

Modelo Matemático Sazonal para Malária

A.P.P. WYSE¹, L. BEVILACQUA², Laboratório Nacional de Computação Científica, LNCC, Av. Getúlio Vargas 333, 25651-075 Petrópolis, RJ, Brasil.

M. RAFIKOV³, Universidade Regional do Noroeste do RS, UNIJUÍ, Rua São Francisco 501, 98700-000 Ijuí, RS, Brasil.

Resumo. Na Amazônia, onde se concentram 99% dos casos de malária no Brasil, ocorre uma variação nos índices de incidência da malária no decorrer do ano, a qual está relacionada com as condições climáticas que afetam o desenvolvimento do vetor. Nesse trabalho, apresentamos um modelo matemático representado por um sistema de equações diferenciais ordinárias o qual descreve a dinâmica da relação humano-vetor contemplando características sazonais e diferentes níveis de tratamento.

1. Introdução

A malária é uma doença infecciosa causada por um protozoário do gênero *Plasmodium* que é transmitido de pessoa infectada a pessoa sadia através da picada de fêmeas de mosquitos do gênero *Anopheles*.

O maior número de casos relatados no continente americano ocorre no Brasil, que registra cerca de 500 mil casos; destes, 99% se concentram na região amazônica.[10] A malária afeta principalmente pessoas pobres e que vivem em áreas rurais onde o atendimento médico é inexistente ou precário. Esse fato motivou a diferenciação no tratamento que é contemplada neste artigo. Os danos econômicos atribuídos a malária classificam esta doença como uma das quatro principais causas de pobreza no mundo [10].

A incidência de malária na Amazônia, assim como em outras regiões tropicais, sofre variações com as estações do ano. Nessas regiões a temperatura é praticamente estável, mas os índices de umidade variam conforme a época do ano, assim o ritmo de propagação da malária se dá de acordo com as chuvas, e a estiagem diminui a proliferação de mosquitos contribuindo para o decréscimo do número de casos da doença.

O principal transmissor de malária no Brasil é o mosquito *Anopheles darlingi*. Ele tem como criadouro grandes volumes de água, sendo o principal vetor da região amazônica. Sua sazonalidade está relacionada ao nível das águas dos rios e aos períodos de chuvas e secas. O aumento das chuvas resulta em uma elevação da

¹anawyse@lncc.br

²bevi@lncc.br

³rafikov@unijui.tche.br

quantidade de mosquitos, ocasionando ondas epidêmicas. Por outro lado, as fortes chuvas podem arrastar os mosquitos para locais inadequados, destruindo os criadouros, o que resulta em um declínio da incidência de malária. Assim, o período de maior densidade de mosquitos coincide com a estabilização dos seus criadouros, logo após as fortes chuvas [8].

Modelos matemáticos têm sido desenvolvidos no intuito de melhor compreender a dinâmica envolvendo a população de mosquitos e a transmissão de malária. Na seção seguinte, propomos um sistema não autônomo de equações diferenciais ordinárias não lineares que modela matematicamente a dinâmica da transmissão da malária considerando os diferentes níveis de tratamento acessíveis às pessoas infectadas e os fatores sazonais que afetam o desenvolvimento do vetor. A seção 2.1 trata da estimação de parâmetros para o modelo matemático previamente descrito, usando informações disponíveis na literatura relacionada à Amazônia. Na seção 2.2 são apresentados alguns experimentos numéricos considerando três grupos de pessoas infectadas sujeitas à três níveis de intensidade de tratamento. Na seção 3 são discutidas algumas questões relevantes sobre a importância do investimento em saúde.

2. Modelo Matemático

O modelo matemático descrito a seguir considera a dinâmica do processo infeccioso da malária em regiões onde a variação sazonal na densidade populacional de mosquitos é um fator fundamental. As equações que compõem o modelo descrevem a variação das respectivas populações ao longo do tempo.

Para sua elaboração, as seguintes considerações devem ser feitas:

- O modelo proposto considera duas populações: H – Humanos, com tamanho constante e V – Mosquitos, com tamanho variável. A hipótese de que o tamanho da população de humanos é constante enquanto o tamanho da população de mosquitos é variável se deve ao fato de que uma geração de humanos corresponde a muitas gerações de mosquitos em função da diferença entre suas expectativas de vida;
- Na população de humanos são consideradas pessoas de todas as idades e ambos os sexos. Na população de mosquitos são consideradas apenas as fêmeas adultas, pois apenas estas alimentam-se de sangue a fim de obterem proteína necessária para a maturação de seus ovos;
- Os fenômenos migratórios são desprezíveis;
- Cada uma das populações é dividida em três compartimentos que representam as variáveis de estado: Suscetíveis (H_s e V_s), Expostos (H_e e V_e) e Infecciosos (H_i e V_i), onde $H = H_s + H_e + H_i$ e $V = V_s + V_e + V_i$;
- É considerada apenas a transmissão humano–mosquito–humano, não sendo encontrado na literatura nenhum relato a respeito da transmissão de malária humana por outros animais;
- A doença não confere nenhuma imunidade, o humano curado retorna imediatamente à classe dos suscetíveis. Essa hipótese é justificável nos casos em que ocorre um grande índice de reincidência da doença em humanos, como é observado na Amazônia;

- A doença não reduz a fecundidade em humanos ou mosquitos;
- A mortalidade atribuída a doença é desconsiderada por ser muito baixa na região em questão;
- Todos os seres (humanos ou mosquitos) nascem suscetíveis;
- Os mosquitos suscetíveis, expostos e infecciosos picam com a mesma frequência;
- A taxa de emergência de fêmeas para a classe adulta é assumida totalmente dependente da densidade, enquanto que a taxa de mortalidade de mosquitos é assumida parcialmente dependente da densidade;
- O tempo de recuperação dos humanos depende da eficácia do tratamento. São consideradas n situações: pessoas tratadas eficazmente, pessoas cujo tratamento foi incompleto ou inadequado ao tipo de *Plasmodium* que elas adquiriram e tantas outras situações quantas se queira especificar. Para os mosquitos, bem como para os humanos que nunca foram tratados, o período infeccioso cessa com o fim da sua vida;
- A taxa de recrutamento de fêmeas para a fase adulta e a capacidade suporte são parâmetros dependentes do tempo.

Desta forma, o modelo que descreve a dinâmica da malária pode ser posto nos seguintes termos:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dH_s(t)}{dt} = \mu H(t) - abV_i(t) \frac{H_s(t)}{H(t)} - \mu H_s(t) + \sum_{j=1}^n (\phi_j p_j) H_i(t) \\ \frac{dH_e(t)}{dt} = abV_i(t) \frac{H_s(t)}{H(t)} - \mu H_e(t) - \eta H_e(t) \\ \frac{dH_i(t)}{dt} = \eta H_e(t) - \mu H_i(t) - \sum_{j=1}^n (\phi_j p_j) H_i(t) \\ \frac{dV_s(t)}{dt} = \varepsilon(t) V(t) - \frac{(\varepsilon(t) - \delta_1)}{k(t)} V_s(t) V(t) - acV_s(t) \frac{H_i(t)}{H(t)} - (\delta_1 + \delta_2) V_s(t) \\ \frac{dV_e(t)}{dt} = acV_s(t) \frac{H_i(t)}{H(t)} - \frac{(\varepsilon(t) - \delta_1)}{k(t)} V_e(t) V(t) - (\delta_1 + \delta_2) V_e(t) - \alpha V_e(t) \\ \frac{dV_i(t)}{dt} = \alpha V_e(t) - \frac{(\varepsilon(t) - \delta_1)}{k(t)} V_i(t) V(t) - (\delta_1 + \delta_2) V_i(t), \end{array} \right.$$

onde μ é a taxa de natalidade e mortalidade para humanos por u.t., as quais são idênticas pela hipótese de que a população de humanos é constante e as taxas de migração não foram consideradas; a é o número de picadas em humanos por mosquito por u.t.; b é a probabilidade de que um humano suscetível picado por um mosquito infeccioso desenvolva a infecção; c é a probabilidade de que um mosquito suscetível desenvolva a infecção ao picar um humano infeccioso; η e α são as taxas de transição do compartimento dos expostos para o compartimento dos infecciosos para humanos e mosquitos por u.t., respectivamente; p_j é a proporção da população infectada submetida ao tratamento j , onde $\sum_{j=1}^n p_j = 1$; ϕ_j são as taxas de

recuperação para p_j por u.t.; $\varepsilon(t)$ é uma função continuamente diferenciável variando no intervalo $[\varepsilon_{min}, \varepsilon_{max}]$ que representa a taxa de recrutamento de fêmeas para a classe adulta no tempo t ; $k(t)$ é uma função continuamente diferenciável variando

no intervalo $[k_{min}, k_{max}]$ que representa a capacidade suporte no tempo t ; δ_1 é a taxa de mortalidade dos mosquitos dependente da densidade por u.t. e δ_2 é a taxa de mortalidade dos mosquitos independente da densidade por u.t..

As equações que descrevem o comportamento das populações totais de humanos são

$$\begin{cases} \frac{dH(t)}{dt} = 0 \\ \frac{dV}{dt} = (\varepsilon(t) - \delta_1 - \delta_2)V(t) - \frac{(\varepsilon(t) - \delta_1)}{k(t)}V(t)^2, \end{cases}$$

onde a população total de humanos é constante conforme a hipótese do modelo e a população total de mosquitos é uma generalização do modelo de crescimento logístico de Verhulst para o caso sazonal.

2.1. Estimativas

O modelo matemático introduzido anteriormente visa representar características da Amazônia, descrevendo a flutuação sazonal que ocorre na densidade de mosquitos nesta região. As seguintes funções são uma boa aproximação:

$$\varepsilon(t) = \frac{1}{\varepsilon^{-1} + \varepsilon_0 \cos\left(\frac{\pi}{6}t\right)}; k(t) = \frac{1}{k^{-1} + k_0 \cos\left(\frac{\pi}{6}t\right)}.$$

Note que a densidade máxima de mosquitos ocorre no mês de Junho. [8] Os parâmetros foram estimados considerando mês como unidade de tempo.

A funções de sazonalidade escolhidas apresentam o seguinte comportamento:

- Para $t = 0 + 12n$ ($n \in \mathbb{N}$), a taxa de recrutamento e a capacidade suporte atingem seus valores mínimos: $\frac{1}{\varepsilon^{-1} + \varepsilon_0}$ e $\frac{1}{k^{-1} + k_0}$, respectivamente;
- Para $t = 3 + 6n$ ($n \in \mathbb{N}$), a taxa de recrutamento e a capacidade suporte atingem seus valores médios: ε e k , respectivamente;
- Para $t = 6 + 12n$ ($n \in \mathbb{N}$), a taxa de recrutamento e a capacidade suporte atingem seus valores máximos: $\frac{1}{\varepsilon^{-1} - \varepsilon_0}$ e $\frac{1}{k^{-1} - k_0}$, respectivamente.

O valor de ε é estimado considerando o fato de que a população de mosquitos cresce exponencialmente na ausência de qualquer fator limitante, sendo seu crescimento descrito nesse caso por $\frac{dV(t)}{dt} = \varepsilon V(t)$, cuja solução é dada por $V(t) = V(0)e^{\varepsilon t}$, de onde se conclui que $\varepsilon = \frac{1}{t} \ln\left(\frac{V(t)}{V(0)}\right)$.

Estudos de laboratório de Santos et.al. [7] a respeito da biologia de *Anopheles darlingi* mostraram que o ciclo biológico de ovo a adulto leva, em média, 15,6 dias (0,51 meses) para se completar com uma taxa de sobrevivência de 57%. O número médio de ovos a cada postura é de 110 ovos [7] e cada fêmea põe ovos em média duas vezes em sua vida [8]. Considerando que 50% dos ovos resultam em fêmeas, então:

$$\varepsilon = \frac{1}{0,51} \ln \left(\frac{2 \times 110 \times 0,5 \times 0,57}{1} \right) = 8,114/\text{mês.}$$

O valor de $(\delta_1 + \delta_2)$ é estimado considerando o fato de que a população de mosquitos decresce exponencialmente na ausência de qualquer fator de crescimento, sendo sua variação descrito por $\frac{dV(t)}{dt} = -(\delta_1 + \delta_2)V(t)$, cuja solução é dada por $V(t) = V(0)e^{-(\delta_1 + \delta_2)t}$, de onde se conclui que $\delta_1 + \delta_2 = \frac{1}{t} \ln \left(\frac{V(t)}{V(0)} \right)$.

Charlwood e Alecrim [2] estimaram em 80,4% a taxa diária de sobrevivência dos mosquitos adultos. Então,

$$\delta_1 + \delta_2 = \frac{1}{1} \ln \left(\frac{0,804^{30}}{1} \right) = 6,545/\text{mês.}$$

Dados ε e $\delta_1 + \delta_2$, o problema é encontrar ε_0 tal que a taxa intrínseca de crescimento das fêmeas adultas de mosquito seja sempre positiva. Podemos dizer que se essa condição for satisfeita para $t = 0 + 12n$ ($n \in \mathbb{N}$), ela será satisfeita para todo $t \in \mathbb{R}^+$. Então,

$$\frac{1}{\varepsilon^{-1} + \varepsilon_0} > \delta_1 + \delta_2 \Rightarrow \varepsilon_0 < \frac{1}{\delta_1 + \delta_2} - \frac{1}{\varepsilon}.$$

Conseqüentemente, $\varepsilon_0 < 0,00295$.

Assumindo que a expectativa média de vida da população humana seja 60 anos, temos que $\mu = \frac{1}{720} = 0,0014/\text{mês}$.

A taxa de picada do *Anopheles darlingi* pode ser estimada como a razão entre a proporção de sangue humano ingerida pelo mosquito, designada por hbi , e a duração do ciclo gonotrófico, designado por gc , que corresponde ao intervalo entre as refeições do mosquito. [6] [5] Então, $a = \frac{hbi}{gc}$.

O mosquito *Anopheles darlingi* se alimenta de sangue humano em uma proporção de 45,8% [4] e suas refeições são feitas em média a cada 2,3 dias [2]. Logo,

$$a = \frac{0,458}{2,3} \times 30 \Rightarrow a = 5,974/\text{mês.}$$

Os coeficientes b e c devem variar no intervalo $[0, 1]$ conforme o grau de suscetibilidade de humanos e mosquitos, respectivamente. É importante salientar que o plasmodium só se desenvolve no corpo do mosquito se gametócitos de ambos sexos forem ingeridos durante a picada. [1] [6]. Nas simulações numéricas a seguir assumiremos $b = c = 0,3$, logo que esses parâmetros não foram encontrados na literatura.

O período latente para malária é definido como o intervalo de tempo desde a picada até o surgimento de gametócitos no sangue (período latente intrínseco - para humanos) ou o surgimento de esporozoítos nas glândulas salivares (período latente extrínseco - para mosquitos). Estima-se, em média, um período latente intrínseco de 10 dias (0,33 mês) para *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax*. [1] [6] A duração do período latente extrínseco varia com a temperatura ambiente, sendo

aproximadamente 6 dias para uma temperatura média de $27^{\circ}C$. [1] Assim, a taxa de transição do compartimento dos expostos para o compartimento dos infecciosos para humanos e mosquitos é, respectivamente

$$\eta = \frac{1}{0,33} = 3/\text{mês}; \alpha = \frac{1}{0,1667} = 6/\text{mês}.$$

As pessoas infectadas recebem tratamento diferenciado dependendo das condições socioeconômicas da região e do nível de informação a respeito das consequências da doença. Em relação ao tratamento, são consideradas aqui três situações:

- Tratamento completo e eficaz: Neste caso o indivíduo permanece infeccioso por um período que vai desde o término do período latente até a total eliminação da doença em seu organismo. Esse espaço de tempo compreende o intervalo entre o início do tratamento e a cura, que é de aproximadamente 15 dias somado ao período que corresponde a diferença entre o período de incubação (período assintomático) e o período latente (período de não transmissibilidade), pois o indivíduo só procura tratamento ao manifestar os sintomas da doença. Logo, $\phi_1 = \frac{1}{15 + 5} \times 30 = 1,5/\text{mês}$;
- Tratamento incompleto: Neste caso o indivíduo permanece infeccioso por um longo período, pois o seu organismo vai eliminando a doença de forma lenta e gradual, assim como é administrado o seu tratamento. Nesse caso o período infeccioso dura de 1 a 3 anos. [9] Para a realização das simulações numéricas vamos considerar o período infeccioso de um ano. Então $\phi_2 = \frac{1}{12} = 0,0832/\text{mês}$;
- Tratamento inexistente: Quando o tratamento não é realizado, o indivíduo permanece infeccioso até o fim de sua vida. Isso ocorre freqüentemente nos casos em que o paciente infectado é assintomático. Neste caso, $\phi_3 = 0$.

Os parâmetros k e k_0 são obtidos de forma a melhor ajustar os dados de campo. Neste caso são assumidos $k = 85$ e $k_0 = 0,00975$, que nós ajustamos para o município de Novo Airão/AM, Brasil. [8]

O número de mosquitos fêmea por pessoa é definido como a razão entre o número de picadas por humano por u.t. e a taxa de picada. [6] [5] Para Novo Airão/AM foi obtido através de pesquisas de campo um índice de picada por homem/hora (IPHH) de 0,096. [8] Então,

$$m = \frac{IPHM}{a} = \frac{0,096 \times 24 \times 30}{5,974} = 11,57 \text{ mosquitos fêmea/humano}.$$

Com base nos dados coletados em Novo Airão/AM [8], o número total de mosquitos fêmea coletados durante o ano de 1997 foi 804. Temos então que

$$\frac{\sum_{\text{mes=Janeiro}}^{\text{Dezembro}} V(\text{mes})}{12 \times H(t)} = 11,57 \text{ ou } H(t) = \frac{804}{12 \times 11,57} = 5,8 \text{ humanos}.$$

Como a população humana é assumida constante, podemos assumir a condição inicial $H(0) = 5,8$. A evolução da população não é sensível à distribuição entre as três categorias (suscetíveis, expostos e infecciosos). De acordo com os dados de campo [8], a condição inicial para a população de mosquitos é definida $V(0) = 6$, já que estamos considerando o instante inicial como o começo do ano.

2.2. Simulações Numéricas

As simulações numéricas visam verificar a dinâmica sazonal descrita pelo modelo, cujo sistema foi resolvido usando o método de diferenças finitas Runge–Kutta de quarta ordem.[3] Os coeficientes utilizados nas simulações foram estimados previamente. As taxas de mortalidade do mosquito foram consideradas $\delta_1 = 4$ e $\delta_2 = 2,545$.

A população total de mosquitos apresenta conformidade com as observações de campo realizadas em 1997 no município de Novo Airão/AM [8] e sua evolução é vista na Figura 1, onde é possível perceber a influência da variação sazonal na sua densidade populacional.

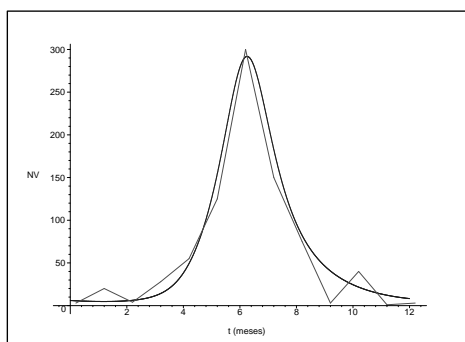


Figura 1: Evolução temporal do *An. darlingi*: Simulação numérica (curva preta) e dados de campo (curva cinza)

Considerando inicialmente o caso mais extremo, que seria nenhum tipo de tratamento aos infectados com malária, vimos na Figura 2 que a quantidade de infectados se eleva gradativamente até o mês de Junho, onde atinge o ponto máximo. Nesse momento todos os humanos já contraíram a doença e, por falta de tratamento, permanecerão hospedeiros do protozoário até o fim da sua vida. Em relação aos mosquitos, no ponto máximo estão infectados apenas 5%; isto porque o ciclo de vida do mosquito é curto e ele morre pouco tempo após tornar-se infeccioso. Como todos nascem suscetíveis, poucos mosquitos infectados são encontrados.

Os cenários mostrados na Figura 3 consideram uma proporção da população de infecciosos recebendo tratamento eficaz e adequado. Nesse caso 70% da população infectada recebeu o melhor tratamento, 10% receberam tratamento incompleto e 20% não receberam tratamento. Embora tenha havido uma drástica redução da incidência de malária, o tratamento ainda não foi suficiente para eliminar a doença na região, quando a população atinge seu equilíbrio (cíclico) são observados índices

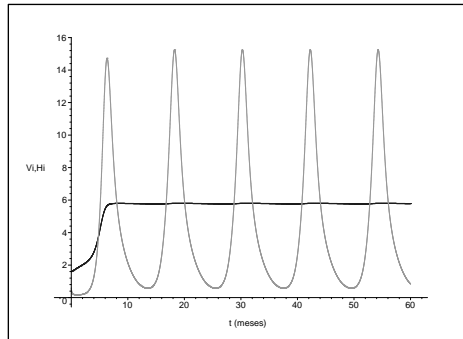


Figura 2: População de humanos infectados (curva preta) e mosquitos infectados (curva cinza). Foram admitidos $p_1 = 0$, $p_2 = 0$ e $p_3 = 1$.

máximos de 1,45 humanos infecciosos e 1,6 mosquitos infecciosos. Apesar da malária ainda estar presente na população, sua incidência é baixa, correspondendo a 25% de pessoas infectadas 0,53% de mosquitos infectados no período mais crítico.

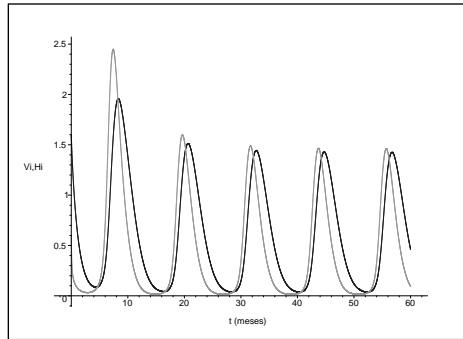


Figura 3: População de humanos infectados (curva preta) e mosquitos infectados (curva cinza). Foram admitidos $p_1 = 0,7$, $p_2 = 0,1$ e $p_3 = 0,2$.

Aumentando a proporção da população que recebe tratamento completo e eficaz para 88% obtemos um resultado bastante satisfatório, como pode ser visto na Figura 4. A proporção de 10% para tratamento incompleto vem sendo mantida e os 2% restantes de pessoas infectadas não recebem tratamento. Para os parâmetros utilizados aqui e um programa de tratamento conforme o que foi indicado na simulação numérica da Figura 4 é possível eliminar completamente a malária na região após 5 anos de investimento em tratamento.

3. Discussão

O modelo contemplando variação sazonal da densidade de mosquitos considerado neste trabalho descreve de forma mais realista a dinâmica populacional de mosquitos em áreas como a Amazônia. A conformidade do modelo com as observações

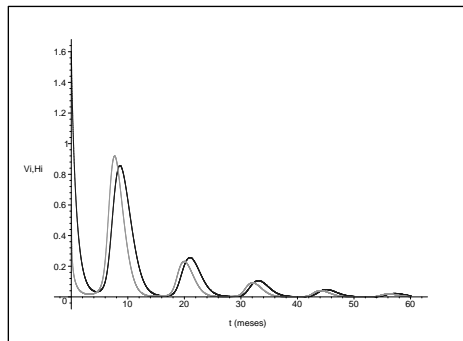


Figura 4: População de humanos infectados (curva preta) e mosquitos infectados (curva cinza). Foram admitidos $p_1 = 0,8$, $p_2 = 0,1$ e $p_3 = 0,1$.

da região indicam que ele é adequado tanto para esta região como para outras que tenham as mesmas características. Considerando o fato de que um modelo matemático é apenas uma aproximação da realidade, mostramos que o modelo aqui proposto descreve muito bem a evolução da população de mosquitos ao longo do tempo e sua relação com as ondas epidêmicas anuais observadas em todas as regiões da Amazônia, sendo adequado para fornecer aos programas de combate à malária diretrizes que indiquem a forma de tratamento mais adequada para reduzir a incidência desta doença.

Conforme se verificou nas simulações numéricas, o investimento em saúde tem um papel fundamental na redução da incidência de malária, indicando uma tendência à erradicação ao longo do tempo. Um estudo dos custos deste tratamento não foi feito neste trabalho e nem era nosso objetivo, mas os cenários obtidos através das simulações numéricas mostram que as despesas com tratamento são reduzidas a cada ano devido ao fato de que cada vez mais o número de infectados decresce. Há de se pensar no custo-benefício que o investimento em saúde trará para o município, a morbidade que a doença provoca induz a um decréscimo significativo da produção material e intelectual pelo fato de que o indivíduo infectado se ausenta do trabalho e da escola. A exploração do potencial turístico da região também é afetada.

As pesquisas de campo/laboratório e a interação entre pesquisadores de diferentes áreas do conhecimento devem ser intensificadas no sentido de obter informações mais precisas e atualizadas. Dessa forma, os cenários traçados poderão ser mais próximos à realidade para que tenham condições de fornecer diretrizes aos órgãos relacionados à saúde pública, indicando meios mais eficazes e econômicos de controlar a doença.

Agradecimentos

Ao CNPq e à Rede GEOMA pelo financiamento desta pesquisa. Ao Dr. Manuel Cesário (UFAC) pela discussão sobre o tratamento da malária e aos revisores anônimos por suas contribuições para este artigo.

Abstract. In the Amazônia, where are concentrated 99% of malaria cases in Brazil, it occurs a variation of the malaria incidence on the year, which is related to climatic conditions that affect the vector development. In this work, we present a mathematical model represented by a system of ordinary differential equations which describes the dynamic human-vector regarding seasonal peculiarities and different treatment levels.

Referências

- [1] R.M. Anderson, R.M. May, “Infectious Diseases of Humans”, Oxford Science Publication, New York, 1991.
- [2] J.D. Charlwood, W.A. Alecrim, Capture-recapture studies with the South America malaria vector *Anopheles darlingi*, *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, **83** (1989), 569-576.
- [3] W.E. Grove, “Brief Numerical Methods”, Prentice-Hall, 1966.
- [4] A. Kiszewski et al., A Global Index Representing the Stability of Malaria Transmission, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **70**, No. 5 (2004), 486-498.
- [5] H.-I Lee et al., Malaria transmission potential by *Anopheles sinensis* in the Republic of Korea, *The Korean Journal of Parasitology*, **39**, No. 2 (2001), 185-192.
- [6] L. Molineaux, G. Gramiccia, “The Garki Project: Research on the epidemiology and control of malaria in the sudan savanna of West Africa”, WHO, Geneva, 1980.
- [7] J. Santos et al., Biologia de anofelinos amazônicos 1- Ciclo biológico, postura e estádios larvais de *Anopheles darlingi* Root 1926 (Díptera: Culicidae) da Rodovia Manaus – Boa Vista, *Acta Amazônica*, **11**, No. 4 (1981), 789-797.
- [8] W. Tadei et al., Entomologia da Malária em Áreas de Colonização da Amazônia, Programa de Pesquisa Dirigida – PPD, MCT, 1997.
- [9] Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária, Brasília: Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde – FUNASA, 2002.
- [10] Roll Back Malaria Department, Basic Facts on Malaria, World Health Organization, 2004.