

Um Modelo Estocástico para o Controle da Esquistossomose em Áreas de Baixa Prevalência



Thomas N. Vilches, Carlos G. Teixeira, Hyun M. Yang

Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica,
Universidade Estadual de Campinas, Brasil
thomvilches@gmail.com

1. Introdução

A esquistossomose é uma infecção macro-parasitária, endêmica em países tropicais e subtropicais, causada por trematódeos do gênero *Schistosoma*, cujo hospedeiro inter-mediário é um caramujo do gênero *Biomphalaria* característico de locais com água doce. Seus principais agentes infecciosos são: *Schistosoma mansoni*, característico das Américas, África e Oriente Médio; *Schistosoma japonicum*, encontrado no extremo oriente; e o *Schistosoma haematobium*, comum na África e Oriente Médio. Estima-se que, aproximadamente, 200 milhões de pessoas são afetadas ao redor do mundo, sendo que mais de 100.000 morrem todos os anos de causas relacionadas às infecções. Só no Brasil, de 2000 a 2011, foram registradas mais de 8.000 mortes. No estado de Pernambuco, por exemplo, as mortes devido a doença chegam a 9% das mortes por infecções.

Apesar de muito conhecida e estudada, a esquistossomose apresenta um complicado ciclo biológico, com diversas fases parasitárias, que dificulta o controle das epidemias e a extinção da doença. Além disso, a distribuição parasitária na população de hospedeiros humanos segue, aproximadamente, uma função binomial negativa, o que indica que poucos indivíduos possuem uma carga parasitária alta e a maior parte da população afetada carrega poucos agentes infecciosos, o que torna o diagnóstico difícil [2].

A técnica de diagnóstico mais comum e recomendada pela Organização Mundial da Saúde é a chamada Método de Kato-Katz (KK), que se mostra eficiente em indivíduos com mais de 100 ovos por grama de fezes, no entanto é pouco sensível à baixas cargas parasitárias. Em 2007, pesquisadores, dos quais brasileiros, apresentaram um método de detecção chamado Helmintex (HTX), que se mostrou três vezes mais sensível que o KK [1]. O tratamento mais aplicado contra a esquistossomose é a administração do medicamento chamado praziquantel, que apresenta taxas de cura entre 60% e 90%.

Neste projeto, iniciado recentemente, buscamos responder se o HTX tem sensibilidade suficiente para ajudar a eliminar a esquistossomose de uma população dado que ele é aplicado em massa e o tratamento é administrado em todo indivíduo diagnosticado como infectado. Especificamente, este trabalho busca apresentar a metodologia que será utilizada, promovendo a discussão dos métodos que serão empregados.

2. O Modelo

Inspirados no modelo semi-estocástico proposto por Yang [2], construímos um modelo baseado em agentes (MBI) para simular a transmissão da esquistossomose considerando que a população de caramujos está em equilíbrio (estado quase-estacionário). O modelo é composto pelas seguintes regras:

1. Humanos tem uma taxa de mortalidade de $\mu_h = 0,015 \text{ anos}^{-1}$. Ao ocorrer a morte de um indivíduo, outro recém-nascido assume seu lugar, mantendo a população constante.
2. A cada passo de tempo um parasita presente nos indivíduos morre a uma taxa $k\mu_w$, em que k é o número de parasitas alojados no indivíduo e μ_w é estimado para cada localidade.
3. Após um período de infecção L , indivíduos desenvolvem imunidade a novos parasitas, diminuindo a taxa de infecção por um fator β , $0 \leq \beta < 1$. L é estimado através de dados.
4. Indivíduos são infectados por um parasita a uma taxa $\lambda = (\mu_h + \mu_w)zT_2$, em quem z é a proporção de caramujos infectados no equilíbrio no ambiente e T_2 é o coeficiente de transmissão do caramujo para os humanos que envolve todos os eventos probabilísticos que acontecem no ambiente, este é estimado através de dados de determinadas localidades.

O valor de z pode ser calculado pela expressão [2]

$$z = \left(\frac{\mu_s''}{\lambda_s e^{-\mu_s' \tau} + z^*} \right)$$

em que $\mu_s' = 10,8 \text{ anos}^{-1}$ é a taxa de mortalidade de caramujos latentes, $\mu_s'' = 20,6 \text{ anos}^{-1}$ é a taxa de mortalidade de caramujos infecciosos, $\tau = 0,083 \text{ anos}$ é o

período intrínseco de latência dos caramujos e $z^* = 0,25$ é a maior proporção possível de caramujos infectados [2].

A taxa λ_s é dada por $\lambda_s = \mu_s'' m T_1$, em que o m é a carga parasitária média na população, T_1 é o coeficiente de transmissão da infecção do humano para o caramujo, o qual engloba todos os eventos probabilísticos que podem ocorrer, estimado para determinado conjunto de dados (localidade).

3. Métodos

O primeiro passo executado foi ajustar os parâmetros de maneira que a distribuição etária da prevalência da doença se aproxime da distribuição reportada em uma dada região de interesse, considerando o estado de equilíbrio do sistema. Utilizamos para isto dados cedidos pelo Grupo de Grupo de Parasitologia da PUC-RS, coletados em Candeal-SE com duas técnicas diferentes de diagnóstico (KK e HTX). A Figura 1 mostra a distribuição etária da coleta de dados.

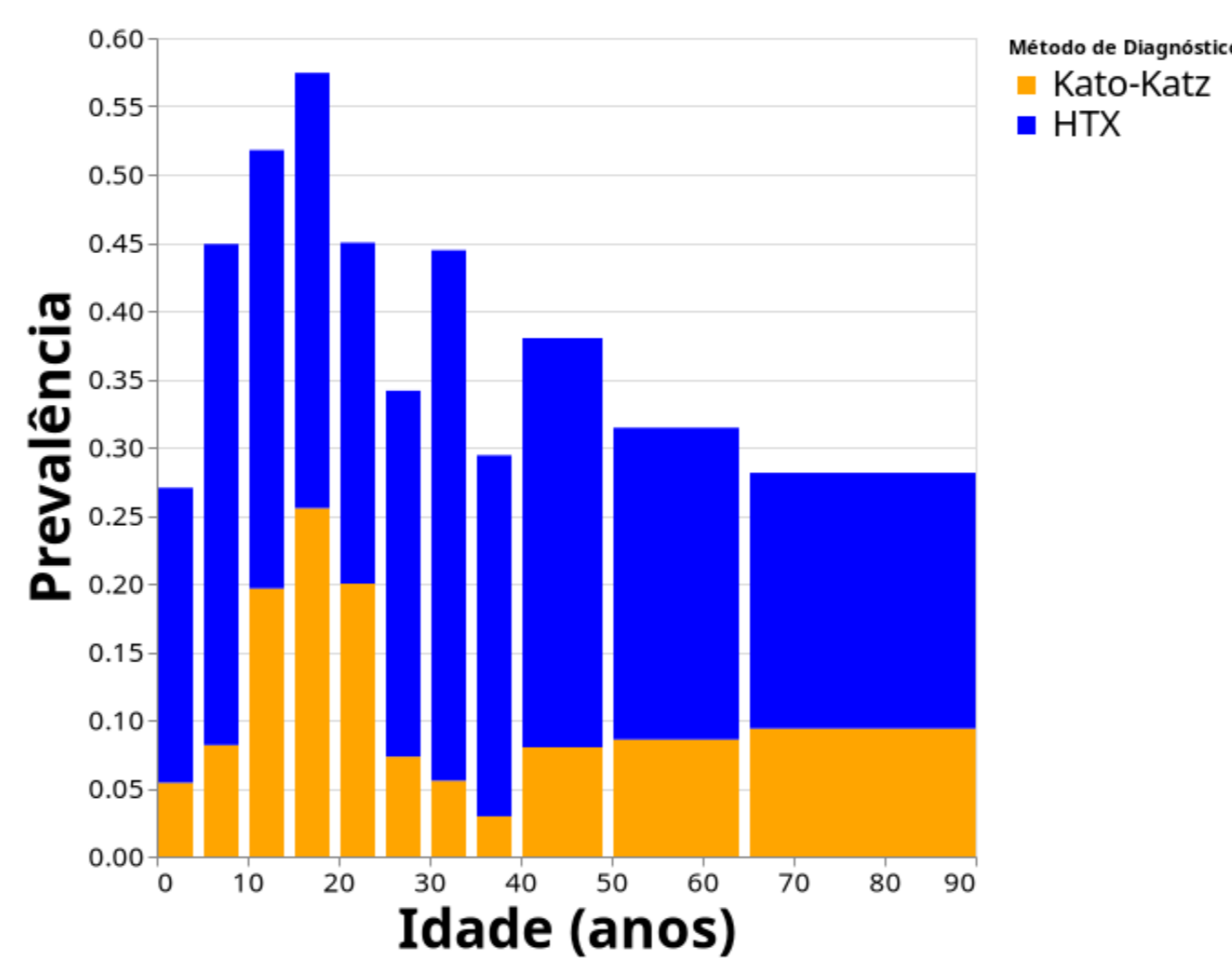


Figura 1: Distribuição etária da prevalência da esquistossomose em Candeal-SE, Brasil.

Seguindo o que é apresentado por Yang [2], propomos estimar os parâmetros μ_w , T_1 , T_2 , L e β . para isto, utilizamos um Algoritmo Genético (AG) apresentado a seguir. É gerada inicialmente, através do método LHS, uma população de 200 cromossomos cujos genes são os cinco parâmetros a serem utilizados no modelo, todos eles com distribuição uniforme nos intervalos: $\mu_w = [0, 1; 0, 05] \text{ anos}^{-1}$, $T_1 = [1; 10]$, $T_2 = [1; 500]$, $L = [1; 15] \text{ anos}$ e $\beta = [0; 1]$. O algoritmo segue como apresentado na Figura 4.

É importante notar que a técnica de diagnóstico consegue capturar parte da prevalência existente na população, pois, em média, é necessário uma carga parasitária mínima para que haja produção suficiente de ovos a ponto de serem encontrados nas fezes. Aqui, fizemos uma primeira estimativa dos parâmetros para o método de KK e suposto que este consegue diagnosticar indivíduos com pelo menos 10 parasitas no corpo (em torno de 5 pares).

4. Resultados

A Figura 2 mostra a evolução da distribuição amostral da pontuação dos cromossomos através das gerações do AG. Já a Figura 3 mostra o ajuste feito pelo AG em sua maior pontuação, encontrada na geração 23, quando comparado com a prevalência estimada em campo pelo KK. Interessante notar que a prevalência "real" informada pelo MBI encontra-se bem acima do estimado, sendo 93,5% da população infectada com a maior parte destes indivíduos indetectáveis pela técnica (segundo o limiar arbitrário do mínimo de parasitas necessários).

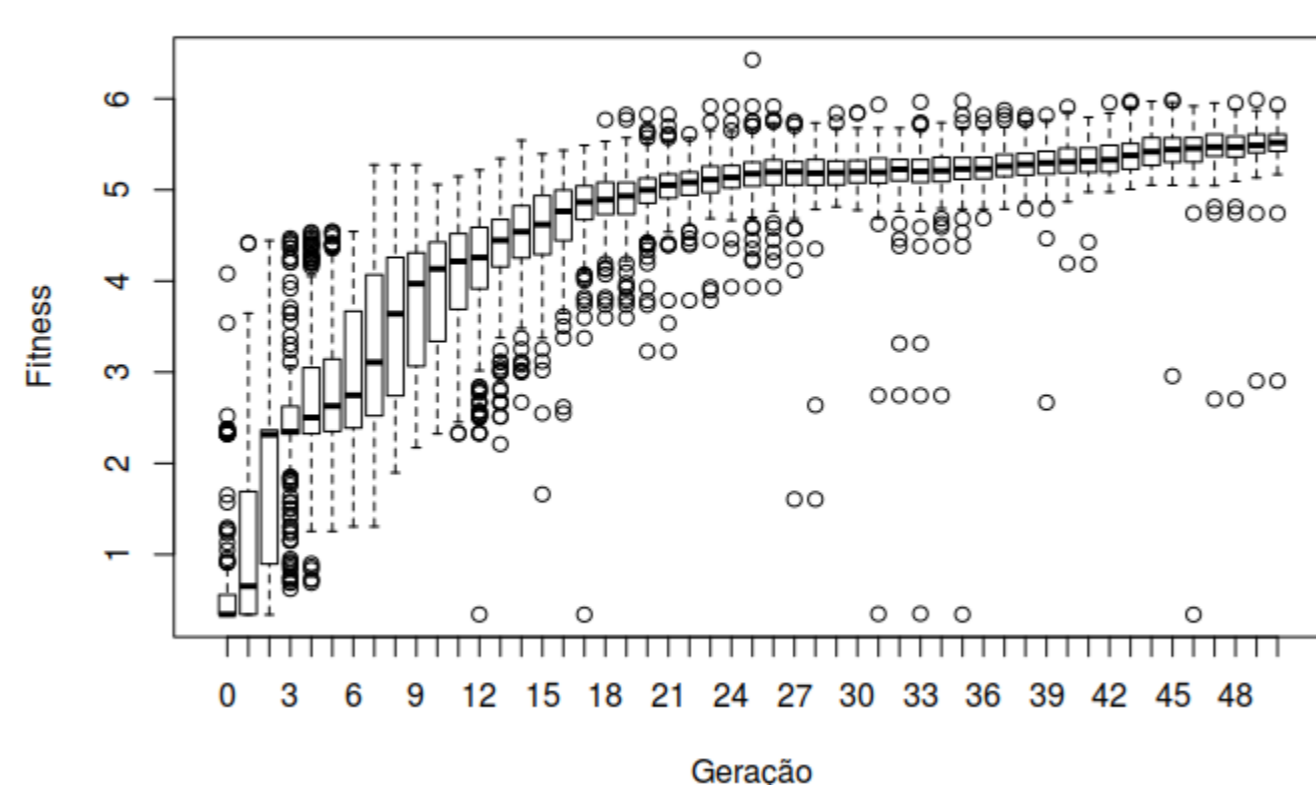


Figura 2: Evolução da pontuação populacional através das gerações do AG.

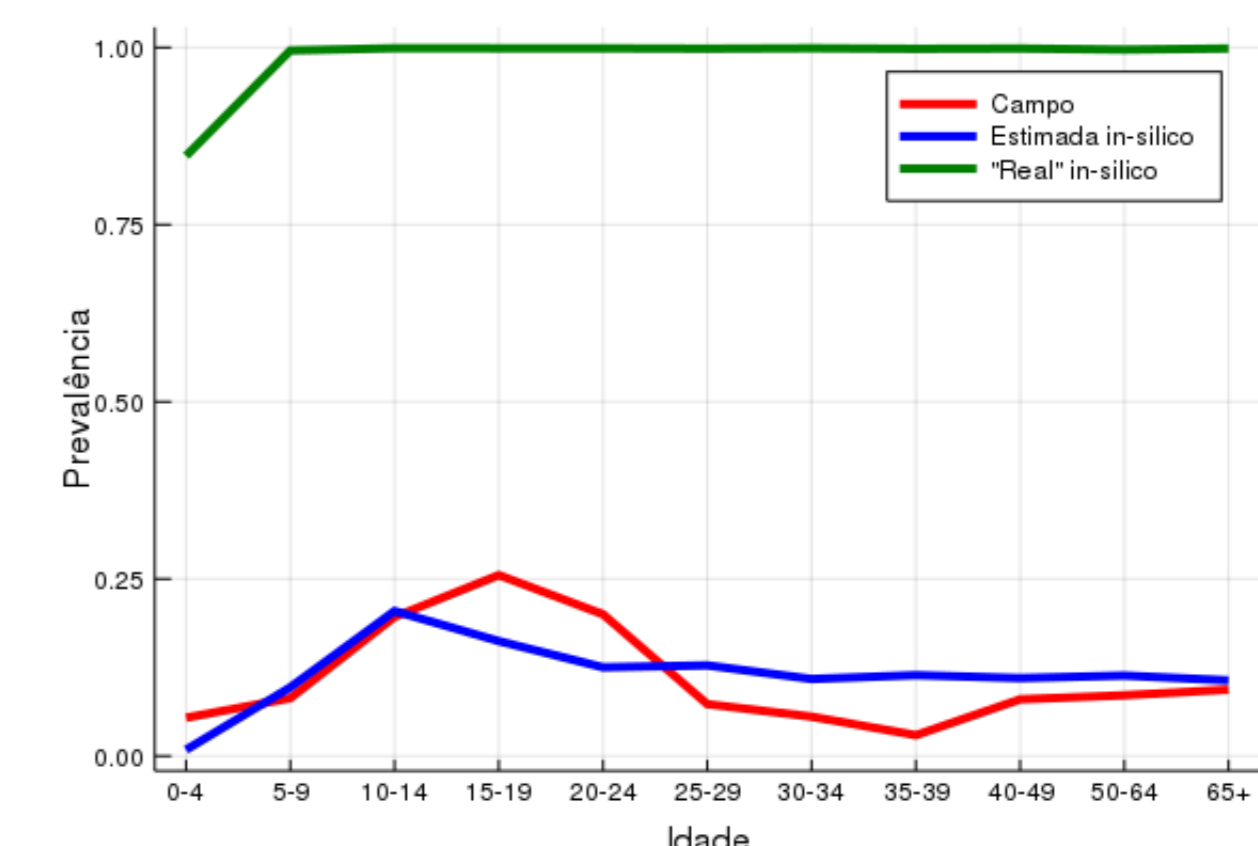


Figura 3: Prevalência estimada e prevalência ajustada pelo AG. $\mu_w = 0,1877 \text{ anos}^{-1}$, $T_1 = 2,8$, $T_2 = 30,94$, $L = 12,76 \text{ anos}$ e $\beta = 0,77$

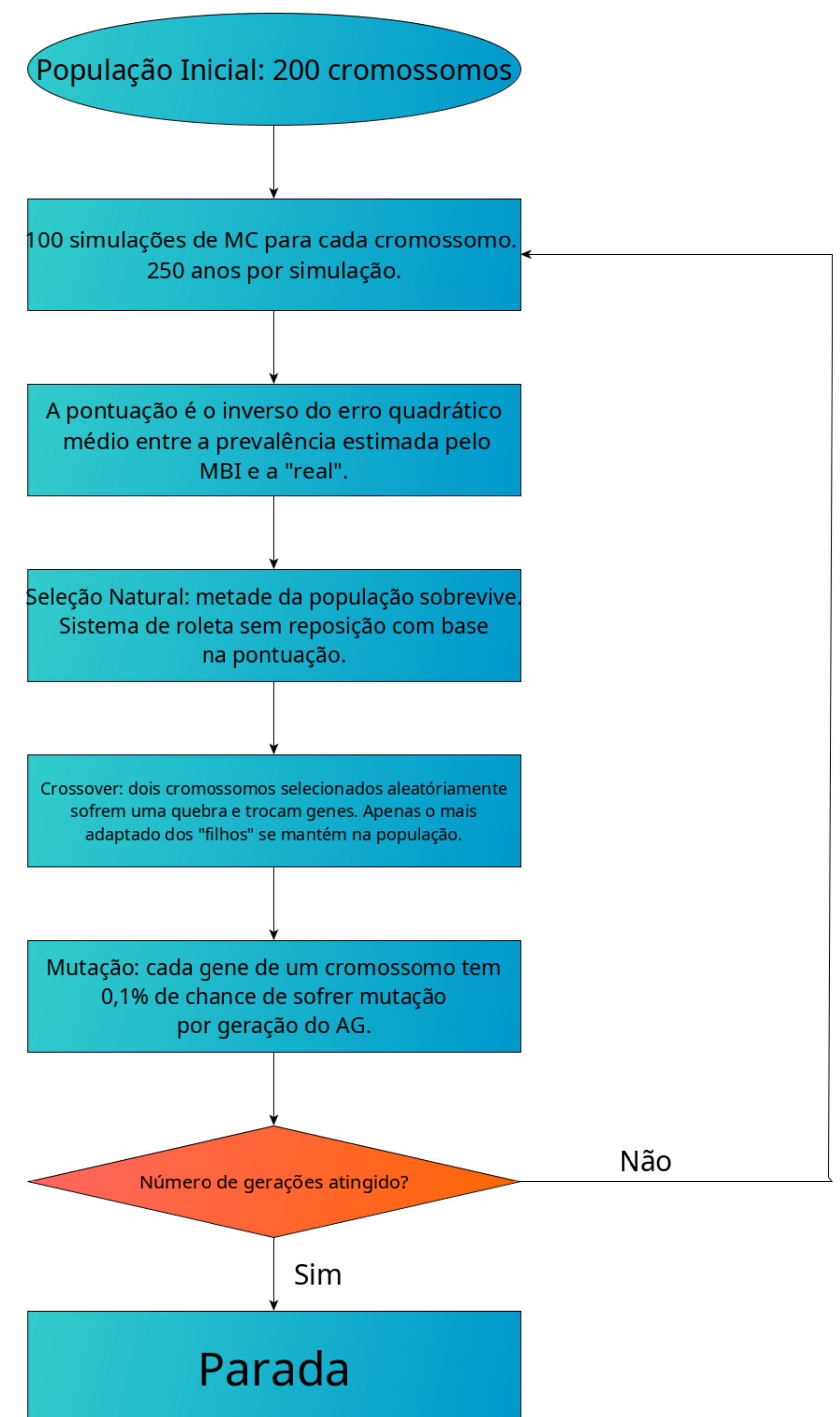


Figura 4: Diagrama de fluxo do AG utilizado. O número de gerações utilizado foi de 50.

5. Discussão

Apresentamos um MBI e um AG para ajuste dos parâmetros. Buscaremos na literatura as informações necessárias para melhorar o ajuste e implementaremos, no modelo, o tratamento em massa de todos indivíduos infectados que podem ser detectados pelos métodos de diagnóstico para verificar se é possível reduzir a prevalência a zero.

6. Agradecimentos

Trabalho financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo: 18/24811-1.

Referências

- [1] Teixeira, Candida Fagundes, et al. "Detection of *Schistosoma mansoni* eggs in feces through their interaction with paramagnetic beads in a magnetic field." *PLoS neglected tropical diseases* 1.2 (2007): e73.
- [2] Yang, Hyun Mo. "Comparison between schistosomiasis transmission modelings considering acquired immunity and age-structured contact pattern with infested water." *Mathematical biosciences* 184.1 (2003): 1-26.