

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

CRISTINA GABRIELA AGUILAR LARA

MODELAGEM MATEMÁTICA DE DINÂMICA E CONTROLE DE
LEPTOSPIROSE EM MEIO URBANO

SÃO PAULO

2023

CRISTINA GABRIELA AGUILAR LARA

Modelagem matemática de dinâmica e controle de leptospirose em meio urbano

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 à Zoonoses

Orientador:

Prof. Dr. Marcos Amaku

SÃO PAULO

2023

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

Catálogo na Publicação

Biblioteca Virgínia Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade de São Paulo

Ficha catalográfica gerada automaticamente com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Lara, Cristina Gabriela Aguilar
Modelagem matemática de dinâmica e controle de leptospirose em
meio urbano / Cristina Gabriela Aguilar Lara ; orientador Marcos
Amaku .-- São Paulo, 2023.
71 f. : il.

Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação Programa de Pós-
Graduação em Epidemiologia Experimental e Aplicada às Zoonoses -
Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal) -
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São
Paulo, 2023.

1. leptospirose. 2. roedores. 3. humanos. 4. controle. 5.
modelo matemático. I. Título.

Bibliotecária responsável pela estrutura de catalogação
na publicação: Maria Aparecida Laet - CRB 5673-8.



Comissão de Ética no Uso de Animais

São Paulo, 5th July 2023

CERTIFIED

We certify that the proposal entitled: "*Mathematical modelling of dynamics and control of leptospirosis in urban environments*", protocol number CEUAX 9217090519 (ID 001128), under the responsibility Marcos Amaku, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by Ethic Committee in the Use of Animals of School of Veterinary Medicine and Animal Science (University of São Paulo), and was approved in the meeting of day May 29, 2019.

Certificamos que a proposta intitulada: "*Modelagem matemática de dinâmica e controle de leptospirose em meio urbano*", protocolado sob o CEUAX nº 9217090519, sob a responsabilidade de Marcos Amaku, 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 Universidade de São Paulo, e foi aprovado na reunião de 29 de maio de 2019.

Prof. Dr. Marcelo Bahia Labruna
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Universidade de São Paulo

Profa. Dra. Camilla Mota Mendes
Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Universidade de São Paulo

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: LARA, Cristina Gabriela Aguilar

Título: Modelagem matemática de dinâmica e controle de leptospirose em meio urbano

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. _____

Instituições _____ Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituições _____ Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituições _____ Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituições _____ Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituições _____ Julgamento _____

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer imensamente às pessoas que generosamente dedicaram seu tempo, apoio, conhecimento e, acima de tudo, paciência para a realização deste trabalho.

Primeiramente, quero expressar minha profunda gratidão à minha mãe Esther e à minha avó Antonieta. Essas duas mulheres extraordinárias me apoiaram incondicionalmente em todos os aspectos, desempenhando um papel fundamental em minha formação acadêmica e pessoal.

Também gostaria de agradecer ao meu pai German, às minhas duas irmãs mais novas, Carolina e Stefania, e aos meus tios Kathia, Gil, Juan e Maria. Mesmo à distância, eles me forneceram valiosos conselhos que contribuíram significativamente para o meu aprendizado.

Em especial, desejo expressar minha gratidão à minha outra irmã, Fernanda, e ao meu cunhado Henrique, por me incentivarem a dar o meu melhor na realização do doutorado. Agradeço imensamente a ambos por esse apoio inestimável.

Ao meu orientador, Prof. Marcos Amaku, quero agradecer por ter aceitado me orientar e por sua atenção constante ao longo dessa jornada. Sua orientação, em especial o apoio às minhas escolhas, foi fundamental para a construção deste trabalho.

Não posso deixar de mencionar os professores Ricardo Augusto Dias e Oswaldo Santos Baquero, que forneceram sugestões valiosas e estímulos durante a realização desta pesquisa.

Também sou imensamente grata ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo suporte financeiro oferecido para a execução do Doutorado.

Por fim, gostaria de expressar meu profundo agradecimento a cada pessoa que, direta ou indiretamente, contribuiu para a conclusão desta etapa tão significativa em minha vida. O meu "muito obrigada" vai para cada um de vocês.

RESUMO

LARA, C. G. A. **Modelagem matemática de dinâmica e controle de leptospirose em meio urbano**. 2023. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

No Brasil, a leptospirose apresenta alta incidência devido às condições precárias de saneamento ambiental, o que facilita a reinfestação de roedores, mesmo após a aplicação de medidas de controle químico. Com o objetivo de reduzir o risco de infecção em humanos, um modelo matemático da leptospirose foi desenvolvido para propor estratégias que combinem diferentes medidas de controle. Para isso, equações diferenciais foram utilizadas para descrever a transmissão da bactéria, e uma análise de sensibilidade foi conduzida para investigar diferentes cenários envolvendo as populações de roedores e humanos. A análise de sensibilidade do modelo de transmissão revelou a necessidade de adotar várias medidas para minimizar a infecção tanto em humanos quanto em roedores. Por esse motivo, foram implementadas quatro medidas de controle: melhoria do habitat, controle químico, desinfecção de superfícies e redução da transmissão ambiental. Os resultados demonstraram que a incidência da doença em humanos é mais alta nos primeiros meses do ano, com picos maiores durante os períodos de chuvas intensas, seguindo um padrão sazonal anual. Nos roedores, a proporção de infectados aumenta progressivamente, também seguindo um padrão sazonal anual. A implementação das medidas de controle (melhoria do habitat, controle químico, desinfecção de superfícies e redução na taxa de transmissão ambiental) resultou em uma redução significativa na proporção de roedores e humanos infectados. A prevalência nos humanos diminuiu em 10,54% com o controle moderado e 72,67% com o controle intenso, enquanto o número de roedores infectados diminuiu em 14,12% com o controle moderado e 99,91% com o controle intenso, após um ano da adoção das medidas de controle. A implementação do controle químico para diminuir a população de roedores resulta em uma redução drástica dessa população. Contudo, é fundamental ressaltar que, caso não sejam implementadas medidas adicionais para alterar permanentemente a adequação do habitat desses roedores, a população tende a se recuperar e crescer até voltar a atingir sua capacidade de suporte original. A análise de sensibilidade das medidas de controle identificou que a redução da transmissão ambiental é a estratégia mais eficiente para diminuir o número de humanos infectados. Em conclusão, para minimizar a infecção em humanos e roedores, é necessário implementar estratégias que reduzam a transmissão ambiental, limitem o crescimento populacional dos roedores e aumentem a mortalidade tanto dos roedores quanto das leptospiras.

Palavras-chave: leptospirose; roedores; humanos; controle; modelo matemático.

ABSTRACT

LARA, C. G. A. **Mathematical modeling of dynamics and control of leptospirosis in an urban environment**. 2023. Tese (Doutorado em Ciências)- Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

In Brazil, leptospirosis presents a high incidence due to precarious environmental sanitation conditions, which facilitate the reinfestation of rodents, even after the application of chemical control measures. With the aim of reducing the risk of infection in humans, a mathematical model of leptospirosis was developed to propose strategies that combine different control measures. To achieve this, differential equations were used to describe the transmission of the bacteria, and a sensitivity analysis was conducted to investigate different scenarios involving rodent and human populations. The sensitivity analysis of the transmission model revealed the necessity of adopting multiple measures to minimize infection in both humans and rodents. As a result, four control measures were implemented: habitat improvement, chemical control, surface disinfection, and reduction of environmental transmission. The results demonstrated that the incidence of the disease in humans is highest in the first months of the year, with larger peaks during periods of heavy rainfall, following an annual seasonal pattern. In rodents, the proportion of infected individuals increases progressively, also following an annual seasonal pattern. The implementation of control measures (habitat improvement, chemical control, surface disinfection, and reduction in environmental transmission rate) resulted in a significant reduction in the proportion of infected rodents and humans. The prevalence in humans decreased by 10,54% with moderate control and 72,67% with intensive control, while the number of infected rodents decreased by 14,12% with moderate control and 99,91% with intensive control, one year after the adoption of control measures. The implementation of chemical control to decrease the rodent population leads to a drastic reduction in this population. However, it is essential to emphasize that if additional measures are not implemented to permanently alter the adequacy of the rodent habitat, the population tends to recover and grow until it reaches its original carrying capacity. The sensitivity analysis of control measures identified that reducing environmental transmission is the most efficient strategy to decrease the number of infected humans. In conclusion, to minimize infection in humans and rodents, it is necessary to implement strategies that reduce environmental transmission, limit rodent population growth, and increase mortality of both rodents and leptospires.

Keywords: leptospirosis; rodents; humans; control; mathematical model.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Exemplar de <i>Rattus norvegicus</i>	22
Figura 2 –	Exemplar de <i>Rattus rattus</i>	23
Figura 3 –	Exemplar de <i>Mus musculus</i>	24
Figura 4 –	Dinâmica populacional de roedores	26
Figura 5 –	Dinâmica populacional de roedores (com controle)	27
Figura 6 –	Esquema compartimental da dinâmica de transmissão da leptospirose do modelo desenvolvido por Triampo <i>et al.</i> (2007)	30
Figura 7 –	Esquema compartimental da dinâmica de transmissão da leptospirose do modelo desenvolvido por Zaman <i>et al.</i> (2012)	32
Figura 8 –	Esquema compartimental da dinâmica de transmissão da leptospirose do modelo desenvolvido por Pongsumpun (2012)	34
Figura 9 –	Esquema compartimental da dinâmica de transmissão da leptospirose do modelo desenvolvido por Holt <i>et al.</i> (2006)	37
Figura 10 –	Esquema compartimental da dinâmica de transmissão da leptospirose em roedores do modelo desenvolvido por Minter <i>et al.</i> (2018).....	39
Figura 11 –	Esquema compartimental da dinâmica de transmissão da leptospirose na população de humanos e roedores	42
Figura 12 –	Gráfico da proporção de humanos infectados versus o tempo com condições iniciais $RS=150$, $RI=1$, $HS=1000$, $HI=0$, $HR=0$ e $L=0$	54
Figura 13 –	Gráfico dos roedores infectados versus o tempo com condições iniciais $RS=150$, $RI=1$, $HS=1000$, $HI=0$, $HR=0$ e $L=0$	55
Figura 14 –	Gráfico das leptospiras versus o tempo com condições iniciais $RS=150$, $RI=1$, $HS=1000$, $HI=0$, $HR=0$ e $L=0$	55
Figura 15 –	Partial Rank Correlation Coefficients (PRCC) para o número acumulado de novas infecções em humanos com as seguintes variáveis de entrada: taxa de transmissão ambiental em humanos $V4$, taxa de mortalidade dos roedores μR , taxa de morte das leptospiras c , taxa de derramamento das leptospiras no ambiente λ capacidade de suporte K , taxa de crescimento intrínseco dos roedores rR , número inicial de roedores suscetíveis $RS0$ (min=50, max=150) e $HS0$ (min=500, max=1000)	56

Figura 16 –	Partial Rank Correlation Coefficients (PRCC) para o número acumulado de novas infecções em roedores com as seguintes variáveis de entrada: taxa de mortalidade dos roedores μR , taxa de crescimento intrínseco dos roedores rR , taxa de morte das leptospiras c , taxa de derramamento das leptospiras no ambiente λ e capacidade de suporte K	57
Figura 17 –	Gráfico dos roedores infectados versus o tempo com condições iniciais $RS=150$, $RI=1$, $HS=1000$, $HI=0$, $HR=0$ e $L=0$	58
Figura 18 –	Gráfico da proporção de humanos infectados versus o tempo com condições iniciais $RS=150$, $RI=1$, $HS=1000$, $HI=0$, $HR=0$ e $L=0$	59
Figura 19 –	População de roedores versus o tempo com condições iniciais: $RS=150$, $RI=1$, $HS=1000$, $HI=0$, $HR=0$ e $L=0$. Os valores de parâmetros de controle químico foram: $A1=0,8$, $A2=0,02$ e $Q=0,2$	60
Figura 20 –	Gráfico das leptospiras versus o tempo com condições iniciais $RS=150$, $RI=1$, $HS=1000$, $HI=0$, $HR=0$ e $L=0$	61
Figura 21 –	Partial Rank Correlation Coefficients (PRCC) para o número acumulado de novas infecções em humanos com as seguintes variáveis de entrada: proporção da redução no crescimento intrínseco dos roedores UR , proporção da redução na transmissão ambiental UH , fração de roedores que seriam envenenados $A1$, rapidez com que os roedores aprendem a distinguir veneno $A2$, fração de roedores que não aprendem a distinguir o veneno Q e taxa de redução na concentração de leptospiras d	62
Figura 22 –	Partial Rank Correlation Coefficients (PRCC) para o número acumulado de novas infecções em roedores com as seguintes variáveis de entrada: proporção da redução no crescimento intrínseco dos roedores UR , fração de roedores que seriam envenenados $A1$, rapidez com que os roedores aprendem a distinguir veneno $A2$, fração de roedores que não aprendem a distinguir o veneno Q e taxa de redução na concentração de leptospiras d	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Taxas de transições da dinâmica de transmissão da leptospirose para o modelo desenvolvido por Triampo <i>et al.</i> (2007)	31
Tabela 2 –	Taxas de transições da dinâmica de transmissão da leptospirose para o modelo desenvolvido por Zaman <i>et al.</i> (2012)	33
Tabela 3 –	Taxas de transições da dinâmica de transmissão da leptospirose para o modelo desenvolvido por Pongsumpun (2012)	35
Tabela 4 –	Taxas de transições da dinâmica de transmissão da leptospirose para o modelo desenvolvido por Minter <i>et al.</i> (2018).....	39
Tabela 5 –	Parâmetros do modelo.....	42
Tabela 6 –	Notação, descrição, valores, unidades e fonte dos parâmetros do modelo matemático da leptospirose.....	47
Tabela 7 –	Notação, descrição, valores para os cenários de controle intenso e moderado, e unidades dos parâmetros de controle do modelo matemático da leptospirose .	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COVISA	Coordenadoria de Vigilância em Saúde
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
OMS	Organização Mundial de Saúde
SI	Susceptível – Infectado
SIR	Susceptível – Infectado – Recuperado
SUS	Sistema Única de Saúde
PRCC	Partial Rank Correlation Coefficients

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	14
2.	OBJETIVOS	16
3.	REVISÃO DA LITERATURA.....	17
3.1	BREVE HISTÓRICO DA LEPTOSPIROSE.....	17
3.2	DETERMINANTES E CONDICIONANTES DA LEPTOSPIROSE.....	18
3.3	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA LEPTOSPIROSE.....	19
3.4	AGENTE ETIOLÓGICO	21
3.5	RESERVATÓRIO	21
3.6	MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE DA LEPTOSPIROSE.....	25
3.7	DINÂMICA POPULACIONAL	25
3.8	O EFEITO BUMERANGUE	28
3.9	REVISÃO DOS MODELOS MATEMÁTICOS PARA LEPTOSPIROSE	29
3.9.1	Um modelo determinístico simples para a disseminação da leptospirose na Tailândia.....	30
3.9.2	Modelando Interações Dinâmicas entre o Transmissor Infectado por Leptospirose e a População Humana.....	32
3.9.3	Modelo Matemático para a Transmissão de Leptospirose em Humanos Jovens e Adultos.....	34
3.9.4	Modelagem da leptospirose em roedores africanos, <i>Mastomys natalensis</i>, para determinar o risco em humanos: flutuações sazonais e o impacto do controle de roedores	36
3.9.5	Um modelo matemático para a dinâmica e controle de leptospiras na ratazana (<i>Rattus norvegicus</i>), hospedeiro do reservatório em ambientes de favelas urbanas	39
4	MATERIAIS E MÉTODOS	41
4.1	MODELO MATEMÁTICO PARA LEPTOSPIROSE SEM CONTROLE	41
4.1.1	Estimando os parâmetros do sistema.....	45
4.2	MODELO MATEMÁTICO PARA LEPTOSPIROSE COM CONTROLE.....	48
5	RESULTADOS	54
5.1	SIMULAÇÃO DO MODELO MATEMÁTICO PARA LEPTOSPIROSE SEM CONTROLE.....	54
5.1.1	Análise de sensibilidade para o modelo sem controle.....	56

5.2	SIMULAÇÃO DO MODELO MATEMÁTICO PARA LEPTOSPIROSE COM CONTROLE.....	58
5.2.1	Análise de sensibilidade para o modelo com controle	61
6	DISCUSSÃO	64
7	CONCLUSÃO.....	67
	REFERÊNCIAS	68

1. INTRODUÇÃO

A leptospirose no Brasil é uma doença negligenciada pelas políticas públicas de saúde e está presente em regiões e localidades marcadas por poucos recursos financeiros que sofrem com deficiências na infraestrutura de saneamento (MARTINS; SPINK, 2020). A transmissão desta enfermidade para seres humanos ocorre de modo acidental por intermédio da urina de animais contaminados pela bactéria *Leptospira* spp., sendo os roedores os principais responsáveis pela transmissão humana, com destaque para a espécie *Rattus norvegicus*. Neste sentido, percebe-se que a leptospirose é um problema relevante para a saúde pública. (MARTINS; SPINK, 2020; MASI, 2006). Esta pesquisa se justifica fundamentalmente pela alta incidência de leptospirose no Brasil, sobretudo durante períodos chuvosos, em áreas com vulnerabilidade socioambiental e condições precárias de saneamento. Esses ambientes propiciam a infestação de roedores, contribuindo para a disseminação da doença.

Dados recentes evidenciam a relevância desse problema. No Brasil, entre 2004 e 2008, foram confirmados 17.416 casos de leptospirose, com uma taxa de letalidade média de 10,6%. No período de 2009 a 2019, houve um aumento significativo, com 41.602 casos confirmados de leptospirose em todo o país e uma taxa de letalidade de 8,6% (BRASIL, 2022; ESTADO DA BAHIA, 2021). Para entender melhor a epidemiologia de uma doença infecciosa, a modelagem matemática pode ser uma ferramenta poderosa nessa abordagem ao permitir a descrição do processo de transmissão da doença e a análise da eficácia das medidas de controle em uma população infectada (KEELING; ROHANI, 2008). Um dos objetivos da modelagem matemática de uma doença infecciosa é descrever o processo de transmissão, possibilitando entender os mecanismos básicos através dos quais surtos epidêmicos podem se instalar em uma dada população. Assim, os modelos podem ajudar a desenvolver intervenções que controlem ou previnam possíveis epidemias (ROTHMAN; GREENLAND; LASH, 2011).

Diante desse contexto, o desenvolvimento de um modelo matemático da leptospirose surge como uma ferramenta essencial para simular diversos cenários e analisar a eficácia de intervenções que podem auxiliar autoridades de saúde no planejamento de ações para conter a transmissão da leptospirose em humanos. Portanto, o presente trabalho tem como objetivo desenvolver um modelo matemático capaz de analisar a dinâmica e o controle da leptospirose em seres humanos e roedores, a fim de simular e avaliar o impacto do controle de roedores na transmissão dessa doença.

No que concerne a estrutura, esta tese foi dividida em seis partes seguindo uma lógica linear. A primeira parte apresenta os objetivos deste trabalho. A segunda parte, de revisão de literatura, apresenta uma breve introdução sobre a relevância da leptospirose para a saúde pública dado o agravamento da disseminação desta doença em locais com condições precárias de saneamento ambiental. Na revisão de literatura, também são analisados alguns modelos epidemiológicos de leptospirose encontrados na literatura. A terceira parte, sobre materiais e métodos, descreve o modelo matemático desenvolvido neste trabalho, e a estimativa dos parâmetros para analisar a disseminação com controle e sem controle de leptospirose. Já nos resultados e discussão (quarta parte), apresento o efeito da dinâmica na simulação do modelo e a análise de sensibilidade para diferentes taxas dos parâmetros de transmissão e controle. Na quinta parte realizo a discussão e a análise dos resultados encontrados. Finalmente na sexta parte deste trabalho, apresento a conclusão.

2. OBJETIVOS

- Desenvolver e implementar um modelo matemático para a dinâmica e controle de leptospirose em humanos e roedores.
- Analisar o processo de transmissão da leptospirose entre humanos e roedores, através do modelo matemático implementado.
- Encontrar estratégias para combinar medidas de controle, com a finalidade de diminuir o número de humanos e roedores infectados
- Estudar o efeito das estratégias de controle nas populações de roedores e humanos

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 BREVE HISTÓRICO DA LEPTOSPIROSE

A primeira descrição formal da leptospirose foi feita pelo médico alemão Adolf Weil, na Alemanha, em 1886. A partir do estudo de quatro casos clínicos em seres humanos, ele descreveu um tipo particular de icterícia acompanhada de esplenomegalia, disfunção renal, conjuntivite e erupções cutâneas (FAINE *et al.*, 2000).

A caracterização grave desta doença como uma síndrome aguda foi mais tarde conhecida como “Doença de Weil”, frequentemente associada a ocupações ao ar livre onde as pessoas têm contato com a água como, por exemplo, os trabalhadores do esgoto, dos campos de arroz e dos mineiros de carvão (FAINE *et al.*, 2000). No entanto, a bactéria responsável pela doença só foi detectada por coloração com prata em 1907 por Stimson, em túbulos renais de pacientes mortos supostamente de febre amarela. O organismo foi nomeado *Spirochaeta interrogans* por causa da forma em ponto de interrogação do organismo (STIMSON, 1907).

A etiologia da leptospirose foi demonstrada independentemente em 1915 no Japão e na Alemanha. Os médicos alemães Uenhuth e Fromme (1915) e Hubener e Reiter (1915) estudaram soldados alemães acometidos pela “doença de Weil” nas trincheiras do nordeste da França e detectaram espiroquetas no sangue de cobaias inoculadas com sangue de soldados infectados (LEVETT, 2001).

Os pesquisadores japoneses Inada e Ido isolaram a bactéria (*Spirochaeta interrogans*) de pacientes a partir de sangue de trabalhadores acometidos pela doença de Weil, e demonstraram que os roedores domésticos e de campo são os reservatórios naturais desta bactéria (INADA, R.; IDO, 1915; INADA *et al.*, 1916). Já em 1917, Aragão descreveu, através dos seus artigos, pela primeira vez no Brasil a presença do sorovar *Icterohaemorrhagiae* em *Rattus norvegicus* no Rio de Janeiro (ARAGÃO, 1917).

Mais tarde, considerando as características morfológicas para diferenciar a espiroqueta da doença de Weil de outras conhecidas na época, Noguchi (1918) propôs a criação do gênero *Leptospira* (NOGUCHI, 1918). Atualmente, as leptospirosas são classificadas com base em suas propriedades genotípicas por relações de DNA, e a *Spirochaeta icterohaemorrhagiae* é chamada de *Leptospira interrogans* sorovar *icterohaemorrhagiae* (KOBAYASHI, 2001).

3.2 DETERMINANTES E CONDICIONANTES DA LEPTOSPIROSE

A leptospirose é uma doença multifatorial, pois a sua ocorrência é condicionada ou determinada por inúmeros fatores ambientais (por exemplo, regime de chuvas, temperatura, topografia, etc.) e sociais (por exemplo, condições de saneamento, educação da população, uso da terra, etc.). As condições precárias de infraestrutura sanitária favorecem a alta infestação de roedores e junto com as inundações em épocas de chuva propiciam a disseminação e a persistência da bactéria no ambiente, facilitando desta maneira a ocorrência de surtos (GRACIE *et al.*, 2014).

Os fatores que interferem nas condições climáticas como índice pluviométrico, temperatura e umidade podem aumentar o número de casos de leptospirose, principalmente em países tropicais e em desenvolvimento, como o Brasil. A falta de saneamento básico em áreas urbanas carentes como as favelas, potencializada pelas fortes chuvas com déficit de drenagem, provoca enchentes e inundações, gerando assim um ambiente mais propício para transmissão hídrica da leptospirose (BARCELLOS *et al.*, 2017).

O processo de urbanização desenfreada (expansão de favelas e loteamentos clandestinos) sem planejamento da maioria das cidades de médio e grande porte do Brasil, com baixas condições socioeconômicas, sem redes de esgoto e principalmente com coleta de lixo inadequada ou insuficiente, configuram cenários adequados para o crescimento da população de roedores, que disseminam leptospiras no ambiente quando infectados (BRASIL, 2002).

A leptospirose é também uma doença ocupacional, portanto algumas ocupações facilitam o contato com as leptospiras, como trabalhadores em limpeza e desentupimento de esgotos, garis, catadores de lixo, agricultores, veterinários, tratadores de animais, magarefes, laboratoristas e bombeiros, entre outras (BRASIL, 2022).

A leptospirose tornou-se um problema de saúde em favelas urbanas em países em desenvolvimento, devido à rápida expansão de favelas que, por sua vez, produziu as condições ecológicas para a transmissão da bactéria pelos roedores. A infecção por *Leptospira* se concentra em domicílios específicos de favelas, o que indica que os fatores associados a esse ambiente são determinantes importantes para a transmissão. Vários estudos de caso-controle descobriram que a residência próxima a esgotos a céu aberto e associados ao ambiente peridomiciliar de roedores são fatores de risco para a aquisição de leptospirose grave (MACIEL *et al.*, 2008; KO *et al.*, 1999; SARKAR *et al.*, 2002).

3.3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA LEPTOSPIROSE

A leptospirose constitui um importante problema de saúde pública visto que é uma zoonose cosmopolita e potencialmente fatal, que se torna endêmica em muitas regiões tropicais e causa grandes epidemias após fortes chuvas e inundações. Os seres humanos são apenas hospedeiros acidentais e terminais dentro da cadeia de transmissão. Já os animais sinantrópicos domésticos e selvagens são os reservatórios essenciais para a persistência dos focos da infecção, porque carregam o patógeno em seus túbulos renais e eliminam leptospiras patogênicas em sua urina. Assim, a infecção humana resulta da exposição direta ou indireta à urina de animais infectados (BRASIL, 2010; LEVETT, 2005).

A leptospirose é uma doença de notificação compulsória que ocorre durante o ano todo. No entanto, sua maior incidência se dá nos meses de verão, devido às fortes chuvas e enchentes que ocorrem nesta época do ano, pois os humanos ficam mais suscetíveis ao contato com a urina contaminada. A penetração do microrganismo ocorre através da pele lesada ou mucosas da boca, narinas e olhos. Nas infecções após mordidas de roedores, a urina de origem animal, acumulada no momento da mordida, é a fonte mais provável de infecção (BAUERFEIND *et al.*, 2016; BRASIL, 2022).

A leptospirose no Brasil representa um importante problema na saúde pública, dada a sua gravidade e modo de disseminação – cuja ocorrência é maior em locais com vulnerabilidade socioambiental – ao poder se tornar epidêmica em períodos chuvosos. No período de 2004 a 2008, foram confirmados 17.416 casos de leptospirose, com uma letalidade média de 10,6 % e com o coeficiente médio de incidência de 1,9 por 100 mil habitantes. Posteriormente, no período de 2009 a 2019, foram confirmados 41.602 casos de leptospirose, com uma letalidade de 8,6% e com incidência acumulada de 19,8 por 100 mil habitantes no país (BRASIL, 2022; ESTADO DA BAHIA, 2021).

Só no município de São Paulo, foram confirmados 2.051 casos de leptospirose e 291 óbitos, o que representa uma taxa de letalidade de 13,88% no período compreendido entre 1998 e março de 2005. Já no período de 2007 a 2020, foram confirmados 2819 casos humanos de leptospirose e 412 óbitos no município de São Paulo, o que representa um aumento na taxa de letalidade de 14,61%.¹ Segundo o Ministério da Saúde, a letalidade média do país é de 9,8%,

¹ Dados extraídos de <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvsp.def>.

sendo 10% o limite aceitável pela Organização Mundial de Saúde – OMS. Percebe-se, então, que a cidade de São Paulo está acima deste limite (COVISA, 2005).

Nos centros urbanos, a principal fonte de infecção de leptospirose em humano são os *Rattus norvegicus* (ratazana, rato de esgoto ou gabiru), *Rattus rattus* (rato de telhado, rato preto, rato de forro) e *Mus musculus* (camundongo ou catita). Outros reservatórios são caninos, suínos, bovinos, equinos, ovinos e caprinos. Em ambientes urbanos de favelas, as pessoas vivem em condições que favorecem as altas taxas de infestação por roedores (taxa de infestação predial), dado que estes ambientes são caracterizados por saneamento inadequado, habitações precárias e falta de drenagem de águas pluviais, favorecendo desta maneira o alto risco de infecção da leptospirose (BRASIL, 2002; HAAKE; LEVETT, 2015; MASI, 2006; PERRET *et al.*, 2005).

A principal medida de controle da leptospirose consiste no controle de roedores (antiratização e desratização). Outras medidas secundárias também são utilizadas e consistem na melhoria das condições higiênico-sanitárias da população e no alerta e conscientização da população, nos períodos que antecedem a chuva, para que se evite entrar em áreas alagadas sem as medidas de proteção individual (BAUERFEIND *et al.*, 2016).

Um problema existente nas ações de controle das populações de roedores é o efeito bumerangue. Isto é, quando uma colônia de roedores está completamente estabelecida numa certa área devido à disponibilidade de água, alimento e abrigo, ela alcança uma situação de equilíbrio. Desta forma, quando se faz uma intervenção (desratização) de caráter temporário ou pontual, onde não se atinja toda a área proposta, isto causará o restabelecimento e o aumento da população de roedores após algum período de tempo (BRASIL, 2002).

O controle das populações de roedores por rodenticidas é difícil, quando há alta capacidade de suporte do ambiente, proporcionando abrigo e alimento em abundância para os roedores, fazendo assim com que eles se reproduzam em alta velocidade. No trabalho de Masi (2006), ao avaliar a efetividade das ações de controle de roedores propostas pelo Programa de controle de roedores do município de São Paulo, através do Projeto Piloto de controle de roedores implementado no Jardim Comercial - São Paulo/SP, ele encontrou que a taxa de infestação predial por roedores (geral) era de 40% e depois do controle reduziu para 14,4% (com taxa de redução de 63,8%). No entanto, na avaliação realizada seis meses após a execução do controle pelo rodenticida, observou-se que houve uma reinfestação dos roedores, o que está de acordo com a teoria do “efeito bumerangue”.

Ambientes com condições precárias de saneamento ambiental favorecem espécies com capacidade de procriação explosiva. Este é o caso da população de roedores, que tem um crescimento populacional logístico quando há manutenção destas condições ambientais por longos períodos de tempo. Por este motivo, quando ocorrem ações de controle químico e a população de roedores é reduzida em número, ela cresce em escala logarítmica até atingir a capacidade de suporte do ambiente. Isso ocorre porque o formato da curva de crescimento logístico indica que as populações deixadas com mais de cerca de 10% de seu número máximo (tamanho populacional máximo que o meio pode sustentar) voltarão rapidamente a se estabelecer. Portanto, tentativas ineficientes de “manejo” de pragas de roedores podem, como resultado, levar à reinfestação dos roedores (BUCKLE; SMITH, 2015).

3.4 AGENTE ETIOLÓGICO

A causadora da leptospirose é a bactéria espiroqueta, aeróbia obrigatória, do gênero *Leptospira*, sendo que a espécie de maior importância patogênica é a *L.interrogans*, com 0,1 µm de diâmetro por 6 a 20 µm de comprimento, pertencem ao Reino: Monera, Filo: *Spirochaetes*, Classe: *Spirochaetes*, Ordem: *Spirochaetales*, Família: *Leptospiraceae*, gênero: *Leptospira*. A leptospira foi classificada, considerando as características fenotípicas, relação sorológica e patogênica em duas espécies, a *L. interrogans* e a *L. biflexa*. A primeira espécie compreende as patogênicas e a segunda a maioria das saprófitas (FAINE, 2000; LEVETT, 2001).

A unidade taxonômica básica é o sorovar (sorotipo). Mais de 300 sorovares já foram identificados e cada um com o seu hospedeiro preferencial, mas cada hospedeiro pode albergar um ou mais sorovares. Qualquer sorovar pode determinar as diversas formas de apresentação clínica (assintomática ou forma grave, a qual pode levar à morte) no homem. No Brasil, os sorovares *Icterohaemorrhagiae* e *Copenhageni* da espécie *L. interrogans* estão relacionados aos casos mais graves (BRASIL, 2022).

3.5 RESERVATÓRIO

São reservatórios da *leptospira* os animais sinantrópicos domésticos e selvagens, esses animais podem se tornar portadores assintomáticos de longo prazo do agente etiológico e quando as *leptospiras* são excretadas na urina contaminam o ambiente externo (água, solo ou

alimentos). Desta forma, os seres humanos são apenas hospedeiros acidentais e terminais dentro da cadeia de transmissão (ANDERSEN; JENSEN; PIPPER, 2016; ESTADO DA BAHIA, 2021; MWACHUI *et al.*, 2015).

Os principais reservatórios desta doença, em ambientes urbanos, são os roedores sinantrópicos comensais, isto é, aqueles que dependem unicamente do ambiente do homem. Os maiores responsáveis pelos prejuízos econômicos e sanitários causados ao homem são os roedores das espécies *Rattus norvegicus* (ratazana ou rato de esgoto), *Rattus rattus* (rato de telhado ou rato preto) e *Mus musculus* (camundongo ou catita) (BHARTHI *et al.*, 2003; BRASIL, 2002).

Estes animais, além de estarem envolvidos na transmissão de várias doenças ao homem (zoonoses), também são responsáveis pelas perdas econômicas decorrentes dos ataques a culturas e produtos armazenados (estima-se uma perda anual de até 8% da produção mundial de cereais e raízes) e danos causados por roeduras a fios condutores de energia são bastante expressivas (VON ZUBEN *et al.*, 2006).

A espécie *Rattus norvegicus* (Figura 1) tem hábito fossorial (hábito de cavar) e é a espécie mais comum na faixa litorânea brasileira. Tem o corpo robusto, orelhas relativamente pequenas, suas fezes são em forma de cápsulas e vivem em colônias próximas às habitações humanas, onde podem encontrar alimento e abrigo para a reprodução. Estes locais encontram-se facilmente em galerias de esgoto próximas de córregos, caixas subterrâneas (telefone, eletricidade, etc.) ou lixões (BRASIL, 2002; SÃO PAULO, 2013).

Figura 1– Exemplar de *Rattus norvegicus*



Fonte: Brasil (2002).

As ratazanas vivem em grandes grupos dominados por machos cuja hierarquia é baseada no tamanho individual. Os indivíduos desta espécie têm raio de ação (território) relativamente curto, cerca de 50 metros. Este território é ativamente defendido de intrusos que são expulsos por indivíduos dominantes da colônia. A maturidade sexual é de 60 a 90 dias, com período de gestação de 22 a 24 dias, e em cada ninhada nascem de 7 a 12 filhotes, ocorrendo 8 a 12 ninhadas por ano. Costumam apresentar marcada neofobia, isto é, desconfiança a novos objetos e/ou alimentos, preferindo locais pouco movimentados. São animais noturnos e de comportamento agressivo se encurralado ou ameaçado. Também é o principal portador da *Leptospira Icterohaemorrhagiae*, um dos mais patogênicos para o homem (BRASIL, 2002; BRASIL, 2022; SÃO PAULO, 2013; VON ZUBEN *et al.*, 2006).

A espécie *Rattus rattus* (Figura 2) possui corpo esguio (chega a pesar 300 gramas), orelhas e olhos grandes em relação à cabeça, a cauda é afilada e o comprimento desta é maior que o do corpo. É o roedor comensal predominante na maior parte do interior do Brasil, sendo comum nas propriedades rurais e pequenas e médias cidades do interior, é bom escalador e vive usualmente nas superfícies altas das construções, em forros, telhados e sótãos onde constroem seus ninhos. Possuem hábitos noturnos e podem percorrer raio de ação em torno de 60 metros, também são onívoros e alimentam-se de legumes, frutas, grãos e insetos. Assim como a ratazana, apresenta grande desconfiança a mudanças no ambiente (BRASIL, 2002; SÃO PAULO, 2013; VON ZUBEN *et al.*, 2006).

Figura 2 – Exemplar de *Rattus rattus*



Fonte: Brasil (2002).

A vida média do *Rattus rattus* é de aproximadamente 18 meses, a maturidade sexual é de 60 a 75 dias, com período de gestação, em média, de 20 a 22 dias e em cada ninhada nascem de 7 a 12 filhotes, ocorrendo 4 a 8 ninhadas por ano (VON ZUBEN *et al.*, 2006).

O *Mus musculus* (Figura 3) é a espécie que atinge maior nível de dispersão, é encontrada praticamente em todas as regiões geográficas e climáticas do planeta. Apresenta corpo pequeno magro e orelhas grandes, pesa de 10 a 21 gramas e possui hábito intradomiciliar. Esta espécie tem raio de ação pequeno, raramente ultrapassando os 3 m a partir do seu local de abrigo, também come quase tudo, mas prefere grãos e sementes. Dentro dos domicílios podem se abrigar geralmente próximo às fontes de alimento e costumam fazer seus ninhos no fundo de gavetas e armários ou no interior de estufas de fogões, trazendo sérios problemas de contaminação de alimentos em despensas e depósitos em geral, além de dificultar o seu controle por raticidas (BRASIL, 2002; SÃO PAULO, 2013).

Figura 3 – Exemplar de *Mus musculus*



Fonte: Brasil (2002).

A vida média do *Mus musculus* é de aproximadamente 12 meses, a maturidade sexual é de 42 a 45 dias, com período de gestação, em média, de 19 a 21 dias e em cada ninhada nascem de 3 a 8 filhotes, ocorrendo 5 a 6 ninhadas por ano (VON ZUBEN *et al.*, 2006).

3.6 MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE DA LEPTOSPIROSE

As medidas de prevenção e controle para a redução de infecção compreendem: reduzir a população de reservatórios, segregar ou separar os reservatórios animais do habitat humano, melhorar as condições de proteção dos trabalhadores expostos; melhorar as condições higiênico-sanitárias da população; melhorar as medidas corretivas sobre o meio ambiente, diminuindo assim sua capacidade de suporte para a instalação e a proliferação de roedores e imunizar cães e gado bovino (BRASIL, 2022; OMS, 2003).

No meio urbano, umas das medidas relativas às fontes de infecção consiste no controle da população de roedores, para isto é recomendado realizar o manejo integrado, o qual consiste em um conjunto de ações preventivas, corretivas e de eliminação, devendo ser conduzidas de forma a diminuir os custos e minimizar os riscos envolvidos para a biodiversidade e para o homem. As medidas de controle químico (desratização) junto com as medidas preventivas e corretivas (medidas de antirratização) implementadas no meio ambiente, visam impedir e/ou dificultar a implantação e expansão de novas colônias de roedores, obtendo assim o efeito de controle ou até mesmo a erradicação destes animais (BRASIL, 2002).

Para prevenir a contração da leptospirose é importante também ressaltar a importância das medidas relativas às fontes de exposição, as quais consistem em alertar as populações sujeitas à ocorrência de enchentes, inundações e deslizamentos, ao risco de leptospirose, sendo necessário orientá-las a evitar a exposição às águas das enchentes. Trabalhadores de limpeza de águas pluviais e esgotos, manipulação e criação de animais, ou indivíduos expostos a situações de risco devem, mediante uso de calçados e vestimentas apropriadas (luvas e botas de borracha), evitar o contato da pele com águas possivelmente contaminadas (BRASIL, 2022).

As medidas relativas às vias de transmissão consistem na limpeza da lama das enchentes e desinfecção da água, com hipoclorito de sódio, de áreas físicas domiciliares que sofreram inundação recente. Também consiste na utilização de água potável filtrada, fervida ou clorada para ingestão (BRASIL, 2022).

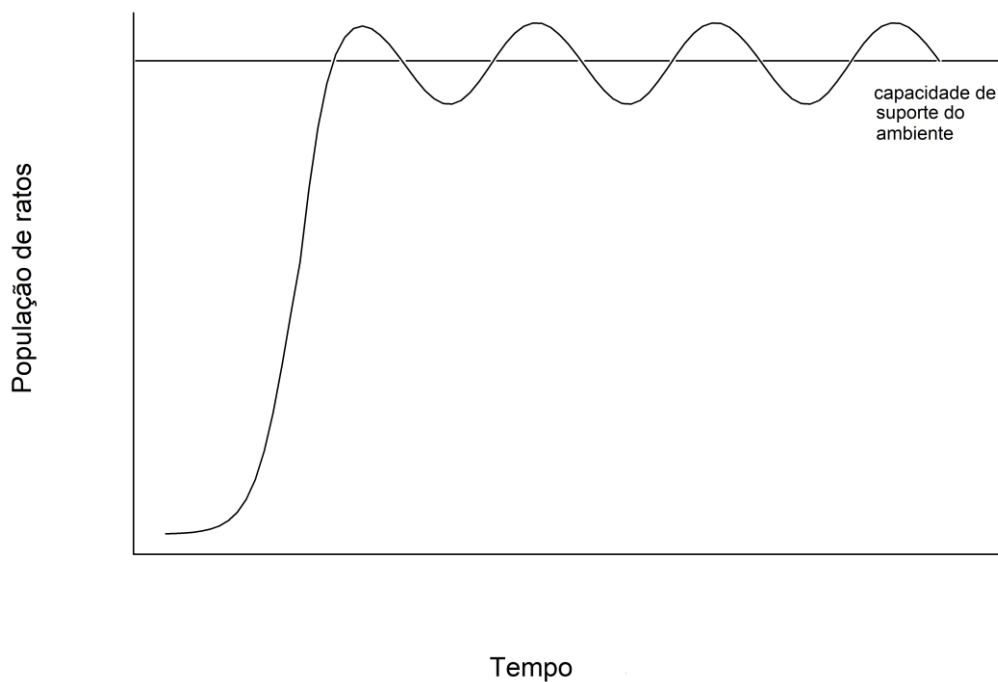
3.7 DINÂMICA POPULACIONAL

Quando roedores são introduzidos em um novo ambiente, sua taxa de crescimento populacional começa de forma lenta, alcançando um pico máximo e posteriormente

decrecendo até atingir um estado de equilíbrio, ajustando-se à capacidade de suporte do ambiente (Figura 4). A densidade populacional dos roedores em um determinado local é regulada tanto pela capacidade do ambiente em suportá-los, como também pelos fatores que limitam seu crescimento, tais como disponibilidade de alimento, água, abrigo, presença de parasitas/doenças, predadores e competidores (CHANNON *et al.*, 2006; FRANTZ; COMINGS, 1976).

A população de roedores só pode crescer até um determinado tamanho e, quando começa a se esgotar os recursos, a taxa reprodutiva aumenta logaritmicamente. Nessas condições, a organização social das populações, incluindo a hierarquia de dominância e a defesa territorial, começa a limitar o número de indivíduos na população, influenciando as taxas de nascimento, mortalidade e os padrões de migração. Assim, quando a população alcança à capacidade de suporte, a população flutua basicamente no mesmo nível indefinidamente, ou até que seja aplicado algum tipo de manejo (FRANTZ; COMINGS, 1976; SÃO PAULO, 2013).

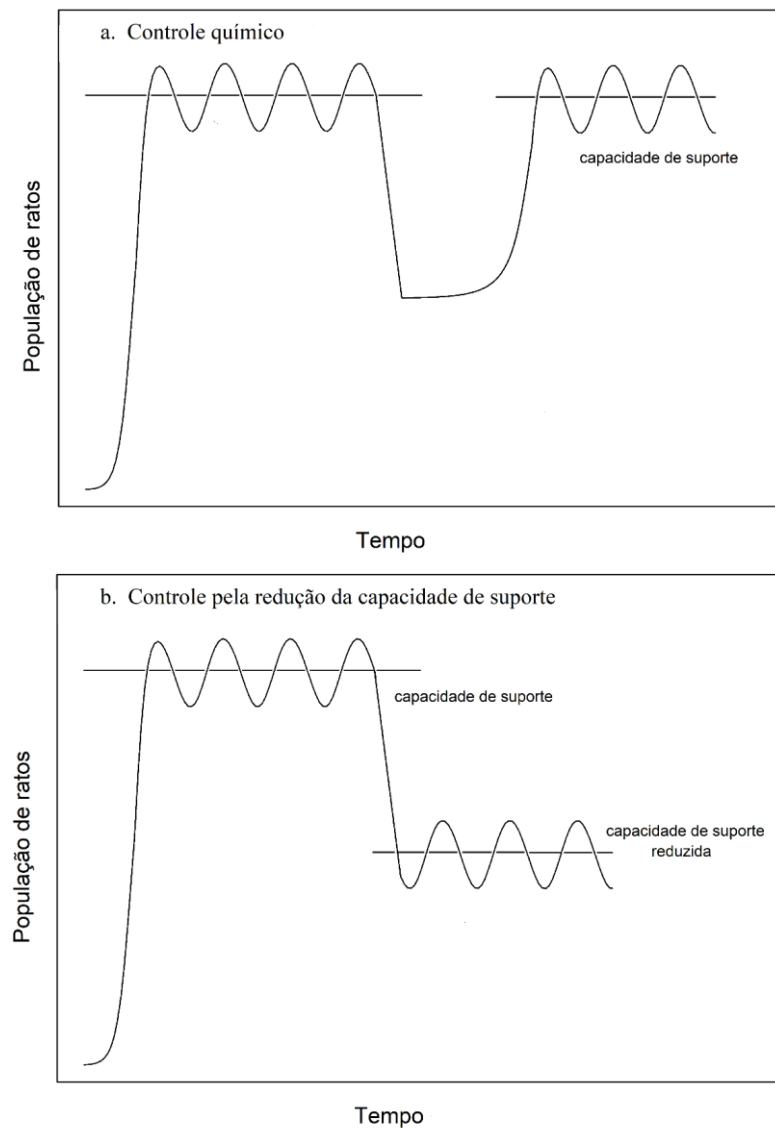
Figura 4 – Dinâmica populacional de roedores



Fonte: Elaboração do autor com base em Frantz e Comings (1976).

A Figura 5a mostra que a aplicação descontínua de métodos de controle químico e/ou mecânico em populações de roedores pode resultar na redução do número de indivíduos presentes, porém não é garantido que ocorra uma diminuição na população reprodutora como um todo, tampouco limita a capacidade de suporte do ambiente para roedores que sobrevivem ou migram. Ademais, é importante ressaltar que tais esforços repressivos são apenas temporários, uma vez que, quando interrompidos, a população de roedores pode crescer novamente até atingir a capacidade do ambiente. Por isso essa medida de controle não deve ser empregada como estratégia principal de manejo desses animais (FRANTZ; COMINGS, 1976; SÃO PAULO, 2013).

Figura 5 – Dinâmica populacional de roedores (com controle)



Fonte: Elaboração do autor com base em Frantz e Comings (1976).

Por outro lado, a Figura 5b mostra que, quando a capacidade de suporte é reduzida, a população diminui seu tamanho e se estabiliza em um novo patamar de equilíbrio abaixo da capacidade de suporte inicial. Por este motivo, populações de roedores urbanos podem ser controladas de forma mais eficaz ao longo do tempo, reduzindo os recursos alimentares e de abrigo do ambiente (FRANTZ; COMINGS, 1976; SÃO PAULO, 2013).

3.8 O EFEITO BUMERANGUE

As campanhas que utilizam métodos letais para controlar a população de roedores em áreas específicas são, geralmente, eficazes na redução do número desses animais. No entanto, essa estratégia pode resultar em um aumento populacional rápido e significativo, conhecido como “efeito bumerangue”. Por essa razão, é importante que, além da remoção letal, outras medidas sejam adotadas, como a redução da quantidade de lixo e outras fontes de alimento, o gerenciamento do habitat que pode servir de abrigo para os roedores e a melhoria da infraestrutura para evitar que eles entrem em edifícios (MASI, 2006; RICHARDSON JL *et al.*, 2019; SMITH, 1963).

O efeito bumerangue é um fenômeno com base biológica, geralmente resultado de uma intervenção humana inadequada (desratização), que resulta na morte apenas de alguns indivíduos da colônia de roedores. Este efeito é caracterizado pelo aumento do número de roedores infestantes em uma determinada área onde, alguns meses antes, houve uma operação de desratização malsucedida. Assim, os sobreviventes dessa operação vão ter abundância de água, abrigo e alimento. Desta maneira, a taxa de reprodução aumenta bastante, o que resulta em uma intensa evolução da colônia até que os recursos da área se esgotem. Nesse ponto, os membros mais fracos da colônia são expulsos e podem formar novas colônias nas proximidades (BRASIL, 2002).

Para um melhor entendimento do efeito bumerangue, o manual de controle de roedores apresenta um exemplo virtual, no qual supõe-se que uma colônia é formada por 10 roedores adultos, que é o limite máximo de suporte desse ambiente. Vários mecanismos biológicos garantem que a colônia se mantenha sempre com o mesmo número de membros. Estes incluem a baixa fecundidade e fertilidade das fêmeas, a diminuição da frequência e até mesmo a supressão dosaios, e o canibalismo dos recém-nascidos. Somente quando ocorre a morte de um dos membros da colônia é que a vaga será preenchida por um filhote mais forte e capaz de

atingir a idade adulta. Esse mecanismo é dinâmico e contínuo, permitindo uma autorregulação da colônia e mantendo uma população compatível com a sobrevivência da espécie naquele local (BRASIL, 2002).

Neste exemplo, o homem intrometeu-se decidindo eliminar a colônia de roedores. No entanto, essa intervenção foi mal executada, resultando em uma eliminação parcial da colônia, com apenas 4 roedores eliminados. A partir desse momento, haverá um excesso de alimento disponível, representado pelas porções dos roedores eliminados. As fêmeas entrarão em cio fértil e prolífico e os recém-nascidos não serão canibalizados, desenvolvendo-se normalmente. Tudo isso tem como objetivo preservar a espécie e resultará em um rápido aumento populacional da colônia sobrevivente (BRASIL, 2002).

Retornando ao exemplo, em decorrência a este fenômeno 20 filhotes nasceram. Inicialmente, esses filhotes se alimentam das quatro porções de alimento disponíveis. No entanto, à medida que crescem, as necessidades nutricionais aumentam e ocorre uma competição pelos recursos alimentares limitados. Somente os quatro filhotes mais fortes e aptos fisicamente conseguem garantir a sobrevivência, conquistando uma das quatro vagas com direito a alimento. Portanto, a colônia volta a ter 10 membros, incluindo os seis adultos originais e os quatro filhotes vencedores (BRASIL, 2002).

Desta forma, a colônia, em um instinto de autodefesa, se une para tentar eliminar esses 16 filhotes restantes, já que representam uma grande ameaça à colônia. Devido ao seu tamanho e força inferiores, esses filhotes não podem lutar pela posse do território e fogem para áreas vizinhas, onde formam novas colônias. Assim, quando se retorna a essa área mais tarde, encontra-se não apenas os 10 roedores originais, mas também os 16 roedores novos em colônias vizinhas, totalizando 26 roedores (BRASIL, 2002).

3.9 REVISÃO DOS MODELOS MATEMÁTICOS PARA LEPTOSPIROSE

Modelos matemáticos na epidemiologia são uma ferramenta de grande ajuda para entender os mecanismos básicos através dos quais surtos epidêmicos podem se instalar em uma dada população. Os modelos matemáticos mais usados para descrever a disseminação de doenças infecciosas dividem a população em compartimentos relacionados ao estado em que os indivíduos se encontram no desenvolvimento da doença como, por exemplo, suscetíveis,

latentes, infectados, recuperados e outros (ANDERSON; MAY, 1991; ROTHMAN; GREENLAND; LASH, 2011).

A dinâmica de modelagem para leptospirose é similar à dinâmica de modelagem de uma doença transmitida por um mosquito, porque as duas apresentam um agente de transmissão. Portanto, modelos de zoonoses transmitidas por roedores seguem o modelo padrão para todas as doenças transmitidas por vetores (KEELING; ROHANI, 2008).

Modelos matemáticos vêm sendo utilizados com a finalidade de estudar a propagação da leptospirose, tendo como principal reservatório de leptospiras os roedores. Assim, diversas pesquisas em modelagem matemática vêm sendo requisitadas para identificar tendências e realizar previsões de prevalência por leptospirose. Nos tópicos a seguir são apresentados alguns modelos encontrados na literatura para a leptospirose.

3.9.1 Um modelo determinístico simples para a disseminação da leptospirose na Tailândia

Vários estudos matemáticos têm sido propostos para a leptospirose. Triampo *et al.* (2007) desenvolveram um modelo determinístico SIR (susceptível – infectado – recuperado) para a transmissão da disseminação da leptospirose para a população tailandesa. Neste modelo, incorporam-se as características desta doença aos dados epidemiológicos na Tailândia.

A população dos humanos é dividida em três grupos: S_H (susceptível), I_H (infectado) e R_H (recuperado). Já a população de roedores é dividida em duas: S_V (susceptível), I_V (infectado) como mostra a Figura 6.

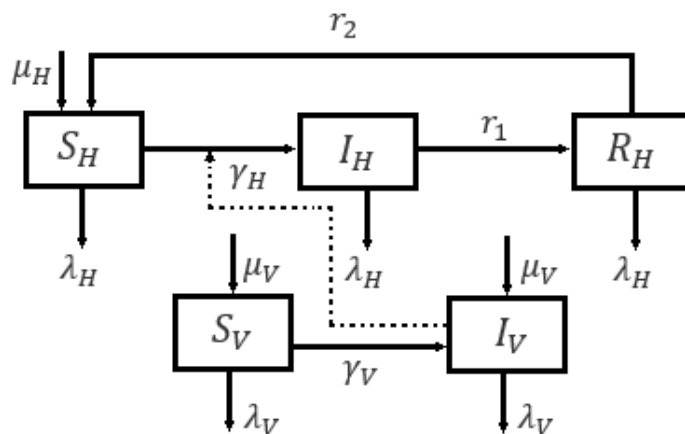


Figura 6 – Esquema compartimental da dinâmica de transmissão da leptospirose do modelo desenvolvido por Triampo *et al.* (2007)

Fonte: Elaboração do autor com base em Triampo *et al.* (2007).

Na tabela abaixo (Tabela 1) são apresentadas as taxas de transmissão da dinâmica de transmissão da leptospirose.

Tabela 1 – Taxas de transições da dinâmica de transmissão da leptospirose para o modelo desenvolvido por Triampo *et al.* (2007)

μ_H	Taxa de natalidade dos humanos
μ_V	Taxa de natalidade dos transmissores
λ_H	Taxa de mortalidade dos humanos
λ_V	Taxa de mortalidade dos transmissores
γ_H	Taxa de transmissão da leptospirose de um transmissor infectado para um humano suscetível
γ_V	Taxa de transmissão da leptospirose de um transmissor infectado para um transmissor suscetível
r_1	Taxa de imunidade
r_2	Taxa da perda da imunidade

Fonte: Elaboração do autor com base em Triampo *et al.* (2007).

Este modelo é descrito pelo sistema de equações diferenciais, mostradas a seguir:

$$\frac{dS_H}{dt} = \mu_H - \lambda_H S_H - \gamma_H I_V S_H + r_2 R_H \quad (1)$$

$$\frac{dI_H}{dt} = \gamma_H I_V S_H - \lambda_H I_H - r_1 I_H \quad (2)$$

$$\frac{dR_H}{dt} = r_1 I_H - \lambda_H R_H - r_2 R_H \quad (3)$$

$$\frac{dS_V}{dt} = \mu_V S_V - \lambda_V S_V - \gamma_V S_V I_V \quad (4)$$

$$\frac{dI_V}{dt} = \mu_V I_V - \lambda_V I_V + \gamma_V S_V I_V \quad (5)$$

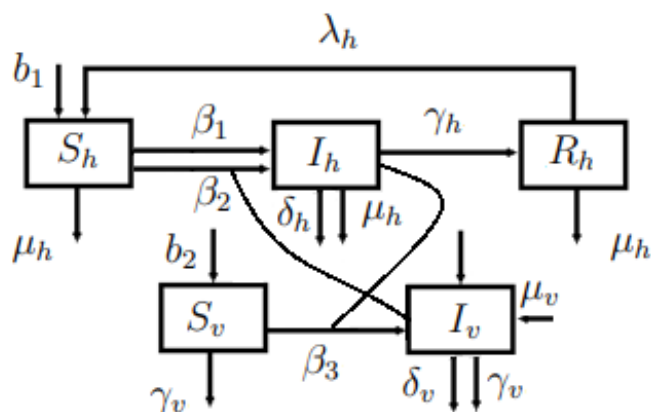
Neste modelo, considera-se que todos os humanos e transmissores recém-nascidos são susceptíveis e que somente um transmissor infectado pode infectar um humano susceptível, isto é, um humano infectado não pode infectar um outro humano susceptível. Assim, um humano infectado não pode infectar um transmissor susceptível. No entanto, um transmissor infectado pode infectar um transmissor susceptível instantaneamente (TRIAMPO *et al.*, 2007).

No mesmo trabalho, Triampo *et al.* (2007) mostram que os resultados do modelo estão de acordo com as taxas de incidência de leptospirose quando a taxa de transmissão de leptospirose dos transmissores para o humano é correlacionada com a queda de chuva.

3.9.2 Modelando Interações Dinâmicas entre o Transmissor Infectado por Leptospirose e a População Humana

A partir do modelo citado acima, vários outros foram desenvolvidos como, por exemplo, o modelo de Zaman *et al.* (2012), que descreve a interação dinâmica incluindo a estabilidade local e global do transmissor infectado pela leptospirose na população humana. A população dos humanos é dividida em três grupos: S_h (susceptível), I_h (infectado) e R_h (recuperado). Já a população de roedores é dividida em duas: S_v (susceptível), I_v (infectado).

Figura 7 – Esquema compartimental da dinâmica de transmissão da leptospirose do modelo desenvolvido por Zaman *et al.* (2012)



Fonte: Elaboração do autor com base em Zaman *et al.* (2012).

Neste modelo, leva-se em consideração que todos os humanos e transmissores recém-nascidos são susceptíveis e que um humano infectado pode infectar um outro humano susceptível, assim como um transmissor infectado pode infectar um humano susceptível. Um

transmissor infectado também pode infectar um transmissor suscetível instantaneamente como mostrado na Figura 7.

Na tabela abaixo (Tabela 2) são apresentadas as taxas de transmissão da dinâmica de transmissão da leptospirose.

Tabela 2 – Taxas de transições da dinâmica de transmissão da leptospirose para o modelo desenvolvido por Zaman *et al.* (2012)

b_1	Taxa de recrutamento dos humanos
b_2	Taxa de recrutamento dos transmissores
μ_h	Taxa de mortalidade dos humanos
μ_v	Taxa de mortalidade natural dos transmissores
β_1	Taxa de transmissão direta dos humanos
β_2	Taxa de transmissão da leptospirose de um transmissor infectado para um humano suscetível
β_3	Taxa de transmissão da leptospirose de um humano infectado para um transmissor susceptível
λ_h	Taxa de recuperação dos humanos
δ_h	Taxa de mortalidade relacionada à doença de humanos infectados
δ_v	Taxa de mortalidade relacionada à doença de transmissores infectados
γ_h	Taxa recuperação dos humanos
γ_v	Taxa de mortalidade dos transmissores

Fonte: Elaboração do autor com base em Zaman *et al.* (2012).

Este modelo é descrito pelo sistema de equações diferenciais mostradas a seguir:

$$\frac{dS_h}{dt} = b_1 - \mu_h S_h - \beta_2 S_h I_v - \beta_1 S_h I_h + \lambda_h R_h \quad (6)$$

$$\frac{dI_h}{dt} = \beta_2 S_h I_v + \beta_1 S_h I_h - \mu_h I_h - \delta_h I_h - \gamma_h I_h \quad (7)$$

$$\frac{dR_h}{dt} = \gamma_h I_h - \mu_h R_h - \lambda_h R_h \quad (8)$$

$$\frac{dS_v}{dt} = b_2 - \gamma_v S_v - \beta_3 S_v I_h \quad (9)$$

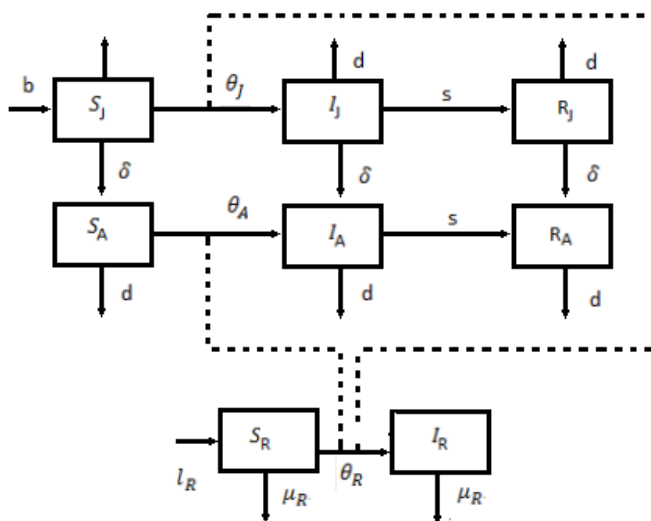
$$\frac{dI_v}{dt} = \beta_3 S_v I_h + \mu_v I_v - \gamma_v I_v - \delta_v I_v \quad (10)$$

Neste trabalho foi mostrada a estabilidade assintótica local de equilíbrios livres de doença, o equilíbrio endêmico e a bifurcação retrógrada para diversos parâmetros. Também foi introduzido o número básico de reprodução para equilíbrio endêmico e livre de doença. Além disso, foi mostrado também que o modelo é globalmente assintoticamente estável tanto para o equilíbrio livre de doença quanto para o equilíbrio endêmico.

3.9.3 Modelo Matemático para a Transmissão de Leptospirose em Humanos Jovens e Adultos

Já no modelo de Pongsumpun (2012) é representada a dinâmica da população humana e de transmissores, na qual a população humana é dividida em dois grupos principais: juvenis e adultos. Com base no status dos indivíduos em relação à infecção, a população humana está estruturada em três classes: suscetível, infectada e recuperada e a do transmissor em duas: suscetível e infectada. Pongsumpun (2012) propõe um modelo SIR-SI como mostra a Figura 8, considerando a diferença na taxa de transmissão de doença entre humanos jovens e adultos.

Figura 8 – Esquema compartimental da dinâmica de transmissão da leptospirose do modelo desenvolvido por Pongsumpun (2012)



Fonte: Elaboração do autor com base em P Pongsumpun (2012).

A população dos humanos jovens e adultos é dividida em: S_J (jovem susceptível), I_J (jovem infectado), R_J (jovem recuperado), S_A (adulto susceptível), I_A (adulto infectado) e R_A (adulto recuperado). Já a população de transmissores é dividida em duas: S_R (susceptível) e I_R (infectado). N_t é a população humana total e N_R é a população total de roedores.

A população de humanos e de roedores são constantes. Neste modelo, os recém-nascidos entram nas populações como susceptíveis. A infecção é transmitida pelo transmissor infectado para o humano susceptível e para o transmissor susceptível. As taxas de transmissão de infecções são diferentes em humanos e adultos jovens e o transmissor infectado permanece neste estado ao longo da sua vida.

Na tabela abaixo (Tabela 3) são apresentadas as taxas de transmissão da dinâmica de transmissão da leptospirose.

Tabela 3 – Taxas de transições da dinâmica de transmissão da leptospirose para o modelo desenvolvido por Pongsumpun (2012)

b	Taxa de recrutamento dos humanos
d	Taxa de recrutamento dos transmissores
s	Taxa de recuperação de humanos
μ_R	Taxa de mortalidade da população de roedores
Δ	Taxa de transição de humanos juvenis para humanos adultos
l_R	Taxa de natalidade da população de roedores
θ_J	Taxa de transmissão da leptospirose de roedores para populações humanas juvenis
θ_A	Taxa de transmissão da leptospirose de roedores para populações humanas adultas
θ_R	Taxa de transmissão da leptospirose entre populações de roedores

Fonte: Elaboração do autor com base em Pongsumpun (2012).

Este modelo é descrito pelo sistema de equações diferenciais, mostradas a seguir:

$$\frac{dS_J}{dt} = bN_t - \theta_J S_J I_J - (\delta + d)S_J \quad (11)$$

$$\frac{dI_J}{dt} = \theta_J S_J I_J - (s + \delta + d)I_J \quad (12)$$

$$\frac{dR_J}{dt} = sI_J - (\delta + d)R_J \quad (13)$$

$$\frac{dS_A}{dt} = \delta S_J - \theta_A S_J I_R - dS_J \quad (14)$$

$$\frac{dI_A}{dt} = \theta_A S_A I_A - (s + \delta + d)I_A \quad (15)$$

$$\frac{dR_A}{dt} = sI_A - (\delta + d)R_A \quad (16)$$

$$\frac{dS_R}{dt} = l_R N_R - \theta_R S_R I_R - \mu_R S_J \quad (17)$$

$$\frac{dI_R}{dt} = \theta_R S_R I_R - \mu_R I_R \quad (18)$$

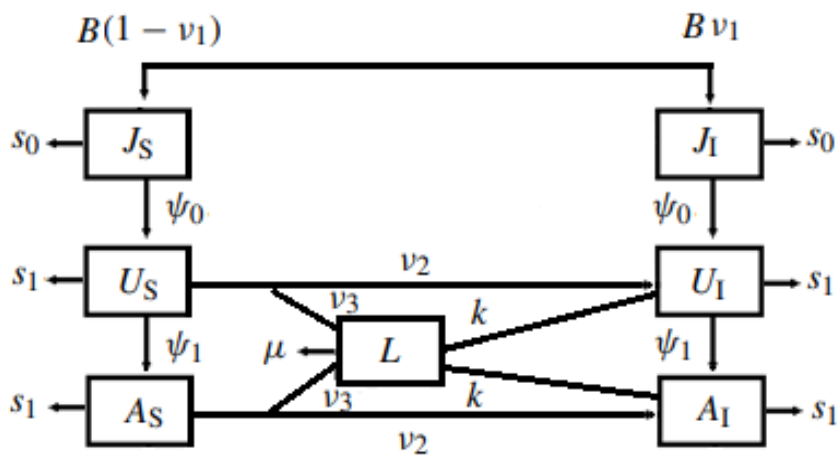
A partir deste modelo, Pongsumpun encontrou o número reprodutivo básico da doença $G_0 = \frac{\theta_R N_R}{\mu_R}$. Se o número reprodutivo básico for maior do que um, as populações normalizadas de jovens susceptíveis e adultos susceptíveis diminuem. Por outro lado, as populações normalizadas de jovens infectados, adultos infectados e roedores infectados aumentam.

3.9.4 Modelagem da leptospirose em roedores africanos, *Mastomys natalensis*, para determinar o risco em humanos: flutuações sazonais e o impacto do controle de roedores

Outros modelos buscam mostrar a dinâmica de infecção de transmissores por meio do contato direto com leptospiras encontradas no meio ambiente. Esse é o caso do modelo desenvolvido por Holt *et al.* (2006). Neste modelo, a população de roedores é dividida em três

classes etárias – jovens (J_S e J_I), subadultos (U_S e U_I) e adultos (A_S e A_I), os quais também são divididas em duas classes com base no status dos indivíduos em relação à infecção: suscetíveis e infectados (Figura 9).

Figura 9 – Esquema compartimental da dinâmica de transmissão da leptospirose do modelo desenvolvido por Holt *et al.* (2006)



Fonte: Elaboração do autor com base em por Holt *et al.* (2006).

Neste modelo considera-se que:

1. A população de roedores não está fechada e a taxa de natalidade per capita é B .
2. Os indivíduos infectados não se recuperam.
3. A taxa de mortalidade em roedores jovens é s_0 e em sub-adultos e adultos é de s_1 .
4. A taxa de maturação de juvenis para sub-adultos é de ψ_0
5. A taxa de maturação dos sub-adultos ψ_1 depende da abundância de adultos, onde c é o parâmetro de dependência de densidade na maturação de sub-adultos.
6. Existem três rotas possíveis de transmissão; da mãe para o jovem, contato direto (sexual) e pelo ambiente cujas taxas são V_1 , V_2 e V_3 , respectivamente.
7. A transmissão por contato sexual ocorre apenas na classe adulta e sua taxa não depende do tamanho da população.
8. Jovens infectados não eliminam leptospiros para o meio ambiente
9. Jovens suscetíveis não são expostos a leptospiros do meio ambiente.
10. Cada indivíduo infectado elimina k leptospiros por dia.
11. As leptospiros no ambiente, L , têm uma taxa de mortalidade μ .

O modelo é descrito pelo sistema de equações diferenciais a seguir:

$$\frac{dJ_S}{dt} = B(A_S + (1 - V_1)A_I) - \psi_0 J_S - s_0 J_S \quad (19)$$

$$\frac{dJ_I}{dt} = BV_1 A_I - \psi_0 J_I - s_0 J_I \quad (20)$$

$$\frac{dU_S}{dt} = \psi_0 J_S - \psi_1 \exp(-c(A_S + A_I)) U_S - \frac{V_3 L}{L + h} U_S \quad (21)$$

$$\frac{dU_I}{dt} = \psi_0 J_I + \frac{V_3 L}{L + h} U_S - \psi_1 \exp(-c(A_S + A_I)) U_I - s_1 U_I \quad (22)$$

$$\frac{dA_S}{dt} = \psi_1 \exp(-c(A_S + A_I)) U_S - s_1 A_S - \frac{V_2 A_S A_I}{A_S + A_I} - \frac{V_3 L}{L + h} A_S \quad (23)$$

$$\frac{dA_I}{dt} = \psi_1 \exp(-c(A_S + A_I)) U_I + \frac{V_2 A_S A_I}{A_S + A_I} + \frac{V_3 L}{L + h} A_S - s_1 A_I \quad (24)$$

$$\frac{dL}{dt} = k(U_I + A_I) - \mu L \quad (25)$$

Neste trabalho, foi realizada uma análise de sensibilidade das variáveis abundância de leptospiras no ambiente, abundância de roedores e prevalência de leptospirose em roedores. A partir dos resultados da análise de sensibilidade, observa-se que a sobrevivência de subadultos

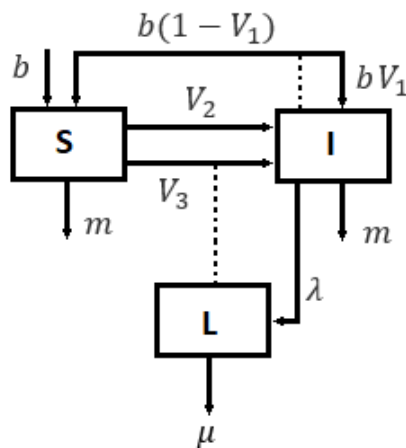
e adultos é o parâmetro que tem mais força na dinâmica da infecção. Portanto, propõe-se a captura de roedores como alternativas para o controle de doenças e, em segundo lugar, a redução de habitat, uma vez que reduz a reprodução e subsequentemente a abundância.

3.9.5 Um modelo matemático para a dinâmica e controle de leptospiros na ratazana (*Rattus norvegicus*), hospedeiro do reservatório em ambientes de favelas urbanas

Minter *et al.* (2018), a partir de um estudo numa favela no município de Salvador, desenvolveram um modelo matemático para a dinâmica e controle de leptospiros no *Rattus norvegicus*. Este estudo mostra a dinâmica de infecção dentro da população das ratazanas a fim de identificar a via de transmissão intraespecífica de maior importância e investigar diferentes métodos de controle de roedores.

A população dos transmissores é dividida em susceptíveis (S) e infectados (I) e as leptospiros no meio ambiente são representados pelo compartimento L, como mostra a Figura 10. As taxas de transição são mostradas na Tabela 4.

Figura 10 – Esquema compartimental da dinâmica de transmissão da leptospirose em roedores do modelo desenvolvido por Minter *et al.* (2018)



Fonte: Elaboração do autor com base em por Minter *et al.* (2018).

Tabela 4 – Taxas de transições da dinâmica de transmissão da leptospirose para o modelo desenvolvido por Minter *et al.* (2018)

b	Taxa de nascimento dos roedores
m	Taxa de mortalidade dos roedores
λ	Taxa de derramamento das leptospiros no ambiente
μ	Taxa de morte das leptospiros
V_1	Taxa de transmissão vertical

V_2	Taxa de transmissão sexual
V_3	Taxa de transmissão ambiental

Fonte: Elaboração do autor com base em por Minter *et al.* (2018).

Este modelo é descrito pelo sistema de equações diferenciais, mostradas a seguir:

$$\frac{dY}{dt} = bV_1Y + V_2 \frac{(H - Y)Y}{H} + V_3'(H - Y)L' - mY \quad (26)$$

$$\frac{dL'}{dt} = Y - \mu L' \quad (27)$$

Onde Y é o número de transmissores infectados, H é o tamanho total da população Y , $L' = \frac{L}{\lambda}$ e $V_3' = V_3\lambda$

Neste modelo, Minter *et al* (2018) consideram que os roedores nascem a uma taxa constante e que a infecção pode ocorrer através de três vias:

1. A transmissão vertical, onde roedores infectados dão origem à descendência infectada através da amamentação devido à presença de leptospiros nas glândulas mamárias.
2. A transmissão sexual, onde há contato sexual (presença de leptospiros no sêmen) e contato social (transmissão direta através de ferimentos causados por outros roedores).
3. A transmissão ambiental, onde há contato entre roedores susceptíveis e ambientes contaminados por leptospiros. Os roedores infectados liberam leptospiros no ambiente através da urina.

Também se presume que não há um intervalo de tempo entre a aquisição da infecção e a infecção, e uma vez infectados, os roedores são infectados por toda a sua vida. Este modelo sugere que a transmissão ambiental contribui mais para a ocorrência de infecção endêmica na população de roedores, e que os controles relacionados ao ambiente, como a melhoria da drenagem, seriam mais eficazes na redução da infecção na população de roedores (MINTER *et al*, 2018).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

As equações diferenciais derivadas do modelo matemático proposto para a dinâmica e controle da leptospirose foram implementadas no programa R v.4.2.0 (R CORE TEAM, 2022), por meio do pacote deSolve versão 1.32 (SOETAERT; PETZOLDT; SETZER, 2010).

Neste trabalho, também foi realizada a análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo por meio do pacote epiR versão 2.0.52 (STEVENSON; SERGEANT, 2022). Essa análise permite verificar o efeito da variação dos valores dos parâmetros nos componentes selecionados para investigação, permitindo assim quantificar a incerteza.

Durante essa análise, foram calculados os coeficientes conhecidos como *Partial Rank Correlation Coefficients*, (PRCC), que fornecem medidas estatísticas das correlações e indicam a força de associação linear entre cada parâmetro de entrada e a variável de resultado (saída). Os valores dos parâmetros foram amostrados usando um método de amostragem de Monte Carlo, assumindo uma distribuição uniforme para cada parâmetro. Este procedimento permite manter todos os outros parâmetros de entrada constantes, permitindo determinar os efeitos independentes de cada parâmetro, mesmo quando os parâmetros estão correlacionados (MARINO *et al*, 2008).

4.1 MODELO MATEMÁTICO PARA LEPTOSPIROSE SEM CONTROLE

A partir da revisão de literatura de modelos para a leptospirose apresentados na seção 3.9, bem como o modo de transmissão da leptospirose descrito no Guia de Vigilância em Saúde, no Manual de Controle de Roedores (2002) e no Programa de Vigilância e Controle de Leptospirose e Roedores do município de São Paulo (2013), desenvolvemos um modelo matemático para simular a disseminação dessa doença na população de roedores e seres humanos. A dinâmica desse modelo baseia-se nos seguintes pressupostos:

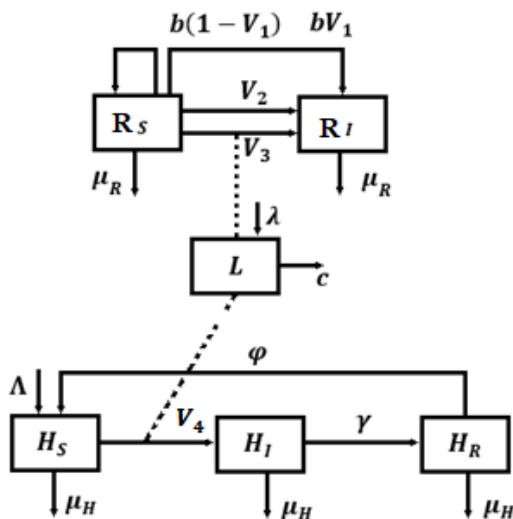
1. Os roedores infectados eliminam leptospiras pela urina, no ambiente.
2. Os humanos se infectam pelo contato direto com as leptospiras do ambiente.
3. Quando ocorre o contato direto entre as leptospiras e os humanos susceptíveis, os humanos adquirem a infecção imediatamente e, logo após o uso de

antibióticos, tornam-se recuperados. A seguir, perdem a imunidade tornando-se susceptíveis novamente.

4. A infecção de leptospirose nos roedores susceptíveis se dá através do contato direto com as leptospiiras do ambiente, com outros roedores infectados e através da transmissão vertical.
5. A taxa de infecção ambiental tanto em roedores quanto em humanos variaria de maneira senoidal, sendo esta mínima no mês de junho e máxima no mês janeiro.
6. Quando ocorre o contato entre roedores infectados e susceptíveis, estes adquirem a infecção imediatamente e permanecem nesse estado durante toda sua a vida.

A população dos humanos é dividida em três grupos: H_S (susceptível), H_I (infectado) e H_R (recuperado). Já a população de roedores é dividida em duas: R_S (susceptível), R_I (infectado) e L representa o número de leptospiiras no ambiente. A dinâmica de transmissão é mostrada na Figura 11 e as taxas de transição são mostradas na Tabela 5.

Figura 11 – Esquema compartimental da dinâmica de transmissão da leptospirose na população de humanos e roedores



Fonte: Elaboração própria.

Tabela 5 – Parâmetros do modelo

μ_H	Taxa de mortalidade dos humanos
b	Taxa de natalidade dos roedores
μ_R	Taxa de mortalidade dos roedores
c	Taxa de morte das leptospiiras
λ	Taxa de derramamento das leptospiiras no ambiente

V_1	Proporção de transmissão vertical em roedores
V_2	Taxa de transmissão horizontal em roedores
V_3	Taxa de transmissão ambiental em roedores
V_4	Taxa de transmissão ambiental em humanos
r_R	Taxa de crescimento intrínseco
h	Número de leptospiras
Λ	Taxa de natalidade dos humanos
γ	Taxa de recuperação dos humanos infectados
φ	Taxa de perda da imunidade dos humanos recuperados
K	Capacidade de suporte

Fonte: Elaboração própria.

Este modelo é descrito pelo sistema de equações diferenciais mostradas a seguir:

$$\frac{dR_S}{dt} = r_R \left(1 - \frac{R_S + R_I}{K}\right) (R_S + (1 - V_1)R_I) - V_2 \frac{R_S R_I}{R_S + R_I} - R_S \frac{V_3 L}{L + h} - \mu_R R_S \quad (28)$$

$$\frac{dR_I}{dt} = r_R \left(1 - \frac{R_S + R_I}{K}\right) V_1 R_I + V_2 \frac{R_S R_I}{R_S + R_I} + R_S \frac{V_3 L}{L + h} - \mu_R R_I \quad (29)$$

$$\frac{dL}{dt} = \lambda R_I - cL \quad (30)$$

$$\frac{dH_S}{dt} = \Lambda + \varphi H_R - H_S \frac{V_4 L}{L + h} - \mu_H H_S \quad (31)$$

$$\frac{dH_I}{dt} = H_S \frac{V_4 L}{L + h} - (\mu_H + \gamma)H_I \quad (32)$$

$$\frac{dH_R}{dt} = \gamma H_I - (\mu_H + \varphi)H_R \quad (33)$$

Onde

$$V_3 = \frac{V_3^*}{2} \left(1 + \left(\cos \frac{\pi t}{180} \right) \right) \quad (34)$$

$$V_4 = \frac{V_4^*}{2} \left(1 + \left(\cos \frac{\pi t}{180} \right) \right) \quad (35)$$

O primeiro termo da equação 28, $r_R \left(1 - \frac{R_S + R_I}{K} \right) (R_S + (1 - V_1)R_I)$, está relacionado ao crescimento logístico da população de roedores, no qual a população cresce com uma taxa r_R até atingir a capacidade de suporte K e apenas a proporção de indivíduos que não foram infectados pela transmissão vertical V_1 , entrarão no compartimento dos indivíduos susceptíveis. Estes indivíduos podem morrer por causas naturais com uma taxa μ_R . Por outro lado, os indivíduos que foram infectados pela da transmissão vertical V_1 (equação 29), entrarão no compartimento dos indivíduos infectados. Esta modelagem da infecção de filhotes durante a amamentação também foi usada nos trabalhos de Minter *et al* (2018) e Minter *et al* (2019).

O segundo termo das equações 28 e 29, $V_2 \frac{R_S R_I}{R_S + R_I}$, está associado à infecção através do contato direto entre a população de roedores infectados com os roedores susceptíveis (V_2). O terceiro termo, $R_S \frac{V_3 L}{L+h}$, está relacionado à infecção através do contato com ambiente contaminado por leptospiras (V_3), onde a constante h representa a carga de leptospiras presente no ambiente que compõe o termo de saturação $\frac{L}{(L+h)}$. Este termo foi usado no modelo numérico sobre leptospirose em roedores na Tanzânia por Holt *et al.* (2006).

Na equação 30, o compartimento das leptospiras é dado pela taxa na qual os roedores eliminam leptospiras no ambiente λ vezes o número dos roedores infectados, menos a mortalidade das leptospiras.

A população humana foi dividida em três grupos: susceptíveis, infectados e recuperados (equações 31, 32 e 33). A população suscetível cresce com uma taxa de natalidade Λ e aumenta com os indivíduos que se recuperam da infecção. Os susceptíveis também diminuem com a interação dos indivíduos com o ambiente contaminado por leptospiras (V_4), na mesma proporção que a população de infectados aumenta em decorrência da infecção ambiental. Por outro lado, a população de indivíduos infecciosos diminui uma vez que alguns indivíduos se recuperam da infecção. Os indivíduos susceptíveis, infectados e recuperados também podem morrer por causas naturais com uma taxa μ_H .

4.1.1 Estimando os parâmetros do sistema

Os valores dos parâmetros foram selecionados a partir de intervalos grandes, para contemplar uma ampla diversidade de cenários de transmissão. Na Tabela 6, são mostradas a descrição, as unidades e os valores dos parâmetros descritos anteriormente.

- Parâmetros para transmissores

Para estimar a taxa de crescimento intrínseca da população de roedores (r_A), é preciso também conhecer a taxa de natalidade e mortalidade dos roedores ($r_A = b - \mu_A$). A taxa de mortalidade μ_A é associada inversamente à expectativa de vida dos roedores e uma das principais espécies de roedores encontrados no meio urbano é a ratazana (*Rattus norvegicus*), cuja vida média é de 24 meses (BRASIL, 2002). Portanto, a mortalidade calculada é de $0,00139 \text{ dia}^{-1}$.

No entanto a taxa de mortalidade pode chegar a ser extremamente alta entre os roedores comensais, com apenas 5% dos membros de uma população de roedores vivendo um ano. Essa realidade também se aplica aos roedores domésticos, sendo especialmente significativa entre filhotes recém-desmamados. O alto índice de mortalidade entre os indivíduos jovens pode resultar em um declínio populacional rápido (BROOKS, 1973). Portanto, para realizar a análise de sensibilidade, assume-se que a taxa de mortalidade dos roedores pode variar de $0,00139 \text{ dia}^{-1}$ até $0,125 \text{ dia}^{-1}$, com base na alta taxa de mortalidade de roedores juvenis encontrada no modelo de Minter et al. (2019).

Já para calcular a taxa de natalidade dos roedores b , utilizou-se um estudo feito por Panti-May et al (2016) sobre os parâmetros reprodutivos do *Rattus norvegicus*. Neste trabalho estimou-se uma taxa de natalidade de 79 roedores jovens nascidos por ano. Com este dado é possível calcular a taxa de natalidade ($0,216 \text{ dia}^{-1}$) e consequentemente a taxa de crescimento intrínseca de $0,215 \text{ dia}^{-1}$ (valor assumido para uma mortalidade de $0,00139 \text{ dia}^{-1}$). Para realizar a análise de sensibilidade a taxa de crescimento intrínseca dos roedores, irá variar de 0 dia^{-1} até $0,215 \text{ dia}^{-1}$.

A proporção dos roedores infectados dará origem a descendentes infectados por transmissão vertical (V_1). Presume-se que não haja nenhum intervalo de tempo entre a aquisição da infecção e a infecção, uma vez infectados, os roedores são infectados por toda a vida. A

proporção estimada de filhotes infectados por amamentação e nascidos infectados é de $0,25 \text{ dia}^{-1}$ (MINTER; *et al.*, 2017; MINTER; *et al.*, 2018).

No modelo de Minter *et al* (2018), assume-se que a capacidade máxima do número de roedores que um vale (meio ambiente) pode suportar será de 200 roedores. Para realizar a análise de sensibilidade, a capacidade de suporte dos roedores irá variar de 200 a 2000 roedores.

Em Costa *et al* (2015) e Minter *et al* (2019), pode-se encontrar dados estimados das cargas diárias de bactérias (leptospiras) eliminadas na urina pelo rato (*Rattus norvegicus*), este valor varia de 1.6×10^7 a 8.1×10^8 leptospiras derramadas na urina por dia. O tempo de sobrevivência da bactéria leptospira depende do ambiente onde se encontre. Já foi constatada persistência de leptospiras viáveis em água de 6 horas até 180 dias, portanto a taxa de mortalidade por dia das leptospiras varia de $1/180$ a 4 (BACCA, 2014). A transmissão direta entre roedores susceptíveis e infectados pode acontecer por contato sexual, contato direto com a urina ou por algum outro mecanismo direto, como picadas. Esta taxa de transmissão horizontal de $0,0001 \text{ dia}^{-1}$ é estimada por Minter *et al.* (2017, 2019). A taxa de contágio dos roedores ao ter contato com as leptospiras livres no ambiente é de $0,005 \text{ dia}^{-1}$ (HOLT *et al*, 2006).

- Parâmetros para humanos

Assume-se que a população humana permanecerá constante ao longo de 365 dias, e para isso, soma-se as equações 31, 32 e 33.

$$\frac{dH}{dt} = \frac{dH_S}{dt} + \frac{dH_I}{dt} + \frac{dH_R}{dt} \quad (36)$$

$$\frac{dH}{dt} = \Lambda - \mu_H(H_S + H_I + H_R) \quad (37)$$

Para uma população constante: $\frac{dH}{dt} = 0$

Portanto, a taxa de natalidade dos humanos é expressa por:

$$\Lambda = \mu_H(H_S + H_I + H_R) \quad (38)$$

Assumindo que a taxa de mortalidade dos seres humanos é inversamente proporcional à expectativa de vida, pode-se utilizar a expectativa de vida no estado de São Paulo em 2022,

disponibilizada pela Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE), com o valor de 75,8 anos. Com base nessa informação, calcula-se que a mortalidade dos seres humanos seria de $1(75,8 \cdot 365) = 3,61 \times 10^{-5}$ por dia.

A taxa em que indivíduos infectados se tornam resistentes é estimada como o inverso do período infeccioso. O período de infecção da leptospirose dura em torno de 15 dias e logo após este intervalo de tempo o indivíduo se recupera ou morre (TRIAMPO *et al*, 2007).

A duração da resistência dos humanos é em torno de 360 dias, sendo a taxa de perda da imunidade dos humanos recuperados o inverso deste período. Assim, a taxa de perda da imunidade dos recuperados é de 0,00277 indivíduos voltando ao estado susceptível por dia (TRIAMPO *et al*, 2007).

Para estimar a taxa de contágio dos humanos ao ter contato com as leptospiras livres no ambiente, considera-se que o homem convive em lugares perto de água, como lagos, rios, córregos, etc., nos quais as bactérias das leptospiras podem se proliferar. Considera-se que o número de contatos entre humanos e bactérias variam entre 3 e 6 dias e que a efetividade dos contatos é de 10^{-3} (BACCA, 2014). A Tabela 6 apresenta a notação, descrição, valores, unidades e fonte dos parâmetros mencionados anteriormente.

Tabela 6 – Notação, descrição, valores, unidades e fonte dos parâmetros do modelo matemático da leptospirose

Notação	Descrição	Valores	Unidade	Fonte
μ_H	Taxa de mortalidade dos humanos	$3,61 \times 10^{-5}$	dia ⁻¹	SEADE, 2023
μ_R	Taxa de mortalidade dos roedores	0,00139;	dia ⁻¹	MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002
h	Carga de leptospiras presente no ambiente	1000000	..	HOLT <i>et al</i> , 2006
K	Capacidade de suporte da população de roedores	200	..	MINTER, <i>et al.</i> 2018
c	Taxa de mortalidade das leptospiras	1/180;	dia ⁻¹	BACCA, 2014
λ	Taxa na qual os roedores eliminam leptospiras no ambiente	$8,1 \times 10^8$	dia ⁻¹	COSTA 2015; MINTER, <i>et al.</i> 2019
V_1	Proporção de transmissão vertical	0,25	..	MINTER; <i>et al.</i> , 2017; MINTER; <i>et al.</i> , 2018

V_2	Taxa de transmissão horizontal	0,0001	dia ⁻¹	MINTER et al. 2017, 2019
V_3	Taxa de transmissão ambiental em roedores	5×10^{-5}	dia ⁻¹	BACCA, 2014
V_4	Taxa de transmissão ambiental em humanos	0,006	dia ⁻¹	BACCA, 2014
r_R	Taxa de crescimento intrínseco dos roedores	0,215	dia ⁻¹	BRASIL, 2002; PANTI-MAY; et al., 2016
γ	Taxa de recuperação dos humanos infectados	1/15	dia ⁻¹	TRIAMPO et al, 2007
φ	Taxa de perda da imunidade dos humanos recuperados	0,00277	dia ⁻¹	TRIAMPO et al, 2007

Fonte: Elaboração própria.

4.2 MODELO MATEMÁTICO PARA LEPTOSPIROSE COM CONTROLE

A fim de analisar e comparar os efeitos da transmissão da leptospirose ao implementar estratégias de controle, foram incorporadas ao modelo matemático apresentado na seção 4.1 quatro medidas de controle. Essas medidas foram baseadas nos resultados da análise de sensibilidade realizada na seção 5.2, bem como no Guia de Vigilância em Saúde, no Manual de Controle de Roedores (2002) e no Programa de Vigilância e Controle de Leptospirose e Roedores do município de São Paulo (2013). Essas medidas foram aplicadas na dinâmica de infecção de roedores, seres humanos e na carga ambiental de leptospiros, visando reduzir a transmissão da doença.

A dinâmica deste modelo inclui as seguintes quatro medidas de controle aplicadas:

- 1) Melhoria do habitat: Este controle envolve um conjunto de medidas preventivas, que incluem:
 - Manejo adequado do lixo: é fundamental acondicionar corretamente o lixo, utilizando recipientes adequados e protegidos contra roedores. Além disso, é importante garantir a deposição e transporte apropriados, evitando que os roedores tenham acesso aos resíduos.
 - Remoção de entulhos e materiais inservíveis: é necessário eliminar qualquer entulho ou material que possa servir de abrigo para os roedores. Isso inclui

a limpeza regular de áreas propensas ao acúmulo de detritos, evitando assim que se tornem abrigos para os roedores.

- Armazenamento adequado de alimentos: os proprietários de imóveis residenciais, comerciais ou rurais devem armazenar os alimentos de forma a impedir o acesso dos roedores. Além disso, é importante manter os imóveis livres de entulhos, materiais de construção ou objetos em desuso que possam servir de abrigo para os roedores. As latas de lixo devem ser devidamente vedadas, e o seu conteúdo deve ser destinado ao serviço de coleta público.
- Tratamento adequado dos resíduos sólidos: os resíduos sólidos devem ser coletados, acondicionados e destinados aos pontos de armazenamento e tratamento definidos pelo órgão competente. Nas áreas urbanas, é necessário ter especial atenção ao armazenamento e à destinação correta do lixo doméstico, pois este é a principal fonte de alimento para os roedores nessas áreas.
- Manutenção de terrenos: terrenos públicos ou privados devem ser mantidos murados, limpos e livres de mato e entulhos, evitando condições favoráveis à instalação e proliferação de roedores.

Essas medidas preventivas têm como objetivo reduzir permanentemente a adequação do habitat para os roedores. Essas ações impactam a disponibilidade de recursos para os roedores, dificultando sua sobrevivência e reprodução. Acredita-se que essa redução na capacidade de suporte afete a população de roedores, diminuindo a taxa de natalidade efetiva, restringindo o habitat adequado para a nidificação ou limitando os recursos disponíveis para a reprodução.

No modelo matemático, esse controle é implementado através de uma redução no crescimento intrínseco da população de roedores (r_R), na proporção de $1 - U_R$. Para realizar a análise de sensibilidade o valor de U_R varia de 0 a 0,9.

- 2) Controle químico: Para modelar o controle químico de roedores, foi utilizado o estudo realizado por Massi (2006). O estudo avaliou a efetividade das medidas de controle químico implementadas no Jardim Comercial, Distrito Administrativo do Capão Redondo, Subprefeitura do Campo Limpo - São Paulo/SP. O controle químico consiste

em reduzir a população de roedores por meio da aplicação de raticidas, resultando em sua mortalidade por contato.

A taxa de mortalidade decorrente da administração de veneno é calculada pela seguinte equação.

$$\theta = A_1(Q + (1 - Q)e^{-A_2 t}) \quad (39)$$

A equação acima, formulada por Gentry em 1971, descreve a taxa na qual os roedores morrem devido ao raticida, representada por θ . Ela leva em consideração a fração de roedores que seriam intoxicados se os roedores fossem incapazes de distinguir que estavam sendo intoxicados, representada por A_1 . Além disso, a equação considera a fração de roedores que não aprendem a distinguir o raticida, representada por Q . A_2 representa a rapidez com que os roedores aprendem a distinguir o raticida.

Para o controle químico de roedores realizado no Jardim Comercial (MASI, 2006), foram utilizados exclusivamente rodenticidas de efeito anticoagulante à base de hidroxycumarina. No Jardim Comercial foram empregadas formulações raticidas de segunda geração de dose única, bem como pó de contato de primeira geração. No entanto, como não há estimativas dos parâmetros da equação de Gentry disponíveis na literatura para esse tipo específico de rodenticida, foram realizadas neste trabalho análises de sensibilidade durante as simulações para investigar o efeito desses parâmetros na saída do modelo. Essa abordagem foi adotada como uma maneira de lidar com essa limitação.

Para realizar a simulação do modelo proposto, é assumido que o controle químico é aplicado de forma contínua 30 dias após a implementação das medidas de melhoria do habitat e redução na taxa de transmissão ambiental. Essa aplicação é mantida por um período máximo de 30 dias.

- 3) Desinfecção de superfícies: Ao introduzir o termo (d) para reduzir a concentração de leptospiras nas equações diferenciais, é possível simular o efeito da aplicação de hipoclorito de sódio na limpeza da lama resultante de enchentes, bem como a desinfecção de áreas residenciais que foram recentemente inundadas. Este controle é aplicado de forma contínua 30 dias após a implementação das medidas de melhoria do habitat e redução na taxa de transmissão ambiental. Essa aplicação é mantida por um período máximo de 30 dias.

4) Redução na taxa de transmissão ambiental: Este controle envolve um conjunto de medidas preventivas, que incluem:

- Aprimorar a infraestrutura urbana para reduzir alagamentos.
- Implementar sistemas eficientes de drenagem pluvial.
- Aperfeiçoar a drenagem em áreas de construção.
- Reparo de danos estruturais que possam servir de acesso para os roedores.
- Construção de edificações à prova de roedores, ou seja, construção de forma que seja praticamente impossível a penetração ativa dos roedores nessas instalações.
- Aplicação de defensas em estruturas de sustentação, como pilotis e vigas do telhado, e também em fiações aéreas que chegam às edificações. Essas defensas consistem em discos de lata em forma de "chapéu chinês" que, quando colocados em torno das colunas e vigas, impedem a passagem dos roedores, desde que estejam posicionados a uma altura mínima de 1,50 m do solo. Discos planos de lata, com raio mínimo de 40 cm, são utilizados como barreiras intransponíveis para os roedores em geral em torno de fios e cabos.
- Implementação de barreiras físicas em galerias subterrâneas de água, esgoto, águas pluviais ou cabeamento.
- Utilização de dispositivos unidirecionais no primeiro segmento da tubulação conectada ao vaso sanitário, os quais impedem o acesso dos roedores por essa via.
- Utilização de ralos metálicos fixados ao piso com grades permanentes. Instalação de telas metálicas de 6 mm de espessura para vedar os respiradouros, especialmente os dos porões, e os bocais das calhas e condutos de águas pluviais.

Essas medidas preventivas têm como objetivo reduzir a transmissão ambiental das leptospiros, promovendo uma infraestrutura urbana com menor incidência de alagamentos e maior proteção para as moradias.

No modelo matemático, esse controle é implementado através de uma redução na transmissão ambiental (V_4), na proporção de $1 - U_H$. Para realizar a análise de sensibilidade o valor de U_H varia de 0 a 0,9.

Este modelo é descrito pelo sistema de equações diferenciais, mostradas a seguir:

$$\begin{aligned} \frac{dR_S}{dt} = & r_R(1 - U_R) \left(1 - \frac{R_S + R_I}{K}\right) (R_S + (1 - V_1)R_I) - V_2 \frac{R_S R_I}{R_S + R_I} \quad (40) \\ & - R_S \frac{V_3 L}{L + h} - \mu_R R_S - \phi R_S \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dR_I}{dt} = & r_R(1 - U_R) \left(1 - \frac{R_S + R_I}{K}\right) V_1 R_I + V_2 \frac{R_S R_I}{R_S + R_I} + R_S \frac{V_3 L}{L + h} - \mu_R R_I \quad (41) \\ & - \phi R_I \end{aligned}$$

$$\frac{dL}{dt} = \lambda A_I - (c + d)L \quad (42)$$

$$\frac{dH_S}{dt} = \Lambda + \varphi H_R - H_S \frac{V_4(1 - U_H)L}{L + h} - \mu_H H_S \quad (43)$$

$$\frac{dH_I}{dt} = H_S \frac{V_4(1 - U_H)L}{L + h} - (\mu_H + \gamma)H_I \quad (44)$$

$$\frac{dH_R}{dt} = \gamma H_I - (\mu_H + \varphi)H_R \quad (45)$$

Onde

$$V_3 = \frac{V_3^*}{2} \left(1 + \left(\cos \frac{\pi t}{180}\right)\right) \quad (46)$$

$$V_4 = \frac{V_4^*}{2} \left(1 + \left(\cos \frac{\pi t}{180}\right)\right) \quad (47)$$

Os valores dos parâmetros de controle apresentados na Tabela 7 foram escolhidos de forma arbitrária, dividindo-se em dois conjuntos de valores para cada parâmetro de controle,

exceto para o parâmetro A_2 , que permanece constante em ambos os cenários. Essa escolha tem como objetivo representar dois cenários distintos:

1. No primeiro cenário de "Controle Intenso", foram adotados valores mais elevados para os parâmetros, evidenciando a implementação das medidas de controle de maneira mais incisiva e rigorosa.
2. No segundo cenário de "Controle Moderado", foram utilizados valores reduzidos para os mesmos parâmetros, delineando um contexto no qual as medidas de controle possuem menor intensidade.

O propósito desses cenários é analisar como a população de roedores e leptospiras, bem como sua interação com a população de humanos, respondem diante de diferentes valores de parâmetros de controle.

Tabela 7 – Notação, descrição, valores para os cenários de controle intenso e moderado, e unidades dos parâmetros de controle do modelo matemático da leptospirose

Notação	Descrição	Valores		Unidade
		Controle intenso	Controle moderado	
U_R	Proporção da redução no crescimento intrínseco dos roedores	0,9	0,4	..
U_H	Proporção da redução na transmissão ambiental	0,9	0,4	..
A_1	Fração de roedores que seriam envenenados	0,8	0,4	..
Q	Fração de roedores que não aprendem a distinguir o veneno	0,2	0,1	..
A_2	Rapidez com que os roedores aprendem a distinguir veneno	0,02	0,02	dia ⁻¹
d	Taxa de redução na concentração de leptospiras	0,9	0,4	dia ⁻¹

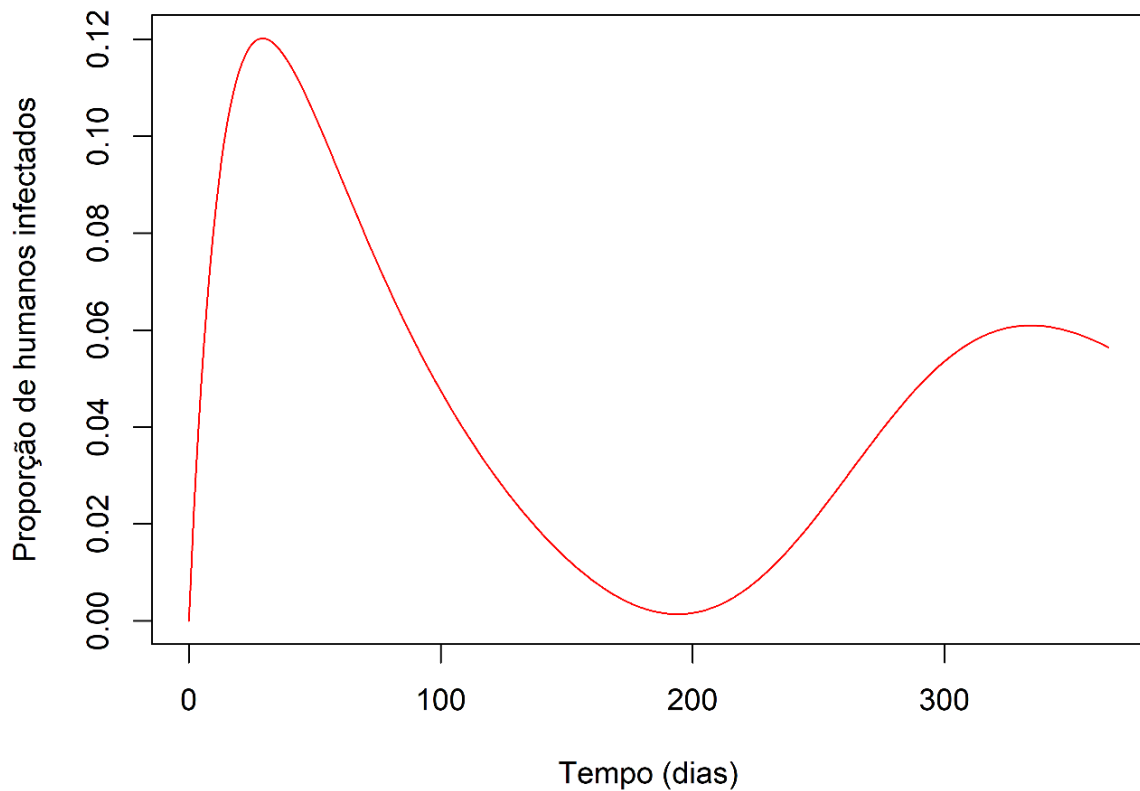
Fonte: Elaboração própria.

5. RESULTADOS

5.1 SIMULAÇÃO DO MODELO MATEMÁTICO PARA LEPTOSPIROSE SEM CONTROLE

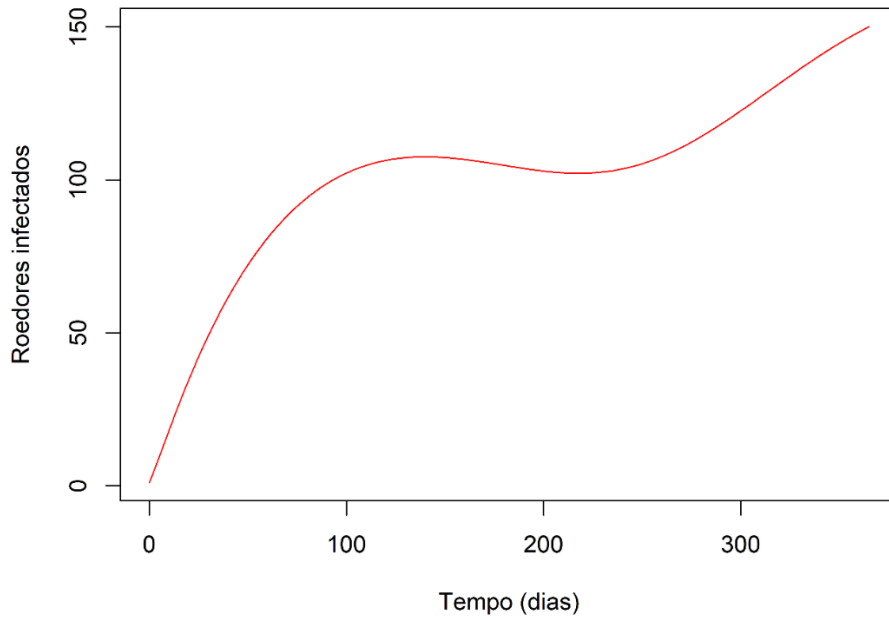
As Figuras 12, 13 e 14 mostram a simulação computacional da dinâmica do modelo para leptospirose para o caso de persistência da doença infecciosa nas populações de humanos, roedores e bactérias.

Figura 12 – Gráfico da proporção de humanos infectados versus o tempo com condições iniciais $R_S=150$, $R_I=1$, $H_S=1000$, $H_I=0$, $H_R=0$ e $L=0$



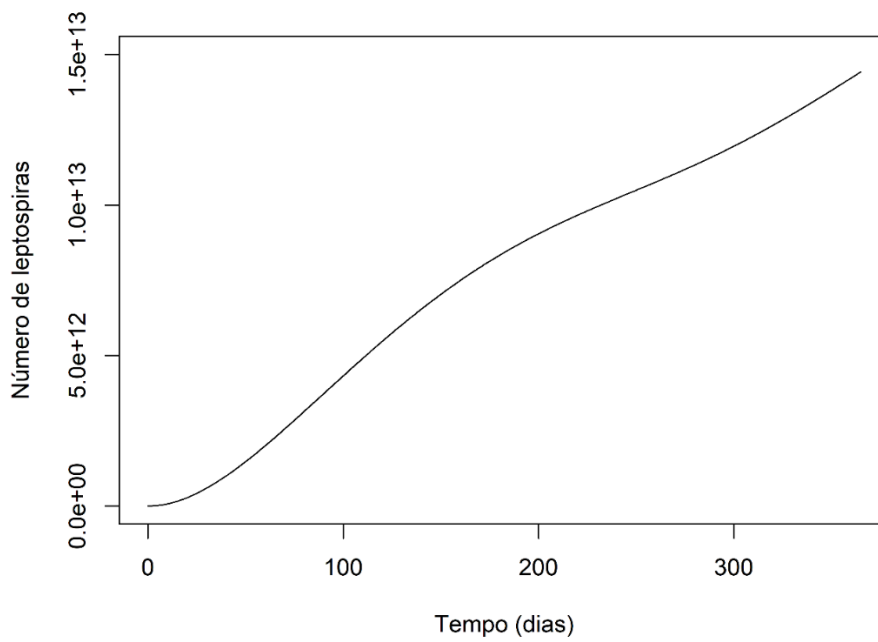
Fonte: Elaboração própria.

Figura 13 – Gráfico dos roedores infectados versus o tempo com condições iniciais $R_S=150$, $R_I=1$, $H_S=1000$, $H_I=0$, $H_R=0$ e $L=0$



Fonte: Elaboração própria.

Figura 14 – Gráfico das leptospiros versus o tempo com condições iniciais $R_S=150$, $R_I=1$, $H_S=1000$, $H_I=0$, $H_R=0$ e $L=0$



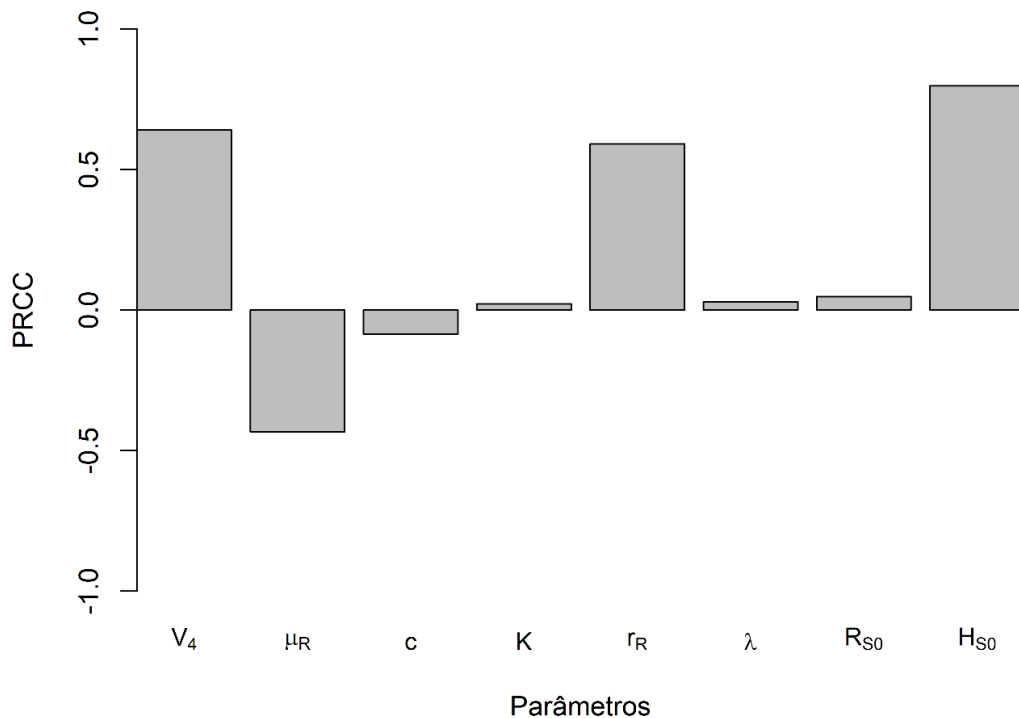
Fonte: Elaboração própria.

A maior incidência em humanos ocorre nos primeiros meses e posteriormente apresenta sazonalidade anual, com picos elevados no início do ano (Figura 12). No caso dos roedores (Figura 13), nota-se uma oscilação no número de infectados ao longo do tempo, com um aumento significativo. Quanto à população de leptospiros (Figura 14), ocorre uma oscilação leve, porém com um aumento expressivo.

5.1.1 Análise de sensibilidade para o modelo sem controle

Na Figura 15, percebe-se que o número de casos cumulativos de humanos infectados diminui à medida que aumenta a mortalidade dos ratos (μ_R) ou à medida que aumentam a mortalidade das leptospiros (c). Isto é indicado pelo sinal negativo do PRCC, que reflete qualitativamente a correlação negativa entre o parâmetro de entrada e a variável de saída.

Figura 15 – Partial Rank Correlation Coefficients (PRCC) para o número acumulado de novas infecções em humanos com as seguintes variáveis de entrada: taxa de transmissão ambiental em humanos V_4 , taxa de mortalidade dos roedores μ_R , taxa de morte das leptospiros c , taxa de derramamento das leptospiros no ambiente λ capacidade de suporte K , taxa de crescimento intrínseco dos roedores r_R , número inicial de roedores susceptíveis R_{S0} (min=50, max=150) e H_{S0} (min=500, max=1000)



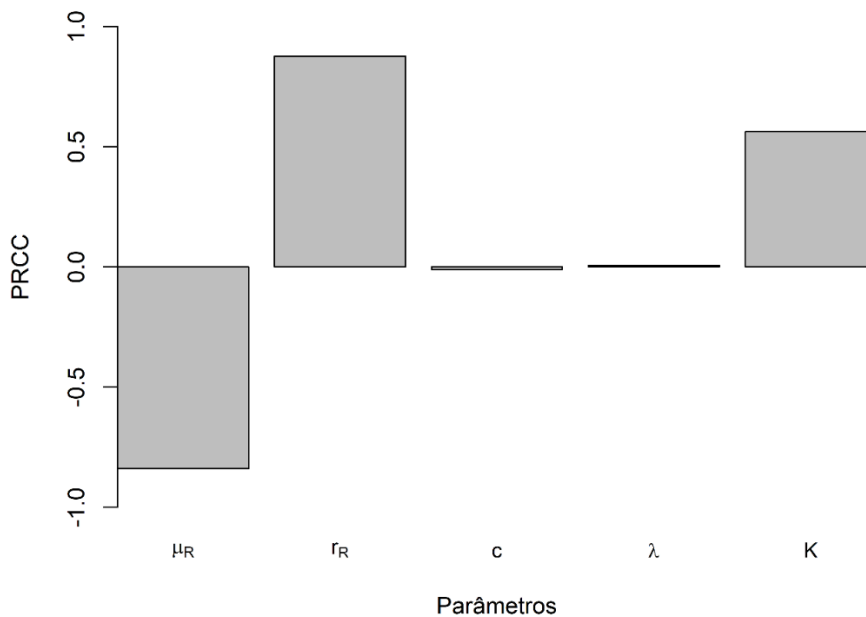
Fonte: Elaboração própria.

Já quando aumentam os valores da taxa de transmissão ambiental em humanos (V_4), da taxa de excreção das leptospiiras no ambiente (λ), da capacidade de suporte K da população de roedores, da taxa de crescimento intrínseco dos roedores r_R , do número inicial de roedores susceptíveis R_{S0} e do número inicial de humanos susceptíveis H_{S0} , também aumenta o número de casos cumulativos de humanos infectados.

A Figura 16 mostra o PRCC em relação ao número de casos cumulativos de roedores infectados. O sinal do PRCC foi negativo para a mortalidade dos roedores (μ_R) e, ligeiramente, também para a mortalidade das leptospiiras (c). Foi positivo para a taxa na qual os roedores eliminam leptospiiras no ambiente (λ), a capacidade de suporte K e taxa de crescimento intrínseco dos roedores (r_R).

Ao examinar os coeficientes de correlação parcial (PRCC), percebe-se que a diminuição no crescimento intrínseco dos roedores (r_R) na taxa de transmissão ambiental em humanos (V_4) e o aumento na taxa de mortalidade desses animais possibilitaram a redução tanto do número de humanos quanto de roedores infectados.

Figura 16 – Partial Rank Correlation Coefficients (PRCC) para o número acumulado de novas infecções em roedores com as seguintes variáveis de entrada: taxa de mortalidade dos roedores μ_R , taxa de crescimento intrínseco dos roedores r_R , taxa de morte das leptospiiras c, taxa de derramamento das leptospiiras no ambiente λ e capacidade de suporte K

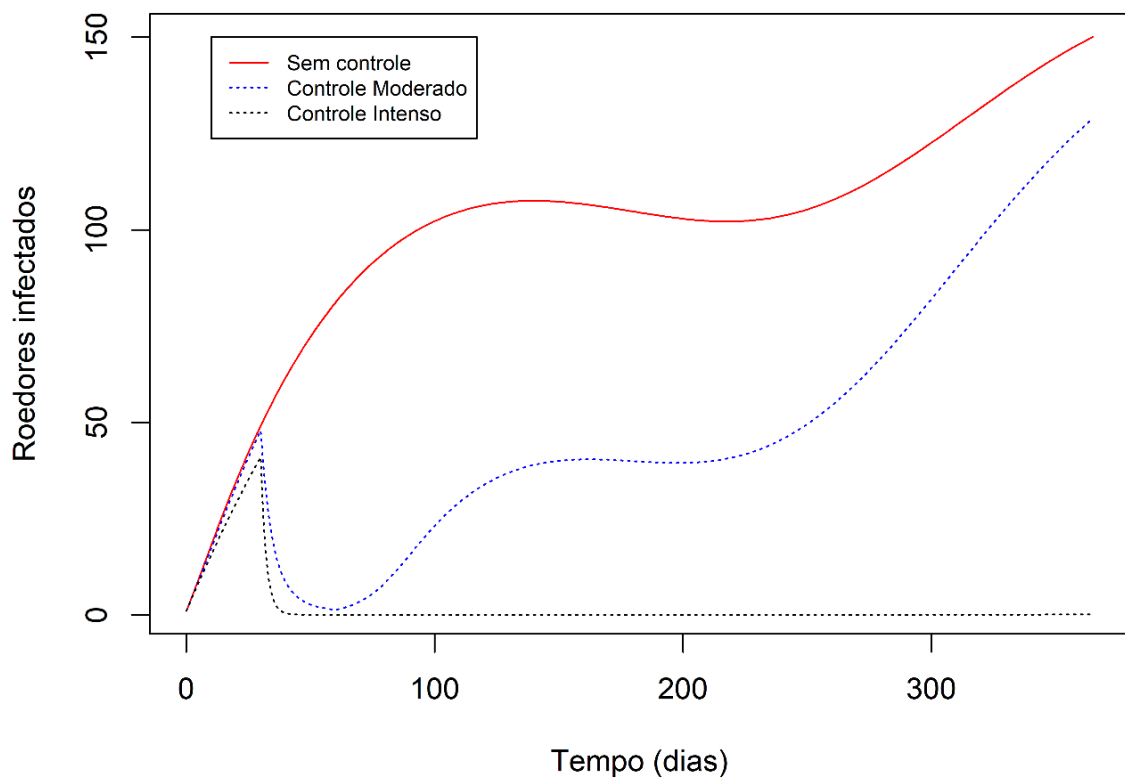


Fonte: Elaboração própria.

5.2 SIMULAÇÃO DO MODELO MATEMÁTICO PARA LEPTOSPIROSE COM CONTROLE

Os valores dos parâmetros de controle moderado e controle intenso, conforme destacados na Tabela 7, foram aplicados às Figuras 17 e 18. Nota-se uma redução considerável tanto na população de roedores infectados quanto na proporção de humanos infectados com a adoção das medidas de controle. A prevalência da infecção em seres humanos diminuiu em 10,54% após um ano, quando comparado o modelo com controle moderado ao modelo sem intervenções. De maneira semelhante, a prevalência em humanos teve uma diminuição de 72,67% após um ano, ao se comparar o modelo com controle intenso com o modelo sem intervenções.

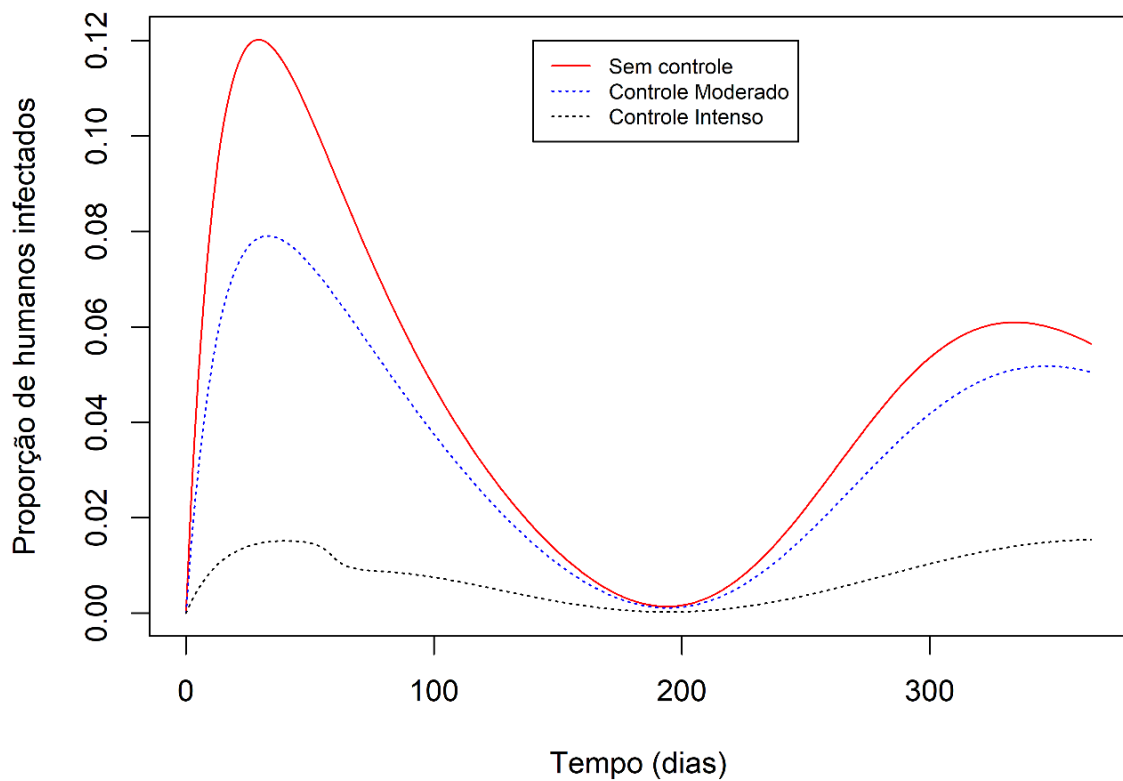
Figura 17 – Gráfico dos roedores infectados versus o tempo com condições iniciais $R_S=150$, $R_I=1$, $H_S=1000$, $H_I=0$, $H_R=0$ e $L=0$



Fonte: Elaboração própria.

Ao analisar o número de roedores infectados entre o modelo com controle moderado e o modelo sem controle, registrou-se uma redução de 14,12% após um ano. Ao comparar o número de roedores infectados entre o modelo com controle intenso e o modelo sem controle, observou-se uma redução altamente significativa de 99,91% após um ano.

Figura 18 – Gráfico da proporção de humanos infectados versus o tempo com condições iniciais $R_S=150$, $R_I=1$, $H_S=1000$, $H_I=0$, $H_R=0$ e $L=0$

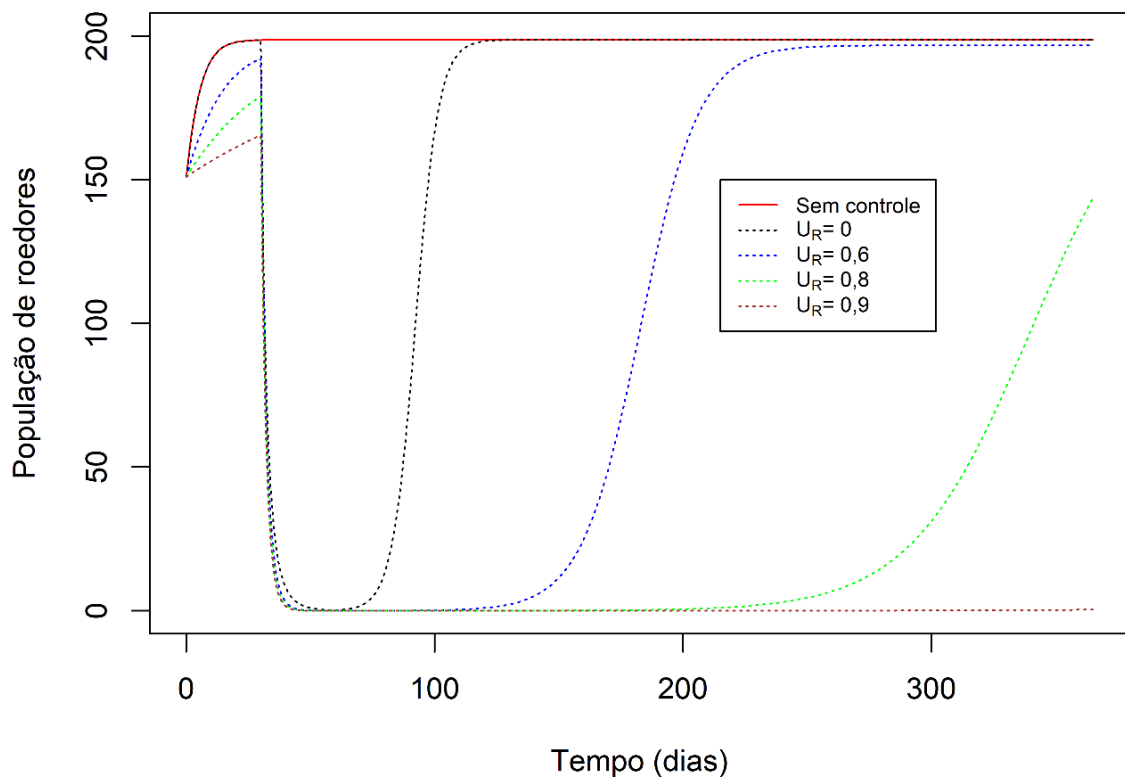


Fonte: Elaboração própria.

Na Figura 19, foram implementadas as estratégias previamente descritas na seção 4.2, incluindo controle químico e a melhoria do habitat. Observando a mesma figura quando U_R é zero, é notável a diminuição significativa da população de roedores no início. No entanto, após a conclusão do controle químico, a população volta a crescer até atingir novamente sua capacidade de suporte. Isso sugere que o controle químico sozinho não é suficiente para manter a população de roedores em níveis baixos a longo prazo.

À medida que o parâmetro de controle U_R aumenta, a população de roedores diminui e leva mais tempo para se recuperar após o controle químico. Isso implica que o aumento da intensidade das estratégias de melhoria do habitat está associado a uma redução mais prolongada na população de roedores. Conseqüentemente, quando U_R é igual a 0,9, é possível alcançar a completa erradicação da população de roedores.

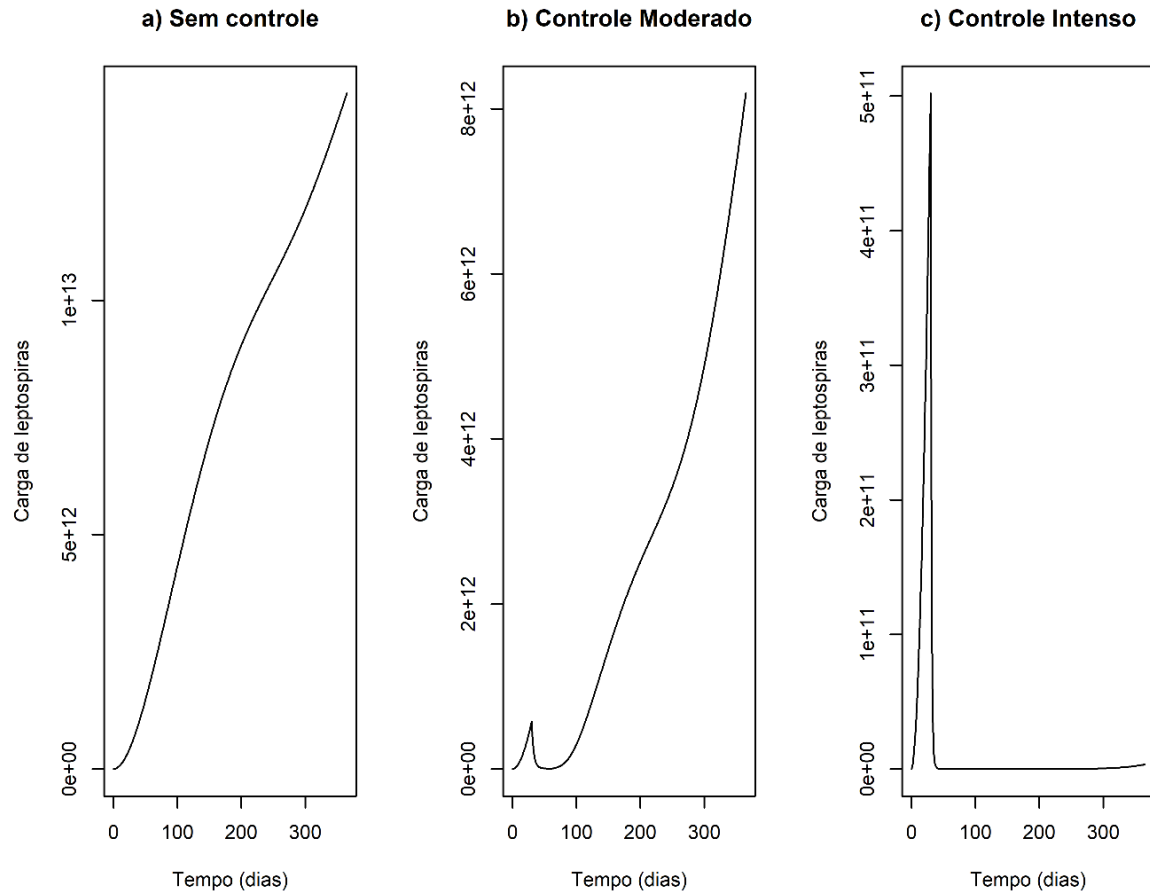
Figura 19– População de roedores versus o tempo com condições iniciais: $R_S=150$, $R_I=1$, $H_S=1000$, $H_I=0$, $H_R=0$ e $L=0$. Os valores de parâmetros de controle químico foram: $A_1=0,8$, $A_2=0,02$ e $Q=0,2$



Fonte: Elaboração própria.

Na Figura 20 também se observa uma diminuição na carga de leptospiras presente no ambiente quando medidas de controle são aplicadas. A escala populacional de leptospira sem qualquer controle é de 10^{13} . No entanto, ao aplicar um controle moderado, essa carga é reduzida para 10^{12} , e com um controle mais rigoroso, a presença de leptospiras é praticamente eliminada, chegando próximo a zero.

Figura 20 – Gráfico das leptospiros versus o tempo com condições iniciais $R_S=150$, $R_I=1$, $H_S=1000$, $H_I=0$, $H_R=0$ e $L=0$



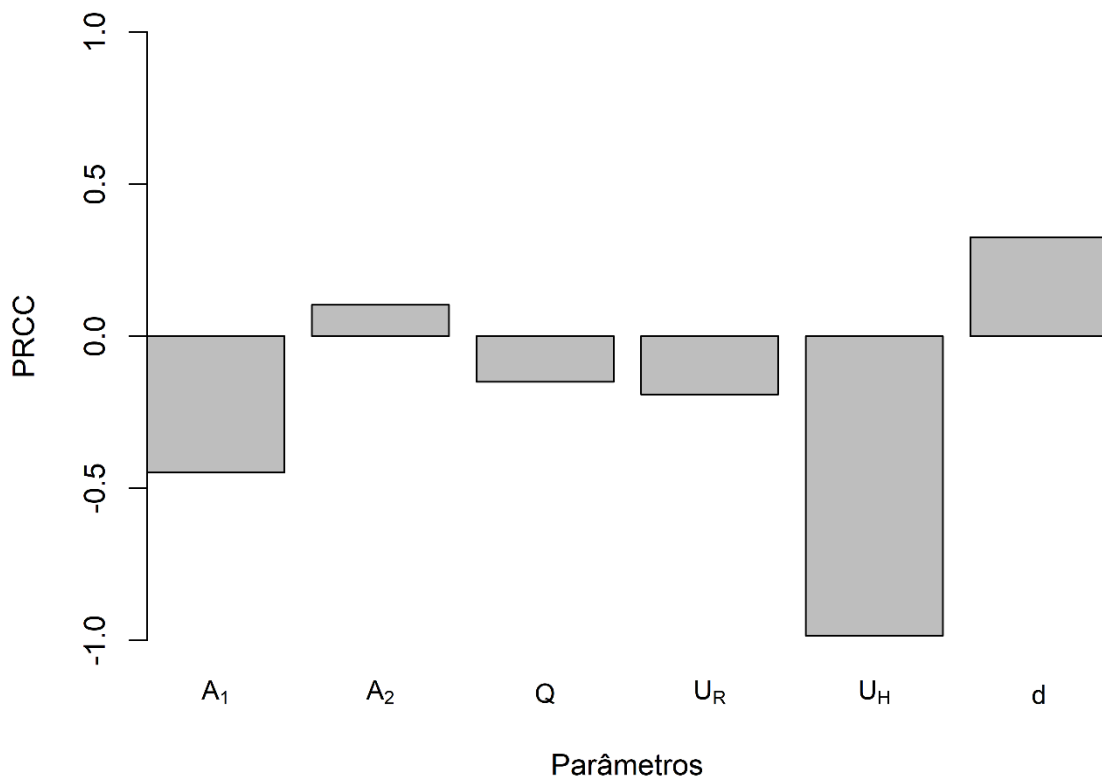
Fonte: Elaboração própria.

5.2.1 Análise de sensibilidade para o modelo com controle

Na Figura 21, é possível observar uma diminuição no número de casos cumulativos de humanos infectados à medida que os parâmetros de controle aumentam, especialmente na fração de roedores envenenados A_1 , na proporção da redução no crescimento intrínseco dos roedores U_R , na proporção da redução na transmissão ambiental U_H e na taxa de redução na concentração de leptospiros (d). Esses resultados evidenciam que a redução permanente da adequação do habitat para roedores, a melhoria da infraestrutura urbana para minimizar alagamentos, o estabelecimento de moradias mais protegidas, limpeza de superfícies que sofreram enchentes e a implementação de medidas de controle químico para erradicar ou

reduzir a capacidade de suporte dos roedores, seriam ações efetivas para reduzir o número de humanos infectados.

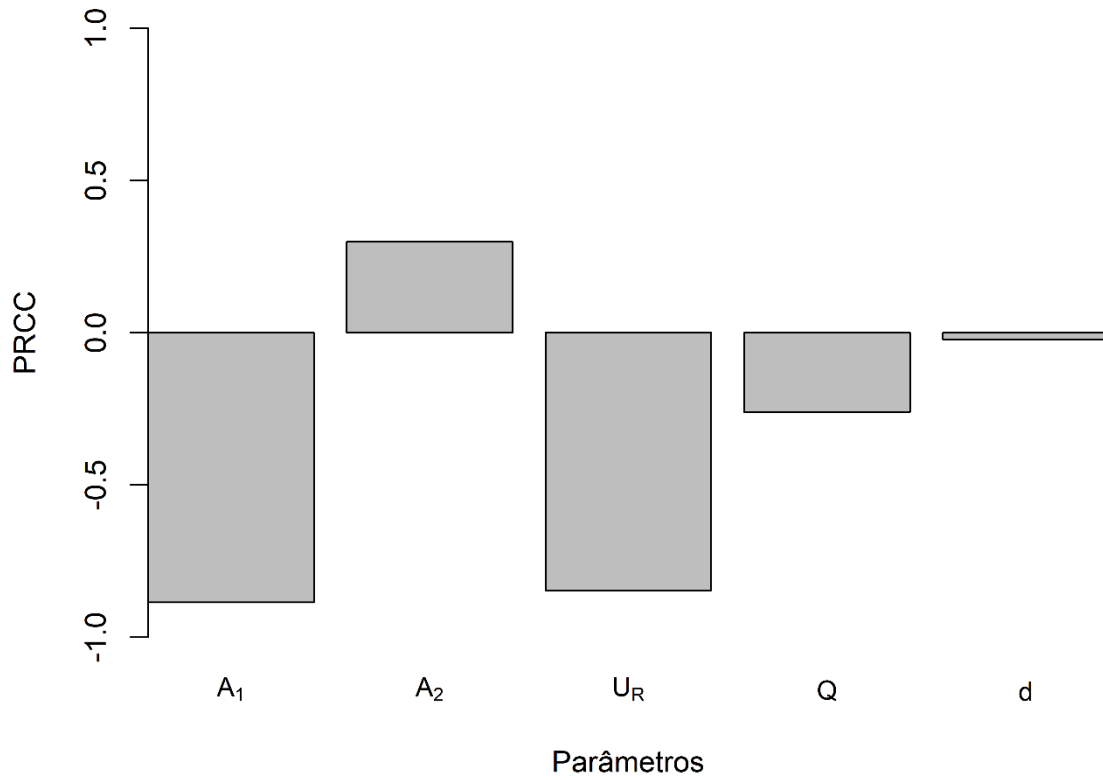
Figura 21 – Partial Rank Correlation Coefficients (PRCC) para o número acumulado de novas infecções em humanos com as seguintes variáveis de entrada: proporção da redução no crescimento intrínseco dos roedores U_R , proporção da redução na transmissão ambiental U_H , fração de roedores que seriam envenenados A_1 , rapidez com que os roedores aprendem a distinguir veneno A_2 , fração de roedores que não aprendem a distinguir o veneno Q e taxa de redução na concentração de leptospiras d



Fonte: Elaboração própria.

Na Figura 22, também é possível observar que os valores negativos do PRCC estão associados ao aumento do número de casos cumulativos de roedores infectados, à medida que os parâmetros de controle são aumentados, especialmente os parâmetros de fração de roedores envenenados (A_1) e proporção de redução no crescimento intrínseco (U_R). Esses resultados evidenciam que a combinação do controle químico com medidas para reduzir a capacidade de suporte, a fim de diminuir a taxa de natalidade efetiva dos roedores, seria ideal para reduzir a população de roedores infectados

Figura 22 – Partial Rank Correlation Coefficients (PRCC) para o número acumulado de novas infecções em roedores com as seguintes variáveis de entrada: proporção da redução no crescimento intrínseco dos roedores U_R , fração de roedores que seriam envenenados A_1 , rapidez com que os roedores aprendem a distinguir veneno A_2 , fração de roedores que não aprendem a distinguir o veneno Q e taxa de redução na concentração de leptospiros d



Fonte: Elaboração própria.

6. DISCUSSÃO

Com base nos resultados apresentados anteriormente, discutiremos agora os principais fatores que influenciam a dinâmica da disseminação da leptospirose na população de humanos e roedores.

As quatro vias de transmissão da leptospirose (V_1, V_2, V_3 e V_4) são responsáveis pela disseminação dessa infecção em animais e seres humanos. É importante ressaltar que a transmissão ambiental em roedores não é a única responsável pela ocorrência endêmica da infecção nessa espécie, mas pode contribuir quando associada à transmissão vertical e horizontal. No entanto, na dinâmica de transmissão em seres humanos, a transmissão ambiental é a única responsável pela disseminação da infecção na população.

O modelo matemático aqui proposto mostrou a dinâmica da disseminação da leptospirose na população de humanos e roedores, sendo que os maiores picos de infecção em humanos ocorrem no começo do ano (seria correspondente a épocas de muita chuva) e seu valor mínimo ocorre na metade do ano como mostra nas Figuras 12 e 13.

A análise de sensibilidade do modelo sem controle (Figuras 15 e 16) sugere que, para minimizar a infecção em humanos e roedores, são necessárias algumas medidas. Primeiramente, é preciso reduzir a taxa de transmissão ambiental (V_4) nos humanos suscetíveis. Além disso, é importante diminuir a taxa de crescimento intrínseco dos roedores (r_R), bem como aumentar a taxa de mortalidade desses animais (μ_R) e a taxa de mortalidade das leptospiros (c). Essas ações combinadas ajudarão a reduzir a propagação da infecção tanto em humanos quanto em roedores.

Esses resultados reforçam as práticas recomendadas no manejo integrado de roedores, que envolve a combinação de medidas de controle químico, como a desratização, juntamente com a adoção de medidas preventivas e corretivas no ambiente. Essas ações visam prevenir o estabelecimento e o crescimento de novas colônias de roedores.

As Figuras 17, 18, 19 e 20 mostram que as medidas de controle (melhoria do habitat, controle químico, desinfecção de superfícies e redução na taxa de transmissão ambiental) são eficientes na redução do número de humanos infectados, do número de roedores infectados e do número de leptospiros presentes no ambiente. No entanto, na Figura 19, quando a proporção da redução no crescimento intrínseco dos roedores (U_R) é zero, observa-se um problema existente nas ações de controle de roedores, que é o restabelecimento ou até mesmo um aumento na população de roedores inicial, já que o raticida não tem efeitos duradouros e a mortalidade

vai decaindo ao longo do tempo. Ou seja, este dado mostra que apenas o controle químico não é suficiente para erradicar ou diminuir permanentemente a população de roedores. Além do mais, na Figura 19, também é possível observar a erradicação da população de roedores quando a proporção da redução no crescimento intrínseco dos roedores (U_R) atinge o valor de 0.9. Esse resultado é obtido quando ocorre uma diminuição expressiva e duradoura na adequação do habitat e na disponibilidade de recursos para os roedores.

Esses achados estão em concordância com os resultados apresentados no estudo realizado por Masi (2006). O estudo avaliou a efetividade das medidas de controle químico implementadas no Jardim Comercial, localizado no Distrito Administrativo do Capão Redondo, na Subprefeitura do Campo Limpo, em São Paulo/SP. Neste estudo foi observado que seis meses após a implementação das medidas de controle, houve uma rápida recuperação das taxas de infestação predial. O autor relata que a reinfestação por roedores foi semelhante àquela encontrada em outros estudos, nos quais o tempo médio para a recuperação das populações de roedores, após o controle químico, variou de seis meses a um ano. Essa recuperação provavelmente está relacionada à falta de redução na capacidade de suporte do ambiente, o que resulta na disponibilidade contínua de alimento e abrigo para os roedores. Esses fatores favorecem o crescimento populacional novamente. Com base nestes resultados fica evidente que, para uma diminuição efetiva da transmissão da leptospirose, as ações de controle de roedores devem ser executadas de forma contínua, sem interrupções temporárias, abrangendo toda a área proposta (COVISA, 2005).

Nas Figuras 21 e 22 foi possível analisar quantitativamente qual das medidas de controle foi mais eficiente para reduzir o número de humanos e roedores infectados. Notavelmente, destaca-se que a medida de controle mais eficiente para reduzir o número de humanos infectados é a diminuição da transmissão ambiental (U_H). Além disso, a redução do crescimento intrínseco dos roedores (U_R) e o controle químico também demonstraram uma eficiência significativa na redução da transmissão da leptospirose.

Contudo, embora neste estudo tenha sido possível determinar a eficiência das medidas de controle na redução da transmissão da leptospirose através da simulação e da análise de sensibilidade das medidas de controles testadas, existem poucos estudos empíricos que analisam a eficácia de programas de controle de roedores utilizados na erradicação de zoonoses – algo que evidencia que este é um tema complexo e ainda pouco explorado na literatura acadêmica. Tal fato é corroborado por Graco (2021) que destaca a necessidade de mais

pesquisas para compreender como os programas de controle podem impactar a incidência de zoonoses transmitidas por roedores, visando a redução ou até mesmo a eliminação dessa transmissão.

É importante ressaltar que grande parte dos estudos sobre programas de controle de roedores utilizados na erradicação de zoonoses não tem avaliado a eficácia das medidas adotadas. Neste estudo, a avaliação da eficácia só foi possível por meio da simulação de um modelo matemático para cada método de controle. O teste de análise de sensibilidade revelou quais medidas são significativas na redução dos indivíduos infectados. Destaca-se, assim, a importância dos modelos matemáticos como ferramentas valiosas para a epidemiologia. Esses modelos permitem simular o comportamento das variáveis envolvidas e identificar aquelas que têm maior impacto na propagação da leptospirose.

7. CONCLUSÃO

A tese teve como objetivo principal desenvolver e implementar um modelo matemático para analisar a dinâmica e controle da leptospirose em populações de humanos e roedores. Para alcançar esse propósito, foram utilizadas equações diferenciais para descrever a transmissão da doença e a análise de sensibilidade, especificamente os coeficientes de correlação parcial de postos (PRCC), para investigar os efeitos das estratégias de controle em ambas as populações.

O modelo matemático da leptospirose permitiu uma descrição e análise abrangente da dinâmica de transmissão entre as populações de roedores, humanos e leptospiras. Além de considerar a transmissão direta entre os roedores, o modelo também incorporou a transmissão ambiental (indireta) na população de humanos e roedores.

A análise de sensibilidade do modelo sem controle sugeriu que, para minimizar a infecção em humanos e roedores, é necessário implementar estratégias que reduzam a transmissão ambiental, limitem o crescimento populacional dos roedores e aumentem a mortalidade tanto dos roedores quanto das leptospiras.

A análise do processo de transmissão da leptospirose entre humanos e roedores por meio do modelo matemático com controle, evidenciou computacionalmente a dificuldade de que o controle químico isolado não é suficiente para erradicar permanentemente a população de roedores. Portanto, é fundamental adotar medidas de controle contínuas, avaliando constantemente a eficácia dessas ações.

Os resultados encontrados na simulação deste modelo matemático oferecem uma perspectiva valiosa sobre a complexidade da transmissão da leptospirose e destaca a importância da implementação e avaliação contínuas de medidas de controle para combater efetivamente a doença.

REFERÊNCIAS

- ANDERSON, R. M.; MAY, R. M. **Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control**. Oxford: Oxford University Press, 1991.
- ANDERSEN-RANBERG, E. U.; JENSEN, P. M.; PIPPER, C. Global patterns of 21 leptospira prevalence in vertebrate reservoir hosts. **Journal of Wildlife Diseases**, v. 52, p. 3, p. 1-10, 2016.
- ARAGÃO, H. B. Sobre a presença da Spirochaeta icterohemorrhagiae os roedores no Rio de Janeiro. **Brazil-Medico**, v. 31, n. 39, p. 329–330, 1917.
- BACA, C.M.C.D. **Modelación matemática de la Leptospirosis e estructuras de R_0 en modelos analogos** [teses]. Sonora: Repositorio Institucional UNISON, Universidad de Sonora, 2014.
- BARCELLOS, C. *et al.* Análise de Situação em Clima e Saúde. **Observatório Nacional de Clima e Saúde**, Outubro, 2017. Disponível em: <<https://climaesaude.icict.fiocruz.br/sites/climaesaude.icict.fiocruz.br/files/analisedesituacaoemsaudecursoopasfiocruzatualizado.pdf>>
- BAUERFEIND, R *et al.* **Zoonoses Infectious Diseases Transmissible Between Animals and Humans**. 4nd Ed. Washington: ASM Press, 2016.
- BHARTHI, A.R.; *et al.* Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 3, n. 12, p. 757-771, 2003.
- BRASIL. **Doenças infecciosas e parasitárias: Guia de Bolso**. 8a Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- BRASIL. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 5a Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- BRASIL. Fundação Nacional de Saúde. **Manual de controle de roedores**. Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, 2002.
- BUCKLE, A.P.; SMITH, R.H. **Rodent pests and their control**. Wallingford: CABI, 2015.
- CHANNON, D *et al.* Hotspots: are some areas of sewer network prone to re-infestation by rats (*Rattus norvegicus*) year after year? **Epidemiology and Infection**, Cambridge, v. 134, n. 1, p. 41-48, 2006.
- COSTA, F. *et al.* Patterns in Leptospira Shedding in Norway Rats (*Rattus norvegicus*) from Brazilian Slum Communities at High Risk of Disease Transmission. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 6, p.e0003819, 2015

COVISA - Coordenação de Vigilância em Saúde. **Programa de Vigilância e Controle de Roedores: Sistematização dos Procedimentos de Campo**. São Paulo: Secretária Municipal de Saúde, 2005.

ESTADO DA BAHIA. Secretaria de Saúde. **Boletim Epidemiológico: Leptospirose no Estado da Bahia**. Salvador: Secretaria de Saúde, 2021

FAINE, S.*et al.* **Leptospira and Leptospirosis**. 2a ed. Melbourne, Australia: MedSci, 2000.

FRANTZ, S.C.; COMINGS, J.P. Evaluation of urban rodent infestations - an approach in Nepal. **Vertebrate Pest Conference Proceedings Collection - Proceedings of the 7th Vertebrate Pest Conference**, p. 279-90, 1976.

FUNDAÇÃO SISTEMA ESTADUAL DE ANÁLISE DE DADOS (SEADE). Disponível em: <https://www.seade.gov.br/>. Acesso em: 6 jun. 2023.

GRACIE, R. *et al.* Geographical Scale Effects on the Analysis of Leptospirosis Determinants. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 11, n. 10, p. 10366-10383, 2014.

GRACO, C. Z. **Ecologia de populações de rattus norvegicus urbanos: ecologia como base para one health**. 2021.87 f. Tese (Doutorado em Ecologia) – Instituto de Biologia, Universidade Federal da Bahia, Bahia, 2021.

HAAKE, D. A.; LEVETT, P. N. Leptospirosis in humans. **Curr Top Microbiol Immunol**, v. 387, p. 65-97, 2015.

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.

INADA, R.*et al.* The etiology, mode of infection and specific therapy of Weil's disease (Spirochaetosis icterohaemorrhagica). **J. Exp. Med**, v. 23, p. 377-403, 1916.

KEELING, M.J.; ROHANI, P. **Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals**. Princeton: Princeton University Press; 2008

KOBAYASHI, Y. Discovery of the causative organism of Weil's disease: historical view. **J. Infect. Chemother**. 7:10-15, 2001.

KO, A. I. *et al.* Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. **Lancet**, v. 354, n. 9181, p. 820-825, 1999.

LEVETT, P. N. Leptospirosis. **Clinical Microbiology**, v. 14, n. 2, p. 296–326, 2001.

LEVETT, P.N. Leptospirosis. In: Mandell, G.L.; Bennet, J.E.; Dolin, R. Principles and **Practice of Infectious Diseases**. 6ed. Philadelphia: Elsevier, 2005. 3662p

MACIEL, E.A.P. *et al.* Household transmission of leptospira infection in urban slum communities. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v.2, n.1, p- e154, 2008

MASI, E. **Avaliação da efetividade das ações de controle de roedores na região do Campo Limpo Município de São Paulo/SP** [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, 2006.

MARTINS, M. H. M.; SPINK, M.-J. P. A leptospirose humana como doença duplamente negligenciada no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 919-928, 2020.

MINTER, A. *et al.* A model for leptospire dynamics and control in the Norway rat (*Rattus norvegicus*) the reservoir host in urban slum environments. **Epidemics**, v. 25, p. 26-34, 2018.

MINTER, A. *et al.* Evidence of multiple intraspecific transmission routes for *Leptospira* acquisition in Norway rats (*Rattus norvegicus*). **Epidemiology and Infection**, v. 145, n. 16, p. 3438-3448, 2017.

MINTER, A. *et al.* Optimal control of rat-borne leptospirosis in an urban environment. **Frontiers in Ecology and Evolution**, v. 7, p. 1-10, 2019.

MWACHUI M, A. *et al.* Environmental and behavioural determinants of leptospirosis transmission: a systematic review. **PlosNeglected Tropical Diseases**, v.9, p. 1-15, 2015.

NOGUCHI, H. The Survival of *Leptospira* (*spirochaeta*) *Icterohaemorrhagiae* in Nature; Observations Concerning Microchemical Reactions and Intermediary Hosts. **Journal of Experimental Medicine**, v. 27, n. 5, p. 609–625, 1918

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Human leptospirosis**: Guidance for diagnosis, surveillance and control. Geneva: OMS, 2003. 122p.

PANTI-MAY, J. A. *et al.* A Two-Year Ecological Study of Norway Rats (*Rattus norvegicus*) in a Brazilian Urban Slum. **PLoS One**, v. 11, n. 3, p. e0152511, 2016

PERRET, C. P. *et al.* Prevalencia y presencia de factores de riesgo de leptospirosis en una población de riesgo de la Región Metropolitana. **Revista Médica de Chile**, v. 133, n. 4, p. 426-431, 2005.

PONGSUMPUN, P. Mathematical Model for the Transmission of Leptospirosis in Juvenile and Adults Humans. **World Academy of Science, Engineering and Technology International Journal of Mathematical and Computational Sciences**, v. 6, n. 12, p. 266-271, 2012.

R CORE TEAM (2022). **R**: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

RICHARDSON, J.L. *et al.* Significant genetic impacts accompany an urban rat control campaign in Salvador, Brazil. **Frontiers in Ecology and Evolution**, v. 7, p. 115, 2019.

ROTHMAN, K. J.; GREENLAND, S.; LASH, T. L. **Epidemiologia moderna**. 3a ed. Porto Alegre: Artmed; 2011.

SÃO PAULO, Secretaria Municipal de Saúde. Coordenação de Vigilância em Saúde. **Programa de vigilância e controle de leptospirose e roedores do município de São Paulo**. São Paulo: Secretaria Municipal de Saúde, 2013.

SARKAR, U. *et al.* Population-based case-control investigation of risk factors for leptospirosis during an urban epidemic. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 66, n. 5, p. 605-610, 2002.

SMITH, L. An experimental rat eradication program in an urban area. **Public Health Reports**, v. 78, n. 9, p. 807, 1963.

STEVENSON, M; SERGEANT, E. epiR: tools for the analysis of epidemiological data. R package version 2.0.52. Melbourne: University of Melbourne, 2022. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=epiR>. Acesso em :4 jun. 2023.

STIMSON, A. M. Note on an organism found in yellow-fever tissue. **Public Health Reports**, v. 22, p. 541, 1907.

SOETAERT, K.; PETZOLDT, T; SETZER, R.W. Solving Differential Equations in R: Package deSolve. **Journal of Statistical Software**, v. 33, n. 9, p. 1-25, 2010.

TRIAMPO, W. A simple deterministic model for the spread of leptospirosis in Thailand. **International Journal of Biological and Medical Sciences**, v. 2, n. 1, p. 22, 2007.

TRUMPER, E.V; HOLT, J. Modelling pest population resurgence due to recolonization of fields following an insecticide application. **Journal of Applied Ecology**, v. 35, n. 2, p. 273-285, 1998.

VON ZUBEN, A.P.B. *et al.* **Manual de Controle Integrado de Pragas**. Campinas, Prefeitura Municipal de Campinas, 2006. Disponível em: <http://www.campinas.sp.gov.br/sa/impessos/adm/FO086.pdf>. Acesso em: 10 fev. 2023.

ZAMAN, G. *et al.* Modeling dynamical interactions between leptospirosis infected vector and human population. **Applied Mathematical Sciences**, v. 6, n. 26, p. 1287–1302, 2012