

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
ESCOLA DE VETERINÁRIA  
Colegiado do Programa de Pós-Graduação

**Modelo matemático para dispersão de leptospirose  
em rebanhos bovinos infectados pela sorovariedade  
Hardjo: transmissão e opções de controle**

Olga Maria Medeiros de Oliveira

Belo Horizonte - MG - Brasil  
Fevereiro - 2013

Olga Maria Medeiros de Oliveira

**Modelo matemático para dispersão de leptospirose  
em rebanhos bovinos infectados pela sorovariedade  
Hardjo: transmissão e opções de controle**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal.

Área de concentração: Epidemiologia  
Orientador: Marcos Xavier Silva

Belo Horizonte  
Escola de Veterinária – UFMG  
2013

O48m Oliveira, Olga Maria Medeiros de, 1963-  
Modelo matemático para dispersão de leptospirose em rebanhos bovinos infectados pela sorovariedade Hardjo: transmissão e opções de controle / Olga Maria Medeiros de Oliveira. – 2013.

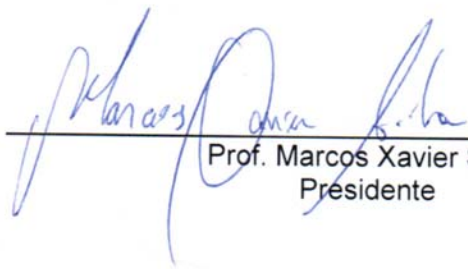
49 p. : il.

Orientador: Marcos Xavier Silva  
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária.  
Inclui bibliografia

1. Bovino de leite – Doenças – Teses. 2. Leptospirose em animais – Teses.  
3. Leptospirose – Vacina – Teses. 4. Modelos matemáticos – Teses. I. Silva, Marcos Xavier. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária. III. Título.

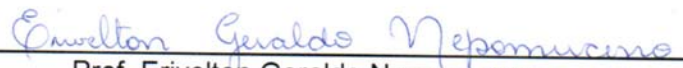
CDD – 636.214 089 69

Dissertação defendida e aprovada em 15 de fevereiro de 2013, pela Comissão Examinadora constituída por:



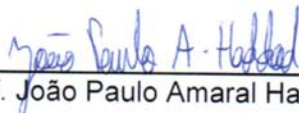
---

Prof. Marcos Xavier Silva  
Presidente



---

Prof. Erivelton Geraldo Nepomuceno



---

Prof. João Paulo Amaral Haddad



Dedico à Regina, minha mãe, que sempre me incentivou nos momentos difíceis e à memória de José Carlos, meu pai, que será sempre uma lembrança de força e vitória em minha vida.

## **AGRADECIMENTOS**

Deus, por ter me dado força, coragem e determinação para prosseguir com os meus ideais.

A minha querida mãe, por estar sempre do meu lado me apoiando e incentivando a correr atrás dos meus objetivos.

Ao Alessandro, meu esposo, pelo carinho, compreensão, incentivo e apoio para trilhar esse caminho.

Aos meus filhos Carlos Eduardo e Gustavo, que são a razão do meu viver e força para prosseguir com meus ideais.

A minha irmã Ana Paola que é exemplo de garra e conquistas.

A Camila pela boa vontade em sempre querer ajudar e colaboração essencial e a todos os demais colegas da Epidemiologia, em especial, Cida, Marcelle, Stefanne, Rejane, Esperança, Soraia, Misael, Júnia, Raquel, Rafael, Fernanda, Rachel, pelos momentos agradáveis que passamos juntos.

Ao meu orientador, professor Marcos Xavier Silva pela disponibilidade, apoio pela realização deste trabalho e contribuições essenciais ao conteúdo do estudo.

Ao meu coorientador, professor João Paulo Haddad por acreditar em mim na realização deste projeto.

Ao colaborador deste projeto, professor Erivelton Nepomuceno, por sua atenção, generosidade, disponibilidade e por todo o auxílio no desenvolvimento do modelo matemático. Ao Erivelton e Maristela o meu muito obrigado por sempre me receberem com alegria e hospitalidade.

Aos professores Marcos Bryan, Rômulo Cerqueira e Rogério O. Rodrigues pelas sugestões que muito acrescentaram ao conteúdo do estudo.

Aos professores José Ailton e Danielle pela atenção e disponibilidade.

Ao CNPq pelo suporte financeiro.

À Escola de Veterinária da UFMG pelo ensino de qualidade e ao Colegiado de Pós- graduação em Ciência Animal pela atenção em sempre nos atender.

---

## SUMÁRIO

---

	<b>RESUMO</b> .....	11
	<b>ABSTRACT</b> .....	11
<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2.</b>	<b>LITERATURA CONSULTADA</b> .....	13
2.1	Leptospirose .....	13
2.1.1	Leptospirose no Brasil.....	15
2.1.2	Aspectos Epidemiológicos da Leptospirose em Bovinos .....	18
2.2	Epidemiologia Matemática .....	20
2.2.1	Modelagem matemática como ferramenta na Epidemiologia .....	20
2.2.2	Modelagem matemática aplicada à saúde animal.....	21
2.2.3	Ferramentas matemáticas para representação de sistemas epidemiológicos .....	23
2.2.3.1	Modelo SIR .....	23
<b>3.</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	26
3.1	Simulação Matemática .....	26
3.1.1	ModelMaker®: uma ferramenta para construção de modelos epidemiológicos.....	27
3.1.2	Método de Rague – Kutta para integração .....	29
3.1.3	Análise de Sensibilidade .....	29
3.2	Desenvolvimento do modelo matemático SIRS para leptospirose .....	29
3.2.1	Definição dos parâmetros do modelo SIRS.....	32
3.2.1.1	Taxa de mortalidade natural e descarte .....	32
3.2.1.2	Taxa de natalidade e reposição.....	32
3.2.1.3	Taxa de transmissão por contato direto .....	32
3.2.1.4	Taxa de transmissão por contato indireto.....	32
3.2.1.5	Taxa de aborto.....	33
3.2.1.6	Taxa de recuperação.....	33
3.2.1.7	Taxa em que indivíduos resistentes (imunes) tornam-se suscetíveis.....	33
3.3	Modelo matemático para leptospirose incorporando vacinação (SIRSV).....	33
3.3.1	Definição dos parâmetros para modelo com vacinação.....	34
3.3.1.1	Proporção de cobertura vacinal .....	34
3.3.1.2	Percentual de eficiência da vacina.....	34
3.3.1.3	Taxa em que indivíduos resistentes (vacinados) tornam-se suscetíveis .....	34
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	36
4.1	Simulação do modelo SIRS para o caso de persistência da doença (sem vacinação).....	36
4.2	Simulação do modelo SIRS para o caso de erradicação da doença (sem vacinação).....	36
4.3	Simulação do modelo SIRS para o caso do não surgimento de novos infectados (sem vacinação).....	36
4.4	Situações de prevalência para leptospirose por meio de simulações no modelo SIRS.....	38
4.5	Simulação para diferentes taxas de vacinação como medidas de controle da leptospirose bovina por meio do modelo matemático SIRSV, considerando imunidade vacinal de 6 meses.....	38
4.6	Simulação para taxa de vacinação de 100% como medida de controle da leptospirose bovina por meio do modelo matemático SIRSV, considerando imunidade vacinal de 4 meses.....	42
<b>5.</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	44
<b>6.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	44
<b>7.</b>	<b>APÊNDICE A</b> .....	44
<b>8.</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	45

---



---

### LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Sorogrupos de algumas sorovariedades de <i>Leptospira interrogans</i> .....	14
Tabela 2	Genomospécies de <i>Leptospiras</i> associadas aos sorogrupos, segundo a classificação genotípica.....	15
Tabela 3	Descrição e representação dos elementos componentes do modelo SIR pelo software ModelMaker4®.....	28
Tabela 4	Nomenclatura e valores dos parâmetros usados na simulação do modelo matemático para leptospirose num hipotético rebanho bovino leiteiro.....	35

---

### LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Representação esquemática do modelo SIR.....	24
Figura 2	Representação esquemática do modelo SIR pelo software ModelMaker 4®... ..	27
Figura 3	Simulação do modelo SIR pelo software ModelMaker 4® para o caso de persistência da doença infecciosa para as classes de indivíduos Suscetíveis, Infectados e Recuperados.....	28
Figura 4	Representação esquemática do modelo SIRS para leptospirose pelo software ModelMaker 4®.....	29
Figura 5	Representação esquemática do modelo SIRS para leptospirose pelo software ModelMaker 4®.....	33
Figura 6	Simulação do modelo SIRS para o caso de persistência da doença (sem vacinação) pelo software ModelMaker 4®.....	36
Figura 7	Simulação do modelo SIRS para o caso de erradicação da doença (sem vacinação) pelo software ModelMaker 4®.....	37
Figura 8	Simulação do modelo SIRS para o caso do não surgimento de novos infectados (sem vacinação) pelo software ModelMaker 4®.....	37
Figura 9	Prevalência para leptospirose ao longo de 10 anos, segundo variação do parâmetro $\beta$ .....	38
Figura 10	Simulações de vacinação contra leptospirose para sorovariedade <i>hardjo</i> ao longo de 500 anos para diferentes coberturas vacinais, considerando $\delta = 0,5$ e uma imunidade vacinal de seis meses.....	39
Figura 11	Simulações de vacinação contra leptospirose para sorovariedade <i>hardjo</i> ao longo de 500 anos para diferentes coberturas vacinais, considerando $\delta = 0,75$ e uma imunidade vacinal de seis meses.....	40
Figura 12	Simulações de vacinação contra leptospirose para sorovariedade <i>hardjo</i> ao longo de 500 anos para diferentes coberturas vacinais, e considerando $\delta = 1,0$ e uma imunidade vacinal de seis meses.....	41
Figura 13	Simulações de vacinação contra leptospirose para sorovariedade <i>hardjo</i> ao longo de 10 anos para diferentes coberturas vacinais, considerando $\delta = 1,0$ e uma imunidade vacinal de seis meses.....	41
Figura 14	Simulações de vacinação contra leptospirose para sorovariedade <i>hardjo</i> ao longo de 500 anos para diferentes coberturas vacinais, considerando $\delta = 1,0$ e uma imunidade vacinal de quatro meses.....	42

---

---

### LISTAS DE SÍMBOLOS

---

$\mu_1$	Taxa de mortalidade indivíduo infectado
$\mu_2$	Taxa de mortalidade indivíduo não infectado
$\rho_1$	Taxa de natalidade de indivíduo infectado
$\rho_2$	Taxa de natalidade de indivíduo não infectado
$\beta$	Taxa de transmissão por contato direto
$\tau$	Taxa de transmissão por contato indireto
$\alpha$	Taxa de aborto
$\gamma$	Taxa de recuperação
$\varpi_1$	Taxa em que indivíduos resistentes (imunes) tornam-se suscetíveis
$P$	Proporção de cobertura vacinal
$\delta$	Percentual de eficiência da vacina
$\omega_2$	Taxa em que indivíduos resistentes (vacinados) tornam-se suscetíveis

---

### LISTA DE SIGLAS

---

DNA	Ácido desoxirribonucleico
MAR	Microaglutinação Rápida
MBI	Modelo Baseado em Indivíduo
PNCEBT	Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal
SAM	Soroaglutinação Microscópica
SIR	Suscetíveis, Infectados, Recuperados
SIRSV	Suscetíveis, Infectados, Recuperados, Suscetíveis e Vacinados
URSS	União das Repúblicas Socialistas Soviéticas

“ A educação é um ato de amor e, portanto um ato de coragem. Não se pode temer o debate, a análise da realidade; não pode fugir à discussão criadora, sob pena de ser uma farsa”

Paulo Freire

## RESUMO

O modelo matemático SIRS (Suscetível – Infectado – Recuperado – Suscetível) para leptospirose foi proposto para simular a dinâmica da doença no rebanho bovino leiteiro, infectado pela sorovariedade Hardjo, analisando diferentes parâmetros do modelo e cobertura vacinal. Foi utilizado um sistema de equações diferenciais para descrever a transmissão da doença com auxílio do software ModelMaker4®. O efeito da dinâmica do modelo SIRS incorporando a vacinação é apresentado na simulação para diferentes taxas de vacinação como medidas de controle da leptospirose bovina, considerando uma imunidade vacinal de seis meses para vacina monovalente de Hardjo e imunidade de quatro meses para vacina polivalente. Análise de sensibilidade foi realizada para os seguintes parâmetros:  $p$  (proporção de cobertura vacinal),  $\beta$  (taxa de transmissão por contato direto) para investigar situações de prevalência e erradicação da doença e para simulação de diferentes coberturas vacinais para leptospirose. Para um valor de  $\beta = 1,0$ , com cobertura vacinal de 100% e eficiência da vacina de 100%, o período de erradicação da doença foi de 190 anos. Com  $\beta = 0,2$  ocorre erradicação da doença, e, conseqüentemente, o número de infectados e recuperados tendem a zero. O modelo compartimental SIRS foi eficaz para descrever a dinâmica da leptospirose ao longo do tempo em um rebanho bovino de exploração leiteira, infectados pela sorovariedade Hardjo.

Palavras-chave: Leptospirose, modelo matemático, sorovariedade Hardjo, rebanho bovino leiteiro.

## ABSTRACT

The mathematical model SIRS (Susceptible - Infected - Recovered - Susceptible) for leptospirosis was proposed to simulate the dynamics of the disease in dairy cattle herd, infected with serovar Hardjo, analyzing different model parameters and immunization coverage. A system of differential equations was used to describe the transmission of the disease with the aid of ModelMaker4® software. The effect of the SIRS model dynamics incorporating immunization is presented in the simulation for different vaccination rates as a control measure for bovine leptospirosis, considering a six-month vaccine immunity for monovalent Hardjo vaccine and a four-month immunity for polyvalent vaccine. Sensitivity analysis was made for the following parameters:  $p$  (proportion of immunization coverage),  $\beta$  (rate of transmission by direct contact) to investigate situations of prevalence and disease eradication and for the simulation of different immunization coverage for leptospirosis. For a value of  $\beta = 1.0$ , with a 100% immunization coverage and a 100% vaccine efficiency, the eradication period of the disease was 190 years. With  $\beta = 0.2$ , the eradication of the disease occurs and, consequently, the number of infected and recovered tends to zero. The compartmental SIRS model was effective to describe the dynamics of leptospirosis over time in a bovine herd of dairy cattle infected with serovar Hardjo.

Keywords: Leptospirosis, mathematical model, serovar Hardjo, dairy cattle herd.

## 1. INTRODUÇÃO

As leptospiroses constituem um grupo importante de zoonoses, com ampla distribuição mundial. No Brasil, essa enfermidade tem sido relatada no homem, bovinos, suínos, equinos, ovinos, caprinos, cães, roedores urbanos e silvestres, existindo consenso entre pesquisadores do tema, da sua presença em todas as regiões do país. Causam sérios prejuízos econômicos à bovinocultura nacional, gerando abortos, nascimento de bezerros fracos, mortes de animais, decréscimo na produção de leite e diminuição da taxa de fertilidade. Esses eventos são observados nas fazendas brasileiras por meio do diagnóstico clínico ou laboratorial (Moreira, 2004).

No setor pecuário, a redução das taxas reprodutivas em rebanhos bovinos causada pelas leptospiroses leva a perdas econômicas, proporciona risco de transmissão desta doença ao homem e diminui a eficiência dos rebanhos envolvidos (Wolf, 2003). No Reino Unido, o custo da leptospirose, entre perdas pela doença, tratamento, prevenção e monitoramento, para cada mil animais severamente acometidos foi estimado em torno 13 a 66 milhões de reais/ano (Bennett, 2003). No Brasil, infelizmente ainda não existem estimativas do custo da presença desta doença nos rebanhos leiteiros.

No Brasil e em diversas partes do mundo, várias sorovarietades de *Leptospira sp.* têm sido identificadas nos rebanhos bovinos, mas a sorovarietade mais frequente é a Hardjo, causando maior impacto na eficiência reprodutiva de rebanhos bovinos (Moreira, 1994; Ellis, 1994; Vasconcelos *et al.*, 1997; Langoni *et al.*, 1999; Favero *et al.*, 2001; Araújo *et al.*, 2005).

A sorovarietade Hardjo tem sido descrita em pesquisas como o principal agente da leptospirose bovina em países com

numerosos rebanhos bovinos, como Estados Unidos da América, Austrália e Brasil. No Brasil, nos estados de Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Rio Grande do Sul, Pernambuco e Rio de Janeiro, a sorovarietade Hardjo corresponde ao agente mais frequente da doença (Cosate, 2012). No estado de Minas Gerais, números elevados de frequência e prevalência de leptospirose no rebanho leiteiro são identificados em estudos epidemiológicos da região (Ribeiro *et al.*, 1988; Moreira *et al.*, 1994; Moreira *et al.*, 2004; Araújo *et al.*, 2005; Nocolino 2011; Cosate, 2012).

O controle da leptospirose é importante na prevenção da doença clínica, das perdas econômicas e para diminuir o risco de infecção humana. A vacinação é uma das formas de se prevenir a doença dos rebanhos, com a redução da prevalência da infecção com sorovares mantidos na população (Rodrigues, 2008)

Estudos mostram que o uso de vacinas que contenham as sorovarietades de *Leptospiras* presentes na região, representam uma via de proteção dos animais suscetíveis, controle e erradicação da leptospirose (Moreira, 1994; Araújo *et al.*, 2005; Salles e Lienbaum, 2006; Rodrigues, 2008; Chiarelli, 2011).

Na literatura, até o presente momento, não existem trabalhos no Brasil, que abordam um modelo matemático da transmissão desta doença entre indivíduos suscetíveis, infectados e resistentes, em rebanhos bovinos. Um modelo matemático que descreva a dinâmica da transmissão da leptospirose poderá contribuir para sua compreensão, bem como, para um eficiente suporte na apresentação de medidas para o controle da doença.

Neste estudo, é proposto um modelo matemático para simular a dinâmica da leptospirose na população de fêmeas bovinas de exploração leiteira, infectadas pela

sorovariedade Hardjo, analisando-se diferentes parâmetros do modelo e cobertura vacinal, tendo como objetivos específicos:

- Apresentar metodologia para simulação matemática, utilizando modelos compartimentais;
- Utilizar o software ModelMaker, versão 4, como ferramenta para construção de modelos epidemiológicos;
- Analisar a sensibilidade do modelo proposto;
- Evidenciar teoricamente a dificuldade da erradicação da doença em rebanhos endêmicos.

## 2. LITERATURA CONSULTADA

### 2.1 Leptospirose

A leptospirose é uma zoonose causada por bactérias infecto-contagiosas, pertencentes ao gênero *Leptospira*, à ordem *Spirochaetales* e à família *Leptospiraceae*, que acomete os animais domésticos, silvestres e acidentalmente os seres humanos (Levett, 2001).

Em 1850, uma enfermidade foi descrita em cães por Hofer, ficando posteriormente reconhecida como leptospirose (Corrêa e Corrêa, 1992). Em 1880, foi descrita pelo francês Larrey, no Cairo (Egito). Em 1883, Landouzy deu procedimento ao estudo da doença, mas foi Weil, em 1886, que descreveu essa enfermidade minuciosamente na Alemanha após observar quatro casos clínicos em seres humanos. Posteriormente, a leptospirose foi designada por Goldschmidt, como “Doença de Weil”. Em 1918, Noguchi criou o gênero *Leptospira* (Manual ... , 1989).

Com o estudo realizado por Stimson (1907) em cortes de rins de pacientes humanos, que haviam morrido com diagnóstico de febre amarela, acreditou-se ter descoberto seu agente, denominado *Spirochaeta interrogans* (Corrêa e Corrêa, 1992).

O agente etiológico (*Leptospira*) é um microorganismo helicoidal, aeróbio obrigatório, que apresenta uma ou ambas as extremidades encurvadas ou em forma de gancho. Estas bactérias medem aproximadamente 0,1µm de diâmetro e 10µm de comprimento, contendo uma ou ambas terminações das células curvadas, dois flagelos periplasmáticos por célula e 18 ou mais espirais direcionadas para a direita (Manual ... , 1989).

Atualmente, o gênero *Leptospira* apresenta duas classificações vigentes, uma mais antiga, baseada em sorologia e outra atual, em bases genotípicas. Mundialmente, a tendência para utilização da classificação genotípica é crescente (Levett, 2001).

Conforme classificação sorológica, o gênero *Leptospira* divide-se em duas espécies: *L. interrogans* (compreende as amostras patogênicas) e *L. biflexa* (compreende as amostras saprófitas), segundo Faine *et al.*, (1999). Ambas espécies estão divididas em numerosas sorovariedades definidas por teste de soro aglutinação (Johnson, 1967). Para *L. biflexa* são descritas cerca de 60 sorovariedades e, aproximadamente, 230 sorovariedades da espécie *L. interrogans*, estão relatadas segundo a classificação sorológica (Koizumi, 2003), divididas em grupos e sorogrupos (Tabela 1).

Novas espécies genômicas patogênicas e saprófitas foram propostas baseadas no grau de homologia do Ácido Desoxirribonucléico (DNA) devido à presença de heterogeneidade genômica dentro do gênero *Leptospira* (Yasuda *et al.*, 1987).

A classificação fenotípica das leptospirosas está sendo substituída pela classificação genotípica, que inclui nos genospecies (Tabela 2) todas as sorovariedades de *L. interrogans* e *L. biflexa* (Brenner *et al.*, 1998; Levett, 2001).

Tabela 1. Sorogrupos e algumas sorovariedades de *Leptospira interrogans*

Sorogrupos	Sorovariedades
Icterohaemorrhagiae	icterohaemorrhagiae, copenhageni, lai, zimbabwe
Hedomadis	hebdomadis, jules, kremastos
Autumnalis	autumnalis, fortbragg, bim, weeransinghe
Pyrogenes	pyrogenes
Bataviae	bataviae
Gryppotyphosa	grippotyphosa, canalzonae, ratnapura
Canicola	canicola
Australis	australis, bratislava, lora
Pomona	pomona
Javanica	javanica
Sejroe	sejroe, saxkoebing, hardjo
Panamá	panama, mangus
Cynopteri	cynopteri
Djasiman	djasiman
Sarmin	sarmin
Mini	mini, geórgia
Tarassovi	tarassovi
Ballum	ballum, aroberea
Celledoni	celledoni
Louisiana	louisiana, lanka
Ranarum	ranarum
Manhao	manhao
Shermani	shermani
Hurstbridge	hurstbridge

Fonte: Koizumi, 2003.

A reclassificação das leptospiras segundo o genoma servirá de base para futuras classificações, sendo considerada taxonomicamente correta e a incompatibilidade com o sistema de

sorogrupos utilizados por clínicos e epidemiologistas em vários anos, torna a classificação molecular um problema para os microbiologistas (Levett, 2001).

Tabela 2. Genomospécies de leptospiros associados aos sorogrupos, segundo a classificação genotípica

Sorogrupos	Genomoespécies
Andamana	<i>L.biflexa</i>
Australis	<i>L.interrogans</i> , <i>L.noguchii</i> , <i>L.borgpetersenii</i> , <i>L.kirschneri</i>
Autumnalis	<i>L.interrogans</i> , <i>L.noguchii</i> , <i>L.santarosai</i> , <i>L.borgpetersenii</i> , <i>L.kirschneri</i>
Ballum	<i>L.borgpetersenii</i>
Bataviae	<i>L.interrogans</i> , <i>L.noguchii</i> , <i>L.santarosai</i> , <i>L.borgpetersenii</i> , <i>L.kirschneri</i>
Canicola	<i>L.interrogans</i> , <i>L.inadai</i> , <i>L.kirschneri</i>
Códice	<i>L.wolbachii</i>
Cynopteri	<i>L.santarosai</i> , <i>L.kirschneri</i>
Djasiman	<i>L.interrogans</i> , <i>L.noguchii</i> , <i>L.kirschneri</i>
Grippotyphosa	<i>L.interrogans</i> , <i>L.santarosai</i> , <i>L.kirschneri</i> L.
Hebdomadis	<i>L.interrogans</i> , <i>L.santarosai</i> , <i>L.Kirschneri</i> , <i>L.weillii</i> , <i>borgpetersenii</i> , <i>L.alexanderi</i>
Hurstbridge	<i>L.fainei</i>
Icterohaemorrhagiae	<i>L.interrogans</i> , <i>L.weillii</i> , <i>L.kirschneri</i> , <i>L.inadai</i> L.
Javanica	<i>L.weillii</i> , <i>L.santarosai</i> , <i>L.borgpetersenii</i> , <i>L.meyeri</i> , <i>inadai</i> , <i>L.alexanderi</i>
Lousiana	<i>L.interrogans</i> , <i>L.noguchii</i>
Lyme	<i>L. inadai</i>
Manhao	<i>L.weillii</i> , <i>L.inadai</i> , <i>L.alexanderi</i> L.
Mini	<i>L.interrogans</i> , <i>L.santarosai</i> , <i>L.weillii</i> , <i>L.borgpetersenii</i> , <i>L. meyeri</i> , <i>L.alexanderi</i>
Panamá	<i>L.noguchii</i> , <i>L.inadai</i>
Pomona	<i>L.interrogans</i> , <i>L.santarosai</i> , <i>L.kirschneri</i> , <i>L.noguchii</i> L.
Pyrogenes	<i>L.interrogans</i> , <i>L.santarosai</i> , <i>L.noguchii</i> , <i>L.weillii</i> , <i>borgpetersenii</i>
Ranarum	<i>L.interrogans</i> , <i>L.meyeri</i>
Sarmin	<i>L.interrogans</i> , <i>L.santarosai</i> , <i>L.weillii</i> L.
Sejroe	<i>L.interrogans</i> , <i>L.santarosai</i> , <i>L.kirschneri</i> , <i>L.weillii</i> , <i>L. borgpetersenii</i> , <i>L.meyeri</i>
Semaranga	<i>L.meyeri</i> , <i>L.biflexa</i>
Shermani	<i>L.noguchii</i> , <i>L.santarosai</i> , <i>L.inadai</i>
Tarassovi	<i>L.noguchii</i> , <i>L.santarosai</i> , <i>L.weillii</i> , <i>L.borgpetersenii</i> , <i>inadai</i>

Fonte: Brenner et al., 1998 e Levetti, 2001.

### 2.1.1 Leptospirose no Brasil

Na década de 50, Freitas *et al.* (1957) realizaram o primeiro isolamento de *Leptospiras* em bovinos com a identificação dessa enfermidade em um feto abortado, devido à infecção pela sorovariedade

pomona, em São Paulo. Na década de 60, o estudo de Santa Rosa *et al.* (1961) se destacou com isolamento, a partir de um feto bovino abortado, da sorovariedade icterohaemorrhagiae.



Moreira *et al.* (1979) testaram 3.727 soros sanguíneos de vacas sem suspeita clínica de leptospirose, com idade superior a três anos de idade, no estado de Minas Gerais, em experimento delineado com amostragem aleatória e planejada para determinação da prevalência de aglutininas anti-*Leptospira*, e, observaram 27,3% de animais positivos e 80% das propriedades positivas, ocorrendo predominância das sorovariedades wolffi (12,10%), hardjo (11,1%), grippotyphosa (5,8%), icterohaemorrhagiae (5,1%) e canicola (2,2%).

Madruca *et al.* (1980) obtiveram amostras sanguíneas de 670 bovinos, em 62 propriedades distribuídas em nove municípios da região do Cerrado no Sul do estado do Mato Grosso e os sorotipos mais encontrados foram hardjo (41%), sejro (40%) e wolffi (30%).

Ribeiro *et al.* (1988) analisaram a infecção por leptospira em 657 bovinos machos e fêmeas de várias faixas etárias, 30 vacas pós-aborto da Fazenda experimental da EPAMIG, em Governador Valadares, estado de Minas Gerais. O sorotipo hardjo predominou em 350 (53,3%) bovinos machos e fêmeas e em 26 (86,6%) vacas pós-aborto.

Vasconcellos *et al.* (1997) encontraram a predominância de sorovariedades hardjo (76,7%) em 56 propriedades, distribuídas no Paraná, Mato Grosso do Sul, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e Minas Gerais, após examinarem 2.449 amostras de soros bovinos com aptidão para corte e para leite. Foram reagentes 1.480 (60,4%) animais para pelo menos uma das 24 sorovariedades testadas de *Leptospira*.

Pellegrin *et al.* (1999) avaliaram 756 bovinos provenientes de 28 rebanhos do Pantanal Mato-grossense para pesquisar a prevalência da leptospirose nesses rebanhos. Os autores concluíram a maior frequência das sorovariedades hardjo CTG (59,52%) e hardjoprajitino OMS (21,28%).

Juliano *et al.* (2000) colheram 426 amostras de soro bovino, provenientes de vacas em lactação na microrregião de Goiânia (GO), e testadas pelo método de soroaglutinação microscópica (SAM) para detecção de aglutininas antileptospiras. Os resultados obtidos revelaram uma prevalência de 81,90% de animais reagentes. Os principais sorovares envolvidos foram: wolffi (36,10%), icterohaemorrhagiae (20,50%), hardjo (5,20%) e tarassovi (4,90%).

Homem *et al.* (2000) encontraram as sorovariedades hardjo (61,2%), bratislava (9,0%) e shermani (4,5%) em estudo da prevalência da infecção por leptospiras em bovinos na região de fronteira agrícola da rodovia Transamazônica, na Amazônia Oriental. A prevalência da leptospirose bovina foi 97% de propriedades com pelo menos um animal positivo na soroaglutinação microscópica para o diagnóstico da leptospirose.

Favero *et al.* (2001) avaliaram 31.325 soros de bovinos de 1.920 propriedades distribuídas em 540 municípios de 21 estados do Brasil e constataram que a sorovariedade hardjo foi a mais frequente (41,35%) no Estado de Minas Gerais.

Lilenbaum e Souza (2003) encontraram a sorovariedade hardjo na reação de aglutinação em 46,9% dos animais em pesquisa realizada com 379 soros bovinos, de 13 rebanhos leiteiros de diferentes partes do estado do Rio de Janeiro.

Oliveira e Pires Neto (2004) encontraram as sorovariedades hardjo (29,71%) e wolffi (13,16%) em exames sorológicos realizados em 5.977 amostras de soros bovinos no Rio Grande do Sul.

Araújo *et al.* (2005) encontraram maior frequência das sorovariedades hardjo (norma), 23,7%, hardjo (OMS), 19,7%, hardjo (hardjobovis), 13,8%, e wolffi, 13,2% em pesquisa de aglutininas anti-*Leptospira*

*interrogans* provenientes de 398 municípios de Minas Gerais no período de 1980 a 2002, considerando 39.012 soros sanguíneos de bovinos.

Aguiar *et al.* (2006) investigaram no município de Monte Negro (Rondônia), no ano de 2001, a prevalência de anticorpos anti-*Leptospira sp.* em 2.109 vacas provenientes de 86 rebanhos. Em rebanhos leiteiros, foi encontrada uma prevalência animal de 49,6%. Os sorovares mais prevalentes foram hardjo (14,5%), wolffi (12,3%), shermani (10,8%), patoc (7,9%) e hebdomadis (6,1%).

Lage *et al.* (2007) em trabalho realizado no Estado da Paraíba para identificação da prevalência de leptospirose bovina, obtiveram amostras coletadas aleatoriamente, totalizando 2.343 soros bovinos com prevalência de 32,0%.

Castro *et al.* (2008) coletaram 8.216 amostras de soros de fêmeas bovinas com idade superior a 24 meses, provenientes de 1.021 propriedades distribuídas por todo o Estado de São Paulo. Obtiveram uma soroprevalência de 49,4% entre os animais e 71,3% nas propriedades. As sorovariedades mais prevalentes entre o total de animais sororreagentes foram hardjo (46%) e wolffi (21%), seguidos pelos sorovares shermani (8,9%), autumnalis (4,4%) e grippotyphosa (3,9%).

Figueiredo *et al.* (2009) investigaram a prevalência de anticorpos anti-leptospira em fêmeas bovinas com idade igual ou superior a 24 meses, provenientes de 178 rebanhos de 22 municípios do estado de Mato Grosso do Sul e identificaram fatores de risco associados à infecção. Foram analisadas 2.573 amostras de soro sanguíneo por meio do teste de soroaglutinação microscópica perante 10 sorovares de *Leptospira*. Foram detectados títulos iguais ou superiores a 100 para um ou mais sorovares em 1.801 fêmeas (98,8%) de 161 (96,5%) rebanhos, sendo o

sorovar hardjo (65,6%) apontado como o mais prevalente.

Viana *et al.* (2010) encontraram as sorovariedades hardjobovis, hardjo bolivia, hardjo lagoa, hardjo norma e hardjo OMS como as mais soroprevalentes em trabalho realizado na Bacia leiteira do Caparaó, Estado da Bahia. Foram coletadas 330 amostras de soros bovinos, analisadas por meio da técnica de Soroaglutinação Microscópica (SAM), no Laboratório de leptospirose da UFMG, encontrou-se reação em 12,4% dos animais.

Mineiro *et al.* (2010) colheram amostras de sangue de 18 vacas da raça Girolando de uma fazenda localizada no Município de Buriti dos Lopes, no estado do Piauí e constataram que 83,33% (15/18) das amostras apresentaram aglutininas anti-leptospira, sendo 53,33% de sorovar hardjoprajitno (8/15), 6,67% para hardjobovis (1/15), 6,67% para wolffi (1/15), 6,67% para shermani (1/15) e 26,66% para quatro co-aglutinações (4/15).

Nicolino (2011) analisando a prevalência de anticorpos anti-leptospira em vacas leiteiras na Microrregião de Sete Lagoas (MG), no período de 2009 a 2010, identificou a presença das sorovariedades hardjo OMS (19,4%), hardjo Lagoa (19,3%), hardjo Bolívia (18,8%), hardjobovis (17,4%) e hardjo Norma (17,4%), confirmando a alta distribuição da doença pelo rebanho da região, com prevalência animal de 20,7% e prevalência de rebanho de 80,8%.

Chiareli (2011) analisou surto de leptospirose em rebanho leiteiro em Santo Antônio do Monte, Minas Gerais, que apresentavam reações positivas anti-*leptospira* hardjo no teste de Microaglutinação Rápida (MAR) e que haviam sido vacinados anteriormente com vacina experimental contendo sorovariedade hardjo. A prova MAR revelou 48,06% dos bovinos positivos para sorovariedade hardjo,

genótipo hardjobovis e 36,82% para sorovariedade hardjo, genótipo hardjoprajitno.

Sarmento *et al.* (2012) investigaram a conveniência do emprego de cepas *Leptospira sp.* autóctones isoladas no Brasil. Foram amostradas por conveniência 109 propriedades e 9.820 bovinos, fêmeas em idade reprodutiva, distribuídos em 85 municípios, dos Estados de Goiás, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Paraná, Rio Grande do Sul, Santa Catarina e São Paulo. Dos 9.820 animais examinados, 5.806 (59,12%) foram reagentes na Soroaglutinação Microscópica (SAM) para pelo menos um sorovar com a coleção de 23 sorovares de referência. Os sorovares identificados com a coleção de antígenos de referência foram principalmente hardjo (43,03%), shermani (20%), wolffi (9,96%), grippothyphosa (5,42%) e pomona (4,28%).

Hashimoto *et al.* (2012) determinaram a prevalência de anticorpos anti-*Leptospira sp.* e os fatores de risco associados a infecção em rebanhos bovinos com atividade reprodutiva da região centro-sul do estado do Paraná. Foram estudadas 1.880 fêmeas com idade igual ou superior a 24 meses, provenientes de 274 rebanhos não vacinados contra a *Leptospira sp.* Dos 274 rebanhos analisados, 181 foram considerados positivos para a *Leptospira sp.* com a prevalência de rebanhos de 66,06%.

Silva *et al.* (2012) investigaram a prevalência e os fatores de risco da leptospirose bovina no Estado do Maranhão. A presença de anticorpos contra *Leptospira sp.* foi verificada pela técnica de SAM. Das 4.832 fêmeas bovinas analisadas, 1.904 (35,94%) foram reagentes. Das 573 propriedades analisadas, 380 (64,81%) foram consideradas positivas. As sorovariedades hardjo (24,32%) e wolffi (22,0%) foram as mais frequentes em todo o Estado.

### 2.1.2 Aspectos Epidemiológicos da Leptospirose em Bovinos

A epidemiologia das leptospiroses em bovinos envolve fatores ambientais. Essa doença apresenta prevalência em países de clima tropical e subtropical, agravando-se em períodos de altos índices pluviométricos, pois possui capacidade de sobrevivência em ambientes úmidos. Os fatores como temperatura, pH do solo, presença de animais silvestres, terrenos alagadiços e condição sanitária e nutricional dos animais determinam o aparecimento dessa enfermidade (Faine *et al.*, 1999; Levett, 2004), que é considerada endêmica no Brasil (Favero, *et al.*, 2001; Castro *et al.*, 2008).

Segundo Moreira (2004), as infecções por *Leptospira* nos bovinos associam-se a infecções fetais, provocando aborto, parto de natimortos e nascimento de neonatos fracos com alta taxa de mortalidade.

A infecção pode provocar uma enfermidade em fase aguda, subaguda ou assintomática. Na forma aguda, se manifesta por uma febre de quatro a cinco dias, anorexia, conjuntivite e diarreia. A leptospiremia desaparece com a formação de anticorpos, e as *Leptospiras* desaparecem completamente da circulação sanguínea devido à imunidade humoral. A fase crônica da infecção inicia-se quando as *Leptospiras* remanescentes se abrigam nos túbulos renais (Faine *et al.*, 1999).

A síndrome da queda de produção de leite (agalactia) está associada à fase aguda da infecção pela *Leptospira hardjo* em bovinos selecionados para produção de leite (Higgins *et al.*, 1980). A infecção causada pela Hardjobovis é caracterizada pela forma subclínica, ocasionando aborto, mastite, sendo muito encontrada em bovinos de diversos países do mundo. Já, a infecção por Hardjoprajitno, isolada em poucos países é considerada mais patogênica, levando a queda da produção de leite e problemas reprodutivos (Ellis, 1994).

Segundo o Manual de Controle da Leptospirose (1989), sua transmissão pode ocorrer por contato direto com a urina, sangue ou tecidos de animais infectados e de modo indireto pela água ou alimentos contaminados, em um período de incubação variando, em média, de dois a cinco dias. Após a bacteremia, a partir da segunda à quinta semana da doença, as *Leptospiras* são eliminadas na urina de animais infectados, mas animais convalescentes podem eliminá-las durante meses.

A transmissão direta ocorre quando o sangue ou fluidos corporais contendo *Leptospiras* passam diretamente de um animal com infecção aguda, ou a partir de urina de um animal portador renal de outro animal suscetível. A transmissão também pode ocorrer com o sêmen para inseminação artificial e com embriões utilizados para fertilização *in vitro*. A transmissão indireta ocorre quando um animal adquire leptospirose no ambiente, proveniente da urina de animais portadores (Adler e Moctezuma, 2010). A via de transmissão considerada mais comum é a indireta, por meio do solo, da água e dos alimentos contaminados pela urina de animais infectados. (Acha e Szyfres, 1986; Almeida *et al.*, 1994; Soares *et al.*, 2002)

Os animais domésticos, especialmente suínos e bovinos são grandes reservatórios de *Leptospira* e uma fonte frequente de infecção humana em muitos países do mundo. Os reservatórios da infecção são os animais que têm uma leptospirose prolongada e geralmente não sofrem a doença clínica (Manual ..., 1989).

Para o controle da leptospirose no rebanho, medidas devem ser tomadas. É necessário o saneamento do meio; destino adequado de excretas, cadáveres e restos de animais; desinfecção e higiene das instalações e equipamentos zootécnicos; armazenamento adequado de alimentos e concentrados e o emprego de imunógenos nos suscetíveis

visando proteção específica, preparados com sorovares presentes na região (Fava *et al.*, 2003).

Principalmente em áreas onde a infecção é endêmica, a vacinação objetivando a imunização nos dois últimos terços da gestação é necessária para assegurar maior proteção contra a doença. As novilhas de mães vacinadas tardiamente ganham imunidade por alguns meses, devendo então, serem imunizadas com três a cinco meses de vida (Faine, 1982).

Moreira (1994) fez uso de dois métodos de vacinação com bacterinas produzidas a partir de cepas isoladas na propriedade, com a finalidade de avaliar métodos para erradicação de leptospirose em bovinos leiteiros. O primeiro rebanho recebeu uma dose inicial e revacinações semestrais e o segundo recebeu duas aplicações iniciais intervaladas de 45 dias, com revacinações semestrais e uma dose de estreptomicina na dose de 25 mg/kg de peso vivo. Em ambos os tratamentos ocorreu um declínio progressivo nos animais reagentes no teste de microaglutinação a partir do 8º mês de implantação da vacinação.

Para Araújo *et al.* (2005), o uso de vacina elaborada com sorovarietades específicas prevalentes na região é a maneira mais eficiente de controle da leptospirose.

Segundo Salles e Lilenbaum (2006), o uso de vacinas inativadas que contenham as sorovarietades de *Leptospira* presentes na região, representam uma via de proteção específica dos animais susceptíveis.

Para Rodrigues (2008), os protocolos para vacinas polivalentes deverão ser revisados para que apresentem respostas sorológicas adequadas para revacinações semestrais, uma vez que as vacinas disponíveis no mercado apresentam resposta sorológica de curta duração. Entretanto, a vacina monovalente de *L. hardjo*, revelou maior

duração de títulos de anticorpos e a revacinação pode ser feita a cada seis meses.

## 2.2 Epidemiologia Matemática

O interesse pela compreensão da proliferação de doenças vem de tempos ancestrais. Inicialmente, a epidemiologia matemática expressava a relação entre o número de infectados e suscetíveis. Posteriormente, surgiu a estrutura de compartimentos (Anderson e May, 1992), dividindo a população de indivíduos em classes (Suscetíveis, Infectados e Recuperados) e, dando origem, ao modelo SIR (Nepomuceno, 2005).

A partir da metade do século XX, a epidemiologia matemática começou a se desenvolver rapidamente, tornando-se, no decorrer do tempo, uma área de caráter interdisciplinar, sendo considerado o resultado da interação entre epidemiologistas, matemáticos, veterinários, biólogos, médicos, dentre outros (Barros, 2007).

A epidemiologia possibilita uso de análise e pesquisa associada, de forma multidisciplinar, com interesse na modelagem matemática das doenças. A análise de diferentes ferramentas de erradicação e controle de uma doença na população provém do estudo epidemiológico (Silva, 2007).

### 2.2.1 Modelagem matemática como ferramenta na Epidemiologia

Segundo Hethcote (2000), a modelagem matemática pode contribuir para o projeto e análise de pesquisas epidemiológicas, sugerir qual tipo de dado deve ser coletado, identificar tendências, realizar previsões e estimar a incerteza das previsões.

Rios (1986) define modelo matemático como:

*“uma representação ou interpretação simplificada da realidade, ou uma*

*interpretação de um fragmento de um sistema, segundo uma estrutura de conceitos mentais ou experimentais.”*

Em 1760, Daniel Bernoulli realizou o primeiro trabalho com utilização da matemática em estudos epidemiológicos, com o objetivo de avaliar a eficiência de políticas públicas no tratamento de varíola (Bailey, 1975). No entanto, somente em 1840, foi realizado por William Farr o ajuste de uma curva ao número de débitos provocados pela varíola no Reino Unido (Anderson e May, 1992).

No início do século XX, os cientistas Hamer e Ronald Ross, investigaram a transmissão de doenças infecciosas por meio de simples modelos matemáticos. Foi postulado, em 1906, por Hamer, que o desenvolvimento de uma epidemia depende da taxa de contato entre indivíduos susceptíveis e indivíduos infectados, tornando-se o mais importante conceito da epidemiologia matemática, passando a ser conhecido hoje como o princípio de ação das massas. Este conceito define que a disseminação da epidemia em uma população é proporcional ao produto da densidade de indivíduos suscetíveis e infectados (Nepomuceno, 2005).

Posteriormente, em 1927, foi proposto por Kermack e Mckendrick o teorema do Limiar, relacionando o surgimento de uma epidemia a um valor crítico do número de suscetíveis, ou seja, a introdução de indivíduos infecciosos em uma comunidade não pode levar a um surto epidêmico a menos que a densidade de indivíduos suscetíveis esteja acima de um certo valor crítico. Essa densidade depende de fatores como infecção, recuperação da doença e taxa de mortalidade relativa à epidemia (Barros, 2007).

O princípio de ação de massa e a teoria do valor crítico são considerados importantes descobertas nos estudos da epidemiologia moderna (Amaku, 2001).

A modelagem matemática possibilitou o avanço significativo de estudos em epidemiologia nos últimos dois séculos, nas áreas de Biologia Celular, Biologia Molecular e Imunologia (Nepomuceno, 2005). Segundo Barros (2007), na literatura, observa-se uma tendência para pesquisas que revelem características determinísticas na epidemia; o estudo da dispersão espacial das doenças; o uso de modelos baseados em redes e aplicação da teoria do valor crítico em modelos mais complexos, tanto determinísticos quanto estocásticos.

A epidemiologia com interesse na modelagem matemática possibilita o estudo de estratégias específicas para redução e controle de doenças e agravos, a partir de modelos dinâmicos de simulação eficientes e com baixo custo. Esses modelos epidemiológicos são importantes para compreensão e análise do comportamento de epidemias (Nepomuceno, 2005).

### **2.2.2. Modelagem Matemática aplicada à saúde animal**

Trabalhos vêm sendo desenvolvidos com modelagem matemática aplicados à saúde animal para análise da disseminação de doenças (Chaves e Hernandez, 2004; Caetano, 2010), para estimar os custos relacionados à presença de agentes infecciosos em determinados rebanhos (Bennett, 1999; Huijps *et al.*, 2008), para a verificação da eficiência de vacinação no rebanho bovino (Dias, 2004; Silva, 2007; Amaku, 2009) e para analisar a complexidade das redes de contatos geradas pelo fluxo de compra e venda de animais e pesquisas relacionadas à prevenção e controle na disseminação de doenças infecciosas nos animais (Bastos, 2003; Coelho, 2008; Capanema, 2010; Oliveira, 2011). Foram relacionados nessa subseção alguns trabalhos que fizeram uso de modelos matemáticos aplicados à ciência animal.

Kamp *et al.* (1990) apresentaram um modelo de simulação de controle de leptospirose para sorovariabilidade Hardjo, em rebanhos leiteiros da raça holandesa, em 82 fazendas no norte da Holanda, sendo o modelo executado em um computador pessoal com o MS-DOS.

Neill *et al.* (1991) desenvolveram um modelo matemático para *Mycobacterium bovis*, à partir de uma série de experimentos sobre a excreção do *M. bovis* de bovinos tuberculosos.

Kerr *et al.* (1997) desenvolveram um modelo de simulação da transmissão de *Leishmania mexicana* entre *Neotoma micropus* por *Lutzomyia anthophora* para prever a densidade vetorial limite abaixo do qual *L. mexicana* seriam eliminados de uma população de *N. micropus* dentro de 2 anos.

Cherry *et al.* (1998) criaram um modelo matemático dinâmico para avaliar o controle do vírus da diarreia viral bovina (BVDV), compreendendo um conjunto de equações diferenciais, com utilização do tradicional modelo SIR (Suscetíveis, Infecções e animais Removidos).

French, *et al.* (1999) realizaram estudo sobre a transmissão e controle da infecção por *Neospora caninum* no gado bovino leiteiro. Utilizaram modelos determinísticos e estocásticos. Estimativas dos parâmetros foram obtidas a partir de estudos realizados no Reino Unido e da literatura publicada.

Dias (2004) realizou um estudo sobre caracterização espacial da brucelose bovina, no estado de São Paulo. Foi elaborado um modelo matemático para simular a dinâmica da brucelose em rebanhos bovinos, constituídos exclusivamente por fêmeas, analisando o efeito de estratégias de vacinação.

Chaves e Hernandez (2004) apresentaram um modelo para a dinâmica da transmissão da leishmaniose tegumentar americana (LTA), que inclui uma população de hospedeiros acidentais de parasitas, juntamente com espécies que são hospedeiros reservatórios. Com base neste modelo, obtiveram expressões que permitem calcular o limiar de condições para a persistência da infecção por meio de três diferentes abordagens.

Häsler *et al.* (2006) desenvolveram um modelo de simulação dinâmica e determinística para avaliar o impacto de diferentes estratégias de controle sobre a soroprevalência de *Neospora caninum* em fêmeas de gado leiteiro suíço. A estrutura do modelo foi composta por compartimentos "Suscetível" e "Infectado" (SI-modelo).

Silva (2007) desenvolveu um estudo multidimensional da brucelose em Minas Gerais e a adequação de um Modelo Baseado em Indivíduos (MBI) para descrever a dinâmica da brucelose bovina em rebanhos bovinos de fêmeas acima de vinte e quatro meses e população constante, com uma dose de vacina aplicada aos 8 meses de vida.

O'Reilly *et al.* (2008) desenvolveram modelo matemático para estimar e simular parâmetros devido a transmissão de *Corynebacterium pseudotuberculosis* em ovinos.

Amaku *et al.* (2009) elaboraram um modelo para simular a dinâmica da brucelose na população de fêmeas bovinas, analisando o efeito de diferentes estratégias de vacinação, com base em informações obtidas em algumas unidades federativas onde foram realizados inquéritos sorológicos para o PNCEBT (Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal).

ELmojtaba *et al.* (2010) realizaram uma análise matemática da dinâmica da leishmaniose visceral no Sudão. Foi considerado a dinâmica da doença entre três diferentes populações, reservatório, humanas e populações de vetores. O número básico de reprodução é derivado e as condições limite para a eliminação da doença são estabelecidas. As simulações do modelo mostram que o tratamento humano ajuda no controle da doença, e sua sinergia com o controle de vetores será o resultado mais provável na eliminação da doença.

Caetano (2010) desenvolveu estudo com finalidade de modelar a Influenza A (H1N1). Fez uso de equações diferenciais, fundamentando-se nos aspectos biológicos do processo de contágios. Obteve um sistema dinâmico com população considerada constante e analisada através dos pontos de equilíbrio.

Santos (2011) apresentou um modelo baseado em indivíduos para estudar a dinâmica de propagação e transmissão da leishmaniose. A partir de abordagens teóricas e numéricas, propôs um modelo híbrido, utilizando autômatos celulares e o método de Monte Carlo.

Pena (2011) desenvolveu um aplicativo denominado EpiGTA para simular a transmissão de doenças de animais contagiosos a partir dos dados de trânsito fornecidos pelas Guias de Trânsito Animal (GTAs). Para simular a transmissão de uma doença animal foram utilizados três modelos epidemiológicos do tipo SIR (Susceptível – Infectado – Recuperado). Foi adotado o modelo chamado Nível Fazenda (Vernon e Keeling, 2008), que utilizou a fazenda como uma unidade epidemiológica básica e os modelos Greenwood (Greenwood, 1931) e Reed-Frost (Abbev, 1952), ambos simularam a transmissão de doenças utilizando o animal como unidade epidemiológica básica.

Codeço e Coelho (2012) descreveram a emergência da modelagem matemática no estudo da dinâmica de doenças transmissíveis, como um método formal de argumentação e dedução lógica. A partir da modelagem matemática são apresentados desafios modernos na aplicação de resolução de problemas de saúde pública.

### 2.2.3 Ferramentas matemáticas para representação de sistemas epidemiológicos

As ferramentas mais utilizadas para representar sistemas epidemiológicos são Modelos Compartimentais que fazem uso de equações diferenciais e Modelo Baseado em Indivíduo. Os modelos compartimentais têm sido amplamente utilizados para modelar epidemias. Eles são utilizados tanto na versão determinística quanto estocástica (Lacerda *et al.*, 2010).

A versão estocástica incorpora variáveis probabilísticas dando ao modelo uma natureza de distribuição aleatória e possibilita incorporação de incertezas ao modelo. Já, os modelos determinísticos mantêm as características constantes durante todo o processo, tendo maior eficácia na análise de verificação da sensibilidade do sistema em função de alteração de alguns parâmetros de estudo (Nepomuceno, 2005).

Como exemplo de modelos compartimentais é citado o modelo SIR (Suscetíveis - Infectados - Recuperados), introduzido por Kermack e McKendrick (1927), que tem sido amplamente utilizado por ajustar-se a diversas epidemias, servindo de base para outros modelos.

O modelo MBI (Modelo Baseado em Indivíduo) proposto por Nepomuceno (2005), considera que cada indivíduo apresenta características únicas e discretas, sendo também utilizado para avaliar computacionalmente a propagação de epidemias.

#### 2.2.3.1 Modelo SIR

No estudo de infecções causadas por microparasitas a abordagem mais utilizada é dividir a população de hospedeiros em compartimentos: Suscetíveis, Infectados e Recuperados (imunes) (Satsuma *et. al.*, 2004; Hethcote, 2000; Anderson e May, 1992).

- Suscetíveis: indivíduos que não estão infectados, mas podem contrair a doença;
- Infectados: indivíduos que estão com a doença e podem transmiti-la;
- Imunes: indivíduos que estão imunes ao contágio. A imunidade neste caso é adquirida após o indivíduo se recuperar da doença.

O modelo matemático SIR (Suscetível – infectado – Recuperado) ou K – M (Wickwire, 1977) em homenagem aos seus primeiros proponentes Kermack e McKendrick em 1927 (Hethcote, 2000; Anderson e May, 1992) é visto no tempo por meio de equações diferenciais.

Analisa a disseminação de doenças infecciosas em uma população e verifica qual tipo de medida de controle tem um maior efeito na dinâmica dessa população. Por não abranger todos os fatores biológicos envolvidos na interação entre hospedeiros e microparasitas considera características tais como: latentes, anticorpos maternos, transmissão vertical, categorização por sexo, recuperação de indivíduos perda de imunidade, morte natural, taxa de transmissão, sazonalidade, condição nutricional, homogeneidade da população, dentre outros (Lacerda *et al.*, 2010).

O modelo pode ser visualizado a partir do esquema na Figura 1, sendo a taxa de novos susceptíveis por unidade de tempo dada por  $\mu$  (taxa de natalidade) e  $d$  a taxa de mortalidade. O coeficiente de transmissão  $\beta$  determina a taxa em que novas infecções surgem como consequência do contato entre suscetíveis e infectados. Os



indivíduos infectados possuem uma taxa  $\alpha$  adicional à sua taxa de mortalidade, que é a taxa de letalidade. A taxa em que os indivíduos infectados se tornam recuperados é representada por  $\gamma$ . Considera que há uma

distribuição homogênea da população no tempo e no espaço, ou seja, que em média, cada indivíduo de uma população apresenta as mesmas propriedades epidemiológicas (Hethcote, 2000).

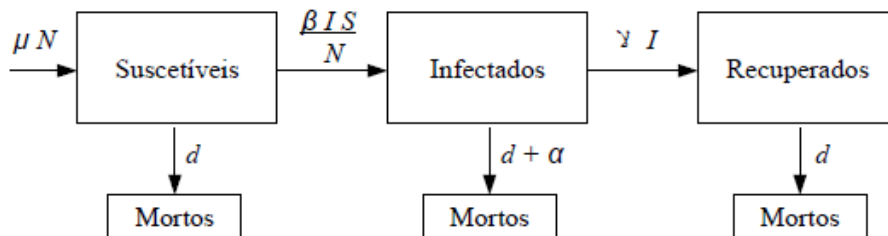


Figura 1 - Representação esquemática do modelo SIR.

Para se obter o conjunto de equações que representam o modelo SIR, são feitas algumas considerações. A população é considerada constante, o que equivale afirmar que  $d = \mu$ . Considera-se, também, que  $\alpha = 0$ , ou seja, o indivíduo infectado não possui uma taxa adicional de mortalidade. O modelo SIR pode ser escrito como um conjunto de equações diferenciais:

$$\frac{dS}{dt} = \mu N - \beta \frac{IS}{N} - \mu S; \quad (1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta \frac{IS}{N} - \gamma I - \mu I; \quad (2)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R; \quad (3)$$

em que  $S(t) + I(t) + R(t) = N$

Dadas as equações (1), (2) e (3); a população permanecerá estável ao longo do tempo quando:

$$\frac{dN}{dt} = \frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} \quad (4)$$

e o equilíbrio endêmico é obtido se:

$$\frac{dN}{dt} = 0 \quad (5)$$

substituindo as equações (1), (2) e (3) em (5), temos:

$$\mu N - \frac{\beta IS}{N} - \mu S + \frac{\beta IS}{N} - \gamma I - \mu I + \gamma I - \mu R = 0$$

em que,

$$\mu N = \mu S + \mu I + \mu R \quad (6)$$

substituindo (6) em (1), obtemos:

$$\frac{dS}{dt} = \mu N - \frac{\beta IS}{N} - \mu S = \mu S + \mu I + \mu R - \frac{\beta IS}{N} - \mu S \quad (7)$$

Então, o equilíbrio endêmico é obtido pela substituição das equações (7), (2) e (3) em (5):

$$\mu I + \mu R - \frac{\beta IS}{N} + \frac{\beta IS}{N} - \gamma I - \mu I + \gamma I - \mu R = 0$$

A inclusão de hospedeiros na dinâmica demográfica pode permitir que uma doença persista na população em longo prazo. Uma das maneiras de se pensar sobre o que pode acontecer, eventualmente, é explorar quando o sistema está em equilíbrio pela equação (5), em que as equações (1), (2) e (3) no sistema serão definidas para zero e os valores das variáveis serão agora denotados por  $S^*, I^*, R^*$ , que satisfazem esta condição. A solução destas equações leva a dois resultados. O primeiro é expresso matematicamente como  $(S^*, I^*, R^*) = (1, 0, 0)$  e o segundo resultado está relacionado a uma situação de estado endêmico da doença (equação (9)).

Para estabelecer o valor da taxa básica de reprodução ( $R_0$ ), que é o número médio de infecções quando um indivíduo infectado é introduzido em uma população inteiramente suscetível (Anderson e May, 1992), calculamos:

$$\left. \frac{dI}{dt} \right|_{S^*, I^*, R^*} = 0$$

$$\frac{\beta I^* S^*}{N} - \gamma I^* - \mu I^* = 0$$

$$I^* \left[ \frac{\beta S^*}{N} - (\gamma + \mu) \right] = 0$$

Se  $I^* = 0 \rightarrow$  não teríamos infecção na população; (8)

$$\frac{\beta S^*}{N} - (\gamma + \mu) = 0 \rightarrow \text{estado endêmico da doença;} \quad (9)$$

$x^*$  é definido como uma importante proporção de suscetíveis, em que o valor de cada infecção é esperado para produzir uma outra infecção durante o período de infecção.

Podemos definir  $x^* = \frac{S^*}{N}$ , que é a fração de suscetíveis em equilíbrio, sendo assim:

$$\beta x^* - (\gamma + \mu) = 0$$

$$x^* = \frac{\gamma + \mu}{\beta} \quad (10)$$

O número efetivo de reproduções ( $Re$ ) é definido como o número efetivo de infecções produzidas por cada indivíduo infeccioso. Isto pode ser calculado com base na análise da taxa de contato com os indivíduos suscetíveis, aqueles que podem ser infectados.

$$Re = R_0 \cdot x^* \quad (11)$$

Se  $Re > 1$ , a epidemia está aumentando (o número de infectados por unidade de tempo é maior do que o número de recuperados por unidade de tempo).

Se  $Re < 1$  a epidemia está diminuindo. O pico é determinado quando  $Re = 1$

$$Re = 1 \Rightarrow Ro \cdot x^* = 1 \Rightarrow x^* = \frac{1}{Ro} \quad (12)$$

Logo,

$$Ro = \frac{1}{x^*} \quad (13)$$

No modelo SIR com nascimentos e mortes, o equilíbrio endêmico é caracterizado pela fração de suscetíveis na população sendo o inverso de  $R_0$ .

Sendo assim, a taxa básica de reprodução ( $R_0$ ), é definida por:

$$Ro = \frac{\beta}{\gamma + \mu} \quad (14)$$

A vacinação possibilita uma diminuição da taxa de infecção, não havendo então, necessidade de vacinar toda a população de suscetíveis, pois ao diminuir a taxa de infecção há um percentual mínimo de vacinados que impedem a manutenção da doença na população (Hethcote, 2000).

Incorporando a vacinação no modelo SIR, um parâmetro  $\nu$  é acrescentado nas equações do sistema, o qual representa a taxa de vacinação. Considere as equações do modelo SIR com vacinação:

$$\frac{dS}{dt} = \mu N - \beta IS / N - \mu S - \nu S \quad (15)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta IS / N - \gamma I - \mu I \quad (16)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R + \nu S \quad (17)$$

em que, S, I e R são o número de indivíduos Suscetíveis, Infectados e Recuperados, respectivamente;  $\nu$  é a taxa de vacinação, N é o número total de indivíduos,  $\beta$  é a taxa de transmissão,  $\mu$  é a taxa de nascimento, sendo que para manter a população constante faz-se a taxa de mortalidade  $d = \mu$ ; a taxa de indivíduos infectados que são recuperados é representada por  $\gamma$  e  $S(t) + I(t) + R(t) = N$ .

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi criado um modelo utilizando um sistema de equações diferenciais que descrevem a dinâmica da transmissão da infecção por leptospirose no rebanho bovino leiteiro. Seu comportamento é explorado usando método analítico e numérico. As equações diferenciais foram solucionadas numericamente com auxílio do programa ModelMaker 4® (ModelKenetix, 2003). A análise do método analítico é a observação, possibilitando o melhor entendimento dos comportamentos do modelo por meio de variação dos parâmetros. O método numérico conduziu a soluções aproximadas do modelo.

Para o método analítico foi utilizada a análise de sensibilidade dos parâmetros, a fim de investigar o efeito do ajuste da taxa de transmissão por contato direto ( $\beta$ ) e proporções de cobertura vacinal ( $p$ ).

#### 3.1 Simulação matemática

Para as simulações computacionais foi utilizado o software ModelMaker 4®. Neste estudo as equações diferenciais foram simuladas utilizando o método de Runge-Kutta, de 4ª ordem.

### 3.1.1 ModelMaker®: uma ferramenta para construção de modelos epidemiológicos

A interface dessa ferramenta inicializa-se com uma janela vazia chamada *noname00.mod*, onde os modelos são definidos e representados. Divide-se em dois painéis – Model Explorer, que oferece uma maneira fácil de navegar no seu modelo e Model View, que permite a visualização dos parâmetros, gráficos e diagramas.

Envolve a construção de um diagrama na tela, representando as diferentes partes do modelo, que inclui compartimentos, variáveis, eventos, além de uma série de outros componentes. A execução do modelo finalizada resolve equações, gerando

resultados que podem ser interpretados em gráficos ou tabelas.

Os modelos gerados têm como finalidade a descrição de doenças, suas dinâmicas na população, a determinação de fatores críticos para evolução da prevalência e o período mínimo necessário para sua erradicação na população. Cenários de controle de doenças são criados através dessa ferramenta, possibilitando verificar qual tipo de medida de controle tem um maior efeito na dinâmica da população.

A Figura 2 ilustra a representação esquemática do modelo SIR pelo software ModelMaker 4®.

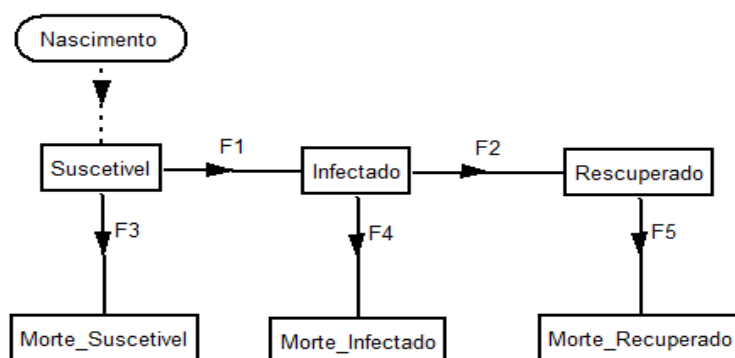


Figura 2 - Representação esquemática do modelo SIR pelo software ModelMaker 4®.

Neste diagrama a taxa de novos suscetíveis por unidade de tempo (taxa de natalidade) é representada por  $\mu$  e  $d$  é a taxa de mortalidade. A taxa  $\alpha$  adicional à taxa de mortalidade representa a morte ocasionada por doenças infecciosas. O coeficiente de transmissão  $\beta$  determina a taxa em que novas infecções surgem como consequência do contato entre suscetíveis e infectados e  $\gamma$  é a taxa com que os infectados tornam-se recuperados.





infectado não possui uma taxa adicional de mortalidade.

O modelo SIR apresentado na Figura 2 pode ser escrito como um conjunto de equações diferenciais, conforme as equações (1), (2), (3) já descritas no subitem 2.2.3.1.

A Tabela 3 descreve os elementos que compõem o modelo SIR e suas representações gráficas.

Considera-se a população constante, o que equivale afirmar que  $d = \mu$ . Considera-se, também, que  $\alpha = 0$ , ou seja, o indivíduo

Tabela 3 - Descrição e representação dos elementos componentes do modelo SIR pelo software ModelMaker®

Elementos	Ícones	Representação	Descrição
Compartimento		Suscetível ( $S$ ), Infectado( $I$ ), Recuperado ( $R$ ) e morte ( $d$ )	Representa um integrador dentro do modelo. É definido em termos daquilo que entra e sai do modelo.
Variável		Nascimento ( $\mu$ )	Valor calculado de acordo com sua equação.
Fluxo		F1 (Taxa de transmissão, $\beta$ ), F2 (Taxa de recuperação, $\gamma$ ), F3 (Taxa de mortalidade para suscetíveis, $dS$ ), F4 (Taxa de mortalidade para Infectados, $dI$ ), F5 (Taxa de mortalidade para Recuperados, $dR$ )	Representam o movimento entre compartimentos. São usados em conjunto com os compartimentos para construir sistemas de equações diferenciais.
Influência		—	Representam relacionamentos entre componentes do modelo.

Para o caso de persistência da doença infecciosa, a Figura 3 ilustra a simulação do

modelo SIR para as classes de indivíduos Suscetíveis, Infectados e Recuperados.

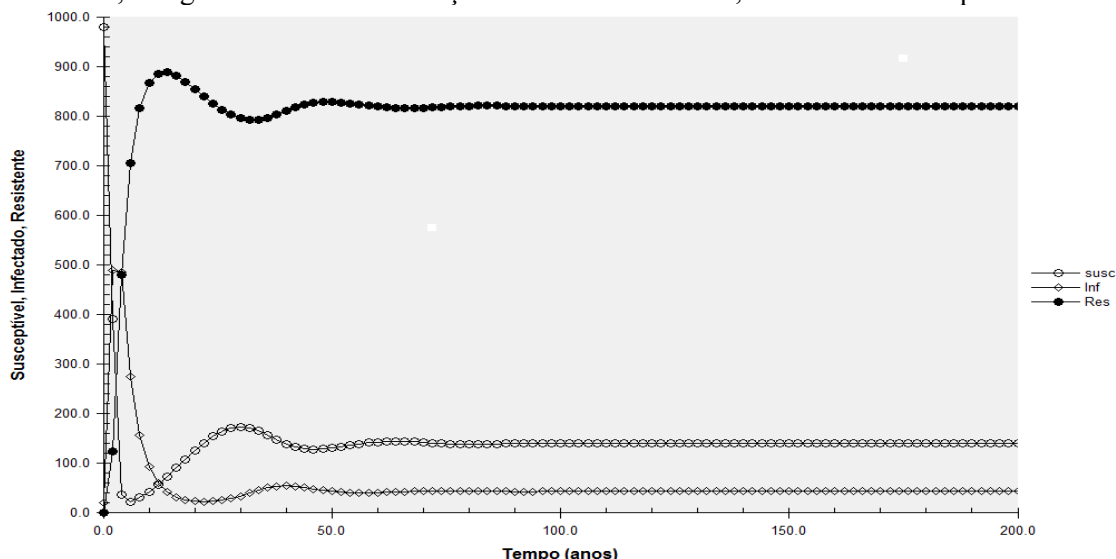


Figura 3 - Simulação do modelo SIR pelo software ModelMaker 4® para o caso de persistência da doença infecciosa para as classes de indivíduos Suscetíveis, Infectados e Recuperados.

Simulação do modelo SIR mostrando a dinâmica dos três compartimentos: Suscetível, Infectado e Recuperado (imune). No modelo foram utilizados os parâmetros:  $\mu = 1/60$ ;  $\gamma = 1/3$ ;  $\beta = 2,5$ ;  $N = 1.000$ ;  $S_0 = 0,98N$ ;  $I_0 = 0,02N$  e  $R_0 = N - S_0 - I_0$ .

### 3.1.2 Método de Runge-Kutta para Integração

ModelMaker utiliza métodos numéricos para resolver equações diferenciais fazendo uso de adequados métodos de integração. Neste estudo as equações diferenciais serão simuladas utilizando o método de Runge-Kutta, de 4ª ordem. Foi apresentado em Apêndice uma breve visão sobre o método de integração Runge-Kutta, sendo este o método padrão utilizado pelo ModelMaker.

### 3.1.3 Análise de Sensibilidade

A análise de sensibilidade permitiu o efeito do ajuste de parâmetros sobre valores das componentes selecionadas para investigação. Foi realizada para investigar situações de prevalência e erradicação da doença pelo modelo matemático SIRS e para simulação de diferentes coberturas vacinais para leptospirose. Foi investigado o efeito do ajuste de  $\beta$  de 0,2 a 1,50. O modelo foi executado seis vezes para valores de 0,2; 0,45; 0,72; 0,98; 1,24; 1,50. A sensibilidade do parâmetro  $p$  foi investigada para valores de 5% a 100%. O modelo foi executado onze vezes para valores de 5%, 15%, 25%, 35%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%. Durante a análise de sensibilidade os valores desses parâmetros selecionados foram sistematicamente ajustados para se obter uma indicação do grau de sensibilidade dos valores calculados.

### 3.2 Desenvolvimento do modelo matemático SIRS para leptospirose

O modelo para leptospirose foi do tipo SIRS (Suscetível – Infectado – Resistente – Suscetível), gerado de uma adaptação do modelo clássico SIR proposto por Anderson e May (1992) e projetado em torno de um hipotético rebanho bovino leiteiro. Foi proposto para simular a dinâmica da leptospirose no rebanho bovino leiteiro.

Os pressupostos do modelo são: mistura homogênea de animais pertencentes aos compartimentos; proporção nula de animais vacinados quando  $t = 0$ , vacinação de rotina dos animais nas propriedades, não incorpora dependência etária, população constante, a vacinação foi incorporada apenas para os novos suscetíveis em função do modelo ser contínuo.

O modelo da Figura 4 para leptospirose é dinâmico e determinístico, em que a população de animais está dividida em compartimentos, que se referem ao momento ou estado de desenvolvimento da doença no qual os indivíduos se encontram.

Considerando, que  $N(t)$  é a densidade populacional animal em função do tempo  $t$ , foi considerado que a população total é composta por 100.000 indivíduos, sendo representada por  $N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$ .

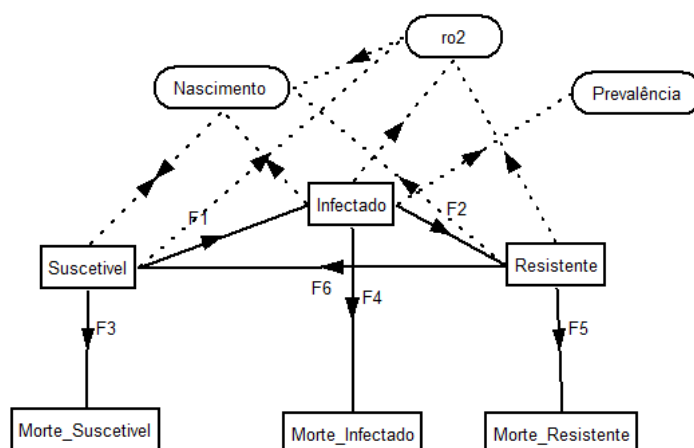


Figura 4 - Representação esquemática do modelo SIRS para leptospirose pelo software ModelMaker 4®.

Neste diagrama, F1 representa a taxa de transmissão da doença que é dada por  $\beta IS / N + \tau S$ , em que  $\beta$  é o coeficiente de transmissão direta e  $\tau$  é o coeficiente de transmissão indireta. O fluxo F2 representa a taxa de recuperação ( $\gamma$ ) dada por  $\gamma I$ .

Considera-se F6 a taxa em que indivíduos resistentes (imunes) tornam-se suscetíveis ( $\omega$ ), dada por  $\omega R$ . A taxa de mortalidade ( $\mu$ ) é representada pelos fluxos F3, F4 e F5,

sendo F3 a taxa de mortalidade para indivíduos suscetíveis, dada por  $\mu_2 S$ ; F4 a taxa de mortalidade para indivíduos infectados, dada por  $\mu_1 I$  e F5 a taxa de mortalidade para indivíduos resistentes, dada por  $\mu_2 R$ .

O modelo da leptospirose em fêmeas bovinas leiteiras pode ser descrito mediante o seguinte sistema de equações diferenciais:

$$\frac{dS}{dt} = \rho_2(S + R) + \rho_1(1 - \alpha)I + \omega R - \frac{\beta IS}{N} - \tau S - \mu_2 S \quad (18)$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta IS}{N} + \tau S - \gamma I - \mu_1 I \quad (19)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \omega R - \mu_2 R \quad (20)$$

Nesse modelo, o número de nascimentos e mortes se mantém em equilíbrio pelo fato de assumirmos que a população é constante. A

população permanecerá estável ao longo do tempo quando:

$$\frac{dN}{dt} = \frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} = 0 \quad (21)$$

Substituindo as equações (18), (19) e (20) em (21), temos:

$$\rho_2(S + R) + \rho_1(1 - \alpha)I + \omega R - \frac{\beta IS}{N} - \tau S - \mu_2 S + \frac{\beta IS}{N} + \tau S - \gamma I + \mu_1 I + \gamma I - \omega R - \mu_2 R = 0$$

$$\rho_2(S + R) + \rho_1(1 - \alpha)I - \mu_2 S - \mu_1 I - \mu_2 R = 0$$

$$(\rho_2 - \mu_2)(S + R) + [\rho_1(1 - \alpha) - \mu_1]I = 0$$

$$(\rho_2 - \mu_2) = \frac{[\mu_1 - \rho_1(1 - \alpha)]I}{(S + R)}$$

$$\rho_2 = \mu_2 + \frac{[\mu_1 - \rho_1(1 - \alpha)]I}{(S + R)} \quad (22)$$

e, substituindo a equação (22) na equação (18), obtemos:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \rho_2(S + R) + \rho_1(1 - \alpha)I + \omega R - \frac{\beta IS}{N} - \tau S - \mu_2 S = \\ &= \left( \mu_2 + \frac{[\mu_1 - \rho_1(1 - \alpha)]I}{(S + R)} \right) \cdot (S + R) + \rho_1(1 - \alpha)I + \omega R - \frac{\beta IS}{N} - \tau S - \mu_2 S = \end{aligned}$$

$$= \mu_2 S + \mu_2 R + \mu_1 I + \omega R - \frac{\beta IS}{N} - \tau S - \mu_2 S \quad (23)$$

Logo, o equilíbrio endêmico é obtido substituindo as equações (23), (19) e (20) em (21) :

$$\mu_2 S + \mu_2 R + \mu_1 I + \omega R - \frac{\beta IS}{N} - \tau S - \mu_2 S + \frac{\beta IS}{N} + \tau S - \gamma I - \mu_1 I + \gamma I - \omega R - \mu_2 R = 0$$

Para estabelecer o valor da taxa básica de reprodução ( $R_0$ ), que é o número médio de infecções quando um indivíduo infectado é introduzido em uma população inteiramente suscetível (Anderson e May, 1992), calculamos:

$$\left. \frac{dI}{dt} \right|_{S^* I^* R^*} = 0$$

$$\frac{\beta I^* S^*}{N} + \tau S^* - \gamma I^* - \mu_1 I^* = 0$$

Substituindo o valor do coeficiente de transmissão indireta ( $\tau$ ) pela equação  $\tau = \frac{9\beta I}{N}$  (veja subitem 3.2.1.4), temos:

$$\frac{\beta I^* S^*}{N} + 9 \frac{\beta I^* S^*}{N} - \gamma I^* - \mu_1 I^* = 0$$

$$\left[ \frac{\beta S^*}{N} + 9\beta \frac{S^*}{N} - (\gamma + \mu_1) \right] I^* = 0$$

$$I^* = 0 \rightarrow \text{não teríamos infecção na população} \quad (24)$$

$$\beta \frac{S^*}{N} + 9\beta \frac{S^*}{N} - (\gamma + \mu_1) = 0 \rightarrow \text{estado endêmico da doença} \quad (25)$$

Podemos definir  $x^* = \frac{S^*}{N}$  que é a fração de suscetíveis em equilíbrio, logo:

$$\beta x^* + 9\beta x^* - (\gamma + \mu_1) = 0$$

$$10\beta x^* - (\gamma + \mu_1) = 0$$

$$x^* = \frac{\gamma + \mu_1}{10\beta} \quad (26)$$

$$R_0 \cdot x^* = 1 \quad \Rightarrow \quad R_0 = \frac{1}{x^*}$$

A taxa básica de reprodução é definida por:

$$R_0 = \frac{10\beta}{\gamma + \mu_1} \quad (27)$$



A Tabela 4, no final da seção 3.3.1, apresenta a nomenclatura, definição e valores de todos os parâmetros utilizados no modelo SIRS, a fim de tornar mais didática a consulta durante a leitura do presente trabalho, quando necessária.

### 3.2.1 Definição dos parâmetros do modelo SIRS

A metodologia para definição dos parâmetros foi baseada em informações da literatura e em parâmetros obtidos por comunicação pessoal de especialista da área. A metodologia de consulta ao especialista baseou-se nos trabalhos de Bennet *et al.* (2003) e Holt *et al.* (2006).

#### 3.2.1.1 Taxa de mortalidade natural e descarte

A taxa de mortalidade natural e descarte é representada por  $\mu$ , e estimada com base em uma vida média de oito anos para vacas leiteiras (Degaris *et al.*, 2008) sendo  $\mu_1$  para indivíduos infectados e  $\mu_2$  para não infectados. O valor de  $\mu$  é o inverso da expectativa de vida.

Então,  $\mu = 1 / 8 = 0,125 \text{ ano}^{-1}$

#### 3.2.1.2 Taxa de natalidade e reposição

A taxa  $\rho$ , que se refere à natalidade e reposição, é  $\rho_1$  para indivíduos infectados, sendo  $\rho_1 = \mu_1$  e,  $\rho_2$  para não infectados, estimada de modo a se ter um rebanho de tamanho constante ao longo do tempo. O tamanho da população é mantido constante, uma vez que a taxa de variação da população não infectada é permitido variar conforme equação (22). Para comodidade do leitor a equação (22) será repetida a seguir:

$$\rho_2 = \mu_2 + \frac{[\mu_1 - \rho_1(1 - \alpha)]I}{(S + R)}$$

#### 3.2.1.3 Taxa de transmissão por contato direto

A taxa por contato direto, denotada por  $\beta$ , engloba todas as componentes do padrão de contatos entre indivíduos suscetíveis e indivíduos infectantes. Para transmissão direta ( $\beta$ ), considerou-se que existe uma parcela de indivíduos que ao entrar em contato com os fluidos, urina e sangue provenientes de animais do próprio rebanho, podem se infectar (Adler e Moctezuma, 2010). A via transplacentária (Magajevski, 2007) e a transmissão pelo sêmen para inseminação artificial (Magajevski, 2004) não são tão comuns.

#### 3.2.1.4 Taxa de transmissão por contato indireto

A transmissão por contato indireto ( $\tau$ ) ocorre quando um animal adquire leptospirose no ambiente, proveniente da urina de animais infectados (Faine *et al.*, 1999; Martins *et al.*, 2012). Essa é a via mais comum de transmissão da doença, ou seja, através do solo, água e alimentos contaminados pela urina de animais infectados (Acha e Szyfres, 1986; Almeida *et al.* 1994; Soares *et al.*, 2002; Bharti *et al.*, 2003).

Como não se encontram trabalhos no Brasil, que quantifiquem os valores correspondentes às probabilidades de transmissão direta ( $\beta$ ) e de transmissão indireta ( $\tau$ ), adotou-se neste estudo valores hipotéticos para esses parâmetros, baseados nas opiniões de especialistas em leptospirose de bovinos. Assumiu-se, no modelo, um valor hipotético representando 10% para os indivíduos que adquirem a doença por contato direto e 90% para os indivíduos que adquirem a doença por contato indireto. No modelo, para manter a relação de 10% para infecção direta e 90% para infecção indireta, fez-se:

$$\frac{\tau S}{\beta I S / N} = \frac{90}{10}$$

Onde:

$$\tau = \frac{9\beta I}{N} \quad (28)$$

### 3.2.1.5 Taxa de aborto

A proporção de abortos  $\alpha$  foi estimada em 32% (Martins e Lilenbaun, 2010). A sorovariedade Hardjo é a mais frequente em todo o mundo, portanto, a maior causadora de problemas reprodutivos em bovinos (Rodrigues, 2008).

### 3.2.1.6 Taxa de recuperação

Neste trabalho a taxa de recuperação ( $\gamma$ ) foi definida como a taxa em que indivíduos infectados se tornam resistentes (imunes). É estimada como o inverso do período infeccioso. O período infeccioso compreende o período em que vai da infecção até a cura da doença (Medronho, 2008). Para leptospirose, o período de infecção apresenta uma variação de 10 a 118 dias (Radostits *et al.*, 2002). Assim, considerou-se um período de 118 dias como

período infeccioso. Então,  $\gamma = 1 / (118 / 365) = 3 \text{ ano}^{-1}$

### 3.2.1.7 Taxa em que indivíduos resistentes tornam-se suscetíveis.

A taxa em que a imunidade é perdida e os indivíduos recuperados movem para classe suscetível é  $\omega$ . O indivíduo não vacinado torna-se resistente devido à infecção que adquiriu desenvolvendo imunidade humoral. A duração da resistência desse indivíduo varia de 6 a 8 meses (Rodrigues, 2008) sendo a taxa  $\omega$  o inverso do tempo dessa duração. Considerando uma resistência de 6 meses, tem-se:  $\omega = 1 / (6 / 12) = 2 \text{ ano}^{-1}$

### 3.3 Modelo matemático para leptospirose incorporando vacinação (SIRSV)

Segundo Alvarenga (2008) “A vacinação é um dos principais mecanismos através do qual pode ser realizada uma ação de controle em processos epidêmicos”.

O efeito da dinâmica do modelo SIRSV está apresentado na Figura 5. Consideramos nesse modelo  $\omega_1 = \omega$

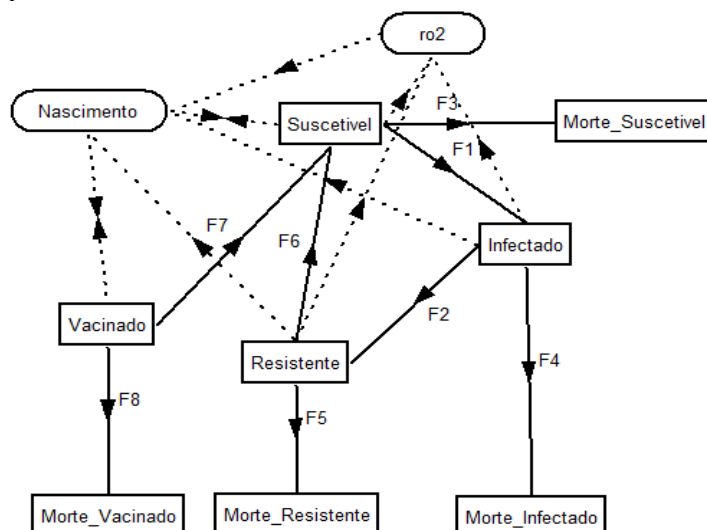


Figura 5 – Representação esquemática do modelo SIRSV para leptospirose pelo software ModelMaker 4®.

Neste diagrama, F1 representa a taxa de transmissão da doença que é dada por  $\beta IS / N + \tau S$ , em que  $\beta$  é o coeficiente de transmissão direta e  $\tau$  é o coeficiente de transmissão indireta, O fluxo F2 representa a taxa de recuperação ( $\gamma$ ) dada por  $\gamma I$ .

Considera-se o fluxo F6 a taxa em que indivíduos resistentes (imunes) tornam-se suscetíveis ( $\omega_1$ ), dada por  $\omega_1 R$ . A taxa de mortalidade ( $\mu$ ) é representada pelos fluxos F3, F4 e F5, F8, sendo F3 a taxa de mortalidade para indivíduos suscetíveis, dada por  $\mu_2 S$ ; F4 a taxa de mortalidade para

indivíduos infectados, dada por  $\mu_1 I$ ; F5 a taxa de mortalidade para indivíduos resistentes, dada por  $\mu_2 R$  e F8 a taxa de mortalidade para indivíduos vacinados, dada por  $\mu_2 V$ . O fluxo F7 representa a taxa em que indivíduos resistentes (vacinados) tornam-se suscetíveis ( $\omega_2$ ), dada por  $\omega_2 V$

O modelo com vacinação para leptospirose em fêmeas bovinas leiteiras, pode ser descrito mediante o seguinte sistema de uações diferenciais:

$$\frac{dS}{dt} = (1 - p\delta)[\rho_2(S + R) + \rho_1(1 - \alpha)I] + \omega_1 R + \omega_2 V - \frac{\beta IS}{N} - \tau S - \mu_2 S \quad (29)$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta IS}{N} + \tau S - \gamma I - \mu_1 I \quad (30)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \omega_1 R - \mu_2 R \quad (31)$$

$$\frac{dV}{dt} = p\delta[\rho_2(S + R) + \rho_1(1 - \alpha)I] - \omega_2 V - \mu_2 S \quad (32)$$

### 3.3.1 Definição dos parâmetros para o modelo com vacinação

#### 3.3.1.1 Proporção de cobertura vacinal

A proporção de cobertura vacinal foi representada por  $p(t)$ . Foram simulados valores de 5%, 15%, 25%, 35%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% para coberturas vacinais.

#### 3.3.1.2 Percentual de eficiência da vacina

A taxa em que indivíduos vacinados se tornam resistentes é representada por  $\delta$ . Serão simulados valores de 50%, 75% e 100% conforme as variações na eficiência da vacinação em imunizar o indivíduo

contra a leptospirose, já observadas por Genovez *et al.*(2004).

#### 3.3.1.3 Taxa em que indivíduos resistentes (vacinados) tornam-se suscetíveis

Para a duração da resistência de um indivíduo vacinado foi considerada quatro meses para utilização de vacinas polivalentes contra leptospirose bovina e seis meses para utilização de vacinas monovalentes de Hardjo (Rodrigues, 2008), sendo  $\omega_2$  o inverso do tempo dessa duração.

Então  $\omega_2 = 1 / (4 / 12) = 3 \text{ ano}^{-1}$

$$\omega_2 = 1 / (6 / 12) = 2 \text{ ano}^{-1}$$

Tabela 4 – Nomenclatura e valores dos parâmetros usados na simulação do modelo matemático para leptospirose num hipotético rebanho bovino leiteiro.

Símbolo	Parâmetro	Valor	Unidade	Fonte de Informação
$\mu_1$	Taxa de mortalidade indivíduo infectado	0,125	ano <sup>-1</sup>	Degaris <i>et al.</i> (2008)
$\mu_2$	Taxa de mortalidade indivíduo não infectado	0,125	ano <sup>-1</sup>	Degaris <i>et al.</i> (2008)
$\rho_1$	Taxa de natalidade de indivíduos infectados	0.125	ano <sup>-1</sup>	Degaris <i>et al.</i> (2008)
$\rho_2$	Taxa de natalidade de indivíduos não infectados	$\rho_2 = \mu_2 + \frac{[\mu_1 - \rho_1(1 - \alpha)]I}{(S + R)}$ variável	ano <sup>-1</sup>	-
$\beta$	Taxa de transmissão por contato direto	10	%	*Opinião de especialista
$\tau$	Taxa de transmissão por contato indireto	90	%	*Opinião de especialista
$\alpha$	Taxa de aborto	32	%	Martins e Lilenbaun (2010)
$\gamma$	Taxa de recuperação	3	ano <sup>-1</sup>	Radostits <i>et al.</i> (2002)
$\omega_1$	Taxa em que indivíduos resistentes (imunes) tornam-se suscetíveis	2	ano <sup>-1</sup>	Rodrigues (2008)
$p$	Proporção de cobertura vacinal	5 a 100 variável	%	-
$\delta$	Percentual de eficiência da vacina	50, 75, e 100	%	Genovez <i>et al.</i> (2004)
$\omega_2$	Taxa em que indivíduos resistentes (vacinados) tornam-se suscetíveis	2 e 3	ano <sup>-1</sup>	Rodrigues (2008)

\*O parâmetro estimado foi informado por R. O. Rodrigues do Instituto de Pesquisa Veterinária Desiderio Finamor, em agosto de 2012.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Simulação do modelo SIRS para o caso de persistência da doença (sem vacinação)

Para o caso de persistência da doença infecciosa, a Figura 6 ilustra a simulação do

modelo SIRS para as classes de indivíduos Suscetíveis, Infectados e Recuperados.

A Figura 6 mostra que os parâmetros levam para um ponto de estabilidade endêmica com valores de  $S_0 = 0,90N$ ;  $I_0 = 0,10N$  e  $R_0 = 0$ .

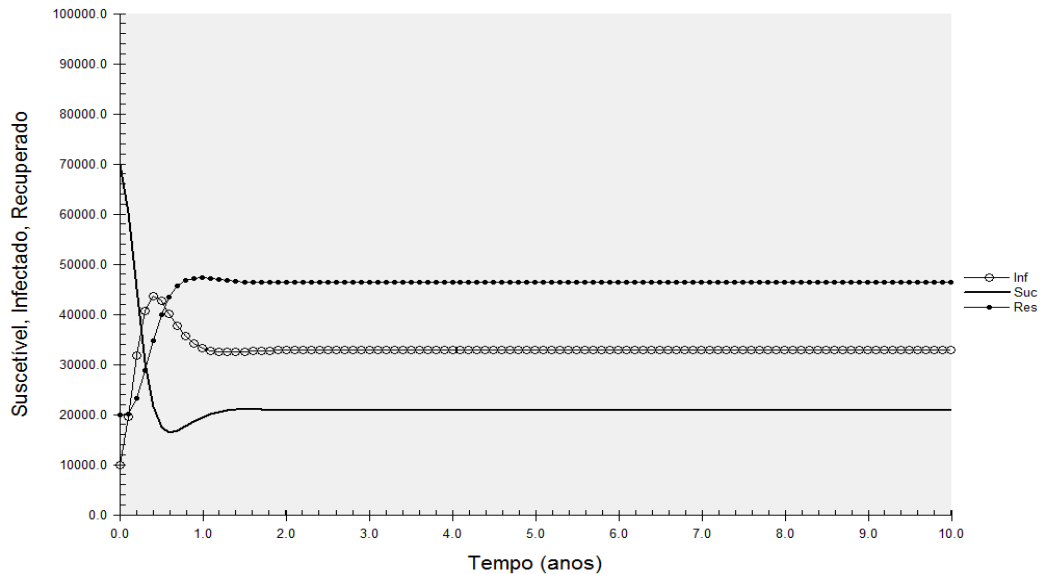


Figura 6 - Simulação do modelo SIRS para o caso de persistência da doença (sem vacinação) pelo software ModelMaker 4®.

Simulação do modelo SIRS mostrando a dinâmica dos compartimentos: Suscetível, Infectado e Recuperado (imune). No modelo foram utilizados os parâmetros:  $\mu_1 = 0,125$ ;  $\mu_2 = 0,125$ ;  $\gamma = 3,0$ ;  $\rho_1 = 0,125$ ;  $\alpha = 0,32$ ;  $\omega = 2,0$ ;  $\beta = 1,5$ ;  $N = 100.000$ ;  $S_0 = 0,90N$ ;  $I_0 = 0,10N$  e  $R_0 = N - S_0 - I_0$ .

### 4.2. Simulação do modelo SIRS para o caso de erradicação da doença (sem vacinação).

Para o caso de erradicação da doença infecciosa, a Figura 7 ilustra a simulação do modelo SIRS para as classes de indivíduos Suscetíveis, Infectados e Recuperados.

Na Figura 7, verifica-se que com  $\beta = 0,2$  ocorre erradicação da doença, e, conseqüentemente, o número de infectados e recuperados tendem a zero.

### 4.3. Simulação do modelo SIRS para o caso do não surgimento de novos infectados (sem vacinação).

Para o caso de não surgimento de novos infectados, a Figura 8 ilustra a simulação do modelo SIRS para as classes de indivíduos Suscetíveis, Infectados e Recuperados.

Pela Figura 8, verificamos que não há surgimento de novos infectados e toda a população se torna suscetível e os recuperados tendem a zero.

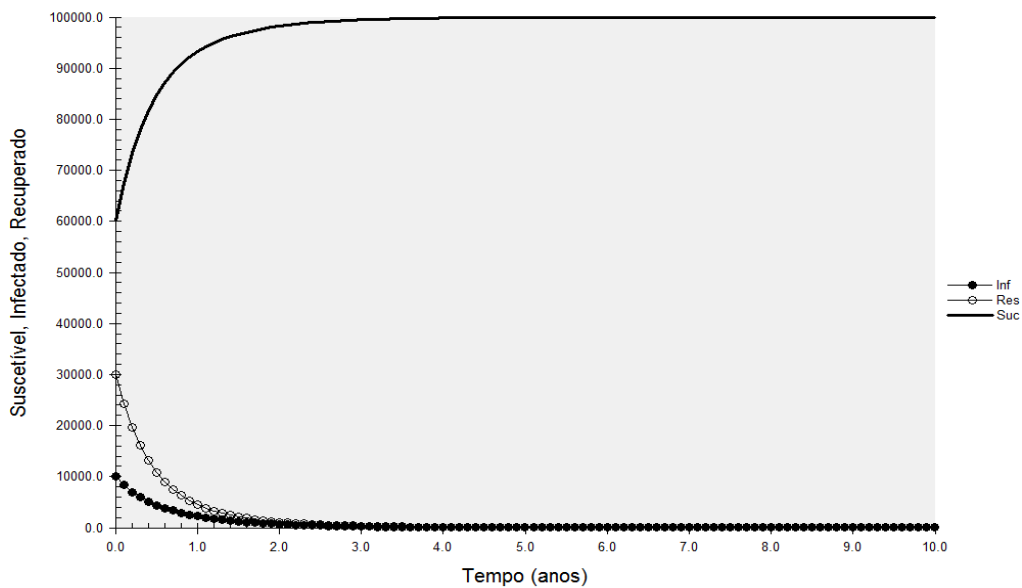


Figura 7 - Simulação do modelo SIRS para o caso de erradicação da doença (sem vacinação) pelo software ModelMaker 4®.

Simulação do modelo SIRS mostrando a dinâmica dos compartimentos: Suscetível, Infectado e Recuperado (imune). No modelo foram utilizados os parâmetros:  $\mu_1 = 0,125$ ;  $\mu_2 = 0,125$ ;  $\gamma = 3,0$ ;  $\rho_1 = 0,125$ ;  $\alpha = 0,32$ ;  $\omega = 2,0$ ;  $\beta = 0,2$ ;  $N = 100.000$ ;  $S_0 = 0,60N$ ;  $I_0 = 0,10N$  e  $R_0 = 0,30N$ .

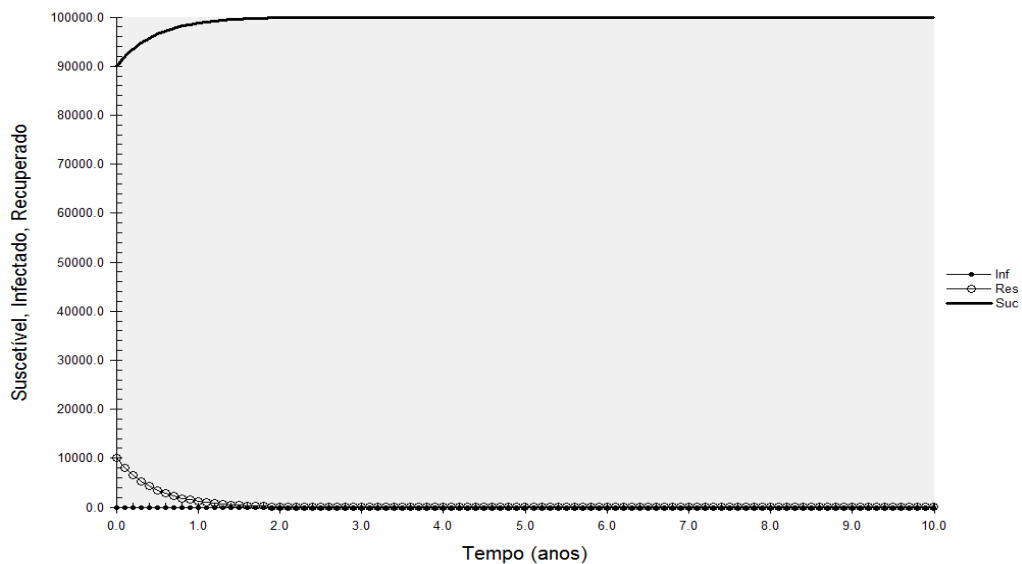


Figura 8 - Simulação do modelo SIRS para o caso de não surgimento de novos infectados (sem vacinação) pelo software ModelMaker 4®.

Simulação do modelo SIRS mostrando a dinâmica dos compartimentos: Suscetível, Infectado e Recuperado (imune). No modelo foram utilizados os parâmetros:  $\mu_1 = 0,125$ ;  $\mu_2 = 0,125$ ;  $\gamma = 3,0$ ;  $\rho_1 = 0,125$ ;  $\alpha = 0,32$ ;  $\omega = 2,0$ ;  $\beta = 1,5$ ;  $N = 100.000$ ;  $S_0 = 0,90N$ ;  $I_0 = 0$  e  $R_0 = 0,1N$ .

#### 4.4 Situações de prevalência para leptospirose por meio de simulações no modelo SIRS.

A análise sensitiva do parâmetro  $\beta$  foi realizada para uma população hipotética composta por 100.000 indivíduos para verificar se o modelo matemático proposto permite situações de prevalência para a doença. Foram simulados valores de  $\beta$  correspondentes a 0,2; 0,45; 0,70; 0,95; 1,25; 1,50.

A Figura 9 mostra que para  $t = 10$  anos, o valor da prevalência para  $\beta$  igual a 1,5 é de

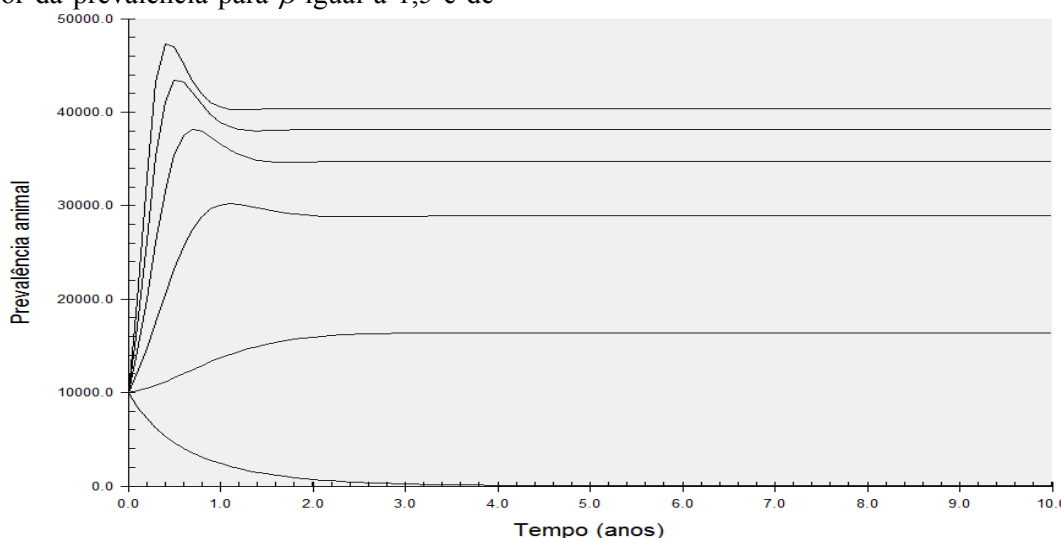


Figura 9 - Prevalência para leptospirose ao longo de 10 anos, segundo variação do parâmetro  $\beta$  para 0,2; 0,45; 0,70; 0,95; 1,25; 1,50, de baixo para cima. No modelo foram também utilizados os parâmetros:  $\mu_1 = 0,125$ ;  $\mu_2 = 0,125$ ;  $\gamma = 3,0$ ;  $\rho_1 = 0,125$ ;  $\alpha = 0,32$ ;  $\omega = 2,0$ ;  $N = 100.000$ ;  $S_0 = 0,7N$ ;  $I_0 = 0,1N$ ;  $R_0 = 0,2N$ .

Pela simulação matemática do modelo foram encontradas prevalências bastante similares com aquelas citadas na literatura. Podemos citar como exemplo, no estado de Minas Gerais, os trabalhos de Moreira et al. (1979), Favero et al. (2001), Nicolino (2011), com resultados de prevalência animal de 27,3%, 41,3% e 20,7%, respectivamente. Outros trabalhos podem ser também citados como Lage et al. (2007), que identificaram em soros bovinos uma prevalência de 32%, no estado da Paraíba, Viana et al. (2010)

aproximadamente 41%; para  $\beta$  igual a 1,24 é de 38%; para  $\beta$  igual 0,98 é de 35%; para  $\beta$  igual a 0,72 é de 28%; para  $\beta$  igual a 0,45 é de 16% e para  $\beta$  igual a 0,2 a prevalência é de  $8,46 \times 10^{-5} \%$ .

Analisando-se os resultados das prevalências no modelo pela Figura 9, observa-se que à medida que o valor de  $\beta$  aumenta, um maior valor de prevalência é atingido no modelo e, quando se tem um valor de  $\beta$  igual a 0,2, a erradicação da doença é obtida.

obtiveram reação em 12,4% dos animais, no estado da Bahia e Silva et al. (2012) no Estado do Maranhão, com 35,94%.

#### 4.5 Simulação para diferentes taxas de vacinação como medidas de controle da leptospirose bovina por meio do modelo matemático SIRS<sub>V</sub>, considerando uma imunidade vacinal de seis meses.

O modelo SIRS proposto para simular a dinâmica da leptospirose no rebanho bovino

leiteiro em uma população hipotética e constante, demonstrou ser uma ferramenta possível de análise de medidas de vacinação e controle do rebanho.

Os resultados das simulações para diferentes coberturas vacinais entre 5% a 100%, são mostrados nas Figuras 10 a 13.

A Figura 10 mostra o comportamento da prevalência na população de fêmeas bovinas, sob diferentes proporções de cobertura vacinal, ao longo de 500 anos, com vacinação de 5%, 15%, 25%, 35%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% dos animais, considerando  $\delta = 0,5$ .

É observada uma redução da prevalência ao longo do tempo, para diferentes proporções de cobertura vacinal. Verifica-se, que para baixas coberturas vacinais leva-se muito mais tempo para atingir uma maior redução na prevalência. Isso, pode ser evidenciado na Figura 10, mostrando, por exemplo, que para uma cobertura vacinal de 45%, leva-se 120 anos para atingir prevalência de 20% e para uma cobertura vacinal de 90% leva-se 62 anos para atingir essa mesma prevalência.

O modelo mostra, que o tempo para erradicação da doença para uma cobertura vacinal de 70% corresponde a 460 anos e para cobertura vacinal de 100% é de 320 anos, considerando eficiência vacinal de 50% .

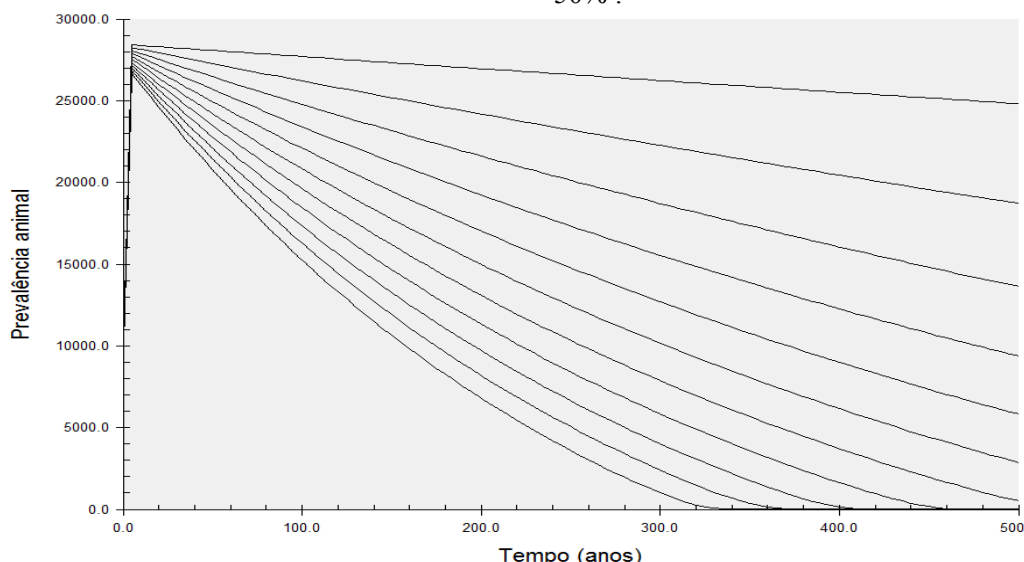


Figura 10 – Simulações de vacinação contra leptospirose para sorovariedade Hardjo ao longo de 500 anos para diferentes coberturas vacinais (de cima para baixo: 5%, 15%, 25%, 35%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%) considerando  $\delta = 0,5$ . No modelo foram também utilizados os parâmetros:  $\mu_2 = 0,125$ ;  $\mu_1 = 0,125$ ;  $\beta = 1,0$ ;  $\gamma = 3,0$ ;  $\rho_1 = 0,125$ ;  $\alpha = 0,32$ ;  $\omega_1 = 2,0$ ;  $\omega_2 = 2,0$ ;  $N = 100.000$ ;  $S_0 = 0,7N$ ;  $I_0 = 0,1N$ ;  $R_0 = 0,2N$ .

A Figura 11 mostra o comportamento da prevalência da leptospirose na população de bovinos leiteiros, sob diferentes proporções de cobertura vacinal, ao longo de 500 anos, com vacinação de 5%, 15%, 25%, 35%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% dos animais, considerando  $\delta = 0,75$ .

É observada uma redução da prevalência ao longo do tempo, para diferentes proporções de cobertura vacinal. Verifica-se, que para baixas coberturas vacinais leva-se muito mais tempo para atingir uma maior redução na prevalência. Isso é evidenciado na Figura 11, mostrando, por exemplo, que para uma cobertura vacinal de 45%, leva-se 90 anos



para atingir prevalência de 20% e para uma cobertura vacinal de 90% leva-se 40 anos para atingir essa mesma prevalência.

vacinal de 70% corresponde a 315 anos e para cobertura vacinal de 100% é de 220 anos, considerando eficiência vacinal de 75%.

O modelo mostra, que o tempo para erradicação da doença para uma cobertura

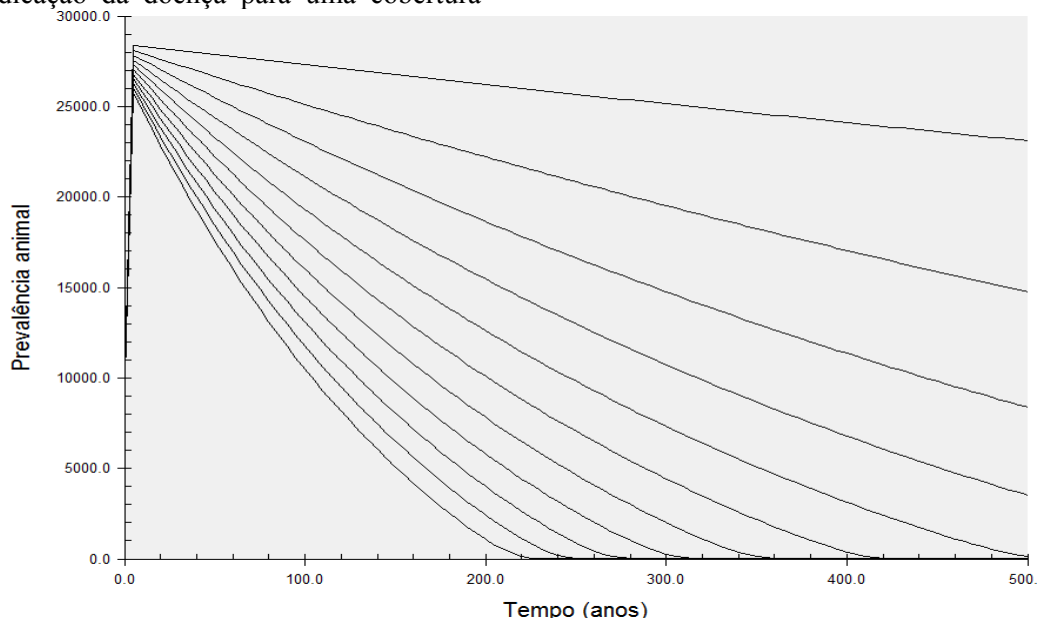


Figura 11 – Simulações de vacinação contra leptospirose para sorovariedade Hardjo ao longo de 500 anos para diferentes coberturas vacinais (de cima para baixo: 5%, 15%, 25%, 35%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%), considerando  $\delta = 0,75$ . No modelo foram também utilizados os parâmetros:  $\mu_1 = 0,125$ ;  $\mu_2 = 0,125$ ;  $\beta = 1,0$ ;  $\gamma = 3,0$ ;  $\rho_1 = 0,125$ ;  $\alpha = 0,32$ ;  $\omega_1 = 2,0$ ;  $\omega_2 = 2,0$ ;  $N = 100.000$ ;  $S_0 = 0,7N$ ;  $I_0 = 0,1N$ ;  $R_0 = 0,2N$ .

A Figura 12 mostra o comportamento da prevalência da leptospirose na população de bovinos leiteiros, sob diferentes proporções de cobertura vacinal, ao longo de 500 anos, com vacinação de 5%, 15%, 25%, 35%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% dos animais, considerando  $\delta = 1,0$ .

12, mostrando, por exemplo, que para uma cobertura vacinal de 45%, leva-se 60 anos para atingir prevalência de 20% e para uma cobertura vacinal de 90% leva-se 30 anos para atingir essa mesma prevalência.

É observada uma redução da prevalência ao longo do tempo, para diferentes proporções de cobertura vacinal. Verifica-se, que para baixas coberturas vacinais leva-se muito mais tempo para atingir uma maior redução na prevalência. Isso, é evidenciado na Figura

O modelo mostra, que o tempo para erradicação da doença para uma cobertura vacinal de 70% corresponde a 240 anos e para cobertura vacinal de 100% é de 190 anos, considerando eficiência vacinal de 100%.

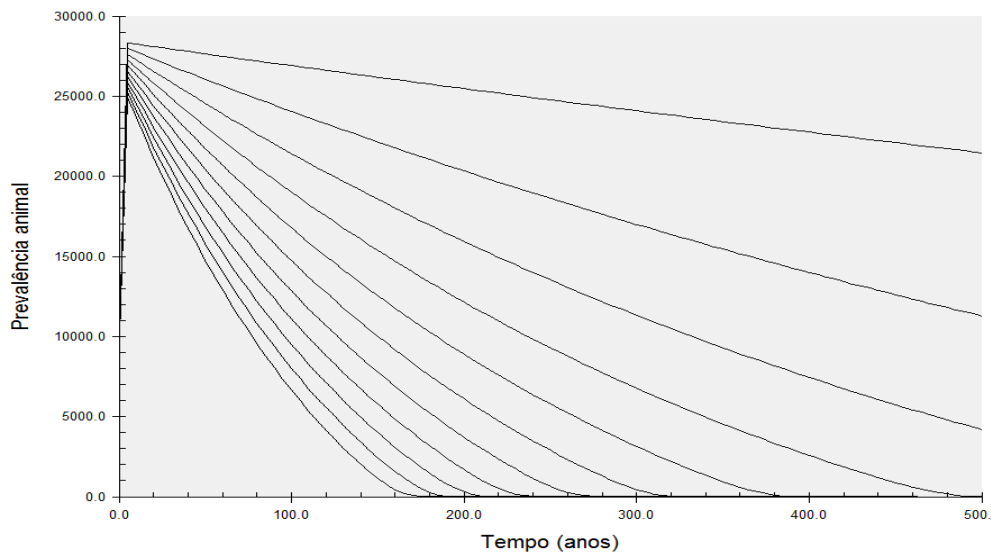


Figura 12 – Simulações de vacinação contra leptospirose para sorovariedade Hardjo ao longo de 500 anos para diferentes coberturas vacinais (de cima para baixo: 5%, 15%, 25%, 35%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%), considerando  $\delta = 1,0$ . No modelo foram também utilizados os parâmetros:  $\mu_1 = 0,125$ ;  $\mu_2 = 0,125$ ;  $\beta = 1,0$ ;  $\gamma = 3,0$ ;  $\rho_1 = 0,125$ ;  $\alpha = 0,32$ ;  $\omega_1 = 2,0$ ;  $\omega_2 = 2,0$ ;  $N = 100.000$ ;  $S_0 = 0,7N$ ;  $I_0 = 0,1N$ ;  $R_0 = 0,2N$ .

A Figura 13 mostra o comportamento da prevalência da leptospirose na população de bovinos leiteiros, sob diferentes proporções de cobertura vacinal, ao longo de 10 anos, com vacinação de 5%, 15%, 25%, 35%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% dos

animais, considerando  $\delta = 1,0$ . Verifica-se que ao longo de 10 anos, a cobertura vacinal aumenta significativamente e a prevalência é pouco reduzida.

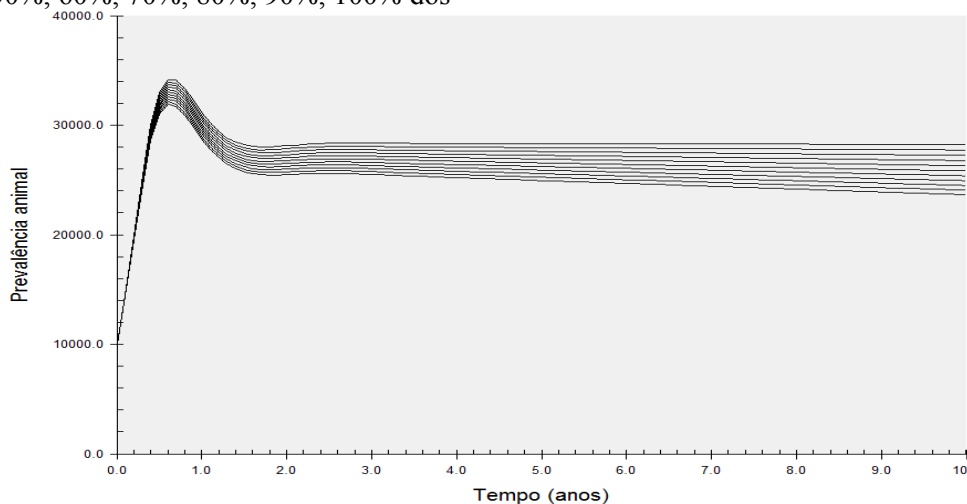


Figura 13 – Simulações de vacinação contra leptospirose para sorovariedade Hardjo ao longo de 10 anos para diferentes coberturas vacinais (de cima para baixo: 5%, 15%, 25%, 35%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%), considerando  $\delta = 1,0$ . No modelo foram também utilizados os parâmetros:  $\mu_1 = 0,125$ ;  $\mu_2 = 0,125$ ;  $\beta = 1,0$ ;  $\gamma = 3,0$ ;  $\rho_1 = 0,125$ ;  $\alpha = 0,3$ ;  $\omega_1 = 2,0$ ;  $\omega_2 = 2,0$ ;  $N = 100.000$ ;  $S_0 = 0,7N$ ;  $I_0 = 0,1N$ ;  $R_0 = 0,2N$ .

#### 4.6 Simulação para taxa de vacinação de 100% como medida de controle da leptospirose bovina por meio do modelo matemático SIRSV, considerando uma imunidade vacinal de quatro meses.

A Figura 14 mostra o comportamento da prevalência da leptospirose na população de bovinos leiteiros, sob diferentes proporções de cobertura vacinal, ao longo de 500 anos, com vacinação de 5%, 15%, 25%, 35%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% dos animais, considerando  $\delta = 1,0$ .

É observada uma redução da prevalência ao longo do tempo, para diferentes proporções de cobertura vacinal. Verifica-se, que para

baixas coberturas vacinais leva-se muito mais tempo para atingir uma maior redução na prevalência. Isso é evidenciado na Figura 14, mostrando, por exemplo, que para uma cobertura vacinal de 45%, leva-se 115 anos para atingir prevalência de 20% e para uma cobertura vacinal de 90% leva-se 50 anos para atingir essa mesma prevalência.

O modelo mostra, que o tempo para erradicação da doença para uma cobertura vacinal de 70% corresponde a 340 anos e para cobertura vacinal de 100% é de 250 anos, considerando eficiência vacinal de 100%.

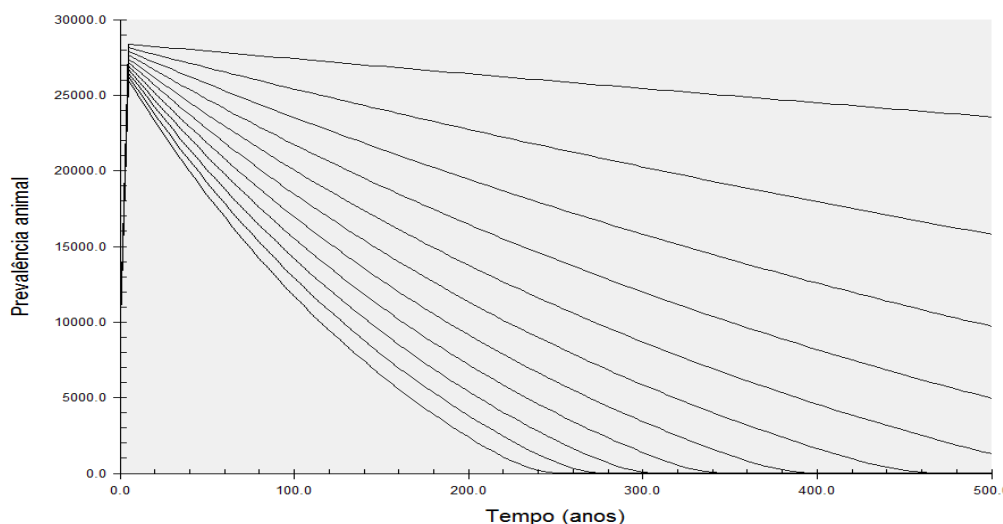


Figura 14 – Simulações de vacinação contra leptospirose para sorovariedade Hardjo ao longo de 500 anos para diferentes coberturas vacinais (de cima para baixo: 5%, 15%, 25%, 35%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%), considerando  $\delta = 1,0$ . No modelo foram também utilizados os parâmetros:  $\mu_2 = 0,125$ ;  $\mu_1 = 0,125$ ;  $\beta = 1,0$ ;  $\gamma = 3,0$ ;  $\rho_1 = 0,125$ ;  $\alpha = 0,32$ ;  $\omega_1 = 2,0$ ;  $\omega_2 = 3,0$ ;  $N = 100.000$ ;  $S_0 = 0,7N$ ;  $I_0 = 0,1N$ ;  $R_0 = 0,2N$ .

O modelo proposto para simular a dinâmica da leptospirose no rebanho bovino leiteiro em uma população hipotética e constante, demonstrou ser uma ferramenta eficiente para análise de medidas de vacinação e controle do rebanho.

Foi observada uma redução da prevalência ao longo do tempo, para diferentes

proporções de cobertura vacinal. Verificou-se que, para baixas coberturas vacinais, leva-se muito mais tempo para atingir uma maior redução na prevalência. Isso foi evidenciado na Figura 10, mostrando, por exemplo, que para uma cobertura vacinal de 45%, leva-se 120 anos para atingir prevalência de 20% e para uma cobertura vacinal de 90% leva-se 62 anos para atingir essa mesma prevalência.

Na Figura 11, para uma cobertura vacinal de 45%, leva-se 90 anos para atingir prevalência de 20% e para uma cobertura vacinal de 90% leva-se 40 anos para atingir essa mesma prevalência. Na Figura 12, para uma cobertura vacinal de 45%, leva-se 60 anos para atingir prevalência de 20% e para uma cobertura vacinal de 90%, leva-se 30 anos para atingir essa mesma prevalência. Esse comportamento foi também evidenciado na Figura 14, em que, para uma cobertura vacinal de 45%, leva-se 115 anos para atingir prevalência de 20% e para uma cobertura vacinal de 90% leva-se 50 anos para atingir essa mesma prevalência.

No modelo SIRS<sub>V</sub> não houve possibilidade de erradicação da doença em curto período de tempo, conforme parâmetros utilizados no modelo. Para um valor de  $\beta = 1,0$ , com cobertura vacinal de 100% e eficiência da vacina de 100%, o período de erradicação da doença foi de 190 anos. Percebe-se, que seriam necessárias décadas para que a doença fosse erradicada. Quanto maior o valor de  $\beta$  que é a taxa de transmissão por contato entre indivíduos suscetíveis e infectados, maior será o tempo para se erradicar a doença, ou seja, maior a chance de novas infecções surgirem devido a esse contato. Diminuindo, cada vez mais o valor de  $\beta$ , chegaremos à erradicação da doença. Isso é evidenciado na Figura 7, com  $\beta = 0,2$  ocorre erradicação da doença, e, conseqüentemente, o número de infectados e recuperados tendem a zero.

Um estudo realizado no estado de Minas Gerais para avaliar dois métodos de vacinação empregados para erradicar a infecção por *leptospiras* em bovinos leiteiros, em propriedade do tipo empresarial com leptospiroses confirmadas por isolamento de Hardjo, revelou a erradicação da doença num tempo correspondente a dois anos (Moreira, 1994), confirmando o resultado mostrado na Figura 7.

Os resultados ilustrados nas Figuras 10, 11, 12 e 14 permitiram observar que há necessidade de uma cobertura vacinal de 100% para uma maior proteção do rebanho bovino leiteiro em função do longo período de tempo necessário para erradicação da leptospirose. Como a doença persiste no rebanho, é interessante que um maior número de indivíduos estejam protegidos. Em uma situação de epidemia é necessária vacinação de rotina, com uma cobertura e eficiência vacinal de 100%, para que o valor de  $\beta=0,2$  seja alcançado, o que representa a erradicação da leptospirose nesse rebanho em 2 anos.

Comparando-se os resultados ilustrados na Figura 12 com os apresentados na Figura 14, os indivíduos vacinados com a vacina monovalente de Hardjo que adquiriram imunidade de 6 meses, apresentaram um tempo de erradicação da doença inferior ao tempo adquirido pelos indivíduos vacinados com vacina polivalente, com uma duração da imunidade de 4 meses. Este resultado está de acordo com os resultados obtidos no trabalho realizado por Rodrigues (2008) que avaliou a duração das respostas imunológicas em diferentes vacinas contra leptospirose disponíveis no mercado. Respostas similares foram descritas no estudo de Arduino et al. (2004) e Nardi Júnior et al. (2007).

Estudos mostram que o uso de vacinas que contenham as sorovarietades de *Leptospiras* presentes na região, representam uma via de proteção dos animais suscetíveis, controle e erradicação da leptospirose (Moreira, 1994; Araújo *et al.*, 2005; Salles e Lienbaum, 2006; Rodrigues, 2008). Essas vacinas, se utilizadas de forma correta, permitirão imunizar animais ainda suscetíveis à leptospirose possibilitando uma queda mais rápida da prevalência da infecção.

Enquanto não houver aprimoramento na eficiência da vacina para gerar uma redução no tempo de erradicação da leptospirose, há

a necessidade de diferentes ações de controle, tais como, o cuidado na introdução de animais no rebanho, a segregação dos indivíduos sabidamente infectados e a vacinação rotineira de todo o rebanho. Mais pesquisas envolvendo a criação de vacinas que ofereçam imunidade mais duradoura e estudos sobre o impacto econômico da leptospirose e a viabilidade financeira de seu controle e erradicação são necessários, uma vez que as decisões dentro de um sistema de produção devem considerar sua relação benefício custo.

## 5. CONCLUSÕES

O modelo compartimental SIRS mostrou eficiência para a simulação matemática e para descrever a dinâmica da leptospirose em rebanhos bovinos leiteiros infectados pela sorovariedade *hardjo* ao longo do tempo.

O software ModelMaker4® mostrou ser uma ferramenta eficiente para criação do modelo compartimental SIRS, apresentou a dinâmica da leptospirose numa população hipotética, constituída por um rebanho bovino leiteiro, e possibilitou determinar fatores críticos para evolução da prevalência e do período mínimo necessário para a erradicação da doença nesta população.

O modelo compartimental SIRS permitiu o estudo da sensibilidade dos parâmetros  $\beta$  e  $p$ . Para  $\beta$ , quanto maior for seu valor mais distante a população está da erradicação da doença. Já para  $p$  (proporção de cobertura vacinal), valores maiores, aproximam a população da erradicação da doença.

O modelo proposto evidenciou computacionalmente a dificuldade de erradicação da leptospirose em uma população de fêmeas bovinas leiteiras para sorovariedade Hardjo.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

1. Trabalhos futuros envolvendo modelo compartimental para leptospirose podem ser realizados, tais como:

- Vacinação pulsada, que é uma técnica que mais se aproxima da realidade de campanhas de vacinação como eventos discretos.

- Simular outras ações de controle, como isolamento de animais positivos, possibilitando a análise de diminuição do tempo de erradicação da doença no rebanho, à medida que a implementação de novos suscetíveis na população é impedida.

2. Utilização em pesquisas sobre leptospirose de outras representações matemáticas com Modelo Baseado em Indivíduo (MBI), nas quais seja possível simular ações de controle que incidam nos indivíduos com diferentes faixas etárias e somente em fêmeas.

3. Estudo de caso em que seja possível estimação mais rigorosa e precisa dos parâmetros do modelo SIRS.

4. Aplicação do modelo, produzido no presente trabalho, em situações específicas envolvendo situações de sistemas de produção reais em que ocorra contaminação por leptospirose bovina.

## 7. APÊNDICE A

Runge-Kutta, envolve quatro avaliações das derivadas da função, uma vez em cada ponto de extremidade e duas vezes no meio.

1) Primeiro, a derivada no início do intervalo (posição 1) é calculada e utilizada para estimar a função no ponto médio (posição 2);

2) A derivada é calculada neste ponto médio e aplicada desde o início do intervalo para chegar numa outra estimativa do ponto médio (posição 3);

- 3) A derivada é então recalculada nesta segunda estimativa do ponto médio e um novo valor é aplicado à partir do começo do intervalo para calcular uma estimativa inicial da função para o final do intervalo (posição 4);
- 4) Finalmente, o valor da estimativa atual da função no final do intervalo ( $Y_{n+1}$ ) é calculada por combinação de derivadas; Algebricamente:

$$y_{n+1} = y_n + \left( \frac{d_1}{6} + \frac{d_2}{3} + \frac{d_3}{3} + \frac{d_4}{6} \right) \Delta t$$

Onde  $d_1$  é a derivada avaliada na posição 1;  
 $d_2$  é a derivada avaliada na posição 2;  
 $d_3$  é a derivada avaliada na posição 3;  
 $d_4$  é a derivada avaliada na posição 4;  
 $\Delta t$  é a variação do tempo;

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACHA, P. N.; SZYFRES, B. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. *Arq. Esc. Vet. Univ. Fed. Minas Gerais*, n. 2, p.112-120, 1986.
- ADLER, B.; MOCTEZUMA, A. de La Peña. Leptospira and leptospirosis. *Vet. Microb.*, v.140, p. 287-296, 2010.
- AGUIAR, D. M.; GENNARI, S. M.; CAVALCANTE, G. T; *et al.* Soroprevalence of Leptospira spp. in cattle from Monte Negro municipality, western Amazon. *Pesq.Vet. Bras.*, Rio de Janeiro, v. 26, n. 2, p.102-104, 2006.
- ALMEIDA, L. P.; MARTINS, L. F. S.; BROD, C. S.; *et al.* Levantamento soropidemiológico de leptospirose em trabalhadores do serviço de saneamento ambiental em localidade urbana da região Sul do Brasil. *Rev. Saúde Pública*. v. 28, n. 1, p. 76-81, 1994.
- ALVARENGA, L. R.; Modelagem de Epidemias através de Modelos Baseados em Indivíduos. 2008. 130f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- AMAKU, M. Estudos de parâmetros epidemiológicos através de modelamento matemático: aspectos estacionários, espaciais e temporais. 2001. 95f. Tese (Doutorado) - Instituto de Física, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- AMAKU, M.; DIAS, R. A.; NETO, J. S. F.; *et al.* Modelagem matemática do controle de brucelose bovina por vacinação. *Arq. Bras. Vet. Zootec.*, v. 61, supl. 1, p. 135-141, 2009.
- ANDERSON, R. M.; MAY, R. M.. Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control. Oxford: Oxford University Press, 1992. (33)
- ARAÚJO, V. E. M.; MOREIRA, E. C.; NAVEDA, L. A. B. *et al.* Frequência de aglutininas anti-Leptospira interrogans em soros sanguíneos de bovinos, em Minas Gerais, de 1980 a 2002. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v. 57, n. 1, p. 430-435, 2005.
- ARDUINO, G.G.C.; GIRIO, R.J.S.; FREIRE, M.M. *et al.* Anticorpos contra leptospira sp. em bovinos leiteiros vacinados com bacterina polivalente comercial. Perfil sorológico frente a dois esquemas de vacinação. *Ciência Rural*, v. 34, n. 3, p. 865-871, 2004.
- BAILEY, N. T. J. The mathematical theory of infectious diseases and its applications. *Charles Griffin*, p.5-10, 1975.
- BARROS, A. M. R. *Modelos matemáticos de equações diferenciais ordinárias aplicados à epidemiologia*. Universidade Federal de Lavras – UFLA/MG, 2007
- BASTOS, A. D. S.; D. T. HAYDON; O.SANGARE; *et al.* The implication of virus diversity within the SAT 2 serotype from control of foot e mouth disease in Sus-SAHARAN Africa. *J. Gen. Virol*, v. 84, n.6, p. 1595-1606, 2003.
- BENNETT, R. M.; CHRISTIANSEN, K.; CLIFTON-HADLEY, R. S. Estimating the costs associated with endemic diseases of dairy cattle. *Journal of Dairy Research*, Printed in the United Kingdom, v. 66, p. 455-459,1999.
- BENNETT R. The ‘Direct costs’ of livestock disease: The development of a system of models for the analysis of 30 endemic livestock diseases in Great Britain. In: *Journal of Agricultural Economics*, v.54, p.55–71. 2003.

- BHARTI AR, NALLY JE, RICARDI JN et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis* v.3, p.757-771, 2003.
- BRENNER, C.; HAALA, N. Rapid acquisition of virtual reality city models from multiple data sources. In: *H. Chikatsu and E. Shimizu* (eds), IAPRS, vol. 32, Part 5, p. 323-330, 1998.
- CAETANO, M. T. P. *Modelagem Matemática da Influenza A (H1N1)*. 2010. 56f. Dissertação (Mestrado) – UNICAMP, São Paulo.
- CAPANEMA, R. O. *Trânsito de bovinos nos estados do Mato Grosso e Mato Grosso do Sul, Brasil*. 2010. 52f. Dissertação (mestrado) – Escola de Veterinária, Faculdade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- CASTRO, V.; AZEVEDO, S. S.; GOTTI, T. B. et al. Soroprevalência da leptospirose em fêmeas bovinas em idade reprodutiva no estado de São Paulo, Brasil. *Arq. Inst. Biol.*, São Paulo, v. 75, n. 1, p. 3-11, 2008.
- CHAVES, L.F.; HERMANDEZ, M. J. Mathematical modelling of American Cutaneous Leishmaniasis: incidental hosts and threshold conditions for infection persistence. *Acta Tropica*, v.92, Issue 3, p. 245-252, 2004.
- CHERRY, B. R.; REEVES, M. J.; SMITH, G. Evaluation of bovine viral diarrhoea virus control using a mathematical model of infection dynamics. *Prev. Vet. Med.*, v. 33, p. 91-108, 1998.
- CHERWELL Scientific Limited of The Magdalen Centre, Oxford Science Park, Oxford OX4 4GA, United Kingdom, 2000.
- CHIARELI, D. *Controle da leptospirose em bovinos de leite com vacina autóctone em Santo Antonio do Monte, MG, 2007/2010*. 2011. 66f. Tese (Doutorado em Ciência Animal) - Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- CODEÇO, C. T.; COELHO, F. C. Modelagem de doenças transmissíveis. *Oecologia Australis*, v. 16, n. 1, p. 110-116, 2012.
- COELHO, F. C.; CRUZ, O. G.; CODEÇO, C. T. Epigrass: a tool to study disease spread in complex networks. *Source Code for Biol. e Med.*, v. 3, n. 1, p.1-10, 2008.
- CORRÊA, W. M.; CORRÊA, C. N. M. *Enfermidades Infecciosas dos Mamíferos Domésticos*. *Arq. Esc. Vet. UFMG*, n. 2, p.219-226, 1992.
- COSATE, M.R.V. *Caracterização Molecular e Sorológica de isolados do gênero Leptospira em bovinos no Estado de Minas Gerais*. 2012. 123f. Tese (Doutorado) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- DEGARIS, PETER J.; LEAN, IAN J. Milk fever in dairy cows: A review of pathophysiology and control principles. *The veterinary journal*, v. 176, n. 1, p. 58-69, 2008.
- DIAS, R. A. *Caracterização espacial da brucelose bovina no estado de São Paulo*. 2004. 111f. Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- ELLIS, W. A. Leptospirosis as a cause of reproductive failure. *Vet. Clin. North Am.: Food Animal Practice.*, v.10, n. 3, p. 463-478, 1994.
- ELMOJTABA, I. M.; MUGISHA, J. Y. T.; HASHIM, M. M. A. Mathematical analysis of the dynamics of visceral leishmaniasis in the Sudan. *Applied Mathematics and Computation*, v. 217, Issue 6, p. 2567-2578, 2010.
- FAINE, S. *Guidelines for the control of leptospirosis*. Geneva: World Health Organization, 171p, 1982.
- FAINE, S.; ADLER, B.; BOLIN, C. *Leptospira and leptospirosis*. 2.ed. Melbourne: MediSci, 272 p, 1999.
- FAVERO, M.; PINHEIRO, S. R.; VASCONCELOS, S. A.; et al. Leptospirose bovina - variantes sorológicas predominantes em colheitas efetuadas no período de 1984 a 1997 em rebanhos de 21 estados do Brasil. *Arq. Inst. Biol.*, São Paulo, v.68, n. 2, p. 29-35, 2001.
- FAVA, C. D.; ARCARO, J. R. P.; POZZI, C. R.; et al. Manejo sanitário para o controle de doenças da reprodução em um sistema de produção semi-intensivo. *Arq. Inst. Biol.*, São Paulo, v. 70, n. 1, p. 25-33, 2003.
- FIGUEIREDO, A. O.; PELLEGRIN, A. O.; GONÇALVES, V. S. P.; et al. Prevalência e fatores de risco para a leptospirose em bovinos de Mato Grosso do Sul. *Pesq. Vet. Bras*, v. 29, n. 5, p. 375-381, 2009.

- FREITAS, D. C.; LACERDA, J. R.; VEIGA, J. S.; *et al.* Identificação da Leptospirose bovina no Brasil. *Rev. Fac. Med. Vet. Zootec. Univ. São Paulo*, v. 6, n. 1, p. 81-83, 1957.
- FRENCH, N. P.; CLANCY, D.; DAVISON, H. C.; *et al.* Mathematical models of *Neospora caninum* infection in dairy cattle: transmission and options for control. *Int. Journ. Paras.*, v. 29, Issue 10, p. 1691-1704, 1999.
- GENOVEZ, M. E.; OLIVEIRA, J. C. F.; CASTRO, V.; *et al.* Serological profile of a neiore herd presenting endemic leptospirosis and submitted to vaccination. *Arq. Inst. Biol.* v.71, n.4, p. 411-416, 2004.
- HASHIMOTO, V. Y.; DIAS J. A.; SPOHR, K. A. H.; *et al.* Prevalência e fatores de risco associados à *Leptospira* spp. em rebanhos bovinos da região centro-sul do estado do Paraná. *Pesq. Vet. Bras*, v. 32, n. 2, p. 99-105, 2012.
- HÄSLER, B.; STÄRK, K. D. C.; SAGER, H.; *et al.* Simulating the impact of four control strategies on the population dynamics of *Neospora caninum* infection in Swiss dairy cattle. *Prev. Vet. Med.*, v. 77, Issues 3-4, p. 254-283, 2006.
- HETHCOTE, H. W. The mathematics of infectious diseases. *SIAM Review*, v. 42, n. 4, p. 599-653, 2000.
- HOLT J.; DAVIS S.; LEIRS H. A model of Leptospirosis infection in an African rodent to determine risk to humans: Seasonal fluctuations and the impact of rodent control. *Acta Tropica*, v. 99, p.218-225, 2006.
- HOMEM, V. S. F.; HEINEMANN, M. B.; MORAES, Z. M.; *et al.* Leptospirose bovina em Uruará PA, município da Amazônia Oriental. *Arqs. Inst. Biol.*, São Paulo, v.67, n.1, p. 1-8, 2000.
- HUIJPS, K.; LAM, T. J. G. M.; HOGEVEEN H. Costs of mastitis : facts and perception. *Journal of Dairy Research*, Printed in the United Kingdom, v. 75, p. 113-120, 2008.
- JOHNSON, R.C.; HARRIS, V.G. Differentiation pathogenic and saprophytic *Leptospira*. *J. Bacteriol.*, USA, v.94, p.27-31, 1967.
- JULIANO, R. S.; CHAVES, N. C. T.; SANTOS, C. A.; *et al.* Prevalência e aspectos epidemiológicos da leptospirose bovina em rebanho leiteiro na microrregião de Goiânia – Go. *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 30, n. 5, p. 857-862, 2000.
- KAMP, A. V. D. ; DIJHUIZEN, A. A.; PETERSE, D. J. A simulation of leptospirosis control in Dutch dairy herds. *Prev. Vet. Med.*, v. 9, p. 9-26, 1990.
- KERR, S. F.; GRANT, W. E.; DRONEN Jr, N. O. A simulation model of the infection cycle of *Leishmania mexicana* in *Neotoma micropus*. *Ecological Modelling*, v. 98, Issues 2-3, p.187-197, 1997.
- KOIZUMI, N.; WATANABE, H. Molecular cloning and characterization of a novel leptospiral lipoprotein with OmpA domain *FEMS Microbiol. Letters*, v.226, p.215-219, 2003.
- LACERDA, M. J. ; TEIXEIRA, W. W. M. ; NEPOMUCENO, E. G. Alocação de agentes para controle de epidemias utilizando algoritmo genético. *Biomatemática (UNICAMP)*, v. 20, p. 79-92, 2010.
- LAGE A. P.; LEITE R. M. H.; THOMPSON J. A.; *et al.* Serology for *Leptospira* sp. in cattle of the State of Paraíba, Brazil. *Arqs Inst. Biol.*, São Paulo, v. 74, n. 3, p. 185-190. 2007.
- LANGONI , H.; SOUZA L. C.; SILVA A. V.; *et al.* Incidence of leptospiral abortion in Brazilian dairy cattle. *Prev Vet Med.* v. 40, n.3-4, p. 271-275, 1999.
- LEVETTI, P.N. Leptospirosis. *Clin Microb. Rev.*, v. 14, n. 2, p. 296-326, 2001.
- LEVETTI, P.N. Leptospirosis: A forgotten zoonosis? *Clin. Appl. Immu. Rev.*, v. 4, p. 435-448, 2004.
- LILENBAUM, W.; SOUZA, G.N. Factors associated with bovine leptospirosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Res. Vet. Scie.*, v. 75, p. 249-251, 2003.
- MADRUGA, C. R.; AYCARDI, E.; PUTT, N. Frequência de aglutininas anti-leptospiras em bovinos de corte da região Sul do Cerrado do estado do Mato Grosso. *Arq. Esc. Vet. UFMG*, v. 32, n. 2, p. 245-249, 1980.



- MAGAJEVSKI, F.S.; GIRIO, R.J.S.; MATHIAS, L.A.; RODRIGUES, L.H. características do sêmen de touros sorologicamente reagentes a *Leptospira interrogans* sorovariedade *hardjo*. *Rev. Bras. Rep. Anim*, v.28, n.1, p.34 – 39, 2004.
- MAGAJEVSKI, F.S.; GÍRIO, R.J.S.; MEIRELLES, R.B. ; Pesquisa de leptospira em fetos de vacas abatidas no estado de São Paulo, *Bras..Arq. Inst. Biol.*, São Paulo, v.74, n.2, p.67-72, abr./jun., 2007.
- MANUAL de controle da leptospirose. 2 ed. rev. Brasília : Fundação Nacional de Saúde, 1989. 98p
- MARTINS, G.; PENNA, B.; LILENBAUM, W. Maintenance of *Leptospira* infection in cattle under tropical conditions. *Vet. Rec.* 167, p.629-630, 2010.
- MARTINS, G.; PENNA, B.; LILENBAUM, W. Differences between seroreactivity to leptospirosis in dairy and beef cattle from the same herd in Rio de Janeiro, Brazil. *Tropical animal health and production*, v. 44, n. 3, p. 377-378, 2012.
- MEDRONHO RA, PEREZ MA. Distribuição das Doenças no Espaço e no Tempo. In: Medronho RA *et al.* Epidemiologia. São Paulo: Atheneu. 2008, p.57-71.
- MINEIRO, A. L. B. B.; VIEIRA, R. J.; FEITOSA, L. C. S.; et al. Pesquisa de sorovares de leptospiras em rebanho bovino leiteiro no estado do Piauí, Brasil. *Arq. Inst. Biol.*, São Paulo, v. 77, n. 1, p.129-132, 2010.
- MODELKINETIX, ModelMaker versão 4.0, 2003.
- MOREIRA, E. C.; SILVA, J. A.; VIANA, F. C.; et al. Leptospirose Bovina: I - Aglutininas Anti-leptospira em Soros Sanguíneos de Bovinos em Minas Gerais. *Arc. Esc. Vet, UFMG*, v. 31, n. 3, p. 375-388, 1979.
- MOREIRA, E. C. *Avaliação de métodos para erradicação de leptospiroses em bovinos leiteiros*. 1994. 93f. Tese (Doutorado) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- MOREIRA, E. C. Leptospirose: Dificil erradicação. *Cultivar bovinos*. n.10, p.25-28, 2004.
- NARDI JÚNIOR, G.; GENOVEZ, M.E.; RIBEIRO, M.G. et al. Interference of vaccinal antibodies on serological diagnosis of leptospirosis in vaccinated buffalo using two types of commercial cines. *Braz. J.Microb.*, v. 38, n. 2, p. 363-368, 2007.
- NEILL, S. D; O'BRIEN, J. J.; HANNA, J. A. A mathematical model for *Mycobacterium bovis* excretion from tuberculous cattle. *Vet. Microb.*, v. 28, issue 1, p. 103-109, 1991.
- NEPOMUCENO, E.G. *Dinâmica modelagem e controle de epidemias*. 2005. 80f. Tese (Doutorado em Engenharia Elétrica) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- NICOLINO, R. R. *Prevalência de anticorpos anti- Neospora caninum e aglutininas anti-Leptospira em vacas leiteiras na Microrregião de Sete Lagoas, 2009/10*. 2011. 44f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- OLIVEIRA, S. J.; PIRES NETO, J. A. S. Aspectos etiológicos e diagnóstico nas leptospiroses. *Rev. CFMV*, a.10, n. 33, 2004.
- OLIVEIRA, C. S. F. *Trânsito de suídeos em Minas Gerais, 2009*. 2011. 43f. Dissertação (mestrado) - Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- O'REILLY, K. M.; GREEN, L. E.; MALONE, F. E.; et al. Parameter estimation and simulations of a mathematical model of *Corynebacterium pseudotuberculosis* transmission in sheep. *Prev. Vet. Med.*, v. 83, Issues 3-4, p. 242-259, 2008.
- PELLGRIN, A. O.; GUIMARÃES, P. H. S.; SERENO, J. R. B.; et al. *Prevalência da leptospirose em bovinos no Pantanal Mato-grossense*. 1999. 10f. Corumbá: Centro de Pesquisa Agropecuária do Pantanal/EMBRAPA.
- PENA, C. S.; *Análise das Redes de Trânsito animal Integrada à Simulação da Difusão de Enfermidades Infecciosas*. 2011. 155f. Dissertação (Mestrado) – Departamento de Estatística, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizont.

- RADOSTITS O.M., GAY C.C., BLOD D.C. *et al.* *Clínica Veterinária: um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e equinos*. Ed. Ganabara Koogan, Rio de Janeiro, 9ª.ed., 2002, 1737p.
- RIBEIRO, S. C. A.; MOREIRA, E. C.; GOMES, A. G.; *et al.* Infecção por *Leptospira interrogans*, numa Fazenda de Minas Gerais, Brasil. *Arq. Bras. Med. Vet. Zoot.*, v. 40, n. 2, p. 137-144, 1988.
- RIOS, J. L. P. Modelos Matemáticos em Hidráulica e no Meio Ambiente. In: Simpósio Luso-Brasileiro sobre simulação e modelação em hidráulica. *APRH – LNEC*. Lisboa, 1986.
- RODRIGUES, R. O.; *Imunogenicidade de bactérias anti-Leptospiras para bovinos produzidas no Brasil, 2006/7*. 2008. 145f. Tese (Doutorado) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- SALLES, R. S.; LILENBAUM, W. Leptospirese bovina no Brasil. *Rev. CFMV*, Brasília, v.21, p. 42-46, 2006.
- SANTA ROSA, C.A.; CASTRO, A.F.P.; TROISE, C. Isolamento de *Leptospira Icterohaemorrhagiae* de bovino em São Paulo. *Arq. Inst. Biol. São Paulo*, v. 28, n.1, p.113-118. 1961.
- SANTOS, C. I. *Modelagem computacional da propagação da leishmaniose*. 2011. 58f. Dissertação (Mestrado) - Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais (CEFET), Belo Horizonte.
- SARMENTO, A. M. C.; AZEVEDO, S. S.; MORAIS, Z. M. *et al.* Emprego de estirpes *Leptospira spp.* isoladas no Brasil na microtécnica de soroaglutinação microscópica aplicada ao diagnóstico da leptospirese em rebanhos bovinos de oito estados brasileiros. *Pesq. Vet. Bras.* v. 32, n. 7, p. 601-606, 2012.
- SATSUMA, J.; WILLOX, R.; RAMANI, A., GRAMMATICOS, B.; CARSTEA, A. S. Extending the SIR epidemic model. In: *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*. V.336, p.3-4, 2004.
- SILVA, M. X. *Estudo Multidimensional da Brucelose em Minas Gerais e equação de um modelo baseado em indivíduos para rebanhos bovinos*. 2007. 87f. Tese (Doutorado) - Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- SILVA, F. J.; CONCEIÇÃO, W. L, F.; FAGLIARI, J. J.; *et al.* Prevalência e fatores de risco de leptospirese bovina no Estado do Maranhão. *Pesq. Vet. Bras.* v. 32, n. 4, p. 303-312, 2012.
- SOARES, S. R. A.; BERNARDES, R. S.; NETTO, O. M. C.; Relações entre saneamento, saúde pública e meio ambiente: elementos para formulação de um modelo de planejamento em saneamento. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.18, n.6, p.1713-1724, 2002.
- VASCONCELLOS, S. A.; BARBARINI JÚNIOR, O.; UMEHARA, O. Leptospirese bovina. Níveis de ocorrência e sorotipos predominantes em rebanhos dos estados de Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Paraná, Rio Grande do Sul e Mato Grosso do Sul. *Arq. Inst. Biol. São Paulo*, v. 64, p. 7-15, 1997.
- VIANA, K. F.; ZANINI, M. S.; MOREIRA, E. C. Frequência de anticorpos anti-*leptospira spp.* em rebanhos bovinos da bacia leiteira do Caparaó, estado do Espírito Santo. *Arch. Vet. Scie.*, v. 15, n. 2, p.100-106, 2010.
- WICKWIRE, K. Mathematical models for control of pest and infectious diseases survey. *Theor. Pop. Biol.*, 11(2): 182 – 238.
- WOLF C. A. The economics of dairy production. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* v. 19, n. 2, p. 271-293, 2003.
- YASUDA, P. H.; STEIGERWALT, A. G.; SULZER, K. R. *et al.* Deoxyribonucleic Acid Relatedness between Serogroups and Serovars in the family Leptospiraceae with Proposals for seven New *Leptospira* Species. *Int. J. Syst. Bact.*, v. 37, n. 4, p. 407-415, 1987.