VANESSA APARECIDA FEIJÓ DE SOUZA

**Modelagem matemática do controle da brucelose
bovina com a utilização da vacina RB51**

São Paulo
2012

VANESSA APARECIDA FEIJÓ DE SOUZA

**Modelagem matemática do controle da brucelose bovina
com a utilização da vacina RB51**

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

Departamento:

Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal

Área de concentração:

Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses

Orientador:

Prof. Dr. Fernando Ferreira

São Paulo

2014

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

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

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

T.3032
FMVZ

Souza, Vanessa Aparecida Feijó
Modelagem matemática do controle da brucelose bovina com a utilização da vacina RB51
/ Vanessa Aparecida Feijó de Souza. -- 2014.
56 f. : il.

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

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

Área de concentração: Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Ferreira.

1. Brucelose bovina. 2. RB51. 3. Modelagem matemática. I. Título.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Comissão de Ética no uso de animais

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Modelagem matemática do controle da brucelose bovina com a utilização da vacina RB51", protocolado sob o nº 2783/2012, utilizando não utilizando animais, sob a responsabilidade do(a) Prof. Dr. Fernando Ferreira, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da "Comissão de Ética no uso de animais" da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado em reunião de 19/9/2012.

We certify that the Research "Mathematical modelling of bovine brucellosis control with RB51 vaccine", protocol number 2783/2012, utilizing does not utilizing animals, under the responsibility Prof. Dr. Fernando Ferreira, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by "Ethic Committee in the use of animals" of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of University of São Paulo and was approved in the meeting of day 9/19/2012.

São Paulo, 1º de outubro de 2012.

Denise Tabacchi Fantoni
Presidente

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: SOUZA, Vanessa Aparecida Feijó de

Título: Modelagem matemática do controle da brucelose bovina com a utilização da vacina RB51.

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

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

AGRADECIMENTO

Primeiramente, agradeço a Deus por todas as graças alcançadas, principalmente pelo nascimento da Giovanna, luz da minha vida, e pela conclusão deste trabalho.

Ao meu orientador, Fernando Ferreira, por todas as oportunidades, incentivo, confiança e paciência. Muito obrigada por tudo!

Agradeço, particularmente, aos Profs. Marcos Amaku, Ricardo Dias, José Soares e José Grisi pelo o ensinamento e atenção prestados em todo o período da pós-graduação.

A todos do Laboratório de Epidemiologia e Bioestatística, que mesmo com o pouco tempo de convivência durante o doutorado, sempre demonstraram amizade, incentivo e ajuda: Bianca, Aline, Ana Júlia, Anaiá, Raul, Guilherme, Mônica, Mauro, Rísia, Camila, Mariana, Ernesto, Gina, Isabelle...

A todos os pós-graduandos e funcionários do VPS, especialmente Antônio, Danival, Virgínia e Cristina, sempre prestativos e atenciosos.

A todos do curso de Medicina Veterinária das Faculdades Metropolitanas Unidas (FMU), especialmente à Profa. Ana Cláudia Balda e ao Prof. João Carlos Shimada Borges pelo apoio e confiança.

Às minhas queridas mãe, vó e Natália. Se hoje dedico o que tenho de melhor a vocês, é por que sempre tive duas guerreiras doando o seu melhor por mim. Amo vocês!

Aos meus tios, Martin e Adriana, grandes educadores em quem sempre me espelho.

Às minhas primas queridas Maitê, Juliana e Beatriz. Obrigada pelo apoio em todos os sentidos!

À minha família de coração, Dona Shirley, Michele e Gisele. Muito obrigada por tudo!

Ao Alberto e à nossa Giovanna por fazerem minha vida mais feliz!

RESUMO

Souza, V. A. F. S. Modelagem matemática do controle da brucelose bovina com a utilização da vacina RB51. [Mathematical modelling of bovine brucellosis control with RB51 vaccine use]. 2014. 56 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

A brucelose bovina é uma zoonose que apresenta importância econômica por ocasionar perdas reprodutivas nas espécies animais acometidas. Em 2001, no Brasil, foi criado o Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal. Uma das principais medidas instituídas pelo programa é a vacinação de fêmeas entre três e oito meses de idade pela cepa B19. Posteriormente, em 2007, ficaram definidas as normas para a utilização da cepa RB51 em fêmeas maiores que oito meses de idade, e em propriedades que apresentem foco da doença. Sabe-se que esta medida, se utilizada, abreviaria o período de tempo necessário para que a redução da prevalência da brucelose bovina fosse atingida. A fim de estimar a magnitude desta redução, bem como aferir o acumulado de animais a serem protegidos para que a diminuição na prevalência ocorra, foi realizado um modelo matemático associando a proteção de 80% das bezerras por B19, à proteção de 10, 40 e 80% das demais fêmeas por RB51. Para as simulações, foram consideradas as Unidades Federativas que apresentam prevalência da brucelose bovina acima de 2%. Comparando os cenários analisados, pôde-se concluir que a redução do período de tempo necessário para que se atingisse 2% de prevalência pouco diferiu quanto à cobertura vacinal de 40 ou 80% das fêmeas vacináveis. Isto faz com que a primeira alternativa possa, economicamente, ser tida como mais interessante, uma vez que abrangeria um acumulado menor de animais protegidos. Considerando o Estado de Goiás, que apresenta prevalência de 3,01% e um efetivo de 8.336.632 fêmeas bovinas, a proteção das fêmeas jovens por B19 juntamente à proteção de 40% das demais por RB51, faria com que a redução da prevalência alcançasse 2% em quatro anos, com um acumulado de 1.302.130 animais protegidos. Em relação ao Estado de Mato Grosso, que apresenta a maior prevalência, 10,25%, e 8.377.433 fêmeas com mais

de 24 meses de idade, foi observado que a frequência da brucelose chegaria a 2% em quinze anos caso a proporção de fêmeas protegidas por RB51 fosse 40%, resultando em um acumulado de 1.656.098 animais. Em comparação à utilização da B19 como única medida preventiva, utilizando a RB51 em 40% das fêmeas vacináveis, se reduziria o período de tempo para se atingir 2% de prevalência de sete para quatro anos no Estado de Goiás, e de 22 para 15 anos no Mato Grosso. Além disso, a determinação dos acumulados a serem vacinados permite que se avalie economicamente a viabilidade ao uso da RB51.

Palavras-chave: Brucelose bovina. RB51. Modelagem matemática.

ABSTRACT

de Souza, V. A. F. S. Mathematical modelling of bovine brucellosis control with RB51 vaccine use. [Modelagem matemática do controle da brucelose bovina com a utilização da vacina RB51.]. 2014. 55 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

Bovine brucellosis is a zoonosis that play important economic role for causing reproductive losses on animal species that are affected. In 2001, in Brazil, Brazilian National Program for the Control and Eradication of Bovine Brucellosis and Tuberculosis was created. One of the main action proposed by the program is vaccination of female between three to eight months of age by B19 strain. Later, in 2007, were defined the roles for RB51 strain use in females older than eight months, and in herds that are in outbreak situation. It is known that this measure, if used, would short the time needed for bovine brucellosis reduction. In order to estimate the magnitude of this reduction, as well as to measure the accumulated of protected animals for brucellosis prevalence decrease, a mathematical model was done associating protection by B19 in 80% of heifers, to protection by RB51 in 10, 40 and 80% of other females. For simulations, states that presented brucellosis prevalence superior than 2% were considered. Comparing these scenarios was possible to conclude that the time needed to reduce prevalence to 2% were similar between 40 and 80%. This turns the former alternative economically more interesting, once it will cover lower number of protected animals. Considering Goiás State, that presents prevalence of 3.01% and a amount of 8336,632 female bovine, protection of 80% of heifers by B19, along protection of 40% of other females by RB51, would make prevalence reach 2% in four years, with a total of 1302,130 protected animals. Relative to Mato Grosso State, that has the major prevalence, 10.25%, and 8377,433 female older than 24 months of age, were observed that brucellosis frequency would reduce to 2% in 15 years in case of 40% of female protected by RB51, resulting in an amount of 1656,098 animals. In comparison with the use of B19 as single preventive measure, time to reduce prevalence to 2% will reduce from seven to four years in Goiás, and from 22 to 15 years in Mato Grosso. Moreover, determination of accumulated of protected animals allows that RB51 use would be economically evaluated.

Keywords: Bovine brucellosis. RB51. Mathematical modelling.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Diagrama de compartimentos ilustrando a dinâmica da brucelose bovina segundo o modelo proposto.....27
- Figura 2 - Gráficos indicando a simulação da prevalência da brucelose bovina frente à imunização de 80% das fêmeas em idade vacinal por B19, e sua associação à vacinação por RB51 daquelas não submetidas ao primeiro esquema em 10, 40 e 80% nas Unidades Federativas avaliadas.....31

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Acumulado de fêmeas protegidas por RB51 para que se atinja prevalência de 2% segundo a estratégia de vacinação (10%, 40% ou 80% dos suscetíveis) no Estado do Espírito Santo.....	35
Gráfico 2 - Acumulado de fêmeas protegidas por RB51 para que se atinja prevalência de 2% segundo a estratégia de vacinação (10%, 40% ou 80% dos suscetíveis) no Estado de Goiás.....	36
Gráfico 3 - Acumulado de fêmeas protegidas por RB51 para que se atinja prevalência de 2% segundo a estratégia de vacinação (10%, 40% ou 80% dos suscetíveis) no Estado de Mato Grosso.....	36
Gráfico 4 - Acumulado de fêmeas protegidas por RB51 para que se atinja prevalência de 2% segundo a estratégia de vacinação (10%, 40% ou 80% dos suscetíveis) no Estado do Rio de Janeiro.....	37
Gráfico 5 - Acumulado de fêmeas protegidas por RB51 para que se atinja prevalência de 2% segundo a estratégia de vacinação (10%, 40% ou 80% dos suscetíveis) no Estado de Rondônia.....	37
Gráfico 6 - Acumulado de fêmeas protegidas por RB51 para que se atinja prevalência de 2% segundo a estratégia de vacinação (10%, 40% ou 80% dos suscetíveis) no Estado de São Paulo.....	38
Gráfico 7 - Acumulado de fêmeas protegidas por RB51 para que se atinja prevalência de 2% segundo a estratégia de vacinação (10%, 40% ou 80% dos suscetíveis) no Estado de Sergipe.....	38
Gráfico 8 - Acumulado de fêmeas protegidas por RB51 para que se atinja prevalência de 2% segundo a estratégia de vacinação (10%, 40% ou 80% dos suscetíveis) no Estado de Tocantins.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tempo (anos) estimado para redução da prevalência a 2% nas diferentes Unidades Federativas considerando 80% da população de fêmeas vacinadas por B19 e sua associação à RB51 em 10, 40 e 80% da população de vacináveis	32
Tabela 2 - Acumulado de animais protegidos pela RB51 segundo o esquema vacinal e a Unidade Federativa para que se alcance prevalência de 2%.....	40
Tabela 3 - Quantidade acumuladas de fêmeas protegidas pela RB51 sendo aplicada em 80% dos suscetíveis.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-ME	2-mercaptoetanol
AAT	Antígeno acidificado tamponado
ES	Estado do Espírito Santo
EUA	Estados Unidos da América
FC	Fixação de complemento
GO	Estado de Goiás
I1	Fêmeas infecciosas primíparas
I2	Fêmeas infecciosas múltiparas
L1	Portadoras latentes primíparas
L2	Portadoras latentes múltiparas
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MT	Estado do Mato Grosso
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PNCETB	Programa Nacional de Controle e Erradicação da Tuberculose e da Brucelose Animal
RJ	Estado do Rio de Janeiro
RO	Estado de Rondônia
S	Suscetíveis
SE	Estado de Sergipe
SP	Estado de São Paulo
TO	Estado do Tocantins
V1	Fêmeas vacinadas com a cepa B19
V2	Fêmeas vacinadas com a cepa RB51

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO GERAL	16
2	MODELAGEM MATEMÁTICA DO CONTROLE DA BRUCELOSE BOVINA COM A UTILIZAÇÃO DA VACINA RB51	24
2.1	INTRODUÇÃO	24
2.2	MATERIAIS DE MÉTODOS	26
2.2.1	Modelagem matemática	26
2.2.2	Coleta de dados	29
2.3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	30
2.4	CONCLUSÃO	42
	REFERÊNCIAS	43
3	CONCLUSÕES GERAIS	48
	REFERÊNCIAS	50

INTRODUÇÃO GERAL

1 INTRODUÇÃO GERAL

A brucelose é uma doença infecto-contagiosa, de caráter zoonótico, ocasionada por bactérias do gênero *Brucella*. Este, por sua vez, é composto pelas espécies *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. neotomae*, *B. ovis* e *B. canis* (DWIGHT; YUAN, 1999).

As bactérias do gênero *Brucella* são cocobacilos gram-negativos intracelulares facultativos. Em cultivos primários, sua morfologia colonial pode se apresentar de maneira rugosa ou lisa, sendo que tal fator é definido pela presença ou ausência de lipopolissacarídeos específicos de membrana. De maneira geral, as formas lisas são mais virulentas (DWIGHT; YUAN, 1999).

A ocorrência da brucelose bovina apresenta distribuição mundial, sendo que países do Oriente Médio, do continente africano, China, Índia, Peru e México têm reportado as maiores frequências (OIE, 2012). Acredita-se que determinadas localidades sejam livres da doença, como regiões do norte europeu, Canadá, Japão, Austrália e Nova Zelândia (OIE, 2012). O Brasil é considerado um país endêmico para a brucelose bovina e bubalina (BRASIL, 2006).

Em seres humanos, a brucelose apresenta importância especialmente de caráter ocupacional, sendo mais frequente em indivíduos que trabalham diretamente com animais infectados ou com produtos de origem animal, como proprietários, tratadores, magarefes e laboratoristas (PAHO, 2001).

O período de incubação em humanos varia de uma a três semanas e a infecção usualmente se dá de forma septicêmica. O início normalmente é súbito, insidioso e acompanhado de febre intermitente. Os sintomas mais frequentes são sudorese intensa, ocorrendo especialmente no período noturno, fraqueza, insônia, constipação, anorexia, cefaleia, artralgia e mal-estar geral (PAHO, 2001).

Em bovinos e bubalinos, a espécie *B. abortus*, caracterizada por apresentar crescimento colonial liso, podendo evoluir para a forma rugosa, é a principal responsável por grande parte das infecções. Estes animais são também suscetíveis à *B. melitensis* e à *B. suis*, porém estes agentes ocorrem em baixa frequência nessas espécies (RADOSTITS, 2002).

As vias de eliminação mais importantes são restos fetais provenientes de abortos, placentas, fluidos uterinos e o leite, tendo este último maior importância na transmissão a bezerros e humanos (DWIGHT; YUAN, 1999).

A transmissão se dá principalmente pela ingestão juntamente com a água de bebida, ou pela lambedura de crias recém-nascidas com fluidos contaminados (SUTHERLAND; SEARSON, 1990; GLYNN; LYNN, 2008). A forma venérea é um mecanismo menos importante devido à imunidade inespecífica vaginal, que dificulta a infecção. Entretanto, a inseminação artificial realizada com sêmen contaminado favorece a transmissão da *B. abortus*, uma vez que o depósito deste se dá diretamente no útero (PAULIN; FERREIRA NETO, 2003).

Em bovinos e bubalinos, de maneira geral, a manifestação clínica é definida por conta do acometimento do trato reprodutivo (COSTA, 2001). Em fêmeas, o aborto a partir do quinto mês de gestação é a apresentação mais comum, normalmente ocorrendo apenas uma vez. Em machos, epididimite e orquite são as alterações mais frequentes (DWIGHT; YUAN, 1999).

Tais manifestações fazem com que a doença apresente relevante impacto no setor pecuário, devido especialmente aos abortos, baixos índices reprodutivos, aumento do intervalo entre partos, queda na produção de leite, morte de bezerros e interrupção de linhagens genéticas (ACHA; SZYFRES, 2001; BRASIL, 2006). Além disso, regiões endêmicas para brucelose bovina se deparam com barreiras comerciais ao buscarem atingir novos mercados (BRASIL, 2006).

O diagnóstico da enfermidade pode ser realizado por testes diretos, como o isolamento e identificação do agente, imuno-histoquímica e reação em cadeia da polimerase (PCR) (BRICKER, 2002); ou ainda por testes sorológicos, como os de aglutinação (lenta, com antígeno acidificado, do anel em leite), de fixação de complemento, de imunofluorescência indireta, de imunodifusão em gel, de ELISA, de hemólise indireta, entre outros (NIELSEN, 2002).

No Brasil, as provas diagnósticas oficiais são o antígeno acidificado tamponado (AAT), o 2-mercaptoetanol (2-ME), a fixação de complemento (FC) e o teste do anel em leite (TAL). O primeiro é considerado teste de triagem, os dois seguintes confirmatórios, e o último auxiliar em condições de monitoramento e vigilância epidemiológica (BRASIL, 2006).

O controle da brucelose se dá especialmente pela vacinação de fêmeas, identificação e eliminação de animais positivos e restrição do transporte de bovinos e bubalinos (GLYNN; LYNN, 2008).

As vacinas mundialmente mais utilizadas são as vivas atenuadas, uma vez que tendem a melhor induzir a resposta imune celular (TODD et al., 2013). Acredita-se que este tipo de imunidade possua papel crítico na proteção contra a infecção por bactérias do gênero *Brucella* (ARAYA et al., 1989; JIMÉNEZ DE BAGÜÉS et al., 1994). Apesar disso, estudos sugerem uma importante participação de anticorpos na proteção contra *B. melitenses* e *B. abortus*, de forma a tornar mais eficiente a internalização e a degradação da bactéria por fagócitos (ADONE et al., 2012).

A vacina de maior relevância é a obtida a partir da cepa B19 que, em bovinos, tem seu uso recomendado em fêmeas jovens a fim minimizar a possibilidade de interferência no diagnóstico sorológico da enfermidade (MACMILLAN, 1990; NICOLETTI, 1990). A adoção desta medida é preconizada ainda pelo fato desta vacina ser considerada segura, imunogênica e de fácil produção (NICOLETTI, 1990).

Entretanto, algumas limitações ao uso da B19 são observadas, como o risco de infecção a humanos (ANDREW et al., 1973; MEYER, 1985; MONTES et al., 1986), a possibilidade de indução a aborto em fêmeas gestantes (MINGLE et al., 1941; BECKETT; MC DIARMID, 1985; NICOLETTI, 1990;) e, ainda, a restrição de uso em fêmeas com faixas etárias específicas (MACMILLAN, 1990; NICOLETTI, 1990).

Por conta disso, tem se buscado por alternativas de imunização animal contra a brucelose. Neste contexto, pode-se citar a utilização da vacina produzida com a cepa rugosa RB51 contra *B. abortus* (SCHURIG et al., 2002), derivada da amostra virulenta *B. abortus* 2308 (SCHURIG et al., 1991).

Em experimentos realizados em camundongos, foi constatada proteção humoral induzida pela amostra RB51 contra proteínas de membrana de *B. abortus*, mas não contra a cadeia O, indicando que tal alternativa não influenciaria o resultado dos principais testes utilizados para o diagnóstico da brucelose animal (SCHURING et al., 1991; TOBIAS; SCHURING; CORDS, 1992; STEVENS et al., 1994; JIMÉNEZ DE BAGÜÉS et al., 1994; STEVENS et al., 1995).

Em ensaio realizado em ratos Sprague-Dawley, foi demonstrada a eficácia da vacina RB51 a partir de sua inoculação intraperitoneal seguida de desafio com amostra de *B. abortus* biótipo 1. Foi constatada imunização em 81,25% (13/16) das fêmeas analisadas, e proteção em 87,5% (161/184) da ninhada contra transmissão

vertical (ISLAM et al., 2009). Em contrapartida, no grupo controle, inoculado com solução salina estéril, estas proporções foram equivalentes a 0% (0/16) e 20,23% (18/89) respectivamente (ISLAM et al., 2009).

Tal vacina também apresentou desempenho satisfatório quando utilizada em bisões (*Bison bison*) nos Estados Unidos da América (EUA) (OLSEN et al., 2003), espécie incriminada em auxiliar na manutenção da brucelose bovina em determinadas regiões do país (DAVIS et al., 1990). Foi observada eficácia contra a infecção intramamária, intrauterina e fetal, sugerindo que a RB51, se utilizada, poderia favorecer a diminuição da prevalência da *B. abortus* em amostras de campo (OLSEN et al., 2003).

Estudos demonstram que o desempenho da vacina RB51 é similar àquele obtido com a utilização da amostra B19, uma vez que testes em bovinos evidenciaram resposta humoral semelhante frente ao uso de cada uma delas, com exceção à reação induzida pela cadeia de LPS de membrana (STEVENS et al., 1995).

Os níveis de proteção também foram tidos como equivalentes após a utilização das vacinas B19 e RB51 em fêmeas com três, cinco e sete meses de idade (CHEVILLE et al., 1996).

Na Argentina, foi conduzido um estudo em fêmeas bovinas vacinadas pela B19 comparando a revacinação por B19 em um grupo de 25 indivíduos, e por RB51 em um total de 57 animais. Foi observado que todos os animais revacinados pela B19 soroconverteram, enquanto que no segundo grupo não foi identificada soroconversão. Além disso, apenas uma fêmea revacinada pela RB51 eliminou resíduo da vacina pelo leite, indicando que tal alternativa pode ser considerada segura para esta finalidade e, ainda, que não interfere no resultado das provas diagnósticas oficiais (SAMARTINO et al., 2000).

Apesar disso, pesquisas de campo demonstram a associação de alterações reprodutivas ao uso da vacina RB51, como a ocorrência de abortos e o nascimento prematuro em fêmeas vacinadas durante o período gestacional, indicando que tal vacina pode ter seu uso restrito nessa situação (FLUEGEL DOUGHERTY et al., 2013; SANZ et al., 2010; SHARIFI YAZDI et al., 2009).

O controle da brucelose bovina no Brasil é regido pelo Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal (PNCETB), criado em 2001 pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Tal programa foi instituído no intuito de diminuir o impacto negativo da brucelose e da tuberculose

na saúde humana e animal, e de incrementar a competitividade da pecuária brasileira (BRASIL, 2006).

Antes do estabelecimento do PNCEBT, o controle da brucelose era regulamentado pela portaria nº 23/76 que não vinha obtendo os resultados esperados (BRASIL, 2006). O programa foi então elaborado por uma equipe multidisciplinar formada não somente por membros do MAPA, mas também por agentes do serviço de defesa sanitária locais, produtores, representantes do setor agroindustrial e associações de classe e, ainda, por pesquisadores e acadêmicos. Este fato faz com que o PNCEBT represente uma proposta inovadora para abordagem da problemática destas duas zoonoses no Brasil (BRASIL, 2006).

Dentre as principais medidas preconizadas, se destacam a vacinação obrigatória de fêmeas entre dois a oito meses de idade contra brucelose com a cepa B19; o controle de trânsito interestadual de animais destinados à reprodução; e a certificação voluntária de estabelecimentos livres ou monitorados para brucelose e tuberculose (BRASIL, 2006).

Como medida complementar a estas, no ano de 2007, foram estabelecidas no Brasil as normas para a utilização da vacina RB51 contra a brucelose bovina (BRASIL, 2007). O fato desta vacina não interferir nos resultados das principais provas diagnósticas indicadas pelo PNCEBT permite a sua aplicação em fêmeas com mais de oito meses de idade que não foram vacinadas com a cepa B19. Sua utilização é recomendada ainda em fêmeas adultas, não reagentes aos testes diagnósticos, e em estabelecimentos que apresentem foco da doença (BRASIL, 2007).

Desde a instituição do PNCETB, vários inquéritos soroepidemiológicos com critérios já padronizados vêm sendo conduzidos em todo o país para a determinação da prevalência da brucelose bovina (BRASIL, 2006). Recentemente, foi publicada a caracterização epidemiológica da enfermidade em 15 Unidades Federativas brasileiras. O estudo foi dirigido pelo MAPA em associação com a Universidade de São Paulo e a Universidade de Brasília (POESTER et al., 2009).

Estes trabalhos, além de determinarem a prevalência e os fatores de risco da doença nos diferentes Estados, possibilitaram o desenvolvimento de um modelo matemático que buscou simular a dinâmica da brucelose em populações de fêmeas bovinas submetidas a diferentes coberturas vacinais (AMAKU et al., 2009).

O estudo foi baseado em Estados brasileiros que apresentaram prevalência de brucelose bovina acima de 2% (AMAKU et al., 2009). Foi observado que a utilização

da vacina B19 em 70% da população analisada seria suficiente para reduzir a prevalência da doença a 2% em um período de aproximadamente dez anos no Estado de São Paulo, indicando que coberturas vacinais de 100% não são necessárias para que se atinja o controle da enfermidade em um espaço relativamente curto de tempo (AMAKU et al., 2009).

Modelos matemáticos têm sido amplamente utilizados em estudos epidemiológicos com o intuito de analisar o desenvolvimento de diferentes situações frente a medidas de intervenção, ou ainda buscando aprimorar o entendimento de sistemas biológicos complexos (TAYLOR, 2003; CHOISY et al., 2007).

No que diz respeito à brucelose bovina, já foram elaborados modelos que tinham como objetivo analisar o comportamento da prevalência da doença após a aplicação de diferentes conjuntos de medidas de controle em rebanhos bovinos e de bisões (HUGH-JONES; ELLIS; FELTON, 1976; PETERSON; GRANT; DAVIS, 1991).

Um exemplo é o modelo matemático desenvolvido com a finalidade de avaliar as medidas de vigilância da doença vigentes no momento do estudo no Japão. Foi observado que levantamentos sorológicos realizados com intervalos de 60 meses não seriam suficientes para que se diagnosticasse a reintrodução da enfermidade com a antecedência necessária a fim de evitar um surto em bovinos (YAMAMOTO et al., 2008).

Outro estudo conduzido na região do Delta do Nilo, Egito, teve como um de seus objetivos simular a efetividade do programa oficial de controle da doença em ruminantes. Este é baseado especialmente no sacrifício de animais soropositivos, e na vacinação voluntária de bovinos e caprinos sorologicamente negativos para a enfermidade entre três e seis meses de idade (HEGAZY; RIDLER; GUITIAN, 2009).

A avaliação do diagnóstico e do sacrifício dos infectados como única medida compulsória adotada nesta localidade não demonstrou ser suficiente para reduzir significativamente a prevalência da brucelose no período analisado (HEGAZY; RIDLER; GUITIAN, 2009).

Um modelo da dinâmica da brucelose nas populações de bovinos e humanos foi desenvolvido a fim de determinar o número de reprodução basal, R_0 , e analisar a estabilidade global em populações livres de doença e em populações endêmicas em equilíbrio. Para tanto, dados da ocorrência da brucelose em humanos no interior da Mongólia foram utilizados (HOU et al., 2013).

Nesse caso, foi possível verificar que a vacinação ainda que fosse bianual e em 100% da população associadas à desinfecção de instalações, apesar de reduzir a prevalência da doença, não levariam à erradicação (HOU et al., 2013).

No Brasil, apesar da dedução de um modelo matemático considerando a vacinação de fêmeas entre três e oito meses de idade com a cepa B19 como medida de controle para a brucelose bovina, simulações que avaliassem o impacto da imunização com a cepa RB51 ainda não foram conduzidas. Tal abordagem permitiria que se determinasse qual o período de tempo necessário para redução da prevalência da doença com a associação desta medida.

Tendo em vista o alcance dos objetivos propostos pelo PNCEBT, assim como a avaliação da imunização de fêmeas com idade superior a oito meses com a vacina RB51, o presente trabalho tem por finalidade conduzir uma modelagem matemática simulando o efeito desta medida como complementar àquelas atualmente adotadas pelo programa.

ARTIGO

2 MODELAGEM MATEMÁTICA DO CONTROLE DA BRUCELOSE BOVINA COM A UTILIZAÇÃO DA VACINA RB51

2.1 INTRODUÇÃO

A brucelose bovina é uma doença infectocontagiosa, zoonótica, de relevância no setor pecuário por ocasionar abortos, baixos índices reprodutivos, aumento do intervalo entre partos, queda na produção de leite, morte de bezerros e interrupção de linhagens genéticas (ACHA; SZYFRES, 2001; BRASIL, 2006).

No Brasil, o principal agente responsável pelas infecções em bovinos é a bactéria Gram-negativa *Brucella abortus*, tendo como vias de eliminação restos fetais provenientes de abortos, placentas, fluidos uterinos e o leite, sendo que este último responsável por favorecer a transmissão a bezerros e humanos (DWIGHT; YUAN, 1999).

Em fêmeas, usualmente ocorre infecção crônica devido à permanência da *Brucella* spp. em tecidos ricos em células do sistema mononuclear fagocitário, fazendo com que esses animais representem importantes fontes de infecção na cadeia epidemiológica da doença (PAULIN; FERREIRA NETO, 2003).

Em 2001, visando a redução do impacto da brucelose e da tuberculose na saúde humana e animal, e o incremento da competitividade da pecuária brasileira, foi instituído o Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal (PNCEBT). Este programa foi elaborado pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) juntamente com uma equipe multidisciplinar constituída por agentes do serviço de defesa sanitária locais, produtores, representantes do setor agroindustrial e associações de classe e, ainda, por pesquisadores e acadêmicos (BRASIL, 2006).

Uma das principais medidas preconizadas pelo PNCEBT a fim reduzir a prevalência da brucelose bovina e bubalina é a vacinação de fêmeas entre dois e oito meses de idade com a vacina B19 (BRASIL, 2006). Tal vacina é mundialmente utilizada por ser considerada segura, imunogênica e de fácil produção (NICOLETTI, 1990), entretanto, apresenta como limitações ao uso o risco de infecção a humanos (ANDREW et al., 1973; MEYER, 1985; MONTES et al., 1986), a possibilidade de

indução a aborto em fêmeas gestantes (MINGLE et al., 1941; BECKETT; MC DIARMID, 1985; NICOLETTI, 1990) e, ainda, a restrição de uso em fêmeas com faixas etárias específicas (MACMILLAN, 1990; NICOLETTI, 1990).

Em virtude disso, foram desenvolvidas alternativas de imunização animal contra *Brucella abortus*, sendo uma delas a vacina produzida com a cepa rugosa RB51, derivada da amostra virulenta *B. abortus* 2308 (SCHURIG et al., 1991). Por não conter a cadeia O de membrana, esta vacina não induz à produção de anticorpos que interfiram nos resultados das provas sorológicas mundialmente mais utilizadas (SCHURIG et al., 1991; TOBIAS; SCHURING; CORDS, 1992; STEVENS et al., 1994, 1995; JIMÉNEZ DE BAGÜÉS et al., 1994; OLSEN et al., 2003).

Em 2007, no Brasil, foram estabelecidas as normas para a utilização da vacina RB51 contra a brucelose bovina, que no país tem o uso recomendado em fêmeas adultas não vacinadas com B19, não reagentes aos testes diagnósticos, e em estabelecimentos que apresentem foco da doença (BRASIL, 2007).

Apesar de alguns trabalhos terem avaliado por meio de modelagens matemáticas o controle da brucelose em bovinos e bisões frente a diferentes conjuntos de medidas (HUGH-JONES; ELLIS; FELTON, 1976; PETERSON; GRANT; DAVIS, 1991; HEGAZY; RIDLER; GUITIAN, 2009), inclusive abordando a utilização da vacina B19 e simulando seus efeitos no rebanho bovino brasileiro (AMAKU et al., 2009), tal enfoque ainda não foi destinado ao estudo da utilização da vacina RB51.

Tendo em vista o alcance dos objetivos propostos pelo PNCEBT, assim como a avaliação da imunização de fêmeas com idade superior a oito meses com a vacina RB51, o presente trabalho tem por finalidade conduzir uma modelagem matemática simulando o efeito desta medida como complementar àquelas atualmente adotadas pelo programa.

2.2 MATERIAIS DE MÉTODOS

2.2.1 Modelagem matemática

Para a dedução do modelo matemático, a população de fêmeas bovinas foi agrupada em sete compartimentos, sendo eles: suscetíveis (S), portadoras latentes primíparas (L1), fêmeas infecciosas primíparas (I1), portadoras latentes multíparas (L2), fêmeas infecciosas multíparas (I2), vacinadas com a cepa B19 (V1) e vacinadas com a cepa RB51 (V2). O diagrama de compartimentos demonstrado na figura 1 ilustra a dinâmica da brucelose bovina adotada.

Figura 1 - Diagrama de compartimentos ilustrando a dinâmica da brucelose bovina segundo o modelo proposto

A dinâmica da doença em fêmeas bovinas foi definida por meio de um conjunto de equações diferenciais tomando como base o modelo proposto por Amaku et al. (2009) descrito por:

$$\frac{dS(t)}{dt} = [1 - p]\eta(t)\{S(t) + V_1(t) + V_2(t) + (1 - \rho)[(1 - \alpha)L_1(t) + L_2(t)]\} - (\mu + r)S(t) - \lambda(t)S(t)$$

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

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

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

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

$$\frac{dV_1}{dt} = p(t)\eta(t)\{S(t) + V_1(t) + (1 - \rho)[(1 - \alpha)L_1 + L_2]\}\mu V_1$$

$$\frac{dV_2}{dt} = rS(t) - \mu V_2$$

$$\frac{dN(t)}{dt} = \eta(t)[S(t) + V_1(t) + V_2(t) + (1 - \alpha)L_1 + L_2] - \mu N(t), \text{ em que:}$$

$N(t) = S(t) + L_1(t) + L_2(t) + I_1(t) + I_2(t) + V_1(t) + V_2(t)$ representa a população total de fêmeas no tempo t . A força de infecção foi definida por $\lambda(t) = \beta [I_1(t) + I_2(t)]$, sendo β o coeficiente de transmissão expresso pelo número de contatos potencialmente infectantes per capita por unidade de tempo. A proporção de cobertura vacinal pela cepa B19 é dada por p . Para a simulação do modelo, p foi fixado em 80%.

A taxa de vacinados por RB51 foi obtida a partir da seguinte equação, sendo p_{RB51} a proporção de animais vacinados pela RB51:

$$r = -\log(1 - p_{RB51})$$

A taxa de mortalidade natural e descarte, μ , foi estimada considerando vida média de sete anos. Em contrapartida, a taxa de natalidade e reposição foi expressa por η . Adotando tamanho constante de rebanho, esta pode ser definida por:

$$\eta(t) = \frac{\mu N(t)}{S(t) + V_1(t) + V_2(t) + (1 - \alpha)L_1(t) + L_2(t)}$$

A proporção de bezerras nascidas que se tornam portadoras latentes é dada por p e foi estimada em 3% (PAULIN; FERREIRA NETO, 2003). As fêmeas portadoras

latentes passam a ser consideradas infecciosas a uma taxa γ , que foi definida tomando como base o intervalo entre partos. Para este parâmetro, foi adotado o espaço de tempo de 20 meses em fêmeas infectadas (FARIA, 1984).

O período em que as fêmeas infecciosas permanecem neste estado foi estimado como sendo de 30 dias. A taxa com que estas retornam à condição de latência foi representada por δ sendo equivalente ao inverso do período infeccioso.

A frequência relativa de abortos foi representada por α e aplicada apenas ao grupo de fêmeas primíparas, estimada em 80% (PAULIN; FERREIRA NETO, 2003).

Para a definição do modelo foi considerada a vacinação como uma prática de rotina, iniciando com proporção nula de vacinados (no tempo $t=0$). Foi adotada mistura homogenia dos animais pertencentes aos diversos compartimentos, sendo a proporção inicial de fêmeas infectadas equivalente à prevalência de cada Estado analisado.

O coeficiente de transmissão foi estimado tomando como base a prevalência da brucelose bovina em fêmeas nas Unidades Federativas incluídas na análise. Definido então o modelo, foram realizadas simulações a fim de avaliar o impacto da vacinação com cepa B19 em fêmeas entre três e oito meses, associada à vacinação de fêmeas acima de oito meses pela cepa RB51.

A implementação das equações diferenciais do modelo foi realizada com o auxílio do software Mathcad v. 2001, utilizando o método de Runge-Kutta de quarta ordem.

2.2.2 Coleta de dados

As simulações realizadas a fim de validar o modelo matemático proposto foram conduzidas segundo a ocorrência de brucelose bovina em Unidades Federativas que apresentaram prevalência acima de 2%. Os Estados analisados foram Espírito Santo, Goiás, Mato Grosso, Rio de Janeiro, Rondônia, São Paulo, Sergipe e Tocantins (AZEVEDO et al., 2009; DIAS et al., 2009; KLEIN-GUNNEWIEK et al., 2009; NEGREIROS et al., 2009; OGATA et al., 2009; ROCHA et al., 2009; SILVA et al., 2009; VILLAR et al., 2009).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para cada Estado foram feitas as simulações a fim de avaliar a magnitude do efeito ocasionado pela vacina RB51 no controle da brucelose bovina. Para tanto, foram considerados diferentes cenários quanto à proporção de protegidos por RB51, associada à proteção por B19 de 80% da população de fêmeas suscetíveis. A figura 2 apresenta a sequência de gráficos indicando o comportamento da prevalência com o uso apenas da vacina B19 em 80% de fêmeas jovens suscetíveis, assim como sua associação à proteção pela RB51 em 10%, 40% e 80% daquelas não vacinadas pela B19.

Figura 2 – Gráficos indicando a simulação da prevalência da brucelose bovina frente à imunização de 80% das fêmeas em idade vacinal por B19, e sua associação à vacinação por RB51 daquelas não submetidas ao primeiro esquema em 10, 40 e 80% nas Unidades Federativas avaliadas

Com base nos resultados obtidos, foram definidas as estimativas do período de tempo necessário para que se reduzisse a prevalência da brucelose bovina a 2% nas Unidades Federativas avaliadas, comparando com os resultados obtidos por Amaku (2009) em que a única medida considerada foi a vacinação de fêmeas suscetíveis por B19 (Tabela 1).

Tabela 1 - Tempo (anos) estimado para redução da prevalência a 2% nas diferentes Unidades Federativas considerando 80% da população de fêmeas vacinadas por B19 e sua associação à RB51 em 10, 40 e 80% da população de vacináveis

Unidade Federativa	Período de tempo segundo esquema de vacinação (anos)			
	Apenas B19	B19 e RB51 (10%)	B19 e RB51 (40%)	B19 e RB51 (80%)
Espírito Santo	10	7	5	4
Goiás	7	5	4	3
Mato Grosso	22	18	15	13
Rio de Janeiro	13	9	6	5
Rondônia	17	13	10	9
São Paulo	11	8	6	5
Sergipe	9	7	5	4
Tocantins	13	10	7	6

Por meio da análise dos gráficos apresentados pela figura 2, e da tabela 1, é possível concluir que, em todos os Estados avaliados, a associação da vacinação de fêmeas adultas por RB51 reduziria consideravelmente o período de tempo necessário para se alcançar prevalência de 2%, especialmente com a aplicação da medida em 40 e 80% da população de suscetíveis.

Entretanto, ao se comparar os resultados entre o período de tempo alcançado pela proteção por RB51 de 40% dos suscetíveis, à proteção de 80% destes, é possível observar que houve pouca diferença, da ordem de um a dois anos. Sendo assim, pode-se inferir que a proteção de animais jovens com a vacina B19 na proporção de 80%, associada à utilização da RB51 em 40% das fêmeas adultas não protegidas pela B19, seria suficiente na redução do intervalo de tempo necessário para que a prevalência atingisse 2% nestes Estados.

No Estado do Espírito Santo, que tem prevalência de brucelose bovina próxima a 3,5% (AZEVEDO et al., 2009), sabe-se que esta elevada frequência se deve, em

parte, pela baixa cobertura vacinal por B19, que gira em torno de 3,4% em fêmeas entre 3 e 8 meses de idade (AZEVEDO et al., 2009). Cabe ressaltar que os resultados expostos pelo presente trabalho referem-se a uma condição ideal, em que ao menos 80% da população de vacináveis seria protegida. Portanto, sugere-se que novos estudos abordem, primeiramente, a real proporção de fêmeas vacinadas por B19 e o ajuste de tal fator ao modelo.

No Estado de Goiás, apesar de não haver literatura anterior sobre a cobertura vacinal por B19, em estudo realizado por Rocha et al. (2009) foi possível identificar a vacinação com esta cepa como sendo um fator de risco para a brucelose bovina ($OR=2,07$; $p<0,01$). Dessa forma, pode-se sugerir que os produtores estariam recorrendo à vacinação após constatarem a ocorrência da enfermidade no rebanho, e que, possivelmente, não havia vacinação sistemática de suscetíveis no momento do estudo (ROCHA et al., 2009).

Além disso, em Goiás, foram verificadas diferentes prevalências aparentes segundo os três circuitos produtores, sendo que a prevalência de focos variou entre 7,69 e 21,04%, e a prevalência em animais variou entre 1,36 e 4,33% (ROCHA et al., 2009). A fim de melhor adequar o uso da vacina RB51 aos diferentes tipos de produção, de forma a minimizar custos, sugere-se a reavaliação do Estado de acordo com o circuito produtor ajustando ao modelo a prevalência neles observada.

Em relação ao Estado do Mato Grosso, constatou-se que com a utilização da vacina RB51 em 40% da população de vacináveis, associada à proteção de bezerras por B19, se reduziria de 22 para 15 anos o tempo necessário para que a prevalência de animais passasse de 10,2% (NEGREIROS et al., 2009) a 2%. Cabe ressaltar que tal resultado é relevante uma vez que Kuroda (2011), a partir do desenvolvimento de metodologia para a estimativa da cobertura vacinal nesta Unidade Federativa, apontou que no período entre 2006 e 2010 a taxa anual de vacinadas para B19 foi superior a 80%, indicando que o parâmetro adotado no presente trabalho referente a 80% de animais protegidos por B19 corresponde à situação atual deste Estado.

Quanto ao Rio de Janeiro, Klein-Gunnerwick et al. (2009) verificaram que a prevalência de brucelose em bovinos calculada a partir de dados obtidos entre 2003 e 2004, foi em torno de 4,08%, o que pouco diferiu em relação a resultados anteriores obtidos por metodologia diferentes. Em 1975, a frequência de animais soropositivos foi de 4,6% (BRASIL, 1977), e em 2000 esta proporção foi de 6,2% considerando 135 propriedades localizadas em 59 municípios do Estado do Rio de Janeiro.

Tal fato evidencia que possivelmente a cobertura vacinal por B19 não esteja atingindo a proporção recomendada de 80% das bezerras entre 3 e 8 meses de idade, e que a associação desta medida à proteção de 40% das fêmeas vacináveis pela RB51 reduziria de 13 para 6 anos o tempo para que se alcançasse prevalência de 2% no Estado.

Para o Estado de Rondônia, que tem como característica elevada prevalência aparente da brucelose bovina, 35,2%, (VILLAR et al., 2009), a utilização da vacina RB51 como complementar à vacinação com a B19 poderia trazer benefícios significativos uma vez que reduziria de 17 para 10 anos o tempo para que se alcançasse frequência de 2%.

No Estado de São Paulo, por sua vez, que teve prevalência da brucelose bovina estimada em 3,8% em amostra coletada no ano de 2001 (DIAS et al., 2009), sabe-se que as principais medidas a serem adotadas para a redução desta seria a proteção de ao menos 80% da população de bezerras pela vacina B19, e o estímulo à introdução de animais com controle sanitário (DIAS et al., 2009).

Entretanto, considerando apenas a primeira medida, se alcançaria prevalência de 2% em aproximadamente 11 anos (AMAKU et al., 2009). A associação do uso da RB51 em 40% das fêmeas vacináveis faria com que esta redução fosse atingida em 6 anos, antecipando em 5 anos o alcance desta meta.

Para o Estado de Sergipe, em que a prevalência da brucelose bovina em animais foi estimada em 3,4% (SILVA et al., 2009), sendo necessário 9 anos para que se alcance prevalência de 2% com a vacinação de 80% dos suscetíveis. Nesse caso, a associação da vacina RB51 em 40% da população de vacináveis anteciparia tal redução em quatro anos.

No Estado de Tocantins, em estudo conduzido por Ogata et al. (2009), foi estimado que a prevalência da brucelose em fêmeas bovinas adultas e que, entre outros, a vacinação pela cepa B19 foi considerada como fator protetor em relação à enfermidade (OR=0,37).

No presente trabalho, pode-se concluir que a associação das vacinas B19 em 80% da população de suscetíveis em idade vacinal, e RB51 em 40% dos animais vacináveis contribuiria para reduzir o período de tempo necessário para que se atinja prevalência de 2% de 13 para sete anos, demonstrando ser um recurso que poderia favorecer a diminuição da ocorrência da doença.

Os gráficos de 9 a 16 indicam as quantidades acumuladas de animais protegidos pela RB51 de acordo com o período de tempo de sua utilização. É possível visualizar que nos primeiros anos da adoção da medida ocorre um aumento mais acentuado no número de animais protegidos pelo fato da vacina poder ser aplicada a fêmeas adultas não vacinadas com a B19.

Gráfico 1 - Acumulado de fêmeas protegidas por RB51 para que se atinja prevalência de 2% segundo a estratégia de vacinação (10%, 40% ou 80% dos suscetíveis) no Estado do Espírito Santo

Gráfico 2 - Acumulado de fêmeas protegidas por RB51 para que se atinja prevalência de 2% segundo a estratégia de vacinação (10%, 40% ou 80% dos suscetíveis) no Estado de Goiás

Gráfico 3 - Acumulado de fêmeas protegidas por RB51 para que se atinja prevalência de 2% segundo a estratégia de vacinação (10%, 40% ou 80% dos suscetíveis) no Estado de Mato Grosso

Gráfico 4 - Acumulado de fêmeas protegidas por RB51 para que se atinja prevalência de 2% segundo a estratégia de vacinação (10%, 40% ou 80% dos suscetíveis) no Estado do Rio de Janeiro

Gráfico 5 - Acumulado de fêmeas protegidas por RB51 para que se atinja prevalência de 2% segundo a estratégia de vacinação (10%, 40% ou 80% dos suscetíveis) no Estado de Rondônia

Gráfico 6 - Acumulado de fêmeas protegidas por RB51 para que se atinja prevalência de 2% segundo a estratégia de vacinação (10%, 40% ou 80% dos suscetíveis) no Estado de São Paulo

Gráfico 7 - Acumulado de fêmeas protegidas por RB51 para que se atinja prevalência de 2% segundo a estratégia de vacinação (10%, 40% ou 80% dos suscetíveis) no Estado de Sergipe

Gráfico 8 - Acumulado de fêmeas protegidas por RB51 para que se atinja prevalência de 2% segundo a estratégia de vacinação (10%, 40% ou 80% dos suscetíveis) no Estado de Tocantins

A tabela 2 apresenta as quantidades acumuladas de fêmeas protegidas pela vacina RB51 considerando para cada Estado o período necessário para que a prevalência chegasse a 2% segundo o esquema vacinal adotado (10%, 40% e 80%). Como já sugerido anteriormente, a vacinação de 40% da população de suscetíveis apresentaria resultados semelhantes em relação à adoção desta medida a 80% dos animais em idade vacinal, tendo como vantagem a diminuição dos totais de animais protegidos e, conseqüentemente, a redução dos custos decorrentes com a adoção desta prática.

Tabela 2 - Acumulado de animais protegidos pela RB51 segundo o esquema vacinal e a Unidade Federativa para que se alcance prevalência de 2%

Unidade Federativa	Quantidade acumulada de animais protegidos pela RB51		
	Proteção de 10%	Proteção 40%	Proteção de 80%
Espírito Santo	660465	1374480	1651255
Goiás	549811	1302130	1614002
Mato Grosso	915939	1656098	1891954
Rio de Janeiro	741247	1424045	1682405
Rondônia	843609	1549865	1803420
São Paulo	703702	1428263	1686981
Sergipe	661677	1376757	1653791
Tocantins	773475	1465065	1715957

Considerando que tais resultados foram obtidos a partir da estimativa de cabeças do rebanho bovino de cada localidade, bem como da prevalência da brucelose observada nessa espécie, tais resultados permitem que se possa avaliar a viabilidade econômica frente ao uso da RB51 um vez que se conhece o quantidade aproximada de animais que deverá ser protegida em cada Estado para que se atinja prevalência de 2%.

Apesar da vacinação pela RB51 em fêmeas menores de oito de idade não seja um prática permitida no Brasil, foi avaliado o acumulado de animais a serem protegidos caso a vacinação por RB51 fosse realizada como única forma de imunização em 80% das fêmeas suscetíveis (Tabela 3).

Tabela 3 - Quantidade acumuladas de fêmeas protegidas pela RB51 sendo aplicada em 80% dos suscetíveis

Unidade Federativa	Quantidade acumulada de animais protegidos pela RB51 em 80% da população
Espírito Santo	2189226
Goiás	1995497
Mato Grosso	4031357
Rio de Janeiro	2573665
Rondônia	3320588
São Paulo	2381828
Sergipe	2191855
Tocantins	2567393

2.4 CONCLUSÃO

A partir da metodologia utilizada pelo presente estudo, pode-se concluir que a vacinação pela RB51, apesar de ter seu uso no Brasil preconizado em um grupo restrito de animais, se utilizada favoreceria a redução do período de tempo necessário para que se atinja prevalência de 2% em todas as Unidades Federativas avaliadas, sendo que foi possível estimar tal medida.

Dessa forma, considerando que se sustentasse a vacinação por B19 em 80% das fêmeas com idade entre três e oito meses, a utilização da RB51 de forma complementar colaboraria para que se alcançasse o proposto pelo PNCEBT em um intervalo menor de tempo.

Além disso, pode-se concluir que dentre os cenários testados referentes à proporção de animais a serem protegidos, de 10, 40 e 80%, a proteção de 40% da população de vacináveis aparentemente é a alternativa mais viável, uma vez que auxiliaria na redução do período de tempo para diminuir a prevalência, apresentando resultados semelhantes à vacinação de 80% dos animais. Sendo assim, é possível sugerir a proteção de pelo menos 40% da população de vacináveis pela RB51.

Os valores acumulados de animais a serem protegidos pela RB51 em cada Estado da Federação permitem que se possa avaliar economicamente a adoção desta medida se utilizada como complementar para que se alcance prevalência de 2%.

REFERÊNCIAS

- ACHA, P. N.; SZYFRES, B. **Zoonosis y enfermedades transmissibles comunes al hombre y los animales: bacteriosis y micosis**. 3. ed. Washington: OPS, 2001. v.1, 398 p.
- AMAKU, M.; DIAS, R. A.; FERREIRA NETO, J. S.; FERREIRA, F. Modelagem matemática do controle de brucelose bovina por vacinação. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, p. 135-141, 2009.
- ANDREW, H.; LOVE, J.; LEAHY, P. N.; MILLER, A. Contracting brucellosis from S19 vaccine. **Veterinary Record**, v. 93, n. 13, p. 380, 1973.
- AZEVEDO, S. S.; FERREIRA NETO, J. S.; DIAS, R. A.; FERREIRA, F.; AMAKU, M.; FIGUEIREDO, V. C. F.; LÔBO, J. R.; GONÇALVES, V. S. P.; SOUZA, A. C.; VASCONCELLOS, S. A. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado do Espírito Santo. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, p. 19-26, 2009.
- BECKETT, F. W.; MC DIARMID, S. C. The effect of reduced-dose *Brucella abortus* strain 19 vaccination in accredited dairy herds. **British Veterinary Journal**, v. 141, p. 507, 1985.
- BRASIL. Ministério da Agricultura e Abastecimento. **Diagnóstico de saúde animal**. Brasília, 1977. p.735.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. SECRETARIA DE DEFESA AGROPECUÁRIA. DEPARTAMENTO DE SAÚDE ANIMAL. **Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal (PNCEBT) – Manual Técnico**. Brasil, 2006.
- DIAS, R. A.; GONÇALVES, V. S. P.; FIGUEIREDO, V. C. F.; LÔBO, J. R.; LIMA, Z. M. B.; PAULIN, L. M. S.; GUNNEWIEK, M. F. K.; AMAKU, M.; FERREIRA NETO, J. S.; FERREIRA, F. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado de São Paulo. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, p. 118–125, 2009.
- DWIGHT, C. H.; YUAN, C. Z. **Veterinary Microbiology**. Londres: Blackwell Science, 1999. p.178-184.

FARIA, J. F. Situação da brucelose no Brasil. **Comunicações Científicas da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo**, v.8, p.161-175, 1984.

HEGAZY, Y. M.; RIDLER, A. L.; GUITIAN, F. J. Assessment and simulation of the implementation of brucellosis control programme in an endemic area of the Middle East. **Epidemiology & Infection**, v. 137, n. 10, p. 1436-1448, 2009.

HUGH-JONES, M. E.; ELLIS, P. R.; FELTON, M. R. The use of a computer model of brucellosis in the dairy herd. In: **New Techniques in Veterinary Epidemiology and Economics**. Proceedings of a symposium, University of reading. 1976. p. 12-15.

JIMÉNEZ DE BAGÜÉS, M. P.; ELZER, P. H.; JONES, S. M.; BLASCO, J. M.; ENRIGHT, F. M.; SCHURIG, G. G.; WINTER, A. J. Vaccination with *Brucella abortus* rough mutant RB51 protects BALB/c mice against virulent strains of *Brucella abortus*, *Brucella melitensis*, and *Brucella ovis*. **Infection and Immunity**, v. 62, p. 4990–4996, 1994.

KLEIN-GUNNEWIEK, M. F. C.; AMAKU, M.; DIAS, R. A.; FERREIRA, F.; GITTI, C. B.; PEREIRA, L. A.; FIGUEIREDO, V. C. F.; LÔBO, J. R.; GONÇALVES, V. S. P.; FERREIRA NETO, J. S. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado do Rio de Janeiro. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, p. 77–84, 2009.

KURODA, R. B. S. **Avaliação da dinâmica do efetivo bovino no Estado do Mato Grosso e seu impacto no controle da brucelose bovina**. 2012. Tese (Doutorado em Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10134/tde-29102013-154639/>>. Acesso em: 09 fev 2014.

MEYER, M. E. Characterization of *Brucella abortus* strain 19 isolated from human and bovine tissues and fluids. **American Journal of Veterinary Research**, v. 46, n. 4, p. 902-904, 1985.

MINGLE, C. K.; MANTHEI, C. A.; JASMIN, A. M. The stability of reduced virulence exhibited by *Brucella abortus* strain 19. **Journal of American Veterinary Medical Association**. v. 99, p. 203, 1941.

MONTES, J.; RODRIGUEZ, M. A.; MARTIN, T.; MARTIN F. Laboratory-acquired meningitis caused by *Brucella abortus* strain 19. **Journal of Infectious Disease**. v. 154, n. 4, p. 915-916, 1986.

NEGREIROS, R. L.; DIAS, R. A.; FERREIRA, F.; FERREIRA NETO, J. S.; GONÇALVES, V. S. P.; SILVA, M. C. P.; FIGUEIREDO, V. C. F.; LÔBO, J. R.; FREITAS, J.; AMAKU, M. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado de Mato Grosso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, p. 56–65, 2009.

NICOLETTI, P. Vaccination. In: NIELSEN, K; DUNCAN, J. R. **Animal brucellosis**. Boca Raton: CRC Press, 1990. p. 284-299.

OGATA, R. A.; GONÇALVES, V. S. P.; FIGUEIREDO, V. C. F.; LÔBO, J. R.; RODRIGUES, A. L.; AMAKU, M.; FERREIRA, F.; FERREIRA NETO, J. S.; DIAS, R. A. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado do Tocantins. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, p. 126–134, 2009.

OLSEN, S. C.; JENSEN, A. E.; STOFFREGEN, W. C.; PALMER, M. V. Efficacy of calfhoo vaccination with *Brucella abortus* strain RB51 in protecting bison against brucellosis. **Research in Veterinary Science**, v. 74, n. 1, p. 17-22, 2003.

PAULIN, L. M.; FERREIRA NETO, J. S. O. **Combate à brucelose bovina: situação brasileira**. Jaboticabal: Funep, 2003. p.154.

PETERSON, M. J.; GRANT, W. E.; DAVIS, D. S. Simulation of host—parasite interactions within a resource management framework: impact of brucellosis on bison population dynamics. **Ecological Modelling**, v. 54, n. 3–4, p. 299-320, 1991.

RADOSTIST, O. M.; GAY, C. C.; BLOOD, D. C.; HINCHCLIFF, K. W. **Clínica veterinária**. 9. ed. São Paulo: Guanabara-Koogan, 2002. 1737 p.

ROCHA, W. V.; GONÇALVES, V. S. P.; COELHO, C. G. N. F. L.; BRITO, W. M. E. D.; DIAS, R. A.; DELPHINO, M. K. V. C.; FERREIRA, F.; AMAKU, M.; FERREIRA NETO, J. S.; FIGUEIREDO, V. C. F.; LÔBO, J. R.; BRITO, L. A. B. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado de Goiás. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, p. 27–34, 2009.

SCHURIG, G. G.; ROOP, R. M.; BAGCHI, T.; BOYLE, S.; BUHRMAN, D.; SRIRANGANATHAN, N. Biological properties of RB51; a stable rough strain of *Brucella abortus*. **Veterinary Microbiology**, v. 28, p. 171 - 188, 1991.

SILVA, V. G. S. O.; DIAS, R. A.; FERREIRA, F.; AMAKU, M.; COSTA, E. L. S.; LÔBO, J. R.; FIGUEIREDO, V. C. F.; GONÇALVES, V. S. P.; FERREIRA NETO, J.

S. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado de Sergipe. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, p. 109–117, 2009.

STEVENS, M. G.; HENNAGER, S. G.; OLSEN, S. C.; CHEVILLE, N. F. Serologic responses in diagnostic tests for brucellosis in cattle vaccinated with *Brucella abortus* 19 or RB51. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 32, n. 4, p. 1065 - 1066, 1994.

STEVENS, M. G.; OLSEN, S. C.; CHEVILLE, N. F. Comparative analysis of immune responses in cattle vaccinated with *Brucella abortus* strain 19 or strain RB51. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 44, n. 3-4, p. 223-235, 1995.

TOBIAS, L.; CORDES, D. O.; SCHURIG, G. G. Placental pathology of the pregnant mouse inoculated with *Brucella abortus* strain 2308. **Veterinary Pathology**, v. 30, p. 119–129, 1993.

VILLAR, K. S.; AMAKU, M.; DIAS, R. A.; FERREIRA NETO, J. S.; BENITEZ, F.; GONÇALVES, V. S. P.; FIGUEIREDO, V. C. F.; LÔBO, J. R.; FERREIRA, F. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado de Rondônia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, p. 85–92, 2009.

CONCLUSÕES GERAIS

3 CONCLUSÕES GERAIS

O modelo matemático proposto permitiu concluir que a proteção de fêmeas por RB51, de forma complementar ao uso da B19 em bezerras entre três e oito meses de idade, reduziria consideravelmente o período de tempo necessário para que a prevalência da brucelose bovina alcançasse 2% nos Estados avaliados. Para cada Unidade Federativa, foi possível quantificar esta redução.

A comparação dos três cenários avaliados em relação à proporção de vacinados por RB51 em 10, 40 e 80% possibilitou concluir que a segunda alternativa pode ser considerada como mais apropriada, já que a redução da prevalência se daria de forma similar entre a proteção 80% dos vacináveis abrangendo uma quantidade menor de indivíduos. Dessa forma, é possível sugerir a proteção de pelo menos 40% das fêmeas vacináveis por RB51. Este grupo seria composto pelos animais não vacinados pela B19 entre três e oito meses de idade e não infectados.

Para cada Estado, foi possível definir o acumulado de animais a serem vacinados para que a prevalência reduza a 2%. Tal resultado fornece subsídio para estudos posteriores que visem a avaliar a viabilidade econômica desta medida justificando seu uso em ampla escala.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ACHA, P. N.; SZYFRES, B. **Zoonosis y enfermedades transmissibles comunes al hombre y los animales: Bacteriosis y micosis**. 3. ed. Washington: OPS, 2001. v.1, 398 p.
- ADONE, R.; FRANCA, M.; PISTOIA, C.; PETRUCCI, P.; PESCIAROLI, M.; PASQUALI, P. Protective role of antibodies induced by *Brucella melitensis* B115 against *B. melitensis* and *Brucella abortus* infections in mice. **Vaccine**, v. 30, p. 3992–3995, 2012.
- ARAYA, L. N.; ELZER, P. H.; ROWE, G. E.; ENRIGHT, F. M.; WINTER, A. J. Temporal development of protective cell-mediated and humoral immunity in BALB/c mice infected with *Brucella abortus*. **The Journal of Immunology**, v. 143, p. 3330–3337, 1989.
- AMAKU, M.; DIAS, R. A.; FERREIRA NETO, J. S.; FERREIRA, F. Modelagem matemática do controle de brucelose bovina por vacinação. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, p. 135-141, 2009.
- ANDREW, H.; LOVE, J.; LEAHY, P. N.; MILLER, A. Contracting brucellosis from S19 vaccine. **Veterinary Record**, v. 93, n. 13, p. 380, 1973.
- AZEVEDO, S. S.; FERREIRA NETO, J. S.; DIAS, R. A.; FERREIRA, F.; AMAKU, M.; FIGUEIREDO, V. C. F.; LÔBO, J. R.; GONÇALVES V. S. P.; SOUZA, A. C.; VASCONCELLOS, S. A. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado do Espírito Santo. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, p. 19-26, 2009.
- BECKETT, F. W.; MC DIARMID, S. C. The effect of reduced-dose *Brucella abortus* strain 19 vaccination in accredited dairy herds. **British Veterinary Journal**, v. 141, p. 507, 1985.
- BRASIL. Ministério da Agricultura e Abastecimento. **Diagnóstico de saúde animal**. Brasília, 1977. p.735.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. SECRETARIA DE DEFESA AGROPECUÁRIA. DEPARTAMENTO DE SAÚDE ANIMAL. **Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal (PNCEBT) – Manual Técnico**. Brasil, 2006.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa nº 33, de 24 de agosto de 2007. **Diário Oficial da União**, Brasília, 24 ago. 2007.

BRICKER, B. J. PCR as a diagnostic tool for brucellosis. **Veterinary Microbiology**, v. 90, n. 1-4, p. 435-446, 2002.

CAMPOS, A. C. P.; FRENEAU, G. E.; ACYPRESTE, C. S.; DIAS-FILHO, F. C.; BUENO, V. F. F.; SOUZA, J. P.; RESENDE, L. C. Brucelose bovina: prevalência de anticorpos anti-*Brucella abortus* em reprodutores bovinos na microrregião de Gioânia. **Ciência Animal Brasileira**, v. 4, n. 2, p. 125-129, 2006.

CHEVILLE, N. F.; OLSEN, S. C.; JENSEN, A. E.; STEVENS, M. G.; PALMER, M. V.; FLORANCE, A. M. Effects of age at vaccination on efficacy of *Brucella abortus* strain RB51 to protect cattle against brucellosis. **American Journal of Veterinary Research**, v. 57, p. 1153 - 1156, 1996.

CHOISY, M.; GUÉGAN, J. F.; ROHANI, P. Mathematical modeling of infectious diseases dynamics. In: TIBAYRENE, M. **Encyclopedia of infectious diseases**. [S.l.]: John Wiley & Sons, Inc., 2007. p. 379-404.

COSTA, M. Brucelose bovina e equina. In: RIET-CORREA, F. SCHILD A. L.; MÉNDEZ, M. D. C.; LEMOS, R. R. A. **Doenças de ruminantes e equinos**. 2. ed. São Paulo: Varela, 2001. v. 1, p. 187-197.

DAVIS, D. S., TEMPLETON, J. W., FICHT, T. A., WILLIAMS, J. D., KOPEC, J. D., ADAMS, L. G. *Brucella abortus* in captive bison. I. Serology, bacteriology, pathogenesis, and transmission to cattle. **Journal of Wildlife Diseases**, v. 26, n. 3, p. 360-371, 1990.

DIAS, R. A.; GONÇALVES, V. S. P.; FIGUEIREDO, V. C. F.; LÔBO, J. R.; LIMA, Z. M. B.; PAULIN, L. M. S.; GUNNEWIEK, M. F. K.; AMAKU, M.; FERREIRA NETO, J. S.; FERREIRA, F. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado de São Paulo. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, p. 118–125, 2009.

DWIGHT, C. H. YUAN, C. Z. **Veterinary Microbiology**. Londres: Blackwell Science, 1999. p.178-184.

ENGLAND, T.; KELLY, L.; JONES, R. D.; MACMILLAN, A.; WOOLDRIDGE, M. A simulation model of brucellosis spread in British cattle under several testing regimes. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 63, n. 1–2, p. 63-73, 2004.

FARIA, J. F. Situação da brucelose no Brasil. **Comunicações Científicas da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo**, v.8, p.161-175, 1984.

FLUEGEL DOUGHERTY, A. M.; CORNISH, T. E.; O'TOOLE, D.; BOERGER-FIELDS, A. M.; HENDERSON, O. L.; MILLS, K. W. Abortion and premature birth in cattle following vaccination with *Brucella abortus* strain RB51. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 25, p. 630 - 635, 2013.

GLYNN, M. K.; LYNN, T. V. Brucellosis. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 233, n. 6, p. 900-908, 2008.

HEGAZY, Y. M.; RIDLER, A. L.; GUITIAN, F. J. Assessment and simulation of the implementation of brucellosis control programme in an endemic area of the Middle East. **Epidemiology & Infection**, v. 137, n. 10, p. 1436-1448, 2009.

HERRERA-LÓPEZ, E.; SUÁREZ-GÜEMES, F.; HERNÁNDEZ-ANDRADE, L.; CÓRDOVA-LÓPEZ, D.; DÍAZ-APARICIO, E. Epidemiological study of Brucellosis in cattle, immunized with *Brucella abortus* RB51 vaccine in endemic zones. **Vaccine**, v. 28, n. 0, p. 59-63, 2010.

HOU, Q.; SUN, X.; ZHANG, J.; LIU, Y.; WANG, Y.; JIN, Z. Modeling the transmission dynamics of sheep brucellosis in Inner Mongolia Autonomous Region, China. **Mathematical Biosciences**, v. 242, n. 1, p. 51 - 58, 2013.

HUGH-JONES, M. E.; ELLIS, P. R.; FELTON, M. R. The use of a computer model of brucellosis in the dairy herd. In: **New Techniques in Veterinary Epidemiology and Economics**. Proceedings of a symposium, University of reading. 1976. p. 12-15.

ISLAM, M. A.; KHATUN, M. M.; BAEK, B.K.; LEE, S.-I. Efficacy of strain RB51 vaccine in protecting infection and vertical transmission against *Brucella abortus* in Sprague-Dawley rats. **Journal of Veterinary Science**, v. 10, n. 3, p. 211-218, 2009.

JIMÉNEZ DE BAGÜÉS, M. P.; ELZER, P. H.; JONES, S. M.; BLASCO, J. M.; ENRIGHT, F. M.; SCHURIG, G. G.; WINTER, A. J. Vaccination with *Brucella abortus* rough mutant RB51 protects BALB/c mice against virulent strains of *Brucella abortus*, *Brucella melitensis*, and *Brucella ovis*. **Infection and Immunity**, v. 62, p. 4990–4996, 1994.

KLEIN-GUNNEWIEK, M. F. C.; AMAKU, M.; DIAS, R. A.; FERREIRA, F.; GITTI, C. B.; PEREIRA, L. A.; FIGUEIREDO, V. C. F.; LÔBO, J. R.; GONÇALVES, V. S. P.; FERREIRA NETO, J. S. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado do Rio de Janeiro. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, p. 77–84, 2009.

KURODA, R. B. S. **Avaliação da dinâmica do efetivo bovino no Estado do Mato Grosso e seu impacto no controle da brucelose bovina**. 2012. Tese (Doutorado em Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10134/tde-29102013-154639/>>. Acesso em: 09 fev 2014.

MACMILLAN, A. P.; GREISER-WILKE, I.; MOENNIG, V.; MATHIAS, L. A. A competition enzyme immunoassay for brucellosis diagnosis. **Dtsch Tierarztl Wochenschr**, v. 97, n. 2, p. 83 - 85, 1990.

MEYER, M. E. Characterization of *Brucella abortus* strain 19 isolated from human and bovine tissues and fluids. **American Journal of Veterinary Research**, v. 46, n. 4, p. 902-904, 1985.

MINGLE, C. K.; MANTHEI, C. A.; JASMIN, A. M. The stability of reduced virulence exhibited by *Brucella abortus* strain 19. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 99, p. 203, 1941.

MONTES, J.; RODRIGUEZ, M. A.; MARTIN, T.; MARTIN F. Laboratory-acquired meningitis caused by *Brucella abortus* strain 19. **Journal of Infectious Disease**, v. 154, n. 4, p. 915-916, 1986.

NEGREIROS, R. L.; DIAS, R. A.; FERREIRA, F.; FERREIRA NETO, J. S.; GONÇALVES, V. S. P.; SILVA, M. C. P.; FIGUEIREDO, V. C. F.; LÔBO, J. R.; FREITAS, J.; AMAKU, M. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado de Mato Grosso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, p. 56–65, 2009.

NICOLETTI, P. Vaccination. In: NIELSEN, K.; DUNCAN, J. R. **Animal brucellosis**. Boca Raton: CRC Press, 1990. p. 284-299.

NIELSEN, K. Diagnosis of brucellosis by serology. **Veterinary Microbiology**, v. 90, n. 1-4, p. 447-459, 2002.

OGATA, R. A.; GONÇALVES, V. S. P.; FIGUEIREDO, V. C. F.; LÔBO, J. R.; RODRIGUES, A. L.; AMAKU, M.; FERREIRA, F.; FERREIRA NETO, J. S.; DIAS, R. A. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado do Tocantins. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, p. 126–134, 2009.

OIE. World Organization for Animal Health. **Animal disease information summaries**. Brucellosis. Disponível em: <http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/disease-information-summaries>. Acesso em: 19 out 2012.

OLSEN, S. C.; JENSEN, A. E.; STOFFREGEN, W. C.; PALMER, M. V. Efficacy of calfhood vaccination with *Brucella abortus* strain RB51 in protecting bison against brucellosis. **Research in Veterinary Science**, v. 74, n. 1, p. 17-22, 2003.

PAHO. PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Zoonoses and communicable diseases common to man and animals. Bacterioses and Mycoses**. 3. ed. Washington: 2001.

PAULIN, L. M.; FERREIRA NETO, J. S. **O Combate à brucelose bovina: situação brasileira**. Jaboticabal: Funep, 2003. p.154.

PETERSON, M. J.; GRANT, W. E.; DAVIS, D. S. Simulation of host—parasite interactions within a resource management framework: impact of brucellosis on bison population dynamics. **Ecological Modelling**, v. 54, n. 3–4, p. 299-320, 1991.

POESTER, F. P.; GONÇALVES, V. S.; PAIXAO, T. A.; SANTOS, R. L.; OLSEN, S. C.; SCHURIG, G. G.; LAGE, A. P. Efficacy of strain RB51 vaccine in heifers against experimental brucellosis. **Vaccine**, v. 24, n. 25, p. 5327-5334, 2006.

POESTER, F., FIGUEIREDO, V.C.F., LÔBO, J.R., GONÇALVES, V.S.P., LAGE, A.P., ROXO, E., MOTA, P.M.P.C., MÜLLER, E.E., & FERREIRA NETO, J.S. Estudos de prevalência da brucelose bovina no âmbito do Programa Nacional de Controle e Erradicação de Brucelose e Tuberculose: Introdução. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, p. 1-5, 2009.

RADOSTITS, O. M.; GAY, C. C.; BLOOD, D. C. HINCHCILFF, K. W. **Clínica Veterinária: um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e equinos**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 1737 p.

ROCHA, W. V.; GONÇALVES, V. S. P.; COELHO, C. G. N. F. L.; BRITO, W. M. E. D.; DIAS, R. A.; DELPHINO, M. K. V. C.; FERREIRA, F.; AMAKU, M.; FERREIRA NETO, J. S.; FIGUEIREDO, V. C. F.; LÔBO, J. R.; BRITO, L. A. B. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado de Goiás. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, p. 27–34, 2009.

SAMARTINO, L. E.; FORT, M.; GREGORET, R.; SCHURIG, G. G. Use of *Brucella abortus* vaccine strain RB51 in pregnant cows after calfhoo vaccination with strain 19 in Argentina. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 45, n. 3 - 4, p. 193 - 199, 2000.

SANZ, C.; SÁEZ, J. L.; ÁLVAREZ, J.; CORTÉS, M.; PEREIRA, G.; REYES, A.; RUBIO, F.; MARTÍN, J.; GARCÍA, N.; DOMÍNGUEZ, L.; HERMOSO-DE-MENDOZA, M.; HERMOSO-DE-MENDOZA, J. Mass vaccination as a complementary tool in the control of a severe outbreak of bovine brucellosis due to *Brucella abortus* in Extremadura, Spain. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 97, p. 119 - 125, 2010.

SCHURIG, G. G.; ROOP, R. M.; BAGCHI, T.; BOYLE, S.; BUHRMAN, D.; SRIRANGANATHAN, N. Biological properties of RB51; a stable rough strain of *Brucella abortus*. **Veterinary Microbiology**, v. 28, p. 171 - 188, 1991.

SCHURIG, G. G.; SRIRANGANATHAN, N.; CORBEL, M. J. Brucellosis vaccines: past, present and future. **Veterinary Microbiology**, v. 90, n. 1-4, p. 479-496, 2002.

SHARIFI YAZDI, H.; KAFI, M.; TAMADON, A.; GHANE, M.; HAGHKHAH, M.; BEHROOZIKHAH, A. M. Abortions in pregnant dairy cows after vaccination with *Brucella abortus* strain RB51. **Veterinary Record**, v. 165, n. 19, p. 570 - 571, 2009.

SILVA, V. G. S. O.; DIAS, R. A.; FERREIRA, F.; AMAKU, M.; COSTA, E. L. S.; LÔBO, J. R.; FIGUEIREDO, V. C. F.; GONÇALVES, V. S. P.; FERREIRA NETO, J. S. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado de Sergipe. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, p. 109–117, 2009.

STEVENS, M. G.; HENNAGER, S. G.; OLSEN, S. C.; CHEVILLE, N. F. Serologic responses in diagnostic tests for brucellosis in cattle vaccinated with *Brucella abortus* 19 or RB51. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 32, n. 4, p. 1065 - 1066, 1994.

STEVENS, M. G.; OLSEN, S. C.; CHEVILLE, N. F. Comparative analysis of immune responses in cattle vaccinated with *Brucella abortus* strain 19 or strain RB51. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 44, n. 3-4, p. 223-235, 1995.

SUTHERLAND, S. S.; SEARSON, J. The immune response to *Brucella abortus*: the humoral response. In: NIELSEN, K.; DUNCAN, J. R. **Animal brucellosis**, Boca Raton: CRC Press, 1990. p. 65-81.

TAYLOR, N. **Review of the use of models in informing disease control policy development and adjustment**. A report for DEFRA. Veterinary Epidemiology and Economics Research Unit (VEERU), School of Agriculture, Policy and Development, The University of Reading, 26 maio 2003. Disponível em: <<http://www.defra.gov.uk/science/documents/publications/2003/UseofModelsInDiseaseControlPolicy.pdf>> Acesso em: 20 jan 2011.

TOBIAS, L.; CORDES, D. O.; SCHURIG, G. G. Placental pathology of the pregnant mouse inoculated with *Brucella abortus* strain 2308. **Veterinary Pathology**., v. 30, p. 119–129, 1993.

TODD, T.; TIBI, O.; LIN, Y.; SAYERS, S.; BRONNER, D.; XIANG, Z. HE, Y. Meta-analysis of variables affecting mouse protection efficacy of whole organism *Brucella* vaccines and vaccine candidates. **BMC Bioinformatics**, v. 14, n. 6, p. S3, 2013.

VILLAR, K. S.; AMAKU, M.; DIAS, R. A.; FERREIRA NETO, J. S.; BENITEZ, F.; GONÇALVES, V. S. P.; FIGUEIREDO, V. C. F.; LÔBO, J. R.; FERREIRA, F. Situação epidemiológica da brucelose bovina no Estado de Rondônia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, p. 85–92, 2009.

YAMAMOTO, T.; TSUTSUI, T.; NISHIGUCHI, A.; KOBAYASHI, S. Evaluation of surveillance strategies for bovine brucellosis in Japan using a simulation model. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 86, n. 1–2, p. 57-74, 2008.