

Modelagem matemática do controle de brucelose bovina por vacinação

[*Mathematical modeling of bovine brucellosis control by vaccination*]

M. Amaku, R.A. Dias, J.S. Ferreira Neto, F. Ferreira

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – USP
Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87
05508-270 – São Paulo, SP

RESUMO

As fêmeas bovinas, por sua importância na transmissão e na manutenção da brucelose, constituíram o alvo dos inquéritos do Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal. Com base em informações obtidas em unidades federativas onde foram realizados inquéritos sorológicos e observadas prevalências de animais acima de 2%, elaborou-se um modelo para simular a dinâmica da brucelose em rebanhos bovinos formados exclusivamente por fêmeas, analisando o efeito de estratégias de vacinação. Para baixa cobertura vacinal, da ordem de 30%, o tempo para reduzir a prevalência a 2%, valor adotado como referência, pode ser longo, aproximando-se do dobro do tempo necessário para uma cobertura mais alta, de 90%. De acordo com o modelo, o tempo para reduzir a prevalência a 1% ou 2%, que permitam passar à fase de erradicação, pode chegar a uma década. Recomenda-se a intensificação do esforço para a vacinação de fêmeas, procurando atingir alta cobertura vacinal.

Palavras-chave: bovino, brucelose, vacinação, modelo matemático

ABSTRACT

Due to the important role played by female bovines in the transmission and maintenance of brucellosis, they were the target of the serological surveys of the Brazilian National Program for the Control and Eradication of Bovine Brucellosis and Tuberculosis. Based on the information obtained in Brazilian states, where the serological surveys were carried out and prevalences higher than 2% were observed, a model to simulate the dynamics of brucellosis in herds of female bovines was developed to analyze the effects of vaccination strategies. For low vaccination coverage (around 30%), the time to reduce the prevalence to 2%, adopted as a reference, may be long, approximately twice as long as the time observed for a higher coverage (90%). According to the model, the time to reduce the prevalence to levels of 1% or 2%, adequate to start the eradication phase, may reach a decade. It is recommended an intensification of the effort to vaccinate females, aiming at attaining high vaccination coverage.

Keywords: cattle, brucellosis, vaccination, mathematical model

INTRODUÇÃO

A brucelose bovina é uma das zoonoses mais difundidas no mundo e tem no aborto o seu principal sinal clínico, com consequente queda na produção de carne e leite (Acha e Szyfres, 2001). Tanto machos quanto fêmeas são suscetíveis à doença, porém as fêmeas adultas, ao eliminarem grande quantidade de *Brucella*

abortus para o ambiente no momento do parto ou aborto e também durante todo o puerpério, são as principais responsáveis pela propagação da infecção entre os animais (Paulin e Ferreira Neto, 2003). Essas fêmeas permanecem cronicamente infectadas devido à permanência de brucelas nos tecidos ricos em células do sistema mononuclear fagocitário (Paulin e Ferreira Neto, 2003).

Recebido em 27 de março de 2009

Aceito em 23 de setembro de 2009

E-mail: amaku@vps.fmvz.usp.br

O Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal (PNCEBT) estabeleceu a obrigatoriedade da vacinação de bezerras contra a brucelose. O PNCEBT tem como um de seus objetivos atingir uma elevada cobertura vacinal de fêmeas, por meio de vacinação de bezerras entre três e oito meses com vacina B19, de forma a reduzir a prevalência de brucelose para níveis que permitam passar à fase de erradicação (Brasil, 2006).

Alguns trabalhos abordaram a modelagem matemática da brucelose bovina, ao simularem o efeito de estratégias de teste e sacrifício (Beck, 1977; Beck e Valentine, 1980; England et al., 2004) ou vacinação (González-Guzmán e Naulin, 1994; Almeida e Louzã, 1988).

Neste estudo, elaborou-se um modelo matemático 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.

MATERIAL E MÉTODOS

A população de fêmeas bovinas foi representada por seis compartimentos: fêmeas suscetíveis (*S*), vacinadas (*V*), portadoras latentes primíparas (*L₁*), fêmeas infecciosas primíparas (*I₁*), fêmeas latentes múltiparas (*L₂*) e fêmeas infecciosas múltiparas (*I₂*). A dinâmica da brucelose em fêmeas bovinas está ilustrada na Fig. 1.

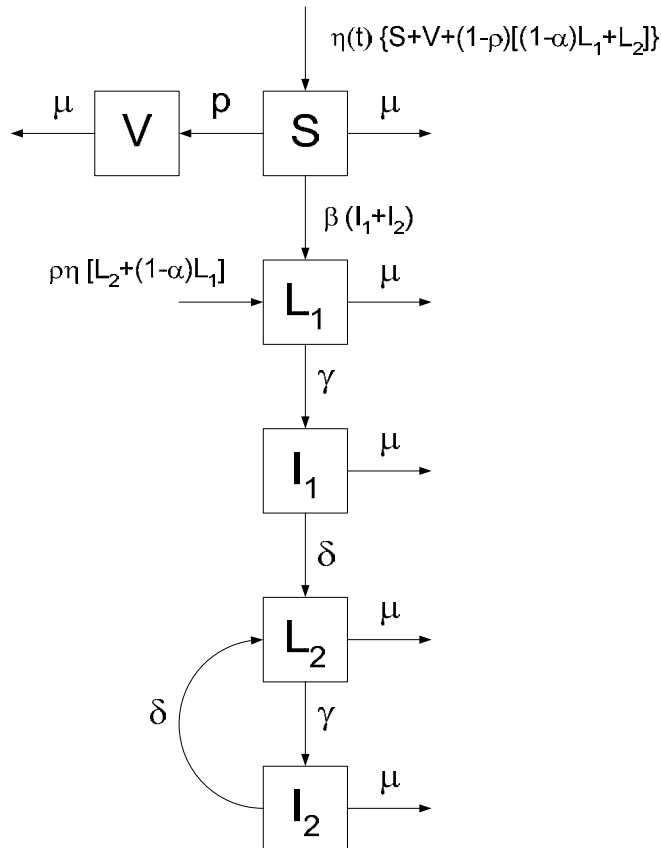


Figura 1. Diagrama de compartimentos, ilustrativo da dinâmica da brucelose em rebanhos de fêmeas bovinas.

A dinâmica da brucelose em fêmeas bovinas pode ser descrita mediante o seguinte sistema de equações diferenciais

$$\frac{dS(t)}{dt} = [1 - p(t)]\eta(t)\{S(t) + V(t) + (1 - \rho)[(1 - \alpha)L_1(t) + L_2(t)]\} - \mu S(t) - \lambda(t)S(t)$$

$$\frac{dL_1(t)}{dt} = \lambda(t)S(t) + \rho\eta(t)[L_2(t) + (1 - \alpha)L_1(t)] - (\gamma + \mu)L_1$$

$$\frac{dI_1(t)}{dt} = \gamma L_1 - (\delta + \mu)I_1$$

$$\frac{dL_2}{dt} = \delta(I_1 + I_2) - (\gamma + \mu)L_2$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \gamma L_2 - (\mu + \delta)I_2$$

$$\frac{dV}{dt} = p(t)\eta(t)\{S(t) + V(t) + (1 - \rho)[(1 - \alpha)L_1 + L_2]\} - \mu V$$

$$\frac{dN(t)}{dt} = \eta(t)[S(t) + V(t) + (1 - \alpha)L_1 + L_2] - \mu N(t), \text{ em que:}$$

$N(t) = S(t) + L_1(t) + I_1(t) + L_2(t) + I_2(t) + V(t)$ é a população total de fêmeas no tempo t , β é o coeficiente de transmissão, dado pelo número de contatos potencialmente infectantes *per capita* por unidade de tempo, e $\lambda(t) = \beta [I_1(t) + I_2(t)]$ é a chamada *força de infecção*. A taxa de mortalidade natural e descarte é μ , estimada com base em uma vida média de sete anos para fêmeas. Uma proporção ρ de bezerras nascidas de mães infectadas torna-se portadora latente. A estimativa para ρ foi de 3% (Paulin e Ferreira Neto, 2003). As fêmeas portadoras latentes (primíparas ou múltiparas) tornam-se infecciosas a uma taxa γ , relacionada ao intervalo entre partos (T_γ), ou seja, 20 meses nas fêmeas infectadas (Faria, 1984). As fêmeas permanecem infecciosas (abortivas ou não) durante o puerpério, porém as brucelas eliminadas nos restos do aborto podem permanecer viáveis no ambiente por períodos variáveis, de um a seis dias na pastagem (Timoney et al., 1988), até quatro meses em instalações (Russel et al., 1984). Assim, considerou-se o período de 30 dias como período infeccioso (T_δ), sendo que as fêmeas infecciosas (I_1 e I_2) retornaram ao estado latente a uma taxa δ , equivalente ao inverso do período infeccioso. A proporção de abortos α em fêmeas infectadas primíparas foi estimada em 80% (Paulin e Ferreira Neto, 2003). A baixa frequência de abortos em múltiparas, em relação às primíparas, não foi considerada no modelo. Os compartimentos I_1 e I_2 são os que contribuem para a transmissão da brucelose. A proporção de cobertura vacinal foi representada por $p(t)$. A

taxa $\eta(t)$, que se refere à natalidade e reposição, foi estimada de modo a se ter um rebanho de tamanho constante ao longo do tempo. Para isso, é necessário que, no equilíbrio, seja válido

$$\frac{dN(t)}{dt} = 0$$

o que é equivalente a

$$\eta(t) = \frac{\mu N(t)}{S(t) + V(t) + (1 - \alpha)L_1(t) + L_2(t)}$$

Os pressupostos do modelo são: vacinação de rotina, em que haveria inicialmente uma proporção nula de vacinados (no tempo $t=0$); eficácia vacinal de 100%; quanto à estrutura de contatos, mistura homogênea de animais pertencentes aos diversos compartimentos e proporção inicial de fêmeas infectadas equivalente à prevalência, considerando suscetíveis as outras fêmeas. O modelo não incorpora a dependência etária. Desse modo, no caso da vacinação, assume-se que apenas bezerras recém-nascidas são elegíveis para serem vacinadas.

A estimativa do coeficiente de transmissão β foi feita com base na prevalência observada para brucelose em fêmeas em cada unidade federativa (Tab. 1). Uma vez estimado esse coeficiente, foram feitas simulações para estimar o efeito de campanhas de vacinação na população de fêmeas bovinas para cada estado. Preconiza-se que, em situações de prevalência elevada, deve-se vacinar o rebanho com vacina B19, com cobertura de no

mínimo 80%, para que a doença possa cair a níveis de 2% de prevalência, o que possibilitaria a adoção de medidas como diagnóstico e sacrifício de reagentes (Acha e Szyfres, 2001; Paulin e Ferreira Neto, 2003).

Os estados, listados na Tab. 1, foram escolhidos por apresentarem valores estimados de prevalência acima de 2%. Os cálculos numéricos foram realizados com o auxílio do programa Mathcad, utilizando o método de Runge-Kutta de quarta ordem para a solução numérica de equações diferenciais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados das simulações para o Estado de São Paulo, para coberturas vacinais entre 5% e 95%, são mostrados na Fig. 2.

Na Fig. 3 mostram-se os resultados das simulações do modelo matemático para os Estados listados na Tab. 1, para coberturas vacinais de 30% (Fig. 3a) e 90% (Fig. 3b).

Tabela 1. Prevalência aparente ponderada de fêmeas com idade superior a 24 meses soropositivas para brucelose bovina e bubalina nos Estados e no Distrito Federal, até agosto de 2006

UF	Fêmeas bovinas com idade ≥ 24 meses	Prevalência (%)	Referência
ES	765.680	3,53	Azevedo et al. (2009)
GO	8.336.632	3,01	Rocha (2003)
MT	8.377.433	10,25	Negreiros et al. (2009)
RJ	931.535	4,08	Klein-Gunnewiek et al. (2009)
RO	3.651.417	6,22	Villar et al. (2009)
SP	4.932.214	3,81	Dias et al. (2009)
SE	332.915	3,38	Silva et al. (2009)
TO	3.064.188	4,43	Ogata et al. (2009)

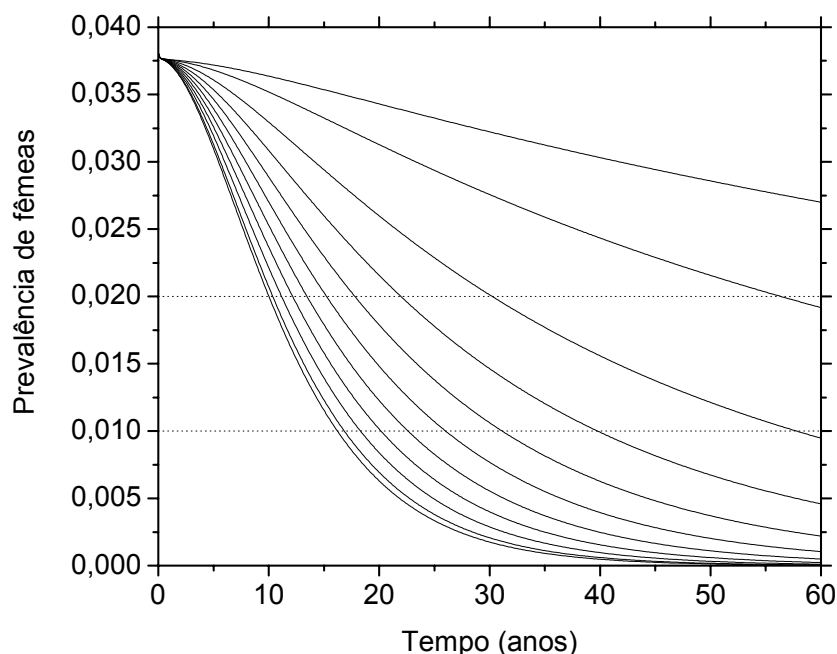


Figura 2. Resultados das simulações de vacinação contra brucelose para diferentes coberturas vacinais (de cima para baixo: 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%), partindo da prevalência observada no Estado de São Paulo. As linhas tracejadas indicam as prevalências de 1% e 2%.

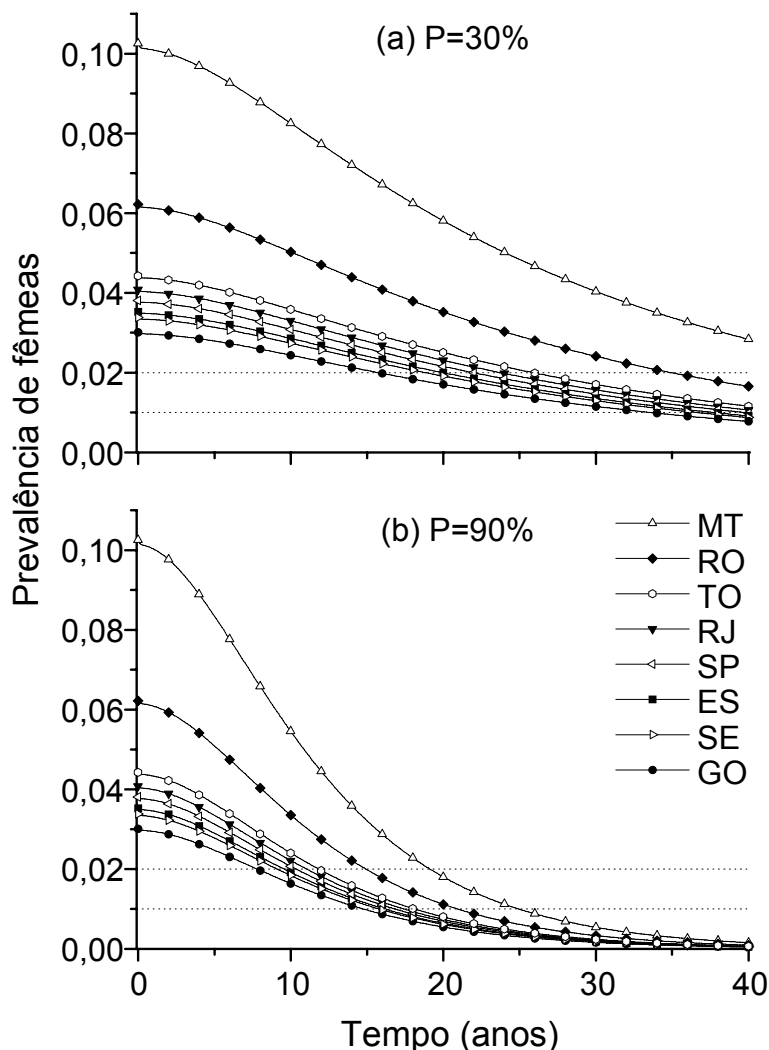


Figura 3. Estimativas do modelo matemático para o comportamento da prevalência de fêmeas em função do tempo, para os Estados do Espírito Santo, Goiás, Mato Grosso, Rio de Janeiro, Rondônia, São Paulo, Sergipe e Tocantins, cujas prevalências iniciais estão indicadas na Tab. 1. As coberturas vacinais utilizadas nas simulações foram: (a) 30% e (b) 90%.

O modelo utilizado permite que sejam feitas comparações relativas entre diferentes coberturas vacinais para um dado estado (Fig. 2), assim como comparações entre diferentes estados para certa cobertura vacinal (Fig. 3).

A Fig. 2 traz resultados obtidos nas simulações, com base nos dados de São Paulo, onde se observa a redução da prevalência de fêmeas positivas para brucelose ao longo do tempo, para diferentes proporções de cobertura vacinal. Baixas coberturas vacinais não são eficientes na

redução da prevalência, levando mais tempo para atingir 2%, quando comparados a coberturas vacinais acima de 70%. Para coberturas vacinais acima de 70%, o tempo para reduzir a prevalência a 2% é da ordem de 10 anos. Esse fato é de extrema importância, pois significa que para produzir importante redução da prevalência não é necessário atingir coberturas vacinais próximas de 100%, que naturalmente exigem alto investimento.

Cabe ressaltar que o tempo estimado pelo modelo para atingir uma dada prevalência pode não ser acurado se se comparar com a eficácia do programa de vacinação na prática, considerando-se as particularidades do programa, não necessariamente traduzidas no modelo aqui desenvolvido. Apesar disso, o modelo indica que para baixa cobertura vacinal, 30% na Fig. 3a, o tempo para atingir a prevalência de 2% é bastante longo, quase o dobro do tempo necessário para uma cobertura mais alta, 90% na Fig. 3b.

Em uma condição em que sejam válidas as premissas do modelo — vacinação de rotina, proporção nula de vacinados no momento inicial e mistura homogênea de animais pertencentes aos vários compartimentos —, pode-se notar que para reduzir a proporção de fêmeas positivas à metade do valor observado nos levantamentos sorológicos (Fig. 3b), mesmo para a elevada cobertura vacinal de 90%, seria necessário pelo menos uma década. Esse dado é corroborado pela experiência de campo de vários países que utilizaram a vacina B19. Como existe restrição da faixa etária para a vacinação de bezerras, altas coberturas vacinais para as fêmeas em idade de procriar só são alcançadas depois de aproximadamente 10 anos.

A vacina elaborada com a amostra RB51 de *Brucella abortus*, estirpe rugosa e estável, obtida a partir de passagens sucessivas da cepa 2308 em meios de cultura com rifampicina (Schurig et al., 2002; Poester et al., 2006), foi recentemente aprovada pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, para a vacinação de fêmeas adultas no Brasil (www.agricultura.gov.br). Essa vacina, se bem utilizada, permitirá imunizar animais adultos ainda suscetíveis à brucelose e abreviar o tempo necessário para a obtenção de altas coberturas vacinais na população de fêmeas em idade de procriar. Como consequência, espera-se que a queda da prevalência ocorra mais rapidamente, trazendo grande benefício ao PNCEBT.

Futuros trabalhos de modelagem de dinâmica e controle da brucelose bovina podem contribuir para a análise de alguns aspectos não abordados no presente artigo: dependência etária, simulação de vacinação de animais de diferentes faixas etárias, inclusive adultos; efeito de vacinação de pulso, com vacinação de uma fração dos bovinos

no momento inicial; e efeito dos programas de certificação de propriedades livres e monitoradas, por meio de rotinas de testes diagnósticos, conforme previsto no PNCEBT (Brasil, 2006).

AGRADECIMENTOS

À FAPESP, ao CNPq e ao MAPA pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACHA, P.N.; SZYFRES, B. *Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales: Bacterioses e micosis*. 3.ed. Washington: OPAS, 2001. 416p.
- ALMEIDA, V.S.; LOUZÃ, A.C. Simple mathematical modelling of brucellosis in Portuguese dairy herds. *Acta Vet. Scand.*, v.84, suppl., p.477-479, 1988.
- AZEVEDO, S.S.; DIAS, R.A.; FERREIRA, F. et al. Prevalência e fatores de risco associados à brucelose bovina no Estado do Espírito Santo, Brasil. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.61, supl. 1, p.19-26, 2009.
- BECK, A.C. The use of simulation modelling in the management of brucellosis eradication. *Aust. Vet. J.*, v.53, p.485-489, 1977.
- BECK, A.C.; VALENTINE, L.W. A simulation model to aid decision making in a campaign to eradicate brucellosis from cattle. *Interfaces*, v.10, p.28-38, 1980.
- BRASIL. Ministério de Agricultura, Pecuária e Abastecimento. *Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal (PNCEBT)*: Manual técnico. Brasília, 2006. 184p.
- DIAS, R.A.; GONÇALVES, V.S.P.; FIGUEIREDO, V.C.F. et al. Caracterização epidemiológica da brucelose bovina no Estado de São Paulo, Brasil. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, supl. 1, p.118-125, 2009.
- ENGLAND, T.; KELLY, L.; JONES, R.D. et al. A simulation model of brucellosis spread in British cattle under several testing regimes. *Prev. Vet. Med.*, v.63, p.63-73, 2004.
- FARIA, J.F. Situação da brucelose no Brasil. *Comun. Cient. Fac. Med. Vet. Zootec. USP*, v.8, p.161-175, 1984.

- GONZÁLEZ-GUZMÁN, J.; NAULIN, R. Analysis of a model of bovine brucellosis using singular perturbations. *J. Math. Biol.*, v.33, p.211-223, 1994.
- KLEIN-GUNNEWIEK, M.F.C.; AMAKU, M.; DIAS, R.A. et al. Caracterização epidemiológica preliminar da brucelose bovina no Estado do Rio de Janeiro. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.61, supl. 1, p.77-84, 2009.
- NEGREIROS, R.L.; DIAS, R.A.; FERREIRA, F. et al. Epidemiologia da brucelose bovina no Estado de Mato Grosso, Brasil. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.61, supl. 1, p.56-65, 2009.
- OGATA, R.A.; GONÇALVES, V.S.P.; FIGUEIREDO, V.C.F. et al. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado do Tocantins, Brasil. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.61, supl. 1, p.126-134, 2009.
- PAULIN, L.M.; FERREIRA NETO, J.S. *O combate à brucelose bovina: Situação brasileira*. Jaboticabal: FUNEP, 2003. 154p.
- POESTER, F.P.; GONÇALVES, V.S.P.; PAIXÃO, T.A. et al. Efficacy of strain RB51 vaccine in heifers against experimental brucellosis. *Vaccine*, v.24, p.5327-5334, 2006.
- ROCHA, W.V. *Soroprevalência, distribuição regional e fatores de risco da brucelose em fêmeas bovinas adultas no Estado de Goiás*. 2003. 63f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Goiás Goiânia.
- RUSSEL, A.D.; YARNICH, V.S.; KOULIKOVSKII, A.V. *Guidelines on disinfection in animal husbandry for prevention and control of zoonotic diseases*. Genève: WHO, 1984. 61p.
- SCHURIG, G.G.; SRIRANGANATHAN, N.; CORBEL, M.J. Brucellosis vaccines: Past, present and future. *Vet. Microbiol.*, v.90, p.479-496, 2002.
- SILVA, V.G.S.O.; DIAS, R.A.; FERREIRA, F. et al. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado de Sergipe, Brasil. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.61, supl. 1, p.109-117, 2009.
- TIMONEY, J.F.; GILLESPIE, J.H.; SCOTT, F.W. et al. *Hagan and Bruner's microbiology and infectious diseases of domestic animals*. London: Comstock Publishing Associates, 1988. p.135-152.
- VILLAR, K.S.; AMAKU, M.; DIAS, R.A. et al. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado do Rondônia, Brasil. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.61, supl. 1, p.85-92, 2009.