



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**MODELAGEM DE DOENÇAS INFECIOSAS**

Trabalho submetido por  
**Paula Cantante Carvalho**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**novembro de 2016**





**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**MODELAGEM DE DOENÇAS INFECCIOSAS**

Trabalho submetido por  
**Paula Cantante Carvalho**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Doutor Luís Proença**

novembro de 2016





## **Agradecimentos**

Agradeço sobretudo ao meu orientador, Doutor Luís Proença, por me ter dado as diretrizes corretas para a realização deste trabalho, com toda a dedicação, disponibilidade e conhecimento.

Um agradecimento aos meus pais e que me incentivaram, apoiaram e nunca duvidaram que seria possível, e por estarem sempre presentes em todos os momentos importantes da minha vida.

À minha irmã, Cristina, por todo o apoio e preocupação nos momentos mais difíceis.

A todos os docentes da instituição Instituto Superior de Saúde Egas Moniz, por todos os conhecimentos que transmitiram e partilharam que contribuíram para a minha formação.

Aos meus amigos e colegas pelo companheirismo, carinho e amizade que me proporcionaram ao longo desta etapa. Dos quais destaco os que me acompanharam desde início como Joana Campos, Joana Santos, Ana Sofia Silva, Anucha Mangi, as que merecem grande obrigada. Entre outros que não menciono o nome, mas que sabem a sua importância.

A todos o meu sincero Obrigado!







## Resumo

A aplicação de modelos matemáticos à propagação de doenças infecciosas foi um importante desenvolvimento no estudo destas, pois os modelos permitem ajudar a compreender a interação entre os fatores determinantes de transmissão e o surgimento e propagação da epidemia. Os modelos matemáticos compartimentais, em que a população estudada é passível de ser dividida em classes, sendo cada indivíduo classificado como suscetível ( $S$ ), exposto/portador ( $P$ ), infectado ( $I$ ) e recuperado/removido ( $R$ ), são os principais modelos utilizados.

As doenças infecciosas apresentam distintas etiologias, transmitidas ao Homem por contato direto ou por contato indireto. Usando o exemplo do vírus *Zika*, que é transmitido ao Homem predominantemente por um vetor, o mosquito *Aedes (aegypti e albopictus)*, é exemplificada a aplicação dos modelos matemáticos SIR e SEIR à propagação do ZIKV. Estes permitem avaliar os fatores determinantes da transmissão do vírus e focar em medidas de prevenção da propagação da doença.

**Palavras-chave:** Modelos Matemáticos; Doenças Infecciosas; Vírus *Zika*; Modelos SIR e SEIR.



## Abstract

The application of mathematical models to the spread of infectious diseases was an important development in the study of these, because the models help to understand the interaction between the determinants of transmission and the emergence and spread of the epidemic. The compartmental mathematical models, in which the population studied is likely to be divided into classes, being each individual classified as susceptible ( $S$ ), exposed / carrier ( $P$ ), infected ( $I$ ) and recovered / removed ( $R$ ), are the main used.

Infectious diseases present different etiologies, transmitted to humans by direct contact or indirect contact. Using the example of the Zika virus, which is transmitted to humans mainly by a vector, the *Aedes* mosquito (*aegypti* and *albopictus*) is exemplified by the application of the SIR and SEIR mathematical models to ZIKV propagation. These allow to evaluate the factors determining the transmission of the virus and to focus on measures to prevent the spreading of the disease.

**Keywords:** Mathematical Models; Infectious Diseases; Zika Virus; SIR and SEIR models



## Índice Geral

Resumo .....	1
Abstract .....	3
Índice de Imagens .....	7
Lista de Abreviaturas .....	9
Glossário .....	11
1. Introdução.....	13
2. Modelos Matemáticos .....	15
2.1. Modelo SI.....	20
a) Modelo SI com $N$ constante (sem variação demográfica) .....	20
b) Modelo SI com $N$ constante (com variação demográfica).....	20
2.2. Modelo SIS.....	22
a) Modelo SIS com $N$ constante (sem variação demográfica) .....	22
b) Modelo SIS com $N$ constante (com variação demográfica).....	23
c) Modelo SIS com $N$ variável .....	24
2.3. Modelo SIR .....	26
2.4. Modelo SIRS .....	28
2.4. Modelo SEIR.....	29
3. Doenças Infeciosas .....	33
3.1. Doenças transmitidas por microrganismos .....	34
3.2. Doenças transmitidas por vetores.....	36
3.3. Impacto Económico.....	38
4. Vírus <i>Zika</i> .....	41
4.1. Características e Epidemiologia.....	41
4.2. Manifestações Clínicas e Patogénese.....	44
4.3. Modelos Matemáticos .....	45
4.3.1. Modelo SIR .....	45
4.3.2. Modelo SEIR.....	46
4.4. Propostas Terapêuticas .....	49
4.5. Prevenção .....	50
4.5.1. Prevenção de picadas de mosquitos .....	50
4.5.2. Mulheres grávidas .....	51
4.5.3. Transmissão sexual .....	51

4.5.4.	Viajantes.....	51
5.	Prevenção de transmissão de doenças infecciosas.....	53
5.1.	Consulta do Viajante.....	54
5.2.	Papel do Farmacêutico.....	55
6.	Conclusão.....	57
7.	Bibliografia.....	59

## Índice de Imagens

Figura 1 – Diagrama compartimental do modelo SI com $N$ contante sem variação demográfica .....	20
Figura 2 – Diagrama compartimental do modelo SI com $N$ constante com variação demográfica .....	21
Figura 3 – Diagrama compartimental do modelo SIS.....	22
Figura 4 – Diagrama compartimental do modelo SIS com $N$ constante sem variação demográfica.....	23
Figura 5 – Diagrama compartimental do modelo SIS com $N$ constante com variação demográfica .....	23
Figura 6 – Diagrama compartimental do modelo SIS com $N$ variável .....	24
Figura 7 – Diagrama compartimental do modelo SIR.....	26
Figura 8 – Diagrama compartimental do modelo SIR com $N$ constante .....	26
Figura 9 – Diagrama compartimental do modelo SIRS .....	28
Figura 10 – Diagrama compartimental do modelo SIRS com $N$ constante .....	28
Figura 11 – Diagrama compartimental do modelo SEIR .....	29
Figura 12 – Diagrama compartimental do modelo SEIR com $N$ constante .....	29
Figura 13 – Mapa global da distribuição prevista do mosquito <i>Aedes aegypti</i> .....	42
Figura 14 – Mapa global da distribuição prevista do mosquito <i>Aedes albopictus</i> .....	42
Figura 15– Diagrama da dinâmica de transmissão do ZIKV entre hospedeiro e vetor transmissor, mediante o modelo SIR .....	46
Figura 16 – Diagrama da dinâmica de transmissão do ZIKV entre hospedeiro e vetor transmissor, mediante o modelo SEIR .....	47



**Lista de Abreviaturas**

**ADMT** – Associação para o Desenvolvimento Medicina Tropical

**GHE** – *Global Health Estimates*

**IHMT** – Instituto de Higiene e Medicina Tropical

**Infarmed** – Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde I.P

**OMS** – Organização Mundial de Saúde (tradução de *World Health Organization*)

**WHO** – *World Health Organization*

**ZIKV**– *Vírus Zika*



## Glossário

**Endêmico** – Doença característica de uma região demográfica.

**Epidemia** – Doença que ocorre de forma súbita, geralmente de origem infecciosa, que dissemina rapidamente na população.

**Epidemiologia** – Ciência que estuda a ocorrência, distribuição e controle das doenças em populações humanas e os fatores condicionantes das mesmas.

**Microcefalia** – Condição neurológica que consiste na malformação do crânio e do cérebro de um recém-nascido, que apresenta significativamente menores dimensões que os demais da mesma idade.

**Pandemia** – Doença que atinge ao mesmo tempo um grande número de pessoas, na mesma região ou um vasto número de países.

**Sequência nucleotídica** – Característica de cada organismo, trata-se do código genético.

**Síndrome de *Guillain-Barré*** – Doença autoimune que afeta o sistema nervoso periférico (SNP), responsável pela debilidade muscular que pode levar à paralisia.

**Transmissão vertical** – Transmissão de uma doença ou infecção durante a gravidez, da mãe para o feto, ou durante o parto.



## 1. Introdução

---

A propagação de doenças infecciosas é uma das maiores preocupações de saúde pública na população mundial.

As doenças infecciosas podem disseminar rapidamente, num curto período de tempo e originar epidemias, causando um grande número de mortes (Luiz, 2012).

Estas podem provir de diferentes etiologias, como: vírus, bactérias, fungos ou parasitas. Pode propagar-se direta – de pessoa para pessoa, ou indiretamente – zoonose (de animais para pessoas) (World Health Organization, 2016a). De acordo com a OMS, estima-se que existam cerca de 1400 agentes patogénicos capazes de originar doenças infecciosas, entre os quais 60% são provenientes de zoonoses (World Health Organization, 2012a).

Várias epidemias causadas por doenças infecciosas foram documentadas ao longo da história. Foram descritas epidemias de Variola, Lepra, Tuberculose, infeções meningocócicas e Difteria, na antiga Grécia e Egipto (Watts, 1997).

Uma das epidemias que teve maior repercussão foi a peste negra no século XIV, que dizimou cerca de um terço da população, com início no continente asiático disseminou para a Europa. Na Europa, também outras doenças foram relatadas, desde Variola, Sarampo, Gripe, entre outras, provenientes de outras regiões (Luiz, 2012).

Com a melhoria das condições de vida, com redes de saneamento, antibióticos e programas de vacinação, estimava-se que as doenças infecciosas estariam erradicadas em meados dos anos 60. Contudo, as doenças infecciosas continuaram como a maior causa de mortes em países em desenvolvimento (Hethcote, 2000).

Com o aparecimento destas doenças começaram a serem realizados estudos que permitiram caracterizar os fatores causais, o tipo de epidemia e forma de controlo das mesmas.

A modelagem matemática auxilia esse estudo, em que esses modelos avaliam a dinâmica de transmissão de doenças infecciosas. Estes permitem a transformação de situações reais em modelos matemáticos, que após a sua análise obtêm-se resultados que podem ser interpretados na prática.

A modelagem matemática trata o estudo de equações que descrevem a interação entre a população e o meio ambiente, permitindo uma análise detalhada da doença subjacente. Este estudo permite conhecer mais acerca da doença e o modo de

disseminação da mesma, sendo mais eficientes os métodos para prevenir a sua transmissão, até mesmo a aplicação de medidas de controle, como a vacinação (Luiz, 2012).

Em epidemiologia são tradicionalmente abordados três modelos matemáticos: SIS, SIR e SIRS. Estes modelos adquirem a nomenclatura consoante o estado que se encontra o indivíduo, podendo ser descritos três estados possíveis: suscetível (*S*), infetado (*I*) e recuperado/removido (*R*) (Braunstein & Ingrosso, 2016). Porém podem existir outras classes em que os indivíduos possam subsistir.

Dada a ambiguidade de microrganismos capazes de causar doença foi dado ênfase ao vírus *Zika*, abordado de uma forma mais prática. Na medida em que os fatores de disseminação do vírus podem ser avaliados através de modelos matemáticos SIR e SEIR (Bonyah & Okosun, 2016; Kucharski et al., 2016).

As medidas de prevenção também são um fator muito importante nas doenças infecciosas, pois podem auxiliar na prevenção da sua transmissão. Das quais: nutrição apropriada, abastecimento de água de boa qualidade, redes de saneamento, vacinação, entre outros (Kouadio, Aljunid, Kamigaki, Hammad, & Oshitani, 2014; Organização Mundial de Saúde, 1978).

## 2. Modelos Matemáticos

---

A modelagem matemática tem sido vastamente utilizada, através do estudo de equações que avaliam a dinâmica de transmissão de doenças infecciosas e na implementação de estratégias de intervenção (Kong, Wang, Han, & Cao 2016).

Há necessidade em determinar quais os fatores que delimitam os processos epidemiológicos que são responsáveis pela disseminação de doenças infecciosas (Johnson, Landguth, & Stone, 2016). Portanto, quanto mais se souber acerca da doença e o modo de propagação da mesma, mais eficientes irão ser os métodos que impeçam a sua disseminação (Luiz, 2012).

Quando se aplica os modelos matemáticos, numa fase inicial é necessário recolher-se dados acerca da doença e fatores de risco, o modelo epidemiológico é desenvolvido e testado, sendo possível assim elaborar presumíveis intervenções.

A modelagem matemática é classificada como um estudo epidemiológico teórico, tendo como vantagem:

- a) A interpretação e desenvolvimento dos modelos permitem avaliar o comportamento epidemiológico da doença, que sem estes não era possível;
- b) Os modelos proporcionam um ambiente controlado e estruturado, em que as hipóteses de intervenção podem ser avaliadas;
- c) Custo significativamente mais baixo face aos estudos observacionais.

(Perkins, N. & Sergeant, 2015).

A transmissão de doenças infecciosas pode ocorrer de diversas formas: por transmissão direta, em que há proximidade ou contato físico entre indivíduos suscetíveis e indivíduos infetados; ou por transmissão indireta, por zoonose, em que um animal pode ser vetor de uma determinada doença, como por exemplo, as carraças, mosquitos, entre outros (Hethcote, 2000; Luiz, 2012).

Porém, as doenças nem sempre se disseminam de uma forma linear, ou seja, os parâmetros avaliados podem variar enquanto se supervisiona o efeito sobre o sistema de doenças, sendo possível avaliarem-se características do sistema (Johnson et al., 2016). E os modelos tradicionalmente utilizados assumem uma população homogênea, o que na realidade não é viável (Kong et al., 2016). Daí muitos modelos de propagação de doenças

infeciosas em população serem aplicados a doenças específicas (Hethcote, 2000; Zhang, Jia, & Song, 2014)

Constata-se que cada indivíduo possui diferente probabilidade de contato com uma doença face aos demais indivíduos na população, pelos diversos fatores: idade, sexo, suscetibilidade a doenças, comportamentos do indivíduo, entre outros, influenciam o estudo da doença (Kong et al., 2016).

Um dos primeiros estudos sobre doenças epidemiológicas foi realizado por Daniel Bernoulli (1760), em que foi avaliada a dinâmica de transmissão do vírus da varíola em pessoas saudáveis. Hamer (1906), observou casos em que a taxa de transmissão de doenças era dependente do contato entre indivíduos suscetíveis e infetados. Ronald Ross (1911), na mesma época, desenvolveu um estudo que se focava na incidência e controle da malária, e pretendia demonstrar que a sua transmissão era através de um mosquito contaminado e por isso elaborou um modelo matemático direcionado para o estudo da doença. Contudo, um dos modelos que apresenta maior relevância para epidemiologia foi o modelo SIR (Suscetível - Infetado - Recuperado/Removido), estudado em 1927 por Kermack e McKendrick, permitiu determinar que um pequeno número de indivíduos infetados mesmo que em contato com indivíduos suscetíveis não ditam a ocorrência de uma epidemia (Luiz, 2012).

A partir desta introdução, diversos modelos matemáticos passaram a ser estudados, também denominados por modelos compartimentais. São chamados de modelos compartimentais uma vez que a população estudada está dividida em compartimentos/classes.

Existem três modelos matemáticos tradicionalmente abordados em Epidemiologia: SIS, SIR e SIRS. Estas nomenclaturas são determinadas consoante o estado em que se encontra o indivíduo, com três estados possíveis: suscetível, infetado e recuperado/removido (Braunstein & Ingrosso, 2016). No entanto, podem ser consideradas diferentes classes:

**Imunidade passiva ( $M$ )** – indivíduos que nascem imunes a uma dada doença, pois adquiriram anticorpos da mãe;

**Transmissão Vertical ( $T$ )** – indivíduos que já nascem com a doença, transmitida durante a gravidez pela mãe infetada;

**Suscetíveis ( $S$ )** – indivíduos suscetíveis a contrair uma doença, ou seja, todos os indivíduos que podem ser infetados;

**Expostos** ou **Portadores** ( $E$  ou  $P$ ) – indivíduos suscetíveis entram em contato com uma doença infecciosa, encontram-se no estado de portadores uma vez que estão em período latente, ou seja, foram infetados, mas não estão infecciosos, ou seja, ainda não transmitem a doença;

**Infetado** ( $I$ ) – indivíduos que após o período de latência encontram-se infetados e capazes de transmitir a doença a indivíduos suscetíveis por transmissão direta;

**Removido / Recuperado** ( $R$ ) – indivíduos cujo período infeccioso termina, não sendo portadores da doença, devido a imunidade adquirida, isolamento ou morte. Indivíduo fica imune de possíveis infecções.

Deste modo, a população total  $N$  é correspondente à soma das classes dos indivíduos supramencionados, ou seja:  $N = M + T + S + E + I + R$ .

A escolha dos compartimentos para incluir num modelo matemático é dependente das características da doença a estudar e a finalidade para que se empregue o modelo. As classes  $M$  e  $T$  muitas das vezes são desprezadas, pois são consideradas doenças de transmissão direta, com nascimento de indivíduos suscetíveis, com um período de latência reduzido ( $E=0$ ) não sendo determinantes para a interação suscetível-infeccioso.

O estudo de modelos matemáticos em Epidemiologia tem por objetivo principal avaliar a taxa de reprodutibilidade basal e a taxa da força de infecção. A taxa de reprodutibilidade basal ( $R_0$ ) é definida como o número médio de infeções secundárias causadas quando um indivíduo infetado que é inserido numa população onde todos estão suscetíveis a partir de uma primeira infeção, está relacionado com o crésimo ( $R_0 > 1$ ) ou decréscimo ( $R_0 < 1$ ) da epidemia.

Por sua vez, a taxa da força de infeção ( $\alpha$ ) é definida como o número de infeções causadas por contato no período infeccioso, determina a taxa de propagação da doença, e vetoriza a dimensão da transmissão. Está diretamente relacionada com o número de indivíduos infetados (Luiz, 2012).

A aplicação de um modelo matemático centra-se essencialmente nas seguintes etapas (como exemplo será usado o modelo SIR):

a) Identificar as variáveis, independentes e dependentes. A variável independente é o tempo ( $t$ ), medido em dias; já a variável dependente diz respeito às classes que cada indivíduo pertence, como exemplo:

$S = S(t)$  que é o número de indivíduos suscetíveis

$R = R(t)$  que é o número de indivíduos recuperados

$I = I(t)$  que é o número de indivíduos infetados

b) O segundo grupo de variáveis dependentes representa a fração de cada uma das classes na população total ( $N$ ), em que temos:

$s = S(t) / N$  que é a fração de indivíduos suscetível na população

$r = R(t) / N$  que é a fração de indivíduos recuperados na população

$i = I(t) / N$  que é a fração de indivíduos infetados na população

As variáveis dependentes são proporcionais entre si, o que permite avaliar o progresso de uma epidemia.

c) São realizadas suposições relativamente às variáveis dependentes, como exemplo:

- Não são consideradas variações demográficas na classe de suscetíveis, portanto, a única forma do indivíduo deixar a classe de suscetível é transitar para a classe de infetados, dependendo do número de suscetíveis;

- Presumindo que cada indivíduo da classe infetado tem um número de contatos ( $a$ ) por dia que são suficientes para transmitir a doença, numa população homogénea a fração de contatos suscetíveis a adquirir uma doença é dado por  $s(t)$ , então em média cada indivíduo infetado é responsável por  $as(t)$  novos infetados por dia;

- Prevendo que uma fração  $k$  da classe dos infetados, recupera durante o dia e transfere-se para a classe dos recuperados/ removidos;

d) Efeito das suposições anteriores nas derivações das variáveis dependentes:

$$\text{Equação da classe de suscetíveis (S): } \frac{ds}{dt} = -b s(t) i(t)$$

$$\text{Equação da classe dos recuperados/removidos (R): } \frac{dr}{dt} = k i(t)$$

$$\text{Equação da classe de infetados: } \frac{di}{dt} = b s(t) i(t) - k i(t) \leftrightarrow \frac{ds}{dt} + \frac{dr}{dt} + \frac{di}{dt} = 0$$

e) O modelo já está completo, em que cada equação diferencial tem uma condição inicial. Tem de se substituir cada valor representante de cada classe na população total, avaliar as suposições e extrapolar resultados.

Em suma, atendendo ao exemplo como se procede à modelagem matemática, onde é possível estudar a população e adequar o modelo à mesma, identificando fatores de risco ou causas das doenças, que permite construir teorias de forma a implementar, planear e avaliar o controlo, deteção e por em prática medidas de prevenção (Britton, 2003; Smith, D. & Moore, 2004).

## 2.1. Modelo SI

### a) Modelo SI com N constante (sem variação demográfica)

O modelo SI é implementado em doenças que não permitem a cura do indivíduo. Nesta circunstância os indivíduos transitam somente da classe de suscetíveis para infecciosos, não voltando à classe de suscetíveis, uma vez que não recuperam da infecção e muito menos adquirem imunidade. Os indivíduos permanecem infetados do decurso da sua vida. Em que a população total  $N$  é dividida em duas classes - suscetível e infetado, com a condição inicial de  $N = S + I$  (Banerjee, 2016; Fagundes, 2016).

Um exemplo de uma doença em que o processo epidemiológico pode ser modelado por SI é a SIDA, causada pelo agente viral VIH.

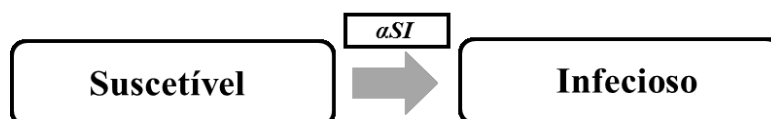


Figura 1 – Diagrama compartimental do modelo SI com N constante sem variação demográfica.

Adaptado (Fagundes, 2016)

Onde  $\alpha$  representa a taxa de transmissão dos indivíduos suscetíveis para a classe infetados ( $\alpha$ ), proporcional ao número de contatos, modelada por  $\alpha SI$ .

Neste não estão presentes variações demográficas, ou seja, não se considera nascimentos nem mortes.

### b) Modelo SI com N constante (com variação demográfica)

A população total  $N$  é constante, mas apresenta variações demográficas, em que a natalidade e mortalidade não apresentam uma variação significativa na população total, tratando-se de um modelo endémico (Oliveira, 2008). O número de nascimentos é equiparado ao número de mortes, daí a população se manter constante. E portanto a taxa de natalidade e mortalidade ( $\gamma$ ) equiparam-se, ao que o modelo pode ser representado por:

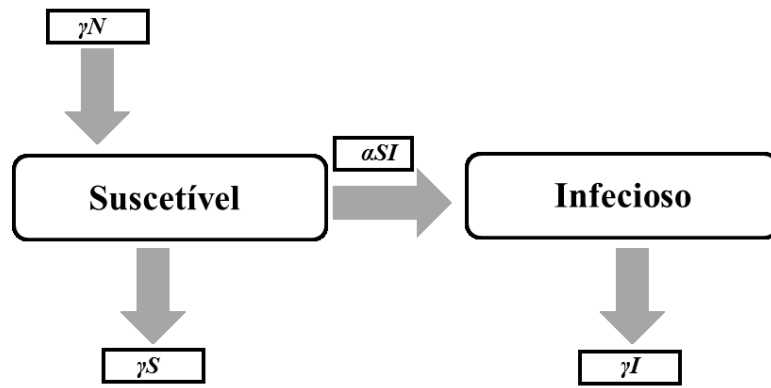


Figura 2 – Diagrama compartimental do modelo SI com  $N$  constante com variação demográfica.

Adaptado (Fagundes, 2016)

## 2.2. Modelo SIS

O modelo SIS é empregue para descrever doenças nas quais os indivíduos são suscetíveis de as adquirirem, ficando infetados e, que após recuperação podem ser infetados novamente. Os indivíduos não podem proteger-se de uma nova recidiva pelo mesmo agente infeccioso, pois não adquiriram imunidade. Algumas das doenças infecciosas cujo processo epidemiológico pode ser modelado pelo modelo SIS: Gripe, Gonorreia, Sífilis, Dengue, Tuberculose (Greenhalgh, Liang, & Mao, 2016; Oliveira, 2008; Ottaviano, S., Pellegrini, F., Bonaccorsi, S. & Van Mieghem, 2016).



Figura 3 – Diagrama compartimental do modelo SIS.

Adaptado (Luiz, 2012)

Deste modo, não são consideradas as classes de portadores ( $P$ ) e removido/recuperado ( $R$ ) (Luiz, 2012).

A população total  $N$  é dividida em duas classes, a classe infetado,  $I$ , e a classe suscetível,  $S$ . Com a condição inicial:  $N = I + S$  (Banerjee, 2016; Luiz, 2012).

A fim de compreender a dinâmica de transmissão de doenças o modelo tem de ser adaptado à população de estudo, apresentando modelos compartimentais com dinâmicas distintas, focando-se na taxa de incidência. Estes podem ser:

### a) Modelo SIS com $N$ constante (sem variação demográfica)

A população total  $N$  é constante e não apresenta variações demográficas, ou seja, não são considerados nascimentos nem mortes, sendo considerado como um modelo epidémico (Luiz, 2012; Oliveira, 2008).

A fração de indivíduos suscetíveis por contato com indivíduos infeciosos, adquirem a doença e passam para a classe de infetados. Já os indivíduos infetados, que ao recuperarem não adquirem imunidade, voltam à classe de suscetíveis.

Seja  $\alpha$  a taxa de transmissão da doença, que se traduz no encontro da população suscetível e infetada, em que a variação de indivíduos suscetíveis ao longo do tempo é

modelada por  $\alpha SI$ . Por sua vez,  $\beta$  corresponde à taxa de recuperação da doença, ou seja, a variação dos indivíduos infetados ao longo do tempo é proporcional ao número de indivíduos infetados, que voltam à classe de suscetíveis, sendo modelado por  $\beta I$ .

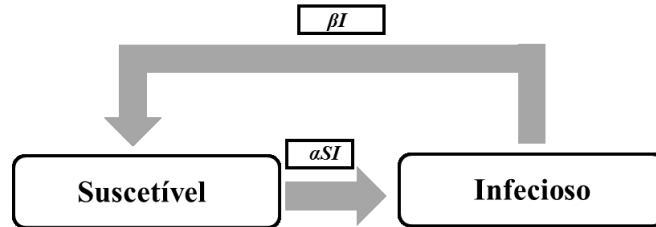


Figura 4 – Diagrama compartimental do modelo SIS com  $N$  constante sem variação demográfica. Adaptado (Luiz, 2012)

### b) Modelo SIS com $N$ constante (com variação demográfica)

Nesta variante é considerada a variação demográfica, considerando nascimentos e mortes, no entanto, a população total  $N$  é constante. Uma vez que são considerados fenômenos demográficos, trata-se de um modelo endêmico (Oliveira, 2008). O número de nascimentos é análogo ao número de mortes. E nos nascimentos são considerados indivíduos suscetíveis de contrair uma doença.

A taxa de natalidade ( $\gamma$ ) é igual à taxa de mortalidade, em que o modelo pode ser apresentando no diagrama seguinte:

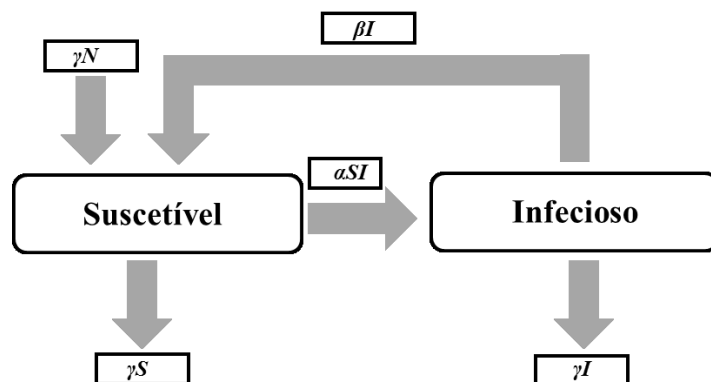


Figura 5 – Diagrama compartimental do modelo SIS com  $N$  constante com variação demográfica. Adaptado (Luiz, 2012)

Na classe de suscetíveis os indivíduos são removidos por morte ou por aquisição de doença, transacionando para a classe de infetados. Já a entrada de indivíduos é

correspondente aos nascimentos. Incluindo as duas variáveis demográficas a mesma terminologia ( $\gamma$ ).

**c) Modelo SIS com  $N$  variável**

São abrangidos fenómenos demográficos - natalidade e mortalidade, isto é, um modelo endémico (Oliveira, 2008). Trata-se de uma abordagem mais realista, no entanto, mais difícil de determinar (Greenhalgh et al., 2016).

A população total  $N$  é variável, em que a taxa de natalidade ( $\gamma$ ) e taxa de mortalidade ( $\mu$ ) assumem-se como independentes, obtendo:  $\gamma \neq \mu$ .

Resultando no seguinte diagrama:

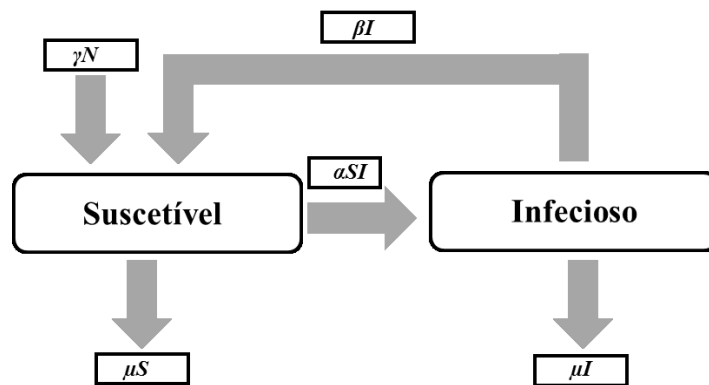


Figura 6 – Diagrama compartimental do modelo SIS com  $N$  variável.

Adaptado (Luiz, 2012)

De uma forma geral, aplicação do modelo SIS apresenta vantagens, entre as quais: considera idade dos indivíduos na infeção, o que é fundamental em determinadas doenças, como a Escarlatina, Poliomielite, em que a transmissão das mesmas está relacionada com a idade (S. Chen, Small, Tao, & Fu, 2016). Pode ser aplicado no estudo de disseminação de doenças em redes heterogêneas, onde é possível projetar a cura para o agente infeccioso, incluindo variabilidade de géneros (masculino e feminino) e diferenças entre faixas etárias (Ottaviano, S., Pellegrini, F., Bonaccorsi, S. & Van Mieghem, 2016).

Por sua vez, também apresenta desvantagens, pois assume que a dimensão da população como constante, onde não são consideradas mortes nem nascimentos, e os indivíduos infectados que morrem são substituídos por indivíduos suscetíveis (Greenhalgh et al., 2016).

### 2.3. Modelo SIR

Neste modelo são descritos três estágios que um indivíduo pode estar sujeito durante o período de contágio: há indivíduos suscetíveis ( $S$ ) que adquirem uma doença, tornando-se infetado ( $I$ ), e que após a infeção pode ter adquirido imunidade ou ter morrido por consequências da doença, enquadrado na classe removido/recuperado ( $R$ ).

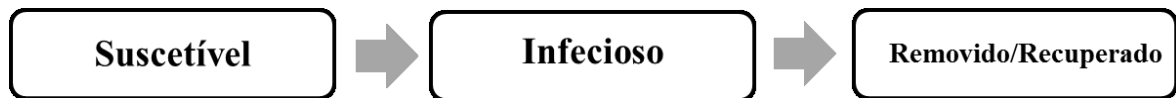


Figura 7 – Diagrama compartimental do modelo SIR.

Adaptado (Luiz, 2012)

Considera-se a população total  $N$  constante, sem variação demográfica, ou seja, um modelo epidémico em que os processos demográficos como nascimento e morte são ignorados. A população removida/recuperada é proporcional à população infetada. Com a condição inicial de:  $N = S + I + R$  (Hernández, 2007; Hethcote, 2000; Luiz, 2012). O diagrama compartimental relativo a este modelo é o seguinte:

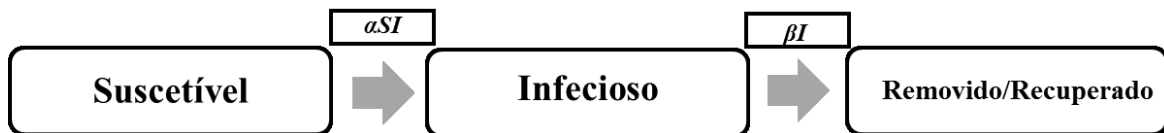


Figura 8 – Diagrama compartimental do modelo SIR com  $N$  constante.

Adaptado (Luiz, 2012)

Onde  $\alpha$  é a transmissão dos indivíduos suscetíveis para infetados, que ao longo do tempo é modelada por  $\alpha SI$ ; e,  $\beta I$  a taxa de remoção/recuperação de indivíduos infetados.

Este modelo é muito utilizado na modelação da transmissão de doenças infecciosas, como exemplo: Rubéola, Sarampo, Varicela, entre outras. Estas doenças são de vacinação obrigatória em determinados países (Hethcote, 2000).

A vacinação é realizada em indivíduos suscetíveis a fim de removê-los, da classe dos suscetíveis (Weiss, 2013). Deste modo, os indivíduos ficam imunes impedindo que dissemine a infeção proveniente da doença infecciosa. Esta medida de controlo tem o auxílio do modelo SIR, uma vez que este é capaz de simular a propagação da infeção e projetar a dimensão da epidemia e determinar os benefícios da vacina em face de outra epidemia semelhante. Constando, que a vacinação após um surto epidémico pode

efetivamente reduzir os detrimientos causados pela epidemia, tornando os indivíduos imunes - imunidade adquirida por vacinação, e evitar assim, futuras epidemias (Hethcote, 2000; Nguyen & Carlson, 2016).

Este modelo apresenta diversas vantagens, tais como: pode abranger populações adicionais de vetores de doenças infecciosas - mosquitos, ratos, *etc.*; os outros modelos SIS e SIRS são utilizados para doenças sexualmente transmissíveis; pode considerar diversos tipos de transmissão, distribuição geográfica, entre outros.

Contudo, também apresenta algumas desvantagens: assume a população total como homogénea e uniforme; as faixas etárias não são distinguidas, as crianças têm geralmente mais contatos que os adultos; diferentes grupos geográficos e socioeconómicos apresentam diferente taxa de contato (Hethcote, 2000; Weiss, 2013).

## 2.4. Modelo SIRS

Este modelo combina características dos modelos descritos anteriormente, SIS e SIR, de modo que após contágio pela doença um indivíduo passa da classe de infetado à classe removida/recuperada e volta novamente à classe suscetível, pois não adquiriu imunidade (SIRS) ao microrganismo patogénico responsável pela doença (Barbarossa, Polner, & Röst, 2016; Luiz, 2012).

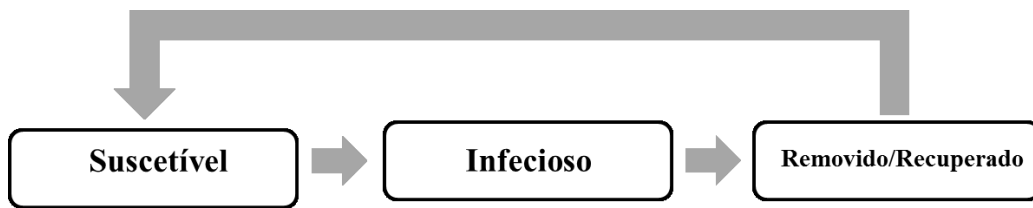


Figura 9 – Diagrama compartimental do modelo SIRS.

Adaptado (Luiz, 2012)

Assume-se a população total  $N$  constante, sem variações demográficas.

A taxa de perda de imunidade ( $\delta$ ) é proporcional ao número de indivíduos removidos/recuperados, em que a modelagem é dada por  $\delta R$ . Portanto, o modelo será apresentado de seguida:

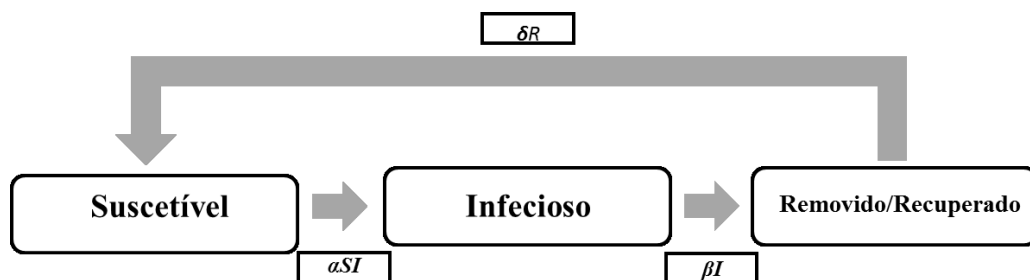


Figura 10 – Diagrama compartimental do modelo SIRS com  $N$  constante.

Adaptado (Luiz, 2012)

Apesar de combinar características dos modelos SIS e SIR, este é usado em alternativa ao modelo SIR, quando os indivíduos da classe recuperados perdem imunidade, após um determinado tempo, e voltam a ser suscetíveis (Rocha, 2012).

## 2.5. Modelo SEIR

Este modelo é comumente aplicado a uma epidemia que decorra num curto período de tempo, onde os fenómenos demográficos - nascimento e morte, e imunidade temporária são desprezados. Consta como uma derivação do modelo tradicional SIR.

A população total, contante, é representada por:  $N = S + E + I + R$ .

Neste, são considerados quatro classes: suscetível ( $S$ ) que são os indivíduos passíveis de contrair uma doença; que transitam para a classe dos expostos ( $E$ ), que estão em período de latência, mas ainda não estão infetados, ao que este finda, e tornam-se infetados ( $I$ ) e propagam a doença, posteriormente capazes de adquirirem imunidade, integrando a classe de recuperados /removidos ( $R$ ).

O modelo é representado seguidamente:

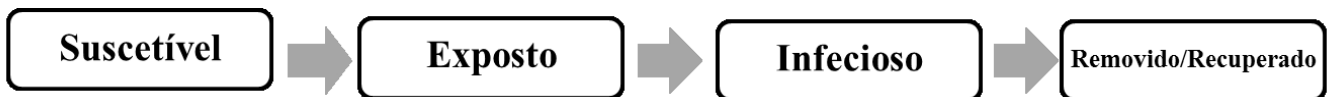


Figura 11 – Diagrama compartimental do modelo SEIR.

Adaptado (Rocha, 2012)

É considerado o período de latência ( $E$ ), uma vez que o organismo responsável pela doença - patogénico, está em quantidade diminuída e não consegue disseminar para outros hospedeiros, tratando-se de indivíduos infetados mas não infecciosos, e que ainda não apresentam sintomatologia.

A transição da classe de suscetíveis para a classe de expostos ( $\alpha$ ) é modelada por  $\alpha SE$ , e o coeficiente de transmissão ( $\epsilon$ ) determina a taxa de novas infeções que surjam cuja modelagem é apresentada por  $\epsilon I$ , resultante do contato entre expostos e infetados. Já  $\beta I$  diz respeito à taxa de remoção/recuperação de indivíduos infetados. Destes, é proveniente o modelo:

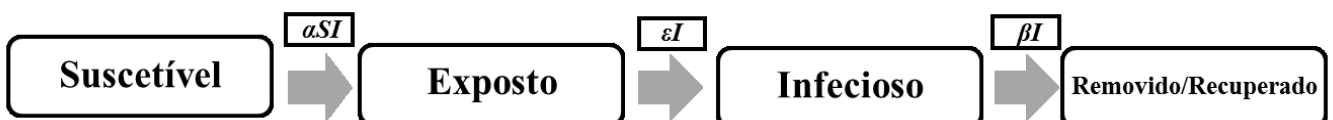


Figura 12 – Diagrama compartimental do modelo SEIR com população  $N$  constante.

Adaptado (Rocha, 2012)

O modelo SEIR é utilizado para descrever doenças que podem apresentar período de latência no hospedeiro como pode ser o caso de algumas doenças infecciosas como a da Dengue, Sarampo, Gripe (Biswas, Paiva, & Pinho, 2014).

Os modelos descritos anteriormente apresentam a seguinte terminologia:

$\alpha$  – Taxa de transmissão da doença;

$\beta$  – Taxa de recuperação da doença;

$\gamma$  – Taxa de natalidade;

$\varepsilon$  – Taxa de novas infecções provenientes do contato entre expostos e infetados;

$\mu$  – Taxa de mortalidade;

$\delta$  – Taxa a que os indivíduos recuperados voltam a tornar-se suscetíveis, ou seja, taxa de perda de imunidade.



### 3. Doenças Infeciosas

---

A infecção é definida como a invasão num organismo por um microrganismo de menores dimensões, em que somente alguns agentes infecciosos ou patogénicos são capazes de interferir com o hospedeiro e causar doença (Vynnycky E. & White, 2010).

Os microrganismos responsáveis pelas doenças infecciosas abrangem diversas áreas, entre as quais: parasitologia, bacteriologia, virologia e micologia. Existe uma grande diversidade de microrganismos - cerca de 1400, que podem estar presentes no organismo e/ou meio ambiente, capazes de causar doença (Murray, P.; Rosenthal, K. & Pfaller, 2014; World Health Organization, 2012a). Pois, podem ser transmitidas de pessoa para pessoa; ou por zoonose, de animais para pessoas (World Health Organization, 2016a). Constata-se que a presença de animais em determinados ambientes - área endémicas, está diretamente relacionado com o aparecimento de determinadas doenças (Ossada, R., 2011). Estima-se que cerca de 60 % dos agentes patogénicos responsáveis por doenças infecciosas no Homem são zoonoses (World Health Organization, 2012). As zoonoses são causadas por todo o tipo de agentes patogénicos - bactérias, fungos, parasitas e vírus (World Health Organization, 2012). A transmissão entre humanos ou zoonoses pode ocorrer de diversas formas, a de maior relevância ocorre por contato direto, por outro lado as vias respiratória, oral-fecal, sexual ou através de vetores, também apresentam um importante contributo para a disseminação de doenças.

A dinâmica de transmissão de doenças infecciosas entende três etapas: o **período pré-infeccioso** – também denominado por período latente, é definido como o tempo compreendido entre a infecção e o tempo em que o hospedeiro apresenta a capacidade de transmitir o agente infeccioso a outro hospedeiro; o **período de incubação**, que se traduz no tempo entre infecção e as manifestações clínicas da doença subjacente; e por fim, o **período infeccioso**, diz respeito ao intervalo em que termina o período pré-infeccioso e o hospedeiro já não é capaz de transmitir a infecção a outros (Vynnycky E. & White, 2010).

### 3.1. Doenças transmitidas por microrganismos

Os **vírus** apresentam mais de 2000 espécies, em que aproximadamente 32,5% destas infetam o Homem e animais. Apresentam um tamanho entre 18 e 600 nanómetros, o material genético é constituído por ácido desoxirribonucleico (DNA) ou ácido ribonucleico (RNA). A replicação dos mesmos é dependente da célula hospedeira, sendo incapazes de se reproduzir num ambiente extracelular. As manifestações clínicas dependem das células que são infetadas e a resposta do hospedeiro à mesma infeção. Pode haver uma rápida replicação viral e destruição da célula ou a uma relação a longo prazo com a incorporação da informação genética viral no genoma do organismo hospedeiro (Murray, P.; Rosenthal, K. & Pfaller, 2014).

A doença é determinada pelo vírus, que são comumente conhecidos: Gripe (*Influenza*), Gastroenterite (família: Rotavírus, Enterovírus, Norovírus, Adenovírus e Astrovírus), Ébola (Família *Filoviridae*), Variola (Família *Poxviridae*), SIDA (Família *Retroviridae*), Zika (Família *Flaviridae*).

As **bactérias** são organismos procaríotas, de estrutura simples, com tamanho compreendido entre 1 e 20 micrómetros.

Algumas destas apresentam uma complexa parede celular constituída por uma camada abundante de peptidoglicano (*Gram* - positivas) ou por uma camada fina de peptidoglicano sobreposto por uma membrana externa (*Gram* - negativas). Porém, há bactérias que não possuem parede células, instalando-se no interior da célula hospedeira ou num ambiente hipertónico, de forma a garantir a sua sobrevivência.

As bactérias subsistem em diversos meios - corpo humano, atmosfera, hidrosfera, entre outros; no entanto, muitas destas não possuem virulência, mas outras podem originar doença. Esta doença pode provir da toxicidade dos produtos bacterianos produzidos por esta, exemplo: toxinas, esporos, etc.

Algumas bactérias que originam doença são: Tétano (*Clostridium tetani*), Botulismo (*Clostridium botulinum*), Febre Tifóide (*Salmonella typhi*), Difteria (*Corynebacterium diphtheriae*), Tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*), Tosso Convulsa (*Bordetella pertussis*).

Os **fungos** são microrganismos eucariotas, com estrutura celular mais complexa face às bactérias. Podem ser formados por uma só célula - unicelular, apresentando-se

como leveduras, ou por mais do que uma célula – pluricelular, constituindo fungos filamentosos.

Estes podem ser responsáveis por: Onicomicose (*Trichophyton rubrum*), Histoplasmose (*Histoplasma capsulatum*), Coccidioidomicose (*Coccidioides immitis*).

Os **parasitas** são seres eucariotas, sendo alguns destes unicelulares e outros pluricelulares, podem apresentar um tamanho variável, desde 1 a 2 micrómetros de diâmetro e pode chegar a medir mais de 10 metros. Os ciclos de vida são complexos, em que alguns parasitas passam várias fases de desenvolvimento no hospedeiro animal, e outros são capazes de estabelecer de forma permanente uma relação com o organismo humano.

São conhecidas: Doenças de Chagas (*Trypanosoma cruzi*), Giardíase (*Giardia lamblia*) (Murray, P.; Rosenthal, K. & Pfaller, 2014; Vynnycky E. & White, 2010).

### 3.2. Doenças transmitidas por vetores

As doenças infecciosas podem também ser transmitidas por vetores - carraças, flebótomos, mosquitos, piolhos e pulgas; que apresentam grande importância clínica, laboratorial e epidemiológica (Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, 2014).

As **carraças** são vetores transmissores de doenças, classificados como ácaros, surgem com maior frequência em animais domésticos, e estes são responsáveis por zoonoses (Sonenshine D.E., Roe, 2014). São conhecidas cerca de 800 espécies das mesmas, com tamanho compreendido entre 2 e 30 milímetros.

São responsáveis pela Borreliose de *Lyme* (bactéria *Borrelia burgdorferi*), Anaplasmose humana (bactéria *Anaplasma phagocytophilum*), Encefalite (Vírus *TBE*) (Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, 2014).

Os **flebótomos** são insetos de pequeno tamanho, 2 a 3 milímetros de comprimento, e existem cerca de 800 espécies descritas.

Podem ser responsáveis pela Leishmaníase (protozoários *Phlebotomus ariasi* e *Phlebotomus perniciosus*) (Maroli M., Feliciangeli M., Bichaud L., 2013).

Os **mosquitos** são insetos, ou culicídeos, de 3-6 milímetros de comprimento, existem 3528 espécies classificadas (Harbach, R. & Howard, 2010).

É o tipo de vetores mais conhecidos pelas doenças que transmitem, como: Dengue (*Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*); Malária (mosquito *Anopheles* que transporta o protozoário do género *Plasmodium*), Zika (*Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*) (Gao et al., 2016; Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, 2014).

Os **piolhos** são parasitas vetores de agentes etiológicos que afetam os humanos, de vasto número - mais de 3000 espécies. Responsável pelo Tifo epidémico (o agente etiológico *Rickettsia prowazekii* é transmitido por *Pediculus humanus*, o piolho do corpo) (Bechah Y., Capo C., 2008).

As **pulgas** são artrópodes, com mais de 2200 espécies descritas, contudo a maior parte destas não apresenta risco para a saúde pública. No entanto, pode estar associado à Peste (bactéria *Yersinia pestis*) (Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, 2014).

Não de menor importância, os **roedores** são mamíferos, podem ser também potenciais transmissores de agentes infecciosos, por serem reservatórios vetores assintomáticos ou podendo ser também hospedeiros vetores (Sinisalo, M., Vapalahti, O., Ekblom-Kullberg, S., Laine, O., Rintala, H. & Vaheri, 2010). Sendo responsáveis pela

Febre Hemorrágica (agente etiológico Hantavírus) (Vaehri, A., Henttonen, H., Voutilainen, L., Mustonen, J., Sironen, T. & Vapalahti, 2013).

### 3.3. Impacto Económico

As doenças infecciosas podem originar epidemias ou pandemias, que muitas vezes se traduz num número elevado de mortes e comorbilidades associadas, e por isso, é necessário estudar-se a doença quanto às suas características e impedir a sua transmissão, implicando um desenvolvimento na área da indústria farmacêutica, que envolve custos bastante elevados. Estima-se que os custos do desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos aumentou cerca de 145%, no período de 2003 a 2014 (TCSDD, 2014).

Assim, os custos associados às pandemias e epidemias podem subdividir-se em duas categorias: **diretos**, que incluem os custos dos cuidados de saúde inerentes ao tratamento e/ ou morte; e **indiretos**, que não estão relacionados com cuidados de saúde, como viagens, comércio, produtividade, entre outros (EcoHealth Alliance, 2004).

Um estudo realizado pela GHE (2013) estimou que no ano de 2015 o número de mortes causadas por doenças infecciosas seria aproximadamente de 6,4 milhões, no mundo. Por sua vez, o estudo foi projetado no período de 2015 a 2030, no ano de 2030 averiguou-se que o número de mortes decresceu para 5,8 milhões (World Health Organization, 2013). Sendo assim, considerada quarta maior causa de mortes em todo o mundo (World Health Organization, 2008).

A empresa *Pfizer* publicou em 2013 um documento onde refere que custo das doenças infecciosas é substancialmente crescente, em que as despesas médicas diretas e indiretas são de US \$120 biliões a cada ano, correspondente a 15% de despesas de saúde combinadas (Bloom, D., Jackson, L. & Schmader, 2013).

Em Portugal, o relatório publicado pelo Infarmed em 2014 menciona os custos que as doenças infecciosas podem implicar. Deste modo, refere o consumo por sub-grupos farmacoterapêuticos- antibacterianos, antifúngicos, antivíricos e antiparasitários; no qual o consumo de antibacterianos predomina com um custo de aproximadamente 59 milhões de euros, já os antifúngicos um custo de 8,7 milhões de euros; por sua vez, os antivíricos tiveram um gasto de cerca de 4,4 milhões de euros, e por fim, os antiparasitários com um encargo de 3,7 milhões de euros (Infarmed, 2014). Face ao ano anterior, em 2013, o mesmo estudo demonstrou que houve um ligeiro decréscimo relativamente ao custo médio: antibacterianos (74 milhões de euros), antifúngicos (8,6 milhões de euros), antivíricos (4 milhões de euros) e antiparasitários (3,3 milhões de euros).

Contudo, constata-se que no período de um ano houve um aumento de gastos relativos a medicação anti-infecciosa na ordem dos 2,2 milhões de euros (Infarmed, 2013).



## 4. Vírus Zika

---

### 4.1. Características e Epidemiologia

O Zika (ZIKV) é uma doença provocada por um vírus que é transmitido aos humanos pela picada do mosquito infetado da espécie *Aedes* (preferencialmente *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*) (Gyawali, Bradbury, & Taylor-Robinson, 2016). O mosquito subsiste em regiões tropicais e sub-tropicais, e também é vetor transmissor de doenças como *Chikungunya*, Dengue, Encefalite Japonesa e Febre-amarela (Ebi & Nealon, 2016; Gao et al., 2016). O vírus Zika é um arbovírus que pertence ao género Flavivírus da família *Flaviviridae*. O primeiro isolamento de ZIKV foi realizado no Uganda, a partir de soro de macacos *rhesus* que se encontrava em estado febril, em 1947 (Mumtaz, van Kampen, Reusken, Boucher, & Koopmans, 2016).

Anos mais tarde, em 1952, foi identificado em humanos, no Uganda e na República Unida da Tanzânia. Foram descritos surtos da doença do vírus Zika na África e Ásia, com sintomatologia atenuada. Porém, um dos maiores surtos provocados pelo ZIKV foi notificado na ilha *Yap* (pertencente ao Estados Federados da Micronésia), no ano de 2007; e em 2013 na Polinésia Francesa. Estes dois acontecimentos demonstraram que foi a primeira vez que o vírus Zika fora detetado fora do continente africano e asiático. Factos que criaram certa perplexidade, uma vez que o ZIKV de acordo com a sequência nucleotídica era distinguido em estirpe africana e estirpe asiática, pois os surtos de outrora eram somente descritos nesses dois continentes - Ásia e África (Mumtaz et al., 2016; Organização Mundial de Saúde, 2016).

Em 2015, a estirpe asiática do ZIKV disseminou para a América e originou grandes epidemias (Mumtaz et al., 2016). Do período decorrente entre 2015 e 2016, foram descritos 147.065 casos de ZIKV em 47 países da América Central e do Sul (Instituto de Higiene e Medicina Tropical, 2016; Pan American Health Organization, 2016).

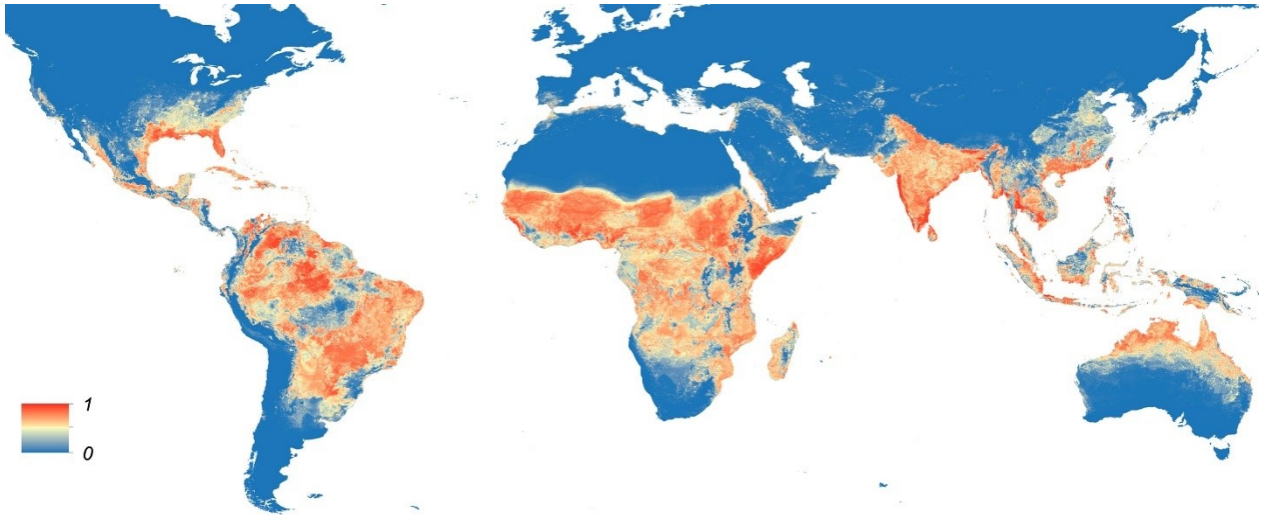


Figura 13 – Mapa global da distribuição prevista do mosquito *Aedes aegypti*.  
Adaptado (Ebi & Nealon, 2016)

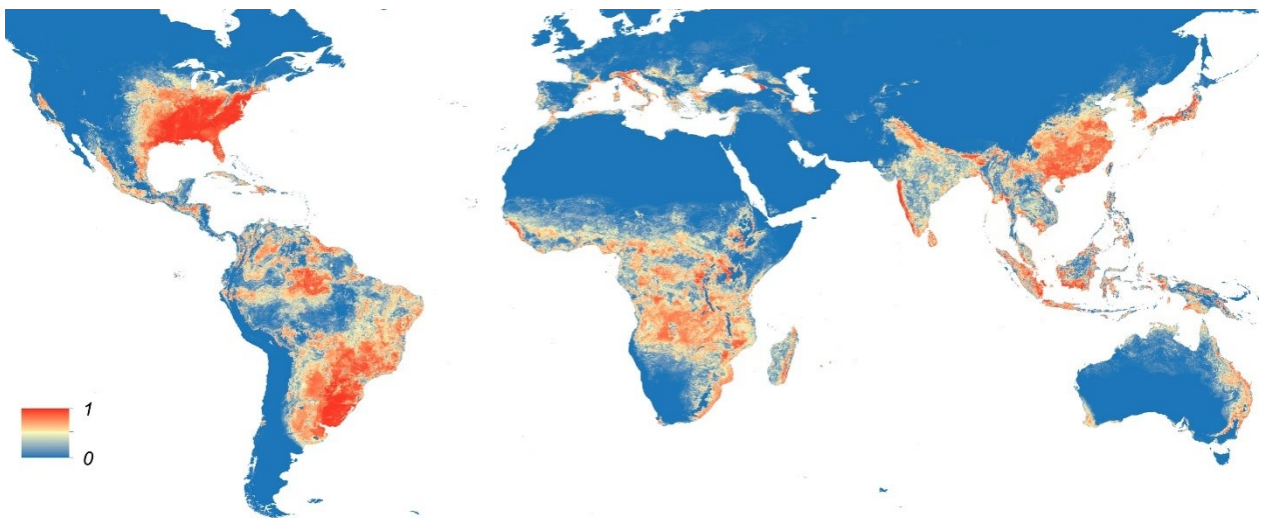


Figura 14 – Mapa global da distribuição prevista do mosquito *Aedes albopictus*.  
Adaptado (Ebi & Nealon, 2016)

Pelas figuras representadas anteriormente, foi possível determinar que as áreas vermelhas (1) tinham maior probabilidade de distribuição dos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, que são vetores transmissores do vírus *Zika*; enquanto as áreas azuis (0) apresentam menos propensão para a presença dos mesmos. No entanto, os mapas não

se restringem a representar o risco de propagação do vírus *Zika*, uma vez que os mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* são vetores de outras doenças (Centers for Disease Control and Prevention, 2016a).

A justificativa plausível para que o vírus tenha disseminado para regiões não endêmicas é possivelmente pelo aumento de globalização e o vírus apresentar outras vias de transmissão além da picada do mosquito (Gyawali et al., 2016).

#### 4.2. Manifestações Clínicas e Patogênese

A sintomatologia do ZIKV ocorre entre cerca de três a doze dias após a picada do mosquito, sendo descritos: febre baixa (37,8°C - 38,5 °C), erupções cutâneas, mialgia, artralgia, astenia e conjuntivite não purulenta. Os sintomas podem persistir entre dois e sete dias, mas cerca de 80% das infecções apresentam-se assintomáticas ou na maioria das vezes ligeiramente sintomáticas (Duffy et al., 2009; Gourinat, O'Connor, Calvez, Goarant, & Dupont-Rouzeyrol, 2015; Instituto de Higiene e Medicina Tropical, 2016).

O ZIKV é transmitido predominantemente por vetores - via antroponótica, todavia pode ocorrer por transmissão sexual, transmissão vertical e por transfusão sanguínea (Chen & Tang, 2016; Musso, Roche, Robin, et al., 2015). O vírus pode ser doseado na saliva, soro, sêmen e urina. Também tem sido detetado no sêmen e na urina mesmo quando já não está presente a nível sérico, ou noutros fluídos corporais, sustentando o argumento de que o ZIKV pode ser transmitido por via sexual (Atkinson et al., 2016; Gourinat et al., 2015; Musso, Roche, Nhan, et al., 2015; Musso, Roche, Robin, et al., 2015).

A manifestação de microcefalia e Síndrome de *Guillain-Barré* em recém-nascidos cujas mães estariam infetadas com ZIKV durante a gravidez aumenta a possibilidade de o ZIKV estar relacionado com as malformações congénitas. Os sintomas apresentam maior gravidade do que a maioria dos casos sintomáticos descritos anteriormente. Colocando em risco, cerca de 15 milhões de crianças que nascem por ano, na América. Recentemente, estimou-se que na América existem cerca de 5,42 milhões de mulheres grávidas passíveis de serem afetadas pelo ZIKV (Messina et al., 2016; Mumtaz et al., 2016; Perkins, Siraj, Ruktanonchai, Kraemer, & Tatem, 2016). Está a ser investigada a eventual correlação do ZIKV com outras patologias neurológicas (World Health Organization, 2016b).

Todavia, o vírus abrange todas as faixas etárias, com maior incidência nos adultos dos 55 aos 59 anos, com uma média de idades de 36 anos com predominância do género feminino (61%) (Duffy et al., 2009).

### 4.3. Modelos Matemáticos

Dada a capacidade do ZIKV para disseminar globalmente, é determinante caracterizar a dinâmica de transmissão da infecção. A modelagem matemática é utilizada para determinar parâmetros epidemiológicos importantes para a prevenção e as adequadas medidas de controlo de doenças infecciosas. É determinado o número básico de reprodução ( $R_0$ ), definido o número médio de novas infecções secundárias, por um indivíduo infeccioso introduzido numa população suscetível à doença. Pode apresentar-se:

$R_0 < 1$  – Diminui contágio

$R_0 > 1$  – Epidemia continua a disseminar (Kucharski et al., 2016).

#### 4.3.1. Modelo SIR

O modelo SIR é aplicado à população total por  $N_H$ . O modelo divide a população em três classes de indivíduos: suscetíveis,  $S_H$ , em indivíduos que podem contrair a doença; infetados,  $I_H$ , indivíduos que apresentam sintomas e propagar o ZIKV aos humanos e mosquitos; e, os recuperados,  $R_H$ , que contraíram a doença e adquiriram imunidade. O fluxo é da classe  $S_H$  para a classe  $I_H$ , seguidamente para a classe  $R_H$ . Assim a população total ao tempo  $t$  é descrita:

$$N_H(t) = S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)$$

O vetor transmissor (mosquito) na população total é dado por  $N_V$ , e é dividido nas classes de mosquitos suscetíveis,  $S_V$ , passíveis de serem vetores do ZIKV; e mosquitos infetados,  $I_V$ , capazes de disseminar o ZIKV. Portanto, a população total é representada por:

$$N_V(t) = S_V(t) + I_V(t)$$

A taxa de transmissão da doença dos seres humanos para os mosquitos é dada por  $\beta_H$ ; já a taxa de transmissão de ZIKV a partir dos mosquitos para os humanos é determinada por  $\beta_V$ . A taxa de mortalidade natural nos humanos é denotada por  $\mu_H$ , por sua vez, a taxa de mortalidade do vetor é  $\mu_V$ . A taxa de mortalidade do vetor,  $\eta_H$ , é traduzida após tratamento com inseticida.

O período médio infeccioso para os seres humanos é dado por  $\frac{1}{\gamma}$  (Bonyah & Okosun, 2016).

O diagrama seguinte representa a dinâmica de transmissão do ZIKV entre o hospedeiro e o vetor:

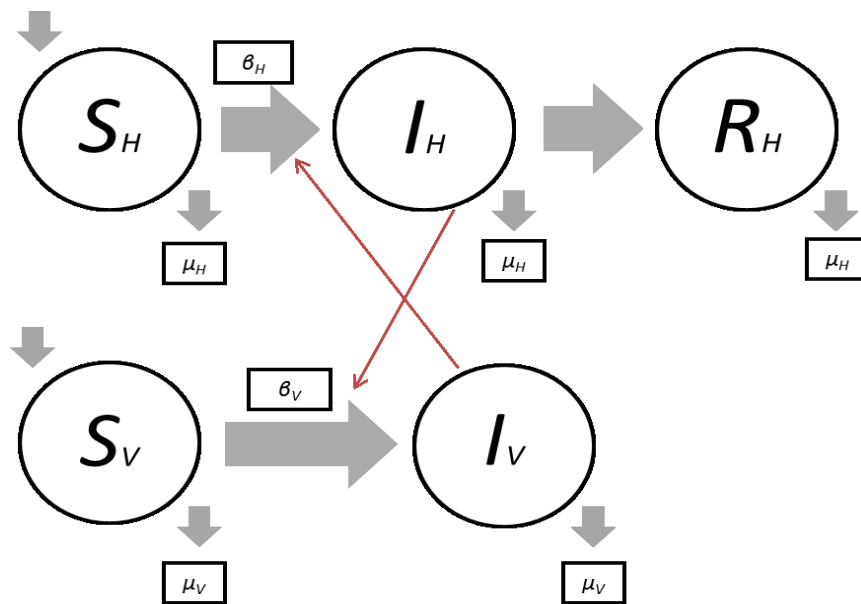


Figura 15 – Diagrama da dinâmica de transmissão do ZIKV entre hospedeiro e vetor transmissor, mediante o modelo SIR. Adaptado (Bonyah & Okosun, 2016)

Com o auxílio do diagrama representado acima são formadas equações diferenciais relacionadas com a dinâmica de transmissão (humano-vetor e vetor-humano), e determinado o número básico de reprodução ( $R_0$ ) (Bonyah & Okosun, 2016).

#### 4.3.2. Modelo SEIR

O modelo SEIR divide a população total  $N_H$  em quatro classes referentes aos diversos estágios de uma doença tanto para a população humana quanto para o vetor responsável pela transmissão da doença. Um indivíduo suscetível ( $S_H$ ) pode contrair ZIKV e apresentar-se assintomático ( $E_H$ ), com a capacidade de se tornar infeccioso ( $I_H$ ); e recuperar da doença, por imunidade adquirida ou por morte ( $R_H$ ). A transição ocorre da

classe  $S_H$  para a classe  $E_H$ , seguidamente para a classe  $I_H$ , com a possibilidade de alocar-se na classe  $R_H$ . Ao que a população total ao tempo  $t$  é descrita:

$$N_H(t) = S_H(t) + E_H + I_H(t) + R_H(t)$$

Do mesmo modo, que  $S_V$  representa a proporção de mosquitos suscetíveis, com a possibilidade de serem vetores transmissores de ZIKV;  $E_V$ , a proporção de mosquitos em período latente; e  $I_V$ , representa a dimensão de mosquitos infetados. Ao que a população total é demonstrada por:

$$N_V(t) = S_V(t) + E_V(t) + I_V(t)$$

A taxa de transmissão do ZIKV dos seres humanos para os mosquitos é representada por  $\beta_V$ , ao que a taxa de transmissão dos mosquitos para os seres humanos é determinada por  $\beta_H$ . Os períodos médios de latência para os seres humanos e mosquitos são respetivamente  $\frac{1}{\alpha_H}$  e  $\frac{1}{\alpha_V}$ . O período médio infecioso para os seres humanos é  $\frac{1}{\gamma}$ .

Já o período médio de vida dos mosquitos é de  $\frac{1}{\delta}$  (Kucharski et al., 2016).

O seguinte esquema representa o modelo de transmissão humano vetor:

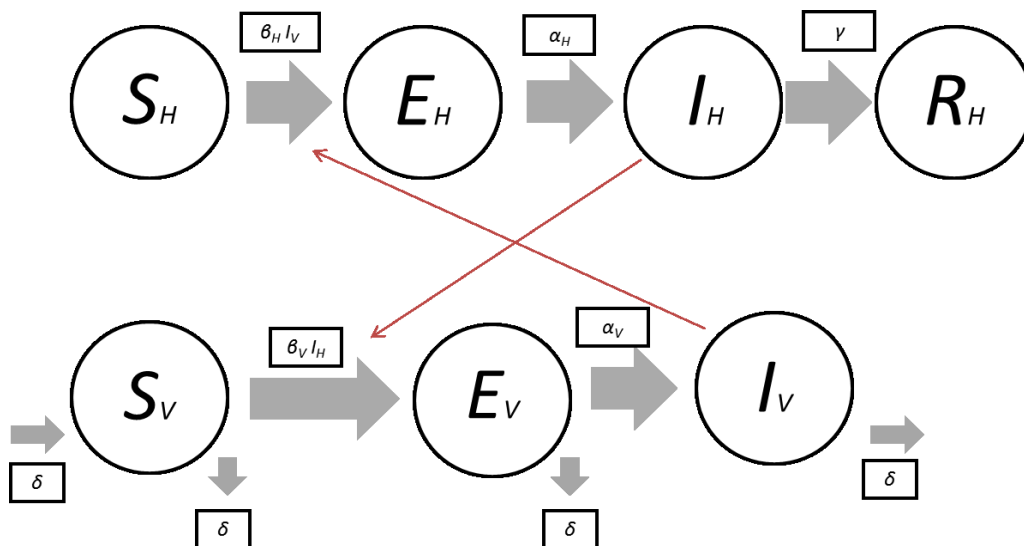


Figura 16 – Diagrama da dinâmica de transmissão do ZIKV entre hospedeiro e vetor transmissor, mediante o modelo SEIR. Adaptado (Kucharski et al., 2016)

Foi determinado o número básico de reprodução que correspondia o produto do número médio de mosquitos infetados pelo Homem, e vice-versa:

$$R_0 = \frac{Bv}{\gamma} \times \frac{(\alpha v \beta H)}{(\delta + \alpha v \delta)}$$

Foram determinadas equações diferenciais de acordo com o diagrama representativo da dinâmica de transmissão do ZIKV entre o hospedeiro e o vetor (Kucharski et al., 2016).

Em suma, como forma de compreensão da evolução quantitativa da infecção das epidemias causadas por ZIKV podem ser usados dois tipos de modelos – SIR e SEIR, dependentes da classe em que a população integra, como descritos anteriormente. A escolha do modelo é dependente da dinâmica populacional e dos vetores, as populações totais na maioria das vezes são consideradas constantes, isto é, não se consideram variações demográficas no período de estudo decorrente - nascimentos e mortes. Relativamente aos vetores, sabe-se que quanto maior o número de vetores - mosquitos, maior o número de picadas, mais acentuadas a elevadas temperaturas (Barbosa, Soares, Coelho, & Santos, 2016).

#### 4.4. Propostas Terapêuticas

Não existe nenhum tratamento direcionado para a sintomatologia da infecção causada por ZIKV, nem vacinas que possam prever futuras epidemias, ou testes de diagnóstico rápido disponíveis para diagnosticar, prevenir ou tratar a infecção por ZIKV (Gao et al., 2016).

Os indivíduos que apresentem sintomas é recomendada terapêutica, dependente da gravidade dos sintomas (Dasti, 2016).

É recomendada a frequente ingestão de líquidos para evitar a desidratação e repouso.

Para as mialgias e febre costuma ser aconselhado o paracetamol, sendo um medicamento com ação analgésica e antipirética, com a posologia para adultos, idosos e jovens com idade superior a 12 anos de 1 - 2 comprimidos de 500mg, até 4 comprimidos por dia, com intervalos de toma de 4 - 6 horas (Organização Mundial de Saúde, 2016; Resumo das Características do Medicamento, 2015b). Em alternativa também pode ser utilizado o metamizol magnésico, que apresenta ação analgésica, antipirética e espasmolítica, com a posologia de 1 cápsula com a frequência de 3-4 vezes por dia, com intervalos de toma de 4 - 6 horas, para adultos e jovens com idade superior a 15 anos (Resumo das Características do Medicamento, 2015a; World Health Organization, 2016b).

Porém, para os mesmos sintomas não se recomenda a administração de anti-inflamatórios não esteroides (AINE), até ao diagnóstico concreto de que se trata do ZIKV, pois há risco de complicações hemorrágicas descritas nas infeções causadas por outros Flavivírus, nomeadamente a Dengue (Centers for Disease Control and Prevention, 2016b).

Para as erupções cutâneas, que acompanhadas de prurido, pode ser aconselhado o uso de anti-histamínicos (Shuaib, Stanazai, Abazid, A., & Mattar, 2016).

## 4.5. Prevenção

### 4.5.1. Prevenção de picadas de mosquitos

O controlo e prevenção do contato entre os mosquitos infetados e os humanos cinge-se à redução do mosquito vetor. O controlo de vetores é a principal estratégia utilizada para a redução da transmissão de vírus por vetores (World Health Organization, 2009).

A proteção contra as picadas também é uma medida fundamental para prevenir a infeção por ZIKV. Pode ser efetuada através do uso de roupas claras e largas que cubram a maior superfície corporal possível, dormir sob mosquiteiros impregnados com inseticida e em quartos com ar condicionado e usar repelentes. Os repelentes mais eficazes contêm dietiltoluamida (DEET), picaridina, IR3535, sendo vastamente utilizados por serem seguros para mulheres grávidas, crianças e lactentes com mais de 2 meses. Também é utilizado óleo de eucalipto citriodora que quando refinado é extraído para mentano-diol (PMD), no entanto só pode ser aplicado em crianças com idade superior a 3 anos. Redobrar cuidados para os grupos etários que não se conseguem proteger devidamente, como crianças, idosos ou doentes (Bonyah & Okosun, 2016; Centers for Disease Control and Prevention, 2016b; World Health Organization, 2016b).

Em recipientes que possam acumular água dentro e fora da habitação, deitar a água fora com a frequência de pelo menos uma vez por semana, visto que os mosquitos põe os ovos pertos da água (Centers for Disease Control and Prevention, 2016b; Magar, Karna, & Jain, 2016).

O indivíduo que previamente tenha contraído a infeção ZIKV deve evitar sair de casa na primeira semana, para impedir uma nova picada de um mosquito vetor da doença, pois este pode disseminar o vírus a outra pessoa (Chen & Tang, 2016).

#### **4.5.2. Mulheres grávidas**

Mulheres grávidas ou que planeiam engravidar a curto prazo, devem considerar adiar viagens para países com ZIKV ativo, devido aos riscos que o vírus acarreta para o feto.

As mulheres grávidas que habitem nas áreas com o vírus devem tomar medidas para prevenir a infecção, pela prevenção das picadas de mosquitos, com o uso de repelentes de insetos.

Para mulheres gestantes que recentemente estiveram em áreas ativas do vírus, mesmo que assintomáticas, devem consultar o seu médico (Centers for Disease Control and Prevention, 2016b; Chen & Tang, 2016).

#### **4.5.3. Transmissão sexual**

A proteção sexual é muito importante, visto que uma pessoa infetada com ZIKV pode transmitir o vírus ao parceiro.

Os preservativos podem diminuir a possibilidade de adquirir o ZIKV por via sexual (Centers for Disease Control and Prevention, 2016b).

#### **4.5.4. Viajantes**

Para pessoas que pretendam viajar para países em que o ZIKV está ativo devem adotar medidas de proteção individual, como referido anteriormente, calças e camisas de mangas compridas, utilizar mosquiteiros enquanto se dorme, durante o dia e noite.

Abster a atividade sexual ou tomar devidas precauções na realização da mesma, no período de pelo menos duas semanas. Evitar a doação de sangue num período de 28 dias para evitar o contágio pelo vírus (Centers for Disease Control and Prevention, 2016b; Oster et al., 2016).



## 5. Prevenção de transmissão de doenças infecciosas

---

Como forma de controlar a disseminação de doenças infecciosas podem ser adotadas medidas de prevenção a fim de evitar surto das mesmas.

Neste contexto, recomenda-se uma melhor prestação de cuidados de saúde primários, onde ocorre uma interação inicial entre o indivíduo e os serviços de saúde. A prestação de cuidados de saúde básicos inclui igualmente: uma nutrição apropriada, abastecimento de água de boa qualidade, saneamento básico, imunização contra as principais doenças infecciosas, prevenção e controlo de doenças endémicas, tratamento adequado das doenças, entre outros (Kouadio et al., 2014; Organização Mundial de Saúde, 1978).

Uma nutrição adequada é importante para toda a população, uma vez que a sub-nutrição pode levar à imunodepressão de um indivíduo, que se torna mais suscetível de contrair uma doença e apresentar menor capacidade de sobrevivência devido ao desgaste físico provocado por uma doença infecciosa. Recomenda-se que o indivíduo não compre alimentos e água para consumo em vendedores de rua, sob maior risco de predisposição de contrair uma doença; os alimentos não devem ser ingeridos crus – não cozinhados. Deve evitar-se o consumo de marisco, colocar gelo nas bebidas e beber água não engarrafada (Centers for Disease Control and Prevention, 2015).

Neste âmbito, é fundamental ingerir água de boa qualidade e cozinhar bem os alimentos, assim como adotar uma alimentação equilibrada (2100 kcal e 46 g de proteína) (Ameli, 2015; Kouadio et al., 2014).

A água própria para consumo deve estar disponível numa quantidade diária de sete litros por pessoa, podendo acrescer à quantidade diária de vinte litros por pessoa se for considerada a ingestão, higiene pessoal, cozinhar, entre outros. É importante para a prevenção de surtos de doenças diarreicas e de outras doenças transmitidas por vetores.

As redes de saneamento não devem estar na proximidade de fontes de água de modo a impedir a sua contaminação, devem de distar de pelo menos 100 metros, de forma a evitar doenças transmitidas por água (Ameli, 2015; Kouadio et al., 2014).

A vacinação é uma forma de imunização imperativa para a prevenção de doenças infecciosas. São realizadas campanhas de vacinação para doenças como a Tuberculose, Sarampo, Hepatite B, Tétano, Difteria, entre outras, que constam no Plano Nacional de Vacinação (Ameli, 2015; Direção Geral de Saúde, 2016).

O controlo de vetores como mosquitos é importante na medida que há redução transmissão da doença. O uso de mosquiteiros impregnados com inseticida e repelentes constam como uma medida preventiva na transmissão da doença vetorizada por esse mosquito.

A higiene pessoal, como a lavagem das mãos deve ser realizada antes de comer, após ir à casa de banho, limpar o nariz, tossir, espirrar, tocar em animais domésticos, etc., apresenta uma grande importância individual na educação sobre medidas preventivas a adotar (Ameli, 2015). O uso de desinfetante de mãos à base de álcool (superior a 60 %) consta como alternativa à lavagem das mãos, de uma forma mais prática (Centers for Disease Control and Prevention, 2015).

### 5.1. Consulta do Viajante

Atendendo ao aumento do número de indivíduos que se desloca a outros países fora da União Europeia, seja em viagens de lazer, seja em trabalho, tem havido a necessidade de desenvolvimento da medicina direcionada para o viajante. À medida que o número de viagens aumenta, os problemas de saúde relatados pelos viajantes são cada vez mais frequentes, uma vez que em viagem, está em contato com novos ambientes e climas distintos, expondo-se a novos agentes transmissores de doenças, que podem colocar em risco a sua saúde (Hill et al., 2006).

A consulta do viajante é destinada à saúde dos viajantes e é prestada através do aconselhamento sobre medidas a adotar antes, durante e após a viagem (Instituto de Higiene e Medicina Tropical, 2015).

Numa primeira consulta do viajante pretende-se obter dados do viajante, desde idade, condição de saúde, vacinação, medicação que toma e ainda dados acerca da duração, estação do ano e local em que a viagem vai ocorrer. Pretende-se que a viagem seja planeada cuidadosamente, devendo o aconselhamento médico ser realizado 4 - 8 semanas antes da data de partida. O aconselhamento durante a consulta foca-se na educação do doente, incidindo nas abordagens de prevenção e tratamento disponíveis, nos vários períodos: antes, durante e após a sua estadia (Hill et al., 2006; Instituto de Higiene e Medicina Tropical, 2015).

Assim, a consulta do viajante vai ajudar a evitar comportamentos de risco que auxiliem no desenvolvimento da doença. As medidas higiênicas descritas anteriormente são muito importantes serem consideradas e inculcidas ao viajante.

A ADMT e IHMT relataram no período decorrente entre 2012 e 2015 que foram realizadas 42.505 consultas de pré-viagem, em que sugeriam aconselhamento ao viajante; e 1.632 consultas de pós-viagem, em que os viajantes apresentavam sintomatologia (Instituto de Higiene e Medicina Tropical, 2015).

## 5.2. Papel do Farmacêutico

O farmacêutico apresenta um papel importante no planeamento da viagem, podendo prestar um aconselhamento individualizado. Os farmacêuticos comunitários são muitas vezes o primeiro contato dos pacientes que irão realizar uma viagem, devendo em primeiro lugar alertar para a necessidade de presenciar uma consulta do viajante antes da realização da mesma (Hill et al., 2006).

Independentemente do destino, o viajante deve fazer-se acompanhar de alguns fármacos: medicação habitual, analgésicos/antipiréticos, soluções de reidratação oral, anti-diarreicos, repelentes inseticidas, proteção solar, entre outros (Durham, Goad, Neinstein, & Lou, 2011; Kodkani, Jenkins, & Hatz, 1999; Teodósio, Gonçalves, Imperatori, & Atouguia, 2006). Também compressas esterilizadas, antisséptico e pensos rápidos, podem ser úteis no tratamento de feridas superficiais (Santos, 2014).

Cabe ao farmacêutico um papel ativo no aconselhamento da medicação necessária quando prescrita, como por exemplo a profilaxia anti-malárica, com a administração de vacinas necessárias (Durham et al., 2011).



## 6. Conclusão

---

As doenças infecciosas constam como um dos maiores problemas de saúde pública a nível mundial. De diferentes etiologias, apresentam também uma diversidade de fatores de risco para a saúde.

Deste modo, como forma de avaliar a dinâmica de transmissão das doenças infecciosas e os fatores determinantes das mesmas, é aplicada a modelagem matemática.

Os modelos representados não pretendem de forma alguma ser exaustivos ao abrangerem de todos os tipos de doenças infecciosas. Também não pretendem retratar com objetividade todos os fatores intrínsecos na dinâmica de qualquer doença particular, apenas os com maior relevância. Estes abordam apenas uma forma possível de enquadramento dos vários tipos de doenças infecciosas, a partir dos quais se poderão efetuar elaborações adicionais, conducentes a tornar os modelos mais próximos da realidade.

Os modelos SIR e SEIR utilizados para estudar o vírus *Zika* permitiram dividir a população de seres humanos em classes, respetivamente, de suscetível-infetado-removido e suscetível-exposto-infetado-removido. Já a população de mosquitos é dividida, respetivamente, em suscetível-infetado e suscetível-exposto-infetado. O número básico de reprodução ( $R_0$ ) foi determinado e permitiu entender a dinâmica de transmissão do vírus.

São estudadas as possíveis variáveis significativas no processo da transmissão, bem como alternativas centradas nessas variáveis, que mais possam influenciar na diminuição do número de infetados, pela utilização de medidas de prevenção, como o controlo dos vetores ou por educação ambiental, consciencializando as populações para que não propiciem ambientes que contribuam para a reprodução do vetor transmissor da doença, entre outros.



## 7. Bibliografia

---

- Ameli, J. (2015). Communicable diseases and outbreak control. *Turkiye Acil Tıp Dergisi*, 15(Suppl 1), 20–26. <http://doi.org/10.5505/1304.7361.2015.19970>
- Atkinson, B., Hearn, P., Afrough, B., Lumley, S., Carter, D., Aarons, E., ... Hewson, R. (2016). Detection of zika virus in semen. *Emerging Infectious Diseases*, 22(5), 940. <http://doi.org/10.3201/eid2205.160107>
- Banerjee, S. (2016). Analysis of fractional order sis epidemic model with constant recruitment rate and variable population size. *ASIO Journal of Chemistry, Physics, Mathematics & Applied Sciences (ASIO-JCPMAS)*, 1(2), 1–4.
- Barbarossa, M., Polner, M. & Röst, G. (2016). Stability switches induced by immune system boosting in an SIRS model with discrete and distributed delays. Disponível a 3 de Agosto de 2016, em <http://arxiv.org/abs/1606.03962>
- Barbosa, R., Soares, A., Coelho, D. & Santos, D. (2016). Software de simulações dos modelos Sir e Seir como ferramenta de gerenciamento ambiental de doenças epidemiológicas Software for simulation of the SIR and SEIR models as an environmental management tool disease epidemic, 2–6.
- Bechah Y., Capo C., M. J. & R. D. (2008). Epidemic typhus. *Lancet Infect Dis*, 8(7), 417–26. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70150-6](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70150-6)
- Bernoulli, D. (1760). Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole et des avantages de l'inoculation pour la prévenir. In *Mémoires de Mathématiques et de Physique* (pp. 1–45). Paris: Académie Royale des Sciences. ISBN 978-1-4613-0179-0.
- Biswas, M., Paiva, L. & Pinho, M. (2014). A SEIR model for control of infectious diseases with constraints. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 11(4), 761–784. <http://doi.org/10.3934/mbe.2014.11.761>

- Bloom, D., Jackson, L. & Schmader, K. (2013). Cost of Infectious Diseases. *Infectious Diseases and Prevention through Vaccination*, 4–9.
- Bonyah, E. & Okosun, K. (2016). Mathematical modeling of Zika virus. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 6(9), 673–679. [http://doi.org/10.1016/S2222-1808\(16\)61108-8](http://doi.org/10.1016/S2222-1808(16)61108-8)
- Braunstein, A. & Ingrosso, A. (2016). Inference of causality in epidemics on temporal contact networks. *Scientific Reports*, 6(June). <http://doi.org/10.1038/srep27538>
- Britton, N. (2003). *Essential Mathematical Biology*. Springer. ISBN: 978-1-4471-0049-2.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2015). Travelers' Diarrhea. Disponível a 30 de Julho de 2016, em <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/the-pre-travel-consultation/travelers-diarrhea>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2016a). Potential Range in US. Disponível a 4 de Agosto de 2016, em <http://www.cdc.gov/zika/vector/range.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2016b). Zika Virus. Disponível a 30 de Agosto de 2016, em <http://www.cdc.gov/zika/about/index.html>
- Chen, H. & Tang, R. (2016). Why Zika virus infection has become a public health concern? *Journal of the Chinese Medical Association*, 79(4), 174–178. <http://doi.org/10.1016/j.jcma.2016.03.001>
- Chen, S., Small, M., Tao, Y. & Fu, X. (2016). Transmission dynamics of an SIS model with age structure on heterogeneous networks. Disponível a 15 de Setembro de 2016, em <http://arxiv.org/abs/1603.00122>
- Dasti, J. (2016). Zika virus infections: An overview of current scenario. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 9(7), 621–625.

<http://doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.05.010>

Direção Geral de Saúde. (2016). Programa nacional de vacinação - 2017. Disponível a 12 de Agosto de 2016, em <https://www.dgs.pt/em-destaque/novo-programa-nacional-de-vacinacao2.aspx>

Duffy, M., Chen, T., Hancock, W., Powers, A. ., Kool, J., Lanciotti, R., ... Hayes, E. (2009). Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *The New England Journal of Medicine*.

Durham, M., Goad, J., Neinstein, L. & Lou, M. (2011). A comparison of pharmacist travel-health specialists versus primary care providers recommendations for travel-related medications, vaccinations, and patient compliance in a college health setting. *Journal of Travel Medicine*, 18(1), 20–25. <http://doi.org/10.1111/j.1708-8305.2010.00470.x>

Ebi, K. & Nealon, J. (2016). Dengue in a changing climate. *Environmental Research*, 151, 115–123. <http://doi.org/10.1016/j.envres.2016.07.026>

EcoHealth Alliance. (2004). Economics of Emerging Infectious Diseases. Disponível a 21 de Setembro de 2016, em <http://www.ecohealthalliance.org/program/economics-of-disease>

Fagundes, S. (2016). *Uma alternativa para o ensino de matemática utilizando modelos epidemicos*. Universidade Federal de Viçosa, Brasil.

Gao, D., Lou, Y., He, D., Porco, T., Kuang, Y., Chowell, G. & Ruan, S. (2016). Prevention and control of Zika fever as a mosquito-borne and sexually transmitted disease. *Nature Publishing Group*, (April), 1–31. <http://doi.org/10.1038/srep28070>

Gourinat, A. C., O'Connor, O., Calvez, E., Goarant, C. & Dupont-Rouzeyrol, M. (2015). Detection of zika virus in urine. *Emerging Infectious Diseases*, 21(1), 84–86. <http://doi.org/10.3201/eid2101.140894>

- Greenhalgh, D., Liang, Y. & Mao, X. (2016). SDE SIS epidemic model with demographic stochasticity and varying population size. *Applied Mathematics and Computation*, 276, 218–238. <http://doi.org/10.1016/j.amc.2015.11.094>
- Gyawali, N., Bradbury, R. & Taylor-Robinson, A. (2016). The global spread of Zika virus: is public and media concern justified in regions currently unaffected? *Infectious Diseases of Poverty*, 5(1), 37. <http://doi.org/10.1186/s40249-016-0132-y>
- Hamer, W. H. (1906). Epidemic disease in England: The Evidence of Variability and of Persistency of Type. In *Lancet* (pp. 773–739). Bedford Press.
- Harbach, R. & Howard, T. (2010). Mosquito Classification. Disponível a 13 de Agosto de 2016, em <http://wrbu.si.edu/index.html>
- Hernández, J. (2007). Modelos matemáticos en epidemiología : enfoques y alcances. *Smm*, 44, 11–27.
- Hethcote, H. W. (2000). The Mathematics of Infectious Diseases, 42(4), 599–653. <http://doi.org/10.1137/S0036144500371907>
- Hill, D., Ericsson, C., Pearson, R., Keystone, J., Freedman, D., Kozarsky, P., ... Ryan, E. (2006). The practice of travel medicine: Guidelines by the infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 43(12), 1499–1539. <http://doi.org/10.1086/508782>
- Infarmed. (2013). Estatística do Medicamento e Produtos de saúde. <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Infarmed. (2014). Estatística do medicamento e produtos de saúde. Disponível a 22 de Setembro de 2016, em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO\\_DO\\_MERCADO/OBSERVATORIO/ESTATISTICA\\_DO\\_MEDICAMENTO](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ESTATISTICA_DO_MEDICAMENTO)

- Instituto de Higiene e Medicina Tropical. (2015). Consulta do Viajante. Disponível a 13 de Outubro de 2016, em <http://www.ihmt.unl.pt/consulta-do-viajante/>
- Instituto de Higiene e Medicina Tropical. (2016). Zika. Disponível a 15 de Agosto de 2016, em <http://www.ihmt.unl.pt/glossary/zika/>
- Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. (2014). Doenças Associadas a Artrópodes Vetores E Roedores.
- Johnson, T., Landguth, E. & Stone, E. (2016). Modeling Relapsing Disease Dynamics in a Host-Vector Community. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(2), 1–14. <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004428>
- Kermack, W. O. & McKendrick, A. G. (1927). *A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics*. (115 Proc. Roy. Soc. London Ser. A, Ed.). <http://doi.org/10.1098/rspa.1927.0118>
- Kodkani, N., Jenkins, J. & Hatz, C. (1999). Travel advice given by pharmacists. *Journal of Travel Medicine*, 6(2), 87–93.
- Kong, L., Wang, J., Han, W. & Cao, Z. (2016). Modeling Heterogeneity in Direct Infectious Disease Transmission in a Compartmental Model. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(3). <http://doi.org/10.3390/ijerph13030253>
- Kouadio, I., Aljunid, S., Kamigaki, T., Hammad, K. & Oshitani, H. (2014). Infectious diseases following natural disasters: prevention and control measures. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 10(1), 95–104. <http://doi.org/10.1586/eri.11.155>
- Kucharski, A., Funk, S., Eggo, R., Mallet, H., Edmunds, W. & Nilles, E. (2016). Transmission Dynamics of Zika Virus in Island Populations: A Modelling Analysis of the 2013–14 French Polynesia Outbreak. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(5), 2–10. <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004726>

- Luiz, M. H. (2012). *Modelos Matemáticos em Epidemiologia. Dissertação de Mestrado Profissional em Matemática Universitária*. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Brasil.
- Magar, V., Karna, K. & Jain, A. (2016). Emergence of Zika Virus Infection : Present and Future Outlook, *4*(6), 1–15.
- Maroli M., Feliciangeli M., Bichaud L., C. R. & G. L. (2013). Phlebotomine sandflies and the spreading of leishmaniases and other diseases of public health concern. *Med Vet Entomol*, *27*(2), 123–147.
- Messina, J., Kraemer, M., Brady, O., Pigott, D., Shearer, F., Weiss, D., ... Hay, S. (2016). Mapping global environmental suitability for Zika virus. *eLife*, *5*(APRIL2016), 1–19. <http://doi.org/10.7554/eLife.15272>
- Mumtaz, N., van Kampen, J.-, Reusken, C., Boucher, C. & Koopmans, M. (2016). Zika Virus: Where Is the Treatment? *Current Treatment Options in Infectious Diseases*, 208–211. <http://doi.org/10.1007/s40506-016-0083-7>
- Murray, P.; Rosenthal, K. & Pfaller, M. (2014). *Microbiologia Médica (7ª Edição)*. Rio de Janeiro: Elsevier. ISBN: 978-85-352-7106-5.
- Musso, D., Roche, C., Nhan, T.-X., Robin, E., Teissier, A. & Cao-Lormeau, V.-M. (2015). Detection of Zika virus in saliva. *Journal of Clinical Virology : The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, *68*, 53–5. <http://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.04.021>
- Musso, D., Roche, C., Robin, E., Nhan, T., Teissier, A. & Cao-Lormeau, V. M. (2015). Potential sexual transmission of zika virus. *Emerging Infectious Diseases*, *21*(2), 359–361. <http://doi.org/10.3201/eid2102.141363>
- Nguyen, C. & Carlson, J. (2016). Optimizing Real-Time Vaccine Allocation in a Stochastic SIR Model, *32*. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0152950>

- Oliveira, I. (2008). *Modelos epidemiológicos SEIR. Tese de Mestrado em Engenharia Matemática*. Faculdade de Ciências do Porto, Portugal.
- Organização Mundial de Saúde. (1978). Cuidados Primários de Saúde. Disponível a 30 de Setembro de 2016, em [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/39228/5/9241800011\\_por.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/39228/5/9241800011_por.pdf)
- Organização Mundial de Saúde. (2016). Doença do vírus Zika. Disponível a 30 de Setembro de 2016, em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/pt/>
- Ossada, R. (2011). Modelagem da dinâmica de doenças infecciosas em redes de movimentação de animais. Disponível a 13 de Agosto de 2016, em <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10134/tde-01062012-104639/pt-br.php>
- Oster, A., Brooks, J., Stryker, J., Kachur, R., Mead, P., Pesik, N., & Petersen, L. (2016). Interim Guidelines for Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 65(5), 120–121. <http://doi.org/10.15585/mmwr.mm6505e1>
- Ottaviano, S., Pellegrini, F., Bonaccorsi, S. & Van Mieghem, P. (2016). An Heterogeneous SIS model for directed networks and optimal immunization, 317672. Disponível a 13 de Outubro de 2016, em <http://arxiv.org/abs/1602.04679>
- Pan American Health Organization. (2016). Zika virus infection and Zika fever: Frequently asked questions. Disponível a 14 de Outubro de 2016, em [http://ais.paho.org/hip/viz/ed\\_zika\\_countrymap.asp](http://ais.paho.org/hip/viz/ed_zika_countrymap.asp)
- Perkins, N. & Sergeant, E. (2015). *Epidemiology for Field Veterinarians: An Introduction* (pp. 5–10). ISBN: 978-1-84593-683-9.
- Perkins, T. ., Siraj, A., Ruktanonchai, C., Kraemer, M. & Tatem, A. (2016). Model-based projections of Zika virus infections in childbearing women in the Americas. *Nature Microbiology*, 1(9), 1–7. <http://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.126>

Resumo das Características do Medicamento. (2015a). Metamizol Magnésico.

Disponível a 5 de Setembro de 2016, em

[http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=6167&tipo\\_doc=fi](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6167&tipo_doc=fi)

Resumo das Características do Medicamento. (2015b). Paracetamol. Disponível a 5 de Setembro de 2016, em

[http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=6641&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6641&tipo_doc=rcm)

Rocha, D. (2012). *Modelos Matemáticos Aplicados à Epidemiologia*. Faculdade Economia da Universidade do Porto, Portugal.

Ross, R. (1911). *The Prevention of Malaria*. (2<sup>a</sup>, Ed.). London: New York, E.P. Dutton & company.

Santos, C. (2014). Medicação em viagem. Disponível a 30 de Setembro de 2016, em <https://www.saudecuf.pt/mais-saude/artigo/medicacao-em-viagem>

Shuaib, W., Stanazai, H., Abazid, A. & Mattar, A. (2016). Re-Emergence of Zika Virus: A Review on Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *The American Journal of Medicine*, 129(8), 879.  
<http://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.02.027>

Sinisalo, M., Vapalahti, O., Ekblom-Kullberg, S., Laine, O., Rintala, H. & Vaheri, A. (2010). Headache and low platelets in a patient with acute leukemia. *Journal of Clinical Virology*, 48, 159–161.

Smith, D. & Moore, L. (2004). The SIR Model for Spread of Disease - The Differential Equation Model. Disponível a 24 de Agosto de 2016, em <http://www.maa.org/press/periodicals/loci/joma/the-sir-model-for-spread-of-disease-the-differential-equation-model>

- Sonenshine D. & Roe, R. (2014). *Biology of Ticks*. Oxford University Press (Vol. 1). ISBN: 978-01-997-4406-0.
- TCSDD. (2014). Cost to Develop and Win Marketing Approval for a New Drug Is \$2.6 Billion. Disponível a 20 de Agosto de 2016, em [http://csdd.tufts.edu/news/complete\\_story/pr\\_tufts\\_csdd\\_2014\\_cost\\_study](http://csdd.tufts.edu/news/complete_story/pr_tufts_csdd_2014_cost_study)
- Teodósio, R., Gonçalves, L., Imperatori, E. & Atouguia, J. (2006). Pharmacists and travel advice for tropics in Lisbon (Portugal). *Journal of Travel Medicine*, 13(5), 281–287. <http://doi.org/10.1111/j.1708-8305.2006.00047.x>
- Vaheri, A., Henttonen, H., Voutilainen, L., Mustonen, J., Sironen, T. & Vapalahti, O. (2013). Hantavirus infections in Europe and their impact in public health. *Reviews in Medical Virology*, 23, 35–49.
- Vynnycky E. & White, R. (2010). *An Introduction to Infectious Disease Modelling*. New York: Oxford University Press Inc. ISBN: 978-01-985-6576-5.
- Watts, S. (1997). *Epidemics and History: Disease, Power and Imperialism*. (Yale University Press, Ed.) (1st ed.). ISBN: 978-03-0008-087-2.
- Weiss, H. H. (2013). The SIR model and the Foundations of Public Health. *MATerials MATematics*, 2013(3), 1–17. Disponível a 15 de Outubro de 2016, em <http://people.math.gatech.edu/~weiss/pub/SIRcat.pdf>
- World Health Organization. (2008). The Global Burden of Disease: 2004 update. *2004 Update*. <http://doi.org/10.1038/npp.2011.85>
- World Health Organization. (2009). Weekly epidemiological record: relevé épidémiologique hebdomadaire. *The Weekly Epidemiological Record*, (7), 445–452. <http://doi.org/10.1016/j.actatropica.2012.04.013>.
- World Health Organization. (2012a). Research priorities for zoonoses and marginalized infections. Disponível a 5 de Agosto de 2016, em

[http://www.who.int/neglected\\_diseases/zoonoses/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/zoonoses/en/)

World Health Organization. (2012b). Zoonoses and the Human-Animal-Ecosystems Interface. Disponível a 28 de Agosto de 2016, em <http://www.who.int/zoonoses/activities/en/>

World Health Organization. (2013). Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. Disponível a 15 de Setembro de 2016, em [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/projections/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/)

World Health Organization. (2016a). Infectious diseases. Disponível a 3 de Setembro de 2016, em [http://www.who.int/topics/infectious\\_diseases/en/](http://www.who.int/topics/infectious_diseases/en/)

World Health Organization. (2016b). Zika virus. Disponível a 10 de Outubro de 2016, em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/en/>

Zhang, J., Jia, J. & Song, X. (2014). Analysis of an SEIR epidemic model with saturated incidence and saturated treatment function. *Scientific World Journal*, 2014(2). <http://doi.org/10.1155/2014/910421>