÇÃO DE INDIVÍDUOS QUE SE MANTÊM ASSINTOMÁTICOS (f_L)

Para este parâmetro não foram encontrados estudos realizados no Brasil. Na Europa foi observado que 12% dos cães assintomáticos e infectantes permanecem nesta condição por tempo indeterminado (POZIO et al., 1981). Então, $f_L = 0,12$.

TAXA DE RECUPERAÇÃO DE INDIVÍDUOS ASSINTOMÁTICOS (δ_c)

No Brasil foi realizado um estudo com infecção natural observando-se que o período de perda de imunidade humoral varia entre quatro e 22 meses (média de 10,5 meses) (OLIVA et al., 2006). No presente estudo considerou-se que este período corresponde a dez meses, um valor incluído dentro das faixas encontradas em literatura e ajustado para que o modelo reproduzisse o quadro epidemiológico de Panorama – SP. Logo, $\delta_c = 0,0033 \text{ dias}^{-1}$.

PROPORÇÃO DE INDIVÍDUOS ASSINTOMÁTICOS QUE SE RECUPERAM (f_r)

Para este parâmetro não foram encontrados estudos realizados no Brasil. Na Europa foi observado que 52% dos cães soropositivos não desenvolvem sintomas (POZIO et al., 1981; MARZOCHI et al., 1985; FISA et al., 1999). Então, $f_r = 0,52$.

TAXA DE APARECIMENTO DE SINTOMAS (ϕ_c)

Para cães o período de incubação varia de dois a 12 meses (SILVA, 2007) ou três à oito meses (FISA et al., 1999). Considerando-se que o período de latência corresponde a 199 dias, e utilizando o período de incubação de 300 dias podemos concluir que o animal infectado e infeccioso demora em média 101 dias para desenvolver os sintomas, deste modo, podemos estimar $\phi_c = 1/(300-199) = 9,9 \times 10^{-3} \text{ dia}^{-1}$.

PROPORÇÃO DE INDIVÍDUOS QUE TORNAM-SE SINTOMÁTICOS (f_e)

Para este parâmetro não foram encontrados estudos realizados no Brasil. Na Europa foi observado que 36% dos cães soropositivos desenvolvem sintomatologia (POZIO et al., 1981). Então, $f_e = 0,36$.

TAXA DE RECUPERAÇÃO DE INDIVÍDUOS DOENTES (σ_c)

Mediante um estudo prospectivo realizado na Ilha de Marajó – PA, 12% dos cães naturalmente infectados e sintomáticos se recuperam espontaneamente em sete meses (GARCIA et al., 2009). Estudo realizado na Europa observou que a mesma proporção de cães se recuperou em um ano (POZIO et al., 1981). Este valor permitiu estimar $\sigma_c = 0,128 \text{ ano}^{-1}$.

PERDA DA IMUNIDADE CELULAR (γ_c)

Não foram encontrados estudos com esta informação no Brasil. Estudos experimentais realizados na Europa por Moreno et al. (informação pessoal) indicam que este período deve variar entre um a três anos em zonas endêmicas. Pelo critério de ajustar o parâmetro para que o modelo reproduzisse o quadro epidemiológico do Município de Panorama foi assumido no presente estudo a perda da imunidade celular em um ano. Deste modo, $\gamma_c = 0,0027 \text{ dias}^{-1}$.

3.1.4.3 Relacionados ao Vetor

TAXA DE MORTALIDADE NATURAL (μ_v)

A longevidade do vetor neste estudo é considerada diferente antes e após o repasto sanguíneo. Embora pouco se saiba sobre a sobrevivência de flebótomos em condições naturais, em alguns aspectos, o ambiente natural pode ser mais estressante e perigoso do que

as condições vividas em insetários. Roger e Bates (2007) analisaram a sobrevivência de *Lu. longipalpis* expostos a uma combinação de condições de stress e estimaram uma sobrevida média de 11 dias. Deste modo $\mu_v = 0,091 \text{ dias}^{-1}$.

TAXA DE MORTALIDADE DO VETOR INFECTADO E NÃO INFECTANTE (μ_r)

Após a ingestão de alimento há uma redução significativa da sobrevida de *Lu. longipalpis* e, exposto a uma combinação de condições de stress, se observou que o período se reduz a 7 dias quando não infectado e a 6 dias quando infectado por *L. infantum* (ROGERS; BATES, 2007). Deste modo, considerou-se este período como sendo igual a seis dias. Assim, $\mu_r=0,167\text{dias}$.

TAXA DE MORTALIDADE DO VETOR INFECTADO E INFECTANTE (μ_m)

Após completar o período de incubação extrínseca as formas promastigotas metacíclicas da *Leishmania* se posicionam próximas à válvula estomodeal, na região anterior do intestino torácico da fêmea do vetor. Nesta região as nectomonas produzem o gel de lipofosfoglicano (LPG) bloqueando o canal alimentar, impedindo então a passagem de sangue (KAMHAWI, 2006). Portanto, a infecção do flebotomíneo seguida do completo desenvolvimento do parasita poderia diminuir a sua expectativa de vida, que se reduziria a quatro dias. Assim $\mu_m=0,25\text{dias}^{-1}$.

PERÍODO DE INCUBAÇÃO EXTRÍNSECA ($1/\tau$)

Este período corresponde ao desenvolvimento completo do parasita, até sua fase infectante, dentro do flebotomíneo e. é equivalente à cinco dias para o caso do desenvolvimento de *L. (L.) infantum* em *Lu. longipalpis* (KAMHAWI, 2006). Logo $\tau=0,2\text{dias}^{-1}$.

PROPORÇÃO DE PICADAS INFECTANTES (**b**)

Não foram encontrados estudos que permitissem estimar este parâmetro. Portanto, uma vez que a capacidade infectante da *Lu. longipalpis*, com relação ao *L. (L.) infantum*, é alta (FORATTINI, 1973) considerou-se que todas as fêmeas infectadas têm alta probabilidade de transmitir o parasita. Assim, **b**=1.

PROPORÇÃO DE VETORES QUE ADQUIREM A INFECÇÃO APÓS A PICADA EM UM CÃO LATENTE (c_{cl})

No estudo de Laurenti et al. (2013) realizado com 14 cães assintomáticos e 50 vetores por cão foi observado que 38,5% dos flebotomíneos se infectaram (Araçatuba-SP). Michalsky et al. (2007), ao colocarem 37 insetos em um grupo de 6 cães assintomáticos verificaram que 5,4% dos mesmos se infectaram (Montes Claros - MG). Costa-Val et al. (2007) observaram que 18,3% dos flebotomíneos se infectaram ao picar cães assintomáticos, porém, sem citar o número vetores utilizados (Belo Horizonte - MG). A proporção de flebotomíneos infectados avaliados pelo diagnóstico de PCR foi de 3,5% quando alimentados em 20 cães assintomáticos, sendo 60 insetos para cada cão (Terezina - PI) (SOARES et al., 2011). Burattini, estimando o parâmetro com base no estudo realizado por Massad et al. (1994), afirma que 5% dos vetores se infectam ao picar um cão assintomático.

Diante da diversidade de valores encontrados na literatura, optamos por considerar os dados observados por Laurenti et al. (2013), uma vez que utilizou uma amostra maior de animais e vetores trabalhando em região próxima ao Município de Panorama - SP. Sendo assim $c_{cl}=0,385$.

PROPORÇÃO DE INSETOS QUE ADQUIREM A INFECÇÃO APÓS A PICADA EM UM CÃO DOENTE (c_{ce})

A proporção de flebotomíneos infectados avaliados pela prova de PCR foi 13% quando alimentados de cães sintomáticos, tendo sido avaliados 60 insetos em 15 cães (SOARES et al., 2011). Michalsky et al. (2007) observaram que 33,5% dos vetores se infectaram ao colocarem 83 vetores em um grupo de 12 cães sintomáticos. Costa-val et al. (2007) realizaram estudo semelhante e observaram que 51,9% dos vetores se infectaram ao picar um cão doente, porém, sem citar o número de vetores utilizados. Burattini, estimando o parâmetro com base no estudo realizado por Massad et al. (1994), afirma que 5% dos vetores se infectam ao picar um cão sintomático. Laurenti et al. (2013) observaram que 24,7% dos flebotomíneos se infectaram ao picar um cão doente, utilizando, em seu estudo, 24 cães sintomáticos e 50 vetores por cão. Os resultados observados neste estudo foram considerados no presente estudo em virtude da utilização de uma amostra maior de animais e vetores e ter sido realizado na região do Município de Panorama. Logo, $c_{ce}=0,247$.

PROPORÇÃO DE INSETOS QUE ADQUIREM A INFECÇÃO APÓS A PICADA EM UM HUMANO EM ESTADO LATENTE (c_{hl})

Costa e colaboradores sugerem que um humano assintomático não é capaz de infectar o vetor (COSTA et al., 2000; COSTA et al., 2013a). Segundo Dye (1996) este fato ocorre tanto em humanos assintomáticos quanto sintomáticos (DYE, 1996). Entretanto, Sherlock (1996) observou que humanos são capazes de infectar 15% dos insetos sem especificar o estado clínico da fonte de infecção. Burattini et al. (1998) e Stauch et al. (2011), consideram em seus modelos que 5% e 100% dos vetores, respectivamente, são infectados ao picar humanos tanto no estágio latente como doente, entretanto, a LV à qual Stauch se refere tem caráter antroponótico. No presente estudo este parâmetro assumiu valores que variaram entre zero e 15%, nos diferentes cenários.

PROPORÇÃO DE INSETOS QUE ADQUIREM A INFECÇÃO APÓS A PICADA EM UM HUMANO EM ESTADO DOENTE (c_{he})

Costa et al. (2000) observaram que 2,5% dos insetos que picam humanos enfermos se infectaram. Em um estudo mais recente, Costa et al. (2013a) observaram que 1,2% dos insetos que se alimentaram de indivíduos sintomáticos foram infectados (COSTA et al., 2013a). Stauch et al. (2011) considerou que 100% dos vetores que se alimentaram de humanos doentes se infectam, porém com a LV em caráter antroponótico. No presente estudo este parâmetro assumiu valores que variaram entre 1,2% e 5%, nos diferentes cenários

3.1.4.4 Relacionados às Intervenções

MÉDIA DIÁRIA DE PICADAS DO VETOR EM CÃO COM COLEIRA (a_{cc}) E TAXA DE MORTALIDADE DO VETOR PROVOCADA PELA COLEIRA (k)

Há diversos estudos (KILLICK-KENDRICK et al., 1997; MAROLI et al., 2001; GAVGANI et al., 2002; CAMARGO-NEVES et al., 2004) relacionados com a proteção da coleira impregnada com deltametrina à 4%, atualmente existente no mercado, avaliando diferentes regiões e espécies de flebotomíneos. O presente estudo, considerou uma pesquisa realizada no Brasil com *Lu. longipalpis*, em que no primeiro e no sexto mês após a colocação da coleira, 96% e 35%, respectivamente, das fêmeas que se alimentaram nos cães morreram

em um curto período e houve inibição entre 90% e 100% das picadas, variando até os seis meses após colocação da coleira (DAVID et al., 2001). Assim, considerou-se um valor intermediário de 55% para a proporção de vetores que morrem após a picada em um animal com coleira e que a coleira reduz em 90% o número de picadas recebidas pelos cães encoleirados. Assim, $a_{cc}=0,1(a_c)$ e $k=0,55$.

Quadro 2 – Símbolos e significados biológicos dos parâmetros utilizados no modelo e seus respectivos valores e referências

(Continua)

SÍMBOLOS E SIGNIFICADOS BIOLÓGICOS	VALORES	REFERÊNCIAS
HUMANOS		
μ_h Taxa de mortalidade natural	$1,38 \times 10^{-2} \text{ano}^{-1}$	IBGE, 2013
α_h Letalidade da LV	$9,76 \times 10^{-2} \text{ano}^{-1}$	SÃO PAULO, 2013
a_h Média diária de picadas do vetor em humanos	$1,12 \times 10^{-1} \text{dia}^{-1}$	FORATTINI, 1974
m_h Densidade do vetor por humano	$1,0 \times 10^{-2}$	Assumido
β_h Período de latência ($L \rightarrow A$)	$5,0 \times 10^{-3} \text{dia}^{-1}$	COURTENAY et al., 2002
f_a Proporção de indivíduos que mantêm-se assintomáticos	$21,4 \times 10^{-2}$	BARBOSA et al., 2010
δ_h Taxa de recuperação de indivíduos assintomáticos ($A \rightarrow R$)	$1,5 \times 10^{-3} \text{dia}^{-1}$	BADARO et al., 1986a
f_m Proporção de indivíduos assintomáticos que se recuperam	$61,7 \times 10^{-2}$	BARBOSA et al., 2010
ϕ_h Taxa de aparecimento dos sintomas ($A \rightarrow D$)	$4,8 \times 10^{-3} \text{dia}^{-1}$	Estimado
fd Proporção de indivíduos que tornam-se sintomáticos	$14,2 \times 10^{-2}$	BARBOSA et al., 2010
tth Taxa de tratamento ($T \rightarrow R$)	$2,0 \times 10^{-2} \text{dia}^{-1}$	OLIVEIRA et al., 2010
σ_h Taxa de recuperação de indivíduos tratados ($D \rightarrow R$)	$1,37 \times 10^{-3} \text{dia}^{-1}$	Estimado
γ_h Perda de imunidade celular ($R \rightarrow S$)	$1,37 \times 10^{-4} \text{dia}^{-1}$	Estimado
Ω_h Natalidade ($\alpha_h + \mu_h$)		
CÃES		
μ_c Taxa de mortalidade natural	$33 \times 10^{-2} \text{ano}^{-1}$	BENTUBO et al., 2007
α_c Letalidade da LV	$2,12 \times 10^{-2} \text{ano}^{-1}$	POZIO et al., 1981
a_c Média diária de picadas do vetor em cães	$3,0 \times 10^{-1} \text{dia}^{-1}$	GALVIS, 2011
m_c Densidade do vetor por cão	$3,0 \times 10^{-1}$	GALVIS, 2013 (Informação verbal)
β_c Período de latência ($L \rightarrow A$)	$5,0 \times 10^{-3} \text{dia}^{-1}$	COURTENAY et al., 2002
f_L Proporção de indivíduos que mantêm-se assintomáticos	12×10^{-2}	MARZOCHI et al., 1985; POZIO et al., 1981
δ_c Taxa de recuperação de indivíduos assintomáticos ($A \rightarrow R$)	$3,3 \times 10^{-3} \text{dia}^{-1}$	Estimado
f_R Proporção de indivíduos assintomáticos que se recuperam	52×10^{-2}	MARZOCHI et al., 1985; POZIO et al., 1981
ϕ_c Taxa de aparecimento dos sintomas ($A \rightarrow D$)	$9,9 \times 10^{-3} \text{dia}^{-1}$	Estimado
f_e Proporção de indivíduos que tornam-se sintomáticos	36×10^{-2}	MARZOCHI et al., 1985; POZIO et al., 1981
σ_c Taxa de recuperação de indivíduos doentes ($D \rightarrow R$)	$2,7 \times 10^{-3} \text{dia}^{-1}$	Estimado
γ_c Perda de imunidade celular ($R \rightarrow S$)	$2,7 \times 10^{-3} \text{dia}^{-1}$	Assumido
Ω_c Natalidade ($\alpha_c + \mu_c$)		
VETORES		
μ_v Taxa de mortalidade natural	$9,1 \times 10^{-2} \text{dia}^{-1}$	ROGERS & BATES, 2007
μ_f Taxa de mortalidade do vetor infectado e não infectante	$1,67 \times 10^{-1} \text{dia}^{-1}$	ROGERS & BATES, 2007

(Conclusão)

μ_m	Taxa de mortalidade do vetor infectado e infectante	$2,5 \times 10^{-1} \text{ dia}^{-1}$	Estimado
$1/\tau$	Período de incubação extrínseca	$2,0 \times 10^{-1} \text{ dia}^{-1}$	KAMHAWI, 2006
b	Fração de picadas infectantes	1	Assumido
Chl	Proporção de insetos que adquirem a infecção após picarem um humano latente	Variável	
Che	Proporção de insetos que adquirem a infecção após picarem um humano doente	Variável	
Ccl	Proporção de insetos que adquirem a infecção após picarem um cão latente	$38,5 \times 10^{-2}$	LAURENTI et al., 2013
Cce	Proporção de insetos que adquirem a infecção após picarem um cão doente	$24,7 \times 10^{-2}$	LAURENTI et al., 2013
Ωf	Natalidade ($\mu_v + \mu_f + \mu_m + \mu_R$)		
SIMBOLOS REFERENTES À INTERVENÇÕES			
μ_e	Taxa de sacrifício de cães latentes X Sensibilidade do teste	Variável X Ss	GRIMALDI et al., 2012
μ_s	Taxa de sacrifício de cães doentes X Sensibilidade do teste	Variável X Sa	GRIMALDI et al., 2012
ρ	Taxa de cães protegidos pela vacina X Efetividade da vacina	Variável	
ϵ	Perda de imunidade gerada pela vacina	$2,7 \times 10^{-3} \text{ dia}^{-1}$	LUZ et al., 2013; HERMONT, 2008
ω	Taxa de colocação da coleira	Variável	
ψ	Perda do efeito da coleira	$2,8 \times 10^{-3} \text{ dia}^{-1}$	MSD, 2013
a_{cc}	Média diária de picadas do vetor em cão com coleira $a_c(1 - \text{efeito repelente da coleira})$	$a_c \times 10 \times 10^{-2}$	DAVID et al., 2001
EC	Efeito repelente da coleira	90×10^{-2}	DAVID et al., 2001
μ_R	Mortalidade gerada pela coleira dos mosquitos que picam cães encoleirados/total de hospedeiros picados ($\text{acc}(\text{Scc}+\text{Lcc}+\text{Acc1}+\text{Acc2}+\text{Acc3}+\text{Dcc}+\text{Rcc}/\text{Sc}+\text{Lc}+\text{Ac1}+\text{Ac2}+\text{Ac3}+\text{Dc}+\text{Rc}+\text{Scc}+\text{Lcc}+\text{Acc1}+\text{Acc2}+\text{Acc3}+\text{Dcc}+\text{Rcc})k$)	Variável	
k	Taxa de mortalidade do vetor provocada pela coleira	55×10^{-2}	DAVID et al., 2001
E	Especificidade do teste sorológico	96×10^{-2}	(GRIMALDI et al., 2012)
Sa	Sensibilidade do teste sorológico em cães assintomáticos	98×10^{-2}	(GRIMALDI et al., 2012)
Ss	Sensibilidade do teste sorológico em cães sintomáticos	47×10^{-2}	(GRIMALDI et al., 2012)

3.1.5 Proporções Das Populações

A condição inicial das populações procurou considerar as prevalências encontradas em cidades endêmicas brasileiras. O número de animais vacinados e encoleirados foi considerado zero no início das simulações.

3.1.5.1 Humanos

Entre maio de 2006 e setembro de 2008 no município de Cametá - PA foram observados 1099 humanos com idade de um a 89 anos. Destes 83% não apresentaram diagnóstico positivo para LV, 7,6% estavam assintomáticos (3,7% em estágio de infecção inicial indeterminada, capaz de recuperar ou adoecerem), 1,2% doentes e 8,2% recuperados (BARBOSA et al., 2010). Estes valores foram utilizados como condição inicial para as populações humanas.

3.1.6.2 Cães

No município de Panorama a prevalência sorológica canina varia entre 33% e 40%. Sendo assim, para este modelo, foram utilizadas proporções encontradas em um estudo de coorte, realizado na Amazônia brasileira com 320 cães, em que se obteve prevalência semelhante, de maneira que 57% dos cães apresentaram-se negativos para a LV, 33,4% estavam em estado assintomático (IFAT $\geq$ 1:80 e resposta imune celular positiva ou negativa), 4,0% em doente e 5,6% em recuperado (SILVEIRA et al., 2012).

3.1.6.3 Vetor

Oliveira et al. (2010) em um inquérito epidemiológico no Município de Três Lagoas - MS em que observaram que 1,18% dos vetores desta espécie estavam possivelmente infectados com *Leishmania* spp. Não foram encontrados estudos de observação natural com avaliação da proporção de flebótomos da espécie *Lutzomyia longipalpis* infectados com parasitas na forma infectante e não infectante. No estudo experimental de Galvis et al. (2011) foi encontrado que 100% dos vetores da *Lu. longipalpis* infectados estavam com parasitas na forma infectante, afirmando possível subestimação deste valor. Entretanto, no presente estudo

considerou-se as populações do vetor (V1, V2 e V3) como sendo 98,82%, zero e 1,18%, respectivamente.

3.2 CENÁRIOS DE INTERVENÇÃO

Foram simulados os seguintes cenários:

Coleira: Uso em 25%, 50% e 75% dos cães, e o efeito da coleira causando mortalidade em 0%, 55% e 99% dos vetores e com efeito repelente de 90% e 0%.

Vacina: Uso da vacina em 25%, 50% e 75% dos cães soronegativos e como se a eficácia vacinal fosse de 20%, 60% e 80%.

Sacrifício: Uso do sacrifício em 25%, 50%, 75% e 90% de cães soropositivos.

As simulações foram realizadas no programa Matlab versão 7.8.0.347 R2009a.

4 RESULTADOS

4.1 SIMULAÇÃO DOS MÉTODOS DE CONTROLE

A simulação da dinâmica da doença sem intervenções e do impacto do uso das três medidas de prevenção e controle, em diversas proporções, geraram gráficos de populações de cães com três curvas, uma para o estágio suscetível, outra para latentes e infectantes, outra para o recuperado e, quando houve vacina uma curva referente a população de vacinados.

Para a população de humanos há quatro curvas, sendo uma para o estágio suscetível, outra para o de latentes e infectantes, outra para o de doente e tratado e outra para o de recuperado.

As populações de vetores são representadas em três curvas, sendo uma para cada compartimento (Apêndice A, Figuras 11 a 27).

Os melhores cenários gerados são aqueles que apresentaram menor proporção de humanos e cães, nos estágios infectantes (soropositivos) e vetores infectados, pois indica que a LV está menos presente.

Variações de proporções de animais vacinados e eficácia vacinal geraram as mesmas proporções de populações de humanos e cães nos estágios infectantes e vetores infectados. Como por exemplo vacinar 25% dos cães com 60% de eficácia (Figura 19) e 75% dos cães com 20% de eficácia (Figura 12), de maneira que vacinar três vezes o número de animais com uma vacina de eficácia três vezes menor resulta no mesmo cenário.

As análises dos impactos dos usos dos métodos de controle e prevenção foram realizadas aos 20 anos, tempo necessário para se atingir o equilíbrio em alguns cenários. Entretanto, para grande parte dos cenários gerados, esse equilíbrio se inicia por volta dos dez anos (Apêndice A, Figuras 11 a 19).

Na tabela 1 é possível observar as proporções de cães e humanos soropositivos e vetores infectados no 20º ano após o início das intervenções e as medidas encontram-se em ordem de melhor eficácia para essas populações. Foi observado que a ordem de eficácia dos cenários é a mesma para as populações de cães, humanos e vetores. A utilização de coleira em 75% dos cães e sacrifício em 90% dos cães soropositivos se destacam por serem as melhores medidas, reduzindo de modo equivalente a prevalência da infecção em cães, humanos e vetores. O terceiro melhor método foi o sacrifício de 75% dos cães soropositivos, seguido

pela utilização de coleira em 50% dos animais e pela vacinação (com eficácia de 80%) em 75% dos animais soronegativos. Vacinar 25% dos animais com vacina de 20% de eficácia não apresenta impacto relevante em humanos e vetores e apresenta discreto impacto em cães. Vacinar 50% dos cães com vacina de eficácia 60% teve resultado semelhante, para humanos e vetores, e parecidos para cães, ao de sacrificar 25% dos cães soropositivos.

Tabela 1- Proporção de cães e humanos soropositivos e vetores infectados no 20º ano após o início das intervenções: uso de coleira (COLE), vacina (VAC) e sacrifício (SAC), segundo a cobertura na população canina. Os impactos nas respectivas populações estão apresentados em ordem de eficácia

Intervenções	CÃES (soropositivos)	HUMANOS (soropositivos)	VETORES (infectados)
COLE 75%	0.7%	2.4%	0.1%
SAC 90%	0.7%	2.4%	0.1%
SAC 75%	1.8%	2.7%	0.2%
COLE 50%	4.1%	3.0%	0.5%
VAC 75% (80%*)	4.7%	3.3%	0.8%
SAC 50%	7.4%	3.4%	1.1%
VAC 75% (60%*)	9.3%	3.8%	1.5%
VAC 50% (80%*)	11.2%	4.0%	1.8%
COLE 25%	14.7%	4.1%	2.1%
VAC 50% (60%*)	15.4%	4.4%	2.5%
SAC 25%	16.8%	4.4%	2.5%
VAC 25% (80%*)	19.7%	4.9%	3.2%
VAC 75% (20%*)	21.9%	5.1%	3.5%
VAC 25% (60%*)	21.9%	5.1%	3.5%
VAC 50% (20%*)	24.0%	5.3%	3.8%
VAC 25% (20%*)	26.1%	5.6%	4.1%
sem intervenção	28.1%	5.8%	4.4%

Legenda: *Eficácia vacinal

Nenhum dos cenários simulados é capaz de eliminar a doença, embora reduzam consideravelmente as prevalências da infecção nas três populações. Deve-se destacar que os humanos soropositivos após 20 anos de uso das duas melhores medidas simulados corresponderam exclusivamente aos infectados e assintomáticos permanentes (L_2).

O uso da coleira apresentou melhor efeito na diminuição das populações de cães e humanos soropositivos do que os usos de sacrifício e vacina, mesmo sendo esta em seu melhor esforço (80% de eficácia e em 75% dos cães soropositivos) (Figuras 4 e 5).

O uso da vacina (80% de eficácia) em 75% dos cães soronegativos mostrou-se melhor para a diminuição da soroprevalência de cães do que o do sacrifício 50% de cães

soropositivos e parecido ao de coleira em 50% dos cães. O uso da coleira em 25% dos cães resulta em um cenário parecido com o uso da vacina (60% de eficácia) em 50% dos cães soronegativos (Figura 4). O uso da vacina de 20% de eficácia diminui de forma discreta a população de cães e humanos soroprevalentes (de 2% a 6% e de 0,2% a 0,7%, respectivamente) (Figuras 4 e 5).

Figura 4 - Proporções de cães soropositivos, após 20 anos, sem uso de medidas de controle (SI) e após o uso continuado de sacrifício (SAC) dos cães soropositivos, coleira (COLE) impregnada com deltametrina e da vacina (VAC) em cães soronegativos, segundo a cobertura da população coberta pelas medidas

Legenda: *Eficácia vacinal

Para a soroprevalência humana a vacina de eficácia 80% aplicada em 75% dos cães soronegativos resulta em um cenário muito parecido com o uso do sacrifício em 50% dos cães e o uso da coleira em 50% dos cães gera resultados discretamente melhores do que o da vacina de 80% de eficácia, assim como no caso das proporções de cães, mas mostra-se melhor do que o uso do sacrifício em 50% dos cães soropositivos (Figura 5).

Figura 5 - Proporções de humanos soropositivos, após 20 anos, sem uso de medidas de controle (SI) e após o uso continuado de sacrifício (SAC) dos cães soropositivos, coleira (COLE) impregnada com deltametrina e da vacina (VAC) em cães soronegativos, segundo a cobertura da população coberta pelas medidas

Legenda: *Eficácia vacinal

4.1.1 Eficácia vacinal

Quando se vacina 75% dos animais a variação da eficácia de 20% para 80% diminui a soroprevalência em cães de 21,9% para 4,7% (4,6 vezes), já quando se vacina 25% dos animais a variação da eficácia vacinal de 20% para 80% gera diminuição da soroprevalência em cães de 26,1% para 19,7% (redução de 32%) (Figura 6). Quando se vacina 75% dos animais e varia-se a eficácia vacinal de 20% para 80% a soroprevalência em humanos de 5,1% para 3,3% (redução de 54%), e quando se vacina 25% dos animais e varia-se a eficácia vacinal de 20% para 80% ocorre discreta diminuição da soroprevalência em humanos, equivalendo-se de 5,6% para 4,9% (redução de 14%) (Figura 7).

Figura 6 - Proporção de cães soropositivos, após 20 anos sem uso de métodos de controle (SI) e com o uso continuado da vacina (VAC) em cães soronegativos nas diversas eficácias vacinais e cobertura da medida

Legenda: *Eficácia vacinal

Figura 7 - Proporção de humanos soropositivos, após 20 anos sem uso de métodos de controle (SI) e com o uso continuado da vacina (VAC) em cães soronegativos nas diversas eficácias vacinais e cobertura da medida

Legenda: *Eficácia vacinal

4.1.2 Efeitos Da Coleira

Com relação à coleira impregnada com deltametrina, fixando-se o efeito de mortalidade do vetor e aumentando-se o de repelente, o cenário gerado apresenta aumento das soroprevalências em cães e humanos (Figura 8). Ou seja, quando se encoleira 50% dos cães com efeito de mortalidade fixo, em 55% ou 99%, e o efeito repelente aumenta de 0% para

90% a soroprevalência de cães aumenta de 1,3% para 4,1% e de 0,1% para 1,8%, respectivamente, e de humanos varia de 2,8% para 3,0%, respectivamente, e 2,3% para 2,5%, respectivamente. Quando há mais cães protegidos pela coleira (75%), o efeito repelente aumenta (0% para 90%) e o efeito de mortalidade é fixa, de 55% e 99%, também gera aumento mais brando de cães soropositivos de 0,4% para 0,7% e de 0,1 para 0,2%, respectivamente, e os humanos soropositivos alteram discretamente.

Quando se encoleira 50% dos cães com efeito do repelente fixo (90%) e mortalidade aumentando de 0% para 55% e 0% para 99% a população de cães soropositivos diminuem de 7,4% para 4,1% e para 0,8%, respectivamente, e de humanos soropositivos de 3,3% para 2,9% e para 2,5%, respectivamente. Quando se encoleira 75% dos cães, o efeito repelente é fixo (90%) e o efeito de mortalidade aumenta de 0% para 55% e 0% para 99% as populações de cães soropositivos diminuem de 1,4% para 0,7% e para 0,2%, respectivamente, e de humanos soropositivos de 2,6% para 2,4% e para 2,3%, respectivamente.

Figura 8 - Proporções das populações caninas e humanas soropositivas, conforme diferentes efeitos de mortalidade do vetor e repelente provocada pela coleira nas coberturas de 50% e 75% em cães

Legenda: rp: Efeito repelente; mt: Efeito de mortalidade

4.2 INFECTIVIDADE DO HUMANO

Sem o uso dos métodos de prevenção e controle, quando humanos assintomáticos e infectantes passam a infectar de 0% para 1,2% e doentes permanecem infectando 1,2% dos

flebótomos ocorre discreto aumento nas populações de cães soroprevalentes e vetores infectados (1,01 vezes) e as de humanos soroprevalentes permanecem iguais. Aumentando-se a infectividade das duas populações de humanos para 5% as populações infectadas aumentam discretamente, correspondendo à 1,04 vezes as de cães e humanos, e 1,07 vezes as de vetores. Quando a infectividade de humanos doentes aumenta para 15% e a de assintomáticos e infectantes se mantém em 0% as soroprevalências de cães e humanos e os vetores infectados não se alteram (Figura 9).

Figura 9 - Proporções das populações de humanos e cães soropositivos e vetores infectados conforme a variação da infectividade das populações de humanos nos estágios latente e assintomático (H_L) e doente (H_d)

4.3 DENSIDADE DO VETOR

Ao aumentar a densidade do vetor, tanto por hospedeiro canino quanto humano, em duas vezes as populações caninas e humanas soropositivas aumentam 1,9 e 1,6 vezes, respectivamente (Figura 10).

Figura 10 - Proporções das populações de humanos e cães com LV latentes e doentes com variação na densidade do vetor

Legenda: Densidade assumida corresponde aos valores utilizados no presente estudo para realização das simulações.

5 DISCUSSÃO

5.1 MÉTODOS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

Todos os métodos de controle aplicados em cães geraram impacto positivo inclusive nas populações humanas, demonstrando que a população canina infectada tem forte relação com a doença em humanos. Burattini et al. (1998) e Nunes et al. (2008) também observaram que o estabelecimento do nível endêmico da doença em humanos é altamente dependente da prevalência da doença na população canina.

Com as cinco melhores medidas de intervenção simulados a soroprevalência humana diminui consideravelmente e se caracteriza-se principalmente por latentes permanentes (L_2). O que era esperado, uma vez que o período avaliado foi de apenas 20 anos e a expectativa de vida do humano é de 72 anos. Este fato não determina a ineficiência ou desvantagem para as populações humanas como um todo, mesmo porque L_2 não desenvolve sintomas e não infecta o vetor, ou se infecta interfere discretamente na dinâmica das populações humanas e caninas, como será discutido abaixo.

É possível observar que alguns cenários gerados pelo uso de vacina são parecidos ou semelhantes a outros cenários gerados pelo uso de coleira e sacrifício. Sendo assim, a escolha entre estas medidas deve ser baseada em custo-benefício e facilidade de aplicação.

5.1.1 Coleira

Das medidas de controle simuladas no presente estudo a coleira impregnada com deltametrina foi a que gerou diminuição das soroprevalências humana e canina com maior intensidade, e apresentou-se como a melhor opção quando utilizada em grande quantidade de animais (75%). Utilizando a coleira em 75% e 50% dos cães as populações humanas soroprevalentes diminuíram para 2,4% e 3,0%, o que equivale a uma redução de 41,4% e 51,7%, respectivamente da proporção sem intervenção. O presente estudo corrobora com Reithinger et al. (2004), que com uso de modelo e estudos práticos, afirmaram que o uso da

coleira em cães apresentou-se melhor do que o sacrifício em grande quantidade desses hospedeiros soropositivos, em locais onde as taxas de transmissão são altas. Além disso, também afirmaram que a proporção de cães a utilizarem coleira deve ser alta para se obter um impacto epidemiológico significativo na redução da prevalência da LV, sendo fundamental a substituição rápida de colares perdidos e encoleiramento de cães repostos na população, pois a taxa de perda é comum, podendo chegar a 0.006 por dia (REITHINGER et al., 2004) ou 4,9%, (1.796/36.638) (CAMARGO-NEVES et al., 2004). No presente estudo se considerou substituição imediata das coleiras perdidas, o que pode ter colaborado com o sucesso do método, assim como sugere REITHINGER et al. (2004).

O uso do colar impregnado com deltametrina em larga escala na Itália, durante dois anos consecutivos, promoveu diminuição na incidência de LV canina, correspondendo a 50% de proteção no primeiro ano após o uso e 98% no segundo ano (MAROLI et al., 2001) ou a 83% em um ano (FERROGLIO; POGGI; TRISCIUOGGIO, 2008). No Irã, foi verificado que cães com coleiras impregnadas estiveram sob menor risco de soroconversão para infecção por *Leishmania* spp., e que a soroprevalência da doença diminuiu em crianças na região (GAVGANI et al., 2002). No município de Andradina-SP, o uso de coleiras em 88% dos cães por um período de dois anos resultou em diminuição da soroprevalência da doença em cães de 10,8% para 4,8% (redução para 56%), e diminuiu a incidência em humanos também (CAMARGO-NEVES et al., 2004). No presente estudo a simulação do uso de coleira em 75% de cães gerou a diminuição de 28,1% cães soroprevalentes (proporção sem intervenção) para 0,7% em 20 anos. A diminuição da soroprevalência canina no presente estudo foi mais intensa do que no estudo de Camargo-Neves et al. (2004), mas também avaliada por tempo mais prolongado, sugerindo a concordância com os dados empíricos.

Uma vez que a coleira impregnada com deltametrina apresenta efeitos repelente e de mortalidade do vetor (KILLICK-KENDRICK et al., 1997), os mesmos foram analisados de maneira isolada no presente estudo. Foi observado que o aumento do efeito repelente da coleira pode não ser tão benéfico pois, dependendo do número de animais encoleirados, é capaz de ampliar a população de cães e humanos infectados. Este fato pode ser explicado pois o vetor deixa de picar cães protegidos pela coleira para picar hospedeiros que não estão protegidos, como segunda alternativa. Quando se protege mais cães (75%) com coleira e mantém-se o efeito de mortalidade e aumentando o repelente as populações hospedeiras também aumentam, porém em menor quantidade, pois há menor número de hospedeiros sem coleira para serem picados.

Por outro lado, quando o efeito repelente é fixo e o de mortalidade aumenta, as soroprevalências de cães e humanos diminuem, e diminuem ainda mais quando a população de cães encoleirados aumenta. Este fato pode evidenciar que o efeito de mortalidade é mais eficaz do que o do repelente. Todavia, os resultados observados no presente estudo discordam parcialmente da afirmação de que a redução da doença na população canina ocorreu não somente devido a diminuição do repasto de insetos, em decorrência do poder repelente da coleira, como também ao aumento da mortalidade dos vetores em consequência da mesma (GAVGANI et al., 2002). O aumento da mortalidade do vetor influenciando de maneira direta e evidente na diminuição das populações hospedeiras, principalmente canina, é mais uma demonstração de que a persistência da doença no ambiente é dependente dos parâmetros relacionados ao vetor. A taxa de mortalidade do vetor tem influencia pronunciada na transmissão da doença (LUZ et al., 2003).

O elevado potencial da coleira, como mecanismo de controle da LV, devido ao efeito da mortalidade do vetor, também foi demonstrado por outros autores de maneira indireta, por ser baseado no uso de inseticida. Burattini et al. (1998), com uso de modelagem matemática, observaram que o controle do vetor apresenta efeito substancial na diminuição da prevalência humana da doença. Dobrando-se a taxa de mortalidade do flebótomo a prevalência em humanos pode alcançar a zero, não pelo fato de reduzir a população de insetos, mas porque o parasita não atinge seu ciclo completo, gerando menor número de insetos infectantes (BURATTINI et al., 1998). Também por meio de modelagem foi concluído que o uso de inseticida é a opção de controle mais efetiva, pois, com o moderado impacto no nível de sobrevivência do vetor, é capaz de reduzir a incidência em humanos e cães, e consequentemente, a transmissão da doença de cães-vetor-homem (DYE, 1996). Stauch et al. (2011) avaliaram tratamento humano e controle de vetor, utilizando um modelo matemático baseado na doença em seu caráter antroponótico, e concluíram que o controle da doença deve apoiar-se em intervenções relacionadas ao vetor.

Embora o uso da coleira em pequena quantidade (25%) de cães não tenha se apresentado como um dos melhores métodos simulados, para o controle da LV em humanos, cães e vetores, apresentou-se como melhor do que vacina (em todas as taxas de eficácia) em 25% dos animais, no 20º ano de uso.

A coleira pode ser capaz de promover dermatite alérgica nos cães. Em caso de programas de controle de LV, realizado em grande quantidade de animais, a proporção de animais que desenvolvem alergia foi de 2,3% (832/36.638) (CAMARGO-NEVES et al.,

2004), mostrando relativa desvantagem do método. Nestes casos é comum o proprietário retirar a coleira e não comunicar aos agentes que realizam o programa, por isso é importante que haja monitoramento frequentemente dos cães, para reposição das mesmas. A dermatite em alguns casos pode exigir uso de medicamentos para o tratamento e determinados proprietários não possuem condições financeiras e instruções para tal, sendo importante, não somente o monitoramento, mas também os cuidados veterinários com os cães. Outra desvantagem é seu alto custo, ainda mais considerando que deve ser reposta semestralmente.

Do ponto de vista operacional a utilização da coleira é mais simples, uma vez que não requer pré-teste dos animais e nem profissionais capacitados.

É possível observar que o uso da coleira em grande quantidade de animais requer alto investimento, monitoramento e participação da população, com estímulos à compreensão da doença e, consequente conscientização para manutenção da mesma no animal. Além disso, é necessário que seja realizado por tempo prolongado e que o programa não seja interrompido. Atualmente, o maior problema que se apresenta nas áreas endêmicas é a descontinuidade das ações (CAMARGO NEVES et al., 2004). Quando se trata de municípios pequenos pode ser viável a aplicação em alta proporção de animais, resultando em melhor eficácia. Entretanto quando os municípios são grandes a complexidade da aplicação é maior, requerendo muito mais esforço e planejamento.

5.1.2 Vacinação

A incidência *per capita* de uma doença na população recebe o nome de força de infecção (YANG, 2001). O efeito da vacinação em uma comunidade é justamente a diminuição na força de infecção, pela passagem de indivíduos do estado suscetível para o imune sem passar pelo infeccioso, induzindo, eventualmente, à eliminação, por diminuir o número de casos secundários (YANG, 2001). Este efeito também depende da eficácia vacinal.

Simular o efeito da vacina com diversas eficácias aplicadas em diversas proporções de cães soronegativos mostrou que quanto maior a eficácia vacinal maior a diferença entre o número de cães a serem vacinados para se obter melhor cenário para as populações de cães, humanos e vetores. O discreto aumento no número de cães vacinados com vacinas de alta eficácia gera considerável diferença na quantidade de hospedeiros infectados. Se a vacina

apresenta baixa eficácia, não quer dizer que não gera bom resultado, mas significa que mais cães precisam ser vacinados. Quando se vacina pequeno número de animais a variação da eficácia resulta diferença discreta nas soroprevalências de cães e humanos.

A utilização da vacinação mostra-se como um dos cinco melhores cenários de prevenção e controle da LV, quando sua eficácia é alta (80%) e realizada em taxas elevadas, apresentando-se mais eficaz do que sacrifício ou encoleiramento de cães em cenários específicos muito embora a comparação entre os cenários sem uma análise de custo-benefício seja difícil. Dye (1996) afirma que a vacinação com 100% de eficácia mostra-se melhor do que o sacrifício, porém não está claro em seu estudo a proporção de animais que sofreram intervenção. O autor ressalta ainda que não existem vacinas comercializadas com 100% de eficácia. A vacinação em cães, simulada no modelo de Dye, também diminui a proporção de humanos infectados, assim como no presente estudo. O mesmo autor simulou a vacinação em humanos, embora ainda não exista vacina para esta espécie, entretanto, não observou repercussão na dinâmica populacional canina (DYE, 1996). Palatnik-de-Sousa et al. (2009), avaliando estudos de vacinação em cães no Brasil observaram que a diminuição das prevalências canina e humana está diretamente relacionada com o aumento do número de cães vacinados.

O fato de a vacina com 20% de eficácia, como simulado no presente estudo, apresentar-se como um método que provoca baixa ou quase nula diminuição das populações humana e canina soropositivas, demonstra que pode não valer a pena gastar esforços com a mesma, independente no número de animais vacinados.

A utilização de vacinas em cães pode, em determinados cenários, produzir redução significativa da soroprevalência nos mesmos, desde que seja realizada em taxas elevadas e a vacina apresente alta eficácia. Entretanto, esta estratégia é extremamente mais complexa e de alto custo, em virtude da necessidade em realizar pré-testes e protocolos vacinais com pessoal treinado e capacitado para sua execução.

5.1.3 Sacrifício

Este método se mostrou muito eficiente no presente estudo, no entanto é bastante questionado por diversos proprietários de cães, devido à questões éticas associadas ao

sacrifício de cães clinicamente saudáveis. A mesma tem sido questionada por muitos pesquisadores, justificando que o método vem sendo realizado há diversos anos e, mesmo assim, o número de casos no país aumentou nitidamente, principalmente em áreas urbanas (COSTA et al., 2001). Este aparente paradoxo pode ser explicado considerando que as ações de sacrifício tenham sido eventualmente realizadas de maneiras não continuadas e em taxas insuficientes.

Estudos realizados no Brasil também mostraram resultados semelhantes aos obtidos no presente estudo. Em Jacobina-BA, Ashford e colaboradores observaram que o sacrifício de cães soropositivos provocou diminuição na soroprevalência de cães e de casos humanos. Após quatro anos de aplicação do método foi observado, na área de intervenção, que a soroprevalência canina reduziu de 36% para 6% e incidência humana de doença de dez para dois casos infantis anuais, enquanto que, na área controle, a soroprevalência canina oscilou de 24% para 28% (ASHFORD et al., 1998).

Em Araçatuba-SP, houve correlação negativa entre o sacrifício dos cães soropositivos e a prevalência da doença em humanos, e a doença retornou no local, um tempo após a parada da intervenção (NUNES et al., 2010). Em quatro estados do Nordeste, onde há alta incidência da doença no Brasil, foi relatado evidente aumento dos casos humanos, iniciando quando pararam de remover cães por sacrifício, demonstrando a relevância do controle canino na epidemiologia da LV humana (PALATNIK-DE-SOUSA et al., 2001).

Para Courtenay e colaboradores o sacrifício provoca significativa redução na proporção de cães infectantes, para valores próximo a zero, contanto que seja empregado um teste diagnóstico com alta sensibilidade concomitante a eliminação imediata dos cães, (COURTENAY et al., 2002). Igualmente, foi concluído que a baixa sensibilidade dos testes sorológicos mantém os reservatórios ativos em áreas endêmicas, não permitindo redução dos níveis de infecção em humanos (BRAGA et al., 1998). No presente estudo a sensibilidade do teste diagnóstico para animais no estado latente é menor que 50%, todavia, ainda assim houve diminuição significativa na proporção de cães infectantes após o sacrifício.

Com o uso de um modelo matemático proposto por Costa e colaboradores foi observado que o sucesso do programa de controle em áreas de baixa transmissão (soroprevalência canina de 3%) ocorreu com o sacrifício de cães sintomáticos, e em áreas de alta transmissão (prevalência canina de 12%) ocorreu com o sacrifício de ambos, sintomáticos e assintomáticos, justificando que a população assintomática é grande o suficiente para manter a transmissão (COSTA et al., 2013b). Estes autores consideraram a infectividade dos cães

assintomáticos e sintomáticos como de 21% e 62%, respectivamente. No presente estudo o sacrifício de ambos os cães também resultou em sucesso, em área de alta transmissão e com infectividades altas dos cães.

No estudo de Moreira et al. (2004), a realização do sacrifício de cães soropositivos não interferiu na prevalência da leishmaniose visceral canina, de maneira que a incidência da doença em cães se manteve estável, por um período de dois anos. O sacrifício foi realizado em até 14 dias após o sorodiagnóstico, em um local onde a prevalência canina era de 31% (Jequié - BA).

Por outro lado, alguns autores afirmam que o controle da população canina não foi capaz de diminuir o número de casos humanos em muitas áreas do Brasil (BURATTINI et al., 1998; PARANHOS-SILVA et al., 1998). Dye, com o uso de modelagem matemática observou que a pior opção de controle é o sacrifício dos cães, e que provocou diminuição mínima na prevalência em humanos (DYE, 1992), o presente estudo não corrobora com este resultado, pois, a população de humanos soropositivos diminuiu significativamente com o sacrifício de 25%, 50% e 75% de cães soropositivos.

Moreno e Alvar (2002) afirmam que a incompleta cobertura de cães eutanasiados ressalta o insucesso desta técnica, porém no presente estudo foi observado que sacrificando 90% e, até mesmo, 75% de cães soropositivos por ano, em um período de 20 anos, constituiria uns dos métodos simulados com maior eficiência no controle da LV, diminuindo consideravelmente as soroprevalências de humanos e cães e de vetores infectados.

Alguns estudos mostraram que a diminuição significativa na taxa de prevalência de casos caninos pode não ocorrer devido ao alto percentual de cães que migram para as áreas de estudo após o sacrifício dos mesmos (CAMARGO-NEVES; RODAS; PAULIQUEVIS JUNIOR, 2004). A reposição desses cães geralmente é de indivíduos no estágio suscetível (BURATTINI et al., 1998). Em cidades onde a eutanásia de cães soropositivos para LV é adotada como medida de controle, a população de cães tende a ser mais jovem e então mais suscetível a doenças (NUNES et al., 2008), podendo se infectar com o parasita rapidamente (DYE, 1996). Em Araçatuba dentre os anos de 2002 e 2004 houve reposição de cães em 38,8% (202/521) das casas, com idade média de 7 meses (NUNES et al., 2008), e em outro estudo a reposição foi de 44,5% dos cães sacrificados no ano de 2004 (ANDRADE et al., 2007). Em Panorama - SP 41,5% (496/1194) da população canina tinham até dois anos de idade, podendo estar associado à alta taxa de reposição devido à eutanásia compulsória (BORTOLETTO, 2011). No mesmo município, dentre o período de agosto de 2012 a janeiro

de 2013, foram avaliados 1077 cães, 25% eram jovens (menos de um ano de idade), 71% adultos e 4% idosos. Dentre os jovens e adultos a soropositividade foi de 29,9% e 32,3% respectivamente, não havendo diferença significativa ($p < 0.01$) entre eles. Dentre os idosos 11,8% eram positivos, havendo diferença significativa ($p < 0.01$) entre a prevalência em jovens e adultos². É possível observar que além da população de jovens ter sido alta, significando grande taxa de reposição, a prevalência dos mesmos também foi alta, assim como a de adultos, mostrando que os cães repostos são altamente suscetíveis à infecção. No presente modelo, os animais que morrem por sacrifício, LV ou por outro motivo, nascem como suscetíveis, pois se trata de uma população constante, e mesmo assim nas simulações de sacrifício a prevalência da doença diminui.

No modelo do presente estudo os cães sacrificados, permaneceram infectantes no ambiente por curto período de tempo, sendo o mais prolongado de 4,9 meses, o que pode demonstrar o impacto positivo produzido pelo método de controle. Alguns autores (BRAGA et al., 1998; COURTENAY et al., 2002; QUINNELL; COURTENAY, 2009) afirmam que longos atrasos entre amostragem e sacrifício dos cães colaboram com o insucesso do método.

Outros fatores podem explicar a ineficiência do método em questão, dentre eles: 1) Presença de outros reservatórios (COSTA; VIEIRA, 2001); 2) Potencial coexistência de diferentes tipos de agentes etiológicos de LV em humanos (PALATNIK-DE-SOUSA et al., 2001) e 3) Não eliminação de soronegativos infectados (DYE, 1996; SOLANO-GALLEGO et al., 2001; COURTENAY et al., 2002).

Na China, nos anos de 1951 à 1953, foi realizado controle da leishmaniose por eliminação do vetor com o uso de inseticidas (de ação residual prolongada), tratamento em massa de humanos e eliminação de cães em grande quantidade (no mínimo $\frac{3}{4}$ da população), de maneira aleatória (soropositivos ou não), e resultou diminuição significativa de casos humanos, à medida que em alguns lugares chegou à quase eliminação da transmissão. Alguns autores atribuem o efeito deste controle ao uso do inseticida, porém outros atribuem ao sacrifício dos cães, pelo fato de ter sido feito em grande quantidade e indiscriminadamente, (LENG, 1982; COSTA, 2011).

O sacrifício é um dos métodos mais polêmicos para o controle da LV. A diminuição do vetor por meio de medidas de saneamento também pode ser bastante eficaz no controle da

² Projeto de doutorado sendo desenvolvido por Lopes, E. G., em que os participantes do presente estudo também colaboram.

doença. Os microclimas ideais para os flebótomos são casas de madeira, material orgânico em decomposição e proximidade de reservatórios (ALVAR et al., 2001). Sendo assim, a população deve ser educada para entender a doença e instruída para evitar essas situações ideais.

Contudo, embora existam todos estes entraves demonstrados para a eficiência do sacrifício é importante observar que, no presente estudo, o não sacrifício de cães soronegativos infectados, a ausência de outros reservatórios como fontes de infecção e o tempo prolongado do animal no ambiente (desde o diagnóstico sorológico até o sacrifício) foram considerados, e ainda assim o sacrifício mostrou-se como eficiente. Está claro também que, para haver bom resultado, alta taxa de cães devem ser sacrificados (75% e 90% de soropositivos), fato este que, em municípios com pequena quantidade de animais, pode ser viável, porém, nos que os tem em grande quantidade, depende de muito esforço e disponibilidade de recursos financeiros.

No custo deste método deve-se considerar gastos com o sorodiagnóstico prévio, incineração dos cães e educação sobre a enfermidade. Sendo assim, deve se avaliar previamente, com cuidado, custo e viabilidade do procedimento e aceitação da população antes que o mesmo seja implementado, uma vez que, segundo Braga et al. (1998), determinadas proporção e frequência de retiradas de cães soropositivos podem ser impraticáveis.

5.2 CARACTERÍSTICAS DO MODELO

Alguns estudos já foram realizados para avaliar a fração de insetos que adquirem a infecção após a picada em humanos assintomáticos e soropositivos e em sintomáticos, e foi observada variação de resultados. Costa et al. (2000) citam que o humano assintomático não é capaz de infectar o vetor, Burattini et al. (1998) consideraram que humanos assintomáticos e sintomáticos infectam 5% dos vetores e Costa et al. (2013a) afirmaram que infectam 1,2% e 0%, respectivamente. Dye (1996) cita que os humanos não infectam o vetor, seja qual for o estágio em que se encontra, e Sherlock estudou seis humanos sintomáticos na Bahia e concluíram que são capazes de infectar 15% dos insetos, e também citam o estudo de Deane (1956) em que os resultados são parecidos (SHERLOCK, 1996). Sendo assim, no presente

estudo, as simulações com variações de infecção de humanos latentes e doentes foi realizada, para avaliar se este parâmetro poderia influenciar na dinâmica das populações hospedeiras. Mesmo este parâmetro sendo de 5% para os sintomáticos e assintomáticos ou 15% para os sintomáticos, foi possível observar que o aumento das soroprevalências de cães e humanos e de vetores infectados é mínimo ou inexistente, permitindo reconhecer impactos sem diferenças significativas na dinâmica da LV. O aumento da infectividade de humanos doentes não alterou a dinâmica das populações uma vez que a população de humanos doentes é mínima, com relação à de latentes, mesmo em áreas endêmicas.

A co-infecção com doenças que causam queda de imunidade, como HIV em humanos, agrava o quadro da LV (ALVAR et al., 2008). A taxa de mosquitos que se infectam ao picar humanos com HIV e assintomáticos é de 1,2% e de enfermos é de 42,9% (COSTA et al., 2013a). Ou seja, a infectividade de humanos doentes é alta e de assintomáticos é baixa e, como já discutido, este cenário interfere de maneira discreta na dinâmica da população humana e canina, mostrando que a ausência de simulação desse tipo de enfermidade no presente estudo interfere minimamente nos resultados.

Considerou-se que o indivíduo não é coinfetado com outras espécies de *Leishmania* pois no Brasil considera-se somente *L. (L.) infantum* como agente causador da LV.

É sabido que a LV acomete principalmente indivíduos jovens (BADARÓ et al., 1986b), com média de 10 anos (CRESCENTE et al., 2009). Estudos em área endêmica mostram que a proporção de indivíduos assintomáticos aumenta com a idade refletindo efeito cumulativo de transmissão em vários anos (GRÉGORY et al., 2011). O modelo presente não considera as diferenças na infecção com relação à idade, entretanto os parâmetros referentes à dinâmica da doença nos hospedeiros foram obtidos com relação à uma média de estudos realizados com indivíduos de diversas idades.

Todos os cães e humanos são expostos ao vetor de maneira diferente. O contato com o mesmo varia conforme o ambiente, incluindo presença ou não de outros animais e substrato orgânico na habitação, e características que influenciam em sua atratividade, como coloração o comprimento de pelagem (quando curta há o acesso mais fácil do vetor), para o caso de cães (MOREIRA et al., 2003). O modelo assume esta exposição de maneira semelhante para todos os hospedeiros, porém considerando a média destes valores uma vez que os mesmos são difíceis de serem calculados e devido às diversas variáveis.

É sabido que existem outras espécies de hospedeiros para *L. (L.) infantum chagasi* (DESJEUX, 2004; COSTA, 2005; READY, 2010). Costa (2005) enfatiza o conceito de

dependência de um ciclo de transmissão urbana com relação ao ciclo selvagem, sugerindo que a infecção seja mantida por um ciclo dependente de raposas, que transmite a infecção estendendo para cães e humanos. Não está sendo considerada esta possibilidade no presente modelo pelo fato que a história natural da LV em outros hospedeiros não ser bem conhecida até o presente momento, assim como prevalências, período de incubação, infectividade, entre outros. Costa et al. (2013b) afirmam que o impacto no controle da doença pode ser baixo se outros hospedeiros estiverem presentes.

Há controvérsias no que diz respeito à infectividade dos cães assintomáticos e sintomáticos. Foi encontrado que cães assintomáticos são capazes de infectar mais vetores do que os sintomáticos (38,5% e 24,7% de mosquitos infectados, respectivamente) (LAURENTI et al., 2013), porém também foi observado o inverso (5,4% e 28,4% de mosquitos infectados, respectivamente) (MICHALSKY et al., 2007), embora utilizando um número menor de vetores e de cães do que no primeiro estudo. Soares et al. (2011) também afirmam que cães assintomáticos são capazes de infectar menos do que os sintomáticos e utilizou este dado para aplicar em seu modelo matemático. Uma das explicações para que os cães sintomáticos sejam menos capazes de infectar vetores é que lesões secundárias na pele podem interferir na alimentação do vetor (DEANE; DEANE, 1962), entretanto a carga parasitária de cães na pele de sintomáticos é maior do que de assintomáticos (QUEIROZ et al., 2011; LAURENTI et al., 2013). Este parâmetro influencia consideravelmente na dinâmica da doença, principalmente a capacidade de infecção de cães assintomáticos (por ser em maior proporção do que a de sintomáticos). Deste modo, no presente estudo foram utilizados os dados de Laurenti et al. (2013), por apresentar amostras maiores de vetor e de cão.

Têm sido descritos outros mecanismos de transmissão como transfusão de sangue em cães (OWENS et al., 2001) e humanos (OTERO et al., 2000) e uso de seringas contaminadas por usuários de drogas intravenosas (ALVAR et al., 1997; CRUZ et al., 2002). Entretanto não constam no presente modelo por serem mecanismos de pouca relevância, quando comparados com a transmissão pelo flebotomíneo. Embora não haja prova de que *Ripicephallus sanguineus* transmita *Leishmania (L.) infantum*, os dados disponíveis sugerem que essa teoria deve ser mais estudada (DANTAS-TORRES, 2011).

5.3 CARACTERÍSTICAS DO VETOR

A variação na densidade do vetor influenciou de maneira evidente nas proporções de populações hospedeiras infectadas por *Leishmania*, demonstrando que a dinâmica da LV é dependente das características do vetor, bem como do ambiente.

A força de infecção da LV tem relação direta com a taxa de mosquitos infectados e infectantes, a média diária de picadas e a densidade do vetor por hospedeiro ($\mathbf{ba_c m_c}$ e $\mathbf{ba_h m_h}$), desta maneira, uma vez que a densidade do vetor apresentou influência considerável na dinâmica da doença, os outros parâmetros envolvidos também se comportam proporcionalmente da mesma maneira.

6 CONCLUSÕES

Todos os métodos de controle simulados são capazes de controlar a doença variando a suas eficácias e desde que sejam utilizados continuamente.

Métodos diferentes resultaram em cenários parecidos de prevalências da LV de cães e humanos.

Algumas medidas são capazes de gerar cenários parecidos ou semelhantes, de prevalências em cães e humanos, quando utilizadas em diferentes coberturas de cães.

Havendo baixa cobertura de animais a diminuição da prevalência da LV em cães e humanos não é tão representativa.

A dinâmica da LV é altamente dependente dos parâmetros relacionados ao vetor, sendo assim a coleira pode ser considerada um método eficaz uma vez que interfere diretamente nestes parâmetros.

O efeito repelente da coleira mostrou-se eficiente desde que houvesse grande cobertura de animais encoleirados.

7 PROPOSTAS FUTURAS

Diante dos resultados e discussões geradas no presente estudo há planejamentos de dar continuidade ao mesmo para avaliações de sensibilidade do modelo e custo-benefício dos métodos de controle simulados.

REFERÊNCIAS

- AKHAVAN, D. Análise de custo-efetividade do componente de leishmaniose no projeto de controle de doenças endêmicas no nordeste do Brasil. **Revista de Patologia Tropical**, n. 25, p. 203–252, 1996.
- ALI, A.; ASHFORD, R. W. Visceral leishmaniasis in Ethiopia. II. Annual leishmanin transformation in a population. Is positive leishmanin reaction a life-long phenomenon? **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, v. 87, n. 2, p. 163–167, 1993.
- ALVAR, J.; APARICIO, P.; ASEFFA, A.; DEN BOER, M.; CAÑAVATE, C.; DEDET, J-P.; GRADONI, L.; TER HORST, R.; LÓPEZ-VÉLEZ, R.; MORENO, J. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 21, n. 2, p. 334–59, table of contents, 2008. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2292576&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 19 mar. 2012.
- ALVAR, J.; CANAVATE, C.; GUTIERREZ-SOLAR, B.; JIMÉNEZ, M.; LAGUNA, F.; LÓPEZ-VÉLEZ, R.; MOLINA, R.; MORENO, J. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 10, p. 298-319, 1997.
- ALVAR, J.; CANAVATE, C.; MOLINA, R.; MORENO, J.; NIETO, J. Canine Leishmaniasis. **Advances in Parasitology**, v. 57, n. 04, p. 88, 2004.
- ALVAR, J. **Las leishmaniasis: de la biología al control**. 2. ed. Salamanca: Salamanca, 2001. Disponível em: <<http://pt.scribd.com/doc/57033625/LIBRO-LEISHMAN>>. Acesso em: 6 abr. 2012.
- ALVAR, J.; MOLINA, R.; SAN ANDRES, M.; TESOURO, M.; NIETO, J.; VITUTIA, M.; GONZALEZ, F.; SAN ANDRES, M. D.; BOGGIO, J.; RODRIGUEZ, F.. Canine leishmaniasis: clinical, parasitological and entomological follow-up after chemotherapy. **Annales of Tropical Medicine and Parasitology**, v. 88, p. 1–8, 1994.
- ALVAR, J.; VÉLEZ, I. D.; BERN, C.; HERRERO, M.; DESJEUX, P.; CANO, J.; JANNIN, J.; DEN BOER, M. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. **PloS One**, v. 7, n. 5, p. e35671, 2012. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3365071&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 1 mar. 2013.
- ALVAR, J.; YACTAYO, S.; BERN, C. Leishmaniasis and poverty. **Trends in Parasitology** v. 22, p. 552–7, 2006.
- ALVARENGA, D. G. DE; MARIA, P.; ESCALDA, F.; YLVIO, A.; TEREZA, M.; DUENHAS, F. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade visceral leishmaniasis: retrospective study on factors associated with lethality. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 2, p. 194–197, 2010.

ANDRADE, A. M.; QUEIROZ, L. H.; NUNES, G. R.; HELENA, S.; PERRI, V.; NUNES, M. Reposição de cães em área endêmica para leishmaniose visceral Dog replacement in an area endemic for visceral leishmaniasis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 5, p. 594–595, 2007.

ASHFORD, D. A.; DAVID, J. R.; FREIRE, M.; DAVID, R.; SHERLOCK, I.; EULÁLIO, M. C.; SAMPAIO, D. P.; BADARO, R. Studies on control of visceral leishmaniasis: impact of dog control on canine and human visceral leishmaniasis in Jacobina, Bahia, Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 59, n. 1, p. 53-57, 1998.

AYLLON, T.; TESOURO, M. A.; AMUSATEGUI, I.; VILLAESCUSA, A.; RODRIGUEZ-FRANCO, F.; SAINZ, A. Serologic and molecular evaluation of *Leishmania infantum* in cats from Central Spain. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1149, p. 361-364, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19120250>>. Acesso em: 6 set. 2011.

BADARO, R.; JONES, T. C.; CARVALHO, E. M.; SAMPAIO, D.; REED, S. G.; BARRAL, A.; TEIXEIRA, R.; JOHNSON, W. D. New perspectives on a subclinical form of visceral leishmaniasis. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 154, n. 6, p. 1003-1011, 1986a.

BADARÓ, R.; JONES, T. C.; LORENÇO, R.; CERF, B. J.; SAMPAIO, D.; CARVALHO, E. M. A Prospective Study of Visceral Leishmaniasis in an Endemic Area of Brazil. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 154, n. 4, p. 639–649, 1986b.

BANETH, G.; AROCH, I. Canine leishmaniasis: a diagnostic and clinical challenge. **The Veterinary Journal**, v. 175, n. 1, p. 14–15, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215150>>. Acesso em: 11 out. 2013.

BARBOSA, R. N. P.; CORRÊA, Z. D. J. C.; JESUS, R. C. D. S.; EVERDOSA, D. R.; BRANDÃO, J. A.; COELHO, R. N.; MONTEIRO, A. J. O.; MACHADO, R. S.; LUZ, J. B. P.; MARTINS, A. F. P.; BRANDÃO, R. C. F.; LIMA, J. A. N.; BARATA, I. R.; PINHEIRO, M. S. B.; LEÃO, E. F.; SILVA, F. M. M.; DA SILVA, MARIA DAS GRAÇAS SOARES.; CAMPOS, M. B.; SOUZA, A. A. A.; LAINSON, R.; SILVEIRA, F. T. Novas evidências sobre o valor diagnóstico da reação de imunofluorescência indireta e reação intradérmica de hipersensibilidade tardia na infecção humana por *Leishmania (L.) infantum chagasi* na Amazônia, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 1, n. 1, p. 33–44, 2010. Disponível em: <http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232010000100006&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 8 out. 2013.

BENTUBO, H. D. L.; TOMAZ, M. A.; BONDAN, E. F.; LALLO, M. A. Expectativa de vida e causas de morte em cães na área metropolitana de São Paulo (Brasil). **Ciência Rural**, v. 37, n. 4, p. 1021–1026, 2007.

BERN, C.; AMANN, J.; HAQUE, R.; CHOWDHURY, R.; ALI, M.; KURKJIAN, K. M.; VAZ, L.; WAGATSUMA, Y.; BREIMAN, R. F.; SECOR, W. E.; MAGUIRE, J. H. Loss of leishmanin skin test antigen sensitivity and potency in a longitudinal study of visceral leishmaniasis in Bangladesh. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 75, n. 4, p. 744–748, 2006.

BORJA-CABRERA, G. P.; CORREIA PONTES, N. N.; SILVA, V. O. DA; PARAGUAI DE SOUZA, E.; SANTOS, W. R.; GOMES, E. M.; LUZ, K. G.; PALATNIK, M.; PALATNIK DE SOUSA, C. B. Long lasting protection against canine kala-azar using the FML-QuilA saponin vaccine in an endemic area of Brazil (São Gonçalo do Amarante, RN). **Vaccine**, v. 20, n. 27-28, p. 3277–3284, 2002.

BORTOLETTO, V. D. **Influência da esterilização cirurgica na população canina de área endêmica para Leishmaniose Visceral**. 2011. 39 f. Dissertação (Mestrado em ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho, Araçatuba, 2011.

BRAGA, M. D. M.; COELHO, I. C. B.; POMPEU, M. M. L.; EVANS, T. G.; MACAULLIFE, I. T.; TEIXEIRA, M. J.; LIMA, J. W. O. Controle do calazar canino: comparação dos resultados de um programa de eliminação rápida de cães sororreagentes por ensaio imuno-enzimático com outro de eliminação tardia de cães sororreagentes por teste de imunofluorescência indireta de eluato de papel. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 31, n. 5, p. 419–424, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária, **Letalidade de Leishmaniose Visceral no Brasil**. 2013. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2012_11_letalidade_por_lv_entre_1990_e_2011.pdf>. Acesso em: 05 dez. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral.pdf>. Acesso em: 12 dez. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa Interministerial 31/2007**. Disponível em: <<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=visualizarAtoPortalMapa&chave=815005048>>. Acesso em: 12 jun. 2011.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Tábuas Completas de Mortalidade** 2013. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2012/>>. Acesso em 3 jan. 2014.

BURATTINI, M. N.; COUTINHO, F. A. B.; LOPEZ, L. F.; MASSAD, E. Modelling the dynamics of leishmaniasis considering human, animal host and vector populations. **Journal of Biological Systems**, v. 6, n. 4, p. 337–356, 1998.

CAMARGO-NEVES, V. L. F.; RODAS, L. A. C.; PAULIQUÉVIS JUNIOR, C. Avaliação da efetividade da utilização das coleiras impregnadas com deltametrina a 4% para o controle da leishmaniose visceral americana no Estado de São Paulo. **Boletim Epidemiológico Paulista**, v. 12, p. 7–14, 2004.

CARVALHO, E. M.; BARRAL, A.; PEDRAL-SAMPAIO, D.; BARRAL-NETTO, M.; BADARÓ, R.; ROCHA, H.; JOHNSON JR, W. D. Immunologic markers of clinical

evolution in children recently infected with *Leishmania donovani chagasi*. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 165, n. 3, p. 535–540, 1992.

CIARAMELLA, P.; OLIVA G.; LUNA. R. D.; GRADONI, L.; AMBROSIO, R.; CORTESE, L.; SCALONE, A.; PERSECHINO, A. A retrospective clinical study of canine leishmaniasis in 150 dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. **Veterinary Record**, v. 141, n. 21, p. 539-543, 1997.

CERBINO NETO, J.; WERNECK, G. L.; COSTA, C. H. N. Factors associated with the incidence of urban visceral leishmaniasis: an ecological study in Teresina, Piauí State, Brazil. **Caderno de Saude Pública**, v. 25, n. 7, p. 1543–1551, 2009.

CODEÇO, C. T.; LUZ, P. M.; COELHO, F.; GALVANI, A. P.; STRUCHINER, C. Vaccinating in disease-free regions: a vaccine model with application to yellow fever. **Journal of the Royal Society, Interface**, v. 4, n. 17, p. 1119–1125, 2007. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2396207&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 22 maio 2013.

COELHO, W. M. D.; LIMA, V. M. F.; AMARANTE, A. F. T.; LANGONI, H.; PEREIRA, V. B. R.; ABDELNOUR, A.; BRESCIANI, K. D. S. Occurrence of *Leishmania (Leishmania) chagasi* in a domestic cat (*Felis catus*) in Andradina, São Paulo, Brazil: case report. **Brazilian journal of Veterinary Parasitology**, v. 19, n. 4, p. 256–258, 2010.

COSTA, C. H. N. How effective is dog culling in controlling zoonotic visceral leishmaniasis? a critical evaluation of the science, politics and ethics behind this public health policy. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 2, p. 232–242, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822011000200021&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 20 set. 2011.

COSTA, C. H. N.; GOMES, R. B. B.; SILVA, M. R. B.; GARCEZ, L. M.; RAMOS, P. K. S.; SANTOS, R. S.; SHAW, J. J.; DAVID, J. R.; MAGUIRE, J. H. Competence of the human host as a reservoir for *Leishmania chagasi*. **Cultures**, v. 182, p. 997–1000, 2000.

COSTA, C. H. N.; PARENTE, D. M.; ZACARIAS, D. A.; PEREIRA, H. F.; MENDONÇA, I. L.; DA SILVA, L. V.; FAUSTINO, S. K. M.; PEREIRA, T. J. C. F.; ALMEIDA NETO, W. S.; MENESES FILHO, A. J. S. Infectivity of symptomatic and asymptomatic, non-HIV and hiv/*Leishmania infantum* infected, patients to *Lutzomyia longipalpis*. **WORLDLEISH5**, 2013, Porto de Galinhas. **Anais...** Porto de Galinhas, 2013a. p. 1116.

COSTA, C. H. N.; VIEIRA, J. B. Mudanças no controle da leishmaniose visceral no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, n. 2, p. 223–228, 2001.

COSTA, D. N. C. C.; CODEÇO, C. T.; SILVA, M. A.; WERNECK, G. L. Culling dogs in scenarios of imperfect control: realistic impact on the prevalence of canine visceral leishmaniasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 8, p. e2355, 2013b. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3738479&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 3 out. 2013.

COSTA, J. M. L. Epidemiologia das Leishmanioses no Brasil. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 75, n. 1, p. 3–17, 2005.

COSTA-VAL, A. P.; CAVALCANTI, R. R.; GONTIJO, N. F.; MICHALICK, M.; SUZAN M.; ALEXANDER, B.; WILLIAMS, P.; MELO, M. N. Canine visceral leishmaniasis: relationships between clinical status, humoral immune response, haematology and *Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis* infectivity. **The Veterinary Journal**, v. 174, n. 3, p. 636–643, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229582>>. Acesso em: 3 out. 2013.

COURTENAY, O.; QUINNELL, R. J.; GARCEZ, L. M.; SHAW, J. J.; DYE, C. Infectiousness in a cohort of Brazilian dogs: why culling fails to control visceral leishmaniasis in areas of high transmission. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 186, n. 9, p. 1314–1320, 2002.

CRESCENTE, J. A. B.; SILVEIRA, F. T.; LAINSON, R.; GOMES, C. M. C.; LAURENTI, M. D.; CORBETT, C. E. P. A cross-sectional study on the clinical and immunological spectrum of human *Leishmania (L.) infantum chagasi* infection in the Brazilian Amazon region. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, n. 12, p. 1250–1256, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19615710>>. Acesso em: 21 abr. 2012.

CRUZ, I.; MORALES, M. A.; NOGUER, I.; ALVAR, J. *Leishmania* in discarded syringes from intravenous drug users HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. **The Lancet**, v. 359, p. 1124–1125, 2002.

DANTAS-TORRES, F. Ticks as vectors of *Leishmania* parasites. **Trends in Parasitology**, v. 27, n. 4, p. 155–159, 2011. Elsevier Ltd. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21227752>>. Acesso em: 10 jun. 2011.

DANTAS-TORRES, F.; BRANDÃO-FILHO, S. P. Visceral leishmaniasis in Brazil: revisiting paradigms of epidemiology and control. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 48, n. 3, p. 151–6, 2006.

DAVID, J. R.; STAMM, L. M.; BEZERRA, H. S.; SOUZA, R. N.; KILLICK-KENDRICK, R.; LIMA, J. W. Deltamethrin-impregnated dog collars have a potent anti-feeding and insecticidal effect on *Lutzomyia longipalpis* and *Lutzomyia migonei*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 96, n. 6, p. 839–847, 2001.

DEANE L. M. **Leishmaniose visceral no Brasil. Estudos sobre reservatórios e transmissores realizados no Estado do Ceará**. Rio de Janeiro: Serviço Nacional de Educação Sanitária, 1956. 162 p.

DEANE, L. M.; DEANE, M. P. Visceral leishmaniasis in Brazil: geographical distribution and transmission. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 4, n. 3, p. 198–212, 1962.

DESJEUX, P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. **Comparative immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 27, n. 5, p. 305–318, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15225981>>. Acesso em: 9 out. 2012.

DI LORENZO, C.; PROIETTI, F.A.; Leishmaniose visceral canina como fator de risco para a

leishmaniose visceral humana: o que sabemos e o que não sabemos ainda. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, p. 75–81, 2002.

DRUMOND, K. O.; COSTA, F. A. L. Forty years of visceral leishmaniasis in the State of Piauí: a review. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 53, n. 1, p. 3–11, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652011000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 11 jul. 2011.

DYE, C. The logic of visceral leishmaniasis control. **The American journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 55, n. 2, p. 125–130, 1996.

FEITOSA, M. M.; IKEDA, F. A.; LUVIZOTTO, M. C. R.; PERRI, S. H. V. Aspectos clínicos de cães com leishmaniose visceral no município de Araçatuba, São Paulo (Brasil). **Clínica Veterinária**, v. 5, n. 28, p. 36-44, 2000.

FERROGLIO, E.; POGGI, M.; TRISCIUOGLIO, A. Evaluation of 65% permethrin spot-on and deltamethrin-impregnated collars for canine *Leishmania infantum* infection prevention. **Zoonoses and Public Health**, v. 55, n. 3, p. 145–8, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18331517>>. Acesso em: 16 dez. 2013.

FIGUEIREDO, M. M.; MOURA, E. P.; COSTA, M. M.; RIBEIRO, V. M.; MICHALICK, M. S.; TAFURI, W. L.; TAFURI, W. L. Histopathological and parasitological investigations of ear healthy skin of dogs naturally and experimentally infected with *Leishmania (Leishmania) chagasi*. **Histology and Histopathology**, v. 25, n. 7, p. 877–87, 2010.

FISA, R.; GÁLLEGO, M.; CASTILLEJO, S.; AISA, M. J.; SERRA, T.; RIERA, C.; CARRIÓ, J.; GÁLLEGO, J.; PORTÚS, M. Epidemiology of canine leishmaniosis in Catalonia (Spain) the example of the Priorat focus. **Veterinary parasitology**, v. 83, n. 2, p. 87–97, 1999.

FORATTINI, O. P. **Entomologia médica. Phlebotominae. Leishmanioses. Bartonelose**. São Paulo: Ed. Edgard Blücher Ltda, 1973. 658 p

FRAGA, D. B. M.; SOLCÀ, M. S.; SILVA, V. M. G.; BORJA, L. S.; NASCIMENTO, E. G.; OLIVEIRA, GERALDO G. S.; PONTES-DE-CARVALHO, L. C.; VERAS, P. S. T.; DOS-SANTOS, W. L. C. Temporal distribution of positive results of tests for detecting *Leishmania* infection in stray dogs of an endemic area of visceral leishmaniasis in the Brazilian tropics: A 13 years survey and association with human disease. **Veterinary Parasitology**, p. 4–7, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22795669>>. Acesso em: 10 out. 2012.

FREHSE, M. S.; GRECA, H.; ULLMANN, L. S.; CAMOSSI, L. G.; MACHADO, J. G.; LANGONI, H.; BIONDO, A. W.; MOLENTO, M. B. Surveillance of canine visceral leishmaniasis in a disease-free area. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 19, n. 1, p. 62–64, 2010.

GARCIA, A. M.; REBELO, J. M. M.; CALDAS, A.; GOMES, R.; VINHAS, V.; BARRAL, A.; SILVA, A. A. M.; COSTA, J. M. L. História natural da infecção causada por leishmania chagasi em cães (*Canis familiaris*) domiciliados em área endêmica da ilha de São Luís – Maranhão, Brazil. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 79, n. 195, p. 147–155, 2009.

FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. **DPP® Leishmaniose Canina**. 2013. Disponível em: <http://www.bio.fiocruz.br/index.php/produtos/reativos/testes-rapidos/dppr-leishmaniose-canina>. Acesso em: 3 jan. 2014.

GALVIS, F. **Estudo da capacidade vetorial de *Mogonemyia migonei* (França) e de *Pintomyia ficheri* (Pinto) (Diptera: Psychodidae) para *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* Cunha e Chagas**, 2011. 99 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

GAVGANI, A. S. M.; HODJATI, M. H.; MOHITE, H.; DAVIES, C. R. Effect of insecticide-impregnated dog collars on incidence of zoonotic visceral leishmaniasis in Iranian children: a matched-cluster randomised trial. **Lancet**, v. 360, n. 9330, p. 374–9, 2002.

GIUNCHETTI, R. C.; MAYRINK, W.; GENARO, O.; CARNEIRO, C. M.; CORRÊA-OLIVEIRA, R.; MARTINS-FILHO, O. A.; MARQUES, M. J.; TAFURI, W. L.; REIS, A. B. Relationship between canine visceral leishmaniosis and the *Leishmania (Leishmania) chagasi* burden in dermal inflammatory foci. **Journal of Comparative Pathology**, v. 135, n. 2-3, p. 100–107, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16959259>>. Acesso em: 31 ago. 2011.

GRASSLY, N. C.; FRASER, C. Mathematical models of infectious disease transmission. **Nature reviews. Microbiology**, v. 6, n. 6, p. 477–487, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18533288>>. Acesso em: 21 maio 2013.

GRÉGORY, M.; POMARES, C.; FERRUA, B.; MARTY, P. Importance of worldwide asymptomatic carriers of *Leishmania infantum* (*L. chagasi*) in human. **Acta tropica**, v. 119, n. 2-3, p. 69–75, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21679680>>. Acesso em: 2 abr. 2012.

GRIMALDI, G.; TEVA, A.; FERREIRA, A. L.; DOS SANTOS, C. B.; PINTO, I. S.; DE-AZEVEDO, C. T.; FALQUETO, A. Evaluation of a novel chromatographic immunoassay based on Dual-Path Platform technology (DPP® CVL rapid test) for the serodiagnosis of canine visceral leishmaniasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 106, n. 1, p. 54–59, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22137538>>. Acesso em: 7 nov. 2013.

GUARGA, J. L.; LUCIENTES, J.; PERIBÁÑEZ, M. A.; MOLINA, R.; GRACIA, M. J.; CASTILLO, J. A. Experimental infection of *Phlebotomus perniciosus* and determination of the natural infection rates of *Leishmania infantum* in dogs. **Acta tropica**, v. 77, n. 2, p. 203–207, 2000.

HARHAY, M. O.; OLLIARO, P. L.; COSTA, D. L.; COSTA, C. H. N. Urban parasitology: visceral leishmaniasis in Brazil. **Trends in Parasitology**, p. 1–7, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596622>>. Acesso em: 25 maio 2011.

HARTEMINK, N.; VANWAMBEKE, S. O.; HEESTERBEEK, H.; ROGERS, D.; MORLEY, D.; PESSON, B.; DAVIES, C.; MAHAMDALLIE, S.; READY, P. Integrated mapping of establishment risk for emerging vector-borne infections: a case study of canine leishmaniasis in southwest France. **PloS one**, v. 6, n. 8, p. e20817, 2011. Disponível em:

<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3153454&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 14 ago. 2013.

HERMONT, V. J. Leishtec[®], **Manual Técnico - Leishmaniose Visceral Canina**. [S. l.: s. n.] 2008.

HERTAPE CALIER. **Vacina contra a leishmaniose visceral canina**. 2008. Disponível em: <www.hertapecalier.com.br/empresa/pecas.php?...153>. Acesso em: 2 fev. 2012.

HERWALDT, B. L. Leishmaniasis. **The Lancet**, v. 354, n. 2, p. 1191–1199, 1999.

HURD, H. Manipulation of medically important insect vectors by their parasites. **Annual Review of Entomology**, v. 48, p. 141–161, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12414739>>. Acesso em: 6 jun. 2013.

IKEDA-GARCIA, F. A.; LOPES, R. S.; MARQUES, J.; MORINISHI, C. K.; ZANETTE, F.; PERRI, H. V.; MARCONDES, M. Clinical and parasitological evaluation of dogs naturally infected by *Leishmania (Leishmania) chagasi* submitted to treatment with meglumine antimoniate and allopurinol. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 47, n. 3, p. 218–223, 2010.

KAMHAWI, S. Phlebotomine sand flies and *Leishmania* parasites: friends or foes? **Trends in parasitology**, v. 22, n. 9, p. 439–445, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16843727>>. Acesso em: 15 out. 2012.

KILLICK-KENDRICK, R.; KILLICK-KENDRICK, M.; FOCHEUX, C.; DEREURE, J.; PUECH, M-P.; CADIERGUES, M. C. Protection of dogs from bites of phlebotomine sandflies by deltamethrin collars for control of canine leishmaniasis. **Medical and Veterinary Entomology**, v. 11, p. 105–111, 1997.

LANGONI, H.; LUCHEIS, S. B.; SILVA, R. C.; CASTRO, A. P. B.; PAES, A. C. American visceral leishmaniasis: a case report. **The Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 11, p. 361–372, 2005.

LANOTTE, G.; RIOUX, J. A.; PERIERES, J.; VOLLHARDT, Y. Ecologie de Leishmanioses dans le sud de la France. **Annales de Parasitologie**, v. 54, n. 3, p. 277–295, 1979.

LAURENTI, M. D.; ROSSI, C. N.; MATTA, V. L. R.; TOMOKANE, T. Y.; CORBETT, C. E. P.; SECUNDINO, N. F. C.; PIMENTA, P. F. P.; MARCONDES, M. Asymptomatic dogs are highly competent to transmit *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* to the natural vector. **Veterinary parasitology**, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23562649>>. Acesso em: 28 mai. 2013.

LENG, Y. J. A review of kala-azar in China from 1949 to 1959. **Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 76, p. 531–537, 1982.

LIMA, I. D.; QUEIROZ, J. W.; LACERDA, H. G.; QUEIROZ, P. V. S.; PONTES, N. N.; BARBOSA, J. D. A.; MARTINS, D. R.; WEIRATHER, J. L.; PEARSON, R. D.; WILSON, M. E.; JERONIMO, S. M. B. *Leishmania infantum chagasi* in Northeastern Brazil :

Asymptomatic Infection at the Urban Perimeter. **Tropical Medicine**, v. 86, n. 1, p. 99–107, 2012.

LIMA, S. S.; GOMES, R. B. B.; MAGUIRE, J. H.; COSTA, C. H. N. The burden of *Leishmania chagasi* infection during an urban outbreak of visceral leishmaniasis in Brazil. **Acta Tropica**, v. 83, n. 1, p. 13–18, 2002.

LONGINI, I. M. A mathematical model for predicting the geographic spread of new infectious agents. **Mathematical Biosciences**, v. 90, p. 367–383, 1988.

LUZ, K. G.; RIBEIRO, V. M.; PALATINICK DE SOUSA, C. B.; LUVISOTTO, M. C. R.; MENZ, I.; SBARDELINI, E.; PARRA, L.; PAPA, T. **Leishmune® - Manual Técnico**. ([2012]) 56 p. Disponível em: <https://48e27e92-a-62cb3a1a-sites.googlegroups.com/site/saudecanina/vacinas-e-vacinacao/leishmune-vacina-contr-a-leishmaniose-visceral-canina/manual.leishmune.pdf?attachauth=ANoY7coAKXnQJ7FPMrZrzNfGOtrDJLZXIYJ11ycdEAXSkOUtGrhPVSat69yWPr_-MoDBuGJqJ4gzl9rzhbmMfurAKa3Gv4GynN15hvWNutf3e_kCqkloS1mtCOPDg31A-0y4rkGafCla80r0lwqcBQKeifDwEFIOmkv5EJV1n7LDb4YGKgWlzUREtEnG0UZPmQaaLu9Up7bSj85uzyoZR_K22LAK3iCrGUIRunOWMFauGQBNZTZaMSuMD4JvJEkj2fnchoaHbVVPbpbqJx174kPtOyMnntN5PLCaSPuyk2StrUBC3y2_bx_IF4i56wK1VgcZI3ZSxLod&attredirects=0>. Acesso em 04 dez. 2013.

LUZ, P. M.; CODEÇO, C. T.; MASSAD, E.; STRUCHINER, C. J. Uncertainties regarding dengue modeling in Rio de Janeiro, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 98, n. 7, p. 871–8, 2003.

LUZ, P. M.; STRUCHINER, C. J.; GALVANI, A. P. Modeling transmission dynamics and control of vector-borne neglected tropical diseases. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 10, p. e761, 2010. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2964290&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 3 mai. 2013.

MADALOSSO, G.; FORTALEZA, C. M.; RIBEIRO, A. F.; CRUZ, L. L.; NOGUEIRA, P. A.; LINDOSO, J. A. L. American visceral leishmaniasis: factors associated with lethality in the state of são paulo, Brazil. **Journal of Tropical Medicine**, v. 2012, p. 281572, 2012. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3449136&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 6 out. 2012.

MAROLI, M.; MIZZONI, V.; SIRAGUSA, C.; D'ORAZI, A.; GRADONI, L. Evidence for an impact on the incidence of canine leishmaniasis by the mass use of deltamethrin-impregnated dog collars in southern Italy. **Medical and Veterinary Entomology**, v. 15, n. 4, p. 358–363, 2001.

MAROLI, M.; PENNISI, M. G.; MUCCIO, T.; KHOURY, C.; GRADONI, L.; GRAMICCIA, M. Infection of sandflies by a cat naturally infected with *Leishmania infantum*. **Veterinary Parasitology**, v. 145, n. 3–4, p. 357–60, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17174035>>. Acesso em: 26 set. 2011.

- MARTÍNEZ-MORENO, A.; MORENO, T.; MARTÍNEZ-MORENO, F. J.; ACOSTA, I.; HERNÁNDEZ, S. Humoral and cell-mediated immunity in natural and experimental canine leishmaniasis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 48, n. 3-4, p. 209–20, 1995.
- MARZOCHI, M. C. D. A.; COUTINHO, S. G.; SABROZA, P. C.; DE SOUZA, M. A.; DE TOLEDO, L. M.; FILHO, F. B. R. Leishmaniose visceral canina no Rio de Janeiro - Brasil. **Caderno de Saude Pública**, v. 1, n. 4, p. 432–446, 1985.
- MASSAD, E.; COUTINHO, F. A.; YANG, H. M.; DE CARVALHO, H. B.; MESQUITA, F.; BURATTINI, M. N. The basic reproduction ratio of HIV among intravenous drug users. **Mathematical biosciences**, v. 123, n. 2, p. 227–247, 1994.
- MATLASHEWSKI, G. *Leishmania* infection and virulence. **Medical Microbiology and Immunology**, v. 190, p. 37–42, 2001.
- MBUI, J.; WASUNNA, M.; BALASEGARAM, M.; LAUSSERMAYER, A.; JUMA, R.; NJENGA, S. N.; KIRIGI, G.; RIONGOITA, M.; TOUR, R.; PETEGHEM, J. V.; OMOLLO, R.; CHAPPUIS, F. Validation of two rapid diagnostic tests for visceral leishmaniasis in Kenya. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 7, n. 9, p. e2441, 2013. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3784478&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 22 jan. 2014.
- MDS-Saúde Animal. **Scalibor® -Eficácia**. Disponível em: <http://www.scalibor.com.br/scalibor/eficacia.asp>. Acesso em: 05 out. 2012.
- MICHALSKY, E. M.; ROCHA, M. F.; ROCHA LIMA, A. C. V. M.; FRANÇA-SILVA, J. C.; PIRES, M. Q.; OLIVEIRA, F. S.; PACHECO, R. S.; DOS SANTOS, S. L.; BARATA, R. A.; ROMANHA, A. J.; FORTES-DIAS, C. L.; DIAS, E. S. Infectivity of seropositive dogs, showing different clinical forms of leishmaniasis, to *Lutzomyia longipalpis* phlebotomine sand flies. **Veterinary Parasitology**, v. 147, n. 1-2, p. 67–76, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17449184>>. Acesso em: 26 set. 2011.
- MOLINA, R.; AMELA, C.; NIETO, J.; GONZALEZ, F.; CASTILLO, J. A.; LUCIENTES, J.; ALVAR, J. Infectivity of dogs naturally Phlebotomus perniciosus infected with *Leishmania infantum* to colonized *Phlebotomus perniciosus*. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 88, p. 491–493, 1994.
- MOREIRA, E. D.; MENDES DE SOUZA, V. M.; SREENIVASAN, M.; NASCIMENTO, E. G.; PONTES DE CARVALHO, L. Assessment of an optimized dog-culling program in the dynamics of canine *Leishmania* transmission. **Veterinary Parasitology**, v. 122, n. 4, p. 245–52, 2004.
- MOREIRA, E. D.; SOUZA, V. M. M.; SREENIVASAN, M.; LOPES, N. L.; BARRETO, R. B.; DE CARVALHO, L. P. Peridomestic risk factors for canine leishmaniasis in urban dwellings: new findings from a prospective study in Brazil. **The American journal of tropical Medicine and Hygiene**, v. 69, n. 4, p. 393–397, 2003.
- MORENO, J.; ALVAR, J. Canine leishmaniasis: epidemiological risk and the experimental model. **Trends in parasitology**, v. 18, n. 9, p. 399–405, 2002.

MOURA, G. S.; SANTOS, A. M.; AQUINO, D. M. C.; SILVA, A. A. M.; CALDAS, A. DE J. M. Factors associated with asymptomatic infection in family members and neighbors of patients with visceral leishmaniasis Fatores associados com a infecção assintomática em familiares e vizinhos de pacientes com leishmaniose visceral. **Caderno de Saúde Pública-Rio de Janeiro**, v. 28, n. 12, p. 2306–2314, 2012.

NOGUEIRA, F. S.; MOREIRA, M. A. B.; BORJA-CABRERA, G. P.; SANTOS, F. N.; MENZ, I.; PARRA, L. E.; XU, Z.; CHU, H. J.; PALATNIK-DE-SOUSA, C. B.; LUVIZOTTO, M. C. R. Leishmune[®] vaccine blocks the transmission of canine visceral leishmaniasis: absence of *Leishmania* parasites in blood, skin and lymph nodes of vaccinated exposed dogs. **Vaccine**, v. 23, n. 40, p. 4805–10, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16011864>>. Acesso em: 12 set. 2011.

NUNES, C. M.; LIMA, V. M. F.; PAULA, H. B.; PERRI, S. H. V.; DE ANDRADE, A. M.; DIAS, F. E. F.; BURATTINI, M. N. Dog culling and replacement in an area endemic for visceral leishmaniasis in Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 153, n. 1-2, p. 19–23, 2008.

NUNES, C. M.; PIRES, M. M.; SILVA, K. M.; ASSIS, F. D.; GONÇALVES FILHO, J.; PERRI, S. H. V. Relationship between dog culling and incidence of human visceral leishmaniasis in an endemic area. **Veterinary Parasitology**, v. 170, n. 1-2, p. 131–133, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20181428>>. Acesso em: 20 jul. 2011.

OLIVA, G.; SCALONE, A.; MANZILLO, V. F.; GRAMICCIA, M.; PAGANO, A.; MUCCIO, T.; GRADONI, L. Incidence and time course of *Leishmania infantum* infections examined by parasitological, serologic, and Nested-PCR techniques in a cohort of naive dogs exposed to three consecutive transmission seasons. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 44, n. 4, p. 1318–1322, 2006.

OLIVEIRA, G. G. S.; SANTORO, F.; SADIGURSKY, M. The subclinical form of experimental visceral leishmaniasis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 88, n. 2, p. 243–248, 1993.

OLIVEIRA, J. M.; FERNANDES, A. C.; ELIZABETH, M.; DORVAL, C.; ALVES, T. P. Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 2, p. 188–193, 2010.

OTERO, A. C.; SILVA, V. O.; LUZ, K. G.; PALATNIK, M.; PIRMEZ, C.; FERNANDES, O.; PALATNIK DE SOUSA, C. B. Short report: occurrence of *Leishmania donovani* DNA in donated blood from seroreactive Brazilian blood donors. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 62, n. 1, p. 128–131, 2000.

OWENS, S. D.; OAKLEY, D. A.; MARYOTT, K.; HATCHETT, W.; WALTON, R.; NOLAN, T. J.; NEWTON, A.; STEURER, F.; SCHNATZ, P.; GIGER, U. Transmission of visceral leishmaniasis to anemic dogs through blood transfusions from infected foxhounds. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, n. 219, p. 1076–1083, 2001.

PALATNIK-DE-SOUSA, C. B.; BATISTA-DE-MELO, L. M.; BORJA-CABRERA, G. P.; PALATNIK, M.; LAVOR, C. C. 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**, v. 76, n. 3, p. 583–593, 2004.

PARANHOS-SILVA, M.; NASCIMENTO, E. G.; MELRO, M. C.; OLIVEIRA, G. G.; DOS SANTOS, W. L.; PONTES-DE-CARVALHO, L. C.; OLIVEIRA-DOS-SANTOS, A. J. Cohort study on canine emigration and *Leishmania* infection in an endemic area for American visceral leishmaniasis. Implications for the disease control. **Acta tropica**, v. 69, n. 1, p. 75–83, 1998.

PALATNIK-DE-SOUSA, C. B.; SANTOS, W. R.; FRANÇA-SILVA, J. C.; DA COSTA, R. T.; REIS, A. B.; PALATNIK, M.; MAYRINK, W.; GENARO, O. Impact of canine control on the epidemiology of canine and human visceral leishmaniasis in Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 65, n. 5, p. 510–517, 2001.

PALATNIK-DE-SOUSA, C. B.; SILVA-ANTUNES, I.; MORGADO, A. D. A.; MENZ, I.; PALATNIK, M.; LAVOR, C. Decrease of the incidence of human and canine visceral leishmaniasis after dog vaccination with Leishmune[®] in Brazilian endemic areas. **Vaccine**, v. 27, n. 27, p. 3505–3512, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19464528>>. Acesso em: 7 out. 2013.

PASTORINO, A. C.; JACOB, C. M. A.; OSELKA, G. W.; CARNEIRO-SAMPAIO, M. M. S. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **Jornal de Pediatria**, v. 78, n. 2, p. 120–127, 2002.

PICADO, A.; DAS, M. L.; KUMAR, V.; KESARI, S.; DINESH, D. S.; ROY, L.; RIJAL, S.; DAS, P.; ROWLAND, M.; SUNDAR, S.; COOSEMANS, M.; BOELAERT, M.; DAVIES, C. R. Effect of village-wide use of long-lasting insecticidal nets on visceral Leishmaniasis vectors in India and Nepal: a cluster randomized trial. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 1, p. e587, 2010.

PINTO, M. C.; LOZOVEI, A. L. Phlebotomine sandfly responses to carbon dioxide and human odour in the field. **Medical and Veterinary Entomology**, v. 15, p. 132–139, 2001.

POLI, A.; ABRAMO, F.; BARSOTTI, P.; LEVA, S.; GRAMICCIA, M.; LUDOVISI, A.; MANCIANTI, F. Feline leishmaniosis due to *Leishmania infantum* in Italy. **Veterinary Parasitology**, v. 106, n. 3, p. 181–191, 2002.

POZIO, E.; GRADONI, L.; BETTINI, M.; GRAMICCIA, M. Leishmaniasis in Tuscany (Italy): VI. Canine leishmaniasis in the focus of Monte Argentario (Grosseto). **Acta Tropica**, v. 38, p. 383–393, 1981.

PRADO, P. F.; ROCHA, M. F.; SOUSA, J. F.; CALDEIRA, D. I.; PAZ, G. F.; DIAS, E. S. Epidemiological aspects of human and canine visceral leishmaniasis in Montes Claros, State of Minas Gerais, Brazil, between 2007 and 2009. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 5, p. 561–566, 2011.

PANORAMA (Município). Prefeitura Municipal de Panorama. **Perfil do município**. [2011]. Disponível em: <http://www.panorama.sp.gov.br/_portal/guiaciidade/ver.asp?id=21>. Acesso em: 8 ago. 2012.

QUEIROZ, M. J. A.; ALVES, J. G. B.; CORREIA, J. B. Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 2, p. 141–146, 2004.

QUEIROZ, N. M. G. P.; SILVEIRA, R. C. V.; NORONHA, A. C. F.; OLIVEIRA, T. M.; MACHADO, R. Z.; STARKE-BUZETTI, W. A. Detection of *Leishmania (L.) chagasi* in canine skin. **Veterinary Parasitology**, v. 178, n. 1-2, p. 1–8, 2011. Elsevier B.V. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21295916>>. Acesso em: 22 maio 2013.

QUINNELL, R. J.; COURTENAY, O. Transmission, reservoir hosts and control of zoonotic visceral leishmaniasis. **Parasitology**, v. 136, n. 14, p. 1915–1934, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19835643>>. Acesso em: 21 fev. 2011.

QUINNELL, R. J.; COUTERNAY, O.; DAVIDSON, S.; GARCEZ, L.; LAMBSON, B.; RAMOS, P.; SHAW, J. J.; SHAW, M. A.; DYE, C. Detection of *Lishmania infantum* by PCR, serology and cellular immune response in a cohort study of Brazilian dogs. **Parasitology**, v. 122, p. 253–261, 2001.

READY, P. D. **Leishmaniasis emergence in Europe**. Euro Surveill. 2010; 15(10):pii=19505. Disponível em: <<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19505>> Acesso em: 2 dez. 2012.

REINER, R. C.; PERKINS, T. A.; BARKER, C. M.; NIU, T.; CHAVES, L. F.; ELLIS, A. M.; GEORGE, D. B.; MENACH, A.; PULLIAM, J. R. C.; BISANZIO, D.; CHIYAKA, C.; CUMMINGS, D. A. T.; GARCIA, A. J.; GATTON, M. L.; PETER, W.; HARTLEY, D. M.; JOHNSTON, G.; KLEIN, E. Y.; MICHAEL, E.; LINDSAY, S. W.; LLOYD, L.; PIGOTT, D. M.; REISEN, W. K.; RUKTANONCHAI, N.; SINGH, B. K.; ANDREW, J.; KITRON, U.; HAY, S. I.; SCOTT, T. W.; SMITH, D. L. A systematic review of mathematical models of mosquito-borne pathogen transmission: 1970–2010. **Journal of the Royal Society, Interface**, v. 10, n. 81, p. 20120921, 2013.

REIS, A. B.; GIUNCHETTI, R. C.; CARRILLO, E.; MARTINS-FILHO, O. A.; MORENO, J. Immunity to *Leishmania* and the rational search for vaccines against canine leishmaniasis. **Trends in Parasitology**, v. 26, n. 7, p. 341–9, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20488751>>. Acesso em: 27 mar. 2012.

REITHINGER, R.; COLEMAN, P. G.; ALEXANDER, B.; VIEIRA, E. P.; ASSIS, G.; DAVIES, C. R. Are insecticide-impregnated dog collars a feasible alternative to dog culling as a strategy for controlling canine visceral leishmaniasis in Brazil? **International Journal for Parasitology**, v. 34, n. 1, p. 55–62, 2004. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0020751903002881>>. Acesso em: 26 nov. 2010.

RHALEM, A.; SAHIBI, H.; GUESSOUS-IDRISSI, N.; LASRI, S.; NATAMI, A.; RIYAD, M.; BERRAG, B. Immune response against *Leishmania* antigens in dogs naturally and experimentally infected with *Leishmania infantum*. **Veterinary Parasitology**, v. 81, n. 3, p. 173–84, 1999.

ROGERS, M. E.; BATES, P. A. *Leishmania* manipulation of sand fly feeding behavior results in enhanced transmission. **PLoS Pathogens**, v. 3, n. 6, p. e91, 2007. Disponível em:

<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1904410&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 30 jun. 2013.

ROSAS FILHO, M. S.; SILVEIRA, F. T. Epidemiologia, clínica e imunologia da infecção humana por *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* em área endêmica de leishmaniose visceral no Pará. **Revista Paraense de Medicina**, v. 21, n. 3, p. 7–18, 2007.

ROSS, R. An application of the theory of probabilities to the study of a priori pathometry. Part I. **Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 92, n. 638, p. 204–230, 1916. Disponível em: <<http://rspa.royalsocietypublishing.org/cgi/doi/10.1098/rspa.1916.0007>>. Acesso em: 28 maio 2013.

SANTOS, C. L. dos. **Modelagem computacional da propagação da leishmaniose**. 2011. 74 f. Dissertação (Mestrado em Modelagem Matemática e computacional) - Centro Educação Tecnológica de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

SÃO PAULO (Estado). Centro de Vigilância Epidemiológica, **Distribuição do número de casos e óbitos de LVA segundo município e GVE de infecção**, 2013. Disponível em: <http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/zoo/lvah_lpi.htm>. Acesso em: 29 nov. 2013.

SHERLOCK, I. A. Ecological interactions of visceral leishmaniasis in the state of Bahia, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 91, n. 6, p. 671–83, 1996.

SILVA, A. V. M.; PAULA, A. A.; CABRERA, M. A. A.; CARREIRA, J. C. A. Leishmaniose em cães domésticos : aspectos epidemiológicos. **Caderno de Saúde Pública**, v. 21, n. 1, p. 324–328, 2005.

SILVA, F. S. Patologia e patogênese da leishmaniose visceral canina Pathology and pathogenesis of canine visceral leishmaniasis. **Revista Trópica - Ciências Agrárias e Biológicas**, v. 1, n. 1, p. 20–31, 2007.

SILVA, L. A.; ROMERO, H. D.; PRATA, A.; COSTA, R. T.; NASCIMENTO, E.; CARVALHO, S. F. G.; RODRIGUES, V. Immunologic tests in patients after clinical cure of visceral leishmaniasis. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 75, n. 4, p. 739–743, 2006.

SILVEIRA, F. T.; CARNEIRO, L. A.; RAMOS, P. K. S.; CHAGAS, E. J.; LIMA, L. V. R.; CAMPOS, M. B.; LAURENTI, M. D.; GOMES, C. M. C.; CORBETT, C. E. P. A cross-sectional study on canine *Leishmania (L.) infantum chagasi* infection in Amazonian Brazil ratifies a higher prevalence of specific IgG-antibody response than delayed-type hypersensitivity in symptomatic and asymptomatic dogs. **Parasitology Research**, v. 111, n. 4, p. 1513–1522, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22706905>>. Acesso em: 27 jun. 2013.

SILVEIRA, F. T.; LAINSON, R.; PEREIRA, E. A.; SOUZA, A. A. A.; CAMPOS, M. B.; CHAGAS, E. J.; GOMES, C. M. C.; LAURENTI, M. D.; CORBETT, C. E. P. A longitudinal study on the transmission dynamics of human *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* infection in Amazonian Brazil, with special reference to its prevalence and incidence. **Parasitology Research**, v. 104, n. 3, p. 559–567, 2009.

SOARES, M. R. A.; MENDONÇA, I. L.; BONFIM, J. M.; RODRIGUES, J. A.; WERNECK, G. L.; COSTA, C. H. N. Canine visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil: Relationship between clinical features and infectivity for sand flies. **Acta Tropica**, v. 117, n. 1, p. 6–9, 2011.

SOLANO-GALLEGU, L.; LLULL, J.; RAMOS, G.; RIERA, C.; ARBOIX, M.; ALBEROLA, J.; FERRER, L. The Ibizaian hound presents a predominantly cellular immune response against natural *Leishmania* infection. **Veterinary Parasitology**, v. 90, n. 1-2, p. 37–45, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10828510>>. .

SOLANO-GALLEGU, L.; MORELL, P.; ARBOIX, M.; ALBEROLA, J.; FERRER, L. Prevalence of *Leishmania infantum* infection in dogs living in an area of canine leishmaniasis Endemicity Using PCR on Several Tissues and Serology. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 39, n. 2, p. 560–563, 2001.

STAUCH, A.; SARKAR, R. R.; PICADO, A.; OSTYN, B.; SUNDAR, S.; RIJAL, S.; BOELAERT, M.; DUJARDIN, J-C.; DUERR, H-P. Visceral leishmaniasis in the Indian subcontinent: modelling epidemiology and control. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 5, n. 11, p. e1405, 2011.

TESH R. B. Control of zoonotic visceral leishmaniasis: is it time to change strategies? **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 52, p. 287-292, 1995.

USA. Centers for Disease Control and Prevention, **Parasites Leishmaniasis**, 2013. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/biology.html>>. Acesso em: 4 abr. 2011.

VIEIRA J. B. F.; COELHO G. E. Leishmaniose visceral ou calazar: aspectos epidemiológicos e de controle. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 31, n. 2, p. 85–92, 1998.

WERNECK, G. L.; RODRIGUES, L.; SANTOS, M. V.; ARAÚJO, I. B.; MOURA, L. S. The burden of *Leishmania chagasi* infection during an urban outbreak of visceral leishmaniasis in Brazil. **Acta Tropica**, v. 83, n. 1, p. 13–8, 2002.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Control of Leishmaniasis**. Geneva: WHO, 2010. 199 p. Report of meeting of the WHO expert committee on the control of leishmaniasis WHO technical report series.

XAVIER, S. C.; CHIARELLI, I. M.; LIMA, W. G.; GONÇALVES, R.; TAFURI, W. L. Canine visceral leishmaniasis: a remarkable histopathological picture of one asymptomatic animal reported from Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 58, n. 6, p. 944–1000, 2006.

YANG, H. M. E. **Epidemiologia matemática**: estudos dos efeitos da vacinação em doenças de transmissão direta / Hyun Mo Yang. Campinas: UNICAMP-FAPESP, 2001. 239 p.

APÊNDICE A

Figura 11. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clínico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo seus respectivos estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo

Legenda: S) Suscetível; L) Latente e Assintomático; D) Doente (cães) e Doente e Tratado (humanos), R) Recuperado e V_1 , V_2 e V_3) níveis de infecção e infectividade do vetor. Caixa de texto contendo as proporções das populações no 20º ano.

Figura 12. Uso da vacina (com 20% de eficácia vacinal) em 75% dos cães soronegativos. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clínico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo

Legenda: S) Suscetível; L) Latente e Assintomático; D) Doente (cães) e Doente e Tratado (humanos); R) Recuperado e Vacinado (cães) e Recuperado (humanos) e V_1 , V_2 e V_3) níveis de infecção e infectividade do vetor. Caixa de texto contendo as proporções das populações no 20º ano.

Figura 13. Uso da vacina (com 60% de eficácia vacinal) em 75% dos cães soronegativos. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clínico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo

Legenda: S) Suscetível; L) Latente e Assintomático; D) Doente (cães) e Doente e Tratado (humanos); R) Recuperado e Vacinado (cães) e Recuperado (humanos) e V_1 , V_2 e V_3) níveis de infecção e infectividade do vetor. Caixa de texto contendo as proporções das populações no 20º ano.

Figura 14. Uso da vacina (com 80% de eficácia vacinal) em 75% dos cães soronegativos. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clínico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo

Legenda: S) Suscetível; L) Latente e Assintomático; D) Doente (cães) e Doente e Tratado (humanos); R) Recuperado e Vacinado (cães) e Recuperado (humanos) e V₁, V₂ e V₃) níveis de infecção e infectividade do vetor. Caixa de texto contendo as proporções das populações no 20º ano.

Figura 15. Uso da vacina (com 20% de eficácia vacinal) em 50% dos cães soronegativos. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clínico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo

Legenda: S) Suscetível; L) Latente e Assintomático; D) Doente (cães) e Doente e Tratado (humanos); R) Recuperado e Vacinado (cães) e Recuperado (humanos) e V₁, V₂ e V₃) níveis de infecção e infectividade do vetor. Caixa de texto contendo as proporções das populações no 20º ano.

Figura 16. Uso da vacina (com 60% de eficácia vacinal) em 50% dos cães soronegativos. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clínico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo

Legenda: S) Suscetível; L) Latente e Assintomático; D) Doente (cães) e Doente e Tratado (humanos); R) Recuperado e Vacinado (cães) e Recuperado (humanos) e V₁, V₂ e V₃) níveis de infecção e infectividade do vetor. Caixa de texto contendo as proporções das populações no 20º ano.

Figura 17. Uso da vacina (com 80% de eficácia vacinal) em 50% dos cães soronegativos. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clínico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo

Legenda: S) Suscetível; L) Latente e Assintomático; D) Doente (cães) e Doente e Tratado (humanos); R) Recuperado e Vacinado (cães) e Recuperado (humanos) e V₁, V₂ e V₃) níveis de infecção e infectividade do vetor. Caixa de texto contendo as proporções das populações no 20º ano.

Figura 18. Uso da vacina (com 20% de eficácia vacinal) em 25% dos cães soronegativos. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clínico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo

Legenda: S) Suscetível; L) Latente e Assintomático; D) Doente (cães) e Doente e Tratado (humanos); R) Recuperado e Vacinado (cães) e Recuperado (humanos) e V₁, V₂ e V₃) níveis de infecção e infectividade do vetor. Caixa de texto contendo as proporções das populações no 20º ano.

Figura 19. Uso da vacina (com 60% de eficácia vacinal) em 25% dos cães soronegativos. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clínico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo

Legenda: S) Suscetível; L) Latente e Assintomático; D) Doente (cães) e Doente e Tratado (humanos); R) Recuperado e Vacinado (cães) e Recuperado (humanos) e V₁, V₂ e V₃) níveis de infecção e infectividade do vetor. Caixa de texto contendo as proporções das populações no 20º ano.

Figura 20. Uso da vacina (com 80% de eficácia vacinal) em 25% dos cães soronegativos. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clínico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo

Legenda: S) Suscetível; L) Latente e Assintomático; D) Doente (cães) e Doente e Tratado (humanos); R) Recuperado e Vacinado (cães) e Recuperado (humanos) e V_1 , V_2 e V_3) níveis de infecção e infectividade do vetor. Caixa de texto contendo as proporções das populações no 20º ano.

Figura 21. Uso de coleira em 75% dos cães. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clínico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo

Legenda: S) Suscetível; L) Latente e Assintomático; D) Doente (cães) e Doente e Tratado (humanos); R) Recuperado e V_1 , V_2 e V_3) níveis de infecção e infectividade do vetor. Caixa de texto contendo as proporções das populações no 20º ano.

Figura 22. Uso de coleira em 50% dos cães. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clínico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo

Legenda: S) Suscetível; L) Latente e Assintomático; D) Doente (cães) e Doente e Tratado (humanos); R) Recuperado e V₁, V₂ e V₃) níveis de infecção e infectividade do vetor. Caixa de texto contendo as proporções das populações no 20º ano.

Figura 23. Uso de coleira em 25% dos cães. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clínico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo

Legenda: S) Suscetível; L) Latente e Assintomático; D) Doente (cães) e Doente e Tratado (humanos); R) Recuperado e V₁, V₂ e V₃) níveis de infecção e infectividade do vetor. Caixa de texto contendo as proporções das populações no 20º ano.

Figura 24. Uso de sacrifício em 90% dos cães soropositivos. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clínico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo

Legenda: S) Suscetível; L) Latente e Assintomático; D) Doente (cães) e Doente e Tratado (humanos); R) Recuperado e V₁, V₂ e V₃) níveis de infecção e infectividade do vetor. Caixa de texto contendo as proporções das populações no 20º ano.

Figura 25. Uso de sacrifício em 75% dos cães soropositivos. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clínico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo

Legenda: S) Suscetível; L) Latente e Assintomático; D) Doente (cães) e Doente e Tratado (humanos); R) Recuperado e V₁, V₂ e V₃) níveis de infecção e infectividade do vetor. Caixa de texto contendo as proporções das populações no 20º ano.

Figura 26. Uso de sacrifício em 50% dos cães soropositivos. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clínico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo

Legenda: S) Suscetível; L) Latente e Assintomático; D) Doente (cães) e Doente e Tratado (humanos); R) Recuperado e V_1 , V_2 e V_3) níveis de infecção e infectividade do vetor. Caixa de texto contendo as proporções das populações no 20º ano.

Figura 27. Uso de sacrifício em 25% dos cães soropositivos. Populações caninas (A) e humanas (B), subdivididas segundo características clínico-imunológicas, e de vetores (C), subdivididas segundo os diferentes estágios de infecção com o parasita, em suas respectivas proporções e com relação ao tempo

Legenda: S) Suscetível; L) Latente e Assintomático; D) Doente (cães) e Doente e Tratado (humanos); R) Recuperado e V_1 , V_2 e V_3) níveis de infecção e infectividade do vetor. Caixa de texto contendo as proporções das populações no 20º ano.