



CENTRO FEDERAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM MATEMÁTICA E COMPUTACIONAL

**ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DO AMBIENTE NA DISPERSÃO DE
DENGUE, FEBRE DE CHIKUNGUNYA E FEBRE PELO VÍRUS ZIKA
USANDO AUTÔMATOS CELULARES**

LARISSA LOPES LIMA

Orientador: Allbens Atman Picardi Faria
CEFET/MG

BELO HORIZONTE
NOVEMBRO DE 2018

LARISSA LOPES LIMA

**ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DO AMBIENTE NA DISPERSÃO DE
DENGUE, FEBRE DE CHIKUNGUNYA E FEBRE PELO VÍRUS ZIKA
USANDO AUTÔMATOS CELULARES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Matemática e Computacional do Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Modelagem Matemática e Computacional.

Área de concentração: Modelagem Matemática e Computacional

Linha de pesquisa: Métodos Matemáticos Aplicados

Orientador: Allbens Atman Picardi Faria
CEFET/MG

CENTRO FEDERAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM MATEMÁTICA E COMPUTACIONAL
BELO HORIZONTE
NOVEMBRO DE 2018

L732a Lima, Larissa Lopes
Análise da influência do ambiente na dispersão de dengue, febre de Chikungunya e febre pelo vírus Zika usando autômatos celulares / Larissa Lopes Lima. – 2018.
71 f.

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional.

Orientador: Allbens Atman Picardi Faria.

Dissertação (mestrado) – Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais.

1. Modelos matemáticos – Estudos de casos – Teses. 2. Autômato celular – Teses. 3. Dengue – Teses. 4. Chikungunya – Teses. 5. Vírus da Zika – Teses. I. Faria, Allbens Atman Picardi. II. Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais. III. Título.

CDD 511.8

Agradecimentos

Se chegou a hora dos agradecimentos, é porque preciso fechar algumas portas e abrir novas. Certamente, eu deixei esta parte para escrever por último porque nunca soube muito bem como agradecer com palavras. Acredito que todo o meu agradecimento está contido em cada página deste trabalho.

Como é praticamente impossível fazer ciência sozinho, este trabalho só foi possível pela paciência e persistência de todos que estiveram comigo durante o longo caminho para chegar até aqui. Meus mais sinceros agradecimentos:

- A Deus, por tudo, incluindo as coisas que sou incapaz de traduzir em palavras.
- Ao meu orientador, que, provavelmente, precisou de muita paciência (e muita yoga) para me orientar. Obrigada por todos os ensinamentos preciosos, por todos os conselhos, pelo chocolate durante as reuniões e por não desistir de mim durante esse longo percurso.
- Ao meu pai (*in memoriam*), que, desde pequena, sempre me fez acreditar que não há limites para os sonhos e que eu nunca deveria desistir deles. À minha mãe, por estar comigo em todos os momentos, por apoiar minhas decisões e por sempre ter um agradinho em forma de comida quando eu estou em momentos desesperadores da pesquisa. Ao meu irmão, pela paciência infinita (e por ser minha cobaia quando éramos crianças e eu queria brincar de ser cientista). Vocês sempre compreenderam, sem questionar, minha incansável vontade de estudar e sempre fizeram o possível e o impossível para que isso acontecesse.
- Aos amigos, que souberam ter paciência durante cada tempestade em copo d'água e cada drama que eu faço. Obrigada a todos que sempre me incentivaram e que nunca desistiram de mim (mesmo eu sempre desmarcando os compromissos para estudar).
- Aos colegas do MMC do CEFET-MG, por toda ajuda, por todo o desespero coletivo e por compartilharem comigo o precioso conhecimento que possuem.
- Aos professores do CEFET-MG, que nunca hesitaram quando precisei de ajuda, e a todo corpo de funcionários da instituição.
- Ao CEFET-MG, por fornecer o suporte necessário para a realização desta pesquisa, e ao CNPq, pelo auxílio financeiro.

“- Les gens parlent d'épidémie. Est-ce que c'est vrai, docteur ?

- Les gens parlent toujours, c'est naturel - dit Rieux.

- Vous avez raison. Et puis quand nous aurons une dizaine de morts, ce sera le bout du monde. Ce n'est pas cela qu'il nous faudrait. ”

(Albert Camus, La Peste)

Resumo

Dengue é uma doença transmitida por mosquitos do gênero *Aedes* e que, atualmente, gera grande preocupação com relação a seus efeitos na saúde pública. Além da dengue, o *Ae. aegypti*, que é frequentemente o principal transmissor da doença no meio urbano, transmite também a febre de chikungunya e a febre pelo vírus Zika no território brasileiro. Diante disso, este trabalho propõe simular computacionalmente a complexa dinâmica de algumas doenças transmitidas pelo *Ae. aegypti* por meio de um modelo baseado em autômatos celulares probabilísticos e modelagem baseada em agentes. Foram usadas imagens de satélite para a identificação dos elementos do ambiente (água, vegetação, solo exposto, residências e pavimentação) e criação da matriz de simulação. Os humanos e mosquitos são distribuídos nessa matriz, que representa a região de estudo. Considera-se que os diferentes sorotipos de dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) e os vírus da febre de chikungunya e da febre pelo vírus Zika podem circular simultaneamente em uma mesma área. Foram estudadas cinco variações do modelo em duas áreas diferentes. Pelos resultados, foi possível inferir que houve diferença significativa quando se utilizou a distribuição dos pesos dos elementos do ambiente em escala probit. Ainda, foi possível verificar a existência de uma variação cíclica das doenças nas populações, conforme era esperado. O cálculo do número de reprodução basal mostrou que o estado do ambiente influencia na dispersão das doenças. Isso ressalta a necessidade de ações voltadas para a eliminação dos focos do mosquito no ambiente, como, por exemplo, o fornecimento de serviços de saneamento básico adequados e o cuidado com recipientes que possam acumular água. Assim, o modelo apresenta um grande potencial de uso como ferramenta auxiliar na saúde pública.

Palavras-chave: Dengue. Febre de chikungunya. Febre pelo vírus Zika. *Aedes aegypti*. Autômatos Celulares. Modelo Computacional.

Abstract

Dengue is a disease transmitted by the *Aedes aegypti* mosquito and currently cause much concern about their effects on public health. In addition to dengue, the *Ae. aegypti* also transmits chikungunya fever and Zika virus infection. This study aims to simulate computationally the complex dynamics of diseases transmitted by *Ae. aegypti* through a probabilistic model using cellular automata and agent-based modeling. Humans and mosquitoes are distributed in a matrix that represents the area of study. Satellite images were used to identify the environment (water, vegetation, exposed soil, residence and paving) and to create the simulation matrix. Humans and mosquitoes are distributed in this matrix, which represents the study area. The different dengue serotypes (DENV-1, DENV-2, DENV-3 and DENV-4), chikungunya and Zika infection are considered to circulate simultaneously in the same area. Five model variations were tested in two different areas. From the results, we infer that there was a significant difference when we used the distribution of weights of the environment elements in a probit scale. Also, as expected, it was possible to verify the existence of a cyclical variation of the diseases in populations. The calculation of basic reproduction number showed that the state of environment influences the dispersion of diseases. This highlights the need for actions aimed at eliminating mosquito outbreaks in the environment, such as providing adequate basic sanitation services and taking care of places that can accumulate water. Thus, the model presents a great potential of use as an auxiliary tool in public health.

Keywords: Dengue. Chikungunya. Zika Fever. *Aedes aegypti*. Cellular Automata. Computational Model.

Lista de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Área 1 de simulação | 27 |
| Figura 2 – Área 2 de simulação | 27 |
| Figura 3 – Vizinhança do sítio ocupado pelo mosquito. | 29 |
| Figura 4 – Climograma de Belo Horizonte de 2000 a 2016. | 32 |
| Figura 5 – Porcentagem de infectados no Rio de Janeiro de 2000 a 2014. | 34 |
| Figura 6 – Distribuição do <i>fitness</i> na área com escala linear. | 35 |
| Figura 7 – Distribuição do <i>fitness</i> na área com escala probit. | 36 |
| Figura 8 – Porcentagem de humanos infectados em 16 anos de simulação computacional | 40 |
| Figura 9 – Porcentagem de humanos infectados no modelo padrão | 41 |
| Figura 10 – Porcentagem de humanos infectados no modelo com escala probit | 43 |
| Figura 11 – Porcentagem de humanos infectados no modelo com humanos distribuídos em residências | 45 |
| Figura 12 – Porcentagem de humanos infectados no modelo com variação dos períodos de incubação e infecção | 47 |
| Figura 13 – Porcentagem de humanos infectados no modelo com humanos caminhantes | 49 |
| Figura 14 – Porcentagem de humanos infectados em modelo com escala probit e <i>fitness</i> mínimo de 0,5 | 52 |
| Figura 15 – Porcentagem de humanos infectados em modelo com escala probit e <i>fitness</i> mínimo de 0,7 | 52 |
| Figura 16 – Porcentagem de mosquitos infectados em modelo com escala probit e <i>fitness</i> mínimo de 0,5 | 53 |
| Figura 17 – Porcentagem de mosquitos infectados em modelo com escala probit e <i>fitness</i> mínimo de 0,7 | 53 |
| Figura 18 – Estatística de picos de infectados em modelo com escala probit e <i>fitness</i> mínimo de 0,5 | 54 |
| Figura 19 – Estatística de picos de infectados em modelo com escala probit e <i>fitness</i> mínimo de 0,7 | 54 |
| Figura 20 – Estatística de distância entre picos de infectados em modelo com escala probit e <i>fitness</i> mínimo de 0,5 | 55 |
| Figura 21 – Estatística de distância entre picos de infectados em modelo com escala probit e <i>fitness</i> mínimo de 0,7 | 55 |
| Figura 22 – Simulação com dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika | 57 |

Lista de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1 – Tempos adotados como parâmetros nas simulações computacionais . . . | 28 |
| Tabela 2 – Teste de comparação de médias no modelo padrão | 42 |
| Tabela 3 – Teste de comparação de médias no modelo com escala probit | 44 |
| Tabela 4 – Teste de comparação de médias no modelo com humanos distribuídos em residências | 46 |
| Tabela 5 – Teste de comparação de médias no modelo com variação dos períodos de incubação e infecção | 48 |
| Tabela 6 – Teste de comparação de médias no modelo com humanos caminhantes | 50 |
| Tabela 7 – Cálculo do Número de Reprodução Básico (R_0) médio | 56 |

Lista de Abreviaturas e Siglas

| | |
|-------|---|
| AC | Autômato Celular |
| CHIKV | Chikungunya Vírus |
| DENV | Dengue Vírus |
| SINAN | Sistema de Informação de Agravos de Notificação |
| SIR | Suscetível - Infectado - Recuperado |
| ZIKV | Zika Vírus |

Sumário

| | |
|---|-----------|
| 1 – Introdução | 1 |
| 1.1 Objetivos | 2 |
| 1.1.1 Objetivo geral | 2 |
| 1.1.2 Objetivos específicos | 3 |
| 2 – Fundamentação Teórica | 4 |
| 2.1 Estudo de Epidemias | 4 |
| 2.1.1 Desenvolvimento da Epidemiologia | 4 |
| 2.1.2 Epidemias e meio ambiente | 5 |
| 2.2 <i>Aedes</i> spp. | 6 |
| 2.2.1 <i>Aedes aegypti</i> | 6 |
| 2.2.2 <i>Aedes albopictus</i> | 7 |
| 2.2.3 Ciclo de vida do <i>Aedes</i> spp. | 7 |
| 2.2.4 <i>Aedes</i> spp. e as condições ambientais | 9 |
| 2.3 Algumas doenças transmitidas pelo <i>Aedes aegypti</i> em meio urbano | 11 |
| 2.3.1 Dengue | 11 |
| 2.3.1.1 Descrição da Doença | 11 |
| 2.3.1.2 Epidemiologia da dengue | 13 |
| 2.3.2 Febre de chikungunya | 14 |
| 2.3.2.1 Descrição da doença | 14 |
| 2.3.2.2 Epidemiologia da febre de chikungunya | 15 |
| 2.3.3 Febre pelo vírus Zika | 16 |
| 2.3.3.1 Descrição da doença | 16 |
| 2.3.3.2 Epidemiologia da febre pelo vírus Zika | 17 |
| 2.4 Número de Reprodução Básico e capacidade vetorial | 18 |
| 2.5 Modelagem de propagação de epidemias | 19 |
| 2.5.1 Modelos epidemiológicos | 19 |
| 2.5.2 Autômatos Celulares | 20 |
| 2.5.3 Método de Monte Carlo | 23 |
| 2.5.4 Caminhada aleatória | 23 |
| 3 – Metodologia | 25 |
| 3.1 Descrição do modelo computacional | 25 |
| 3.2 Processo de infecção de humanos e mosquitos | 28 |
| 3.2.1 Períodos de incubação e infeccioso | 28 |
| 3.2.2 Dinâmica do mosquito | 28 |

| | | |
|--------------------|---|-----------|
| 3.2.2.1 | Voar | 29 |
| 3.2.2.2 | Picar | 29 |
| 3.2.2.3 | Reproduzir | 31 |
| 3.2.3 | Morte do mosquito | 32 |
| 3.3 | Gerador de números pseudoaleatórios | 33 |
| 3.4 | Calibração do Modelo | 33 |
| 3.5 | Determinação da influência do ambiente na dispersão de dengue | 34 |
| 3.5.1 | Simulação padrão: | 35 |
| 3.5.2 | Simulação com ambiente em escala probit: | 35 |
| 3.5.3 | Simulação com distribuição de humanos em residências: | 36 |
| 3.5.4 | Simulação com variação de períodos de incubação e infecção: | 36 |
| 3.5.5 | Simulação com humanos caminhando pela matriz cidade: | 36 |
| 3.6 | Algoritmo | 37 |
| 4 | – Resultados | 39 |
| 4.1 | Calibração do modelo | 39 |
| 4.1.1 | Simulação padrão | 40 |
| 4.1.2 | Simulação probit | 42 |
| 4.1.3 | Simulação com distribuição de humanos em residências | 45 |
| 4.1.4 | Simulação com variação de períodos de incubação e infecção | 46 |
| 4.1.5 | Simulação com humanos caminhando pela matriz cidade | 48 |
| 4.1.6 | Análise geral da influência do ambiente na dispersão de dengue | 50 |
| 4.2 | Resultados para simulação com 16 anos | 51 |
| 4.2.1 | Cálculo do R_0 | 55 |
| 4.2.2 | Resultados para simulação com inserção de febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika no sistema | 56 |
| 5 | – Conclusão | 58 |
| 5.1 | Perspectivas de Trabalhos Futuros | 59 |
| Referências | | 60 |

Capítulo 1

Introdução

Doenças infecciosas atingiram as populações na antiguidade e há referências relacionadas aos impactos sociais causados por elas desde então ([ALVARENGA, 2008](#); [ALMEIDA, 2011](#)). Nessas doenças, emergências e reemergências virais têm diferentes papéis e, em especial, arbovírus transmitidos por mosquitos vetores são importantes desafios para a saúde pública ([HERINGER et al., 2015](#)).

Algumas arboviroses que preocupam as autoridades de saúde são a dengue, a febre de chikungunya e a febre pelo vírus Zika, todas transmitidas por mosquitos do gênero *Aedes* e que circulam, atualmente, no Brasil ([HONÓRIO et al., 2015](#); [BRASIL, 2016](#)). A dengue possui o agravante de ter vários sorotipos circulando simultaneamente em várias áreas e é caracterizada como um dos maiores problemas de saúde pública em áreas tropicais e subtropicais, particularmente nos centros urbanos das Américas e da Ásia ([CUNHA et al., 2008](#); [WHO, 2012](#); [HERINGER et al., 2015](#); [BRASIL, 2016](#)). Com relação à febre de chikungunya, sua primeira transmissão no Brasil foi detectada em 2014, espalhando-se pelo território nacional desde então ([DONALÍSIO; FREITAS, 2015](#); [HONÓRIO et al., 2015](#)). No ano seguinte, em 2015, detectou-se no país a transmissão de febre pelo vírus Zika, doença relacionada a casos de problemas neurológicos como a microcefalia e a síndrome de Guillain-Barré ([ZANLUCA et al., 2015](#); [KINDHAUSER et al., 2016](#)).

A emergência e reemergência de epidemias desperta o interesse no estudo do comportamento de doenças infecciosas e modelos matemáticos e simulações computacionais são alternativas como ferramentas experimentais em tais pesquisas ([HETHCOTE, 2000](#)). Essas duas ferramentas fornecem um modo de explorar e analisar a complexidade da transmissão de doenças e são úteis para a elaboração de estratégias de controle e vigilância ([ELLIS et al., 2011](#)).

Os modelos epidemiológicos auxiliam no entendimento do comportamento de epidemias, visto que permitem identificar as formas de transmissão para definir estratégias de controle

eficazes (AGOSTINHO et al., 2007). Da mesma forma, as simulações computacionais são ferramentas importantes que permitem compreender o comportamento de epidemias, antecipar surtos e propor intervenções de controle ou prevenção das doenças (ALMEIDA, 2011).

Para estudar o espalhamento geográfico de epidemias, é necessário incluir uma forma de representação espacial no modelo, o que pode ser feito por meio de autômatos celulares, cuja ideia é tentar simular sistemas pela interação entre as células (EMMENDORFER; RODRIGUES, 2001; MELOTTI, 2009). O uso de autômatos celulares permite visualizar a evolução proveniente das interações entre os indivíduos ao longo do tempo, o que proporciona o controle mais eficiente da propagação da epidemia (AGOSTINHO et al., 2007). Ainda, modelos baseados em agentes podem ser reproduzidos por autômatos celulares e utilizados no estudo da evolução da doença em uma população ou no organismo de um indivíduo (OLIVEIRA, 2014).

É importante detectar o surgimento de uma nova infecção ou definir o comportamento epidemiológico de acordo com a região para prever as intervenções localizadas que devem ser feitas (ALMEIDA, 2011). No que diz respeito à dispersão de doenças por vetores, o ambiente é um fator relevante que pode ser espacialmente representado e incorporado às simulações computacionais (LIMA, 2016). Tal importância é baseada no fato de que conhecer a dinâmica de uma doença contribui para corroborar ou reorientar ações de vigilância e controle, permitindo otimizar recursos (ALMEIDA et al., 2008).

Assim, diante disso, este trabalho visa verificar a influência do ambiente na dispersão de doenças por meio de um modelo computacional baseado em agentes utilizando autômatos celulares para que seja possível auxiliar na prevenção de epidemias como a dengue, a febre de chikungunya e a febre pelo vírus Zika. Inicialmente, é apresentada uma revisão bibliográfica sobre o estudo de epidemias, os mosquitos vetores e as características das doenças. A seguir, são exibidas informações sobre as ferramentas computacionais utilizadas no desenvolvimento deste trabalho. O modelo proposto é descrito na metodologia e os resultados são mostrados na sequência. Por último, são apresentadas as conclusões da pesquisa e as perspectivas de trabalhos futuros.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo geral

Verificar computacionalmente a influência do ambiente na dispersão de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika por meio de um modelo probabilístico baseado em autômatos celulares e modelagem baseada em agentes.

1.1.2 Objetivos específicos

- Adaptar um algoritmo para estudar a propagação de epidemias;
- Incorporar na simulação dados do ambiente da área de estudo por meio de imagens de satélite;
- Reproduzir os dados de epidemias de dengue por meio do modelo computacional;
- Simular a propagação dos diferentes sorotipos de dengue, além de febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika em cocirculação;
- Obter uma ferramenta que auxilie em estudos epidemiológicos e na tomada de decisão no combate a epidemias transmitidas pelo mosquito *Aedes aegypti*.

Capítulo 2

Fundamentação Teórica

2.1 Estudo de Epidemias

Adversidades como clima, guerras e predadores sempre preocuparam a humanidade, mas nenhuma provoca tanto medo quanto as epidemias (ALVARENGA, 2008). Ao longo da história, grandes epidemias como varíola, tifo, cólera e febre tifoide assolaram populações devido à falta de condições sanitárias e ao desconhecimento da etiologia de doenças infecciosas e, ainda, muitas foram espalhadas para outras civilizações devido às expansões marítimas ocorridas nos séculos XIV e XV (REZENDE, 2009; SCHIMIT, 2010). Não só humanos são suscetíveis às infecções, mas também animais domésticos e rebanhos de valor econômico, o que pode acarretar prejuízos financeiros devido à redução da produtividade (MELOTTI, 2009; ALMEIDA, 2011).

Nesse sentido, a Epidemiologia baseia-se no estabelecimento de hipóteses matemáticas para quantificar conhecimentos biológicos sobre a dinâmica de transmissão de infecções e estuda a distribuição dos determinantes dos estados ou acontecimentos ligados à saúde de populações e sua aplicação em formas de controle de problemas sanitários (APARICIO, 2001; PEIXOTO; BARROS, 2004). No decorrer da história, a Epidemiologia desenvolveu vários métodos que permitem a identificação e o estudo de como os fatores que influenciam a ocorrência dos eventos relacionados ao processo de saúde-doença são distribuídos nas populações ao longo do tempo e no espaço (OPS, 2002).

2.1.1 Desenvolvimento da Epidemiologia

A Epidemiologia iniciou seu processo de conformação científica a partir de saberes da higiene social ou pública (AYRES, 2009). Tal ciência é orientada para o entendimento do processo de saúde-doença em populações e preocupa-se com a elaboração de estratégias de ações voltadas para proteger e promover a saúde populacional (WALDMAN; ROSA, 1998). Entre as doenças transmissíveis, o ramo principal da Epidemiologia é o que está

relacionado ao esclarecimento das etapas do processo de infecção para possibilitar a implementação de medidas de controle adequadas (APARICIO, 2001).

Hipócrates é considerado o primeiro epidemiologista e suas observações sobre o assunto continham informações sobre como as doenças se espalhavam e como afetavam as populações há mais de 2.500 anos (MASSAHUD, 2011; MERRILL, 2015). John Graunt, no século XVII, foi o primeiro a quantificar padrões de natalidade, mortalidade e de casos de doenças, identificando características relevantes desses eventos, e foi pioneiro na caracterização de padrões de espalhamento de doenças infectocontagiosas (GRAUNT, 1939; WALDMAN; ROSA, 1998; CRUZ, 2013).

No século XIX, o conhecimento básico sobre doenças transmissíveis cresceu rapidamente, de forma a monopolizar o avanço dos conhecimentos epidemiológicos, direcionando-os para processos de transmissão/controlado de epidemias da época (ALMEIDA FILHO, 1986). Com o avanço do entendimento a respeito de microrganismos e doenças infecciosas, começaram a surgir teorias matemáticas voltadas para Epidemiologia (ALMEIDA, 2011). Nessa mesma época, alguns cientistas começaram a sistematizar o estudo das doenças infecciosas que atingiam a população, como William Farr, que coletou e analisou estatísticas de mortalidade na Inglaterra e no País de Gales, e John Snow, que sistematizou a metodologia epidemiológica ao estudar os casos de cólera em Londres (WALDMAN; ROSA, 1998).

No século XX, a Epidemiologia, que buscava identificar fatores externos ao adoecimento, passou a delimitar relações causais na forma de associações probabilísticas (AYRES, 2009). Na década de 1960, as pesquisas epidemiológicas sofreram uma transformação devido à introdução da computação, que permitiu, além do aumento dos bancos de dados, o surgimento de novas técnicas de estudo de epidemias (ALMEIDA FILHO, 1986). Ferramentas computacionais podem ser usadas para caracterizar o perfil epidemiológico de uma região e para analisar espacialmente os processos de saúde e doença na população (ROCHA, 2011). Por meio delas, é possível estudar hipóteses macroscópicas na propagação de epidemias como, por exemplo, a existência de uma relação entre a ocorrência de doenças e as características ambientais da região.

2.1.2 Epidemias e meio ambiente

A Epidemiologia desenvolveu-se como resultado de esforços para compreender a interação entre componentes do complexo agente-hospedeiro-ambiente (HURD; KANEENE, 1993). No que diz respeito ao ambiente, a degradação de ecossistemas proveniente de atividades humanas pode ser um dos responsáveis pela incidência de distribuição de doenças (APARICIO, 2001). Por isso, conhecer as informações sobre a transmissão de doenças infecciosas em regiões com diferentes características permite desenvolver melhores abordagens para diminuir o número de infectados (HETHCOTE, 2000).

Atualmente, dois fatores que preocupam a saúde pública são as mudanças e a degradação de ecossistemas provocadas por alterações naturais e ação antrópica, visto que podem contribuir para eliminação ou proliferação de patógenos/vetores em determinados ambientes, favorecendo, nesse último caso, o surgimento de epidemias (APARICIO, 2001). Ainda, as mudanças climáticas possuem potencial de alteração da exposição das populações a doenças, pois modificam os ecossistemas, fato que possibilita a alteração da distribuição geográfica dos vetores (NUNES, 2011).

No Brasil, por exemplo, a expansão da infestação de *Aedes aegypti* é um agravante ao controle populacional do vetor e à incidência das doenças transmitidas por ele (PEDROSA, 2013). As características comportamentais do *Ae. aegypti* favorecem sua adaptação a ambientes diversos, o que dificulta ainda mais seu controle (CARVALHO, 2012; MARCONDES; XIMENES et al., 2016). Assim, é necessário conhecer os fatores que influenciam a densidade de mosquitos, como as condições de saneamento e aspectos socioeconômicos e culturais, para compreender as epidemias e direcionar ações de controle (DONALÍSIO; GLASSER, 2002).

2.2 *Aedes* spp.

Devido à magnitude da dengue, o *Ae. aegypti* é a espécie de maior importância em saúde pública (NUNES, 2013). Esse mosquito é o principal vetor do vírus da dengue com importância epidemiológica nas Américas (BARRETO; TEIXEIRA, 2008). Porém, outro mosquito que mostra potencial de atuar como vetor de doenças como dengue e febre de chikungunya é o *Aedes albopictus*, o qual pode ser encontrado em quase todos os estados brasileiros, principalmente em áreas rurais (AZEVEDO; OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2015; HENNESSEY; FISCHER; STAPLES, 2016).

2.2.1 *Aedes aegypti*

O *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti* (Linnaeus, 1762) pertence à família Culicidae, uma família grande, importante e que possui espécies mundialmente reconhecidas como principais vetores de doenças, como malária, filariose linfática e dengue, e representa um dos maiores grupos de artrópodes com relevância médica e veterinária (GAMA et al., 2007; MASSAHUD, 2011; GUEDES, 2012). Esta espécie de mosquito é proveniente da África Subsaariana, local onde adaptou-se ao ambiente urbano (BARRETO; TEIXEIRA, 2008).

Juntamente ao vírus da dengue, o *Ae. aegypti* foi distribuído pelo mundo em navios, nos quais os mosquitos usavam a água armazenada para postura dos ovos e mantinham o ciclo de transmissão (GUBLER, 2002). Em concordância, suspeita-se de que o *Ae. aegypti* foi introduzido no Brasil entre os séculos XVI e XIX, no período colonial, na época do tráfico

de escravos (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994; CARVALHO, 2012). Atualmente, ele pode ser encontrado em todos os estados do país (AZEVEDO; OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2015).

No século XX, o *Ae. aegypti* foi intensamente combatido no território nacional devido às epidemias de febre amarela, doença a qual também é vetor, sendo considerado erradicado em 1955 (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994; CARVALHO, 2012). Nas décadas de 1950 e 1960, o *Ae. aegypti* também foi erradicado no Mediterrâneo e em grande parte das Américas (BARRETO; TEIXEIRA, 2008). Após a sua erradicação no Brasil em 1955, a reintrodução do mosquito aconteceu, provavelmente, em 1976, devido ao fato de não ter sido erradicado em países vizinhos, tornando-se endêmico no território nacional a partir de então (ALMEIDA et al., 2008; FREITAS, 2010).

2.2.2 *Aedes albopictus*

Diferentemente do *Ae. aegypti*, o *Ae. albopictus* não é doméstico, possui hábitos antropofílicos e zoofílicos diurnos fora das residências e se adapta facilmente a ambientes rurais e urbanos, preferindo depositar os ovos em ocos de árvores (TEIXEIRA; BARRETO; GUERRA, 1999; BARRETO; TEIXEIRA, 2008; CARVALHO, 2012). Este mosquito não possui muitas preferências quanto ao hospedeiro, sendo o homem e as aves os mais frequentes e, embora visite o domicílio, é mais comum no peridomicílio¹ (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994). A distribuição do *Ae. albopictus* não depende de locais em que haja grande concentração humana, visto que possui preferências para ambientes rurais a silvestres e é capaz de sobreviver sem a presença de humanos, apenas com néctar e sangue de animais silvestres (CARVALHO, 2012).

O *Ae. albopictus* foi inicialmente descrito na Índia e ocorre de forma natural em áreas de clima temperado e tropical, em locais como Austrália, Nova Guiné, Madagascar, Região Oriental e outros (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994). Este mosquito era, originalmente, restrito ao sudeste asiático e ilhas do Pacífico (NUNES, 2011). Entretanto, devido a um intenso comércio de pneus por transporte marítimo, o *Ae. albopictus* disseminou-se para as Américas e foi inicialmente detectado nos Estados Unidos em 1985 (TEIXEIRA; BARRETO; GUERRA, 1999; GONÇALVES, 2010). No Brasil, o *Ae. albopictus* foi encontrado pela primeira vez em 1986, em Minas Gerais e no Rio de Janeiro, posteriormente espalhando-se para estados vizinhos como Espírito Santo e São Paulo (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994).

2.2.3 Ciclo de vida do *Aedes* spp.

Os mosquitos adultos do *Ae. aegypti* e do *Ae. albopictus* apresentam corpo enegrecido com escamas brancas-prateadas, são alados, alimentam-se de seiva de flores e frutos como fonte de carboidratos e as fêmeas precisam de alimentação sanguínea para maturar

¹Peridomicílio: região no entorno do domicílio.

os ovos, o que lhes garante a capacidade de serem vetores de doenças (BARATA et al., 2001; GUEDES, 2012; DEGENER, 2014). Os atos de hematofagia² realizados pelas fêmeas ocorrem em períodos diurnos, ao amanhecer e ao final da tarde, mas, em alguns casos, elas atacam o homem e animais domésticos em qualquer horário do dia (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994; NUNES, 2011). Normalmente, a fêmea faz uma postura após cada repasto sanguíneo, porém, o *Ae. aegypti*, mais que as outras espécies, alimenta-se mais de uma vez entre duas ovoposições, o que contribui para maior disseminação das doenças transmitidas por esse vetor (BARATA et al., 2001).

Durante a hematofagia, se o hospedeiro faz qualquer movimento, o mosquito o abandona e retorna posteriormente ou procura outra vítima até ficar ingurgitado e, quando infectado, esse mosquito pode aumentar a disseminação das doenças (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994; RESENDE, 2009). Se há locais para procriação e hospedeiros para realização da hematofagia pelas fêmeas, os mosquitos tendem a não se afastar de suas regiões de nascimento (NUNES, 2013).

A fêmea de culicídeos realiza, de maneira geral, após cada repasto sanguíneo, uma postura de ovos na parede dos criadouros, acima da superfície da água (GONÇALVES, 2010; MASSAHUD, 2011). Quando o nível sobe, os ovos são submersos e eclodem (FREITAS, 2010). Elas depositam cerca de 300 a 400 ovos ao longo de sua vida, divididos em diferentes criadouros (ovoposição em saltos), sendo que as primeiras ovoposições acontecem 72 horas, aproximadamente, após a ingestão de sangue (NUNES, 2013).

A transmissão do vírus inicia quando um mosquito suscetível é infectado ao picar um humano em viremia e termina com a inoculação do vírus em um humano suscetível após ser picado pelo mesmo mosquito já infectado (FREITAS, 2010). A fêmea do *Aedes*, uma vez infectada, permanece até o final de sua vida, mesmo após repetidos repastos sanguíneos (DONALÍSIO; GLASSER, 2002).

O ciclo de vida do *Ae. aegypti* divide-se em quatro: ovo, larva, pupa e mosquito adulto e possui uma fase aquática e uma fase terrestre (FREITAS, 2010; NUNES, 2011; PEDROSA, 2013). O desenvolvimento do mosquito completa-se entre 8 e 12 dias e depende de fatores como precipitação, temperatura e altitude (NUNES, 2013). A eclosão do ovo ocorre ao entrar em contato com a água, após o desenvolvimento do embrião, o que leva de 2 a 3 dias em condições favoráveis de temperatura e umidade (PEDROSA, 2013).

Os ovos de *Ae. aegypti* podem resistir por meses em locais secos com condições ambientais desfavoráveis devido à quiescência, que consiste em uma pausa na maturação embrionária por causa da redução da umidade relativa (LEANDRO, 2011). Durante o inverno em países de clima temperado, os ovos podem sobreviver por vários meses devido à diapausa,

²Hematofagia: ato de alimentar-se de sangue.

caracterizada pela suspensão de função e de desenvolvimento (GUEDES, 2012). Essas características constituem grandes obstáculos para o controle do mosquito, pois permitem que os ovos sejam transportados por grandes distâncias em ambientes secos, disseminando-se geograficamente (CARVALHO, 2012). Ressalta-se que, embora os ovos possam resistir a períodos longos de dessecação, o desenvolvimento do *Ae. aegypti* e sua viabilidade são sensíveis às condições ambientais (ALMEIDA et al., 2008).

2.2.4 *Aedes* spp. e as condições ambientais

O ambiente urbano introduz heterogeneidade nos locais de reprodução do *Ae. aegypti*, influenciando a dinâmica de transmissão de doenças por esse vetor (LIMA et al., 2016). As mudanças demográficas, como a urbanização descontrolada e o grande aumento populacional, resultaram na construção de habitações inadequadas e sem acesso ao saneamento básico, o que contribui para o aumento da densidade de *Ae. aegypti* e para a transmissão de doenças das quais é vetor (GUBLER; CLARK, 1995; GUBLER, 2002).

O intenso fluxo migratório do campo para as cidades, as quais não possuíam infraestrutura necessária para suportar o aumento populacional, também está relacionado à falta de saneamento, que favorece o aumento do número de criadouros de mosquitos vetores (TAUIL, 2001). Como exemplo, a falta de abastecimento de água adequado cria situações nas quais a população a conserva em recipientes que podem ser locais de criação para o mosquito e, ainda, isso pode resultar na manutenção e transporte de reservatórios contendo ovos do mosquito (ROCHA, 2011; MARCONDES; XIMENES et al., 2016).

Mosquitos do gênero *Aedes* desenvolvem-se em criadouros naturais (occos de árvores, bromélias, etc.) e, algumas espécies, como o *Ae. aegypti*, preferem ambientes aquáticos artificiais (garrafas, reservatórios de água, pneus, etc.) (NUNES, 2013). Porém, há grande variação entre os criadouros, que também podem diversificar sua importância de acordo com as estações do ano (DONALÍSIO; GLASSER, 2002). A proliferação do *Ae. aegypti* ocorre em água limpa acumulada e a conclusão dos estágios imaturos depende da presença contínua de água e de sua temperatura no recipiente (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994; FAVIER et al., 2006).

Outros criadouros comuns são pneus, vasos de plantas, latas e objetos descartados em áreas sem coleta de lixo e com estrutura urbana precária (BASTOS, 2004). Nessas regiões, os principais criadouros para o vetor da dengue são os recipientes destinados ao armazenamento de água para consumo ou descartados que ficam dispostos no peridomicílio enquanto, por outro lado, em regiões melhor estruturadas, os principais criadouros são objetos ornamentais, como vasos de plantas (TEIXEIRA; BARRETO; GUERRA, 1999). De modo geral, os principais criadouros do *Ae. aegypti* estão no domicílio e no peridomicílio, de forma que é necessário conhecer a situação de saneamento domiciliar para identificar os

fatores de risco durante o planejamento de ações para o controle do vetor (SANTOS, 2009).

Com relação à distribuição geográfica, o *Ae. aegypti* é um mosquito tropical e subtropical e ocorre entre as faixas de latitude 45 °C Norte e 40 °C Sul (CARVALHO, 2012). A altitude é tida como um fator limitante na reprodução desse mosquito, porém, duas epidemias de dengue foram relatadas em altitudes consideradas raras para o mosquito, a 1.735 e 1.630 metros, no México (DONALÍSIO; GLASSER, 2002). Essa espécie possui elevada capacidade de adaptação ao ambiente, o que facilita a sua interação com o homem e, assim, proporciona condições para a proliferação de doenças (MASSAHUD, 2011). A alta capacidade de adaptação pode justificar o aparecimento do *Ae. aegypti* em novas áreas.

Mudanças no clima podem alterar a exposição de populações à doenças transmitidas por vetores (NUNES, 2011). Acredita-se que há uma relação inversamente proporcional entre o período de incubação extrínseco e a temperatura (FREITAS, 2010). Tal período de incubação corresponde ao intervalo entre a ingestão do sangue infectado e a possibilidade de transmissão para outro hospedeiro por meio de uma nova alimentação sanguínea (LEANDRO, 2011).

A temperatura afeta a viabilidade do ovo, enquanto a precipitação afeta a abundância e a produtividade dos locais de reprodução dos mosquitos vetores, criando condições favoráveis para a eclosão de ovos e para a formação de criadouros, de forma que pode influenciar o seu aumento populacional (PEDROSA, 2013; EISEN et al., 2014). Rodrigues et al. (2015) averiguaram que a precipitação e a temperatura estão positivamente relacionadas ao número de fêmeas de mosquitos coletados por eles em residências no estado de São Paulo e, ainda, que a densidade de fêmeas foi diretamente proporcional ao número de moradores nas casas.

O *Ae. albopictus* é semelhante ao *Ae. aegypti* no que diz respeito aos hábitos diurnos e densidade influenciada pela pluviosidade (PEDROSA, 2013). Por outro lado, o *Ae. albopictus* se dissemina com facilidade no ambiente rural e silvestre, não dependendo de locais com concentração humana elevada como o *Ae. aegypti*, sendo também mais tolerante a temperaturas menores (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994). A temperatura influencia a hematofagia e a ovoposição do *Ae. albopictus* e, ainda, a ocorrência frequente de baixas temperaturas parece ser um fator limitante para o crescimento e distribuição espacial e temporal do mosquito, de acordo com os resultados obtidos das situações em laboratório de Calado e Navarro-Silva (2002), embora a literatura afirme que o *Ae. albopictus* apresenta maior tolerância a temperaturas baixas (CARVALHO, 2012).

Donalísio e Glasser (2002) afirmam que a temperatura interfere nas atividades de repasto sanguíneo dos mosquitos (fêmeas), na longevidade e no período de incubação extrínseco do vírus. No Brasil, há uma sazonalidade evidente de infecções pelos vírus da dengue,

com predominância nos primeiros meses do ano, nos quais há aumento da temperatura e umidade e a elevada precipitação favorece o aparecimento de criadouros (TEIXEIRA; BARRETO; GUERRA, 1999) .

A incidência de dengue está associada à ocorrência de estações chuvosas, temperaturas elevadas, altitudes e ventos (DONALÍSIO; GLASSER, 2002). Porém, a interação entre clima e incidência de dengue não é linear, pois densidade populacional, condições socioeconômicas, saneamento básico e mobilidade populacional possuem papéis importantes na epidemiologia da doença, assim como a introdução de novos sorotipos em uma mesma região, visto que influenciam a sua dinâmica (XIMENES et al., 2016).

2.3 Algumas doenças transmitidas pelo *Aedes aegypti* em meio urbano

2.3.1 Dengue

2.3.1.1 Descrição da Doença

A dengue é uma das mais importante arboviroses dentre as que afetam os humanos, principalmente em países tropicais (ARAÚJO et al., 2006; ALMEIDA et al., 2008). É uma doença distribuída mundialmente e ocorre em mais de 100 países e territórios no mundo (BASTOS, 2004; BRAGA; VALLE, 2007).

O termo dengue é proveniente da expressão swahili “*ki dengu pepo*”, que descreve um ataque de maus espíritos, usada para caracterizar a doença nas Índias Ocidentais espanholas no final da década de 1927 (GONÇALVES, 2010). Seu agente etiológico foi um dos primeiros microrganismos a ser denominado vírus, em 1907, e pertence ao grupo das arboviroses, da família Flaviviridae, gênero *Flavivirus* (BARRETO; TEIXEIRA, 2008; NUNES, 2011).

O vírus da dengue é transmitido durante a hematofagia, por meio da saliva de mosquitos *Aedes* (*Stegomyia*) spp. infectados (DEGENER, 2014). Tal vírus foi isolado por Kimura e Hotta, em 1943 e 1944, respectivamente, os quais denominaram a cepa de *Mochizuki* (TEIXEIRA; BARRETO; GUERRA, 1999). Em 1945, Sabin e Schlesinger isolaram outra cepa proveniente da Nova Guiné e observaram que ela possuía características antigênicas diferentes da *Mochizuki*, o que os levou a considerar que eram de sorotipos diferentes do mesmo vírus (BARRETO; TEIXEIRA, 2008).

Há quatro sorotipos da dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) relatados na literatura e responsáveis por epidemias no mundo (BRASIL, 2016). Os quatro circulam nas Américas e, dentre os fatores que influenciam o desenvolvimento da doença nessa região, é possível

citar o ambiente, a atividade migratória, o crescimento populacional e a falta de saneamento básico (NUNES, 2011). Um quinto sorotipo de dengue foi identificado em Sarawak, um estado da Malásia, após a verificação de que ele não correspondia a nenhum dos quatro comumente encontrados, e a suspeita é de que ele circule entre macacos da região (NORMILE, 2013; MUSTAFA et al., 2015).

Não há imunidade cruzada para os diferentes sorotipos de dengue, de forma que a infecção por um sorotipo só confere imunidade para aquele mesmo sorotipo (GUBLER, 1998; TAUIL, 2001; BASTOS, 2004; DEGENER, 2014). Existe, ainda, a possibilidade de coinfeção pelos sorotipos. A coinfeção natural por dengue pode ocorrer em áreas altamente endêmicas onde diferentes sorotipos prevalecem ao longo dos anos e, embora seja pouco documentada, sua ocorrência é comum em tais locais (NAYAR et al., 2007; FIGUEIREDO et al., 2011; COLOMBO et al., 2013). Por exemplo, um caso de infecção por DENV-2 e DENV-3 simultânea foi confirmada no Brasil em 2003 (ARAÚJO et al., 2006), e Figueiredo et al. (2011) relatam casos de coinfeção por DENV-3 e DENV-4 no estado do Amazonas.

Devido a sua circulação em todos os continentes e ao elevado potencial de desenvolvimento de formas graves e letais, a dengue preocupa autoridades de saúde pública em todo o mundo (FLAUZINO; SOUZA-SANTOS; OLIVEIRA, 2009). A incidência de indivíduos suscetíveis e infectados concentrados em determinadas áreas restritas é facilitada pelo crescimento urbano (COSTA; NATAL, 1998).

As manifestações clínicas da dengue variam desde síndrome viral inespecífica benigna a um quadro fatal (TAUIL, 2001; DOMINGOS, 2005). A forma clássica da doença pode ser assintomática ou sintomática, sendo que essa última inclui febre alta, cefaleia³, mialgia⁴, artralgia⁵, exantema⁶ e prostração (BASTOS, 2004). Entre o terceiro e o sétimo dia do início da doença, é possível que ocorram sinais e sintomas importantes e frequentes, como vômitos, dor abdominal intensa e contínua, hepatomegalia⁷ dolorosa, desconforto respiratório, sonolência ou irritabilidade excessiva, hipotermia, sangramento de mucosas, diminuição da sudorese e derrames cavitários⁸ (BRASIL, 2013).

A febre hemorrágica de dengue é caracterizada por febre elevada, propensão à hemorragia, trombocitopenia⁹ e permeabilidade vascular aumentada, que leva à perda do plasma sanguíneo (DEGENER, 2014). Ainda, pode ocorrer com ou sem síndrome do choque da dengue e é capaz de levar o paciente à morte (PINHO, 2013).

³Cefaleia: dor de cabeça.

⁴Mialgia: dor muscular.

⁵Artralgia: inflamação nas articulações do corpo.

⁶Exantema: erupção cutânea.

⁷Hepatomegalia: aumento no tamanho do fígado.

⁸Derrames cavitários: acúmulo de líquido nas cavidades.

⁹Trombocitopenia: redução na quantidade de plaquetas no sangue.

Em humanos, o período de incubação é variável de 3 a 14 dias, com média entre 4 e 7 dias, e o período infeccioso inicia após a incubação e dura entre 6 e 7 dias (GONÇALVES, 2010; BRASIL, 2016). O período de incubação no mosquito dura entre 8 e 10 dias (BRASIL, 2016).

2.3.1.2 Epidemiologia da dengue

A dengue é um problema crescente de saúde pública no Brasil e em outros países tropicais no mundo e possui grande impacto epidemiológico (COSTA; NATAL, 1998; BASTOS, 2004). Nos três últimos séculos, a doença estabeleceu-se nos centros urbanos de regiões tropicais (DOMINGOS, 2005).

Durante o século XIX, a dengue era considerada uma doença esporádica e os surtos epidêmicos ocorriam em intervalos longos, fato relacionado à lentidão do deslocamento humano em função dos meios de transporte existentes na época (POLONI, 2009). Houve uma redução da transmissão do vírus da dengue no início do século XX, mas várias epidemias foram registradas após 1960 (DOMINGOS, 2005).

Nas Américas, a transmissão de dengue segue um padrão sazonal, apresentando surtos cíclicos a cada 3 a 5 anos (NUNES, 2011). Nesse local, a doença ocorreu do século XIX até o início do século XX com um subsequente silêncio epidemiológico que terminou em 1963, após a detecção dos sorotipos DENV-1 e DENV-2 (BARRETO; TEIXEIRA, 2008).

No Brasil, diversas epidemias de dengue foram registradas no país na segunda metade do século XIX (CUNHA et al., 2008). As evidências da primeira ocorrência de dengue são de 1846, nos estados São Paulo e Rio de Janeiro, mas as primeiras citações na literatura são de 1916 e 1923, nas cidades de São Paulo e Niterói (Rio de Janeiro), respectivamente (BARRETO; TEIXEIRA, 2008; RESENDE, 2009).

De 1923 a 1982, não houve registro de casos de dengue no Brasil, embora o *Ae. aegypti* tenha regressado ao país em 1976 (TAUIL, 2001). Em 1986, o DENV-1 foi reintroduzido no Brasil, identificado em Nova Iguaçu (Rio de Janeiro) e, em 1990, houve reintrodução do DENV-2 no mesmo local (BARRETO; TEIXEIRA, 2008).

A dinâmica de incidência da dengue, por ter sido reintroduzida em 1986, ainda é dominada por determinantes ambientais de transmissão (COELHO; CARVALHO, 2015). Desde tal período, a dengue é endêmica no Brasil, é associada a epidemias de novos sorotipos introduzidos em áreas previamente não afetadas e passou a ser um problema de saúde pública nacional (BASTOS, 2004; DEGENER, 2014). O estado de São Paulo, por exemplo, apresenta surtos de dengue desde 1990, quando o sorotipo DENV-1 foi identificado na região (COLOMBO et al., 2013).

Desde que passou a ser um problema de saúde pública no Brasil, a vigilância e o controle da dengue passaram a receber atenção intensificada (DONALÍSIO; GLASSER, 2002). A vigilância é um componente importante dos programas de prevenção da dengue e permite antecipar a ocorrência de uma epidemia, de forma que é possível iniciar um controle de emergência para combater o vetor (GUBLER, 1998).

Após a introdução de DENV-1 e DENV-2 no país, os sorotipos DENV-3 e DENV-4 foram considerados potenciais agentes de uma epidemia devido à quantidade de indivíduos suscetíveis a eles (NOGUEIRA et al., 1999). Tais epidemias aconteceram nos anos seguintes e o DENV-3, por exemplo, foi introduzido no Brasil em 2000-2001 e responsável pela epidemia de 2002 (TEIXEIRA et al., 2005; BARRETO; TEIXEIRA, 2008).

Entre os anos de 2001 e 2007, o Brasil apresentou 98,5% dos casos de dengue entre um grupo de países composto por Argentina, Brasil, Chile, Uruguai e Paraguai, apresentando também maior taxa de mortalidade (NUNES, 2011). O maior surto no país ocorreu, até então, em 2013, com aproximadamente 2 milhões de casos notificados (BRASIL, 2016). Em 2016, o Ministério da Saúde registrou 1.500.535 casos prováveis de dengue no país (BRASIL, 2017). Em 2017, o número foi consideravelmente menor, totalizando 252.054 casos prováveis da doença no país (BRASIL, 2018).

2.3.2 Febre de chikungunya

2.3.2.1 Descrição da doença

A febre de chikungunya é uma virose com importância na saúde pública de países da África, Ásia e Europa e sua reemergência aumentou a preocupação e o interesse relacionado ao impacto dessa doença na saúde pública mundial (NASCI; OLIVA, 2011; CARVALHO, 2012). É transmitida por um alfavírus de mesmo nome, Chikungunya (CHIKV), proveniente da África e que pertence à família *Togaviridae* e gênero *Alphavirus*, descrito pela primeira vez na década de 1950, na região da atual Tanzânia (CARVALHO, 2012; DONALÍSIO; FREITAS, 2015; HONÓRIO et al., 2015).

A palavra chikungunya pertence ao idioma Makonde, um grupo étnico do sudeste da Tanzânia e do norte de Moçambique, e significa “aquele que se curva”, descrevendo a aparência das pessoas infectadas que sofrem de artralgia dolorosa (NASCI; OLIVA, 2011; CARVALHO, 2012; HONÓRIO et al., 2015). A febre de chikungunya é uma doença febril similar à dengue, mas sua característica marcante é a síndrome de artralgia debilitante e prolongada (POWERS; LOGUE, 2007).

Os primeiros sintomas da doença são febre alta com início súbito e artralgia, seguidos por cefaleia, mialgias, poliartralgias, náuseas, vômitos, erupções cutâneas e conjuntivites (CARVALHO, 2012). Os demais incluem febre associada à dor articular intensa e debilitante

e, embora sejam semelhantes aos da dengue, destaca-se que a poliartrite¹⁰ pode melhorar em alguns dias ou perdurar por meses (DONALÍSIO; FREITAS, 2015).

A poliartrite é, depois da febre, o sintoma mais incapacitante na maioria dos casos e, devido à redução da produtividade em decorrência do quadro articular crônico, que pode durar semanas ou meses, a doença pode ter impactos econômicos significativos (POWERS; LOGUE, 2007; CARVALHO, 2012; HONÓRIO et al., 2015). Acredita-se que, uma vez exposto ao CHIKV, o indivíduo adquire imunidade permanente, ficando protegido contra reinfecção (NASCI; OLIVA, 2011).

O CHIKV possui tendências de dispersão e emergência em locais ainda não atingidos, fato que mostra a adaptação do vírus a novas espécies de vetores (CARVALHO, 2012). As epidemias dessa doença apresentam comportamento cíclico, com períodos interepidêmicos oscilando entre 4 e 30 anos (NASCI; OLIVA, 2011). Na África, várias espécies de *Aedes* transmitem o CHIKV: *Ae. africanus*, *Ae. fuscifer*, *Ae. vittates*, *Ae. dalzieli*, *Ae. luteocephalus*, *Ae. vigilax* e *Ae. camptorhynchus* (CARVALHO, 2012). Existem ainda dois vetores principais do CHIKV amplamente distribuídos pelos trópicos, o *Ae. aegypti* e o *Ae. albopictus*, sendo que esse último está também presente em regiões temperadas (NASCI; OLIVA, 2011).

2.3.2.2 Epidemiologia da febre de chikungunya

O CHIKV foi inicialmente isolado em mosquitos e humanos na Tanzânia, no leste africano, e seu reconhecimento ocorreu em 1953 (CARVALHO, 2012). O primeiro surto de CHIKV na Ásia aconteceu em 1954, nas Filipinas, com surtos também em 1956 e 1968 (PINTO, 2013).

Entre 1960 e 1990, o CHIKV foi isolado repetidamente em surtos na África, normalmente associados a períodos chuvosos (AZEVEDO; OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2015). Na década de 1970, pequenos surtos e casos esporádicos foram relatados na Ásia e três casos de febre de chikungunya foram diagnosticados nos Estados Unidos em 1986 (LIGON, 2006; PINTO, 2013).

O CHIKV reemergiu na África e na Ásia com grandes surtos após os anos 2000, depois de um período de baixa atividade (PINTO, 2013). Entre 2001 e 2003, 24 epidemias provavelmente causadas pelo CHIKV foram relatadas na Indonésia (LIGON, 2006). A segunda emergência do CHIKV aconteceu em 2004, no Quênia, disseminando-se por ilhas do Oceano Índico (HONÓRIO et al., 2015).

A distribuição geográfica do CHIKV expandiu-se a partir de 2004, com epidemias na África e na Ásia (NASCI; OLIVA, 2011). Desde o seu isolamento na Tanzânia, o CHIKV é associado à febre de chikungunya na África e na Ásia, espalhando-se rapidamente pelas ilhas do sudoeste do Oceano Índico em 2005, região que apresentou uma emergência explosiva

¹⁰Poliartrite: inflamação de 5 ou mais articulações.

no início de 2006 (LIGON, 2006; AZEVEDO; OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2015). Em países ocidentais não tropicais, vários casos foram observados, como na Itália, em 2007 (AZEVEDO; OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2015). Transmissões autóctones¹¹ do CHIKV foram reportadas na Itália e na França, tendo como vetor o *Ae. albopictus* (HONÓRIO et al., 2015).

Em 2011, houve um surto com mais de 11.000 casos na República Democrática do Congo, fato que aumentou a preocupação com a dispersão e estabelecimento do vírus em outros países e, principalmente, nas Américas (AZEVEDO; OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2015). O CHIKV chegou ao continente americano em 2013 e, no Brasil, a primeira transmissão autóctone foi detectada em 2014 (AZEVEDO; OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2015; DONALÍSIO; FREITAS, 2015; HONÓRIO et al., 2015).

No Brasil, mesmo durante o período de baixa pluviosidade, registrou-se transmissão autóctone de febre de chikungunya nos estados do Amapá e Bahia, oferecendo risco de propagação do vírus a todo território nacional (AZEVEDO; OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2015). A introdução do CHIKV no país traz grande preocupação (HONÓRIO et al., 2015). Azevedo, Oliveira e Vasconcelos (2015) ressaltam que a total suscetibilidade da população brasileira ao vírus pode indicar uma dispersão potencial da doença, além do seu estabelecimento no território nacional. Em 2015, o Ministério da Saúde registrou 38.332 casos prováveis de febre de chikungunya, seguido por 271.824 em 2016 e 185.737 em 2017 (BRASIL, 2017; BRASIL, 2018).

2.3.3 Febre pelo vírus Zika

2.3.3.1 Descrição da doença

O Zika vírus (ZIKV) é um arbovírus da família Flaviviridae, a mesma do vírus do Oeste do Nilo, dengue e encefalite japonesa (HAYES, 2009; BRITO, 2015; CAMPOS; BANDEIRA; SARDI, 2015). O ZIKV foi inicialmente isolado na Uganda, em 1947, e as ocorrências de infecção em humanos foram reportadas em casos esporádicos, com uma grande parcela de indivíduos assintomáticos (DICK; KITCHEN; HADDOW, 1952; BRITO, 2015).

A melhor forma de prevenir a febre pelo vírus Zika é evitar picadas de mosquitos, evitando a exposição e eliminando seus locais de reprodução (HENNESSEY; FISCHER; STAPLES, 2016). Várias espécies de mosquito *Aedes* já foram identificadas com febre pelo vírus Zika, dentre elas, *Ae. africanus*, *Ae. luteocephalus*, *Ae. hensilli*, *Ae. polynesiensis*, *Ae. dalzielii*, *Ae. albopictus*, *Ae. apicoargenteus* e *Ae. aegypti*, sendo esse último predominante em território brasileiro (FAGBAMI, 1979; KADDUMUKASA et al., 2014). Visto que, inicialmente, o ZIKV foi isolado do *Aedes africanus*, Fagbami (1979) destacou, em seu estudo, a possibilidade

¹¹Transmissão autóctone: transmissão que ocorre dentro do território do país.

de que o *Ae. aegypti* tivesse um papel importante na transmissão do vírus.

As manifestações clínicas da febre pelo vírus Zika não são específicas e são confundidas com outras doenças, como dengue e febre de chikungunya (MUSO; GUBLER et al., 2015; MARCONDES; XIMENES et al., 2016; MLAKAR et al., 2016). Quando sintomática, a febre pelo vírus Zika é leve e apresenta febre, erupções cutâneas, artralgia, mialgia, dor de cabeça e conjuntivite não purulenta, sintomas que duram cerca de uma semana (HENNESSEY; FISCHER; STAPLES, 2016; MLAKAR et al., 2016).

2.3.3.2 Epidemiologia da febre pelo vírus Zika

Entre as décadas de 1960 e 1980, infectados pelo ZIKV foram encontrados na África e na Ásia (KINDHAUSER et al., 2016). Desde o isolamento do vírus em 1947, estudos reportam a circulação do ZIKV em áreas tropicais na África Ocidental, na África Central, na Ásia e em ilhas do Pacífico desde 2007, ano no qual a febre pelo vírus Zika foi relatada pela primeira vez fora do Sudoeste do Oceano Pacífico, nas Ilhas Yap, nos Estados Federados da Micronésia (DUFFY et al., 2009; HAYES, 2009; ECDC, 2015; KINDHAUSER et al., 2016).

A febre pelo vírus Zika foi associada à síndrome de Guillain-Barré, uma doença autoimune do sistema nervoso, durante um surto na Polinésia Francesa em 2013-2014 e, posteriormente, a alguns casos de microcefalia (KINDHAUSER et al., 2016). O primeiro caso de síndrome de Guillain-Barré que ocorreu imediatamente após uma febre pelo vírus Zika durante uma coepidemia de ZIKV, DENV-1 e DENV-3 na Polinésia Francesa é descrito na literatura por Oehler et al. (2014). Após tais surtos, começou-se a relatar mais pacientes com problemas neurológicos associados à febre pelo vírus Zika e esse fato alerta para problemas de saúde pública no Brasil (BRITO, 2015).

A primeira transmissão autóctone de febre pelo vírus Zika no Brasil ocorreu em 2015, sendo também associada a casos de síndrome de Guillain-Barré (ZANLUCA et al., 2015; KINDHAUSER et al., 2016). Estima-se que, no mesmo ano, ocorreram entre 440.000 e 1.300.000 casos de febre pelo vírus Zika no país (HEUKELBACH et al., 2016). Foram 216.207 casos prováveis registrados em 2016 e 17.452 em 2017 (BRASIL, 2018).

Em sequência ao primeiro surto da doença no Brasil, casos de microcefalia começaram a ser relacionados à doença e evidências epidemiológicas sugeriram que a febre pelo vírus Zika em mulheres grávidas poderia estar relacionada ao aumento do número de casos de microcefalia relatados no país (BRITO, 2015; CALVET et al., 2016). Mlakar et al. (2016) relatam um caso de lesão cerebral fetal associado à febre pelo vírus Zika com transmissão vertical em 2016. Nesse mesmo ano, a Organização Mundial de Saúde declarou a doença associada à microcefalia e a outras doenças neurológicas (KINDHAUSER et al., 2016).

Em 2015, o Ministério da Saúde registrou 3.174 casos suspeitos de microcefalia relaciona-

dos à febre pelo vírus Zika, sendo esses identificados em 684 municípios, em 21 estados brasileiros (BRASIL, 2016). Em 2016, foram registrados 10.867 casos, sendo que 3.183 permaneciam em investigação, 2.366 foram confirmados para microcefalia ou outra alteração do sistema nervoso central, 5.269 foram descartados e 49 foram classificados como casos prováveis (BRASIL, 2017).

2.4 Número de Reprodução Básico e capacidade vetorial

No estudo de epidemias, alguns fatores são comumente analisados para verificar a dispersão da doença. Dentre eles, é possível citar o Número de Reprodução Básico e a capacidade vetorial.

O Número de Reprodução Básico ou Número de Reprodutividade Basal, R_0 , consiste em um parâmetro adimensional utilizado para fornecer o número de casos secundários de uma doença produzidos por um infectado, em uma população de suscetíveis, durante um período infeccioso (DIEKMANN; HEESTERBEEK, 2000; CIRINO, 2003). É um parâmetro virtual, ou seja, não é possível estimá-lo de forma experimental, e, em seu cálculo, considera-se a taxa de contato de um indivíduo infectado em unidade de tempo (SABETI, 2011).

O R_0 é utilizado como um parâmetro limite na avaliação do potencial de uma doença para causar um surto epidêmico, de modo que possui grande aptidão para ser usado como um índice de vigilância epidemiológica (LONDOÑO, 2014). Quando se inicia uma infecção em uma população, a tendência é de que o número de suscetíveis diminua até alcançar um equilíbrio e, nesse momento, $R_0 = 1$, o que significa que cada infecção gera uma infecção secundária, em média, e a epidemia caracteriza-se quando $R_0 > 1$ (CIRINO, 2003).

Já a competência e a capacidade vetorial são fatores importantes no entendimento da disseminação da doença e na gestão de medidas de controle (DONALÍSIO; GLASSER, 2002). A capacidade vetorial consiste no potencial de transmissão da infecção ao homem em condições naturais (FORATTINI, 1992). Enquanto a competência vetorial está ligada a fatores intrínsecos ao vetor, a capacidade vetorial envolve, além da competência vetorial, fatores ambientais, como o número de contatos entre o homem e o vetor (GONÇALVES, 2010).

A capacidade vetorial de um vírus ou vetor é descrita pelo número de casos que serão gerados a partir da introdução de um único caso em uma determinada área (ANDERSON; RICO-HESS, 2006). Por meio dela, tenta-se quantificar os fatores entomológicos da transmissão e calcular a taxa reprodutiva máxima da doença (DYE, 1986).

2.5 Modelagem de propagação de epidemias

2.5.1 Modelos epidemiológicos

Modelos e simulações são ferramentas para auxílio no planejamento, tomada de decisão e intervenção na saúde pública (LIMA et al., 2016). De maneira geral, os modelos permitem uma análise simplificada que não é possível nos próprios sistemas naturais (ELLIS et al., 2011).

A modelagem matemática de doenças infecciosas é fundamentada em hipóteses matemáticas de quantificação de alguns dos aspectos biológicos da propagação de doenças e pode fornecer dados importantes para os órgãos de saúde pública, orientando a tomada de decisões (ALVARENGA, 2008; MELOTTI, 2009; KNIGHT et al., 2016). Assim, modelos matemáticos tornaram-se ferramentas importantes para análise e controle de doenças infecciosas (HETHCOTE, 2000).

Há um número significativo de trabalhos que relacionam ferramentas matemáticas e/ou computacionais a estudos epidemiológicos (NEPOMUCENO, 2005; WHITE; REY; SÁNCHEZ, 2007; ALVARENGA, 2008; MELOTTI, 2009; SCHIMIT, 2010; SANTOS, 2011; OLIVEIRA, 2014; LIMA et al., 2016). Modelos computacionais são úteis para auxiliar no entendimento dos fatores determinantes em processos de transmissão de doenças e na análise do impacto das estratégias de controle (LIMA et al., 2016).

Daniel Bernoulli, em 1760, desenvolveu o primeiro trabalho relatado de aplicação de matemática a epidemias: um modelo para tratamento do surto epidêmico de varíola para verificar a eficácia da varíolação¹² (NEPOMUCENO, 2005). William Farr, Kermack, McKendrick e tantos outros estudiosos observaram a existência de padrões na ocorrência de epidemias e desenvolveram representações matemáticas para tais padrões com o objetivo de conseguir prever o seu comportamento (HURD; KANEENE, 1993).

Hamer, em 1906, estabeleceu que o desenvolvimento de uma epidemia é dependente da taxa de contato entre infectados e suscetíveis, o que ficou conhecido como princípio de ação de massa (NEPOMUCENO, 2005). Esse princípio define que a taxa de transmissão de uma doença é dada proporcionalmente ao produto da densidade de indivíduos infectados e não infectados (ALMEIDA, 2011).

Kermack e McKendrick (1927) desenvolveram o modelo epidemiológico SIR (Suscetível-Infectado-Recuperado) e relacionaram o surgimento de uma epidemia a um valor crítico do número de suscetíveis. O SIR é um dos modelos mais utilizados no estudo de propagação de epidemias e consiste em agrupar os indivíduos em compartimentos, dependendo do estado de saúde em que se encontram (ALMEIDA, 2011; CRUZ, 2013).

¹²Variolação: procedimento de imunização da varíola utilizado antes da vacinação.

O SIR é descrito por equações diferenciais e divide a população nos compartimentos de i) Suscetíveis: podem contrair a doença; ii) Infectados: aqueles que podem transmitir a doença; iii) Recuperados: recuperam e passam a ser imunes à doença (KERMACK; MCKENDRICK, 1927). Ou seja, indivíduos suscetíveis são os capazes de contrair a enfermidade, os infectados são os contaminados e capazes de disseminar e os recuperados são os que passaram pela doença e tornaram-se imunes (WHITE; REY; SÁNCHEZ, 2007). Indivíduos imunes são como barreiras de transmissão, visto que, no caso de doenças transmitidas por vetores, mesmo recebendo picadas de mosquitos infectados, não contribuem para o espalhamento da doença (LIMA et al., 2016).

Modelos epidêmicos compartimentais como o SIR possuem características físico-estatísticas importantes, como a transição de fases (quando há a mudança de fase do sistema) e o comportamento crítico, ambos caracterizados por leis de potência e, neles, a transição de um compartimento para o outro é dada matematicamente por equações diferenciais (CRUZ, 2013). Porém, há algumas desvantagens no uso de equações diferenciais, principalmente na não eficiência na simulação de: processos individuais de contatos, efeitos do comportamento individual, aspectos espaciais da epidemia e efeitos da mistura de padrões dos indivíduos (WHITE; REY; SÁNCHEZ, 2007). Como alternativa, é possível utilizar modelos baseados em agentes para a representação de processos epidemiológicos.

Modelos baseados em agentes podem ser reproduzidos por autômatos celulares e utilizados na simulação da propagação de epidemias. Nesses modelos, cada entidade representa agentes individuais e é possível definir regras que determinarão como ocorrerá a evolução da doença em uma população ou no organismo de um indivíduo (GRIMM et al., 2005; OLIVEIRA, 2014).

2.5.2 Autômatos Celulares

Sistemas complexos possuem um grande número de elementos e uma das alternativas utilizada para modelar esses sistemas são os autômatos celulares (ACs) (MELOTTI, 2009). ACs são, ao mesmo tempo, simples, de forma que permitem representar análises matemáticas detalhadas, e complexos, viáveis para representar uma variedade de fenômenos complexos (WOLFRAM, 1994).

Stephen Wolfram demonstrou que, mesmo com regras locais, um AC é capaz de apresentar comportamento complexo (WOLFRAM, 1994; ATMAN, 2002). Assim, ACs possuem potencial de modelar o comportamento de sistemas complexos existentes na natureza e de executar computações complexas e com eficiência e robustez (OLIVEIRA, 1999). Nesse sentido, modelos epidemiológicos baseados ACs são úteis para estudar o comportamento de uma infecção em uma população (SASSO; CHIMARA; MONTEIRO, 2004). Eles possuem a vantagem de que cada indivíduo pode ser monitorado no espaço no qual a simulação

acontece, permitindo desenvolver um ambiente que cria e explora diferentes cenários da dinâmica de doenças e permitem visualizar as características espaciais da população ao longo do tempo (AGOSTINHO et al., 2007; MEDEIROS et al., 2011).

John Von Neumann e Stanislaw Ulam são dois dos maiores colaboradores para o desenvolvimento de autômatos celulares (MELOTTI, 2009). O autômato de Von Neumann era constituído por um espaço bidimensional considerado infinito, mas com células em quantidade finita que iniciavam em um estado especial de repouso (MORAES, 2007). Mais tarde, em 1970, o Jogo da Vida, um exemplo de AC bidimensional determinístico, foi desenvolvido por John Conway.

Conway buscava um construtor universal, de modo que uma máquina pudesse fazer cópias de si mesma, assunto inicialmente estudado por Von Neumann na década de 1940 (PASCOAL, 2005; MELOTTI, 2009; SCHIMIT, 2010). A ideia básica do Jogo da Vida é iniciar com uma configuração simples de contadores célula a célula e, a seguir, observar as mudanças a partir das regras estabelecidas para nascimentos, mortes e sobrevivência (GARDNER, 1970).

ACs são definidos como modelos matemáticos simples, discretizados no tempo, no espaço e no número de estados de cada sítio (ATMAN, 2002). Um AC consiste em uma grade regular de células nas quais a simulação acontece, onde cada célula pode assumir um estado dentre um número finito (BANDINI; PAVESI, 2004; CRUZ, 2013). A definição de Wolfram (1994) é que autômatos celulares são idealizações matemáticas de sistemas físicos nos quais o espaço e o tempo são discretos e as quantidades físicas podem assumir um conjunto finito de valores discretos.

Para definir um AC, é necessário estabelecer, pelo menos, o formato da rede de células, o estado que as células podem assumir e a regra de transição entre eles (COLOMBO, 2011). O estado de um autômato celular é especificado pelo valor das variáveis em cada célula e sua evolução temporal é determinada por regras locais que dependem apenas do estado da própria célula e de sua vizinhança (ATMAN, 2002; COLOMBO, 2011; MASSAHUD, 2011; CRUZ, 2013). Todas as células obedecem ao mesmo conjunto de regras e são atualizadas simultaneamente (BANDINI; PAVESI, 2004; CRUZ, 2013).

O comportamento de um AC pode sempre ser determinado por simulações explícitas em um computador, a partir das quais é possível obter dados numéricos e inferir resultados teóricos (WOLFRAM, 1984). Moraes (2007) afirma que, para Wolfram, os ACs podem ser considerados como idealizações discretas de equações diferenciais parciais. Porém, a ideia do AC não é descrever sistemas que usam equações complexas, mas sim a simulação de sistemas nos quais as células são regidas por regras simples (PASCOAL, 2005).

Em um AC, as relações espaciais entre as células acontecem no espaço próximo, no qual a vizinhança possui um papel determinante (PASCOAL, 2005). Podem existir células cuja vizinhança incluem outras células que não fazem parte da rede de um autômato celular com rede finita, sendo necessário definir um comportamento de condição de contorno (COLOMBO, 2011). Com condições periódicas de contorno, as células de uma extremidade são conectadas às da borda diametralmente oposta, semelhante a uma superfície toroidal, ou seja, ela dá uma volta na rede, enquanto uma condição de contorno fixa define um valor constante para os vizinhos não definidos (SCHIMIT, 2010; COLOMBO, 2011).

A definição de vizinhança de um AC depende do problema em estudo (LIMA, 2007). Ela consiste em um conjunto de células definido em função da célula em questão, sendo esse considerado para definir o próximo estado dessa mesma célula (COLOMBO, 2011).

Uma regra de transição descreve como é dada a evolução de cada célula no próximo passo de tempo, de forma que ela é usada para calcular o próximo estado das células (AGOSTINHO et al., 2007; JUSTO, 2013). Tais regras podem ser determinísticas ou probabilísticas. A regra de transição é determinística quando, dada uma configuração no tempo t , o próximo estado é sempre o mesmo em $t + 1$ e, por outro lado, na não determinística, o estado em $t + 1$ é definido com base em uma função de probabilidade (JUSTO, 2013).

Em geral, modelos estocásticos trabalham com distribuições de probabilidade, enquanto os determinísticos utilizam médias globais (SANTOS, 2011). Modelos determinísticos apresentam sempre o mesmo resultado quando executados e é possível determinar o estado do modelo para cada conjunto de condições iniciais e parâmetros, de modo que são modelos úteis na determinação da sensibilidade do sistema a mudanças de parâmetros, enquanto modelos estocásticos possuem a vantagem de refletir os aspectos realistas de incerteza na modelagem (HURD; KANEENE, 1993).

Em um modelo determinístico, o número de regras é dado por k^{kz} para k estados por sítio e z vizinhos (OLIVEIRA, 2014). A classificação de autômatos celulares determinísticos mostra que as regras locais podem levar a uma auto-organização (ATMAN, 2002). Tal classificação é apresentada por Wolfram (1984), que estudou os ACs determinísticos, e possui quatro tipos: estado espacialmente homogêneo, sequências simples separadas ou estruturas periódicas, comportamento caótico e estruturas complexas localizadas.

Por outro lado, ACs probabilísticos são processos markovianos discretos, sendo um processo markoviano aquele no qual a probabilidade de um sistema estar em um estado (y_n, t_n) depende somente do estado do sistema no instante anterior (y_{n-1}, t_{n-1}) (ATMAN, 2002). Uma desvantagem de modelos com ACs probabilísticos, os quais utilizam variáveis aleatórias, é que eles não são reversíveis, ou seja, não é possível descobrir a condição inicial a partir de um determinado resultado (COLOMBO, 2011).

Um exemplo de AC probabilístico é o de [Domany e Kinzel \(1984\)](#), um processo markoviano em tempo discreto em que há uma rede unidimensional de sítios que possui taxas de transição probabilísticas e cujo estado de um sítio depende dos estados de sua vizinhança ([DOMANY; KINZEL, 1984](#); [ATMAN, 2002](#)). No desenvolvimento de modelos com autômatos celulares probabilísticos, um recurso que pode ser utilizado para a geração de variáveis aleatórias é o método de Monte Carlo, o qual é explicado no próximo tópico.

2.5.3 Método de Monte Carlo

O Método de Monte Carlo é uma ferramenta para geração de números aleatórios usada na modelagem de problemas estocásticos ([OLIVEIRA, 2008](#)). Tal método consiste em uma técnica de simulação que tem como base um modelo matemático envolvendo uma amostragem aleatória gerada de acordo com uma distribuição probabilística ([CHENG, 1999](#)).

O método de Monte Carlo surgiu na década de 1940, no projeto Manhattan, relacionado à construção de uma bomba atômica durante a II Guerra Mundial, e seu nome é devido à cidade de Monte Carlo, capital de Mônaco, cuja atração consiste em cassinos com roletas, que possuem comportamento aleatório ([SILVA, 2008](#); [OLIVEIRA, 2008](#); [LOPES et al., 2010](#)). A formulação teórica do método é baseada na estatística e utiliza a função densidade de probabilidade ([CHENG, 1999](#)).

Monte Carlo é um recurso utilizado no desenvolvimento de modelos probabilísticos. Nele, os números podem ser obtidos através de algum processo aleatório ou por meio de funções específicas, como geradores computacionais ([SILVA, 2012](#)). Um exemplo de aplicação desse método é na caminhada aleatória, que pode ser um mecanismo de abordagem de vários estudos, como propagação de doenças, fluxo de informação e reações químicas, por exemplo ([BENICIO, 2013](#)).

2.5.4 Caminhada aleatória

A teoria da caminhada aleatória concretizou-se no início do século XX, embora Pascal, Fermat e Bernoulli trabalhassem problemas semelhantes no século XVI ([SANTOS, 2008](#)). No entanto, as primeiras referências sobre caminhada aleatória são das observações de Brown, em 1828, que observou que partículas imersas em uma solução tinham um movimento irregular (movimento browniano) ([BENICIO, 2013](#)).

O termo caminhada aleatória, do inglês "*random walk*", foi proposto por Karl Pearson, em 1905 ([BENICIO, 2013](#)). Pearson apresentou um modelo relacionado ao espalhamento de mosquitos em uma floresta, no qual um único mosquito pode mover-se em uma direção selecionada aleatoriamente com uma distância fixa ([HUGHES, 1995](#); [SANTOS, 2008](#)). Em

uma caminhada aleatória, os eventos são independentes e, ainda, ela pode ser considerada um processo markoviano, visto que o estado no próximo passo de tempo depende apenas do estado presente (BENICIO, 2013).

Na caminhada aleatória unidimensional, o problema consiste em encontrar a probabilidade de um indivíduo que pode se deslocar para a esquerda ou para a direita ser encontrado em uma determinada posição após um número de passos (SALINAS, 1997). Quando é simétrica unidimensional, após um determinado número de passos, o caminhante pouco se afasta da origem, sendo a região próxima ao ponto de partida a mais visitada e a mais provável de encontrá-lo, enquanto que, na caminhada aleatória bidimensional, é possível considerar que a partícula se move em um espaço com duas dimensões e seu deslocamento no i -ésimo passo de tempo pode ser representado por um vetor independente dos demais e com duas coordenadas (BENICIO, 2013).

Capítulo 3

Metodologia

Para o desenvolvimento do trabalho proposto, utilizou-se um modelo computacional baseado em autômatos celulares. A metodologia adotada, a qual é descrita a seguir, refere-se ao processo realizado para inferir sobre a análise do ambiente na dinâmica das epidemias de dengue, as quais apresentam um padrão cíclico por influência de fatores climáticos e características inerentes ao mosquito, além de cenários com coepidemias de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika.

3.1 Descrição do modelo computacional

O modelo computacional utilizado nas simulações consiste em um híbrido do método de Monte Carlo e autômatos celulares, desenvolvido em linguagem de programação C, e é uma adaptação do utilizado por [Lima \(2016\)](#). O funcionamento geral do modelo é apresentado no Algoritmo 1.

Optou-se por simular a dinâmica de epidemias com representação espacial em um quarteirão, descrito no algoritmo como uma matriz de tamanho 60x60. Para a representação temporal, determinou-se que cada passo de tempo equivale a um minuto. No algoritmo, a população de humanos é distribuída de maneira aleatória na rede e os indivíduos permanecem fixos em seus sítios. Em seguida, os mosquitos são distribuídos também de forma aleatória. Um número inicial de mosquitos infectados, seja por dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 ou DENV-4), febre de chikungunya (CHIKV) ou febre pelo vírus Zika (ZIKV), é determinado inicialmente.

Cada sítio possui um valor médio de *fitness* que corresponde às suas características ambientais. Ao contrário dos humanos, os mosquitos movimentam-se entre os sítios a cada passo temporal com condição periódica de contorno. Assim, quanto maior o *fitness*, maior a chance de que ele permaneça mais tempo naquela posição, ou seja, maior a probabilidade considerada pelo algoritmo no sorteio da direção do voo do mosquito para aquele sítio.

Os valores de *fitness* de cada sítio foram obtidos por meio de técnicas sensoramento remoto, as quais possibilitam a obtenção de dados e imagens de superfície terrestre pela captação e pelo registro da energia que tal superfície reflete ou emite (FLORENZANO, 2007). Foi possível delimitar uma região no território escolhido utilizando-se uma imagem de satélite extraída do software Google Earth®.

A imagem foi classificada no software ArcGIS®. O tipo de classificação utilizada foi a supervisionada, na qual o usuário determina o número de classes e define amostras de cada uma para que o software identifique os pixels semelhantes na imagem. De tal forma, é possível extrair uma tabela contendo o valor de cada pixel da imagem. Os pixels são identificados pelas suas coordenadas geográficas.

Como os quarteirões extraídos da área classificada possuem um número de pixels muito superior ao número de sítios da matriz utilizada como base no modelo computacional, foi preciso adotar um valor para cada sítio. Tal valor é chamado, neste trabalho, de *fitness* do sítio. Optou-se por construir a distribuição dos valores de pixels e adotar como *fitness* a moda da distribuição.

Os valores de *fitness* representam o ruído congelado. O termo ruído congelado origina-se da expressão “*quenched noise*” e diz respeito a uma caminhada aleatória com tendência que obedece regras probabilísticas a cada passo (OLIVEIRA, 2014). Essa tendência pode ser relacionada a uma determinada probabilidade atribuída a cada célula do espaço, de acordo com suas propriedades. No caso do modelo proposto, os valores de *fitness* orientam o voo do mosquito.

Os ambientes considerados mais favoráveis para o mosquito, neste trabalho, são aqueles em que há água, vegetação ou solo exposto, enquanto os menos favoráveis são áreas pavimentadas/asfaltadas. As classes definidas são: água (peso 0,6), vegetação (peso 0,5), solo exposto (peso 0,4), residências (casas e prédios) (peso 0,2) e pavimentação/asfalto (peso 0,1) (LIMA, 2016).

Para efeitos de comparação, escolheu-se uma área urbana que contém condições básicas de saneamento relacionadas à reprodução do mosquito (como coleta de resíduos sólidos e abastecimento de água adequado) (Figura 1) e uma área na qual o saneamento básico é precário, típico das comunidades compostas por moradias irregulares, onde a implantação de tais serviços é dificultada pelas características do local (Figura 2). Tais áreas serão chamadas, no decorrer do trabalho, de Área 1 e Área 2, respectivamente. As duas áreas localizam-se em Belo Horizonte, no estado de Minas Gerais. A escolha da cidade é justificada pelos dados de temperatura e precipitação utilizados nas simulações, os quais são referentes a tal local.

Percebe-se que a Área 1 (Figura 1) possui mais áreas pavimentadas e menor vegetação e solo exposto, enquanto a Área 2 possui uma quantidade considerável de áreas de vegetação e de solo exposto (Figura 2). Houve, na Área 2, elevada identificação de áreas de residência como áreas pavimentadas. Isso aconteceu devido ao fato de que a cobertura de muitas residências possui assinatura espectral semelhante à pavimentação. Ainda, não houve identificação, em nenhuma das áreas, de uma quantidade significativa de água acumulada.

Figura 1 – Área 1. Imagem extraída do software Google Earth[®] sob imagem da mesma área classificada no ArcGIS[®].



Figura 2 – Área 2. Imagem extraída do software Google Earth[®] sob imagem da mesma área classificada no ArcGIS[®].



3.2 Processo de infecção de humanos e mosquitos

A parte do modelo que trata da infecção dos humanos e mosquitos ao longo do tempo de simulação é relatada a seguir. Inicialmente, há uma descrição sobre os tempos considerados no programa, necessária para a compreensão da dinâmica da infecção, a qual é relatada na sequência.

3.2.1 Períodos de incubação e infeccioso

Para tornar a simulação mais verossímil, o algoritmo adaptado considera os tempos de incubação e infeccioso das doenças em mosquitos e em humanos. Assim, quando ocorre a hematofagia, o vírus só é transmitido para o mosquito se o humano estiver em infeccioso e a situação oposta também é válida, ou seja, o mosquito só transmite o vírus para o humano se estiver no período infeccioso.

Como os períodos de incubação e infeccioso são os mesmos para todos os sorotipos de dengue e os valores médios são semelhantes para CHIKV e ZIKV, adotou-se os tempos descritos na [Tabela 1](#) para todas as doenças. O programa considera que os humanos infectados recebem imunidade por toda a vida apenas para os tipos de vírus pelos quais foram infectados, permanecendo suscetíveis aos demais. Por exemplo, um indivíduo infectado por DENV-3 recebe imunidade para esse vírus, mas ainda é suscetível aos outros (DENV-1, DENV-2, DENV-4, CHIKV e ZIKV). Tal fato representa a não existência de imunidade cruzada entre os eles. Para o vetor, considerou-se que um mesmo mosquito pode contrair mais de um tipo de vírus e que permanece infectado pelo resto da vida para todos os tipos que contraiu, após o término do período de incubação, disseminando-os para os humanos que picar.

Tabela 1 – Períodos de incubação, infeccioso e recuperação adotados na simulação computacional.

| Período | Humano | Mosquito |
|----------------|------------------------------------|----------------------------------|
| Incubação | duração de 5 dias (após picada) | duração de 10 dias (após picada) |
| Infeccioso | duração de 7 dias (após incubação) | por toda a vida (após incubação) |
| Recuperação | após período infeccioso | não recupera |

Fonte: Valores estabelecidos com base nos tempos médios apresentados em [Brasil \(2016\)](#).

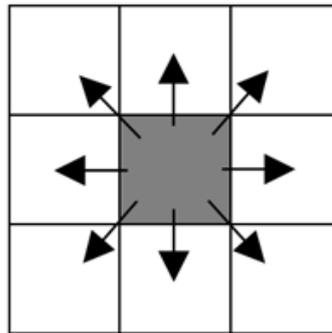
3.2.2 Dinâmica do mosquito

A ação do mosquito é sorteada aleatoriamente a cada passo temporal. As opções são voar (para outro sítio na vizinhança ou permanecer onde estava), picar ou reproduzir. As chances de que cada ação aconteça são de 25%, 50% e 25%, respectivamente ([LIMA, 2016](#)).

3.2.2.1 Voar

No modelo, adotou-se a vizinhança de Moore, a qual é definida pela célula em análise e suas oito vizinhas (posições norte, nordeste, leste, sudeste, sul, sudoeste, oeste e noroeste) (Figura 3). Assim, ao voar, o *Ae. aegypti* tem a possibilidade de ocupar uma das oito diferentes posições na vizinhança do sítio onde se encontra, além da chance de permanecer na mesma posição no momento da atualização.

Figura 3 – Posição do mosquito (cinza) e respectiva vizinhança (branco).



Considera-se duas possibilidades de simulação: com e sem influência do ambiente no voo. No caso sem influência do ambiente, o *fitness* dos sítios não é levado em consideração no sorteio da próxima posição e, assim, cada um dos nove sítios (8 vizinhos e sítio atual) possui a mesma probabilidade no sorteio. Para o caso com influência no voo do mosquito, o algoritmo desenvolvido contém uma roleta na qual cada sítio ocupa um espaço proporcional ao seu *fitness*. De tal forma, um sítio terá maior probabilidade de ser sorteado quanto maior for o seu *fitness*.

3.2.2.2 Picar

Primeiramente, o algoritmo verifica a existência de humano no mesmo sítio que o mosquito. Se não houver humano, o mosquito apenas voa ou permanece onde está. Caso haja humano, o algoritmo sorteia um número aleatório entre 0 e 1, por meio de uma distribuição uniforme, para comparar à probabilidade do mosquito picar o humano. Se o número sorteado for maior que a probabilidade de picada de 80%, a picada acontece (LIMA, 2016).

Há, para os humanos, matrizes de imunidade, incubação e infecção nos quais cada posição representa uma infecção. Se o humano for infectado com um tipo de vírus, suas matrizes de imunidade e incubação para a posição daquela doença são alterados. Após uma posição da matriz imunidade ser preenchida, ela não pode mais ser zerada, de forma que o humano, enquanto estiver vivo, não pode ser novamente infectado por aquele vírus, assegurando a memória genética do indivíduo.

No entanto, a posição da matriz de incubação para aquele vírus é zerada após o término de tal período e a mesma posição é preenchida na matriz de infecção. Da mesma forma, a posição é zerada após o término do período infeccioso para aquela posição. No caso dos mosquitos, a posição da matriz de infecção permanece até o fim de sua vida. Considerou-se que um mesmo indivíduo pode contrair diferentes tipos de vírus em um mesmo período, conforme já comprovado pela literatura (NAYAR et al., 2007; CHAHAR et al., 2009; CHANG et al., 2010; FIGUEIREDO et al., 2011; COLOMBO et al., 2013; DUPONT-ROUZEYROL et al., 2015; VILLAMIL-GÓMEZ et al., 2016) e que o mosquito pode ser infectado e/ou transmitir mais de um sorotipo de vírus em uma picada (RÜCKERT et al., 2017).

Se o mosquito está no período infeccioso para algum vírus, o algoritmo verifica se o humano já foi infectado por qualquer vírus e, em caso negativo, a infecção acontece. Nesse caso, como o humano ainda não foi infectado com nenhum vírus, ele é infectado com todos os tipos para os quais o mosquito está no período infeccioso. Caso o humano esteja infectado ou possua qualquer posição da memória genética preenchida, sua matriz imunidade é verificada. Se ele é suscetível a algum vírus dentre os quais o mosquito está no período infeccioso, é infectado com aqueles vírus.

Caso o mosquito não esteja no período infeccioso, o programa verifica se o humano está no período infeccioso para algum vírus. Se sim, os vírus são transmitidos para o mosquito, que inicia os respectivos períodos de incubação. Nenhuma transmissão acontece se nenhum dos dois está no período infeccioso.

Do mesmo modo, se o humano estiver no período infeccioso para alguma infecção, o algoritmo verifica se o mosquito já foi infectado com aquele vírus e, em caso negativo, o infecta. De tal forma, o mosquito transmite as doenças para o humano e o humano as transmite para o mosquito durante a hematofagia. As respectivas posições da matriz incubação são preenchidas com o vírus no momento em que a transmissão ocorre, assim como a respectiva posição da matriz imunidade do humano.

Por exemplo, se o mosquito está no período infeccioso para DENV-2 e DENV-4, o programa verifica se o humano possui imunidade para algum desses dois tipos de infecção. Se o humano só possuir imunidade para DENV-2, ele é infectado apenas com DENV-4 e, se possuir imunidade apenas para o DENV-4, só é infectado com DENV-2. Se o humano não possuir imunidade para nenhum dos dois sorotipos, é infectado com ambos e, se possuir imunidade para os dois, a infecção não acontece. Na transmissão do humano para o mosquito acontece o mesmo, caso o humano esteja infectado. Porém, nessa situação, verifica-se não a imunidade do mosquito, mas suas matrizes de incubação e infecção.

Toda vez que o mosquito pica um humano, aumenta-se a sua probabilidade de morte. Tal aumento simula o fato de que, durante o processo de hematofagia, a proximidade com o

indivíduo implica maior chance de o mosquito morrer em decorrência do contato com o humano (como a morte ocasionada por um tapa, por exemplo).

Ainda, considerou-se o ciclo gonotrófico do mosquito, que corresponde ao período entre o repasto sanguíneo e a postura dos ovos e que, para o *Ae. aegypti*, dura cerca de 3 dias (PANT; YASUNO, 1973). Para isso, estabeleceu-se que cada mosquito possui uma variável de porcentagem de sangue. A cada humano picado, fato que representa a concordância gonotrófica do mosquito, um número aleatório (entre 0 e 1, com distribuição uniforme) é sorteado e a porcentagem de sangue corresponde à soma desses números. Quando a porcentagem é maior que 2, o mosquito está cheio de sangue e permanece 3 dias sem picar nenhum humano. A reprodução só ocorre durante esse período. Após os 3 dias, a porcentagem retorna para zero e o mosquito pode voltar a picar humanos.

3.2.2.3 Reproduzir

Na reprodução, o algoritmo verifica se o *fitness* do sítio no qual o mosquito está é considerado favorável (possui valor elevado) para reprodução e se o mosquito picou um número de humanos suficiente para realizar a ovoposição. Antes de verificar o valor do *fitness*, o algoritmo verifica os dados de temperatura e precipitação de dois dias antes, o que corresponde ao tempo de desenvolvimento do embrião até a eclosão (PEDROSA, 2013). O valor do *fitness* é aumentado em 50% se a temperatura mínima foi maior que 20 °C e a máxima menor que 30 °C, valores considerados ideais para a eclosão dos ovos (TUN-LIN; BURKOT; KAY, 2000), e também se houve precipitação no dia anterior. O aumento do *fitness* faz com que o programa considere o ambiente mais favorável para a reprodução do mosquito, aumentando a probabilidade de postura e eclosão de ovos.

Os dados meteorológicos utilizados correspondem a uma média dos dados diários dos anos de 2000 a 2016 de Belo Horizonte (MG) (Figura 4), cidade na qual está localizado o quarteirão usado para extração dos dados de *fitness*. Os dados usados foram extraídos dos registros do INMET (2018). Observa-se, na Figura 4, que entre os dias 150 e 250, há uma redução considerável da temperatura e da precipitação. Tal período corresponde ao inverno, que possui condições menos favoráveis para reprodução do *Ae. aegypti*.

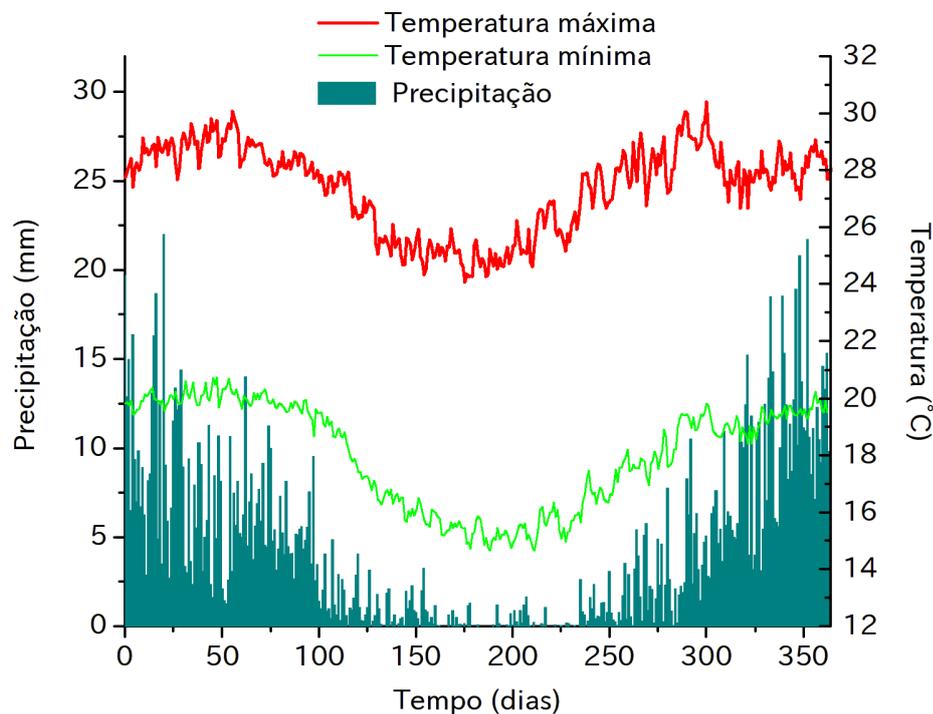
O modelo utiliza o dado diário acrescido ou decrescido de uma variação dada por: $dado \pm (desvpad \times aleat)$, em que o acréscimo ou decréscimo são sorteados aleatoriamente com a mesma probabilidade. Assim, *aleat* é um número no intervalo [0,1) seguindo uma distribuição aleatória uniforme, para gerar uma variação nos dados ao longo do tempo.

Caso haja condições ambientais adequadas, o programa aloca os ovos e percorre os sítios verificando se algum ovo eclodiu. As execuções são feitas com um número de mosquitos constante, de forma que só nasce um mosquito se algum outro morrer, ou seja, é preciso

que um mosquito morra para haver a possibilidade de um ovo eclodir. Ainda, considerou-se a transmissão transovariana no mosquito, de forma que em torno de 20% da prole nasce infectada se a fêmea que fez a ovoposição estiver infectada (JOSHI; MOURYA; SHARMA, 2002). Para simular a introdução de novos sorotipos da doença, considerou-se que, durante a reprodução, há a possibilidade de que um ovo infectado com uma doença sorteada aleatoriamente ecloda.

Ainda, considerou-se uma taxa de mortalidade e de natalidade da população de humanos de 5% ao ano. Assim, promove-se uma dinâmica na população, evitando que ela estabilize em um estado no qual todos são imunes. Como o número de humanos é constante, a cada vez que um deles morre (seja ele suscetível, infectado ou imune), nasce um indivíduo suscetível no lugar. A taxa estabelecida é diferente da taxa bruta de mortalidade no Brasil (que foi de 6,08 a cada mil habitantes em 2015, segundo o IBGE (2018)) devido às condições impostas na população e à escala do modelo.

Figura 4 – Média dos dados meteorológicos diários registrados em Belo Horizonte no período de 2000 a 2016.



3.2.3 Morte do mosquito

Depois que o mosquito executa a ação sorteada, é verificado seu estado de vida. O mosquito morre quando o resultado da Equação 1 é maior que 0,98 (considerando a probabilidade de morte definida nas simulações de 2%). Caso o vetor morra, o contador do número de

mortes é incrementado. A equação que representa a morte é dada por:

$$P_m(t) = 0,5 \times (1 - 2 \times aleat) + [1 - \exp(-\frac{t}{\tau})] \quad (1)$$

A variável t representa o tempo de vida médio dos mosquitos, que é, aproximadamente, 45 dias. Esse tempo foi adotado com base no tempo de vida do mosquito apresentado na literatura, o qual é entre 6 e 8 semanas (BRASIL, 2016). A variável τ representa a idade do mosquito e $aleat$ é um número aleatório com distribuição uniforme entre 0 e 1.

3.3 Gerador de números pseudoaleatórios

Utilizou-se no modelo um gerador congruencial de números pseudoaleatórios baseado em uma rotina computacional do tipo $S_{n+1} = S_n * A + B$, em que $A = 843314861$ e $B = 453816693$ (STAUFFER et al., 1993). Nele, S é um número inteiro positivo, S_{n+1} é o próximo número da sequência e A e B são chamados números mágicos e estão relacionados à capacidade de números inteiros que podem ser fornecidos pelo computador.

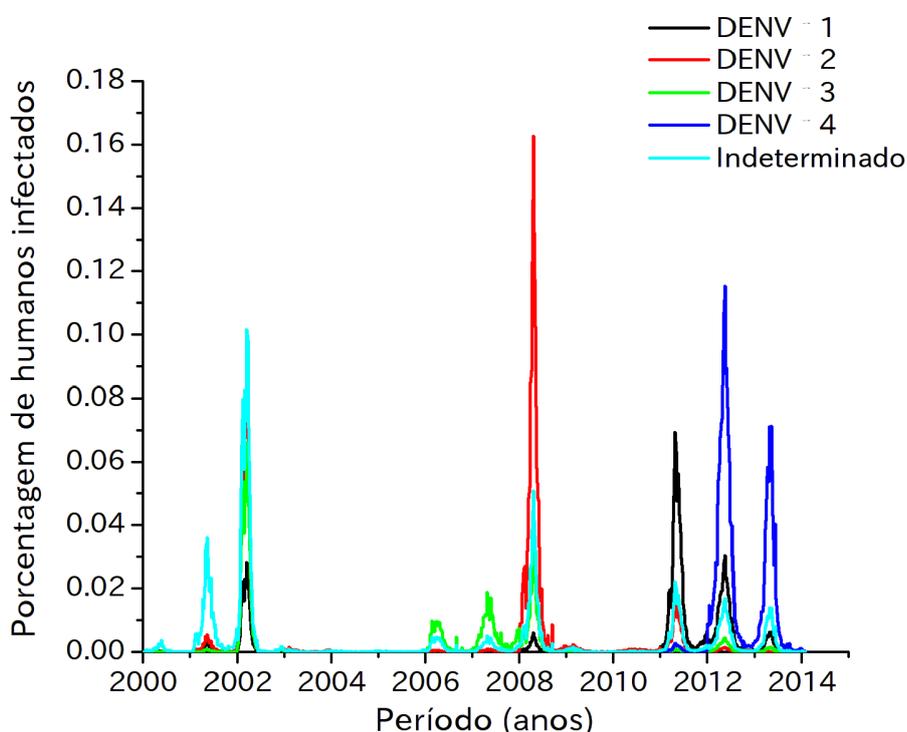
Por meio de tal gerador, é possível obter diferentes execuções iniciadas por diferentes sementes para gerar os números pseudoaleatórios. Essas execuções correspondem às simulações realizadas com os mesmos parâmetros, mas com outras sementes, o que proporciona resultados diferentes e permite realizar inferências estatísticas sobre eles.

3.4 Calibração do Modelo

Para definição de alguns parâmetros básicos, foi necessário calibrar o modelo. Isso foi feito com base nos dados reais do SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) (SINAN, 2016) para os casos de dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) na cidade do Rio de Janeiro no período compreendido entre 2000 e 2014. Os dados, que são os mesmos usados por Ximenes et al. (2016), apresentam uma variação cíclica nos picos dos sorotipos da doença (Figura 5).

Os parâmetros considerados na calibração estão relacionados à postura e à eclosão dos ovos dos vetores. Os números de mosquitos e de humanos foram mantidos constantes, em 180 e 500, respectivamente. O tempo de simulação utilizado foi de 16 anos.

Figura 5 – Porcentagem de humanos infectados pelos sorotipos de dengue na cidade do Rio de Janeiro entre 2000 e 2014. Dados do [SINAN \(2016\)](#).



3.5 Determinação da influência do ambiente na dispersão de dengue

Após a calibração do modelo, foi possível iniciar as simulações. O tempo de simulação escolhido foi de 3 anos, menor que o período de calibração devido ao elevado custo computacional necessário para executar o modelo em um tempo maior.

Realizou-se simulações com 30 execuções diferentes para cada situação. Assim, todos os resultados apresentados são uma média das 30 execuções. Cada uma inicia com dois mosquitos infectados aleatoriamente com qualquer um dos sorotipos da doença.

Estabeleceu-se um *fitness* mínimo para o nascimento do mosquito. Com ele, um ovo só pode eclodir se o valor do sítio em que se encontra for maior que o valor estabelecido. Como o valor do sítio aumenta de acordo com as condições meteorológicas da semana de simulação, o nascimento de mosquitos tende a variar. Os valores limitantes simulados foram: 0,00; 0,10; 0,20; 0,30; 0,32; 0,34; 0,36; 0,38; 0,40; 0,42; 0,44; 0,45; 0,46; 0,48; 0,50; 0,65; 0,75 e 0,90.

Ainda, as simulações também foram realizadas com ruído congelado, ou seja, considerando o *fitness* no voo do mosquito, e sem ruído congelado (caminhada aleatória). Para comparar

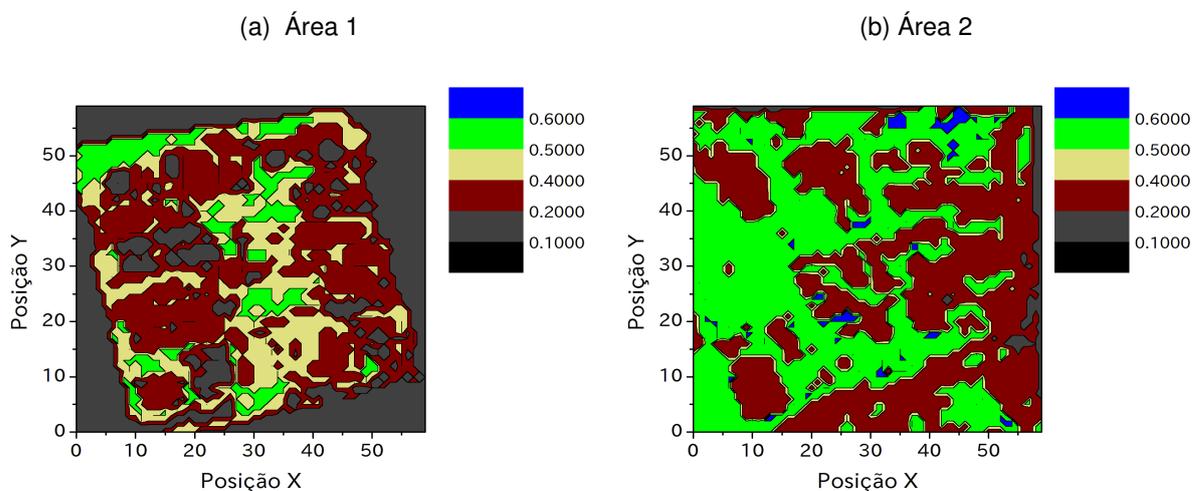
os resultados, fez-se uso do teste estatístico de análise de variâncias (ANOVA) com nível de significância de 0,005 ($\alpha = 0,5\%$).

Comparou-se os resultados dos 4 tipos de situação propostos (Área 1 com ruído congelado, Área 1 sem ruído congelado, Área 2 com ruído congelado e Área 2 sem ruído congelado) para cada valor mínimo de *fitness*. O teste de comparação de médias de Tukey foi aplicado para verificar se as médias dos resultados obtidos diferem ou não. Por último, cada execução foi realizada para cinco simulações:

3.5.1 Simulação padrão:

A simulação do tipo padrão usa o algoritmo descrito na metodologia. É a versão mais simples e robusta do modelo proposto. Nela, assim como nas demais (exceto simulação probit), foi usada a escala linear para o *fitness* apresentada anteriormente (água (peso 0,6), vegetação (peso 0,5), solo exposto (peso 0,4), residências (peso 0,2) e pavimentação/asfalto (peso 0,1)) (Figura 6).

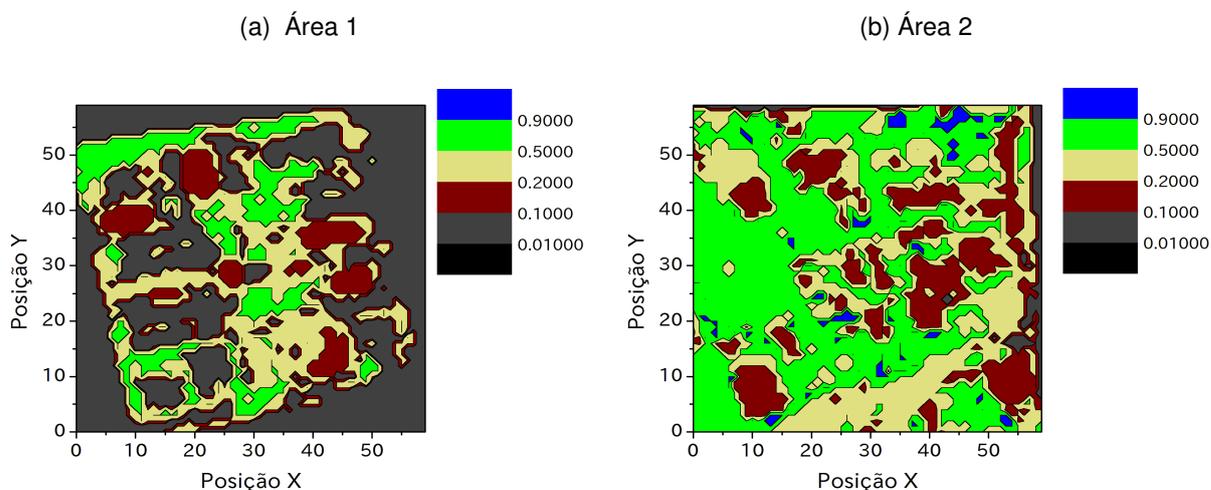
Figura 6 – Distribuição do *fitness* na área com escala linear, para Área 1 e Área 2. Moda dos dados de *fitness* um quarteirão.



3.5.2 Simulação com ambiente em escala probit:

A simulação do tipo probit usa o mesmo algoritmo descrito na simulação padrão. Porém, a escala dos valores da matriz ambiente é alterada. Os novos valores adotados são: água (peso 0,9), vegetação (peso 0,5), solo exposto (peso 0,2), residências (peso 0,1) e pavimentação/asfalto (peso 0,01) (Figura 7).

Figura 7 – Distribuição do *fitness* na área com escala probit, para Área 1 e Área 2. Moda dos dados de *fitness* um quarteirão.



3.5.3 Simulação com distribuição de humanos em residências:

Neste caso, no lugar do sorteio completamente aleatório do sítio de cada humano, foi inserida uma restrição dos ambientes em que o humano pode ser distribuído. Para determinar qual seria a distribuição, utilizou-se como base a imagem de satélite dos quarteirões de onde foram extraídos os dados por geoprocessamento (Figura 1 para Área 1 e Figura 2 para Área 2). Na Área 1, o quarteirão apresenta um menor número de residências e maior área em cada uma delas. Entretanto, na Área 2, as residências são menores, em maior número e possuem menor área.

3.5.4 Simulação com variação de períodos de incubação e infecção:

Na simulação padrão, os períodos de incubação e infecção são os mesmos para todos os humanos. Do mesmo modo, o tempo de incubação para os mosquitos também é igual (valores apresentados na Tabela 1). Porém, como citado no Capítulo 2, os tempos variam de indivíduo para indivíduo. Assim, desenvolveu-se uma versão do modelo na qual os períodos de incubação e infecção de cada humano e de incubação de cada mosquito variam com uma distribuição gaussiana em torno da média dos tempos apresentados no Capítulo 2. Para isso, utilizou-se um gerador de números pseudoaleatórios do tipo congruencial com distribuição gaussiana. A semente inicial escolhida nas simulações foi diferente da semente do gerador congruencial com distribuição normal usado no modelo.

3.5.5 Simulação com humanos caminhando pela matriz cidade:

Esta simulação tem como base o modelo padrão, porém, os humanos podem caminhar livremente pela matriz cidade, com condição periódica de contorno. A caminhada é aleatória

sem influência do ambiente, com vizinhança do tipo Moore, ou seja, os humanos podem ocupar um dos oito sítios vizinhos (norte, nordeste, leste, sudeste, sul, sudoeste, oeste ou noroeste) ou permanecer no sítio em que estavam no passo anterior. Os humanos trocam de sítio a cada 12 horas.

3.6 Algoritmo

Algoritmo 1: Algoritmo do modelo de dispersão de epidemias adaptado de Lima (2016)

Lê dados da matriz ambiente e dados meteorológicos

Distribui humanos e mosquitos na rede de forma aleatória

Inicia infecção: infecta um número de mosquitos escolhidos aleatoriamente

for $t < \text{tempo de execução total do modelo}$ **do**

 Percorre mosquitos sorteando aleatoriamente a ação (picar/voar/reproduzir)

if *picar* **then**

if *há humano no mesmo sítio* **then**

if *mosquito infectado* **then**

 Verifica sorotipos com os quais o mosquito está infectado

if *humano não imune a qualquer um dos sorotipos do mosquito* **then**

 | Infecta humano com os sorotipos para os quais ele não possui imunidade

end

end

if *humano infectado* **then**

 Verifica sorotipos com os quais o humano está infectado

if *mosquito não infectado com qualquer um dos sorotipos do humano* **then**

 | Infecta mosquito com os sorotipos para os quais ele não está infectado

end

end

end

end

else

 | voar

end

if *voar* **then**

if *voo com influência do ambiente* **then**

 Verifica *fitness* do sítio atual e da vizinhança, considerando dados

 meteorológicos, e faz média com maior probabilidade de voo para sítio com

fitness mais favorável

end

else

 Sorteia aleatoriamente, com igual probabilidade, um sítio para voar,

 considerando como opções a vizinhança e o sítio atual

end

end

if *reproduzir* **then**

 Verifica *fitness* do sítio atual, considerando dados meteorológicos

if *fitness do sítio favorável para reprodução* **then**

 | Depositar ovos

end

else

 | não reproduz

end

end

 Verifica se o mosquito morre

 Atualiza estado dos humanos

end

Capítulo 4

Resultados

Neste capítulo, serão descritos e analisados os resultados obtidos por meio das simulações propostas. Ele inclui as partes de calibração do modelo, determinação da influência do ambiente na dispersão de dengue, cálculo de R_0 e simulação com cocirculação de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika.

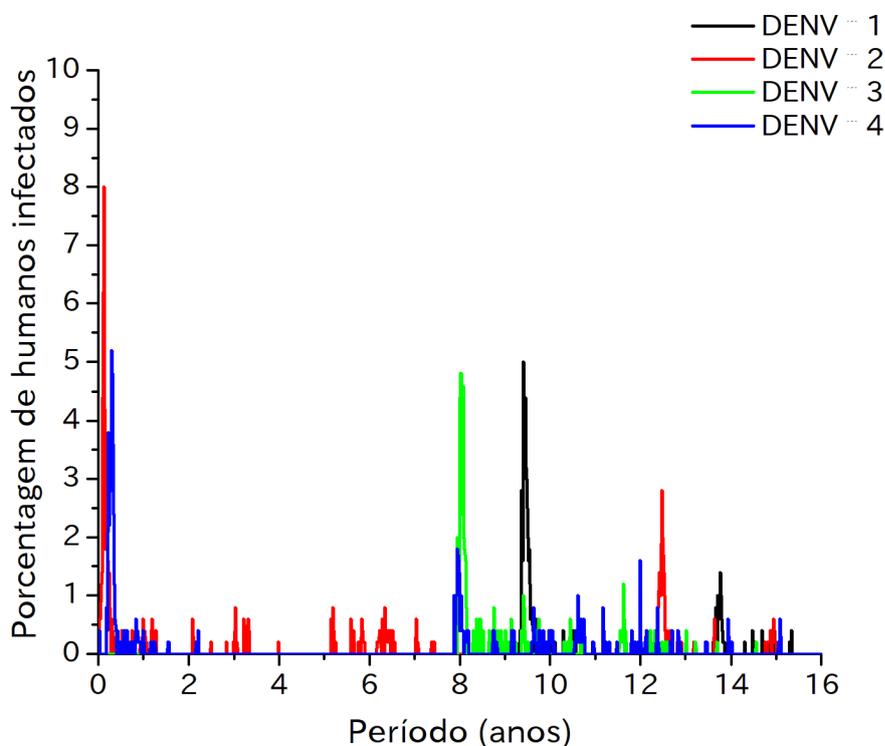
4.1 Calibração do modelo

Na [Figura 5](#), é possível perceber a manifestação de diferentes sorotipos de dengue em diferentes épocas e a entrada de novos sorotipos na cidade. Para considerar a porcentagem de humanos infectados, utilizou-se os dados do SINAN divididos pela população da cidade do Rio de Janeiro no período, a qual foi obtida por meio dos dados do [IBGE \(2018\)](#). Ainda, nota-se o comportamento cíclico dos sorotipos, conforme afirmado por [Ximenes et al. \(2016\)](#). Da mesma forma, o comportamento cíclico está presente nos resultados simulados ([Figura 8](#)).

A [Figura 8](#) é apenas um dos resultados obtidos nas diversas execuções das simulações realizadas. Cada execução apresenta um resultado diferente devido à aleatoriedade presente no modelo. De tal modo, a alteração da semente inicial do gerador aleatório utilizado poderia proporcionar execuções com resultados completamente diferentes. No entanto, ressalta-se que todos os resultados apresentam o mesmo comportamento cíclico da doença.

No resultado apresentado na [Figura 8](#) é possível inferir que, inicialmente, houve um surto de DENV-4 que perdurou por quase dois anos e meio. Um surto de DENV-2 também ocorreu nas primeiras semanas de simulação, com aparecimentos periódicos ao longo dos oito primeiros anos. Ressalta-se que todos os indivíduos são, inicialmente, suscetíveis a todas as doenças. Tal fato justifica o elevado número de casos no primeiro ano de simulação.

Figura 8 – Porcentagem de humanos infectados pelos sorotipos de dengue. Resultado da simulação.



Após alguns anos, o DENV-4 retornou, porém, como parte da população já estava imune devido ao primeiro surto, o número de infectados não foi tão elevado. Esse surto foi seguido por um de DENV-3, que atingiu a população até então suscetível a esse sorotipo. O DENV-1 manifestou-se em seguida e, no final do décimo segundo ano, a infecção por DENV-2 retornou. A partir daí, houve cocirculação dos quatro sorotipos de dengue.

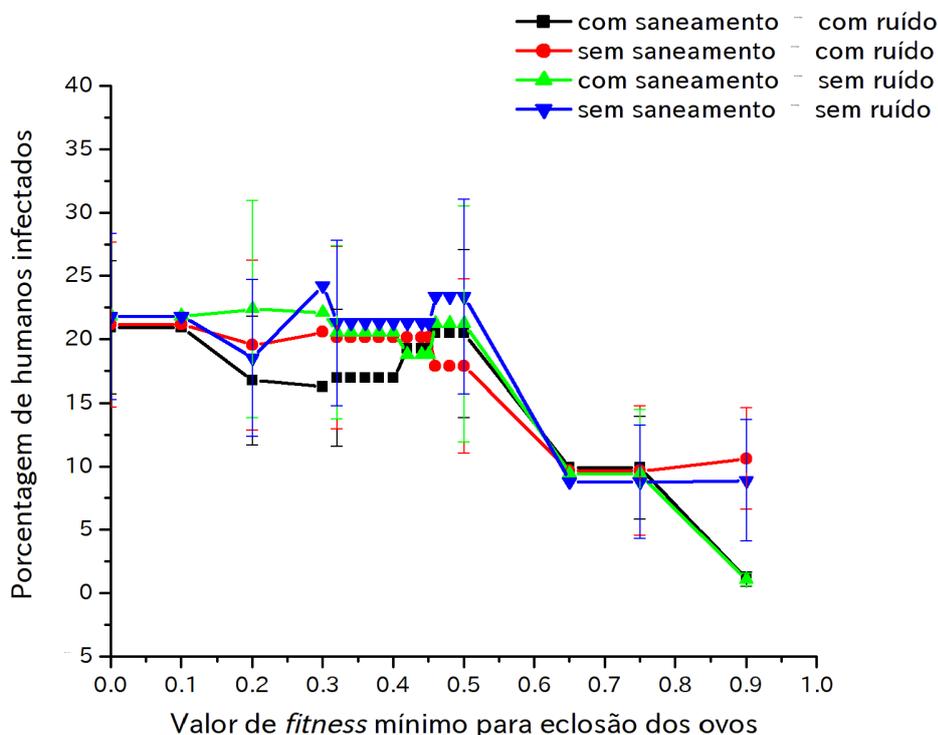
Assim, foi possível calibrar o modelo para que os resultados apresentassem comportamento semelhante ao que acontece na realidade. Porém, ressalta-se que, como o modelo considera apenas um quarteirão em um sistema fechado, a porcentagem de infectados na simulação (Figura 8) é mais elevada para que a doença consiga se manifestar. Caso contrário, devido ao pequeno número populacional do quarteirão, não seria possível visualizar a dispersão dos sorotipos do vírus. Ainda, enquanto os dados obtidos de simulação são estatísticos, os dados utilizados na Figura 5 são amostrais, visto que foram coletados em uma população e considerando-se que nem todos os casos de dengue são registrados ou são sintomáticos.

4.1.1 Simulação padrão

Na Figura 9, observa-se que os gráficos das médias são bem próximos, exceto para o valor mínimo de *fitness* de 0,90. Para tal valor, as simulações na Área 1 (com e sem ruído

congelado) tendem para zero, enquanto as simulações na Área 2 (com e sem ruído) não o fazem. Tal fato é comprovado quando a [Tabela 2](#) é analisada.

Figura 9 – Resultado da porcentagem média de humanos infectados na simulação padrão para as 4 situações propostas.



Houve diferença significativa entre as médias apenas para o valor mínimo de *fitness* de 0,90 para as comparações entre Área 1 com ruído e Área 2 com ruído, Área 1 sem ruído e Área 2 com ruído, Área 1 sem ruído e Área 2 sem ruído e Área 1 com ruído e Área 2 sem ruído. Para esse último caso (Área 1 com ruído e Área 2 sem ruído), também houve diferença significativa nas médias para o valor mínimo de 0,30.

De modo geral, o resultado da simulação com o modelo padrão mostra que ele não é sensível à variação do ambiente de simulação e nem mesmo para situações em que se utiliza ou não o ruído congelado. Assim, para essa versão do modelo, a forma como o mosquito voa na rede não interfere no número de humanos infectados.

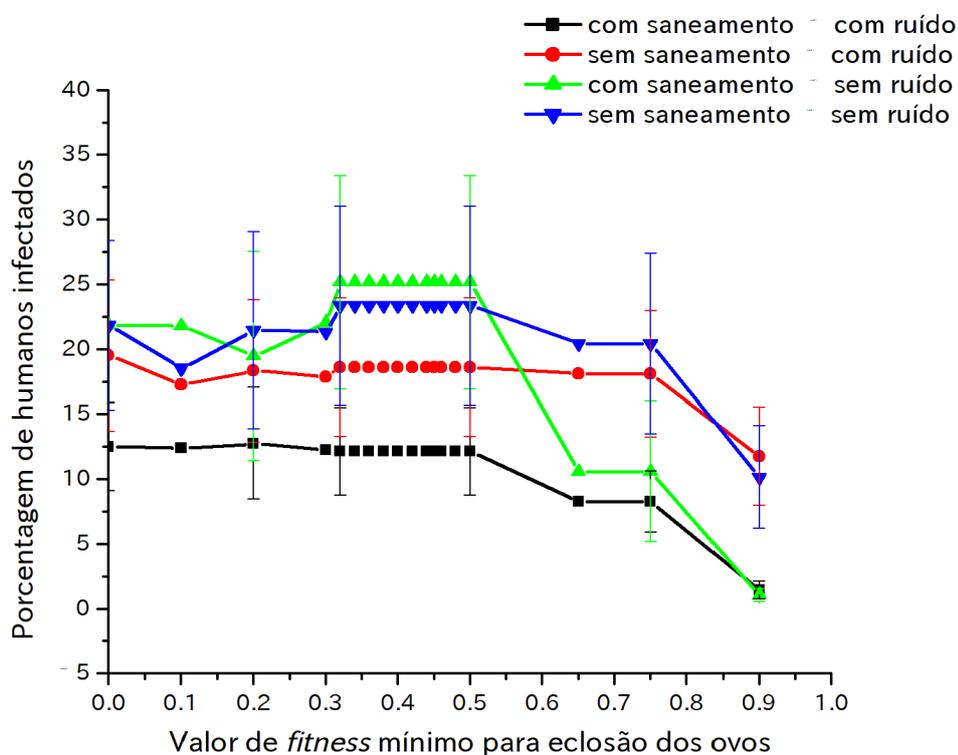
Tabela 2 – Tabela resumo do Teste de Comparação de Médias de Tukey para as simulações propostas na versão padrão do modelo. A cor cinza representa ocorrência de diferença significativa entre médias.

| <i>Fitness</i> mínimo para eclosão de ovos | Comparação | | | | | |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | Área 1 com ruído | Área 1 com ruído | Área 1 sem ruído | Área 1 com ruído | Área 2 com ruído | Área 1 sem ruído |
| | x | x | x | x | x | x |
| | Área 2 com ruído | Área 1 sem ruído | Área 2 com ruído | Área 2 sem ruído | Área 2 sem ruído | Área 2 sem ruído |
| 0, 10 | | | | | | |
| 0, 20 | | | | | | |
| 0, 30 | | | | | | |
| 0, 32 | | | | | | |
| 0, 34 | | | | | | |
| 0, 36 | | | | | | |
| 0, 38 | | | | | | |
| 0, 40 | | | | | | |
| 0, 42 | | | | | | |
| 0, 44 | | | | | | |
| 0, 45 | | | | | | |
| 0, 46 | | | | | | |
| 0, 48 | | | | | | |
| 0, 50 | | | | | | |
| 0, 65 | | | | | | |
| 0, 75 | | | | | | |
| 0, 90 | | | | | | |

4.1.2 Simulação probit

Na simulação com o ambiente em escala probit, os resultados médios apresentados na [Figura 10](#) são discrepantes, principalmente para as simulações que usam o ruído congelado, tanto na Área 1 como na Área 2. Nesse caso, a diferença é não significativa apenas para valores mínimos de 0,10 e 0,20, como pode ser visto na [Tabela 3](#). Ao contrário, para o caso sem ruído congelado, a Área 1 e a Área 2 não apresentaram diferença significativa para quase todos os valores mínimos, exceto para 0,65; 0,75 e 0,90. Isso significa que, de modo geral, o modelo foi sensível à variação do ambiente no caso em que ele é considerado no voo do mosquito. Porém, o ambiente não interfere quando o voo é sem ruído congelado. Isso era o esperado, visto que o modelo foi construído de forma que o ambiente não interfira na caminhada aleatória (sem ruído congelado).

Figura 10 – Resultado da percentagem média de humanos infectados na simulação probit para as 4 situações propostas.



Uma comparação entre os resultados da Área 1, com ruído e sem ruído, apresentou poucos pontos com diferença não significativa (0,65; 0,75 e 0,90). Na Área 2, por outro lado, o resultado da comparação foi não significativo para todos os valores mínimos. Isso mostra que, quando o *fitness* da área é mais elevado (caso da Área 2), a percentagem de humanos infectados é semelhante para as situações com ruído congelado e sem ruído congelado. Tal situação pode ser justificada pelo fato de que, nela, como o *fitness* é alto, o mosquito apresenta um comportamento semelhante à caminhada aleatória mesmo se estiver com influência do ambiente.

Tabela 3 – Tabela resumo do Teste de Comparação de Médias de Tukey para as simulações propostas na versão probit do modelo. A cor cinza representa ocorrência de diferença significativa entre médias.

| <i>Fitness</i> mínimo para eclosão de ovos | Comparação | | | | | |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Área 1 com ruído | Área 1 com ruído | Área 1 sem ruído | Área 1 com ruído | Área 2 com ruído | Área 1 sem ruído |
| | x | x | x | x | x | x |
| | Área 2 com ruído | Área 1 sem ruído | Área 2 com ruído | Área 2 sem ruído | Área 2 sem ruído | Área 2 sem ruído |
| | | | | | | |
| 0, 10 | | | | | | |
| 0, 20 | | | | | | |
| 0, 30 | | | | | | |
| 0, 32 | | | | | | |
| 0, 34 | | | | | | |
| 0, 36 | | | | | | |
| 0, 38 | | | | | | |
| 0, 40 | | | | | | |
| 0, 42 | | | | | | |
| 0, 44 | | | | | | |
| 0, 45 | | | | | | |
| 0, 46 | | | | | | |
| 0, 48 | | | | | | |
| 0, 50 | | | | | | |
| 0, 65 | | | | | | |
| 0, 75 | | | | | | |
| 0, 90 | | | | | | |

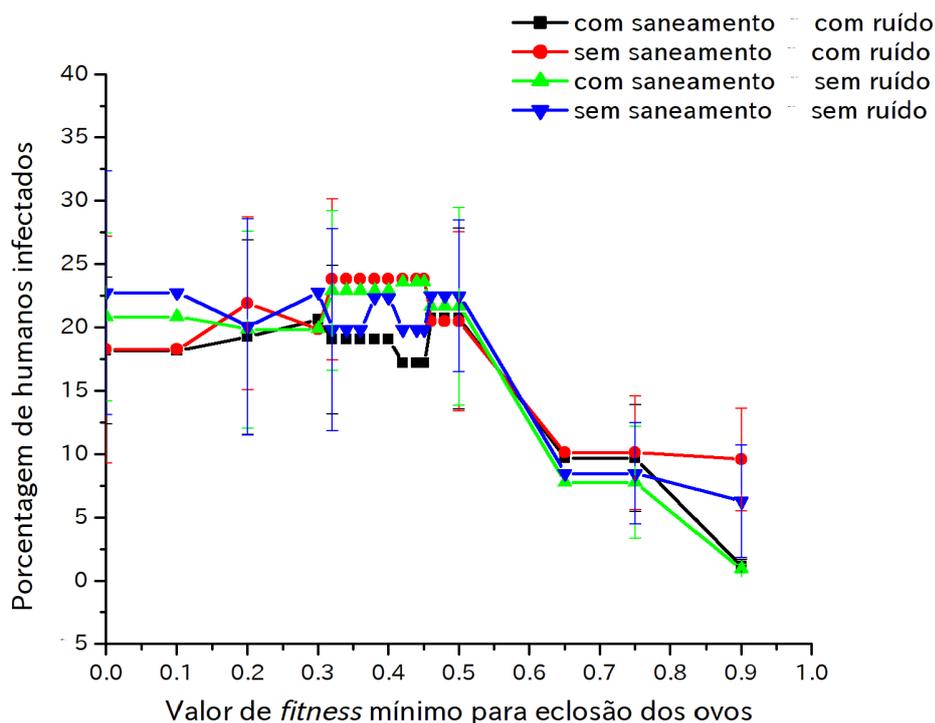
Ainda, quando comparadas, a Área 1 com ruído e a Área 2 sem ruído apresentaram diferença significativa para todos os valores mínimos de *fitness*. De modo geral, considerando-se que o modelo é exatamente igual ao da [Subseção 4.1.1](#), com alteração apenas na escala da matriz ambiente, pode-se inferir que, nele, o mosquito é sensível ao meio em que se encontra.

Há maior porcentagem de humanos infectados nas simulações sem ruído congelado que nas simulações com ruído congelado. A provável explicação para o fato é que, quando se usa o ruído congelado, o mosquito tende a ficar confinado em regiões com maior valor de *fitness*. Assim, como os humanos são estáticos e os mosquitos ficam restritos a determinadas áreas, o número de humanos infectados é menor que quando os mosquitos caminham aleatoriamente na matriz.

4.1.3 Simulação com distribuição de humanos em residências

Com os humanos são confinados em *clusters*, os resultados da Figura 11 apresentam um comportamento semelhante ao da Figura 9 da simulação padrão, que é de valores próximos para os 4 casos simulados (Área 1 e Área 2, com e sem ruído congelado).

Figura 11 – Resultado da porcentagem média de humanos infectados na simulação com distribuição de humanos em residências para as 4 situações propostas.



A Tabela 4 mostra o resultado do teste estatístico. Nela, é possível verificar que a diferença entre as médias foi não significativa para praticamente todos os valores mínimos de *fitness*, com exceção do valor 0,90 para as comparações das situações Área 1 com ruído e Área 2 com ruído, Área 1 sem ruído e Área 2 com ruído, Área 1 com ruído e Área 2 sem ruído, Área 2 com ruído e Área 2 sem ruído e, por último, Área 1 sem ruído e Área 2 sem ruído.

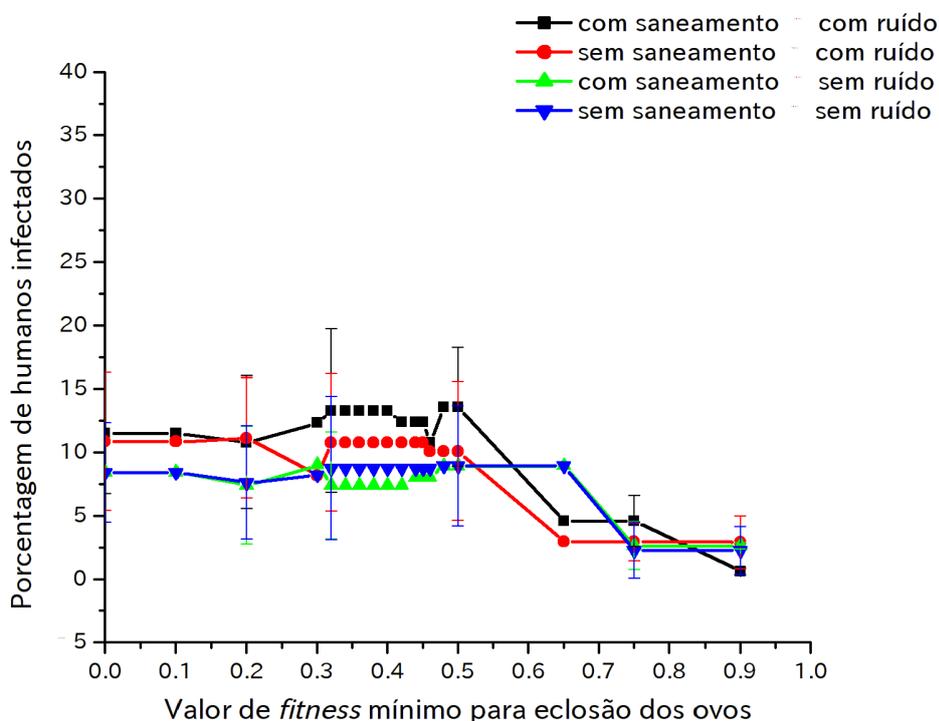
Tabela 4 – Tabela resumo do Teste de Comparação de Médias de Tukey para as simulações propostas na versão do modelo com distribuição de humanos em residências. A cor cinza representa ocorrência de diferença significativa entre médias.

| <i>Fitness</i> mínimo para eclosão de ovos | Comparação | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|
| | Área 1 com ruído x Área 2 com ruído | Área 1 com ruído x Área 1 sem ruído | Área 1 sem ruído x Área 2 com ruído | Área 1 com ruído x Área 2 sem ruído | Área 2 com ruído x Área 2 sem ruído | Área 1 sem ruído x Área 2 sem ruído |
| 0, 10 | | | | | | |
| 0, 20 | | | | | | |
| 0, 30 | | | | | | |
| 0, 32 | | | | | | |
| 0, 34 | | | | | | |
| 0, 36 | | | | | | |
| 0, 38 | | | | | | |
| 0, 40 | | | | | | |
| 0, 42 | | | | | | |
| 0, 44 | | | | | | |
| 0, 45 | | | | | | |
| 0, 46 | | | | | | |
| 0, 48 | | | | | | |
| 0, 50 | | | | | | |
| 0, 65 | | | | | | |
| 0, 75 | | | | | | |
| 0, 90 | | | | | | |

4.1.4 Simulação com variação de períodos de incubação e infecção

Diferentemente das demais simulações realizadas, a simulação com variação dos períodos de incubação e infecção nos humanos e de incubação nos mosquitos apresentou uma porcentagem mais baixa de humanos infectados ([Figura 12](#)). Ao analisar a [Tabela 5](#), é possível inferir que o teste estatístico de comparação de médias apresentou diferença significativa para alguns casos. A Área 1, com e sem ruído, teve diferença para os valores mínimos de *fitness* de 0,32; 0,34; 0,36; 0,38; 0,40; 0,48; 0,50; 0,65 e 0,75. Esse resultado também pode ser verificado na [Figura 12](#), no qual as respectivas curvas apresentam diferentes porcentagens de humanos infectados.

Figura 12 – Resultado da percentagem média de humanos infectados na simulação com variação dos períodos de incubação e infecção para as 4 situações propostas.



Para o caso da comparação entre a Área 1 com ruído e a Área 2 sem ruído, houve diferença significativa entre as médias para os valores 0,48; 0,50; 0,65; 0,75 e 0,90. Para as demais comparações, a diferença significativa ocorreu apenas para o valor mínimo de 0,90 ou para nenhum caso.

A simulação foi realizada com os mesmos dados do ambiente usados na simulação padrão. Apesar de ter apresentado diferença significativa entre algumas médias, a simulação com variação dos períodos de incubação e infecção não mostrou tanta sensibilidade quanto a simulação com os dados do ambiente em escala probit. Uma variação interessante do modelo poderia ser desta simulação com a escala probit, visto que, na natureza, os tempos em que os humanos permanecem em incubação e que os humanos permanecem em infecção variam dentro de um intervalo.

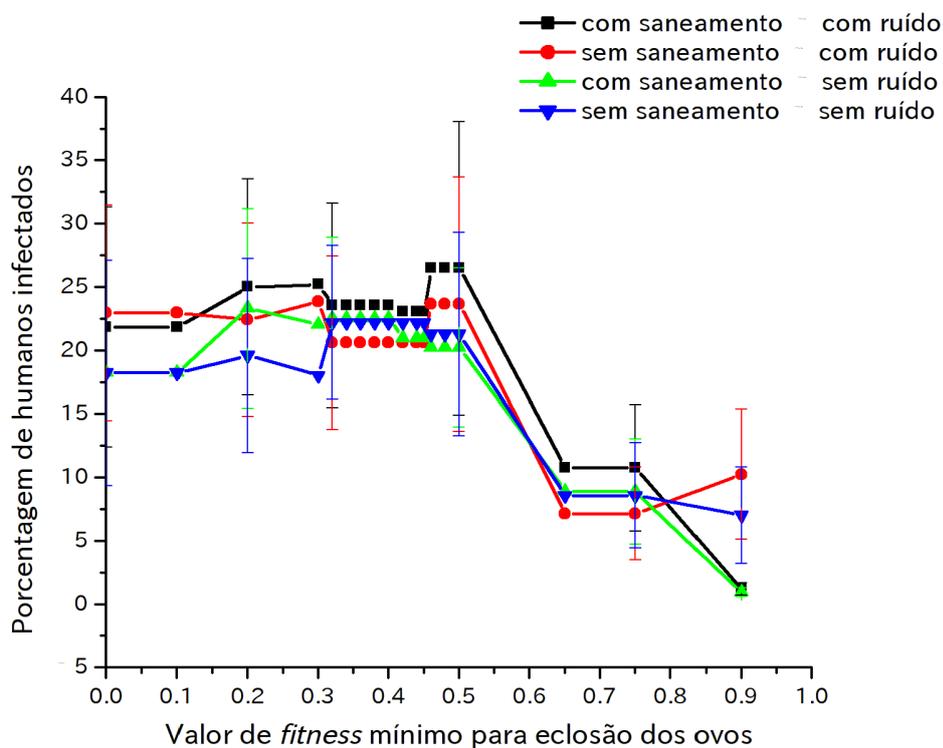
Tabela 5 – Tabela resumo do Teste de Comparação de Médias de Tukey para as simulações propostas na versão do modelo com variação dos períodos de incubação e infecção. A cor cinza representa ocorrência de diferença significativa entre médias.

| <i>Fitness</i> mínimo para eclosão de ovos | Comparação | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|
| | Área 1 com ruído x Área 2 com ruído | Área 1 com ruído x Área 1 sem ruído | Área 1 sem ruído x Área 2 com ruído | Área 1 com ruído x Área 2 sem ruído | Área 2 com ruído x Área 2 sem ruído | Área 1 sem ruído x Área 2 sem ruído |
| 0,10 | | | | | | |
| 0,20 | | | | | | |
| 0,30 | | | | | | |
| 0,32 | | | | | | |
| 0,34 | | | | | | |
| 0,36 | | | | | | |
| 0,38 | | | | | | |
| 0,40 | | | | | | |
| 0,42 | | | | | | |
| 0,44 | | | | | | |
| 0,45 | | | | | | |
| 0,46 | | | | | | |
| 0,48 | | | | | | |
| 0,50 | | | | | | |
| 0,65 | | | | | | |
| 0,75 | | | | | | |
| 0,90 | | | | | | |

4.1.5 Simulação com humanos caminhando pela matriz cidade

Na simulação com humanos caminhando pela matriz cidade, o resultado praticamente não apresentou diferença entre as situações propostas. Isso pode ser visto na [Figura 13](#) e na [Tabela 6](#).

Figura 13 – Resultado da percentagem média de humanos infectados na simulação com humanos caminhando pela matriz cidade para as 4 situações propostas.



Constata-se que não houve nenhuma diferença significativa entre as médias para a comparação entre a Área 1 com e sem ruído. Ainda, destaca-se que houve diferença apenas para o valor limitante de *fitness* de 0,90 para as demais comparações.

Tabela 6 – Tabela resumo do Teste de Comparação de Médias de Tukey para as simulações propostas na versão do modelo com humanos caminhando pela matriz cidade. A cor cinza representa ocorrência de diferença significativa entre médias.

| <i>Fitness</i> mínimo para eclosão de ovos | Comparação | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|
| | Área 1 com ruído x Área 2 com ruído | Área 1 com ruído x Área 1 sem ruído | Área 1 sem ruído x Área 2 com ruído | Área 1 com ruído x Área 2 sem ruído | Área 2 com ruído x Área 2 sem ruído | Área 1 sem ruído x Área 2 sem ruído |
| 0, 10 | | | | | | |
| 0, 20 | | | | | | |
| 0, 30 | | | | | | |
| 0, 32 | | | | | | |
| 0, 34 | | | | | | |
| 0, 36 | | | | | | |
| 0, 38 | | | | | | |
| 0, 40 | | | | | | |
| 0, 42 | | | | | | |
| 0, 44 | | | | | | |
| 0, 45 | | | | | | |
| 0, 46 | | | | | | |
| 0, 48 | | | | | | |
| 0, 50 | | | | | | |
| 0, 65 | | | | | | |
| 0, 75 | | | | | | |
| 0, 90 | | | | | | |

4.1.6 Análise geral da influência do ambiente na dispersão de dengue

As simulações com duração de três anos e variação do valor de *fitness* mínimo para a reprodução foram realizadas para identificar qual versão do modelo seria mais adequada para a proposta deste trabalho e também para compreender a interferência do ambiente na dispersão da doença. Foi possível averiguar que o resultado que ficou mais próximo do esperado foi o proveniente da simulação com escala probit, que também demonstrou que o modelo é sensível à escalabilidade do *fitness*.

O resultado obtido na simulação probit justifica o uso do ruído congelado. Isso acontece porque, quando a caminhada é aleatória, o mosquito voa para qualquer região. Porém, quando o ruído congelado é usado em escala probit, o mosquito mostra preferência por ambientes mais propícios para seu desenvolvimento e reprodução. Assim, a sensibilidade às condições ambientais têm influência do nível exponencial, logaritmo ou lei de potência e o valor de *fitness* interfere na capacidade vetorial do mosquito.

Com relação às demais simulações, elas não apresentaram o resultado esperado no que diz respeito à sensibilidade do modelo às condições ambientais no caso com ruído congelado. De tal modo, quando uma dessas simulações for utilizada, o custo computacional do uso de ruído congelado não é viável, visto que não há diferença significativa entre os resultados.

Uma simulação que seria interessante é a do uso da escala probit no modelo que varia os períodos de incubação e infecção nos agentes do modelo. A união dessas variações poderia apresentar a sensibilidade ao ambiente da escala probit e a verossimilhança da simulação com a realidade, na qual os humanos e os mosquitos apresentam tempos diferentes. Ainda, a variação dos tempos ligados à infecção também podem ser usados na simulação do desenvolvimento de alguma ação que interfira na duração desses períodos, o que pode diminuir as taxas de infecção de humanos, visto que o intervalo de transmissão da doença seria menor.

4.2 Resultados para simulação com 16 anos

Para verificar a dispersão das doenças ao longo do tempo, fez-se as simulações para um período de 16 anos. Escolheu-se simular apenas para o modelo que considera a escala probit, para dois valores mínimos de *fitness* (0,5 e 0,7), com ruído congelado. Os resultados envolvendo os sorotipos DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 são apresentados nas Figuras 14 e 15.

Na Figura 15a, observa-se que houve uma manifestação inicial de dois sorotipos de dengue, porém, a doença não persistiu na população e não houve nenhum caso posterior. Esse fato está relacionado ao valor de *fitness* mínimo estabelecido ser alto (0,7), visto que, para a mesma situação (Área 1), houve manifestação da doença para o valor mínimo de 0,5 (Figura 14a). Isso representa a influência do ambiente na dispersão da doença no modelo e mostra que é possível controlar a epidemia por meio do controle do ambiente. Uma das ações básicas que já é realizada é a campanha que visa evitar o acúmulo de água parada e o depósito de resíduos sólidos em áreas inadequadas, os quais podem servir de criadouros.

Por outro lado, para a Área 2, observa-se que houve manifestação dos sorotipos da doença ao longo do tempo de simulação para ambos os valores mínimos de *fitness* estabelecidos para a eclosão dos ovos. Isso pode ser visto nas Figuras 14b e 15b.

Ainda, verificou-se um resultado condizente com o que aponta Ximenes et al. (2016), que é o fato de a dengue apresentar variações cíclicas. Segundo Nunes (2011), os surtos de dengue nas Américas ocorrem a cada 3 a 5 anos, que é próximo do resultado obtido nas simulações (Figuras 14a e 14b).

Figura 14 – Porcentagem de humanos infectados na simulação probit com 16 anos com valor de *fitness* mínimo para eclosão dos ovos de 0,5.

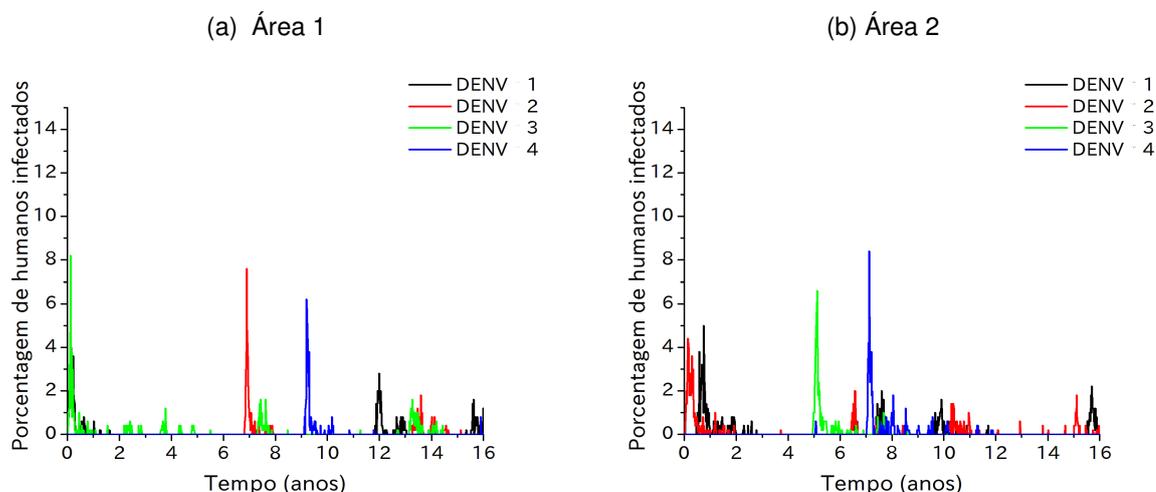
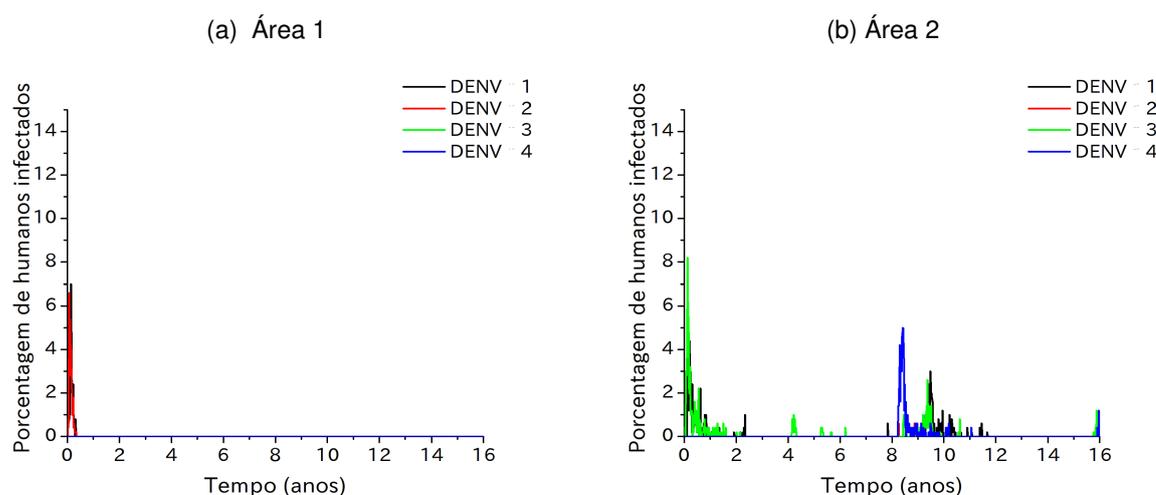


Figura 15 – Porcentagem de humanos infectados na simulação probit com 16 anos com valor de *fitness* mínimo para eclosão dos ovos de 0,7.



Nota-se que ocorrem períodos longos sem manifestação da doença em humanos, como entre o décimo segundo e o final do décimo quinto ano na Figura 15b. Embora somente a análise da infecção em humanos mostre que o vírus desapareceu em tal intervalo, a infecção entre os mosquitos revela que a doença persistiu nos vetores no mesmo período, embora em menor número, como pode ser visto na Figura 17b.

O grande número de humanos infectados nos primeiros períodos e no meio da simulação pode ter contribuído para que a maior parte da população estivesse imune, de modo que a infecção de humanos não ocorreu durante um intervalo de tempo. Como o tempo de vida dos mosquitos é muito menor que o de humanos, a renovação da população de vetores

ocorre mais rapidamente, enquanto os humanos permanecem imunes por um tempo maior. Ainda, é provável que os vírus tenham persistido por transmissão vertical nos mosquitos. O mesmo pode ser observado em períodos menores nas Figuras 14a e 16a e 14b e 16b.

Figura 16 – Porcentagem de mosquitos infectados na simulação probit com 16 anos com valor de *fitness* mínimo para eclosão dos ovos de 0,5.

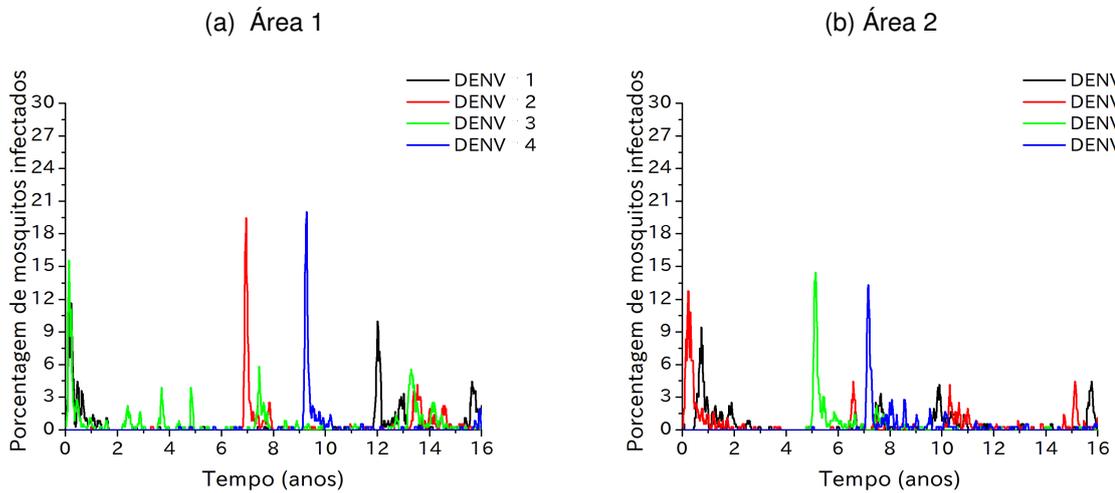
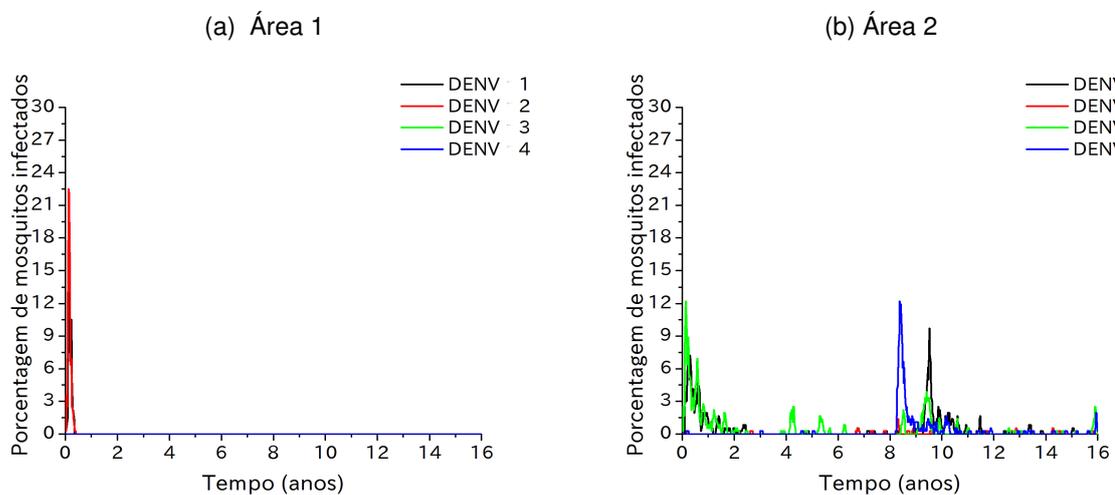


Figura 17 – Porcentagem de mosquitos infectados na simulação probit com 16 anos com valor de *fitness* mínimo para eclosão dos ovos de 0,7.



Para análise dos dados de porcentagem de humanos infectados, fez-se o histograma de cada sorotipo para todas as execuções da simulação probit com valor mínimo de *fitness* de 0,5 e 0,7. Considerou-se como pico apenas valores acima de 3,5% de humanos infectados. Abaixo disso, tomou-se como casos isolados da doença. Percebe-se, pelas Figuras 18 e 19, que a maioria dos grupos de indivíduos infectados possui tamanho entre 5% e 7% da população. Assim, infere-se que, para a simulação proposta, esse é o valor do tamanho característico do *cluster* de infecção.

Figura 18 – Gráfico da frequência dos picos de porcentagem de humanos infectados (acima de 3,5%) para simulação com ambiente em escala probit, com 16 anos de duração, valor de *fitness* mínimo para eclosão dos ovos de 0,5 e com ajuste do tipo Gaussiano.

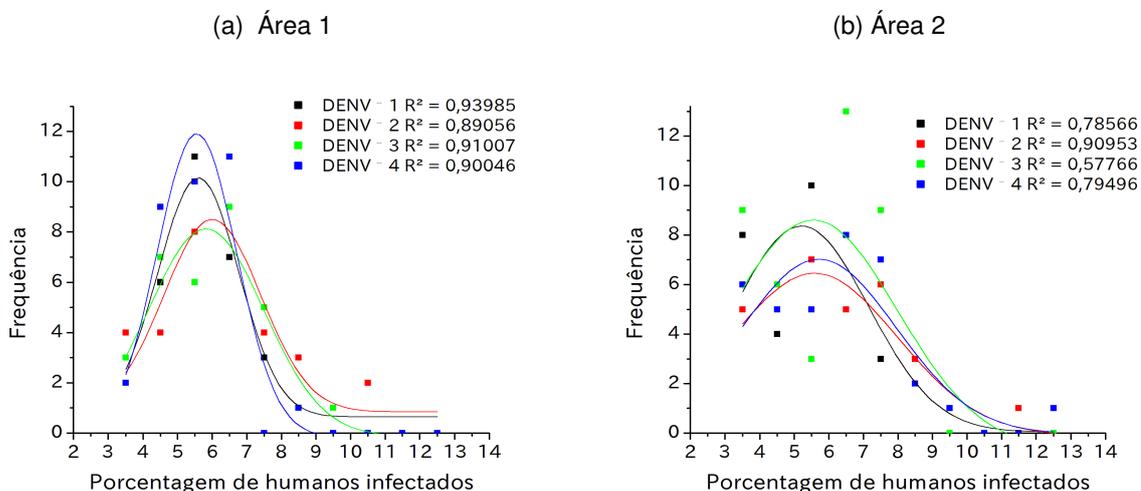
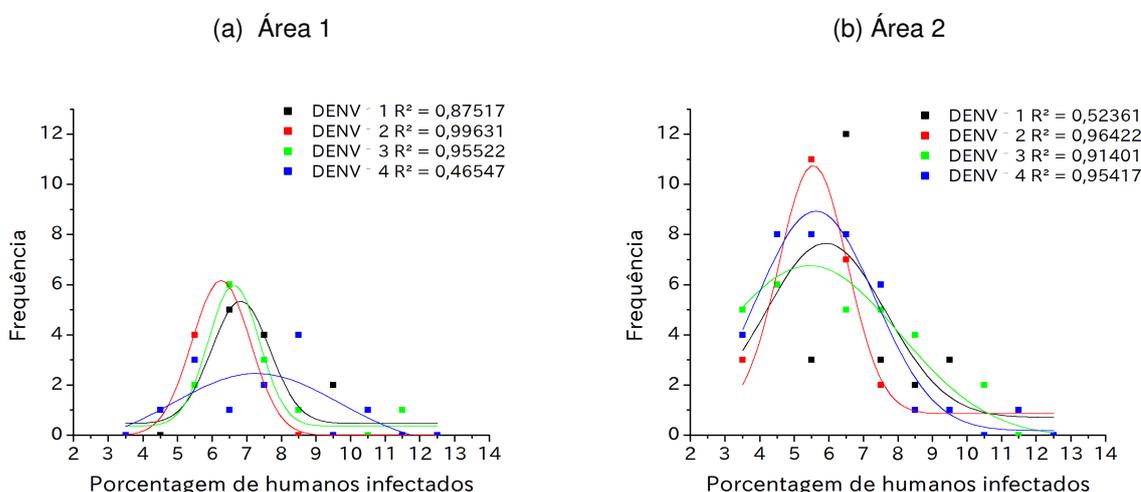


Figura 19 – Gráfico da frequência dos picos de porcentagem de humanos infectados (acima de 3,5%) para simulação com ambiente em escala probit, com 16 anos de duração, valor de *fitness* mínimo para eclosão dos ovos de 0,7 e com ajuste do tipo Gaussiano.



Ainda, fez-se o histograma da distância entre dois picos (considerando-se apenas os picos maiores que 3,5% da população de humanos). Uma análise básica dos resultados (Figuras 18 e 19) permite verificar o comportamento de uma lei de potência, o que indica que não há um tempo característico para retorno da doença.

Figura 20 – Gráfico da frequência da distância dos picos de porcentagem de humanos infectados (acima de 3,5%) para simulação com ambiente em escala probit, com 16 anos de duração e valor de *fitness* mínimo para eclosão dos ovos de 0,5.

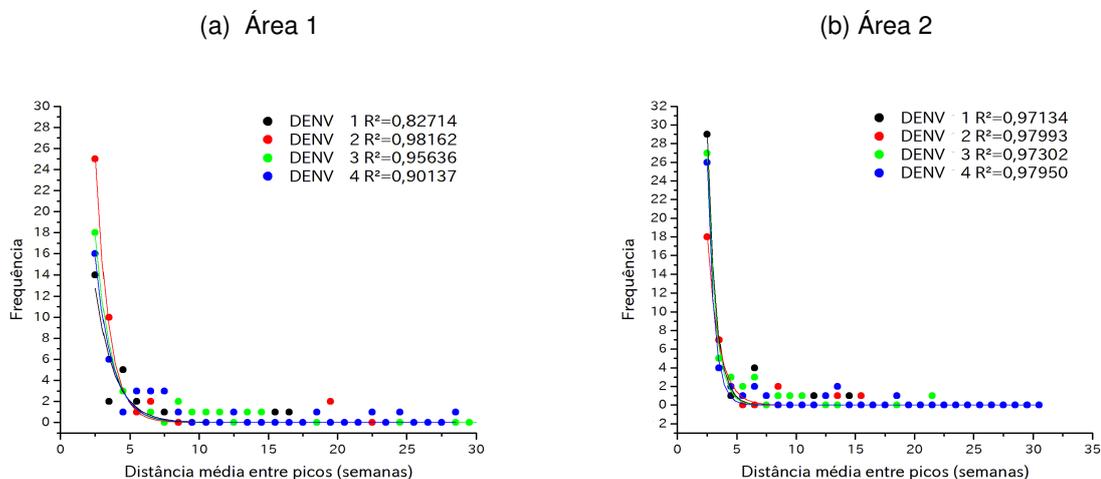
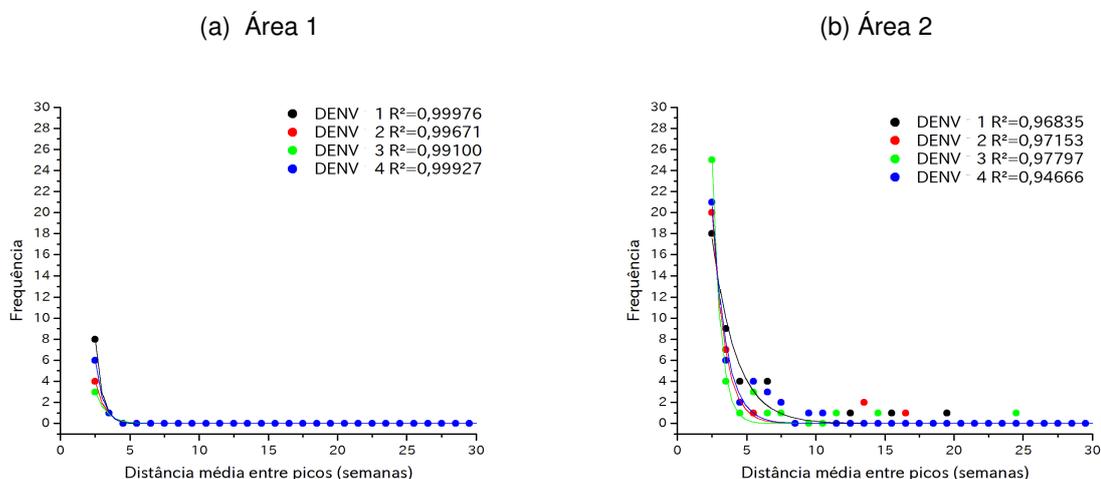


Figura 21 – Gráfico da frequência da distância dos picos de porcentagem de humanos infectados (acima de 3,5%) para simulação com ambiente em escala probit, com 16 anos de duração e valor de *fitness* mínimo para eclosão dos ovos de 0,7.



4.2.1 Cálculo do R_0

Para avaliar o potencial da infecção causar um surto epidêmico, avaliou-se o Número de Reprodução Básico (R_0) médio para as simulações do tipo escala probit para cada sorotipo de dengue. Para isso, realizou-se a contagem do número de infecções secundárias que cada humano é capaz de transmitir. A média foi realizada para todos os humanos e para cada uma das execuções realizadas. Foram, ao total, 30 execuções com 500 humanos cada, com ruído congelado.

O resultado apresentado na [Tabela 7](#) mostra que, para a Área 2, para os dois valores mínimos de *fitness*, o R_0 foi maior que para todos os sorotipos de dengue. Tal fato indica que os quatro apresentam potencial de ocorrência de surto epidêmico. No caso da Área 1, os valores de R_0 foram maiores que apenas para as simulações com valor mínimo de *fitness* de 0,5. Quando esse valor foi aumentado para 0,7, todos os resultados de R_0 foram menores que . Tal fato condiz com o apresentado nas [Figura 15a](#) e [17a](#), nas quais há apenas um pico inicial da doença e, posteriormente, ela desaparece do sistema. Isso destaca, mais uma vez, como o cuidado com o ambiente é importante para a eliminação da infecção.

Tabela 7 – Resultado do Número de Reprodução Básico (R_0) médio e respectivo desvio padrão (s) para as simulações do tipo padrão com escala probit, para cada sorotipo de dengue.

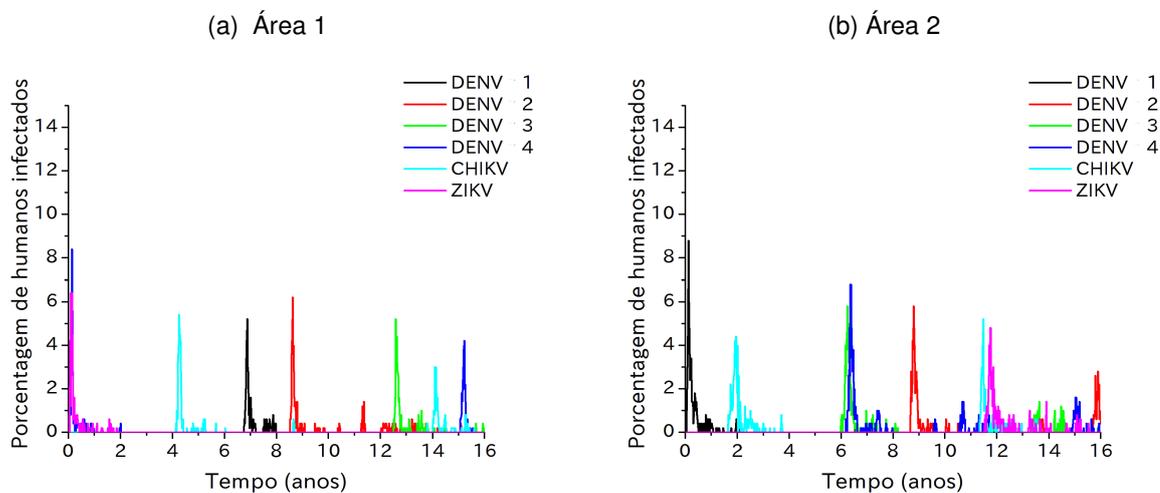
| Área | <i>Fitness</i> mínimo para eclosão dos ovos | Sorotipo de Dengue | | | | | | | |
|--------|---|--------------------|------|--------|------|--------|------|--------|------|
| | | DENV-1 | | DENV-2 | | DENV-3 | | DENV-4 | |
| | | R_0 | s | R_0 | s | R_0 | s | R_0 | s |
| Área 1 | 0,50 | 1,90 | 0,42 | 1,88 | 0,42 | 1,86 | 0,34 | 1,76 | 0,49 |
| Área 1 | 0,70 | 0,38 | 0,18 | 0,32 | 0,17 | 0,36 | 0,21 | 0,32 | 0,19 |
| Área 2 | 0,50 | 1,84 | 0,38 | 1,82 | 0,31 | 1,88 | 0,46 | 1,74 | 0,37 |
| Área 2 | 0,70 | 1,80 | 0,44 | 1,94 | 0,38 | 1,81 | 0,47 | 1,72 | 0,42 |

4.2.2 Resultados para simulação com inserção de febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika no sistema

O resultado da inserção de duas novas doenças na área de simulação é apresentado abaixo. As simulações foram realizadas com o modelo padrão com escala probit para a Área 1 e a Área 2, apenas para o valor mínimo de *fitness* para a eclosão dos ovos de 0,5, com ruído congelado. Como as doenças são consideradas idênticas no modelo (com os mesmos períodos de incubação e infecção nos humanos e nos mosquitos), as legendas dos gráficos da [Figura 22](#) são apenas para fazer distinção entre as curvas, que podem representar qualquer doença.

É possível observar que o comportamento de cada doença tende a ser o primeiro pico com um número alto de infectados e os próximos com um número menor (devido à imunidade populacional), mas há exceções, como o caso do CHIKV na [Figura 22b](#), na qual o segundo pico de doenças foi maior que o primeiro. No caso da [Figura 22a](#), observa-se que o último tipo de infecção a se manifestar na área de simulação foi o DENV-3, enquanto na [Figura 22b](#) foi o ZIKV.

Figura 22 – Resultado da simulação probit com 16 anos e 6 doenças (os quatro sorotipos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika) com valor de *fitness* mínimo para eclosão dos ovos de 0,5.



Assim, com mais doenças, foi possível verificar que o modelo segue uma mesma tendência de dispersão, visto que um vírus não interfere em outro. Isso abre a possibilidade de fazer simulações com outras doenças transmitidas pelo mesmo vetor, como a febre amarela, sendo necessário fazer alterações apenas sobre a forma como ela se manifesta nos vetores e nos humanos (períodos de incubação e infecção, por exemplo), além da inserção de imunidade adquirida por vacinação. Ainda, nas simulações da febre pelo vírus Zika, seria possível estimar a porcentagem de mulheres grávidas no período de risco para a microcefalia associada a tal vírus e agir para prevenir a infecção.

Capítulo 5

Conclusão

Por meio do trabalho proposto, foi possível verificar computacionalmente a influência do ambiente na dispersão da dengue, febre chikungunya e da febre pelo vírus Zika. Ainda, foi possível concluir que, para o modelo, a escala usada para caracterizar o ambiente foi de grande importância para a dinâmica das doenças e apresentou resultados mais significativos que qualquer uma das outras alterações testadas.

A validação dos modelo por meio da comparação aos dados de casos de dengue comprova que ele é capaz de simular a dinâmica cíclica característica da doença. A inserção de duas novas doenças nas simulações e de todas elas circulando em conjunto ressalta o grande problema de saúde pública enfrentado pelo Brasil no momento atual, principalmente por não haver imunidade cruzada e por um vírus não interferir na infecção por outros. O fato de alguns anos com um elevado número de infectados ser seguido por anos com menor número pode levar a um afrouxamento das preocupações com o controle do vetor, o que abre espaço para que as doenças voltem a se manifestar de forma grave.

Os resultados obtidos neste trabalho mostram que a influência do ambiente ressalta a necessidade de preocupação com o controle do vetor. Não é possível interferir nas condições climáticas da região, mas é possível eliminar criadouros do mosquito por meio de ações como o fornecimento de água adequado, que elimina o armazenamento inadequado para consumo, e o estabelecimento de uma coleta de resíduos sólidos regular, que evita que eles sejam descartados em áreas inadequadas, onde podem acumular água e servir como criadouro.

Ainda, o uso das técnicas de geoprocessamento e sensoriamento remoto permitem extrair informações locais, usá-las para a tomada de decisão de cada área e, além disso, também permite associar um risco de epidemia a cada região. No entanto, uma análise geral permite concluir que, nas situações impostas no modelo, as duas áreas simuladas podem ter epidemias se houver situações favoráveis para a reprodução do mosquito. Isso significa

que, se nada for feito para combater o vetor, a doença pode se manifestar em qualquer um dos ambientes.

Por fim, ressalta-se que conhecer o comportamento das doenças na população permite fazer previsões e estabelecer medidas de contenção da dispersão da epidemia. De tal modo, é possível concluir que os principais objetivos foram satisfeitos e que o modelo proposto mostra um grande potencial para ser usado como um recurso na gestão da saúde pública.

5.1 Perspectivas de Trabalhos Futuros

O modelo proposto neste trabalho é apenas o começo do desenvolvimento de uma ferramenta maior. O primeiro passo, que é a análise de como o ambiente pode influenciar na dispersão de epidemias, já foi realizado. Assim, podem ser incorporadas novas funções ao modelo. Um exemplo é a inserção das taxas de serviços de saneamento das cidades para determinação do valor mínimo de *fitness* para a eclosão dos ovos do mosquito.

Dentre os demais aprimoramentos que podem ser feitos, é possível citar a ampliação da área de estudo, a inserção ou adaptação para simulação de outras doenças transmitidas por vetores (como febre amarela e malária) e a simulação com dados de infectados em tempo real. Além disso, é possível inserir outras fases de vida do mosquito no modelo, como a larva e a pupa. A versatilidade dessa ferramenta também permite que campanhas de vacinação e de conscientização sejam inseridas, de modo que seja possível avaliar seu provável impacto na população.

Referências

AGOSTINHO, N. U. et al. Modelagem e controle de sistemas epidemiológicos em autômatos celulares. **VIII Simpósio Brasileiro de Automação Industrial - Anais do VIII Simpósio Brasileiro de Automação Industrial**, Florianópolis, p. 1–6, 2007. Citado 3 vezes nas páginas 2, 21 e 22.

ALMEIDA, A. C. L. **Modelos matemáticos de propagação de epidemias baseados em redes sociais e detecção de clusters de doenças**. Setembro 2011. 113 f. Tese (Doutorado em Engenharia Elétrica) — Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011. Citado 5 vezes nas páginas 1, 2, 4, 5 e 19.

ALMEIDA FILHO, N. d. Bases históricas da epidemiologia. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 2, n. 3, p. 304–311, 1986. Citado na página 5.

ALMEIDA, M. C. d. M. et al. Intra-urban dynamics of dengue epidemics in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil, 1996-2002. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 10, p. 2385–2395, 2008. Citado 4 vezes nas páginas 2, 7, 9 e 11.

ALVARENGA, L. d. R. **Modelagem de epidemias através de modelos baseados em indivíduos**. Setembro 2008. 130 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) — Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008. Citado 3 vezes nas páginas 1, 4 e 19.

ANDERSON, J. R.; RICO-HESSE, R. Aedes aegypti vectorial capacity is determined by the infecting genotype of dengue virus. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, ASTMH, v. 75, n. 5, p. 886–892, 2006. Citado na página 18.

APARICIO, C. **Utilização de Geoprocessamento e Sensoriamento Remoto Orbital para análise espacial de paisagem com incidência de Leishmaniose Tegumentar Americana**. 104 f. Dissertação (Mestrado em Ciências – Ecologia de Ecossistemas Terrestres e Aquáticos) — Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001. Citado 3 vezes nas páginas 4, 5 e 6.

ARAÚJO, F. M. d. C. et al. Concurrent infection with dengue virus type-2 and DENV-3 in a patient from Ceará, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, SciELO Brasil, v. 101, n. 8, p. 925–928, 2006. Citado 2 vezes nas páginas 11 e 12.

ATMAN, A. P. F. **Aspectos Fractais em Sistemas Complexos**. Outubro 2002. 204 f. Tese (Doutorado em Física) — Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2002. Citado 4 vezes nas páginas 20, 21, 22 e 23.

AYRES, J. R. d. C. M. Desenvolvimento histórico da epidemiologia e do conceito de risco. **Revista de Medicina**, v. 88, n. 2, p. 71–79, 2009. Citado 2 vezes nas páginas 4 e 5.

AZEVEDO, R. d. S. d. S.; OLIVEIRA, C. S.; VASCONCELOS, P. F. C. Risco do chikungunya para o Brasil. **Rev Saúde Pública**, v. 49, p. 58, 2015. Citado 4 vezes nas páginas 6, 7, 15 e 16.

BANDINI, S.; PAVESI, G. A model based on cellular automata for the simulation of the dynamics of plant populations. In: **Proceedings of the International Conference on Environmental Modelling and Software Society (iEMSS)–14-17 June 2004 University of Osnabruck**. [S.l.: s.n.], 2004. p. 277–282. Citado na página 21.

BARATA, E. A. et al. Aedes aegypti (L.) population in an endemic area of dengue in the Southeast Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 35, n. 3, p. 237–242, 2001. Citado na página 8.

BARRETO, M. L.; TEIXEIRA, M. d. G. L. C. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. **Estudos Avançados**, v. 22, n. 64, p. 53–72, 2008. Citado 5 vezes nas páginas 6, 7, 11, 13 e 14.

BASTOS, M. d. S. **Perfil soropidemiológico do dengue diagnosticado na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (1998-2001)**. Manaus: [s.n.], 2004. 85 f. Citado 4 vezes nas páginas 9, 11, 12 e 13.

BENICIO, M. A. **Centralidade da caminhada aleatória em redes complexas**. 132 f. Dissertação (Mestrado em Física) — Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2013. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 24.

BRAGA, I. A.; VALLE, D. Aedes aegypti: histórico do controle no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde, v. 16, n. 2, p. 113–118, 2007. Citado na página 11.

BRASIL. Ministério da Saúde. Dengue: Diagnóstico e manejo clínico. 2013. Citado na página 12.

BRASIL. **Ministério da Saúde. Portal da Saúde**. 2016. Disponível em: <<http://www.portalsaude.saude.gov.br>>. Acesso em: 10 de outubro de 2016. Citado 7 vezes nas páginas 1, 11, 13, 14, 18, 28 e 33.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a semana epidemiológica 52, 2016. **Bol Epidemiol**, v. 48, n. 3, 2017. Citado 3 vezes nas páginas 14, 16 e 18.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a semana epidemiológica 52, 2017. **Bol Epidemiol**, v. 49, n. 2, 2018. Citado 3 vezes nas páginas 14, 16 e 17.

BRITO, C. Zika virus: a new chapter in the history of medicine. **Acta Med Port**, v. 28, n. 6, p. 679–680, 2015. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 17.

CALADO, D. C.; NAVARRO-SILVA, M. A. Exigências térmicas de Aedes (Stegomyia) albopictus skuse, 1894 (Diptera, Culicidae) em condições de laboratório. **Revista Brasileira de Entomologia**, v. 46, n. 4, p. 547–551, 2002. Citado na página 10.

CALVET, G. et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. **The Lancet infectious diseases**, Elsevier, v. 16, n. 6, p. 653–660, 2016. Citado na página 17.

CAMPOS, G. S.; BANDEIRA, A. C.; SARDI, S. I. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, Centers for Disease Control and Prevention, v. 21, n. 10, p. 1885, 2015. Citado na página 16.

CARVALHO, R. G. **Risco de introdução da transmissão do vírus chikungunya no Brasil**. 134 f. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia e Saúde Pública) — Fundação Oswaldo Cruz, 2012. Citado 6 vezes nas páginas 6, 7, 9, 10, 14 e 15.

CHAHAR, H. S. et al. Co-infections with chikungunya virus and dengue virus in Delhi, India. **Emerging infectious diseases**, Centers for Disease Control and Prevention, v. 15, n. 7, p. 1077, 2009. Citado na página 30.

CHANG, S.-F. et al. Concurrent isolation of chikungunya virus and dengue virus from a patient with coinfection resulting from a trip to Singapore. **Journal of clinical microbiology**, Am Soc Microbiol, v. 48, n. 12, p. 4586–4589, 2010. Citado na página 30.

CHENG, L. Y. Aplicação do método de Monte Carlo para as operações de números nebulosos. **Simpósio Brasileiro de Automação Inteligente (SBAI'99)**, v. 4, p. 308–313, 1999. Citado na página 23.

CIRINO, S. Modelo epidemiológico seir de transmissão do dengue em redes de populações acopladas. 2003. Citado na página 18.

COELHO, F. C.; CARVALHO, L. M. D. Estimating the attack ratio of dengue epidemics under time-varying force of infection using aggregated notification data. **Scientific reports**, Nature Publishing Group, v. 5, 2015. Citado na página 13.

COLOMBO, F. B. **Desenvolvimento de um software para simulação atomística de processos de microfabricação baseado em autômatos celulares**. 134 f. Dissertação (Mestrado) — Universidade de São Paulo, 2011. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 22.

COLOMBO, T. E. et al. Co-infection of dengue virus by serotypes 1 and 4 in patient from medium sized city from Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 55, n. 4, p. 275–281, 2013. Citado 3 vezes nas páginas 12, 13 e 30.

CONSOLI, R. A.; OLIVEIRA, R. L. de. **Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil**. [S.l.]: Editora Fiocruz, 1994. Citado 4 vezes nas páginas 7, 8, 9 e 10.

COSTA, A. I. P. d.; NATAL, D. Distribuição espacial da dengue e determinantes socioeconômicos em localidade urbana no sudeste do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 32, n. 3, p. 232–236, 1998. Citado 2 vezes nas páginas 12 e 13.

CRUZ, V. S. **Análise computacional da disseminação de epidemias considerando a diluição e a mobilidade dos agentes**. 80 f. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013. Citado 4 vezes nas páginas 5, 19, 20 e 21.

CUNHA, M. d. C. M. et al. Fatores associados à infecção pelo vírus do dengue no Município de Belo Horizonte, Estado de Minas Gerais, Brasil: características individuais e diferenças intra-urbanas. **Epidemiologia e serviços de saúde**, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde, v. 17, n. 3, p. 217–230, 2008. Citado 2 vezes nas páginas 1 e 13.

DEGENER, C. M. **Avaliação das armadilhas MosquiTRAP, BG-Sentinel e BG-Mosquitito como possíveis ferramentas no controle de Aedes aegypti**. 188 f. Tese (Doutorado em Ciências) — Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014. Citado 4 vezes nas páginas [8](#), [11](#), [12](#) e [13](#).

DICK, G.; KITCHEN, S.; HADDOW, A. Zika virus: Isolations and serological specificity. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 46, n. 5, p. 509–520, 1952. Citado na página [16](#).

DIEKMANN, O.; HEESTERBEEK, J. A. P. **Mathematical epidemiology of infectious diseases: model building, analysis and interpretation**. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2000. v. 5. Citado na página [18](#).

DOMANY, E.; KINZEL, W. Equivalence of cellular automata to Ising models and directed percolation. **Physical review letters**, APS, v. 53, n. 4, p. 311, 1984. Citado na página [23](#).

DOMINGOS, M. d. F. **Aspectos da ecologia de Aedes aegypti (Linnaeus) em Santos, São Paulo, Brasil**. 94 f. Tese (Mestrado em Saúde pública) — Universidade de São Paulo, 2005. Citado 2 vezes nas páginas [12](#) e [13](#).

DONALÍSIO, M. R.; FREITAS, A. Chikungunya no Brasil: um desafio emergente. **Rev Bras Epidemiol**, v. 18, n. 1, p. 283–285, 2015. Citado 4 vezes nas páginas [1](#), [14](#), [15](#) e [16](#).

DONALÍSIO, M. R.; GLASSER, C. M. Vigilância entomológica e controle de vetores do dengue. **Rev. bras. epidemiol**, v. 5, n. 3, p. 259–272, 2002. Citado 7 vezes nas páginas [6](#), [8](#), [9](#), [10](#), [11](#), [14](#) e [18](#).

DUFFY, M. R. et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. **N Engl J Med**, v. 2009, n. 360, p. 2536–2543, 2009. Citado na página [17](#).

DUPONT-ROUZEYROL, M. et al. Co-infection with zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. **Emerging infectious diseases**, v. 21, n. 2, p. 381, 2015. Citado na página [30](#).

DYE, C. Vectorial capacity: must we measure all its components? **Parasitology Today**, Elsevier, v. 2, n. 8, p. 203–209, 1986. Citado na página [18](#).

ECDC, E. C. f. D. P. C. Microcephaly in Brazil potentially linked to the zika virus epidemic. Estocolmo, 2015. Citado na página [17](#).

EISEN, L. et al. The impact of temperature on the bionomics of Aedes (Stegomyia) aegypti, with special reference to the cool geographic range margins. **Journal of medical entomology**, BioOne, v. 51, n. 3, p. 496–516, 2014. Citado na página [10](#).

ELLIS, A. M. et al. Parameterization and sensitivity analysis of a complex simulation model for mosquito population dynamics, dengue transmission, and their control. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, ASTMH, v. 85, n. 2, p. 257–264, 2011. Citado 2 vezes nas páginas [1](#) e [19](#).

EMMENDORFER, L. R.; RODRIGUES, L. A. D. Um modelo de autômatos celulares para o espalhamento geográfico de epidemias. **Sociedade Matemática Aplicada e Computacional**, v. 85, n. 2, p. 73–80, 2001. Citado na página [2](#).

FAGBAMI, A. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. **Epidemiology & Infection**, Cambridge University Press, v. 83, n. 2, p. 213–219, 1979. Citado na página 16.

FAVIER, C. et al. Effects of climate and different management strategies on *Aedes aegypti* breeding sites: a longitudinal survey in Brasilia (DF, Brazil). **Tropical Medicine & International Health**, Wiley Online Library, v. 11, n. 7, p. 1104–1118, 2006. Citado na página 9.

FIGUEIREDO, R. M. d. et al. Co-infection of Dengue virus by serotypes 3 and 4 in patients from Amazonas, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 53, n. 6, p. 321–323, 2011. Citado 2 vezes nas páginas 12 e 30.

FLAUZINO, R. F.; SOUZA-SANTOS, R.; OLIVEIRA, R. M. Dengue, geoprocessamento e indicadores socioeconômicos e ambientais: um estudo de revisão. **Rev Panam Salud Publica**, v. 25, n. 5, p. 456–461, 2009. Citado na página 12.

FLORENZANO, T. G. **Iniciação em sensoriamento remoto**. [S.l.]: Oficina de Textos, 2007. Citado na página 26.

FORATTINI, O. P. Ecologia, epidemiologia e sociedade. In: **Ecologia, epidemiologia e sociedade**. [S.l.: s.n.], 1992. Citado na página 18.

FREITAS, R. M. **Avaliação de aspectos da capacidade vetorial de fêmeas de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) no Rio de Janeiro**. 249 f. Tese (Doutorado), 2010. Citado 3 vezes nas páginas 7, 8 e 10.

GAMA, R. A. et al. Evaluation of the sticky mosquitrap™ for detecting *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti* (L.)(diptera: Culicidae) during the dry season in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. **Neotropical Entomology**, v. 36, n. 2, p. 294–302, 2007. Citado na página 6.

GARDNER, M. Mathematical games: The fantastic combinations of John Conway's new solitaire game "life". **Scientific American**, v. 223, n. 4, p. 120–123, 1970. Citado na página 21.

GONÇALVES, C. M. **O estudo da competência vetorial das populações de *Aedes aegypti* da cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais, ao Dengue vírus 2**. 95 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) — Centro de Pesquisas René Rachou, 2010. Citado 5 vezes nas páginas 7, 8, 11, 13 e 18.

GRAUNT, J. **Natural and political observations made upon the bills of mortality**. [S.l.]: The Johns Hopkins Press - Originally published in London in 1662, 1939. Citado na página 5.

GRIMM, V. et al. Pattern-oriented modeling of agent-based complex systems: lessons from ecology. **Science**, American Association for the Advancement of Science, v. 310, n. 5750, p. 987–991, 2005. Citado na página 20.

GUBLER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. **Clinical microbiology reviews**, Am Soc Microbiol, v. 11, n. 3, p. 480–496, 1998. Citado 2 vezes nas páginas 12 e 14.

GUBLER, D. J. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. **Trends in microbiology**, Elsevier, v. 10, n. 2, p. 100–103, 2002. Citado 2 vezes nas páginas 6 e 9.

GUBLER, D. J.; CLARK, G. G. Dengue/dengue hemorrhagic fever: the emergence of a global health problem. **Emerging infectious diseases**, Centers for Disease Control and Prevention, v. 1, n. 2, p. 55, 1995. Citado na página 9.

GUEDES, D. R. D. **Análise da competência vetorial para o vírus Dengue em populações naturais de Aedes aegypti e Aedes albopictus de Pernambuco**. 102 f. Tese (Doutorado em Ciências) — Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, 2012. Citado 3 vezes nas páginas 6, 8 e 9.

HAYES, E. B. Zika virus outside Africa. **Emerging Infectious Disease journal-CDC**, v. 5, n. 9, 2009. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 17.

HENNESSEY, M.; FISCHER, M.; STAPLES, J. E. Zika virus spreads to new areas—region of the Americas, May 2015–January 2016. **American Journal of Transplantation**, v. 16, n. 3, p. 1031–1034, 2016. Citado 3 vezes nas páginas 6, 16 e 17.

HERINGER, M. et al. Impact of the emergence and re-emergence of different dengue viruses serotypes in Rio de Janeiro, Brazil, 2010 to 2012. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Oxford University Press, p. trv006, 2015. Citado na página 1.

HETHCOTE, H. W. The mathematics of infectious diseases. **SIAM review**, SIAM, v. 42, n. 4, p. 599–653, 2000. Citado 3 vezes nas páginas 1, 5 e 19.

HEUKELBACH, J. et al. Zika virus outbreak in Brazil. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 10, n. 02, p. 116–120, 2016. Citado na página 17.

HONÓRIO, N. A. et al. Chikungunya: an arbovirus infection in the process of establishment and expansion in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n. 5, p. 906–908, 2015. Citado 4 vezes nas páginas 1, 14, 15 e 16.

HUGHES, B. D. Random walks and random environments. **Oxford**, v. 2, p. 1995–1996, 1995. Citado na página 23.

HURD, H. S.; KANEENE, J. B. The application of simulation models and systems analysis in epidemiology: a review. **Preventive Veterinary Medicine**, Elsevier, v. 15, n. 2-3, p. 81–99, 1993. Citado 3 vezes nas páginas 5, 19 e 22.

IBGE. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. 2018. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/>>. Acesso em: 10 de Julho de 2018. Citado 2 vezes nas páginas 32 e 39.

INMET. **Instituto Nacional de Meteorologia**. 2018. Disponível em: <<http://www.inmet.gov.br/portal/>>. Acesso em: 10 de Maio de 2017. Citado na página 31.

JOSHI, V.; MOURYA, D.; SHARMA, R. Persistence of dengue-3 virus through transovarial transmission passage in successive generations of aedes aegypti mosquitoes. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, ASTMH, v. 67, n. 2, p. 158–161, 2002. Citado na página 32.

JUSTO, M. J. M. **Autômatos celulares caóticos aplicados na Criptografia e Criptoanálise**. 121 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) — Universidade de São Paulo, 2013. Citado na página 22.

KADDUMUKASA, M. et al. Mosquitoes of Zika Forest, Uganda: species composition and relative abundance. **Journal of medical entomology**, Oxford University Press Oxford, UK, v. 51, n. 1, p. 104–113, 2014. Citado na página 16.

KERMACK, W. O.; MCKENDRICK, A. G. A contribution to the mathematical theory of epidemics. v. 115, n. 772, p. 700–721, 1927. Citado 2 vezes nas páginas 19 e 20.

KINDHAUSER, M. K. et al. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. **Bull World Health Organ**, v. 94, n. 9, p. 675–686C, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 1 e 17.

KNIGHT, G. M. et al. Bridging the gap between evidence and policy for infectious diseases: How models can aid public health decision-making. **International journal of infectious diseases**, Elsevier, v. 42, p. 17–23, 2016. Citado na página 19.

LEANDRO, D. d. C. **Análise da imunidade de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) ao vírus dengue em populações de campo com competência vetorial diferenciada**. 80 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Animal) — Universidade Federal de Pernambuco, 2011. Citado 2 vezes nas páginas 8 e 10.

LIGON, B. L. Reemergence of an unusual disease: the chikungunya epidemic. v. 17, n. 2, p. 99–104, 2006. Citado 2 vezes nas páginas 15 e 16.

LIMA, E. B. **Modelos microscópicos para simulação do tráfego baseados em autômatos celulares**. 127 f. Dissertação (Mestrado em Computação) — Universidade Federal Fluminense, 2007. Citado na página 22.

LIMA, L. L. **Uso de autômatos celulares e ferramentas de geoprocessamento em um modelo computacional de propagação de epidemias e captura do *Aedes aegypti***. 70 f. Dissertação (Trabalho de Conclusão de Curso.) — Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, 2016. Citado 6 vezes nas páginas 2, 25, 26, 28, 29 e 38.

LIMA, T. F. M. et al. DengueME: A tool for the modeling and simulation of dengue spatiotemporal dynamics. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 13, n. 9, p. 920, 2016. Citado 3 vezes nas páginas 9, 19 e 20.

LONDOÑO, S. L. M. **Estimação do número de reprodução basal em modelos compartimentais**. 86 f. Dissertação (Mestrado em Estatística) — Universidade Estadual de Campinas, 2014. Citado na página 18.

LOPES, A. B. et al. **Aplicação da técnica de simulação de Monte Carlo para análise quantitativa de riscos em projetos de eventos**. 50 f. Dissertação (Mestrado em Computação) — Universidade Anhembi Morumbi, 2010. Citado na página 23.

MARCONDES, C. B.; XIMENES, M. d. F. F. d. et al. Zika virus in Brazil and the danger of infestation by *Aedes* (*Stegomyia*) mosquitoes. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 1, p. 4–10, 2016. Citado 3 vezes nas páginas 6, 9 e 17.

MASSAHUD, R. Á. T. **Modelo de propagação de dengue usando autômatos celulares**. 115 f. Dissertação (Mestrado em Modelagem de Sistemas Biológicos) — Universidade Federal de Lavras, 2011. Citado 5 vezes nas páginas 5, 6, 8, 10 e 21.

MEDEIROS, L. C. de C. et al. Modeling the dynamic transmission of dengue fever: investigating disease persistence. **PLOS neglected tropical diseases**, v. 5, n. 1, p. e942, 2011. Citado na página 21.

MELOTTI, G. **Aplicação de Autômatos Celulares em Sistemas Complexos: Um estudo de caso em espalhamento de epidemias**. 116 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) — Universidade Federal de Minas Gerais, 2009. Citado 5 vezes nas páginas 2, 4, 19, 20 e 21.

MERRILL, R. M. **Introduction to Epidemiology**. [S.l.]: Jones & Bartlett Publishers, 2015. Citado na página 5.

MLAKAR, J. et al. Zika virus associated with microcephaly. **N Engl J Med**, v. 2016, n. 374, p. 951–958, 2016. Citado na página 17.

MORAES, A. L. S. de. **Um estudo sobre a aplicação de autômatos celulares na simulação de fenômenos ambientais e aspectos dinâmicos**. 50 f. Dissertação (Mestrado) — Universidade Católica de Pelotas, 2007. Citado na página 21.

MUSSO, D.; GUBLER, D. J. et al. Zika virus: following the path of dengue and chikungunya? **The Lancet**, v. 386, n. 9990, p. 243–244, 2015. Citado na página 17.

MUSTAFA, M. et al. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. **Medical Journal Armed Forces India**, Elsevier, v. 71, n. 1, p. 67–70, 2015. Citado na página 12.

NASCI, S.; OLIVA, F. Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus del chikungunya en las Américas. **Washington: Organización Panamericana de la Salud**, 2011. Citado 2 vezes nas páginas 14 e 15.

NAYAR, S. et al. Co-infection of dengue virus and chikungunya virus in two patients with acute febrile illness. **The Medical journal of Malaysia**, v. 62, n. 4, p. 335–336, 2007. Citado 2 vezes nas páginas 12 e 30.

NEPOMUCENO, E. G. **Dinâmica, Modelagem e Controle de Epidemias**. 167 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) — Universidade Federal de Minas Gerais, 2005. Citado na página 19.

NOGUEIRA, R. M. R. et al. Dengue in the state of Rio de Janeiro, Brazil, 1986-1998. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 94, n. 3, p. 297–304, 1999. Citado na página 14.

NORMILE, D. Surprising new dengue virus throws a spanner in disease control efforts. **Science**, American Association for the Advancement of Science, v. 342, n. 6157, p. 415–415, 2013. Citado na página 12.

NUNES, J. d. S. **Dengue: Etiologia, patogênese e suas implicações a nível global**. 59 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) — Universidade da Beira Interior, 2011. Citado 9 vezes nas páginas 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14 e 51.

NUNES, V. d. N. **Avaliação da metodologia de aspiração de mosquitos adultos para monitoramento da infestação por Aedes aegypti em área endêmica de dengue em Recife/PE**. 67 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) — Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, 2013. Citado 3 vezes nas páginas 6, 8 e 9.

OEHLER, E. et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome—case report, French Polynesia, December 2013. **Euro Surveill**, v. 19, n. 9, p. 20720, 2014. Citado na página 17.

OLIVEIRA, G. M. d. **Dinâmica e evolução de autômatos celulares unidimensionais**. 192 f. Tese (Doutorado em Engenharia Eletrônica e Computação) — Instituto Tecnológico de Aeronáutica, 1999. Citado na página 20.

OLIVEIRA, M. H. d. F. **A avaliação econômico-financeira de investimentos sob condição de incerteza: uma comparação entre o método de Monte Carlo e o VPL fuzzy**. 231 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) — Universidade de São Paulo, 2008. Citado na página 23.

OLIVEIRA, S. R. **Modelagem computacional da disseminação da Leishmaniose: Estudo de Caso no Bairro Itapoã, Belo Horizonte - MG, Brasil**. Dezembro 2014. 69 f. Dissertação (Mestrado em Modelagem Matemática Computacional) — Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014. Citado 5 vezes nas páginas 2, 19, 20, 22 e 26.

OPS, O. P. d. S. **Sistemas de Informação Geográfica em Saúde**. [S.l.]: Organização Panamericana de Saúde. Fundação Nacional de Saúde, 2002. Citado na página 4.

PANT, C.; YASUNO, M. Field studies on the gonotrophic cycle of *Aedes aegypti* in Bangkok, Thailand. **Journal of medical entomology**, Oxford University Press Oxford, UK, v. 10, n. 2, p. 219–223, 1973. Citado na página 31.

PASCOAL, F. S. Sociedade artificial fight4life: Autômato celular modelando vida artificial. **Relatório Final de Projeto. Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais**, 2005. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 22.

PEDROSA, M. C. **Aspectos ecológicos da ocorrência de *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus, 1762) e *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse, 1984)(DIPTERA: CULICIDAE) em áreas verdes urbanas e residenciais**. 85 f. Dissertação (Mestrado em Ecologia de Biomas Tropicais) — Universidade Federal de Ouro Preto, 2013. Citado 4 vezes nas páginas 6, 8, 10 e 31.

PEIXOTO, M.; BARROS, L. Um estudo de autômatos celulares para o espalhamento geográfico de epidemias com parâmetro fuzzy. **Trends in Applied and Computational Mathematics**, v. 5, n. 1, p. 125–133, 2004. Citado na página 4.

PINHO, A. C. O. **Diagnóstico e caracterização molecular do vírus dengue circulante na cidade de Salvador, Bahia, Brasil**. 76 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) — Universidade Federal da Bahia, 2013. Citado na página 12.

PINTO, T. P. C. **Expressão e purificação da proteína E3 do vírus chikungunya (CHIKV)**. 80 f. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Médica) — Universidade Nova de Lisboa, 2013. Citado na página 15.

POLONI, T. R. R. S. **Detecção e tipificação do vírus da dengue por RT-PCR em tempo real**. 76 f. Tese (Mestrado em Biociências aplicadas a Farmácia) — Universidade de São Paulo, 2009. Citado na página 13.

POWERS, A. M.; LOGUE, C. H. Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. **Journal of General Virology**, v. 88, n. 9, p. 2363–2377, 2007. Citado 2 vezes nas páginas 14 e 15.

RESENDE, M. C. de. **Estudo multicêntrico do uso da armadilha MosquiTRAP para captura de Aedes aegypti e geração de índices de vigilância entomológica**. 130 f. Tese (Doutorado em Ciências) — Universidade Federal de Minas Gerais, 2009. Citado 2 vezes nas páginas 8 e 13.

REZENDE, J. M. de. As grandes epidemias da história. **À sombra do plátano: crônicas de história da medicina**, 2009. Citado na página 4.

ROCHA, R. d. C. **Epidemiologia da dengue na cidade de Rio Branco-Acre, Brasil, no período de 2000 a 2007**. Tese (Doutorado em Ciências) — Universidade de São Paulo. Faculdade de Saúde Pública., 2011. Citado 2 vezes nas páginas 5 e 9.

RODRIGUES, M. d. M. et al. Density of Aedes aegypti and Aedes albopictus and its association with number of residents and meteorological variables in the home environment of dengue endemic area, São Paulo, Brazil. **Parasites & vectors**, v. 8, n. 1, p. 115, 2015. Citado na página 10.

RÜCKERT, C. et al. Impact of simultaneous exposure to arboviruses on infection and transmission by Aedes aegypti mosquitoes. **Nature communications**, Nature Publishing Group, v. 8, p. 15412, 2017. Citado na página 30.

SABETI, M. Modelo epidêmico discreto SIR com estrutura etária e aplicação de vacinação em pulsos e constante. Universidade Federal de Pernambuco, 2011. Citado na página 18.

SALINAS, S. R. **Introdução a Física Estatística**. [S.l.]: Edusp, 1997. v. 9. Citado na página 24.

SANTOS, C. L. dos. **Modelagem computacional da propagação da Leishmaniose**. Janeiro 2011. 74 f. Dissertação (Mestrado em Modelagem Matemática Computacional) — Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011. Citado 2 vezes nas páginas 19 e 22.

SANTOS, M. C. **Busca Markoviana Super Difusiva: Origens e Relevância das Leis de Potência**. 122 f. Dissertação (Mestrado em Física) — Universidade Federal do Parana, 2008. Citado na página 23.

SANTOS, S. L. dos. **Abordagem ecossistêmica aplicada ao controle da Dengue no nível local: um enfoque com base na reprodução social**. 231 f. Tese (Mestrado em Modelagem Matemática Computacional) — Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Recife, 2009. Citado na página 10.

SASSO, J. B.; CHIMARA, H. D. B.; MONTEIRO, L. H. A. Epidemias e modelos epidemiológicos baseados em autômatos celulares: uma breve revisão. **Caderno de pós-graduação em Engenharia Elétrica. São Paulo**, v4, n. 1, p. 71–80, 2004. Citado na página 20.

SCHIMIT, P. H. T. **Modelagem e controle de propagação de epidemias usando autômatos celulares e teoria de jogos**. 83 f. Tese (Doutorado em Engenharia Elétrica) — Universidade de São Paulo, 2010. Citado 4 vezes nas páginas 4, 19, 21 e 22.

SILVA, F. S. G. d. **Aplicação de método Monte Carlo para cálculos de dose em folículos tiroideanos**. 67 f. Dissertação (Mestrado em Biometria e Estatística Aplicada) — Universidade Federal Rural de Pernambuco, 2008. Citado na página 23.

SILVA, T. C. da. **Simulações computacionais aplicadas ao processo de evacuação de ambientes**. 132 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) — Universidade Federal do Paraná, 2012. Citado na página 23.

SINAN. **Sistema de Informação de Agravos e Notificação**. 2016. Disponível em: <<http://portalsinan.saude.gov.br/>>. Acesso em: 05 de Agosto de 2016. Citado 2 vezes nas páginas 33 e 34.

STAUFFER, D. et al. **Computer simulation and computer algebra: lectures for beginners**. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 1993. Citado na página 33.

TAUIL, P. L. Urbanização e ecologia do dengue urbanization and dengue ecology. **Cad Saúde Pública**, v. 17, p. 99–102, 2001. Citado 3 vezes nas páginas 9, 12 e 13.

TEIXEIRA, M. d. G.; BARRETO, M. L.; GUERRA, Z. Epidemiologia e medidas de prevenção do dengue. **Informe epidemiológico do SUS**, v. 8, n. 4, p. 5–33, 1999. Citado 3 vezes nas páginas 7, 9 e 11.

TEIXEIRA, M. d. G. et al. Dengue and dengue hemorrhagic fever epidemics in Brazil: what research is needed based on trends, surveillance, and control experiences? **Cadernos de saúde pública**, SciELO Brasil, v. 21, n. 5, p. 1307–1315, 2005. Citado na página 14.

TUN-LIN, W.; BURKOT, T.; KAY, B. Effects of temperature and larval diet on development rates and survival of the dengue vector *Aedes aegypti* in north Queensland, australia. **Medical and veterinary entomology**, Wiley Online Library, v. 14, n. 1, p. 31–37, 2000. Citado na página 31.

VILLAMIL-GÓMEZ, W. E. et al. Dengue, chikungunya and zika co-infection in a patient from Colombia. **Journal of infection and public health**, v. 9, n. 5, p. 684–686, 2016. Citado na página 30.

WALDMAN, E. A.; ROSA, T. E. da C. **Vigilância em saúde pública**. [S.l.]: Universidade de Sao Paulo. Faculdade de Saude Pública, 1998. v. 7. Citado 2 vezes nas páginas 4 e 5.

WHITE, S. H.; REY, A. M. D.; SÁNCHEZ, G. R. Modeling epidemics using cellular automata. **Applied Mathematics and Computation**, v. 186, n. 1, p. 193–202, 2007. Citado 2 vezes nas páginas 19 e 20.

WHO, W. H. O. Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020. World Health Organization, 2012. Citado na página 1.

WOLFRAM, S. Cellular automata as models of complexity. **Nature**, v. 311, n. 5985, p. 419–424, 1984. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 22.

WOLFRAM, S. **Cellular automata and complexity: collected papers**. [S.l.]: Addison-Wesley Reading, MA, 1994. v. 1. Citado 2 vezes nas páginas 20 e 21.

XIMENES, R. et al. The risk of dengue for non-immune foreign visitors to the 2016 Summer Olympic Games in Rio de Janeiro, Brazil. **BMC infectious diseases**, v. 16, n. 1, p. 186, 2016. Citado 4 vezes nas páginas 11, 33, 39 e 51.

ZANLUCA, C. et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 4, p. 569–572, 2015. Citado 2 vezes nas páginas [1](#) e [17](#).