



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Departamento de Matemática
Programa de Pós-Graduação em Matemática

Stéfano Alves de Oliveira

**Uma Análise da Longevidade do *Aedes aegypti* e do EIP da Dengue em
Diferentes Configurações Climáticas**

Recife
2022

Stéfano Alves de Oliveira

**Uma Análise da Longevidade do *Aedes aegypti* e do EIP da Dengue em
Diferentes Configurações Climáticas**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Departamento de Matemática da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Matemática.

Área de concentração: Análise.

Orientador: Prof. Dr. César Augusto Rodrigues Castilho

Recife
2022

Catalogação na fonte
Bibliotecária Nataly Soares Leite Moro, CRB4-1722

O48a Oliveira, Stéfano Alves de
 Uma análise da longevidade do *Aedes aegypti* e do EIP da dengue em
 diferentes configurações climáticas / Stéfano Alves de Oliveira. – 2022.
 205 f.: il., fig., tab.

 Orientador: César Augusto Rodrigues Castilho.
 Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN,
 Matemática, Recife, 2022.
 Inclui referências.

 1. Análise. 2. *Aedes aegypti*. 3. Dengue. 4. EIP. 5. Longevidade. I. Castilho,
 César Augusto Rodrigues (orientador). II. Título.

 515 CDD (23. ed.) UFPE- CCEN 2023 - 12

STÉFANO ALVES DE OLIVEIRA

UMA ANÁLISE DA LONGEVIDADE DO Aedes Aegypti E DO EIP DA DENGUE EM DIFERENTES CONFIGURAÇÕES CLIMÁTICAS

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação
do Departamento de Matemática da
Universidade Federal de Pernambuco, como
requisito parcial para a obtenção do título de
Doutorado em Matemática.

Aprovado em: 29/11/2022

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. César Augusto Rodrigues Castilho (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Felipe Wergete Cruz (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. João Antonio Miranda Gondim (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Cláudio Tadeu Cristino (Examinador Externo)
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof. Dra. Liliam César de Castro Medeiro (Examinador Externo)
Universidade Estadual Paulista

RESUMO

O aumento da temperatura acelera o desenvolvimento das formas imaturas do *Aedes aegypti*. Por sua vez, caso alcance a forma alada, a fêmea adulta do mosquito possui a chance de efetuar um repasto sanguíneo num hospedeiro infectado com o vírus da dengue. Após um período de disseminação e replicação do vírus no organismo do mosquito, assim que o vírus chega às glândulas salivares, a fêmea adulta torna-se apta a infectar pessoas suscetíveis de uma população. Este Período de Incubação Extrínseco conhecido como EIP, que no caso da dengue varia em média de 15 dias à 25°C a 6,5 dias à 30°C, é fundamental no estudo epidemiológico de arboviroses mundialmente relevantes como a dengue, chikungunya, zika e febre amarela. Portanto, quanto maior a longevidade de uma fêmea adulta, maior é sua probabilidade de atingir o EIP e passar a transmitir tais doenças. Há décadas, a longevidade das fêmeas adultas é alvo de exploração por pesquisadores em diferentes regimes de temperatura. Por outro lado, trabalhos recentes têm investigado a influência da umidade relativa do ar juntamente com a temperatura nas taxas de mortalidade dos alados. No presente trabalho, constrói-se a espinha dorsal de um modelo baseado em agentes que permite simular e analisar o ciclo de vida do *Aedes aegypti* em diversas configurações climáticas, desde a fase aquática até a fase adulta. Através de simulações computacionais, investiga-se a relação longevidade *versus* comprimento do EIP da dengue na tentativa de propor soluções para o combate ao *Aedes aegypti* em grandes capitais brasileiras.

Palavras-chave: *Aedes aegypti*; dengue; longevidade; EIP; temperatura; ABM.

ABSTRACT

The increase in temperature accelerates the development of the immature forms of *Aedes aegypti*. In turn, if it reaches the winged form, the female adult mosquito has the chance to take a blood meal in a host infected with the dengue virus. After a period of dissemination and replication of the virus in the mosquito organism, as soon as the virus reaches the salivary glands, the adult female becomes able to infect the susceptible individuals of a population. The time it takes for a mosquito become infectious after the ingestion of infected blood is known as Extrinsic Incubation Period (EIP), which in the case of dengue varies on average from 15 days at 25°C, up to 6.5 days at 30°C, it is fundamental in the epidemiological study of arboviruses relevant worldwide such as dengue, chikungunya, zika and yellow fever. Therefore, the greater the longevity of an adult female, the greater her probability of reaching EIP and transmitting such diseases. For decades, the longevity of adult females has been the target of exploitation by researchers in different temperature regimes. On the other hand, recent works have investigated the influence of relative humidity together with temperature on the mortality rates of adult mosquitoes. In the present work, the backbone of an agent-based model was built to simulate and analyze the life cycle of *Aedes aegypti* in different climatic settings, from the aquatic to the adult phase. Through computer simulations, investigations about the relationship of longevity versus EIP of dengue were conducted in an attempt to propose solutions to combat *Aedes aegypti* in major Brazilian capitals.

Keywords: *Aedes aegypti*; dengue; longevity; EIP; temperature; ABM.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Número de casos reportados de dengue de 1980 a 2021 nas Américas por países/territórios, com o Brasil liderando o maior número de casos. Os dados da Health Information Platform for the Americas (PLISA) englobam todos os casos de dengue: suspeitos, prováveis, confirmados, não-severos, severos e mortes.	19
Figura 2 –	<i>Aedes aegypti</i> se alimentando de sangue humano.	31
Figura 3 –	Crescimento e urbanização da população no Brasil no período 1950 - 2010.	34
Figura 4 –	Municípios com presença de <i>Aedes aegypti</i> , Brasil, 1997 e 2001. .	35
Figura 5 –	Casos notificados e internações por dengue por mês. Brasil, 2000 – 2008.	36
Figura 6 –	Óbitos confirmados por dengue, por região. Brasil, 2010 – 2019. .	38
Figura 7 –	Aplicação de recursos financeiros do Ministério da Saúde, em milhões de reais, no controle da dengue e da febre amarela, inclusive com recursos do PEAa, no período 1996 a 2000 ¹	44
Figura 8 –	Um caminhão aspersor de inseticida durante um programa de erradicação do <i>Aedes aegypti</i> em Miami, em 1965 nos Estados Unidos.	53
Figura 9 –	Uma armadilha de oviposição que está pintada de preto por fora, no centro da figura, serve como um lugar escuro e úmido para atrair as fêmeas grávidas a depositar seus ovos.	54
Figura 10 –	Ciclo de vida do <i>Aedes aegypti</i>	60
Figura 11 –	Recipientes destampados ao ar livre e/ou descartados pela sociedade podem servir de criadouros para o <i>Aedes aegypti</i> nas formas imaturas.	61
Figura 12 –	Ovos de <i>Aedes aegypti</i>	62
Figura 13 –	Tempo Médio de Desenvolvimento dos Ovos (em dias) para cada Temperatura (°C) mantida constante.	64
Figura 14 –	Larvas do <i>Aedes aegypti</i> no último estágio larval.	65
Figura 15 –	Pupas de <i>Aedes aegypti</i>	67
Figura 16 –	Distensão abdominal do <i>Ae. aegypti</i> antes e depois de uma refeição sanguínea.	75
Figura 17 –	Inspeções a procura de <i>Aedes aegypti</i> imaturos em vasos de flores num cemitério.	78

Figura 18 – Foto capturada em 2014 durante um surto de chikungunya em Santa Cruz, uma ilha no Mar do Caribe, nas Ilhas Virgens Americanas. Os pneus descartados e expostos ao ar livre são considerados um dos principais criadouros do <i>Aedes aegypti</i> em todo mundo.	81
Figura 19 – Abordagem para o estudo de doenças transmitidas pelo <i>Aedes aegypti</i>	87
Figura 20 – Tempo médio de eclosão dos ovos do <i>Aedes aegypti</i> para diferentes temperaturas mantidas constantes.	89
Figura 21 – Taxa média de desenvolvimento dos ovos (hora^{-1}) do <i>Aedes aegypti</i> em função da temperatura ambiente ($^{\circ}\text{C}$).	89
Figura 22 – Taxa de desenvolvimento dos ovos do <i>Aedes aegypti</i> mantidos a 31°C . Nesta representação, é possível pensar que a taxa de desenvolvimento atua como uma porcentagem de contribuição para a eclosão.	90
Figura 23 – Taxa Média de Desenvolvimento dos Ovos segundo o modelo não-linear da equação (6.2).	97
Figura 24 – Comparação entre função densidade de probabilidade da distribuição normal com média $\mu = 77,4$ e desvio padrão $\sigma = 0,8$ e da distribuição normal truncada com média $\mu = 77,4$, desvio padrão $\sigma = 0,8$ no intervalo $[\max\{\mu - 1,96 \cdot \sigma, 0\}, \mu + 1,96 \cdot \sigma] = [75,832, 78,968]$	100
Figura 25 – Modelos lineares distintos para a taxa de desenvolvimento dos ovos 1 e 2 gerados a partir da Tabela 8.	102
Figura 26 – Tempo Médio e Taxa Média de Desenvolvimento dos Ovos do <i>Ae. aegypti</i> para as cidades de Campina Grande, João Pessoa e Patos.	106
Figura 27 – Tempo Médio e Taxa Média de Desenvolvimento das Larvas do <i>Ae. aegypti</i> para as cidades de Campina Grande, João Pessoa e Patos.	107
Figura 28 – Tempo Médio e Taxa Média de Desenvolvimento das Pupas do <i>Ae. aegypti</i> para as cidades de Campina Grande, João Pessoa e Patos.	108
Figura 29 – Funções de sobrevivência S_t para os ovos 1 e 2 construídas a partir da Tabela 10 e da equação (6.8).	112
Figura 30 – Diagrama de execução da atualização de um imaturo do <i>Aedes aegypti</i> na simulação.	114

Figura 31 – Modelo Exponencial, ou de taxa de mortalidade instantânea (<i>hazard</i>) constante $h(t) = 1,3\%$ e sua respectiva função sobrevivência $S(t) = e^{-0,013 \cdot t}$	120
Figura 32 – Modelo de Gompertz com $a = 0,3\%$ e $b = 0,1\%$. Deste modo, o <i>hazard</i> é $h(t) = 0,003 \cdot e^{0,001 \cdot t}$ e sua respectiva função sobrevivência $S(t) = -3 \cdot (e^{0,001 \cdot t} - 1)$	121
Figura 33 – Médias de longevidade das fêmeas adultas do <i>Ae. aegypti</i> por temperatura, para as populações de mosquitos de cada cidade.	124
Figura 34 – Médias de longevidade das fêmeas adultas do <i>Ae. aegypti</i> extrapoladas no intervalo de temperatura $16^{\circ}\text{C} - 36^{\circ}\text{C}$. Para a construção da curva, houve a substituição das constantes da Tabela 11 na equação (7.7).	125
Figura 35 – Desvios padrões de longevidade das fêmeas adultas do <i>Ae. aegypti</i> por temperatura, para as populações de mosquitos de cada cidade.	126
Figura 36 – Desvios padrões de longevidade das fêmeas adultas do <i>Ae. aegypti</i> extrapoladas no intervalo de temperatura $16^{\circ}\text{C} - 36^{\circ}\text{C}$. Para a construção da curva, houve a substituição das constantes da Tabela 12 na equação (7.8).	127
Figura 37 – Ideia geométrica por trás da extrapolação das médias e desvios padrões (μ_i e σ_i) de longevidade das fêmeas adultas do <i>Ae. aegypti</i> no intervalo de temperatura $16^{\circ}\text{C} - 36^{\circ}\text{C}$. Para o esboço de cada curva, as constantes das Tabelas 11 e 12 foram substituídas nas equações (7.7) e (7.8).	127
Figura 38 – Função sobrevivência $S(t)$ para duas temperaturas distintas $T_0 = 25$ e $T_1 = 30$	128
Figura 39 – Taxa de Sobrevivência do <i>Aedes aegypti</i> adulto em condições de campo para diferentes temperaturas e longevidades do mosquito.	129
Figura 40 – Funções sobrevivência $S(t)$ para cada cidade, com dependência apenas no tempo t em dias.	132
Figura 41 – A duração (em dias) e a taxa de desenvolvimento (hora^{-1}) do EIP da dengue em função da temperatura T ($^{\circ}\text{C}$) calculados através das equações (7.22) e (7.23).	135
Figura 42 – A duração (em dias) e a taxa de desenvolvimento (hora^{-1}) do EIP da dengue em função da temperatura T ($^{\circ}\text{C}$) segundo as equações (7.24) e (7.25).	136
Figura 43 – Taxa de desenvolvimento de EIP segundo as equações (7.23) e (7.25). Nesta representação, é possível pensar que a taxa de desenvolvimento atua como uma porcentagem de contribuição para a completude do EIP.	137

Figura 44	– Comparação dos modelos de EIP de Mordecai et al. (2017) e Robert et al. (2019).	138
Figura 45	– Diagrama de execução do modelo de EIP de um alado na simulação.	140
Figura 46	– Diagrama de execução da atualização de um alado na simulação.	141
Figura 47	– Representação simplificada do diagrama de classes do relacionamento entre agentes e ambientes no modelo ABM.	143
Figura 48	– Agentes da Funasa realizando inspeções a procura de focos do <i>Ae. aegypti</i> em 2001. Esta imagem ilustra que recipientes com água podem ser idealizados como subambientes de uma casa numa simulação.	144
Figura 49	– Fluxo de execução de uma simulação.	146
Figura 50	– Diagrama de classes parcial para a senescência do <i>Ae. aegypti</i> . .	148
Figura 51	– Diagrama de classes de uma doença infecciosa.	149
Figura 52	– Diagrama de classe para a análise do EIP segundo os modelos de Mordecai et al. (2017) e Robert et al. (2019).	150
Figura 53	– Sobrevivência da população por estágio de senescência na primeira execução de exemplo.	152
Figura 54	– Transições dos mosquitos em cada estágio de senescência na fase imatura, trazidos à mesma base de comparação. Esta figura é referente ao primeiro exemplo de execução.	152
Figura 55	– Mortes dos mosquitos em cada estágio de senescência trazidos à mesma base de comparação. Esta figura refere-se à primeira execução exemplificada.	153
Figura 56	– Percentual de fêmeas adultas que atingiram o EIP segundo os modelos de Mordecai et al. (2017) e Robert et al. (2019) (EIP_M e EIP_R), respectivamente. Esta figura é referente ao primeiro exemplo de execução	153
Figura 57	– Sobrevivência dos indivíduos separados por estágio de senescência trazidos à mesma base de comparação. Novamente, esta figura é referente ao primeiro exemplo de execução.	154
Figura 58	– Sobrevivência da população por estágio de senescência na segunda execução de exemplo.	155
Figura 59	– Transições dos mosquitos em cada estágio de senescência na fase imatura, trazidos à mesma base de comparação. Esta figura é referente ao segundo exemplo de execução.	155
Figura 60	– Mortes dos mosquitos em cada estágio de senescência trazidos à mesma base de comparação. Esta figura refere-se à segunda execução.	156

Figura 61 – Percentual de fêmeas adultas que atingiram o EIP segundo os modelos de Mordecai et al. (2017) e Robert et al. (2019) (EIP_M e EIP_R), respectivamente. Esta figura é referente ao segundo exemplo de execução	156
Figura 62 – Sobrevivência dos indivíduos separados por estágio de senescência trazidos à mesma base de comparação. Novamente, esta figura é referente ao segundo exemplo de execução.	157
Figura 63 – Cidades selecionadas para as simulações.	158
Figura 64 – Sobrevivência da população por estágio de senescência na execução de exemplo em Recife.	162
Figura 65 – Transições dos mosquitos em cada estágio de senescência na fase imatura, trazidos à mesma base de comparação. Esta figura é referente ao exemplo de Recife.	162
Figura 66 – Mortes dos mosquitos em cada estágio de senescência trazidos à mesma base de comparação. Esta figura refere-se à execução exemplificada em Recife.	163
Figura 67 – Percentual de fêmeas adultas que atingiram o EIP segundo os modelos de Mordecai et al. (2017) (EIP_M). Como não houveram fêmeas que atingiram o EIP segundo o modelo de Robert et al. (2019), não há gráfico para exibir. Esta figura é referente ao exemplo de Recife.	163
Figura 68 – Sobrevivência dos indivíduos separados por estágio de senescência trazidos à mesma base de comparação. Novamente, esta figura é referente ao exemplo de Recife.	164
Figura 69 – Sobrevivência da população por estágio de senescência na execução de exemplo em Brasília.	165
Figura 70 – Transições dos mosquitos em cada estágio de senescência na fase imatura, trazidos à mesma base de comparação. Esta figura é referente ao exemplo de Brasília.	165
Figura 71 – Mortes dos mosquitos em cada estágio de senescência trazidos à mesma base de comparação. Esta figura refere-se à execução exemplificada em Brasília.	166
Figura 72 – Percentual de fêmeas adultas que atingiram o EIP segundo o modelo de Mordecai et al. (2017) (EIP_M). Não houveram mosquitos que atingiram o EIP segundo o modelo de Robert et al. (2019) e assim não houve gráfico para exibir. Esta figura é referente ao exemplo de Brasília.	166
Figura 73 – Sobrevivência dos indivíduos separados por estágio de senescência trazidos à mesma base de comparação. Novamente, esta figura é referente ao exemplo de Brasília.	167

Figura 74 – Comparação entre cidades do percentual de fêmeas adultas que atingem o EIP pelos modelos EIP_R e EIP_M de Robert et al. (2019) e Mordecai et al. (2017), respectivamente. Neste caso, o modelo de longevidade é dado por Brady et al. (2013).	169
Figura 75 – Comparação entre cidades da longevidade L_R e L_M de fêmeas adultas após atingirem o EIP pelos modelos EIP_R e EIP_M de Robert et al. (2019) e Mordecai et al. (2017), respectivamente. Neste caso, o modelo de longevidade é dado por Brady et al. (2013).	170
Figura 76 – Densidade do histograma das médias mensais de longevidade L_R e L_M de fêmeas adultas após atingirem o EIP pelos modelos EIP_R e EIP_M de Robert et al. (2019) e Mordecai et al. (2017), respectivamente. Neste caso, o modelo de longevidade é dado por Brady et al. (2013).	171
Figura 77 – Comparação entre cidades do percentual de fêmeas adultas que atingem o EIP pelos modelos EIP_R e EIP_M de Robert et al. (2019) e Mordecai et al. (2017), respectivamente. Neste caso, Marinho-Brady et al. foi o modelo de longevidade empregado, cuja descrição está na Subseção 7.2.5.	172
Figura 78 – Médias mensais do percentual de fêmeas adultas que atingem o EIP pelo modelo EIP_M de Mordecai et al. (2017) separada em cinco grupos. Neste caso, o modelo de longevidade selecionado é Marinho-Brady et al. descrito na Subseção 7.2.5.	172
Figura 79 – Médias mensais do percentual de fêmeas adultas que atingem o EIP pelo modelo EIP_R de Robert et al. (2019) separada em cinco grupos. Neste caso, o modelo de longevidade selecionado é Marinho-Brady et al. descrito na Subseção 7.2.5.	173
Figura 80 – Densidade do histograma das médias mensais de longevidade L_R e L_M de fêmeas adultas após atingirem o EIP pelos modelos EIP_R e EIP_M de Robert et al. (2019) e Mordecai et al. (2017), respectivamente. Neste caso, o modelo de longevidade selecionado é Marinho-Brady et al. descrito na Subseção 7.2.5.	173
Figura 81 – Comparação entre cidades da longevidade L_R e L_M de fêmeas adultas após atingirem o EIP pelos modelos EIP_R e EIP_M de Robert et al. (2019) e Mordecai et al. (2017), respectivamente. Neste caso, o modelo de longevidade selecionado é Marinho-Brady et al. descrito na Subseção 7.2.5.	174
Figura 82 – Comparação entre cidades do percentual de fêmeas adultas que atingem o EIP pelos modelos EIP_R e EIP_M de Robert et al. (2019) e Mordecai et al. (2017), respectivamente. Neste caso, o modelo de longevidade é dado por Chris A. Schmidt et al. (2018).	176

Figura 83 – Médias mensais do percentual de fêmeas adultas que atingem o EIP pelo modelo EIP_R de Robert et al. (2019) separada em cinco grupos. Neste caso, o modelo de longevidade empregado é o modelo de Chris A. Schmidt et al. (2018), cuja descrição se encontra na Subseção 7.2.4.	176
Figura 84 – Médias mensais do percentual de fêmeas adultas que atingem o EIP pelo modelo EIP_M de Mordecai et al. (2017) separada em cinco grupos. Neste caso, o modelo de longevidade empregado é o modelo de Chris A. Schmidt et al. (2018), cuja descrição se encontra na Subseção 7.2.4.	177
Figura 85 – Comparação entre cidades da longevidade L_R e L_M de fêmeas adultas após atingirem o EIP pelos modelos EIP_R e EIP_M de Robert et al. (2019) e Mordecai et al. (2017), respectivamente. Neste caso, o modelo de longevidade empregado é o modelo de Chris A. Schmidt et al. (2018), cuja descrição se encontra na Subseção 7.2.4.	177
Figura 86 – Densidade do histograma das médias mensais de longevidade L_R e L_M de fêmeas adultas após atingirem o EIP pelos modelos EIP_R e EIP_M de Robert et al. (2019) e Mordecai et al. (2017), respectivamente. Neste caso, o modelo de longevidade empregado é o modelo de Chris A. Schmidt et al. (2018), cuja descrição se encontra na Subseção 7.2.4.	178

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Classificação de risco utilizada pelo Ministério da Saúde, de acordo com os sinais e sintomas.	21
Tabela 2 –	Estimativas dos custos de operação do PEA para os anos 1996 a 1998.	42
Tabela 3 –	Orçamento executado do Ministério da Saúde, em milhões de reais, para controle de endemias no período 1996 a 2000 ¹	44
Tabela 4 –	Objetivos e Metas do PNCD.	47
Tabela 5 –	Aceitação dos <i>Ae. aegypti</i> machos pelas fêmeas nas interações de acasalamento.	71
Tabela 6 –	Ambientes intradomiciliares de repouso do <i>Ae. aegypti</i>	77
Tabela 7 –	Simulação do desenvolvimento de um ovo do <i>Ae. aegypti</i> , na ausência de predação ou mortalidade.	92
Tabela 8 –	Em cada temperatura T_i , obtém-se taxas de desenvolvimento (hora^{-1}) únicas para dois ovos.	101
Tabela 9 –	Simulação do desenvolvimento dos ovos 1 e 2, na ausência de mortalidade e predação, sob condições de temperaturas reais publicadas pelo INMET para a cidade de Recife, capital de Pernambuco, no Brasil. Para o cálculo das taxas de desenvolvimento dos ovos 1 e 2, foram utilizadas as equações (6.6) e (6.7), respectivamente.	103
Tabela 10 –	Cálculo de h para os ovos 1 e 2 a partir das distribuições normais truncadas ϕ_V e ψ_D	111
Tabela 11 –	Constantes para construção do modelo das médias de longevidade da equação (7.7).	125
Tabela 12 –	Constantes para construção do modelo dos desvios padrões de longevidade da equação (7.8).	126
Tabela 13 –	Anoitecer nas capitais dos estados brasileiros sob simulação.	159
Tabela 14 –	Médias mensais em cidades que o percentual das fêmeas adultas que atingem $EIP_M \leq 2,4\%$ segundo o modelo de longevidade de Brady et al. (2013).	169

Tabela 15 – Médias e medianas – calculadas sobre as médias mensais – de diversas métricas como os percentuais de fêmeas adultas que atingem o EIP_R , as longevidades pós- EIP_R , as temperaturas e as umidades relativas do ar. Neste caso, emprega-se o modelo de longevidade de Marinho-Brady et al. e apenas os dados sobre o modelo de EIP de Robert et al. (2019) estão na tabela.	175
Tabela 16 – Médias e medianas – calculadas sobre as médias mensais – de diversas métricas como os percentuais de fêmeas adultas que atingem o EIP_R , as longevidades pós- EIP_R , as temperaturas e as umidades relativas do ar. Neste caso, emprega-se o modelo de longevidade de Schmidt et al. e apenas os dados sobre o modelo de EIP de Robert et al. (2019) estão na tabela.	178

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1.1	DENGUE	18
1.1.1	<i>Transmissão</i>	20
1.1.2	<i>Sinais, Sintomas e Classificação de Risco</i>	20
1.1.3	<i>Vacina</i>	22
1.1.4	<i>Aspectos Socioeconômicos</i>	24
1.2	MODELAGEM EM SAÚDE PÚBLICA	25
1.2.1	<i>Modelos Matemáticos</i>	26
1.2.2	<i>Modelos Computacionais</i>	27
1.3	DISPOSIÇÃO DO CONTEÚDO	27
2	OBJETIVOS	30
2.1	OBJETIVOS GERAIS	30
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
3	AEDES AEGYPTI NO BRASIL: UM RESUMO HISTÓRICO	31
3.1	FEBRE AMARELA E O INÍCIO DO COMBATE AO AEDES AEGYPTI .	32
3.2	INFESTAÇÃO DO AEDES AEGYPTI NO TERRITÓRIO BRASILEIRO .	34
3.3	DENGUE NO BRASIL: UM PROBLEMA DE PROPORÇÃO MUNDIAL .	35
3.4	MILHÕES DE CASOS DE DENGUE E NOVAS AMEAÇAS EPIDEMIO- LÓGICAS DE IMPORTÂNCIA INTERNACIONAL	37
4	COMBATE AO AEDES AEGYPTI NO BRASIL	40
4.1	PROGRAMAS DE COMBATE AO VETOR	40
4.1.1	<i>Plano de Erradicação do Aedes aegypti</i>	40
4.1.2	<i>Programa Nacional de Controle da Dengue</i>	46
4.2	VIGILÂNCIA ENTOMOLÓGICA	50
4.3	ESTRATÉGIAS DE CONTROLE VETORIAL	52
4.3.1	<i>Inseticidas Baseados em Compostos Químicos</i>	52
4.3.2	<i>Armadilhas de Oviposição</i>	54
4.3.3	<i>Mosquitos Infectados por Wolbachia</i>	57
4.3.4	<i>Técnica do Inseto Estéril</i>	58
4.3.5	<i>Liberação de Insetos carregando um gene Letal Dominante</i>	58
4.3.6	<i>CRISPR/Cas9</i>	58
5	CICLO DE VIDA DO AEDES AEGYPTI	60
5.1	OVO	60
5.2	LARVA	65

5.3	PUPA	67
5.4	ALADO	68
5.4.1	<i>Maturação Sexual</i>	70
5.4.2	<i>Busca por Parceiros Sexuais</i>	70
5.4.3	<i>Inseminação</i>	71
5.4.4	<i>Alimentação</i>	73
5.4.5	<i>Repouso</i>	76
5.4.6	<i>Oviposição</i>	78
5.4.7	<i>Ciclo Gonotrófico</i>	84
6	MODELAGEM DA BIOLOGIA DOS IMATUROS	86
6.1	VISÃO GERAL DO MODELO	86
6.2	ESBOÇO DO MODELO DE DESENVOLVIMENTO	88
6.2.1	<i>Ideia Fundamental</i>	88
6.2.2	<i>Extrapolação</i>	95
6.2.3	<i>Estocasticidade</i>	98
6.3	MODELO DE DESENVOLVIMENTO	105
6.4	MODELO DE MORTALIDADE	109
6.5	EXECUÇÃO DO MODELO	113
7	MODELAGEM DA BIOLOGIA DOS ALADOS	116
7.1	TEORIA DE SOBREVIVÊNCIA EM TEMPO CONTÍNUO	117
7.2	MODELOS DE SOBREVIVÊNCIA	122
7.2.1	<i>Visão Geral do Modelo de Sobrevivência</i>	123
7.2.2	<i>Esboço do Modelo sobre os dados de Marinho et al</i>	123
7.2.3	<i>Modelo de Brady et al</i>	128
7.2.4	<i>Modelo de Schmidt et al</i>	129
7.2.5	<i>Modelos Marinho-Brady et al e Marinho-Schmidt et al</i>	133
7.3	MODELOS DE EIP DA DENGUE	133
7.3.1	<i>Modelo de Robert et al</i>	134
7.3.2	<i>Modelo de Mordecai et al</i>	135
7.3.3	<i>Múltiplos Modelos de EIP</i>	136
7.4	EXECUÇÃO DO MODELO	138
8	MODELAGEM BASEADA EM AGENTES	142
8.1	MÓDULO NÚCLEO	142
8.1.1	<i>Agente</i>	142
8.1.2	<i>Ambiente</i>	142
8.1.3	<i>Clima</i>	143
8.1.4	<i>Temporada</i>	145
8.1.5	<i>Simulação</i>	145

8.2	MÓDULO AEDES	147
8.2.1	<i>Senescência</i>	147
8.2.2	<i>Doenças Infecciosas</i>	148
8.3	MÓDULO EXECUTOR	149
9	SIMULAÇÕES	151
9.1	EXEMPLOS GENÉRICOS DE SIMULAÇÃO	151
9.1.1	<i>Primeiro Exemplo de Simulação</i>	151
9.1.2	<i>Segundo Exemplo de Simulação</i>	155
9.2	CONFIGURAÇÕES DAS BATERIAS DE SIMULAÇÕES	157
9.2.1	<i>Cidades Seleccionadas</i>	158
9.2.2	<i>Espaço Temporal</i>	159
9.2.3	<i>Cepas de Mosquitos</i>	160
9.2.4	<i>Modelos na Fase Aquática</i>	160
9.2.5	<i>Modelos na Fase Adulta</i>	161
9.3	EXEMPLOS SOB AS CONDIÇÕES DAS BATERIAS DE SIMULAÇÕES .	161
9.3.1	<i>Exemplo em Recife</i>	161
9.3.2	<i>Exemplo em Brasília</i>	164
10	RESULTADOS	168
10.1	SIMULAÇÕES EM CONDIÇÕES DE CAMPO	168
10.2	SIMULAÇÕES EM CONDIÇÕES DE LABORATÓRIO	171
10.3	SIMULAÇÕES QUE ENVOLVEM A UMIDADE RELATIVA DO AR . . .	175
10.4	PERIODICIDADE DAS SÉRIES TEMPORAIS	179
11	TRABALHOS FUTUROS	180
12	CONCLUSÃO	181
	REFERÊNCIAS	183

1 INTRODUÇÃO

Este capítulo é iniciado com uma breve descrição da dengue (Seção 1.1), sua importância epidemiológica e sua expansão ocorrida no último século. Na sequência, comentam-se a transmissão do vírus, os principais sinais e sintomas da doença, bem como o *status* atual do desenvolvimento de vacinas e os aspectos socioeconômicos associados à arbovirose. Em seguida, técnicas de modelagem disponíveis (Seção 1.2) para efetuar análises sobre a disseminação da doença são abordadas. Na Seção 1.3, a organização e disposição do conteúdo deste trabalho aparece encerrando este capítulo.

1.1 DENGUE

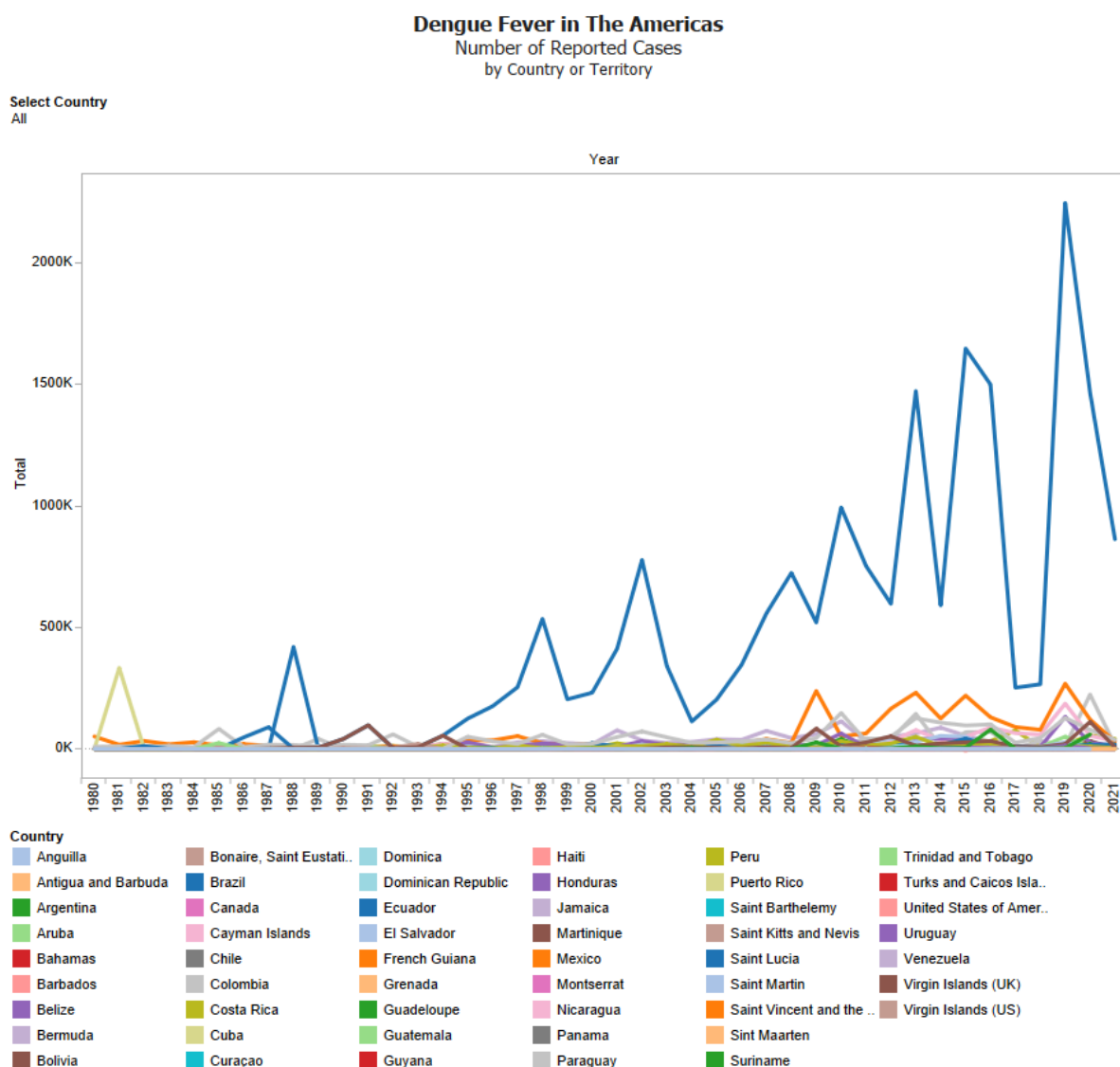
A dengue é uma doença febril aguda causada pela picada de um mosquito infectado que, durante os últimos 60 anos, espalhou-se para a maioria dos países tropicais. Embora a distância percorrida pelo principal vetor de transmissão da dengue, o mosquito *Aedes aegypti* (*Ae. aegypti*), seja curta e limite sua dispersão, a rápida globalização e um século de alto crescimento populacional impulsionaram sua infestação ao redor do mundo (KRAEMER et al., 2019). Considerada a doença transmitida por mosquitos de maior importância, há indícios de que 53% da população mundial resida em áreas ambientalmente propícias à transmissão da dengue (MESSINA et al., 2019). Estima-se a ocorrência de 390 milhões de infecções anuais, das quais 96 milhões são infecções sintomáticas (BHATT et al., 2013).

Endêmica em vários territórios, com transmissões ocorrendo em pelo menos 128 países, o número de casos da dengue reportado à Organização Mundial da Saúde (OMS) saltou de uma média de menos de mil casos por ano na década de 1950, para mais de 3 milhões de casos em 2013. O número anual estimado de mortes causadas por dengue cresceu de 8.277 em 1992 para 11.302 em 2010 (STANAWAY et al., 2016).

Um continente caracterizado por regiões de alta densidade populacional, recentemente, a Ásia respondia por 70% do total de infecções aparentes da dengue (BHATT et al., 2013), de modo que, no sudeste asiático, as formas severas da dengue figuravam como umas das principais causas de mortalidade infantil (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

Nas Américas, a dengue é um desafio de saúde pública de tal maneira que 46 países/territórios são afetados por esta doença, com 52 países/territórios se encontrando em condições ambientais favoráveis ao *Ae. aegypti* (LETA et al., 2018). Recentemente, segundo dados reportados por ministérios e institutos de saúde dos países/territórios à Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), através da Health Information Platform for the Americas (PLISA), mais de 3,1 milhões de casos de dengue ocorreram nas Américas em 2019 (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Na contagem que incorpora dados desde a década de 1980, o número de

Figura 1 – Número de casos reportados de dengue de 1980 a 2021 nas Américas por países/territórios, com o Brasil liderando o maior número de casos. Os dados da Health Information Platform for the Americas (PLISA) englobam todos os casos de dengue: suspeitos, prováveis, confirmados, não-severos, severos e mortes.



Source: Health Information Platform for the Americas (PLISA). Data reported by Ministries and Institutes of Health of the countries and territories in the Americas.
Note: Number of reported cases of dengue includes all dengue cases; suspected, probable, confirmed, non-severe and severe cases, and deaths.

Fonte: Pan American Health Organization e PLISA (2021). Dados da PLISA reportados por ministérios e institutos de saúde dos países/territórios nas Américas.

casos de dengue nas Américas em 2019, cuja participação do Brasil responde por 70% dos casos, configura o maior valor já registrado da série histórica (Figura 1), representando um acréscimo de 30% aos 2,4 milhões de casos de dengue do pico anterior em 2015 (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION; PLISA, 2021).

1.1.1 Transmissão

Juntamente com outras doenças causadas pelo *Ae. aegypti* como a Chikungunya (CHIKV) e o vírus Zika (ZIKV), a principal forma de transmissão da dengue ocorre através da picada de uma fêmea adulta infectada.

Após a eclosão do estágio pupal para a fase adulta, caso não herde o vírus matematicamente, a fêmea adulta do *Ae. aegypti* tem a possibilidade de tornar-se um vetor da doença mediante vias orais. Neste caso, ao realizar uma refeição sanguínea num hospedeiro virêmico, o vírus invade o organismo do mosquito e se dissemina. Uma vez que o vírus alcança as glândulas salivares, a fêmea adulta está apta a transmitir a doença para humanos suscetíveis. Este período de tempo que o mosquito leva desde a ingestão do sangue infectado até adquirir a capacidade de transmissão do vírus é conhecido como o *Extrinsic Incubation Period* (EIP) (CHAN; JOHANSSON, 2012). Portanto, quanto menor é o EIP, maior é a chance de uma fêmea adulta viver o suficiente e passar a transmitir a dengue.

Há pelo menos três décadas, pesquisadores estão cientes que o aumento da temperatura ambiente provoca o encurtamento do EIP (WATTS et al., 1987). Estimativas mostram que 95% do EIP da dengue à 25°C se encontra entre 5 e 33 dias, enquanto que à 30°C o EIP está entre 2 e 15 dias, com médias de 15 e 6,5 dias, respectivamente (CHAN; JOHANSSON, 2012).

1.1.2 Sinais, Sintomas e Classificação de Risco

A dengue é uma doença febril aguda que em 80% dos casos apresenta quadros clínicos assintomáticos. Na sua forma aparente mais comum, conhecida como Dengue Clássica (DC), os sintomas se manifestam entre 3 a 10 dias após a picada do mosquito infectado. A Dengue Clássica pode evoluir para formas severas como a Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) ou a Síndrome do Choque da Dengue (SCD), que podem causar sangramentos intensos, comprometer o funcionamento de órgãos vitais, e potencialmente levar o indivíduo a óbito. Embora existam indícios da ocorrência de epidemias de dengue há mais de um século, os fatores responsáveis pela progressão da forma clássica para as manifestações mais severas ainda não são bem compreendidos e permanecem sob investigação (WANG; URBINA; CHANG et al., 2020). De modo geral, apesar da dengue se caracterizar como uma doença de baixa mortalidade, os impactos financeiros e a carga exercida nos sistemas de saúde decorrentes de um alto volume de casos em regiões endêmicas são substanciais e crescentes (WILDER-SMITH et al., 2019).

No Brasil, de acordo com as Diretrizes Nacionais para Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue (2009a), o Ministério da Saúde utiliza a classificação de risco descrita na Tabela 1 para organizar o fluxo de pacientes nas unidades de atendimento, com o objetivo de reduzir o tempo de espera do paciente por atendimento médico.

Segundo as Diretrizes Nacionais para Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue

Tabela 1 – Classificação de risco utilizada pelo Ministério da Saúde, de acordo com os sinais e sintomas.

Classificação de risco de acordo com os sinais e sintomas			
	Azul	Grupo A	atendimento de acordo com o horário de chegada
	Verde	Grupo B	prioridade não urgente
	Amarelo	Grupo C	urgência, atendimento o mais rápido possível
	Vermelho	Grupo D	emergência, paciente com necessidade de atendimento imediato

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Departamento de Vigilância Epidemiológica (2009a).

(2009a), a dengue se manifesta em quadros leves (azul - grupo A) pela existência de alguns sinais como febre aguda e diversos tipos de dores como cefaleia¹, mialgia², artralgia³, prostração, dor retro-orbitária⁴. Pacientes neste grupo não manifestam sinais de alarme nem de choque, além da prova do laço⁵ ser negativa.

Em quadros moderados (verde - grupo B), o paciente apresenta manifestações hemorrágicas espontâneas ou prova do laço positiva, manifestando também quadros febris, além de sinais e sintomas específicos como cefaleia, mialgia, artralgia, prostração, dor retro-orbitária, gengivorragia, metrorragia⁶, petéquias⁷, equimoses⁸, sangramento da mucosa, sangramento menor em trato gastrointestinal.

Pacientes classificados no grupo C (amarelo), os quais necessitam de atendimento de urgência e que devem ser encaminhados para hospitais de referência com maior suporte técnico, podem apresentar sinais de alarme como dor abdominal intensa e contínua, vômitos persistentes, desconforto respiratório, sonolência e/ou irritabilidade e outros sintomas.

Pacientes de classificação de risco vermelho – grupo D – necessitam de atendimento imediato, devendo receber hidratação venosa vigorosa em qualquer unidade de saúde e serem transferidos em ambulâncias com suporte avançado para hospitais de referência com leitos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Pacientes deste grupo crítico, grupo D, apresentam sinais de choque como pressão arterial convergente, hipotensão arterial, extremidades frias, cianose, pulso rápido e fino e enchimento capilar lento maior que dois segundos (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM

¹dor de cabeça.

²dores musculares.

³dores nas articulações.

⁴dores ao redor dos olhos.

⁵um procedimento que permite avaliar a fragilidade dos vasos sanguíneos

⁶sangramento do útero fora do ciclo menstrual.

⁷manchas vermelhas ou marrons.

⁸extravasamento de sangue dos vasos sanguíneos da pele que se rompem.

SAÚDE; DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2009a).

As diferentes formas de infecção são causadas por 4 sorotipos geneticamente e sorologicamente distintos de vírus da dengue: DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4. O indivíduo que é infectado e em seguida se cura, produz imunidade de longo prazo para o sorotipo de infecção, mas apenas imunidade temporária de aproximadamente 3 meses para os outros sorotipos (WILDER-SMITH et al., 2019).

1.1.3 Vacina

Desde dezembro de 2015, a primeira vacina (CYD-TDV) tetravalente baseada em vírus atenuado para prevenção da dengue, produzida pela empresa Sanofi Pasteur, foi aprovada em países considerados endêmicos como México, El Salvador, Filipinas e Brasil (HALSTEAD, 2016), sendo o Brasil um dos maiores mercados potenciais para sua aplicação. Embora a presença de uma vacina para combate à dengue seja um fato positivo como um todo, resultados desanimadores revelados em crianças abaixo dos 9 anos de idade levaram a vacina a ser indicada para a população a partir dos 9 anos (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016).

A Dengvaxia, como também é conhecida a CYD-TDV, completou a fase 3 de ensaios clínicos em mais de 35.000 crianças com idades 2 - 16 anos, atingindo eficácia entre 30% e 79% em 10 países diferentes (HALSTEAD, 2016) durante 2 anos de observação. A confirmação de eficácia global contra os sorotipos DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4 da dengue foi verificada em 65,6% para indivíduos acima dos 9 anos de idade, apresentando eficácia variável para diferentes sorotipos: DENV1 (58,4%), DENV2 (47,1%), DENV3 (73,6%) e DENV4 (83,2%) (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016).

Mundialmente, até maio de 2019, a grande maioria das doses de Dengvaxia haviam sido distribuídas durante campanhas de imunização nas Filipinas e no estado do Paraná, no Brasil, sendo o programa das Filipinas alvo posterior de turbulências políticas e sociais (THOMAS; YOON, 2019). Baseado nos dados de eficácia publicados, em acordo com as recomendações do fabricante e de grupos de especialistas em vacinação da OMS, o governo das Filipinas anunciou a compra de 3 milhões de doses da Dengvaxia para a imunização de 1 milhão de crianças aos 9 anos de idade, um plano que começou a ser implementado em abril de 2016. Este plano aderiu a um modelo de distribuição de vacina endossado pela OMS que acreditava ser possível reduzir as hospitalizações por dengue de 10 a 30% num período de 30 anos, uma vez que a vacinação fosse aplicada no início da adolescência. Ao final de 2017, mais de 830.000 indivíduos, na sua maioria crianças aos 9 anos de idade, haviam tomado uma ou mais doses da Dengvaxia (HALSTEAD, 2018).

Análises posteriores sobre o efeito de sorostatus da dengue, relativo a pessoas que já tenham contraído ou não dengue no passado, revelaram que a Dengvaxia protegeu por 5 anos contra casos de dengue virologicamente confirmados em pessoas que já haviam

sido expostas à dengue antes da vacinação. Entretanto, evidências também apontaram um maior risco de incidência de dengue severa em indivíduos que vivenciam sua primeira infecção natural de dengue após a vacinação (SRIDHAR et al., 2018). Na maioria dos países onde a dengue é endêmica, é provável que 90% da população já tenha sido infectada pelo vírus da dengue até a adolescência, e estes indivíduos se beneficiariam de ter tomado a vacina. Por esta linha de raciocínio, aproximadamente 83.000 destas crianças nas Filipinas (10% das 830.000) que foram vacinadas e que poderiam ainda não ter contraído dengue estariam expostas a um maior risco de desenvolver uma forma severa da dengue, embora numa proporção relativamente baixa (2 casos a cada 100.000 indivíduos). Em meio a controvérsias baseadas em resultados de testes clínicos realizados em autópsias relacionando as causas de 4 mortes à aplicação da Dengvaxia, o programa de vacinação nas Filipinas foi suspenso no fim de 2017 (PANG et al., 2018; FATIMA; SYED, 2018) e o registro da Dengvaxia no país foi revogado (THOMAS; YOON, 2019).

Estudos que medem o impacto do medo e da ansiedade na confiança da população em vacinas indicam que estes episódios nas Filipinas deterioraram, de maneira significativa, a confiança nos imunizantes entre 2015 e 2018 no país. Segundo o Vaccine Confidence Project™, o percentual de participantes dos questionários que concordam que vacinas são importantes para crianças tomarem caiu de 99,5% em 2015 para 76,2% em 2018. Declínios similares foram observados para a segurança da vacina (97,3% para 65,2%), efetividade (97,0% para 67,9%) e compatibilidade com crenças religiosas (83,8% para 67,9%) (LARSON; HARTIGAN-GO; DE FIGUEIREDO, 2019).

Em virtude deste panorama, visando nações que cogitam a vacinação com a Dengvaxia como parte de seus programas de controle da dengue, atualmente a OMS recomenda uma estratégia de triagem pré-vacinação, seja por teste de anticorpos ou por documentação laboratorial que confirme a infecção passada. Deste modo, apenas pessoas com evidências de uma infecção anterior por dengue seriam vacinadas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

No Brasil, desde dezembro de 2017, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) passou a recomendar que pessoas que nunca tiveram contato com o vírus da dengue não deveriam tomar a Dengvaxia (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017).

Embora a quantidade de estudos que versam sobre o custo/efetividade da vacinação com a Dengvaxia no Brasil seja limitada, Shim (2017) sugere, mediante modelagem matemática, que a estratégia de vacinação para pessoas acima dos 9 anos seria efetiva, desde que o custo de vacinação por indivíduo fosse menor que US\$ 262.

Como alternativas à Dengvaxia, há outras duas vacinas liderando a corrida ao combate da dengue. Em 27 de abril de 2021, a empresa Takeda Pharmaceutical Company Limited, com matriz no Japão, anunciou a submissão de uma solicitação de registro de sua vacina contra a dengue, TAK-003, para a Anvisa, além de pretender realizar a submissão para registro regulatório em 2021 em outros países endêmicos na América Latina, Ásia e

também nos Estados Unidos. A TAK-003 é uma vacina tetravalente baseada num vírus atenuado do sorotipo DENV2 que fornece a estrutura genética para os quatro sorotipos DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4, com a proposta de ser indicada para indivíduos com faixa etária entre 4 e 60 anos, independentemente de exposição prévia ao vírus (TAKEDA, 2021).

Em ensaios clínicos randômicos de fase 3, duplo-cego, controlados por placebo da TAK-003, mais de 20.000 crianças e adolescentes saudáveis com idades entre 4 e 16 anos que vivem em áreas endêmicas da Ásia e América Latina foram incluídos. De acordo com dados de acompanhamento até 18 meses pós-vacinação, 73,3% de eficácia geral da vacina foi constatada, 76,1% de eficácia em indivíduos soropositivos, 66,2% em soronegativos, 90,4% contra hospitalizações e 85,9% contra FHD. A eficácia se revelou variável para cada sorotipo da dengue: DENV1 (69,8%), DENV2 (95,1%), DENV3 (48,9%) e DENV4 (51,0%) (BISWAL et al., 2020).

Outra vacina candidata ao combate da dengue que está em estágios finais é a TV003 / TV005. A vacina TV003/TV005 é uma mistura de 4 vacinas recombinantes atenuadas, tetravalente e de dose única que foi inicialmente desenvolvida pelo National Institutes of Health (NIH) dos Estados Unidos (WANG; URBINA; LIN et al., 2021). Atualmente, a TV003/TV005 está realizando ensaios clínicos de fase 3 no Brasil através do Instituto Butantan, embora também tenha sido licenciada para desenvolvimento pela Merck fora do Brasil. Resultado de uma parceria de sucesso entre o Instituto Butantan e o NIH, o Instituto Butantan tem desenvolvido e produzido uma vacina liofilizada, tetravalente e de vírus atenuado contra a dengue chamada de Butantan-DV, análoga a TV003 desenvolvida pelo NIH (WILDER-SMITH, 2020).

Os ensaios clínicos randômicos de fase 2, duplo-cego, controlado por placebo, incluíram pessoas saudáveis com idades entre 18 e 59 anos. Nestes testes clínicos, a Butantan-DV e a TV003 se mostraram seguras e induziram respostas balanceadas e robustas de anticorpos neutralizantes contra os quatro sorotipos da dengue, enquanto que a avaliação de eficácia das vacinas ainda está para ser publicada (KALLAS et al., 2020).

Hoje em dia, apesar de haver três vacinas candidatas liderando a corrida ao combate da dengue, não existe nenhuma sendo utilizada em larga escala (WILDER-SMITH, 2020).

1.1.4 Aspectos Socioeconômicos

Historicamente, os custos operacionais para viabilizar a manutenção de programas de controle do *Ae. aegypti* (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2019) e atenção aos casos de dengue que chegam à rede de saúde são elevados (CASTRO; WILSON; BLOOM, 2017). Mediante estimativas realizadas por Bhatt et al. (2013), combinadas com os custos de tratamento fornecidos pela OMS e com os custos de perda de produtividade fornecidos pelo Fundo Monetário Internacional (FMI), o custo econômico global da dengue, em 2011, foi estimado em US\$ 39,3 bilhões (CASTRO; WILSON; BLOOM,

2017).

Quantificar o impacto da dengue é essencial para que os gestores de saúde pública possam destinar recursos, elencar prioridades, selecionar e aplicar as estratégias de controle e posteriormente avaliar o custo/benefício obtido. Nos lugares em que é escassa a disponibilidade de pessoas e há uma limitação acentuada de materiais e recursos financeiros destinados aos programas de saúde pública, é necessário estratificar o risco por vizinhança, área ou unidade sociodemográfica, identificando os locais de maior risco epidemiológico para focar as intervenções (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2019). Populações situadas nas proximidades de centros urbanos de baixa renda e áreas periurbanas, especialmente em áreas altamente conectadas, estão associadas a um maior risco de contrair dengue, indicando que o movimento humano entre centros populacionais é um fator importante na dinâmica de transmissão da arbovirose (BHATT et al., 2013). A tarefa de realizar o controle da dengue nas cidades de maneira eficiente é um desafio de saúde pública, pois modelos matemático-computacionais sugerem que a transmissão local da dengue nos aglomerados urbanos é sustentada mesmo em baixas taxas de infestação do mosquito (FOCKS; BRENNER et al., 2000; MEDEIROS et al., 2011). De acordo com Gubler (2011), necessidades em infraestrutura de saúde pública, mudanças evolucionárias nos vírus e políticas equivocadas de controle de vetores são alguns dos muitos fatores que influenciam tanto na incidência, quanto na dispersão geográfica da dengue. Entretanto, Gubler (2011) destaca que os quatro pontos principais para a ascensão mundial da dengue desde 1970 são: 1) A ausência de métodos de controle efetivos; 2) Mudança nos hábitos de vida; 3) Urbanização mal planejada; e 4) Globalização.

1.2 MODELAGEM EM SAÚDE PÚBLICA

De modo geral, o mecanismo de transmissão de infecção para as doenças de maior impacto global é conhecido. Na sua maioria, a transmissão de doenças por agentes virais como a varíola, influenza e sarampo conferem imunidade contra reinfecção de determinado sorotipo, enquanto que a transmissão de doenças bacterianas como tuberculose e meningite não garantem a imunidade contra reinfecção (BRAUER, 2009). Outras doenças como malária, chikungunya, zika e dengue são principalmente transmitidas por mosquitos infectados ao entrar em contato com os humanos para realizar o repasto sanguíneo, procedimento necessário para a maturação dos ovos.

Modelos matemáticos pioneiros como o de Daniel Bernoulli, em meados do século XVIII, foram utilizados para guiar decisões de saúde pública ao estimar o ganho de expectativa de vida dos indivíduos, mesmo no caso em que apenas uma parcela da população fosse imunizada (DIETZ; HEESTERBEEK, 2002). Com o surgimento do computador e sua integração aos processos de pesquisa atuais, técnicas computacionais foram desenvolvidas e incorporadas à ampla caixa de ferramentas que os pesquisadores dispõem para modelar a disseminação de doenças.

A seguir, há a descrição de alguns destes modelos matemáticos e computacionais que foram precursores e outros que, hoje em dia, ocupam lugar de destaque na área de modelagem em problemas de saúde pública.

1.2.1 Modelos Matemáticos

A utilização de métodos matemáticos para avaliar a disseminação de epidemias remonta a década de 1760, com Daniel Bernoulli apresentando um trabalho para analisar o impacto de um programa controverso de inoculação da varíola, um problema relevante de saúde pública da época. O modelo proposto por Bernoulli, baseado nos dados de mortalidade disponíveis na época, calculou que se as mortes devidas à varíola pudessem ser eliminadas, então seria possível adicionar aproximadamente 3 anos à expectativa de vida média (em 1760) de 26 anos e 7 meses. Mediante esses resultados, Bernoulli apoiou o programa de inoculação (BOYCE; DIPRIMA, 2012).

Desde o trabalho inspirador de Bernoulli, sua estratégia de compartimentar as populações vem sendo desenvolvida. Em 1926, Kermack e McKendrick publicaram modelos epidêmicos do tipo *Susceptible, Infected and Recovered* (SIR), indicando que para um surto de dengue não ocorrer, a densidade de suscetíveis precisa exceder um determinado limiar (HETHCOTE, 2000). Por volta das décadas de 1950 e 1960, a quantidade de trabalhos utilizando modelagem matemática baseados nestas ideias experimentaram um crescimento exponencial e deram origem a uma série de novos modelos compartimentais como SEI, SEIS, SIS, SEIR e outros, conforme relata Hethcote (2000), com estas letras comumente designadas do seguinte modo:

- S para os suscetíveis (*susceptible*)
- E para os expostos (*exposed*)
- I para os infectados (*infected*)
- R para os recuperados (*recovered*)

Após a explosão de produção científica ocorrida em meados do século XX, o trabalho de revisão da literatura de Hethcote (2000) relata que os modelos epidemiológicos recentes cobrem uma ampla gama de aspectos como imunidade passiva, perda gradual de vacina, estágios de infecção, estrutura etária numa população, disseminação espacial, vacinação, quarentena e outros. Hethcote (2000) também reporta que doenças como sarampo, rubéola, catapora, difteria, sífilis, malária e outras são algumas das doenças abordadas por estes modelos.

Nas últimas décadas, modelos compartimentais que empregam um sistema de EDOs para o estudo do *Ae. aegypti* têm sido bastante utilizados. No trabalho (YANG et al., 2009), os pesquisadores investigaram as taxas de crescimento do *Ae. aegypti* nas formas aquáticas interagindo com diferentes temperaturas. Em outro trabalho, Yang (2014)

investigou a quiescência dos ovos do *Ae. aegypti*. No caso do *Ae. aegypti*, acredita-se que a quiescência de seus ovos desempenha um papel fundamental na perpetuação da espécie entre os seres humanos, mesmo em condições climáticas adversas.

Mais recentemente, através de um modelo SEIR para a população humana, os autores Robert et al. (2019) estudaram os impactos da temperatura ambiente na dinâmica de transmissão da dengue.

1.2.2 Modelos Computacionais

A ideia de uma modelagem que separa indivíduos em diferentes compartimentos ou classes de características semelhantes é uma estratégia utilizada também na computação, assim como SEI, SEIS, SIS, SEIR e outros são utilizados na matemática. Modelos e simulações computacionais que descrevem indivíduos (ou agentes) como unidades elementares, *Individual-Based Modeling & Simulation* (IBMS) ou *Agent-Based Modeling & Simulation* (ABMS), têm sido empregados em ecologia desde o início da década de 1970 com Botkin, Janak e Wallis (1972) apresentando um modelo para crescimento de florestas, porém após o trabalho de Huston, DeAngelis e Post (1988) é que a técnica de modelagem baseada em indivíduos passou a ganhar popularidade em ecologia (GRIMM, 1999). Desde então, a modelagem e simulação baseada em agentes tem experimentado grande entusiasmo da comunidade científica ao habilitar pesquisadores a testarem modelos, validarem suposições e analisarem sistemas dinâmicos complexos incorporando as características particulares de cada agente do sistema. Em essência, os modelos baseados em agentes, ou *Agent-Based Models* (ABMs), expressam agentes mediante um conjunto de características que interagem entre si e com o ambiente ao seu redor por meio de regras predeterminadas (TRACY; CERDÁ; KEYES, 2018), podendo tais características serem de ordem biológica, comportamental, de interação entre os agentes ou de interações entre agente e ambiente.

Graças ao poder, flexibilidade e riqueza de detalhes que é possível incorporar aos modelos ABMs, um estudo para a malária (ARIFIN; MADEY; COLLINS, 2016) provou a capacidade de introduzir concomitantemente diversos aspectos ao modelar o ciclo de vida dos mosquitos transmissores de doenças infecciosas: temperatura e humidade, senescência (ou estrutura etária), dados de localização espacial fornecidos por *Geographic Information Systems* (GIS) e etc.

1.3 DISPOSIÇÃO DO CONTEÚDO

Conceitualmente, o presente trabalho está dividido da seguinte forma:

Iniciação: No Capítulo 1, uma breve explanação sobre o panorama recente da dengue e a expansão do *Ae. aegypti* no mundo é apresentada. Na tentativa de construir soluções para combater a dengue, algumas propostas de modelagem disponíveis aos

pesquisadores em matemática também são abordadas. No Capítulo 2, destacam-se os objetivos gerais e específicos desta pesquisa.

Revisão de Literatura: No início deste trabalho, os Capítulos 3 a 5 revisam a literatura sobre o *Ae. aegypti*.

O Capítulo 3 é dedicado a abordar aspectos históricos relacionados ao *Ae. aegypti* no Brasil, enfatizando a construção de políticas de combate vetorial que levaram às erradicações do vetor entre as décadas de 1950 e 1970.

No Capítulo 4, discutem-se os programas de combate vetorial recentes que foram empregados nacionalmente, as deficiências e os avanços decorrentes da implantação destas propostas. Também há o debate sobre algumas medidas de controle e apontam-se estratégias genéticas promissoras em desenvolvimento, cujos projetos de campo experimentais vem sendo testados nas últimas décadas.

No Capítulo 5, destacam-se as características biológicas do ciclo de vida do *Ae. aegypti*, com foco nos efeitos que a temperatura exerce sobre o tempo de desenvolvimento em cada estágio do ciclo. O conhecimento e a elucidação destes fatores biológicos, vistos no Capítulo 5, subsidiam a construção dos alicerces técnicos expostos no Capítulo 6, cujo conteúdo aborda o crescimento do *Ae. aegypti* durante seu ciclo de vida dentro do modelo. Não menos importante, o conhecimento apresentado no Capítulo 5 também fomenta tecnicamente a investigação de hipóteses ainda não abordadas neste trabalho, porém que serão atacadas em pesquisas futuras.

Metodologia: No Capítulo 6, a construção do modelo biológico é realizada com ênfase nas noções de crescimento e mortalidade dos indivíduos imaturos.

No Capítulo 7, há uma breve introdução à Teoria de Sobrevivência para subsidiar a construção dos modelos de longevidade dos mosquitos adultos. Também são discutidos modelos de EIP para as fêmeas adultas e a evolução do vírus no organismo dos mosquitos.

Para finalizar a metodologia deste trabalho, no Capítulo 8, toda a arquitetura de *software* do projeto de simulação é exposta. Nesta parte, é dada ênfase na extensibilidade da modelagem proposta visando a evolução do trabalho em pesquisas futuras.

Resultados: Além de expor a versatilidade do módulo já implementado simulando o *Ae. aegypti* em cidades e condições diversas, o Capítulo 9 delimita o escopo das análises realizadas nesta pesquisa.

Em seguida, no Capítulo 10, com o auxílio do arquivo de informações suplementares (OLIVEIRA, 2022) compartilhado junto com o trabalho pelo autor, os principais resultados do presente trabalho são apresentados e discutidos.

Finalização: No Capítulo 11, comentam-se as perspectivas futuras a serem implementadas como frutos desta pesquisa. No Capítulo 12, as conclusões são apresentadas e o trabalho é finalizado.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

- Propor uma arquitetura de *software* que permita construir um modelo baseado em agentes para estudar doenças infecciosas transmitidas por mosquitos;
- Investigar a longevidade do *Aedes aegypti* e o EIP da dengue em diferentes cidades brasileiras, levando em consideração a influência de fatores climáticos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Propor uma modelagem que simule a biologia do *Ae. aegypti* compartimentando os mosquitos por estágio de senescência (ovo, larva, pupa e alado);
- Propor uma modelagem que permita empregar diferentes modelos de sobrevivência do *Ae. aegypti*;
- Propor uma modelagem que permita avaliar diferentes modelos de EIP da dengue;
- Analisar a longevidade do *Ae. aegypti* sob diversos modelos de sobrevivência descritos na literatura;
- Estimar o percentual de fêmeas adultas do *Ae. aegypti* que atingem o EIP sob a atuação de diferentes variáveis climáticas;
- Estimar a longevidade do *Ae. aegypti* após atingir o EIP da dengue, sob a atuação de diferentes variáveis climáticas, empregando diversos modelos de sobrevivência e de EIP.

3 AEDES AEGYPTI NO BRASIL: UM RESUMO HISTÓRICO

O continente africano é a provável residência ancestral do *Aedes aegypti* (*Ae. aegypti*). Atualmente, a África subsaariana ainda abriga populações de mosquitos que vivem nos buracos de árvores que armazenam água e servem como criadouros de ovos. Um marco importante na história aconteceu quando essas populações silvestres, que têm preferência por sangue de animais mamíferos, começaram a buscar humanos como fonte sanguínea para maturação dos ovos, além dos recipientes domésticos que armazenam água para oviposição (NELSON, 1986; NATAL, 2002; POWELL; TABACHNICK, 2013; POWELL; GLORIA-SORIA; KOTSAKIOZI, 2018).

Figura 2 – *Aedes aegypti* se alimentando de sangue humano.



Fonte: PHIL/CDC (2021).

O processo que culminou na transição da espécie ancestral silvestre, *Aedes aegypti formosus*, para um habitat próximo aos seres humanos é incerto. O cenário mais provável é que o *Ae. aegypti* se tornou domesticado no seu local de origem, na África Oeste, quando os humanos formaram acampamentos, vilas e cidades nos arredores das florestas. Por esta linha de raciocínio, habitando numa região africana onde são comuns períodos de estiagem prolongada com baixa pluviosidade, as fêmeas *Ae. aegypti formosus* grávidas, ao procurar por locais adequados de oviposição nestes períodos de condições climáticas adversas, encontraram nos reservatórios de água e recipientes manufaturados pelos humanos, as únicas fontes de água acessível para a postura de seus ovos (POWELL; GLORIA-SORIA; KOTSAKIOZI, 2018).

A dispersão do *Ae. aegypti* para as Américas é atribuída às explorações de colonização promovida pelos europeus ao realizar o tráfico de escravos da África, no período 1500 - 1650. Os navios portugueses e espanhóis utilizavam durante suas explorações, de maneira quase exclusiva, partes da África Oeste como sua fonte de escravos para trabalhar nas colônias, tendo o Brasil como o destino mais provável (NELSON, 1986; BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2001; POWELL; TABACHNICK, 2013; POWELL; GLORIA-SORIA; KOTSAKIOZI, 2018).

3.1 FEBRE AMARELA E O INÍCIO DO COMBATE AO Aedes Aegypti

Há indícios da presença do *Ae. aegypti* no Brasil desde 1685, quando a primeira epidemia de febre amarela, doença também transmitida pelo *Ae. aegypti*, ocorre em Recife. No ano seguinte, a febre amarela reaparece promovendo um surto epidêmico na Bahia, infectando 25.000 pessoas e resultando em 900 óbitos. Quase sempre atrelada à regiões portuárias, por volta de 1849, a febre amarela retorna a Salvador causando surtos, além de registrar sua primeira aparição no Rio de Janeiro vitimando mais de 4100 pessoas (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2001).

Em 1881, o médico cubano Carlos Finlay formulou uma teoria sobre o papel de um mosquito como sendo o vetor de transmissão da febre amarela. Em 1901, as primeiras iniciativas nas Américas de combate ao *Ae. aegypti*, baseadas na teoria de Finlay, foram capitaneadas por Gorgas em Havana, capital de Cuba, e por Emílio Ribas no interior de São Paulo. Em 1903, após se tornar Diretor-Geral de Saúde Pública, Oswaldo Cruz decide empregar medidas específicas de enfretamento ao *Ae. aegypti* no Rio de Janeiro (SEVERO, 1955; BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2001).

Apoiados em bases técnicas sobre a biologia do *Ae. aegypti* e no conhecimento sobre a transmissão da doença, milhares de homens foram recrutados para atuar nas campanhas promovidas por Gorgas em Havana e por Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro, empregando métodos de fumigamento para as formas aladas e óleos minerais para os estágios da fase aquática, juntamente com medidas de controle mecânico como a destruição de criadouros. Nos anos seguintes às políticas públicas de saúde implementadas com sucesso por Oswaldo Cruz, a febre amarela perdeu espaço entre as prioridades das autoridades de saúde, culminando com o abandono das estratégias de combate até então adotadas (SEVERO, 1955; COSTA, Z. et al., 2011).

A ocorrência da febre amarela em baixos níveis perdurou por 20 anos, quando em 1928 estourou um surto epidêmico no Rio de Janeiro, surgindo também casos em várias cidades da Colômbia, Venezuela e Bolívia, revelando um novo cenário desafiador (SEVERO, 1955), pois registros do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) apontam que a população brasileira crescia aceleradamente a cada década entre 1900 e 1940, partindo de 17.438.434 habitantes em 1900 para 41.236.315 em 1940 (BRASIL; IBGE; CENTRO DE

DOCUMENTAÇÃO E DISSEMINAÇÃO DE INFORMAÇÕES, 2007).

Em 1932, a descoberta do ciclo silvestre da febre amarela desencadeou pesquisas na procura de vetores potenciais e possíveis hospedeiros, além de conhecer a distribuição geográfica da doença no país, pois até então havia a crença que a febre amarela era uma doença puramente urbana. A Fundação Rockefeller, que atuava no país desde 1923, produziu amplo conhecimento de importância epidemiológica sobre a febre amarela, incluindo dados de pesquisas de campo, atividades laboratoriais, representações cartográficas e um acervo de figuras contendo mais de 15 mil unidades. Todo o material produzido pela Fundação Rockefeller culminou com a proposição de um novo modelo de trabalho sanitário no formato de campanhas de abrangência nacional, com a organização de ações padronizadas e de caráter permanente, mediante a inspeção sistemática de habitações e a eliminação das larvas do mosquito em cidades litorâneas. Deste modo, a Fundação Rockefeller acreditava ser possível eliminar os demais focos automaticamente, na esperança de erradicar o *Ae. aegypti* (SEVERO, 1955; COSTA, Z. et al., 2011).

Em 1938, a Fundação Rockefeller vinha utilizando com sucesso uma nova estratégia de trabalho, nos moldes do modelo proposto ao combate da febre amarela, contra o mosquito *Anopheles gambiae* (*An. gambiae*) no nordeste do Brasil, que na época estava causando grandes surtos de malária no Ceará. Os resultados animadores desta estratégia contra o *An. gambiae*, mosquito transmissor da malária e que possui semelhanças com o *Ae. aegypti* na preferência por habitats domésticos, e sua posterior erradicação na região nordeste, inspirou as autoridades brasileiras a realizar uma tentativa de erradicação do *Ae. aegypti* em todo país, sendo este movimento do governo brasileiro oficializado pelo Decreto Nº 8.675, de 4 de fevereiro de 1942 (COSTA, Z. et al., 2011; SEVERO, 1955).

A iniciativa dos sanitaristas brasileiros de erradicação do *Ae. aegypti*, elogiada na XI Conferência Sanitária Pan-Americana de 1942, no Rio de Janeiro, teve seus métodos de atuação e organização servindo de referência aos países afetados pelo mosquito. Com a saída da Fundação Rockefeller dos trabalhos de campanha contra a febre amarela no Brasil desde 1940, quando o Serviço Nacional da Febre Amarela (SNFA) passou a liderar a execução das atividades, a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) em conjunto com a OMS decidiram herdar as responsabilidades da fundação por meio da Pan American Sanitary Bureau (PASB) (SEVERO, 1955; COSTA, Z. et al., 2011).

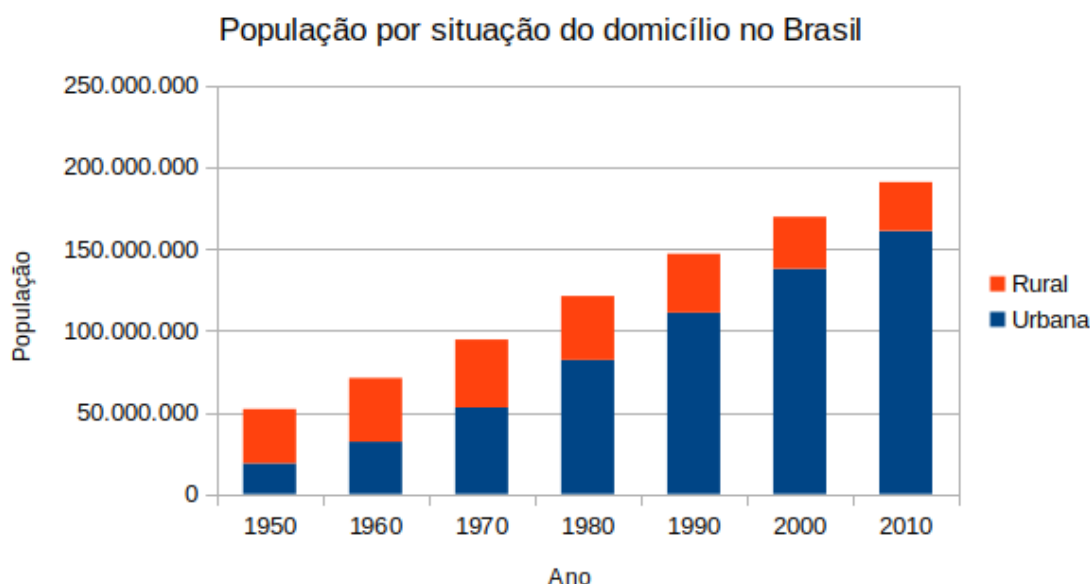
Após a Segunda Guerra Mundial, com a propagação da ideia de utilizar o Dicloro-Difenil-Tricloroetano (DDT) como inseticida, a noção de erradicar o *Ae. aegypti* no ocidente ganhou cada vez mais força (SEVERO, 1955). No período 1947 - 1950, um programa de erradicação do *Ae. aegypti* nas Américas, mediante a coordenação da OPAS e da OMS, foi implementado não só no Brasil, como também em todos os países da América Latina. A participação bem-sucedida do Brasil neste programa fez com que, em 1955, o último foco do *Ae. aegypti* fosse eliminado. Em 1958, na XV Conferência Sanitária Panamericana, o *Ae. aegypti* foi declarado erradicado do território brasileiro (BRAGA; VALLE, 2007a; BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; FUNDAÇÃO NACIONAL DE

SAÚDE, 2001).

3.2 INFESTAÇÃO DO AEDES AEGYPTI NO TERRITÓRIO BRASILEIRO

No Brasil, embora o *Ae. aegypti* tenha sido considerado erradicado por duas vezes, 1958 e 1973, as condições socioambientais favoráveis à expansão do vetor geradas pelo acentuado crescimento populacional e pela intensa urbanização ocorrida na segunda metade do século XX (Figura 3) contribuíram de maneira decisiva para a reintrodução do *Ae. aegypti* no país, em 1976 (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2001, 2002; BRAGA; VALLE, 2007a).

Figura 3 – Crescimento e urbanização da população no Brasil no período 1950 - 2010.



Fonte: O autor (2022), com dados extraídos de Brasil e IBGE (2021).

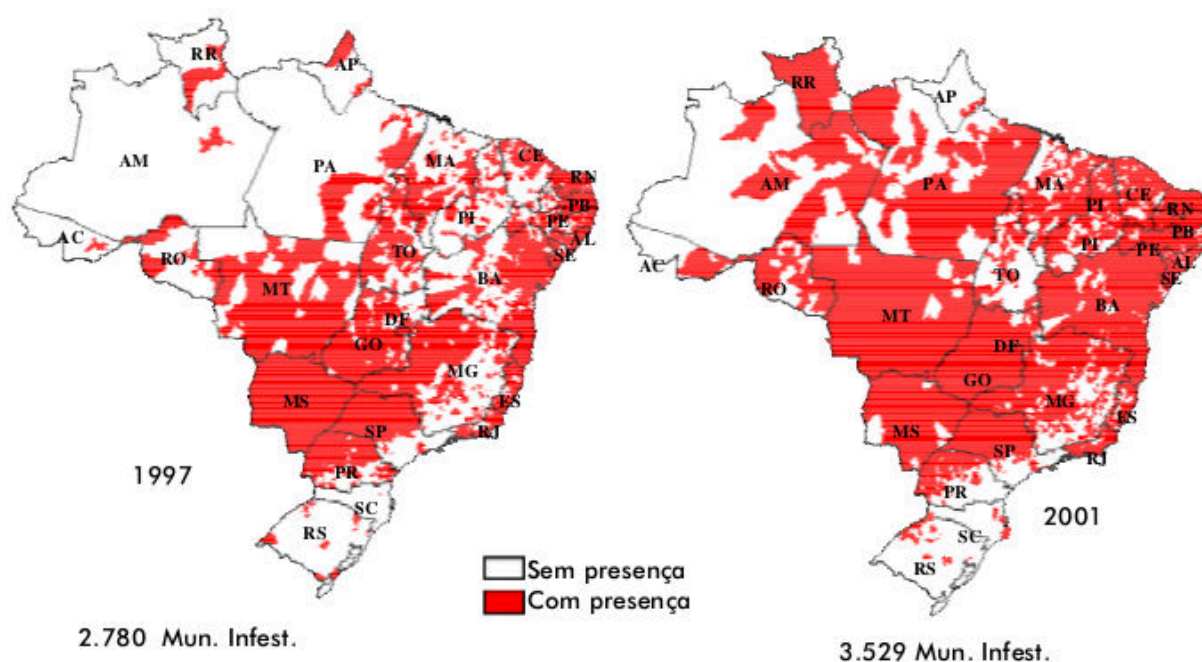
Na década de 1980, as primeiras epidemias de dengue no Brasil confirmadas laboratorialmente aconteceram em 1981 - 1982, em Boa Vista, na capital de Roraima, causada pelos sorotipos DENV1 e DENV4 e com um número estimado de 7.000 casos. Em 1986 e 1987, também foram registradas epidemias no Rio de Janeiro, Ceará e Alagoas, com um número estimado de 140.000 casos, onde a maioria destes havia ocorrido no Rio de Janeiro (MIAGOSTOVICH et al., 1993; BARRETO; TEIXEIRA, 2008).

A década de 1990 foi marcada pela forte penetração do *Ae. aegypti* nos estados e municípios brasileiros. O aumento do número de casos de dengue, no começo da década, esteve associado à circulação do sorotipo DENV1 e à introdução do sorotipo DENV2 no Rio de Janeiro. Nos primeiros anos desta década, embora a dengue estivesse inicialmente restrita aos estados de Rio de Janeiro, Ceará, Alagoas e Pernambuco, além de circular em menores proporções no Mato Grosso e Mato Grosso do Sul (BARRETO; TEIXEIRA, 2008), a dispersão do *Ae. aegypti* para outras áreas com a co-circulação dos sorotipos

DENV1 e DENV2 nos anos subsequentes foi dramática: enquanto que em 1994, dos 27 estados brasileiros, o *Ae. aegypti* infestava 18 estados, no ano seguinte, o *Ae. aegypti* já havia sido detectado em 25 estados, somente não estando presente no Amazonas e no Amapá (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2001).

Em 1998, com o *Ae. aegypti* sendo detectado em todos os estados e com a infestação do *Ae. aegypti* se acentuando no país (Figura 4), o Brasil experimentou um surto generalizado de dengue em 16 unidades federativas, reportando mais de 534 mil casos (SIQUEIRA JR et al., 2005). No ano seguinte, dos 5.507 municípios do Brasil, havia infestação do *Ae. aegypti* em 3.535 deles, com transmissões ocorrendo em 1.946 destes municípios em 23 estados e no Distrito Federal (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2001).

Figura 4 – Municípios com presença de *Aedes aegypti*, Brasil, 1997 e 2001.



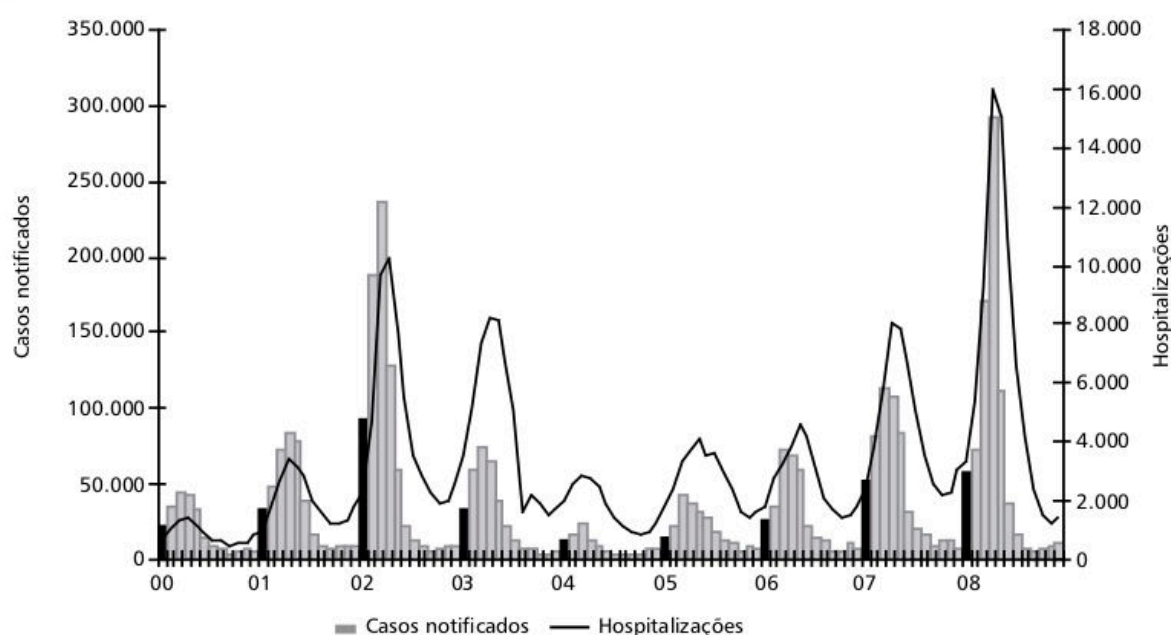
Fonte: Brasil, Ministério da Saúde e Fundação Nacional de Saúde (2002).

3.3 DENGUE NO BRASIL: UM PROBLEMA DE PROPORÇÃO MUNDIAL

O início do século XXI foi marcado pela introdução do sorotipo DENV3 no estado do Rio de Janeiro em dezembro de 2000 e no estado de Roraima em novembro de 2001. Em 2002, a ocorrência de grandes surtos epidêmicos de dengue em 19 estados, totalizando mais de 794 mil casos reportados, dispersou o DENV3 para outros estados. Em 2004, já havia a co-circulação dos sorotipos DENV1, DENV2 e DENV3 em 23 dos 27 estados (NOGUEIRA; ARAÚJO; SCHATZMAYR, 2007; SIQUEIRA JR et al., 2005; BRASIL;

MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE; DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2009b). Como consequência direta destes acontecimentos, o Brasil se tornou o país com o maior número de casos de dengue reportados, comunicando mais de 3 milhões de casos no período 2000 - 2005. Em números da época, estes dados representavam 78% de todos os casos reportados nas Américas e 61% de todos os casos reportados à OMS (TEIXEIRA; COSTA; BARRETO et al., 2009).

Figura 5 – Casos notificados e internações por dengue por mês. Brasil, 2000 – 2008.



Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Departamento de Vigilância Epidemiológica (2009b).

Relatórios de monitoramento de circulação dos diferentes sorotipos da dengue mostraram que enquanto DENV3 predominou entre 2002 e 2006, a maior incidência de casos estava associada ao sorotipo DENV2 no período de 2007 à 2009. Esta mudança de sorotipo predominante é sugerida como uma das causas do aumento de casos severos em crianças menores de 15 anos (SALLES et al., 2018). Na epidemia de 2007 que alcançou abrangência nacional, a ocorrência de 2.706 casos de FHD foi observada, contabilizando mais de duas vezes o número de casos reportados em anos anteriores. Em 2007, mais de 53% de casos de FHD ocorreram em indivíduos menores de 15 anos, enquanto que nos anos 1998 - 2006 os casos de FHD se concentraram nos grupos de pessoas com faixa etária entre 20 a 40 anos (TEIXEIRA; COSTA; COELHO et al., 2008). A predominância de FHD em crianças na região nordeste, responsável por 1.710 casos (63,2%) dos 2.706 casos de FHD reportados no país, foi constatada no Maranhão (92%), Rio Grande do Norte (77%), Pernambuco (67%) e Ceará (48%). Em 2008, 734.384 casos suspeitos de dengue foram reportados com incidência de 425 para cada 100.000 habitantes, contabilizando 9.957

casos severos e 225 mortes. Embora DENV1, DENV2 e DENV3 estivessem circulando, o maior número de casos severos estavam associados ao sorotipo DENV2 (DICK et al., 2012).

No período 2000 - 2008, o caráter sazonal da ocorrência de surtos epidêmicos no Brasil é evidente (Figura 5). O crescimento abrupto do número de casos de dengue coincide com o verão brasileiro, caracterizado pelo aumento da temperatura e maior incidência de chuvas, tornando os centros urbanos em ambientes propícios ao rápido desenvolvimento do *Ae. aegypti* na fase imatura (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE; DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2009b).

3.4 MILHÕES DE CASOS DE DENGUE E NOVAS AMEAÇAS EPIDEMIOLÓGICAS DE IMPORTÂNCIA INTERNACIONAL

Em 2010, o Brasil presenciou surtos de dengue em 21 unidades federativas, ultrapassando pela primeira vez em sua história a marca de 1 milhão de indivíduos infectados, dos quais 17.489 foram diagnosticados com FHD, ocorrendo 656 mortes. O monitoramento dos diferentes sorotipos revelaram a co-circulação de DENV1, DENV2 e DENV3, embora DENV1 tenha apresentado a maior incidência. Ainda neste ano, o Instituto Evandro Chagas confirmou um total de 3 casos de DENV4 no estado de Roraima, marcando a reaparição deste sorotipo na região norte do país após 28 anos (DICK et al., 2012; FARES et al., 2015; SALLES et al., 2018).

Um novo pico de 1.452.489 casos prováveis de infecções por dengue foi atingido em 2013 com incidência de 722,5 casos para cada 100 mil habitantes, os maiores números da série histórica até aquele momento. Novamente, em 2015, um novo pico de 1.688.688 casos prováveis de infecções foram notificados pelo Ministério da Saúde, com incidência de 826,0 casos para cada 100 mil habitantes (ANDRIOLI; BUSATO; LUTINSKI, 2020).

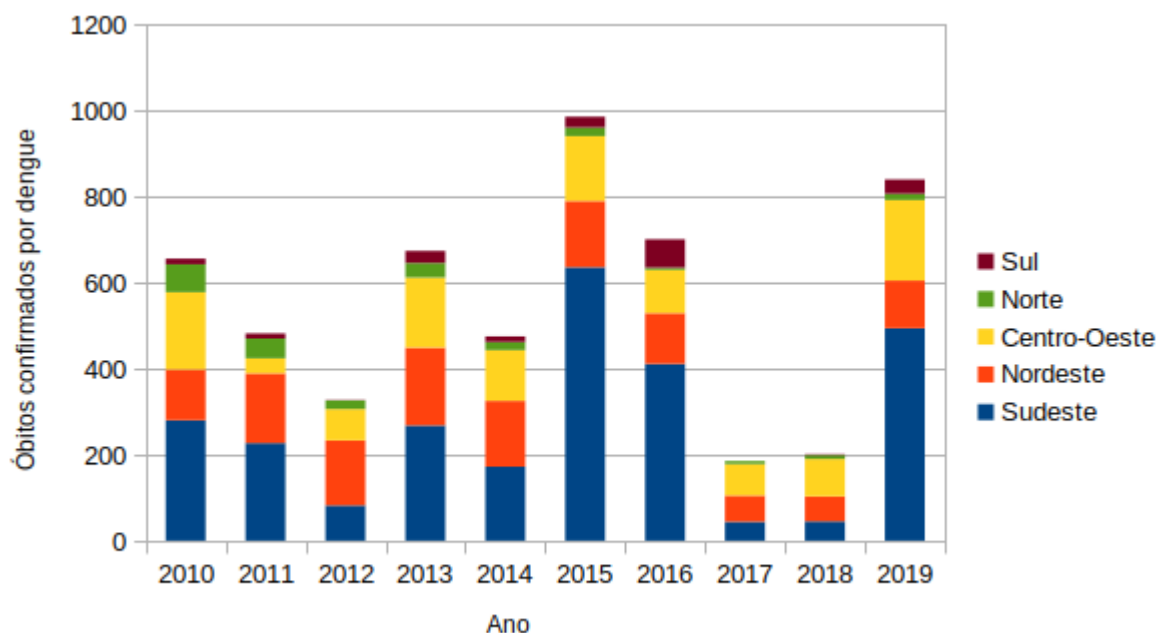
Nesta época, o cenário epidemiológico imposto pelo *Ae. aegypti* no Brasil se tornou ainda mais desafiador. O mosquito também passou a ser responsável pela transmissão de outras arboviroses, a partir de 2014, como a Chikungunya (CHIKV) e, em 2015, do vírus Zika (ZIKV). O surgimento de casos de microcefalia, em outubro de 2015, em recém-nascidos no nordeste do Brasil fez com que o Ministério da Saúde declarasse o zika como uma emergência em saúde pública de importância nacional em novembro deste mesmo ano. Em fevereiro de 2016, o zika foi declarado pela OMS como uma emergência em saúde pública de importância internacional (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE; COORDENAÇÃO-GERAL DE DESENVOLVIMENTO DA EPIDEMIOLOGIA EM SERVIÇOS, 2019).

No estudo sobre a epidemiologia da dengue no Brasil entre os anos de 2014 e 2019, mediante dados publicados pelo Ministério da Saúde na plataforma do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), os autores Oneda et al. (2021) atestam que,

em 2019, ocorreram 1.557.452 casos prováveis de dengue com incidência de 741,12 casos para cada 100 mil habitantes. O número de casos prováveis de dengue atingido em 2019 representa o segundo maior já registrado, estando abaixo apenas do número reportado em 2015. No período 2014 - 2017, houve predominância do sorotipo DENV1 em 87,5% dos casos, enquanto que o sorotipo DENV2 foi o mais detectado (63%) em 2018 e 2019 (ONEDA et al., 2021).

Se utilizarmos os dados da Health Information Platform for the Americas (PLISA) que as autoridades de saúde dos países das Américas informam a OPAS, segundo uma definição de casos de dengue que engloba casos suspeitos, prováveis, confirmados, não-severos, severos e mortes, ocorreram mais de 3,1 milhões de casos de dengue nas Américas em 2019, número este que excede aproximadamente em 30% o pico anterior de pouco mais de 2,4 milhões de casos de dengue ocorrido em 2015. Nestas definições de casos de dengue, o Ministério da Saúde do Brasil reportou 2.248.570 casos de dengue a PLISA com uma incidência de 1065,4 casos por 100 mil habitantes em 2019, representando aproximadamente 70% dos casos de dengue nas Américas e configurando o maior número de casos de dengue do país já informado a OPAS (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION; PLISA, 2021).

Figura 6 – Óbitos confirmados por dengue, por região. Brasil, 2010 – 2019.



Fonte: O autor (2022), com dados obtidos de Brasil, Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde (2020).

No acumulado da década 2010 - 2019, um total de 5.527 mortes foram causadas por dengue no Brasil (Figura 6), com o maior número de óbitos de toda série histórica do país ocorrendo em 2015. Neste período, 593 óbitos foram confirmados por chikungunya e

21 por zika. No período 2008 - 2019, o Ministério da Saúde notificou aproximadamente 11,6 milhões de casos de dengue, chikungunya e zika, com a dengue concentrando 91% dos casos e 91,2% dos óbitos (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2020).

A coleta de dados reportados por boletins epidemiológicos e publicações do Ministério da Saúde no período 1990 - 2017 realizada pelos autores Andrioli, Busato e Lutinski (2020), mostra que a crescente incidência de casos de dengue tem sido observada em todas as regiões. A região sudeste, a mais populosa do país, exerce maior influência na dinâmica epidemiológica nacional, respondendo pelo maior número de casos de dengue reportados (49%) no período, seguida por nordeste (28%), centro-oeste (14%), norte (7%) e sul (3%) (ANDRIOLI; BUSATO; LUTINSKI, 2020).

4 COMBATE AO AEDES AEGYPTI NO BRASIL

O crescimento desordenado de cidades, dificuldades de coleta de lixo, habitações abandonadas, precariedades no serviço de saneamento básico e o contingenciamento do abastecimento de água são alguns dos fatores que evidenciam a problemática de efetuar medidas de combate vetorial de maneira eficiente (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002).

No Brasil atual, um país de dimensões continentais, que concentra mais de 210 milhões de habitantes e com 83% da população residindo em áreas urbanas (BRASIL; IBGE, 2021), a ocorrência simultânea dessas lacunas de infraestrutura favorecem a proliferação do *Ae. aegypti*, exigindo um trabalho coordenado para minimizar os impactos das arboviroses por ele transmitidas. Nas últimas três décadas, o governo brasileiro implantou dois programas de abrangência nacional visando o combate vetorial (Seção 4.1), e suas ações atuais derivam diretamente dos aprendizados obtidos com a implementação destes planos. Na Seção 4.3, há uma discussão sobre estratégias de controle que vem sendo aplicadas no país, bem como indicações de medidas de controle genético promissoras.

4.1 PROGRAMAS DE COMBATE AO VETOR

Nesta seção, abordamos os planos e programas de combate ao *Ae. aegypti* que foram implementados nacionalmente no Brasil desde o retorno do mosquito ao país, em 1976.

4.1.1 Plano de Erradicação do *Aedes aegypti*

Em 1995, o cenário epidemiológico brasileiro que girava em torno do *Ae. aegypti* era desafiador: a elevada infestação do mosquito no país, a transmissão endêmica da dengue em vários municípios, o acentuado risco de reurbanização da febre amarela e a possível ocorrência de epidemias de FHD eram alguns dos temores da sociedade. O plenário do Conselho Nacional de Saúde (CNS), em sua 46^a Reunião Ordinária, realizada nos dias 5 e 6 de julho de 1995, analisou: 1) a situação epidemiológica brasileira da época; 2) a ampliação do debate para discutir uma estratégia de erradicação do *Ae. aegypti*; e 3) a criação de uma proposta de trabalho que reforçasse o Plano Nacional de Intensificação das Ações de Controle da Dengue. Como resultado desses encontros, através da Resolução CNS Nº 160/1995 (1995), o CNS decidiu criar uma Comissão Técnica para analisar o Plano Nacional de Intensificação das Ações de Controle da Dengue, ajustando-o para uma proposta de erradicação continental do *Ae. aegypti*. Nesta nova proposta, a meta era erradicar o mosquito do país até o final do ano de 1998, acompanhando a implantação do projeto sob a coordenação da área técnica da Fundação Nacional de Saúde (Funasa) (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 1995).

Em 30 de setembro de 1995, por meio da Resolução CD38.R12, a OPAS manifestou

suas preocupações ao reconhecer a possibilidade de ocorrer propagação de doenças infecciosas emergentes e reemergentes que estavam sob controle ou em processo de erradicação nas Américas, além de declarar ciência da situação de emergência provocada pela incidência de casos de FHD na região. Diante deste cenário, o Conselho Diretor da OPAS recomendou aos Governos Membros um reforço nas estruturas e sistemas de vigilância, a promoção de campanhas de comunicação social e o incentivo às pesquisas aplicadas em métodos de diagnóstico rápido, epidemiologia e prevenção. Como medida efetiva de controle da dengue e da febre amarela urbana nas Américas, o Conselho Diretor solicitou ao Diretor da OPAS que fosse estabelecido, de maneira imediata, um corpo técnico para estudar se a criação de um plano de erradicação continental do *Ae. aegypti* no momento era viável e oportuno (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 1995).

O documento intitulado “*Diretrizes Técnico-Políticas para a Construção de um Projeto de Erradicação do Aedes aegypti do Brasil*”, aprovado em reunião do dia 20 de novembro de 1995 da Comissão Técnica do CNS, desenhou um novo modelo de erradicação com sua concepção centrada nos princípios da universalidade, equidade e descentralização das ações (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS ESTADUAIS DE SAÚDE et al., 1996). O documento destacava que os programas vigentes de erradicação de doenças ou vetores ainda eram executados nos moldes das brigadas sanitárias adotadas por Oswaldo Cruz no início do século XX, cujo modelo era de caráter temporário e de comando central, e portanto diferia fundamentalmente do modelo organizacional descentralizado do Sistema Único de Saúde (SUS). Na argumentação das vantagens de uma proposta de erradicação do *Ae. aegypti* em detrimento de um projeto de controle contínuo do vetor, além da economia em termos financeiros também eram visados benefícios de longo prazo na melhoria da qualidade de vida das populações urbanas. A proposta de erradicação do *Ae. aegypti* vista como um projeto de nação, possivelmente atravessando governos, traria ganhos substanciais tanto em poupar milhares de vidas que podem vir a óbito em decorrência das formas severas da dengue, quanto em problemas de saúde pública decorrentes de Doenças Relacionadas ao Saneamento Ambiental Inadequado (DRSAI) (cólera, diarreia, hepatite, filariose, leptospirose, esquistossomose, arboviroses, etc), que poderiam ser evitados ao efetuar melhorias em limpeza urbana, coleta de lixo, reciclagem e destinação apropriada de recipientes descartáveis produzidos no mundo moderno (TEIXEIRA; BARRETO, 1996; BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS ESTADUAIS DE SAÚDE et al., 1996).

Em 1996, o Ministério da Saúde optou por acatar as recomendações do Conselho Diretor da OPAS e da Comissão Técnica do CNS, decidindo intensificar as ações de controle da dengue através da elaboração e implantação imediata de um plano específico, com a coordenação das ações de controle sob as responsabilidades da Funasa (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS ESTADUAIS DE SAÚDE et al., 1996). Elaborado pelo Ministério da Saúde em articulação com o Conselho Nacional de Secretários Estaduais de Saúde (CONASS) e Conselho Nacional

de Secretários Municipais de Saúde (CONASEMS), contando com assessoria da OPAS, o Plano Diretor de Erradicação do *Aedes aegypti* (PEA) foi aprovado através do Decreto Nº 1934, de 8 de junho de 1996 (TEIXEIRA; BARRETO, 1996). O PEA perseguia três objetivos principais:

- i) a erradicação do *Ae. aegypti* do país visando eliminar a circulação do vírus da dengue e impedir a reurbanização da febre amarela;
- ii) a ampliação da infraestrutura sanitária nos centros urbanos buscando diminuir os criadouros do mosquito e a consequente melhoria da qualidade de vida da população;
- iii) o desenvolvimento de ações de informação, educação e comunicação para promover a saúde pública e a conscientização da população sobre as formas de prevenção da dengue e da febre amarela urbana.

Na concepção do projeto de erradicação, o plano estruturava as ações integradas em 9 componentes distintos: 1) Entomologia; 2) Operações de Campo de Combate ao Vetor; 3) Vigilância de Portos, Aeroportos e Fronteiras; 4) Saneamento; 5) Informação, Educação e Comunicação Social; 6) Vigilância Epidemiológica e Sistema de Informações; 7) Laboratório; 8) Desenvolvimento de Recursos Humanos; 9) Legislação de Suporte (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS ESTADUAIS DE SAÚDE et al., 1996).

Tabela 2 – Estimativas dos custos de operação do PEA para os anos 1996 a 1998.

Elementos de Despesa	Custos		
	1996 ¹	1997	1998 ²
Pessoal	R\$ 587.755.810	R\$ 280.336.890	R\$ 280.336.890
Material de Consumo ³	R\$ 75.825.009	R\$ 74.640.454	R\$ 11.369.249
Equipamento Material Permanente	R\$ 131.268.100		
Serviços de Terceiros e Encargos ⁴	R\$ 6.212.793	R\$ 2.432.643	
Total	R\$ 801.061.712	R\$ 357.409.987	R\$ 291.706.139

Fonte: O autor (2022), adaptado de Brasil, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Secretários Estaduais de Saúde et al. (1996).

Nas estimativas dos custos de operação do PEA para os anos 1996 a 1998 (Tabela 2), estavam previstos gastos totais de R\$ 1.450.177.838, dos quais:

- R\$ 1.148.429.590 (79,19%) seriam utilizados para custeios de pessoal como salários, diárias, indenizações, encargos;

¹Está incluído o valor de R\$ 93.290.830, referente a despesas com pessoal para 1996.

²Foi estimado para 1998, 50% do contingente de pessoal inicialmente admitido.

³Inclui 50% da compra de insumos necessários para 1997.

⁴Inclui Recursos de Treinamento de Pessoal.

- R\$ 161.834.712 (11,16%) designados para a compra de materiais de consumo como larvicidas, adulticidas, óleo de soja, combustível, bolsa de lona, uniforme e outros;
- R\$ 131.268.100 (9,05%) para aquisição de equipamento material permanente como pulverizador costal, caminhonetes, caminhões, motos, bicicletas, equipamento UBV portátil, microscópio e outros;
- R\$ 8.645.436 (0,60%) destinados a serviços de terceiros e encargos, incluindo recursos de treinamento de pessoal.

No entanto, devido a problemas políticos, administrativos e financeiros, a proposta do PEA não foi executada (BARRETO; TEIXEIRA, 2008). Em seu lugar, implementou-se o Plano Diretor de Erradicação do *Aedes aegypti* ajustado (PEAa) sob princípios distintos do plano anterior. No PEAa, os municípios com altos índices de infestação do *Ae. aegypti* ou de casos de dengue se tornaram prioritários para o direcionamento das ações e repasses financeiros (TEIXEIRA; BARRETO; GUERRA, 1999).

A efetiva implementação do PEAa, iniciada em 1997, ocorreu mediante a celebração de convênios com estados e municípios. Até o final do ano 2000, haviam convênios celebrados com 3869 municípios, 26 estados e o Distrito Federal, atingindo uma cobertura de 140 milhões de pessoas e o atendimento de quase a totalidade (97%) dos 1.544 municípios de maior incidência da dengue (BRASIL; FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2004).

Nesta época, houve um aumento significativo dos gastos federais com os programas de controle de endemias. Num estudo sobre os gastos do Ministério da Saúde (BRASIL; FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2013), considerou-se os seguintes itens do orçamento:

- Fundo Nacional da Saúde
 - *Ae. aegypti*/Controle de Endemias
- Funasa
 - Controle de Endemias
 - Erradicação do *Ae. aegypti*

Verifica-se que a parte do orçamento total do Ministério da Saúde no período 1996 - 2000 destinado ao controle de endemias se aproxima de R\$ 2 bilhões, partindo de R\$ 89,1 milhões em 1996 e atingindo R\$ 581,7 milhões em 2000, com a participação dos recursos aumentando de 0,6% em 1996 para 2,6% em 2000 (Tabela 3).

Enquanto que o orçamento total do Ministério da Saúde cresceu 57,8%, o montante destinado ao controle de endemias aumentou 552,8% no período 1996 e 2000. Destes gastos, uma grande soma de recursos financeiros estava voltada a ações de controle do *Ae. aegypti* e ao combate da dengue (BRASIL; FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2013).

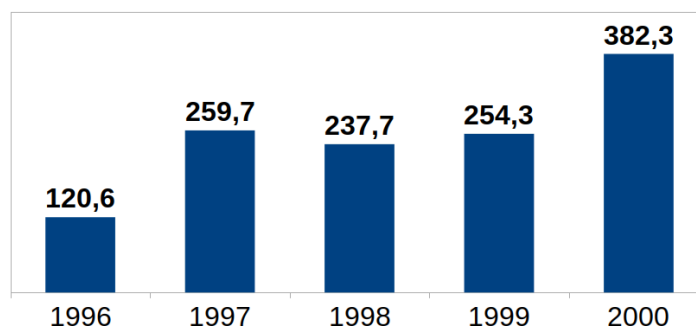
Tabela 3 – Orçamento executado do Ministério da Saúde, em milhões de reais, para controle de endemias no período 1996 a 2000¹.

Denominação	1996	1997	1998	1999	2000
Fundo Nacional de Saúde		121,2	124,3	186,2	338,1
<i>Ae. aegypti</i> /Controle de Endemias		121,2	124,3	186,2	338,1
Funasa	89,1	283,8	242,6	357,2	243,6
Controle de Endemias	89,1	156,5	166,0	239,6	180,7
Erradicação do <i>Ae. aegypti</i>		127,3	76,6	117,7	62,8
Ministério da Saúde ²	14.376,8	18.804,5	19.323,7	20.334,3	22.699,3
Controle de Endemias	89,1	405,0	366,9	543,5	581,7

Fonte: O autor (2022), adaptado de Brasil e Fundação Nacional de Saúde (2013).

Impulsionada principalmente pela gravidade do cenário epidemiológico imposto pelo *Ae. aegypti*, a aplicação de recursos financeiros no controle da dengue e da febre amarela, inclusive com recursos do PEAa, totalizou mais de R\$ 1,2 bilhões no período 1996 a 2000 (Figura 7).

Figura 7 – Aplicação de recursos financeiros do Ministério da Saúde, em milhões de reais, no controle da dengue e da febre amarela, inclusive com recursos do PEAa, no período 1996 a 2000¹.



Fonte: O autor (2022), com dados extraídos de Brasil e Fundação Nacional de Saúde (2013).

Mesmo com um aporte financeiro de tal magnitude nos municípios conveniados através da aquisição de veículos, equipamentos, materiais de consumo, insumos, contratação e capacitação de pessoas, o PEAa não conseguiu implantar uma boa parte dos componentes inicialmente idealizados no projeto anterior: Saneamento; Informação, Educação e Comunicação Social; Desenvolvimento de Recursos Humanos e Legislação de Suporte (BRAGA; VALLE, 2007a).

O aumento da incidência de casos de dengue e a crescente infestação do *Ae. aegypti* em território brasileiro durante o processo de implantação indicavam a ineficácia do PEAa.

¹Os valores são nominais, foram arrendados e estão expressos em milhões de reais (R\$).

²Inclui itens globais como “Pessoal Ativo”, “Pessoal Inativo” e “Amortização da Dívida”.

A falta de universalidade, sincronicidade e continuidade das ações, em conjunto com um modelo de combate vetorial centrado apenas no uso de inseticidas, formaram uma coleção de fatores acumulados que contribuíram para que o PEAa não atingisse o principal objetivo de erradicar o mosquito (BARRETO; TEIXEIRA, 2008). Embora o PEAa não tenha cumprido a meta de erradicação, o programa teve mérito em propor uma atuação multissetorial e prever uma descentralização das ações entre os entes federais, estaduais e municipais. Outro ponto positivo do projeto foi o fortalecimento das atividades de combate vetorial, aumentando consideravelmente os recursos para prevenção e controle da dengue (SILVA JR et al., 2002).

A introdução do sorotipo da dengue DENV3 no ano 2000, cuja susceptibilidade da população brasileira era praticamente universal, preocupava as autoridades sanitárias do país. Entre janeiro e março de 2001, o Brasil notificou 155.443 casos de dengue e 1.622 casos de FHD. Em preparação a uma deterioração do cenário epidemiológico com uma possível escalada da incidência de casos de dengue e FHD no país, em junho de 2001, o PEAa foi submetido a uma avaliação num seminário internacional que contou com a participação da OPAS e de representantes de todos os continentes afetados pela dengue. Ainda em 2001, houve a elaboração e implantação do Plano de Intensificação das Ações de Controle da Dengue (PIACD), alicerçado em três pressupostos básicos: universalidade regional, sincronicidade e continuidade das ações (SILVA JR et al., 2002; BRASIL; FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2004; FERREIRA et al., 2009).

Nesta nova proposta, o governo brasileiro optou por concentrar esforços nos 657 municípios com maiores riscos epidemiológicos nos anos 2000 - 2001, em 25 estados (BRAGA; VALLE, 2007a; FERREIRA et al., 2009). Na classificação de municípios prioritários, os seguintes critérios foram utilizados:

- Capital de estado e suas regiões metropolitanas;
- Municípios com população ≥ 50.000 habitantes;
- Municípios com elevado potencial de introdução de novos sorotipos da dengue: fronteira, portuários ou núcleos de turismo.

Para garantir a execução dos pressupostos básicos, o PIACD prevê a participação das esferas federais, estaduais e municipais na composição do financiamento das ações de prevenção e controle da dengue (FERREIRA et al., 2009).

Conceitualmente, o PIACD funcionou como um plano de transição, partindo do PEAa cujo principal objetivo era a erradicação do *Ae. aegypti*, em direção a uma nova estratégia baseada no controle vetorial permanente. A mudança para uma nova proposta de controle vetorial permanente baseou-se no fato de não existirem evidências técnicas de que o *Ae. aegypti* pudesse ser erradicado no curto prazo, reconhecendo a incapacidade do PEAa de erradicar o mosquito. Para dar suporte ao novo modelo de prevenção e controle da dengue, o PIACD preconizava ações de conscientização das pessoas para que cada

família assumisse maior responsabilidade na manutenção do domicílio, mantendo-o livre de possíveis criadouros dos mosquitos. Outro aspecto importante do PIACD consistia em reforçar a vigilância epidemiológica, com ênfase no uso de sistemas informatizados, visando aumentar a sensibilidade dos dados e auxiliar na detecção antecipada de surtos epidêmicos (SILVA JR et al., 2002).

Neste sentido, o Relatório de Gestão 2001 (2002) da Funasa aponta que ainda em 2001, as seguintes atividades foram desenvolvidas no âmbito do PIACD:

- aquisição e distribuição de 2.082 veículos, 143 pulverizadores UBV e 704 pulverizadores costais UBV, nos 25 estados incluídos no PIACD, para auxiliar nas ações de combate ao *Ae. aegypti* e bloqueio da transmissão da dengue;
- compra de 321 microscópios para apoiar a vigilância entomológica nos municípios prioritários;
- capacitação de 89.000 Agentes Comunitários de Saúde (ACS) do PACS¹ /PSF² para atuar na divulgação das ações de prevenção contra focos domésticos do *Ae. aegypti* e vigilância de casos de dengue;
- contratação e capacitação de 30 supervisores estaduais para apoiar as SES³ na implantação do PIACD nos municípios prioritários;
- desenvolvimento e implantação de um novo modelo de vigilância epidemiológica nas SES e SMS⁴ das capitais, com base em sistemas informatizados, para agilizar a detecção de surtos e a tomada de decisões.

Em 9 de maio de 2002, através da Resolução CNS Nº 317/2002 (2002), o Conselho Nacional de Saúde (CNS) reconheceu que a estratégia de erradicação do *Ae. aegypti* empregada pelo PEAA, tornou-se ineficaz devido a complexidade dos centros urbanos no mundo moderno. Nesta mesma resolução, o CNS reforçou as ações do PIACD e solicitou ao Ministério da Saúde a apresentação de um plano de controle do *Ae. aegypti* ao CNS, em substituição ao PEAA, que mantivesse os níveis de infestação do mosquito num patamar abaixo de 1%, impedindo a circulação e transmissão do vírus da dengue (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2002).

4.1.2 Programa Nacional de Controle da Dengue

Em 24 de julho de 2002, o Ministério da Saúde instituiu o Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD). O novo projeto procurou incorporar experiências bem-sucedidas, no país ou no exterior, aplicadas na prevenção e controle da dengue. Na sua

¹Programa de Agentes Comunitários de Saúde (PACS)

²Programa de Saúde da Família (PSF)

³Secretaria Estadual de Saúde (SES)

⁴Secretaria Municipal de Saúde (SMS)

concepção, o PNCD estava alicerçado em 8 aspectos considerados essenciais: 1) elaboração de programas de prevenção e controle permanentes; 2) desenvolvimento de companhias de informação e mobilização de pessoas; 3) fortalecimento da vigilância epidemiológica e entomológica; 4) melhoria de qualidade do trabalho de campo de combate ao vetor; 5) integração das ações de controle da dengue na atenção básica com mobilização do PACS e PSF; 6) utilização de instrumentos legais que facilitem o trabalho do poder público na eliminação de criadouros em imóveis comerciais e/ou abandonados; 7) atuação multissetorial por meio de fomento à destinação adequada de resíduos sólidos e a utilização de recipientes seguros de armazenamento de água; e 8) desenvolvimento de instrumentos mais eficazes de acompanhamento e supervisão das ações desenvolvidas pelas esferas federais, estaduais e municipais (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002).

Na fundamentação do PNCD, dando continuidade às políticas de controle do PIACD, ressaltou-se que 70% dos casos notificados de dengue no país eram provenientes de municípios com população superior a 50.000 habitantes, e que estes eram responsáveis por dispersar o *Ae. aegypti* e a dengue para os municípios menores.

Tabela 4 – Objetivos e Metas do PNCD.

Objetivo	Meta
Reduzir a infestação do <i>Aedes aegypti</i>	Reduzir a infestação predial do <i>Aedes aegypti</i> abaixo de 1% em todos os municípios
Reduzir a incidência da dengue	Reduzir em 50% o número de casos de dengue em 2003 quando comparados a 2002 e, nos anos seguintes, 25% a cada ano
Reduzir a letalidade por Febre Hemorrágica da Dengue	Reduzir a letalidade por Febre Hemorrágica da Dengue a menos de 1%

Fonte: O autor (2022), baseado em Brasil, Ministério da Saúde e Fundação Nacional de Saúde (2002).

Nesta linha de raciocínio, para alcançar os objetivos principais e atingir suas metas (Tabela 4), o PNCD propôs-se a implantar a estratégia de controle em todos municípios, focando as ações em municípios considerados prioritários cuja classificação de prioridade era a mesma utilizada no PIACD (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002).

As ações do PNCD foram organizadas em 10 áreas de atuação, denominadas componentes: 1) Vigilância Epidemiológica; 2) Combate ao Vetor; 3) Assistência aos Pacientes;

4) Integração com atenção básica (PACS/PSF); 5) Saneamento Ambiental; 6) Educação em Saúde, Mobilização e Comunicação; 7) Capacitação de Recursos Humanos; 8) Legislação; 9) Sustentação Política; e 10) Acompanhamento e Avaliação (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002).

Na parte orçamentária, o PNCD destacava a necessidade total de R\$ 1.033.817.540 em recursos financeiros para a operacionalização do programa. Os recursos podiam ser divididos por despesas das seguintes categorias:

Despesas com pessoal: R\$ 669.301.140 (64,74% do total) dedicados ao pagamento de salários, encargos e benefícios de 10.437 funcionários da Funasa cedidos a estados e municípios, bem como de 37.831 servidores contratados pelas SES e SMS trabalhando exclusivamente no combate à dengue. Também incluía a contratação de quase 10.000 agentes de saúde para trabalhar no combate ao *Ae. aegypti* e, no âmbito do componente Integração com PACS/PSF, estimula com R\$ 240/ano a inserção das ações de prevenção e controle da dengue nas atividades de 166.487 agentes comunitários de saúde.

Despesas com custeio: R\$ 324.361.390 (31,38%) designados a aquisição de materiais de consumo recorrente como combustível veicular, inseticidas, larvicidas, óleo vegetal, fardamentos, kits e reagentes para diagnóstico laboratorial, além da manutenção de veículos, laboratórios de vigilância epidemiológica e equipamentos em geral. Também garantia verbas para a realização de ações em diversos componentes do programa:

- Saneamento Ambiental: compra de tampas e capas para caixa d'água para aproximadamente 4 milhões de domicílios;
- Educação em Saúde, Mobilização e Comunicação:
 - realização de reuniões, seminários, produção e reprodução de material instrucional;
 - realização de campanha publicitária permanente do Ministério da Saúde, elaboração e reprodução de material de divulgação de ações de prevenção e controle da dengue.
- Capacitação de Recursos Humanos: 166.487 Agentes Comunitários de Saúde (ACS), 6.360 supervisores de campo, 18.100 supervisores do PACS/PSF e outros técnicos;
- Legislação: elaboração de textos normativos, seminários para formadores de opinião e publicadores dos textos;
- Sustentação Política: realização de reuniões macrorregionais para implantação e manutenção do PNCD;

- Acompanhamento e Avaliação: realização de supervisões periódicas aos estados e 10% dos municípios prioritários, incluindo reuniões do Comitê Assessor Nacional.

Despesas com bens de capital: R\$ 40.155.010 (3,88%) destinados a aquisição de equipamentos e máquinas de suporte ao projeto como 258 microscópios entomológicos e bacteriológicos, 391 motos, 971 veículos, 114 UBV pesada, 404 nebulizadores UBV portáteis, 109 pulverizadores costais, 61 máquinas para picar e triturar pneus, 48 veículos e 48 computadores com impressoras para as SES, sendo 1 veículo e 1 computador para cada 15 municípios prioritários.

Em estudo restrito às regiões Sudeste e Centro-Oeste do Brasil, avaliou-se a efetividade da implantação do PNCD nos municípios considerados prioritários ao programa. Os autores Pessanha et al. (2009) revelaram que as metas do PNCD (Tabela 4) não foram alcançadas em boa parte dos municípios analisados. Em 143 dos 292 (49%) municípios investigados, a meta de reduzir em 50% do número de casos de dengue em 2003 comparados a 2002 e nos anos seguintes 25% a cada ano não foi atingida. Em 66 dos 292 (22,6%) municípios sob avaliação, a taxa de letalidade ficou acima de 1%. Dos municípios participantes das pesquisas de infestação larvária – 82 municípios – nos meses de outubro de 2005 e outubro de 2006, 45 dos 82 (54,9%) em 2005 e 53 dos 82 (64,6%) em 2006 não atingiram a meta de reduzir a menos de 1% a infestação predial larvária do *Ae. aegypti* (PESSANHA et al., 2009).

Barreto e Teixeira (2008) descrevem a incapacidade do PNCD, bem como de outros programas antivetores, em atingir os resultados esperados quando confrontados com a introdução de novos sorotipos da dengue. Os autores Barreto e Teixeira (2008) relatam que apesar dos esforços realizados pelo PNCD, a epidemia de dengue decorrente da introdução do sorotipo DENV3 no final do ano 2000, disseminou a doença para os municípios de 25 estados brasileiros em apenas três anos (BARRETO; TEIXEIRA, 2008).

Por outro lado, Coelho (2008) ressalta a efetividade das ações implantadas pelo PNCD. Ao comparar os cinco anos anteriores (1998 - 2002) com os cinco anos posteriores (2002 - 2007) à implantação do PNCD, os seguintes resultados foram apresentados no período pós-PNCD:

- reduziu-se em 25% o número total de casos de dengue notificados no país, mesmo 2007 sendo o segundo ano com maior número de notificações de dengue na história do Brasil;
- reduziu-se em 3% os casos de Febre Hemorrágica da Dengue;
- os óbitos aumentaram 1,6 vezes.

Na opinião de Coelho (2008), considerando a diversidade dos componentes, os seguintes avanços promovidos pelo PNCD foram relevantes: i) o financiamento sustentável das

atividades de controle, com o repasse dos recursos financeiros para os fundos estaduais e municipais de saúde; ii) o desenvolvimento de um levantamento larvário amostral, denominado Levantamento de Índice Rápido do *Aedes aegypti* (LIRAA), que é mais rápido que o tradicional, sendo capaz de identificar a densidade larvária e os criadouros preferenciais nos espaços intra-urbanos dos municípios; iii) a elaboração de estratégias integradas de controle envolvendo grande regiões metropolitanas e capitais de estados como Belo Horizonte/MG, São Paulo/SP e Belém/PA; iv) a atualização e disseminação de informações aos profissionais de saúde; v) o ordenamento jurídico e amparo legal para orientar o trabalho dos agentes de saúde em imóveis fechados, abandonados ou naqueles cujo proprietário recuse a visita; vi) a promoção de campanhas de comunicação e mobilização da população.

No Brasil, com o PNCD atualmente em vigor, a dengue exerce um forte impacto econômico. Baseadas no número de casos reportados pelo SINAN entre setembro de 2009 e 2013, estimativas apontam que o custo da dengue no país variou de US\$ 379 milhões em 2009 até US\$ 1.228 milhões em 2013 (MARTELLI et al., 2015). O crescimento do número de casos de dengue após o período do estudo (Seção 3.4), sugere que o custo financeiro está numa trajetória ascendente e que os mecanismos de vigilância precisam de ajustes.

4.2 VIGILÂNCIA ENTOMOLÓGICA

Há décadas, mundialmente, pela simplicidade de execução por pesquisadores, equipes de campo e gestores de saúde que trabalham na vigilância entomológica de populações de *Ae. aegypti*, aplica-se uma metodologia de pesquisa larvária baseada em procedimentos de amostragem por meio da realização de coleta de larvas e pupas, ao invés de ovos e adultos, em recipientes infestados. A metodologia de pesquisa larvária tradicional gira em torno de indicadores, conhecidos como Índices *Stegomyia* Padrões, que buscam associar o risco de transmissão de arboviroses em determinadas localidades quando estes indicadores, isoladamente ou em conjunto, atingem certos intervalos. Os Índices *Stegomyia* Padrões empregados são chamados de Índice Predial (IP), Índice de Recipientes (IR) e Índice de Breteau (IB) com definições através das seguintes fórmulas:

$$IP = \frac{\text{número de imóveis positivos}}{\text{número de imóveis inspecionados}} \quad (4.1)$$

$$IR = \frac{\text{número de recipientes positivos}}{\text{número de recipientes com água inspecionados}} \quad (4.2)$$

$$IB = \frac{\text{número de recipientes positivos}}{\text{número de imóveis inspecionados}} \quad (4.3)$$

de modo que o recipiente ou imóvel é considerado positivo caso haja identificação de larvas e/ou pupas durante uma inspeção (NELSON, 1986; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 1994; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

No Brasil, o PNCD estabeleceu a meta de controle visando reduzir o IP abaixo de 1% (Tabela 4). Nas Américas, a OPAS dividiu os fatores de risco para transmissão da dengue

em três níveis: baixo ($IP < 0,1\%$), médio ($0,1\% \leq IP \leq 5\%$) e alto ($IP > 5\%$) (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 1994).

Embora tenham suas utilidades, estes índices padrões não fornecem informações suficientes para identificar os criadouros que participam em maiores proporções na produção de mosquitos adultos. Por exemplo, um pneu abandonado num local sombreado que recebe água da chuva provavelmente possui uma produtividade de alados completamente diferente da produtividade de um copo descartável de 180 ml exposto ao sol. Entretanto, no levantamento larvário tradicional, ambos recipientes são registrados como positivo ou negativo na composição destes indicadores, sem distinção de suas produtividades (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 1994; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

A metodologia de pesquisa larvária tradicional baseada nestes indicadores padrões possuem importantes limitações: 1) a incapacidade de detectar os criadouros mais produtivos para a população adulta de mosquitos; 2) não há clareza quanto ao esforço que deve ser empregado no controle vetorial de modo a impedir a transmissão das arboviroses como a dengue na população; 3) a ineficiência de utilizar estes índices visando antecipar a ocorrência de surtos epidêmicos. Alternativamente, há uma metodologia de pesquisa de densidade populacional de vetores que se baseia na razão de pupas por pessoa e que busca endereçar estas limitações. O levantamento pupal/demográfico inspeciona recipientes com água numa determinada área contabilizando o número de pupas em diferentes categorias de recipientes numa comunidade. Embora o trabalho de campo necessário para a implantação desta metodologia seja maior, o método fornece informações sobre a produtividade dos recipientes, permitindo identificar e eliminar os focos de produção considerados principais no combate ao vetor. Adicionalmente, a metodologia permite estimar limiares de transmissão que são responsáveis por impedir a circulação das arboviroses na população (FOCKS; BRENNER et al., 2000; FOCKS, 2003; FOCKS; ALEXANDER et al., 2006; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

Outros esquemas de vigilância baseados em armadilhas de mosquitos mostram-se superiores aos métodos atuais do PNCD em medir a densidade populacional do *Ae. aegypti* (CODEÇO et al., 2015).

A ineficiência dos índices larvários padrões que são empregados nas atividades de vigilância do PNCD vem recebendo críticas em diversos trabalhos (FOCKS, 2003; FOCKS; ALEXANDER et al., 2006; REGIS; MONTEIRO et al., 2008; REGIS; ACIOLI et al., 2013; CODEÇO et al., 2015; BARBOSA et al., 2020; ENSLEN; LIMA NETO; CASTRO, 2020; GARJITO et al., 2020). Nestes trabalhos, é consenso que a metodologia tradicional dos indicadores larvários, partilhada pelo PNCD através do LIRAA, não fornece um indicador confiável para estimar a densidade de mosquitos adultos no ambiente.

Face ao exposto, caso nada seja alterado, as atividades de vigilância do PNCD permanecerão incapazes de detectar com antecedência e prevenir a ocorrência de novos surtos epidêmicos de dengue. Enquanto mudanças não são efetuadas, é de importância capital

repensar e sugerir estratégias de controle aplicadas no combate ao *Ae. aegypti*.

4.3 ESTRATÉGIAS DE CONTROLE VETORIAL

Com o intuito de organizar e orientar as ações, as Diretrizes Nacionais para Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue (2009a) preconizam um combate integrado, de forma intersetorial, envolvendo todas as esferas da administração pública, além de contar com a participação da sociedade. Esta estratégia visa articular serviços de saúde, vigilância epidemiológica e de controle vetorial com a finalidade de manter o número de mosquitos num patamar baixo o suficiente de modo a não ocorrer surtos epidêmicos.

A classificação dos métodos de controle pelo governo brasileiro (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE; DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2009a) são divididas em controle mecânico, biológico e químico, conforme a descrição abaixo:

controle mecânico: consiste no uso de capas de vedação de depósitos de água, destruição ou a destinação adequada de criadouros, esvaziamento de plantas e pneus, instalação de telas de proteção em portas e janelas

controle biológico: consiste na adoção de agentes como o larvicida biológico *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti), que quando ingeridos pelas larvas, provocam sua morte. Outra possibilidade é o uso de peixes que se alimentam de larvas, também conhecidos como peixes larvívoros (ARAÚJO et al., 2015)

controle químico: consiste no uso de substâncias químicas inseticidas nas fases imatura e adulta

No cenário brasileiro de prevenção e controle, os Agentes Comunitários de Saúde (ACS) e os Agentes de Combate a Endemias (ACE) são responsáveis por realizar atividades relacionadas ao controle do *Ae. aegypti* mediante visita domiciliar, além de efetuar a conscientização da população através de ações educativas. Dentre essas atividades, estão ações de controle mecânico e controle químico com a aplicação de inseticidas, compostos químicos e da aspersão de *spray* inseticidas UBV (ZARA et al., 2016).

4.3.1 Inseticidas Baseados em Compostos Químicos

Entre 1947 e 1969, o uso intensivo de inseticidas químicos foi empregado como política central de combate ao *Ae. aegypti* por programas antivetores, como o caso do DDT nas campanhas de erradicação continental coordenadas pela OPAS nas Américas (SEVERO, 1955; BRAGA; VALLE, 2007a). Entretanto, o uso prolongado de inseticidas que utilizam compostos químicos em sua composição oferece riscos de impacto ambiental (BRASIL;

MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE; DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2009a) e de que o *Ae. aegypti* desenvolvesse resistência ao composto (BRAGA; VALLE, 2007b).

Figura 8 – Um caminhão aspersor de inseticida durante um programa de erradicação do *Aedes aegypti* em Miami, em 1965 nos Estados Unidos.



Fonte: PHIL/CDC (2021).

Desde o início da década de 1970, a OPAS já estava ciente do sério problema de resistência a inseticidas que o *Ae. aegypti* vinha demonstrando no continente americano. Naquela época, cepas do *Ae. aegypti* resistentes a DDT e dieldrin¹ estavam amplamente espalhadas em áreas infestadas e eram responsáveis por reinfestações (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 1970).

No Brasil, no período de 1967 até 1999, o combate à dengue por meio do uso de inseticidas químicos foi realizado de maneira quase que exclusiva como medida controle do *Ae. aegypti* em seus criadouros, tanto na fase imatura quanto adulta (BRAGA; VALLE, 2007a).

O organofosforado temefós, registrado em 1965 nos Estados Unidos para utilização na agricultura e no controle de mosquitos, foi um dos larvicidas utilizados de maneira indiscriminada no Brasil durante 30 anos (BRAGA; LIMA et al., 2004), possivelmente por ser recomendado pela OMS (BRAGA; VALLE, 2007b). Empregado no Brasil contra larvas e adultos do *Ae. aegypti* desde a ocorrência de surtos epidêmicos de dengue em 1986 (BRAGA; LIMA et al., 2004), o temefós tem sido alvo de estudos que avaliam a resistência do *Ae. aegypti* ao composto. Pesquisas realizadas nas últimas décadas apontam

¹um composto organoclorado sintético utilizado como inseticida.

que populações de *Ae. aegypti* passaram a oferecer algum grau de resistência ao temefós em diferentes estados e municípios brasileiros (BRAGA; LIMA et al., 2004; CARVALHO, M. et al., 2004).

4.3.2 Armadilhas de Oviposição

Em meados do século XX, o uso inicial de armadilhas de oviposição (ou ovitrampas ou *ovitrap*s) foi desenhado como ferramenta de vigilância nos Estados Unidos (Figura 9). Desde então, pesquisadores, profissionais de saúde e gestores têm empregado este mecanismo de maneira sistemática para estudar mosquitos, monitorar e detectar flutuações na densidade populacional de vetores capazes de transmitir doenças infecciosas como a dengue.

Figura 9 – Uma armadilha de oviposição que está pintada de preto por fora, no centro da figura, serve como um lugar escuro e úmido para atrair as fêmeas grávidas a depositar seus ovos.



Fonte: PHIL/CDC (2021).

A partir do primeiro uso de ovitrampas com a finalidade de controle vetorial num aeroporto em Singapura em 1969 (PERICH; KARDEC et al., 2003), pesquisadores têm buscado incorporar novas substâncias às armadilhas de oviposição para melhorar a performance de atratividade do mecanismo (REITER; AMADOR; COLON, 1991; SANTOS, S. et al., 2003), mantendo o baixo custo de produção da ferramenta (REGIS; MONTEIRO et al., 2008; REGIS; ACIOLI et al., 2013).

A preocupação em adotar práticas de controle que sejam amigas do meio ambiente tem

se tornado uma realidade. Um desses métodos alternativos é a utilização de ovitrampas contendo o *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti), um bacilo com ação larvicida bastante eficaz, em conjunto com um componente atrativo ao mosquito como infusão de gramíneas. Deste modo, o mecanismo de ovitrampas visa alterar a dinâmica de seleção dos habitats de oviposição ao criar um ambiente propício a deposição de ovos pelas fêmeas grávidas. Após a instalação da ovitampa, é realizado o monitoramento mediante a contagem dos ovos, bem como a eliminação e remoção dos *Ae. aegypti* imaturos presentes no recipiente tratado (REGIS; MONTEIRO et al., 2008; REGIS; ACIOLI et al., 2013).

A utilização de ovitrampas contendo Bti para fins de controle vetorial foi experimentado em projetos relevantes, pelo menos, em duas oportunidades no estado de Pernambuco, no Brasil, inclusive em diferentes períodos temporais:

1. Entre abril de 2004 e abril de 2005, os autores Regis, Monteiro et al. (2008) testaram o mecanismo das ovitrampas na cidade de Recife, capital de Pernambuco, que possui altas temperaturas (22°C - 32°C) e alta umidade relativa do ar (70% - 90%). Na época do estudo, Recife possuía uma população aproximada de 1,4 milhões de habitantes vivendo numa área de 209 km², em conjunto com todas as precariedades de saneamento comuns aos grandes centros urbanos da região nordeste do Brasil.

Neste estudo, montou-se um conjunto de 5 regiões abrangendo 8 dos 94 bairros da cidade e distribuíram-se, para fins de vigilância epidemiológica, entre 80 e 100 ovitrampas-sentinela por região, totalizando 464 ovitrampas distribuídas na proporção entre 63 e 129 ovitrampas por km². Cada ovitampa-sentinela foi instalada numa estação de amostragem fixa e permaneceu por 24 meses sob avaliação, com o número de ovos sendo contados semanalmente em 25% das ovitrampas-sentinela instaladas. Do período analisado, o trabalho reporta os resultados sobre os 12 meses iniciais (REGIS; MONTEIRO et al., 2008).

Para fins de controle vetorial mediante coleta em massa de ovos, um total de 5.602 ovitrampas-controle foram instaladas em duas das cinco regiões, sendo 3.685 ovitrampas-controle destinadas para uma das regiões (4.140 ovitrampas por km²) e outras 1.917 destinadas para outra região (1.638 ovitrampas por km²). Os autores Regis, Monteiro et al. (2008) ressaltam que o número total de ovos coletados nessas armadilhas foram estimados a partir das ovitrampas-sentinela instaladas nas mesmas regiões das ovitrampas-controle. Regis, Monteiro et al. (2008) indicam que em uma das regiões sob a estratégia de coleta em massa, aproximadamente 6,3 milhões de ovos foram coletados e incinerados entre dezembro de 2004 e abril de 2005.

2. No período compreendido entre março de 2008 e outubro de 2011, conforme descrito no estudo de avaliação (REGIS; ACIOLI et al., 2013), um sistema de vigilância entomológica¹, Sistema de Monitoramento e Controle Populacional do *Aedes aegypti*

¹a descrição do sistema pode ser encontrada no trabalho (REGIS; SOUZA et al., 2009).

(SMCP-*Aedes*), baseado em informações geográficas espaciais e concebido sob padrões e tecnologias abertas foi implantado em duas cidades pernambucanas. Para a implantação deste sistema de vigilância entomológica, montou-se uma força-tarefa composta por uma rede de cientistas, autoridades de saúde estaduais e municipais, e agentes locais de saúde. Segundo os autores Regis, Acioli et al. (2013), as cidades Santa Cruz do Capibaribe e Ipojuca foram escolhidas pela SES de Pernambuco baseadas na incidência de dengue, além de possuírem características geográficas distintas e por contarem com o comprometimento da equipe de saúde.

Localizada a 194,3 km da capital do estado, no clima semi-árido de Pernambuco, a cidade Santa Cruz do Capibaribe possui uma temperatura média anual de 26,9°C e temperaturas no intervalo 21°C C – 32,5°C, com pluviosidade média anual de 360,3 mm que ocorre principalmente entre janeiro e julho. O estudo foi conduzido numa área urbana de 5,67 km² da cidade onde haviam 83.161 residentes que, devido ao contingenciamento do abastecimento de água, armazenavam água em aproximadamente 20.000 cisternas subterrâneas com capacidade média de 10.000 litros.

A outra cidade, Ipojuca, está inserida na Região Metropolitana do Recife, nas áreas litorâneas de Pernambuco, distando a 50,2 km da capital do estado. A cidade apresenta temperatura média anual de 26,1°C e temperaturas no intervalo 21,8°C – 30,7°C, com pluviosidade média anual de 1.719,4 mm concentradas entre março e agosto. Nesta cidade, o estudo foi implementado numa área de 0,8 km² da parte urbana da cidade onde haviam 10.037 residentes.

No estudo, as áreas sob avaliação nas cidades foram divididas em regiões, sendo cada região composta por um conjunto de células de dimensões 40 m × 40 m. As regiões continham aproximadamente 3.500 células em Santa Cruz do Capibaribe e 490 células em Ipojuca, distribuídas que dependiam da densidade de casas. Dessas células, uma amostra de 262 e 75 células foram escolhidas aleatoriamente em Santa Cruz do Capibaribe e Ipojuca, respectivamente. As redes sentinelas, instaladas em maio de 2008, eram compostas de 262 ovitrampas-sentinela em Santa Cruz do Capibaribe e Ipojuca, respectivamente, de modo que cada ovitampa-sentinela havia sido instalada numa estação de amostragem fixa, elevadas a 1 metro de altura, fora da residência, em local sombreado e protegido da chuva. No período maio/2008 - setembro/2009, anterior ao início das intervenções de controle, dados de densidade do *Ae. aegypti* foram coletados para medir as mudanças de densidade populacional impostas pelas medidas de controle. Uma ampla de infestação de *Ae. aegypti* foi encontrada nas duas cidades, com 96% - 100% de positividade nas ovitrampas-sentinela, com a densidade em Santa Cruz do Capibaribe significativamente maior do que a de Ipojuca.

Para fins de controle, 10 mil ovitrampas-controle foram produzidas ao custo unitário de US\$ 0,06, das quais aproximadamente 8,4 mil foram utilizadas em Santa Cruz

do Capibaribe e Ipojuca, com ações de controle sendo iniciadas na temporada seca em outubro de 2009 e durando até outubro de 2011. Após dois anos de intervenções de controle contínuas em Santa Cruz do Capibaribe, um decréscimo de 90% na densidade de ovos foi registrada, imposto pela supressão de mais de 7,5 milhões de ovos e mais de 3,2 mil alados. Em Ipojuca, aproximadamente 1,1 milhões de ovos foram suprimidos, atingindo uma redução de 77% da densidade de ovos (REGIS; ACIOLI et al., 2013).

Os projetos de campo desenhados por Regis, Monteiro et al. (2008), Regis, Souza et al. (2009) e Regis, Acioli et al. (2013) apontam que integrar a coleta em massa de ovos às medidas executadas pelos agentes no combate ao vetor, constitui-se como uma estratégia de controle vetorial promissora e que pode ser executada com um baixo custo financeiro, desde que haja comprometimento das equipes e conte com a participação da sociedade.

Adicionalmente a estas medidas mencionadas, o desenvolvimento de métodos de **controle genético** inovadores com diferentes finalidades está sob o olhar atento de instituições como a OPAS e a OMS desde a década de 1970. Na época, eram realizados experimentos laboratoriais que visavam induzir esterilização química nos machos modificados para gerar competição com machos selvagens. Em outras tentativas, experimentos buscavam produzir cepas de mosquitos com a capacidade de gerar prole com uma ampla proporção de machos (80%), causando uma decadência nas populações devido a escassez de fêmeas (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 1970). Atualmente, a implantação de algumas estratégias de manipulação genética de mosquitos têm sido experimentada em campo em diferentes localidades no Brasil.

4.3.3 Mosquitos Infectados por *Wolbachia*

Um desses métodos de controle genético promissor é pelo uso da *Wolbachia*, uma bactéria que não oferece riscos aos humanos e animais domésticos (ZARA et al., 2016), além de estar presente em até 40% de todas as espécies de insetos (DUTRA et al., 2015). A *Wolbachia* é capaz de reduzir o tempo de vida dos mosquitos adultos pela metade (ZARA et al., 2016), sendo também capaz de produzir incompatibilidade citoplasmática, prevenindo que fêmeas sem *Wolbachia* gerem descendência viável depois de acasalar com machos infectados por *Wolbachia*, enquanto fêmeas infectadas com *Wolbachia* ainda são capazes de se reproduzir ao acasalar com qualquer macho (DUTRA et al., 2015; ARAÚJO et al., 2015). Além disso, algumas cepas da *Wolbachia* podem limitar (MOREIRA et al., 2009) ou prevenir (WALKER et al., 2011) infecção por dengue no mosquito hospedeiro.

Recentemente, Gesto et al. (2021) realizaram um estudo piloto promovendo a liberação de ovos do *Ae. aegypti* infectados com *Wolbachia* numa vizinhança suburbana da cidade de Niterói, estado de Rio de Janeiro, no sudeste brasileiro. No teste de campo de Gesto et al. (2021), os autores liberaram ovos infectados continuamente por 25 semanas, no período compreendido de agosto de 2015 até fevereiro de 2016. Ao analisar os dados monitorados

do meio de dezembro de 2017 até dezembro de 2019, Gesto et al. (2021) constataram que a localidade sob investigação consistentemente reportou taxas de prevalência¹ acima de 80%. Dentre os principais resultados do estudo, Gesto et al. (2021) também explicam que a refratariedade dos mosquitos aos vírus da dengue e zika se manteve após a adaptação ao ambiente natural do sudeste brasileiro. Em conjunto, as descobertas do trabalho reverberam ainda mais a hipótese de que a *Wolbachia* possui a capacidade de invadir populações locais selvagens de *Ae. aegypti*.

4.3.4 Técnica do Inseto Estéril

Uma estratégia alternativa de controle genético promissora é a *Sterile Insect Technique* (SIT). A SIT é uma técnica não-poluente que torna os machos estéreis por uma dose de radiação (ALPHEY et al., 2010), no sentido que os ovos provenientes do acasalamento de uma fêmea selvagem com um macho modificado por SIT não eclodem. Por isso, a técnica se baseia na liberação de uma grande quantidade de machos estéreis, formando assim uma competição natural com os machos selvagens pelas oportunidades de acasalamento com as fêmeas selvagens, levando a diminuição da população de vetores (ACHEE et al., 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION; INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 2020).

4.3.5 Liberação de Insetos carregando um gene Letal Dominante

Nas últimas décadas, avanços em tecnologia molecular permitiram o surgimento de técnicas inovadoras como a utilização de mosquitos transgênicos para suprimir uma população de mosquitos selvagens. No método de supressão de uma população de mosquitos conhecido como *Release of Insects carrying a Lethal Dominant* (RIDL), baseado na mesma premissa de SIT que visa provocar uma inundação de machos modificados geneticamente, a descendência resultante do acasalamento entre um macho transgênico e uma fêmea selvagem morre antes de atingir a maturidade (WINSKILL et al., 2015). Recentemente, após pesquisas de campo com a liberação de mosquitos machos transgênicos da empresa britânica Oxitec Ltd (OX513A *Ae. aegypti*) em Juazeiro, Bahia, o estudo (CARVALHO, D. et al., 2015) aponta que houve uma supressão de 80% a 95% da população selvagem de *Ae. aegypti*, resultados semelhantes com os 80% obtidos nas Ilhas Caimãs em 2010 (HARRIS et al., 2012).

4.3.6 CRISPR/Cas9

A capacidade de realizar engenharia genética numa ampla gama de organismos tem sido revolucionada por meio da descoberta de *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (CRISPR) em bactérias, e a enzima Cas9 (proteína 9 associada a CRISPR)

¹percentual de indivíduos infectados

(SCHMIDT, H. et al., 2020). Essa revolução através do CRISPR/Cas9 se dá pelo fornecimento de um método eficiente, simples e de baixo custo para manipular, de maneira precisa, o genoma de praticamente qualquer organismo (HARRISON et al., 2014). Embora promissora, a SIT submete mosquitos machos a altas doses de radiação ou químicos, promovendo mutações em muitos genes e não em genes específicos, o que pode resultar num déficit de *fitness* e reduzir a competitividade dos mosquitos modificados frente aos machos selvagens (CHEN, J. et al., 2021). O sistema CRISPR/Cas9 permitiu os cientistas J Chen et al. (2021) realizarem mutações com a finalidade de eliminar a fertilidade dos mosquitos *Ae. aegypti* machos. Nos experimentos de J Chen et al. (2021), quando eles permitiram as fêmeas selvagens primeiro se acasalarem com os machos mutantes, muitas delas não produziram descendência mesmo após se exporem a machos selvagens. Em outra aplicação de CRISPR/Cas9 ao *Ae. aegypti* (ZHAN et al., 2021), os autores eliminaram a atração visual do mosquito aos humanos quando estimulados por dióxido de carbono (CO₂).

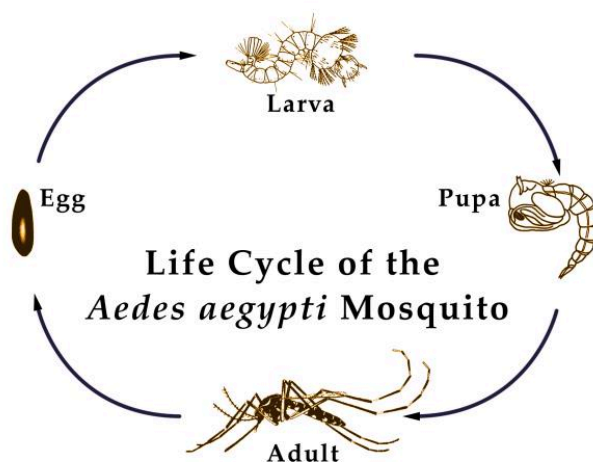
Em novembro de 2018, os pesquisadores Cabral, Fonseca e Mota (2019) conduziram um levantamento com especialistas com o intuito de identificar as tecnologias que podem se tornar relevantes para prevenção ou controle de vetores no futuro. No levantamento sobre as expectativas dos métodos de controle de vetores, CRISPR/Cas9 (16,5%) foi considerada a mais provável de lograr êxito, seguida por SIT (15,1%), *Wolbachia* (11,1%) e RIDL (9,9%).

5 CICLO DE VIDA DO AEDES AEGYPTI

Os mosquitos *Aedes aegypti* são poiquilotérmicos¹ e, portanto, a temperatura ambiente desempenha um papel crucial nas diversas atividades do seu ciclo de vida (REINHOLD; LAZZARI; LAHONDÈRE, 2018).

O ciclo de vida do *Ae. aegypti* é dividido em duas fases: aquática (ou imatura) e adulta. Durante a fase aquática, o *Ae. aegypti* percorre sequencialmente os estágios de ovo, larva e pupa. Ao final do estágio pupal, um mosquito alado (Figura 10) emerge e então passa a viver nos mesmos ambientes dos seres humanos, numa nova etapa chamada de fase adulta.

Figura 10 – Ciclo de vida do *Aedes aegypti*.



Fonte: PHIL/CDC (2021).

5.1 OVO

As formas imaturas de dezenas de gêneros de mosquitos ocupam reservatórios e recipientes que acomodam água, podendo estes recipientes serem criados de maneira natural como buracos de árvores, piscinas formadas em rochas e bromélias ou por meio da utilização pelos seres humanos como cisternas, caixas d'água, vasos de plantas, pneus, garrafas plásticas e etc (Figura 11).

Nestes locais, compondo em conjunto uma das fontes primárias de energia, há a presença de detritos naturais como folhas e galhos de árvores, frutos e sementes, animais invertebrados mortos, além de nutrientes que adentram os recipientes através do fluxo de água da chuva. Para as populações de mosquitos em formas imaturas que habitam

¹A temperatura corporal varia de acordo com a temperatura ambiente.

Figura 11 – Recipientes destampados ao ar livre e/ou descartados pela sociedade podem servir de criadouros para o *Aedes aegypti* nas formas imaturas.



Fonte: PHIL/CDC (2021).

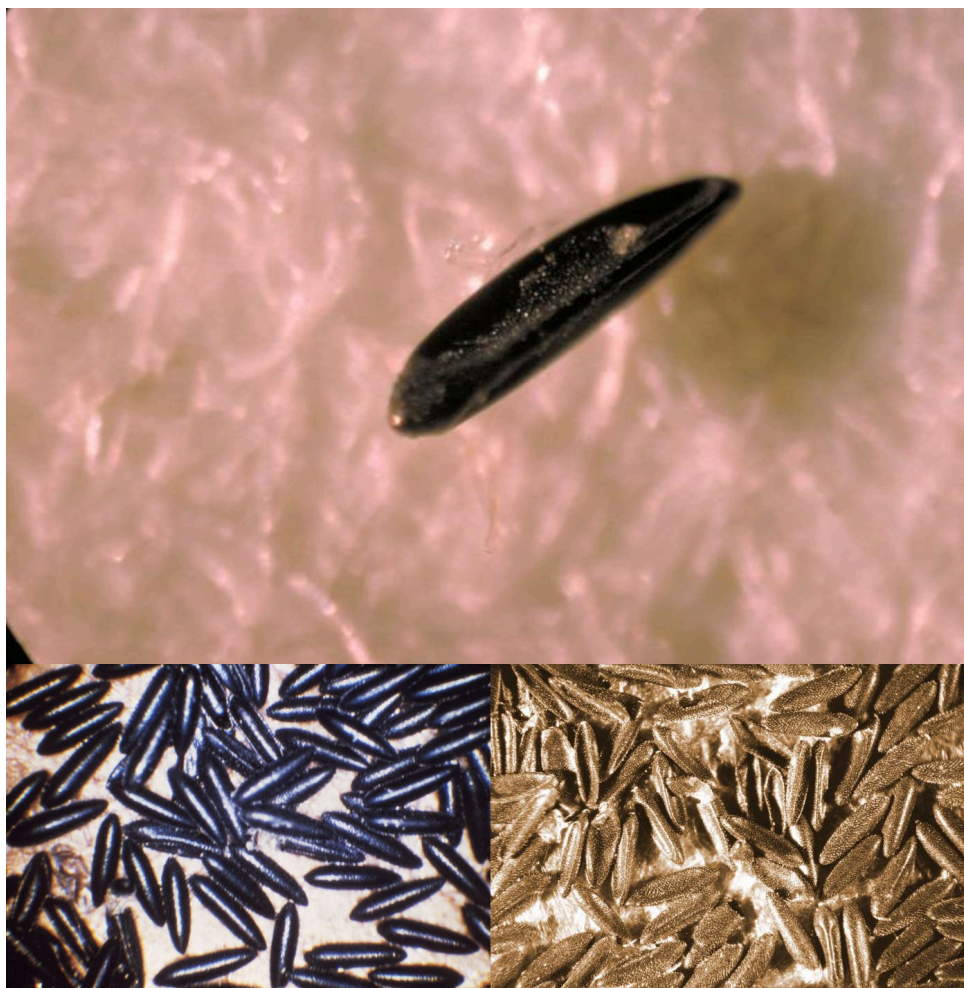
estes locais, tais detritos fornecem alimento mediante a provisão de uma diversidade de microorganismos compostos por bactérias, fungos e protozoários (YEE et al., 2012).

Os ovos do *Ae. aegypti* (Figura 12) são depositados imediatamente acima do nível da água, nas paredes dos reservatórios e recipientes que contêm água acumulada. Em locais úmidos e de temperatura elevada, por volta de 31 °C, o desenvolvimento embrionário completo dura aproximadamente 48 horas, podendo se estender por 20 dias à 16 °C (NELSON, 1986; FARNESI; MARTINS et al., 2009).

No final da embriogênese, os ovos entram num estado de dormência facultativo e podem permanecer viáveis por um longo período de tempo. Caso o ovo depositado nos recipientes sofra com a mudança abrupta dos fatores ambientais propícios ao desenvolvimento, ou se desenvolva na presença de condições adversas como ausência de água, baixas temperaturas e até alta insolação (SOARES-PINHEIRO et al., 2016), um mecanismo de resistência a dessecação do ovo passa a agir sobre ele.

A resistência a dessecação que os ovos do *Ae. aegypti* oferecem, anteriormente conhecida como *Embryonic Desiccation Resistance* (EDR) e mais recentemente chamada de *Embryonic Resistance to Desiccation* (ERD), é considerada como um dos maiores problemas enfrentados no combate ao vetor (REZENDE et al., 2008; FARNESI; MENNA-

Figura 12 – Ovos de *Aedes aegypti*.



Fonte: PHIL/CDC (2021).

BARRETO et al., 2015; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2019). Tal característica, ERD, significa que os ovos sobrevivem e permanecem viáveis por meses ou até mais de um ano sob condições ambientais hostis (NATAL, 2002). A aquisição de ERD está associada à formação da cutícula serosa, uma camada situada no interior dos ovos que envolve o embrião e impede a perda de água pelos ovos, cujo desenvolvimento ocorre durante a embriogênese (REZENDE et al., 2008; VARGAS et al., 2014; FARNESI; MENNA-BARRETO et al., 2015).

Em experimentos realizados em Goiás, numa câmara biológica climatizada mantendo ovos dessecados à temperatura de $28 \pm 1^\circ\text{C}$, com umidade relativa de $80 \pm 5\%$ e fotofase de 12 horas, após 492 dias ainda foram observadas eclosões (SILVA; SILVA, 1999). Similarmente, o estudo (SOARES-PINHEIRO et al., 2016) conduzido na cidade de Manaus-AM, concluiu que a viabilidade dos ovos de *Ae. aegypti* armazenados permanece em níveis elevados (por volta de 50%) durante 4 meses, podendo ocorrer eclosões em níveis muito baixos até 8 meses após a oviposição.

Nos períodos secos, os ovos permanecem nesse estado de dormência no interior dos recipientes e reservatórios d'água. Uma vez que a chuva preenche os locais com água e submerge os ovos, os mesmos são estimulados a eclodir.

Durante observações realizadas num período de 10 dias, os autores Soares-Pinheiro et al. (2016) constaram que após a submersão, 7,7% dos ovos eclodiram no primeiro dia, 76% no segundo dia e 9,5% no terceiro dia, seguido de um decrescimento gradual de eclosões, até que não ocorressem mais eclosões do sétimo dia em diante.

A influência de distintas temperaturas mantidas constantes durante o desenvolvimento embrionário tem sido alvo de diversos estudos nas últimas décadas (FARNESI; MARTINS et al., 2009; MOHAMMED; CHADEE, 2011; EISEN et al., 2014; MARINHO et al., 2016). Nestes trabalhos sob temperatura constante em cada experimento, os pesquisadores investigam o tempo de desenvolvimento estimado que os ovos do *Ae. aegypti* necessitam para chegar ao estágio larval, bem como taxas de eclosão e viabilidade em função da temperatura.

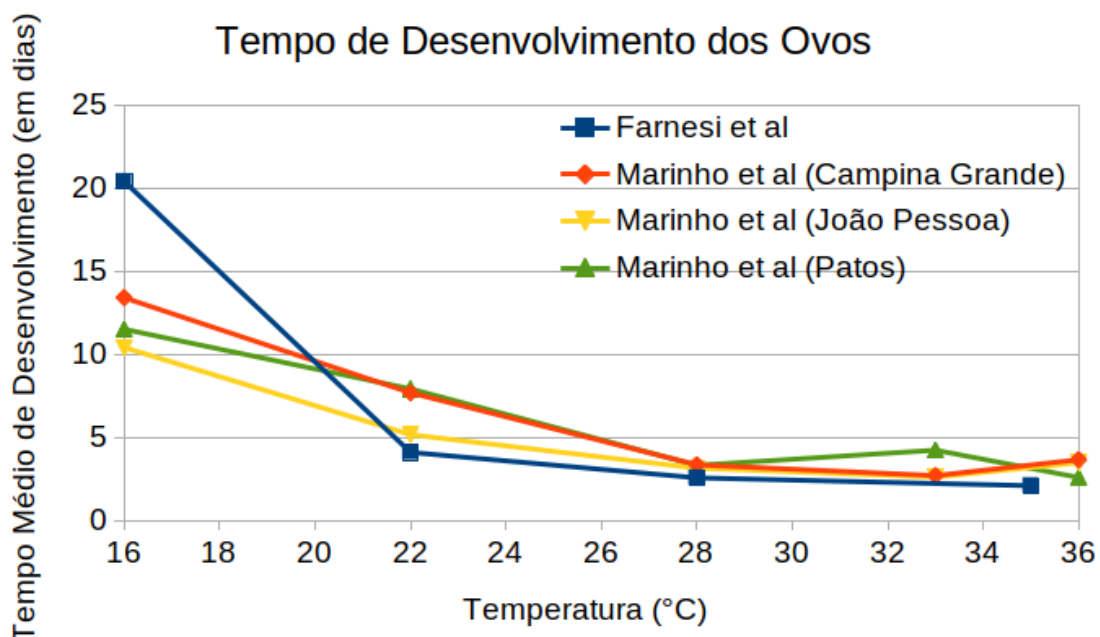
Num destes trabalhos, sob condições controladas de laboratório, os autores Farnesi, Martins et al. (2009) investigaram o tempo de desenvolvimento embrionário, taxas de eclosão e viabilidade dos ovos do *Ae. aegypti*. Nestes testes, mantendo os ovos úmidos e aplicando uma solução como estímulo para interromper o período de dormência, os autores submeteram os ovos a temperatura constante em cada avaliação para analisar o comportamento em diferentes temperaturas. Nestes experimentos, Farnesi, Martins et al. (2009) constataram que a taxa de eclosão dos ovos permanece acima de 90% ao utilizar valores de temperatura entre 22°C e 28°C, caindo para 80% quando a temperatura está entre 16°C e 36°C e 50% à 35°C.

Além disso, Farnesi, Martins et al. (2009) reportaram que a eclosão ocorre aproximadamente em 77,5 horas à 25°C. O tempo de desenvolvimento dos ovos apresentado por Farnesi, Martins et al. (2009) é semelhante às 77 horas quando calculados mediante a modelagem proposta por Eisen et al. (2014). Os autores Eisen et al. (2014) realizaram uma revisão de literatura dos experimentos que abordaram os efeitos da temperatura constante durante o desenvolvimento dos ovos, e propuseram um modelo para a taxa de desenvolvimento dos ovos em função da temperatura.

Em experimentos semelhantes aos de Farnesi, Martins et al. (2009), os pesquisadores Marinho et al. (2016) analisaram o comportamento de desenvolvimento do *Ae. aegypti* em cada estágio do seu ciclo de vida. Nos estudos de Marinho et al. (2016), os autores testaram mosquitos provenientes de três cidades distintas do estado da Paraíba. Para avaliarem os efeitos da temperatura, os pesquisadores Marinho et al. (2016) reforçam que as cidades Campina Grande, João Pessoa e Patos foram escolhidas principalmente por cada município pertencer a um bioma de vegetação e clima distinto (Agreste, Zona da Mata e Sertão, respectivamente).

Numa comparação entre os dados apresentados por Farnesi, Martins et al. (2009) e Marinho et al. (2016), embora os resultados tenham sido semelhantes nas temperaturas

Figura 13 – Tempo Médio de Desenvolvimento dos Ovos (em dias) para cada Temperatura (°C) mantida constante.



Fonte: O autor (2022), com dados obtidos de Farnesi, Martins et al. (2009) e Marinho et al. (2016).

entre 20°C e 30°C (Figura 13), os ovos testados por Marinho et al. (2016) apresentaram tempos de desenvolvimento significativamente mais curtos (11,5 – 13,4 dias) do que os ovos testados por Farnesi, Martins et al. (2009) quando submetidos à 16°C de temperatura constante (20,4 dias). Nos testes de Marinho et al. (2016), os ovos também se mostraram mais resistentes a altas temperaturas (36°C).

No trabalho de Farnesi, Martins et al. (2009), os autores observaram eclosões após 960 horas (40 dias) quando a temperatura foi mantida constante em 12°C, enquanto que o tempo mais rápido de desenvolvimento se deu em 48,4 horas quando os ovos foram submetidos a 31°C. Embora os testes de Farnesi, Martins et al. (2009) tenham ocorrido no intervalo de temperatura de 12°C até 36°C, apenas foram observadas eclosões até 35°C, não mais ocorrendo eclosões à 36°C. Já no trabalho de Marinho et al. (2016), os autores constataram eclosões mantendo a temperatura constante em 36°C com tempos médios de desenvolvimento variando entre 2,59 e 3,66 dias.

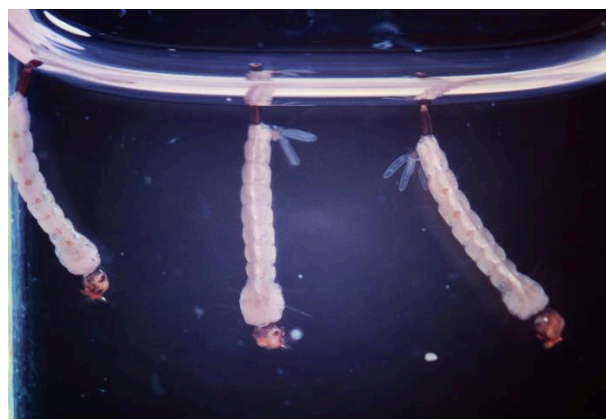
Em todos estes trabalhos (FARNESI; MARTINS et al., 2009; MOHAMMED; CHADEE, 2011; EISEN et al., 2014; MARINHO et al., 2016), os autores evidenciam que a taxa de desenvolvimento do *Ae. aegypti* no estágio de ovo se relaciona de maneira direta com o aumento de temperatura, desde que a temperatura esteja entre 15°C e 30°C. Em outras palavras, no intervalo de temperatura 15°C - 30°C, os ovos se desenvolvem mais rapidamente conforme ocorre o aumento de temperatura.

5.2 LARVA

Embora vivam exclusivamente em ambiente aquático, as larvas do *Ae. aegypti* (Figura 14) precisam se mover até a superfície da água para respirar o oxigênio do ar, mesmo sendo capazes de sobreviver até 53 dias sem vir a superfície. Nos estágios larvais, a alimentação se dá pela ingestão de algas, bactérias, fungos e microorganismos. Além disso, a ingestão de matéria orgânica presente em seu habitat ocorre de maneira não seletiva, comportamento que facilita a adoção de agentes biológicos como o *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti) para fins de controle vetorial (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994), que serão discutidos na Seção 4.3.

Durante o estágio larval, há indícios de que uma série de fatores podem influenciar tanto na velocidade de desenvolvimento para atingir o estágio de pupa, quanto para o sucesso reprodutivo na fase adulta.

Figura 14 – Larvas do *Aedes aegypti* no último estágio larval.



Fonte: PHIL/CDC (2021).

- **Influência da temperatura da água, densidade larval e disponibilidade de alimento na velocidade de desenvolvimento:** Nos experimentos laboratoriais de Couret, Dotson e Benedict (2014), os autores investigaram as taxas de mortalidade e o tempo de desenvolvimento necessário para atingir o estágio pupal, bem como para emergir para fase adulta, testando diferentes configurações de temperatura da água, densidade larval e concentração de alimento fornecido às larvas. Em seus experimentos, os cientistas utilizaram copos plásticos de 473 ml preenchidos com 250 ml de água e uma dieta alimentícia composta de pó de fígado de boi, farinha de atum e uma mistura de vitaminas da seguinte maneira:

- a temperatura da água nos experimentos foi testada em 4 configurações: 21, 24, 27 e 30°C;
- a concentração da dieta nutricional também possuía 4 níveis: 1%, 2%, 4% e 8% significando 10, 20, 40 e 80 mg/ml, respectivamente;
- a densidade larval inicial dos testes também possuía 4 configurações: 10, 20, 40 e 80 larvas por copo.

Nesta metodologia, Couret, Dotson e Benedict (2014) realizaram 64 combinações ($4 \cdot 4 \cdot 4$) com as configurações descritas acima. Couret, Dotson e Benedict (2014)

encontraram que a temperatura da água é a característica principal que guia o desenvolvimento das larvas, embora haja relação com a densidade das larvas e dosagem de dieta aplicadas nesse estágio. Conforme esperado, Couret, Dotson e Benedict (2014) também afirmam que o desenvolvimento se dá mais rapidamente quando as larvas são submetidas a abundância de alimento e baixa densidade populacional. Reciprocamente, Couret, Dotson e Benedict (2014) reportam desenvolvimento mais lento no cenário de alta densidade populacional e escassez de alimento.

A investigação do tempo de desenvolvimento em função da temperatura para atingir o estágio pupal, tomando valores médios de tempo de desenvolvimento para a densidade larval inicial e para as dietas, revelou que as larvas se desenvolvem para o estágio pupal em 12,71 dias à 21°C e levam 8,62 dias à 30°C. O comportamento observado é semelhante ao que ocorre no caso dos ovos, discutido anteriormente, no sentido que existe um crescimento retilíneo da taxa de desenvolvimento de acordo com o crescimento da temperatura, neste caso entre 21°C - 30°C.

Nos experimentos, a mortalidade foi considerada como morte nos estágios de larva ou pupa e também na mudança para a fase adulta. Couret, Dotson e Benedict (2014) contabilizaram 429 mortes num total de 4800 larvas utilizadas (aproximadamente 9%). Ao analisar a mortalidade isoladamente cada efeito estudado (temperatura da água, densidade larval e concentração de alimento), os autores apresentaram gráficos. Dos gráficos, é possível inferir que:

- maior mortalidade ocorreu na temperatura da água de 30°C e menor em 24°C;
 - maior mortalidade ocorreu na densidade larval inicial de 10 larvas por copo e menor em 40 larvas por copo;
 - maior mortalidade ocorreu na concentração de alimento de 1% e menor em 4%.
- **Efeito da densidade larval no tamanho dos adultos:** No trabalho de Gama et al. (2005), os autores investigaram como a densidade populacional das larvas pode afetar o comprimento alar. Ao realizar testes em diferentes densidades larvais, os machos criados em densidade de 150 larvas por litro apresentaram comprimento alar 10,78% e 13,56% maiores quando comparados aos machos criados em densidades de 500 e 1200 larvas por litro, respectivamente. No caso das fêmeas criadas em densidade 150 larvas por litro, o comprimento alar foi 16,86% e 18,77% maior quando comparados às fêmeas criadas em densidades de 500 e 1200 larvas por litro, respectivamente.
 - **Efeito da nutrição no tempo de desenvolvimento para a fase adulta, na massa corporal dos adultos e na sobrevivência das larvas:** Ao investigar o efeito de diferentes níveis de dieta nutricional utilizando pó de fígado como alimento no desenvolvimento larval, regulando a dieta de modo que a razão mg/larva/dia se

mantivesse constante ao longo do desenvolvimento, Arrivillaga e Barrera (2004) constataram que:

- o tempo de desenvolvimento larval para a fase adulta variou de 8,5 dias no maior nível de alimentação (1,6 mg/larva/dia) até 18,5 dias no menor nível de alimentação (0,01 mg/larva/dia). Arrivillaga e Barrera (2004) também mostraram que há uma relação retilínea crescente entre nível de dieta nutricional e tempo de desenvolvimento para a fase adulta, resultados semelhantes com os obtidos por Couret, Dotson e Benedict (2014).
- a massa corporal média dos machos e fêmeas emergentes cresceram gradualmente com a concentração de alimento aplicada, com a massa média dos machos variando de 0,387 mg submetidos à dieta nutricional 0,01 mg/larva/dia até 1,203 mg na concentração de dieta 1,6 mg/larva/dia, enquanto que a massa corporal média das fêmeas variou de 0,554 mg à 0,01 mg/larva/dia até 2,338 mg à 1,6 mg/larva/dia.
- a sobrevivência média dos imaturos foi baixa (27 - 40%) nos regimes de alimentação abaixo de 0,01 mg/larva/dia, cresceram (63 - 75%) nos regimes entre 0,01 - 0,8 mg/larva/dia e atingiram os maiores valores (86 - 88%) nos regimes entre 0,9 e 1,0 mg/larva/dia, embora tenha decrescido (50 - 68%) para regimes maiores que 1,0 mg/larva/dia.

5.3 PUPA

Neste estágio, o principal objetivo é a metamorfose para a fase adulta. Desde que não sofram perturbações externas, as pupas (Figura 15) permanecem quietas na superfície da água reagindo às vibrações que ocorrem na forma de mergulhos. Uma das características deste estágio é que não há alimentação, e o organismo consome a energia acumulada durante os estágios anteriores. Portanto, a energia precisa ser gasta durante a profunda reorganização de tecido que ocorre para a emergência da forma alada (NELSON, 1986; LUCAS; ROMOSER, 2001; CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994).

Nos experimentos de Marinho et al. (2016) em três cidades da Paraíba mencionados anteriormente, os autores também avaliaram os tempos de desenvolvimento das pupas sob diferentes temperaturas. A execução dos testes em seis regimes de temperaturas

Figura 15 – Pupas de *Aedes aegypti*.



Fonte: PHIL/CDC (2021).

constantes (16, 22, 28, 33, 36 e 39°C) revelaram que as durações médias no estágio pupal – em dias – ocorreram em $3,30 \pm 2,16^1$; $3,11 \pm 1,64$ e $3,22 \pm 2,21$ nas cidades Campina Grande, João Pessoa e Patos, respectivamente. A menor duração no estágio pupal ocorreu em $1,29 \pm 0,30$ em Campina Grande a 36°C, enquanto que a maior duração ocorreu em $7,06 \pm 1,61$ em Patos a 16°C. Todas as cidades apresentaram altas taxas de viabilidade média, atingindo valores superiores a 91% (MARINHO et al., 2016).

Em experimentos semelhantes que avaliaram a duração de desenvolvimento pupal em função da temperatura, os pesquisadores Mohammed e Chadee (2011) efetuaram testes no intervalo de temperatura 25 - 33°C. Nestes testes, em geral, os adultos emergiram entre 2 e 3 dias.

Os trabalhos de Marinho et al. (2016) e Eisen et al. (2014) também reforçam a ideia de que o relacionamento entre a temperatura e a taxa de desenvolvimento pupal é aproximadamente linear para $T \in [16, 30]$, com T medido em °C. Em outras palavras, há uma proporcionalidade garantindo que o desenvolvimento pupal ocorre mais rapidamente quando a temperatura cresce e torna-se mais lento quando a temperatura aproxima-se de 16°C.

Nas últimas décadas, as pupas de *Ae. aegypti* têm sido utilizadas por um método de levantamento entomológico para estimar a densidade de mosquitos alados, os recipientes mais produtivos de vetores e o risco de transmissão da dengue (FOCKS, 2003; FOCKS; ALEXANDER et al., 2006). Apoiado na ideia de que os programas de controle vetorial atuais estão focados em suprimir a população de mosquitos, o levantamento pupal-demográfico permite estimar um limiar para eliminar a transmissão da dengue baseado na razão da quantidade de pupas por pessoa (pupas/pessoa) (FOCKS; BRENNER et al., 2000). O levantamento pupal-demográfico se baseia na razão pupas/pessoa, pois:

- É o único estágio do ciclo de vida do *Ae. aegypti* em que é possível contar o número absoluto de indivíduos na maioria dos ambientes domésticos;
- As pupas que habitam os recipientes são separadas de forma fácil e barata de outros gêneros e identificados para espécies como adultos alados ou pupas;
- A mortalidade das pupas é pequena e o número de pupas está fortemente correlacionado com o número de adultos.

5.4 ALADO

Após emergirem do estágio pupal, os mosquitos alados descansam nas paredes dos recipientes por algumas horas para fortalecer as asas e o exoesqueleto. Durante a fase adulta, o *Ae. aegypti* possui uma longevidade de meses em condições de laboratório, embora na natureza este período se prolongue apenas por algumas semanas (NELSON, 1986). Por

¹Média $\pm$ desvio padrão

conta de sua associação aos seres humanos, o *Ae. aegypti* na sua forma alada é essencialmente um mosquito urbano, embora tenham sido identificadas infestações rurais em países como Brasil, Colômbia e México (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 1994; SCOTT; TAKKEN, 2012).

Inicialmente, ambos sexos percorrem a maturação sexual até se tornarem aptos a reproduzir. A partir deste ponto, os machos entram num ciclo de reprodução e alimentação até o final das suas vidas. No caso das fêmeas, é efetuada a busca por parceiro sexual e subsequente inseminação, utilizando os espermatozóides e os fluidos seminais masculinos durante toda sua vida para repetir um importante conjunto de comportamentos, conhecido como ciclo gonotrófico. Fundamental para a transmissão de doenças, o ciclo gonotrófico é composto pela alimentação sanguínea seguida da deposição dos ovos (DUVALL, 2019).

Em comparação aos machos, as fêmeas possuem relevância epidemiológica superior por serem as responsáveis pela transmissão de arboviroses para as pessoas. No estágio inicial da fase adulta, caso não herdem o vírus maternalmente, as fêmeas não carregam consigo o vírus de doenças como a dengue, a chikungunya e zika, por exemplo. Entretanto, no processo de realizar uma refeição sanguínea visando obter energia e/ou os aminoácidos necessários a maturação dos ovos de uma inseminação anterior, as fêmeas adquirem o vírus após efetuar uma refeição sanguínea num hospedeiro infectado. Após um período de incubação do vírus dentro dos mosquitos, as fêmeas tornam-se aptas a transmitir durante todo o curso de suas vidas doenças mundialmente relevantes como a dengue, chikungunya e zika para a sociedade (SCOTT; TAKKEN, 2012; WILDER-SMITH et al., 2019).

Conforme é possível verificar nas seções que seguem, o voo é uma atividade presente na formação de enxames para acasalamento, na busca por refeições de néctar ou sangue e na procura por locais de oviposição do *Ae. aegypti*.

É consenso que o *Ae. aegypti* é um mosquito de curta dispersão (SCHOOF, 1967; NELSON, 1986; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009; SCOTT; TAKKEN, 2012; KRAEMER et al., 2019), com dados entomológicos indicando dispersão aproximada de 100 metros (SALLAM et al., 2017), podendo chegar a poucos quilômetros. Rowley e Graham (1968) reportaram que o *Ae. aegypti* possui capacidade de voar no intervalo de temperatura entre 15°C e 35°C, embora a performance de voo ótima seja atingida aos 21°C. Na temperatura ideal de voo, aos 21°C, Rowley e Graham (1968) registraram que os tempos médios de voo foram de 554,2 e 472,0 minutos em condições de umidade relativa do ar de 90% e 50%, respectivamente. Na análise dos dados da velocidade de voo do *Ae. aegypti* em metros por minutos, os resultados a 90% de umidade relativa permaneceram bastante similares (23,7 m/min – 28,4 m/min) com relação às temperaturas no intervalo de 15°C e 32°C. Porém, notou-se um crescimento gradual da velocidade de voo (8,9 m/min – 34,1 m/min) de acordo com o aumento da temperatura de 10°C até os 32°C, quando os testes foram efetuados a 50% de umidade relativa (ROWLEY; GRAHAM, 1968).

5.4.1 *Maturação Sexual*

O processo de maturação sexual do *Ae. aegypti* inicia-se durante o primeiro dia após o mosquito alado emergir. No caso de maturação dos machos, numa etapa que dura entre 15 e 24 horas, a genitália precisa rotacionar 180° de modo permanente. Embora machos tenham sido observados acasalando antes da rotação da genitália, a maioria acasala posteriormente à rotação completa (HARTBERG, 1971). Também é necessário que ocorra a ereção dos pelos fibrilares dos machos, permitindo-os localizar e responder aos sons de voos emitidos pelas fêmeas. Uma vez que estes pelos fibrilares estão eretos, eles permanecem deste modo ao longo de toda vida, exceto em alguns machos idosos (OLIVA; DAMIENS; BENEDICT, 2014).

Em análises sobre a maturação sexual das fêmeas, Lea (1968) verificou que as *Ae. aegypti* fêmeas estão aptas a acasalar logo após emergir, porém são refratárias à transferência de esperma por um certo período. Em testes que utilizaram 6 cepas de *Ae. aegypti*, Gwadz e Craig (1968) observaram que o período mínimo refratário à inseminação não é inferior a 24 horas, enquanto que o mais provável é que as fêmeas estejam aptas a inseminar entre 48 - 72 horas após emergir.

5.4.2 *Busca por Parceiros Sexuais*

O ritual de acasalamento entre *Ae. aegypti* machos e fêmeas geralmente observa-se nas proximidades de um hospedeiro vertebrado capaz de prover uma refeição sanguínea, comumente um humano, com a formação de um pequeno enxame aéreo em padrão visual que se assemelha com um “oito” (HARTBERG, 1971; CATOR; ARTHUR; PONLAWAT et al., 2011).

Recentemente, Fawaz et al. (2014) reportaram que conforme o número de machos no enxame aumenta, formam-se feromônios de agregação que atraem olfativamente ambos sexos a participarem do enxame, aperfeiçoando a efetividade do grupo. Embora alguns estudos reforcem esta ideia baseados num pressuposto de que padrões semelhantes são observados em outras espécies de mosquitos (OLIVA; DAMIENS; BENEDICT, 2014; VANÍČKOVÁ; CANALE; BENELLI, 2017; LUTZ et al., 2017), o debate sobre feromônios de agregação como atratores na formação de enxames, com finalidades de acasalamento, recai sobre uma quantidade limitada de pesquisas sobre o *Ae. aegypti*, o que evidencia a necessidade por mais estudos sobre o tema.

Nestes enxames, compostos em sua maioria por machos, os mesmos aguardam a passagem das fêmeas no local para realizar tentativas de engajamento visando o acasalamento. Uma vez que as fêmeas entram e saem do enxame, o som emitido pelo batimento de suas asas atraem os machos que, por sua vez, iniciam uma interação (HARTBERG, 1971; OLIVA; DAMIENS; BENEDICT, 2014). Nas tentativas de engajamento, os machos agarram as fêmeas no ar e posicionam-se ventre a ventre para facilitar a realização do coito (CATOR; ARTHUR; PONLAWAT et al., 2011; OLIVA; DAMIENS; BENEDICT, 2014).

Em investigações sobre os fatores que influenciam na seleção sexual de *Ae. aegypti* fêmeas, Cator, Arthur, Harrington et al. (2009) encontraram que ambos sexos modulam suas frequências de batimento das asas de modo a convergir, resultando numa espécie de “dueto de namoro”. A partir do estudo de Cator, Arthur, Harrington et al. (2009), estudos têm buscado associar a modulação da frequência do batimento das asas de ambos ao sucesso da interação, pois estas características foram detectadas mais frequentemente quando houve sucesso (CATOR; ZANTI, 2016; ALDERSLEY; CATOR, 2019). De modo geral, as tentativas de acasalamento que os *Ae. aegypti* machos realizam e terminam em cópula possuem baixas taxas de aceitação por parte das fêmeas (Tabela 5).

Tabela 5 – Aceitação dos *Ae. aegypti* machos pelas fêmeas nas interações de acasalamento.

Cópulas	Interações	Aceitação (%)	Referências
41	250	16,4%	(CATOR; ARTHUR; PONLAWAT et al., 2011)
74	266	27,8%	(CATOR; ZANTI, 2016)
41	265	15,5%	(ALDERSLEY; CATOR, 2019)

Fonte: O autor (2022), com dados extraídos de Cator e Harrington (2011), Cator e Zanti (2016) e Aldersley e Cator (2019).

Na maioria destas interações, como forma de reagir negativamente a tentativa de cópula, as fêmeas: 1) desalojam os machos e desvencilham-se por meio de manobras similares a chutes; e 2) utilizam as próprias pernas para segurá-los longe dos seus corpos ou inclinam seus abdomens para prevenir o contato genital (CATOR; HARRINGTON, 2011; CATOR; ZANTI, 2016; ALDERSLEY; CATOR, 2019).

Nos experimentos de Aldersley e Cator (2019), quase a totalidade das interações (95,5%) apresentaram rejeições na forma de chutes. Entretanto, os machos que eventualmente obtiveram sucesso no acasalamento foram chutados numa taxa menor e permaneceram agarrados em voo por mais tempo, quando comparados com aqueles que sofreram rejeições. Além disso, Aldersley e Cator (2019) indicam que em seus experimentos, uma rápida modulação das frequências de batimento das asas foi observada em 260 das 265 interações (98,1%) que resultaram na aceitação do macho.

5.4.3 Inseminação

A cópula do *Ae. aegypti* é curta, com duração aproximada entre 9 e 31 segundos (PONLAWAT; HARRINGTON, 2009; OLIVA; DAMIENS; BENEDICT, 2014; ALDERSLEY; CATOR, 2019), embora Spielman, Leahy e Skaff (1969) já tenham encontrado sêmen nas fêmeas de maneira consistente após 6 segundos de contato genital firme.

Durante a cópula, esperma e fluidos seminais que contêm proteínas são transferidos para a fêmea. Os fluidos seminais da glândula acessória masculina participam em diversos aspectos fisiológicos e comportamentais das fêmeas: redução severa da receptividade

sexual das fêmeas no período pós-acasalamento (HELINSKI; DEEWATTHANAWONG et al., 2012; DEGNER; HARRINGTON, 2016), desenvolvimento dos ovos em condições de restrição de nutrientes (KLOWDEN; CHAMBERS, 1991), procura por hospedeiros (FERNANDEZ; KLOWDEN, 1995), estímulo à oviposição (LEAHY, 1967) e longevidade das fêmeas (VILLARREAL et al., 2018).

Normalmente, considera-se que as *Ae. aegypti* fêmeas são monógamas, sofrem inseminação uma única vez durante toda sua vida e utilizam o esperma acumulado para gerar sua prole em múltiplas oviposições. Após a inseminação, a presença de líquido seminal masculino em doses muito baixas é suficiente para tornar as fêmeas refratárias a uma inseminação posterior (CRAIG, 1967; SPIELMAN; LEAHY; SKAFF, 1969; HELINSKI; DEEWATTHANAWONG et al., 2012). Segundo Oliva, Damiens e Benedict (2014), como a inseminação múltipla do *Ae. aegypti* existe em baixa proporção em condições de campo, é possível que os machos evitem este tipo de acasalamento.

Na última década, evidências da ocorrência de múltiplas inseminações durante a vida do *Ae. aegypti* vem sendo investigada em ambientes que simulam uma situação de campo (HELINSKI; SCOTT et al., 2012), bem como em estudos de pequena escala com populações de machos selvagens (GLORIA-SORIA et al., 2015). Em experimentos conduzidos numa região endêmica do sudeste do México (HELINSKI; SCOTT et al., 2012), observou-se a poliandria¹ fora do laboratório em condições de semicampo (22,5 m³). Os autores Helinski, Scott et al. (2012) encontraram que, na média, 14% das fêmeas receberam sêmen de pelo menos dois machos. Em investigações que coletaram *Ae. aegypti* fêmeas na área metropolitana de Nova Orleans, Los Angeles, nos Estados Unidos, experimentos apontaram que 6,25% dos grupos familiares de mosquitos apresentaram evidências de múltiplas paternidades (GLORIA-SORIA et al., 2015). Recentemente, Degner e Harrington (2016) apontaram a dependência da poliandria no tempo de refratariedade a inseminação no período pós-acasalamento. Degner e Harrington (2016) mostraram que o líquido seminal de machos selvagens tornou as *Ae. aegypti* fêmeas refratárias nas primeiras 2 horas após o acasalamento, e as taxas de poliandria variaram de 24% do período imediatamente posterior ao acasalamento até 3% após 20 horas da ocorrência do acasalamento. Os testes de Degner e Harrington (2016) encontraram que as fêmeas permaneceram refratárias à inseminação por até 5 ciclos de postura de ovos.

A idade e o tamanho dos mosquitos adultos desempenham papéis importantes no sucesso reprodutivo do *Ae. aegypti*. Os experimentos de Ponlawat e Harrington (2007, 2009) indicam que machos grandes e mais velhos possuem vantagens reprodutivas. Ponlawat e Harrington (2009) também mostram que fêmeas grandes apresentam capacidade de inseminação superior às fêmeas pequenas.

Ponlawat e Harrington (2007) examinaram a capacidade de produção de espermatozoides dos machos aos 1, 5, 10, 15, 20 e 29 dias após emergência do estágio pupal. Para dar origem a indivíduos considerados grandes e pequenos, com comprimentos de asas de

¹ocorrência de múltiplas inseminações durante a vida.

aproximadamente 2,27 mm e 1,85 mm, respectivamente, Ponlawat e Harrington (2007) criaram os mosquitos em diferentes densidades populacionais.

A comparação entre machos pequenos e grandes de mesma idade revelou que machos grandes com 1 dia de vida produziram em média 30,6% mais espermatozóides do que os machos pequenos. Ao analisar os mosquitos com 10 dias de vida, encontrou-se que os machos grandes produziram em média 32,8% mais espermatozóides do que os pequenos. Ponlawat e Harrington (2007) constataram que a quantidade de espermatozóides produzida pelos machos cresce até 10 dias após a emergência do estágio pupal, atinge os maiores patamares entre 15 e 20 dias e então diminui.

De modo geral, Ponlawat e Harrington (2007) verificaram que o número total de espermatozóides foi substancialmente maior em machos considerados grandes, indicando uma capacidade reprodutiva crescente de acordo com o aumento tamanho do mosquito.

Em estudos posteriores, Ponlawat e Harrington (2009) separaram machos por comprimento alar grande e pequeno, com idades de 1, 5 e 10 dias após emergirem do estágio pupal. As fêmeas utilizadas possuíam tamanho intermediário e 3 dias de vida pós-emergência. Em experimentos de laboratório e de campo, os pesquisadores utilizaram 5 machos e 15 fêmeas, ambos sexos compostos de indivíduos virgens, para os testes de acasalamento em condições de temperatura semelhantes.

Ponlawat e Harrington (2009) encontraram que os machos com idade de 10 dias transferiram mais esperma para as fêmeas em comparação com os machos de idades 1 - 5 dias. Ponlawat e Harrington (2009) também mostraram que a taxa de transferência

$$\frac{\text{número de espermatozóides}}{\text{comprimento alar em milímetros}}$$

dos machos de 10 dias de idade foi superior aos de 1 e 5 dias. Curiosamente, os testes nas condições de campo apresentaram os menores e maiores valores de transferência de espermatozóides, com os indivíduos grandes de 10 dias transferindo 63,9% mais do que os pequenos de mesma idade.

Outro ponto interessante é que o estudo de Ponlawat e Harrington (2009) revelou uma capacidade de inseminação superior das fêmeas grandes. Em ambientes de baixa densidade populacional (9 m^3), as fêmeas grandes apresentaram taxas de inseminação entre 82,0% - 84,6% e as pequenas entre 65,4% - 73,6%.

5.4.4 Alimentação

A alimentação advinda do néctar de plantas constitui uma importante fonte de energia para mosquitos adultos de ambos sexos. Em particular, os machos alimentam-se exclusivamente dos carboidratos provenientes de seiva, flores e frutos, tornando estas substâncias essenciais tanto para a sobrevivência, quanto para características do sucesso reprodutivo como as taxas de inseminação e a formação de enxames. Na procura por néctar, os mosquitos utilizam de maneira integrada pelo menos três sistemas sensoriais: olfato, visão e paladar (BARREDO; DEGENNARO, 2020).

A observação de que as fêmeas podem converter uma refeição sanguínea em triglicérides e glicogênio como fonte de energia, sugere que o *Ae. aegypti* é menos dependente de néctar do que outras espécies. Procedimento executado exclusivamente pelas fêmeas, o repasto sanguíneo ¹ está relacionado primordialmente ao desenvolvimento dos ovos (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994; DUVALL, 2019).

Caso sejam privados de néctar, os machos morrem em aproximadamente 4 dias após emergir. No caso das fêmeas, elas podem sobreviver sem refeições de carboidratos vegetais desde que o consumo de sangue aumente (BARREDO; DEGENNARO, 2020).

Na tentativa de obter uma refeição sanguínea, as *Ae. aegypti* fêmeas utilizam múltiplas pistas sensoriais para localizar os indivíduos. No processo de busca aos hospedeiros humanos, um conjunto de características consideradas estabelecidas atuam como atratores aos mosquitos: $\approx 4\%$ de dióxido de carbono (CO_2) exalado pela respiração humana, odores da pele (DEKKER; GEIER; CARDÉ, 2005; MCMENIMAN et al., 2014), silhueta visual, e níveis de calor e umidade superiores às condições ambientes (CARDÉ, 2015; LIU; VOSSHALL, 2019).

A integração multisensorial pode ser crucial numa busca eficiente por hospedeiros, especialmente num ambiente sensorialmente conturbado. Para mosquitos como o *Ae. aegypti*, cujo habitat se encontra nas proximidades dos seres humanos, é provável que existam muitas pistas isoladas que emitam calor, odores humanos ou CO_2 . Nestes ambientes sensorialmente confusos, a presença de pelo menos duas destas pistas aumenta as chances de localização dos hospedeiros humanos pelos mosquitos (MCMENIMAN et al., 2014).

Após localizarem o hospedeiro, pousarem e selecionarem o local, a picada é efetuada. Embora o repasto sanguíneo em animais vertebrados seja uma atividade arriscada devido aos mecanismos defensivos por partes dos hospedeiros, o sangue é uma fonte única de nutrientes, rico em proteínas benéficas aos mosquitos (SCOTT; TAKKEN, 2012). Para minimizar a probabilidade de morte por ações de defesa dos vertebrados, os mosquitos utilizam a estratégia de ingerir uma grande quantidade de sangue em cada refeição (DUVALL, 2019). O volume de sangue extraído pelo *Ae. aegypti* varia de 1,5 a 4,2 mm³ (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994), podendo mais do que dobrar o seu peso (Figura 16) após a refeição sanguínea (JEFFERY, 1956). O processo normal de sucção demora aproximadamente 3 minutos, podendo se exceder por mais de 10 minutos caso haja hemorragia subcutânea causada pelas peças bucais do vetor (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994).

O *Ae. aegypti* demonstra preferência por sangue humano nas refeições sanguíneas em diferentes locais geográficos como Tailândia e Porto Rico, seja em ambientes urbanos ou rurais. Mesmo na presença de animais como gatos, cachorros, bovinos, galinhas e ratos, as *Ae. aegypti* fêmeas alimentam-se quase que exclusivamente de sangue humano (SCOTT; CHOW et al., 1993; SCOTT; MORRISON et al., 2000).

¹o processo de realizar uma refeição sanguínea.

Figura 16 – Distensão abdominal do *Ae. aegypti* antes e depois de uma refeição sanguínea.



Fonte: PHIL/CDC (2021).

Em estudos abrangendo *Ae. aegypti* adultos coletados em residências no Sudeste da Ásia e nas Américas, embora houvessem humanos e plantas como fonte de alimentação, as fêmeas apresentaram uma baixa frequência de refeições em plantas:

- Numa área rural da Tailândia, por meio de testes de marcação, soltura e recaptura conduzidos com mosquitos *Ae. aegypti*, avaliou-se a frequência de alimentação em néctar na natureza. Apenas 3% das fêmeas selvagens que não haviam sido marcadas mostraram evidências de ter consumido carboidratos proveniente de plantas. Nos machos, 35% dos que se encontravam em repouso e 14% dos ativos continham néctar (EDMAN et al., 1992);
- Numa investigação em 5 locais distintos na Tailândia, 99% das fêmeas se alimentaram em humanos nas espécies de um único hospedeiro, e 97% de refeições em múltiplos hospedeiros continham ao menos um humano como hospedeiro (PONLAWAT; HARRINGTON, 2005);
- Num estudo em 4 áreas de uma cidade no sudeste do México, com densidades similares de humanos (3,9 - 5,4 por casa) e de plantas (3,1 - 5,4 por casa), a proporção de mosquitos contendo néctar variou entre 8 e 21% (MARTINEZ-IBARRA et al., 1997).

Em condições de laboratório, fêmeas grandes e pequenas que se alimentaram apenas de sangue humano apresentaram maior longevidade e fecundidade do que as que se alimentaram com sangue e sucrose. No caso das fêmeas grandes com alimentação exclusiva de sangue humano, ao longo de uma longevidade média de 38 dias, aproximadamente 671 ovos foram postos por cada fêmea (NAKSATHIT; SCOTT, 1998).

Numa possível explicação do porquê que a alimentação das *Ae. aegypti* fêmeas é composta quase que exclusivamente por refeições sanguíneas, há a sugestão de que os

hábitos alimentares são frutos do processo evolutivo da espécie. A hipótese de seleção natural sobre o *Ae. aegypti*, dono de um estilo de vida domesticado, favorece as fêmeas que contam com alta disponibilidade de pessoas para o repasto sanguíneo. Ao optarem por se alimentar de sangue humano em detrimento do néctar das plantas, as fêmeas também se beneficiam desta estratégia que contribui para o aumento da longevidade e da fecundidade (HARRINGTON; EDMAN; SCOTT, 2001; SCOTT; TAKKEN, 2012).

Entretanto, segundo Sissoko et al. (2019), pressupor que as fêmeas raramente se alimentam de néctar pode ser uma conclusão precipitada. Em testes de laboratórios com machos e fêmeas, o *Ae. aegypti* se mostrou bastante receptivo a refeições de néctar, pois as taxas de alimentação em carboidratos num período de 24 horas revelaram-se superiores a 80% em 8 das 16 plantas oferecidas (SISSOKO et al., 2019).

Nos estudos de Chadee, Sutherland e Gilles (2014) sobre os hábitos alimentares dos *Ae. aegypti* adultos, os autores avaliaram a periodicidade da alimentação diária com uma solução de açúcares como refeição. Ao examinar os mosquitos a cada duas horas, os testes revelaram que tanto os machos quanto as fêmeas apresentaram padrões similares, com dois picos de alimentação:

1. um pico menor após o nascer do sol, no intervalo 06:00h - 08:00h, com 16% e 18% de alimentação em carboidratos por machos e fêmeas, respectivamente;
2. um pico significativo anterior ao pôr do sol, no horário 16:00h - 18:00h, com 40% e 42% de alimentação em carboidratos por machos e fêmeas, respectivamente.

5.4.5 Repouso

Após estarem inseminadas e totalmente alimentadas com sangue, apresentando uma distensão abdominal e um peso consideravelmente maior, as *Ae. aegypti* fêmeas demonstram padrões locomotores reduzidos (LIMA-CAMARA et al., 2014; ZIEGLER et al., 2022). Nos dias que seguem uma refeição sanguínea completa, a fêmea muda seu comportamento de maneira drástica, suprimindo quase que totalmente a busca por hospedeiros. Durante este período de supressão, a fêmea sofre uma série de mudanças fisiológicas que incluem uma distensão abdominal extrema, o processamento de líquidos e resíduos, a digestão de proteínas, o desenvolvimento e a maturação dos ovos (LIMA-CAMARA et al., 2014; DUVALL, 2019).

De modo geral, o objetivo do processo que inibe a busca por hospedeiros é retirar a vigilância da fêmea para pistas associadas aos hospedeiros, redirecionando sua atenção para demandas decorrentes da necessidade de depositar os ovos de uma gestação (DUVALL, 2019).

Numa análise de estudos sobre o período de inatividade das fêmeas após uma refeição sanguínea e a duração da inibição da procura por hospedeiros, Chadee (2013) reporta que as fêmeas descansam um total de 36 a 50 horas neste processo. Chadee (2013) também

exibe períodos de inatividade das fêmeas pós-inseminação (12 horas) e pós-oviposição (12 horas). Entretanto, a digestão de sangue é dependente da temperatura, de modo que nos trópicos a duração pode variar entre 2 e 3 dias e em temperaturas temperadas de 5 à 8 dias (DAY, 2016).

Nas Américas, há conjecturas de que a implementação das campanhas continentais de erradicação do *Ae. aegypti* mediante o uso intensivo de fumacês de DDT nas ruas, ocorridas entre as décadas de 1940 e 1970, tenham exercido uma forte pressão de seleção natural nas populações de mosquitos, contribuindo para que os alados procurassem abrigo dentro das casas (CHADEE, 2013). Em estudo realizado em áreas suburbanas de 14 dos 23 distritos da Cidade do Panamá, capital do Panamá, os alados optaram por repouso de maneira majoritária ($\geq 72\%$) dentro das casas (PERICH; DAVILA et al., 2000). Em investigação numa cidade endêmica para dengue no oeste do estado de São Paulo, Brasil, 82,4% e 87,3% dos machos e fêmeas capturados encontravam-se no intradomicílio, respectivamente (BARATA et al., 2001).

Geralmente, quando não estão realizando atividades relacionadas ao processo de reprodução, alimentação ou migração, o *Ae. aegypti* permanece em repouso. Na busca por descanso, no interior das residências, os adultos procuram abrigo preferencialmente em locais escuros e verticais como paredes, móveis, roupas, toalhas, cortinas, tendo sido encontrados embaixo de móveis como camas (SCHOOOF, 1967; NELSON, 1986). Em investigações de campo coletando mosquitos em ambientes intradomiciliares, pesquisadores detectaram que os adultos têm ampla preferência pelos dormitórios (Tabela 6), também sendo localizados em salas, banheiros, cozinhas e outros compartimentos das residências (PERICH; DAVILA et al., 2000; CHADEE, 2013; DZUL-MANZANILLA et al., 2016).

Tabela 6 – Ambientes intradomiciliares de repouso do *Ae. aegypti*.

Dormitórios	Salas de Estar	Banheiros	Cozinhas	Referências
41,8%	13,7%	9,6%	3,4%	(PERICH; DAVILA et al., 2000)
81,9%	8,7%	1,8%	6,0%	(CHADEE, 2013)
44%	25%	20%	9%	(DZUL-MANZANILLA et al., 2016)

Fonte: O autor (2022), com dados obtidos de Perich, Davila et al. (2000), Chadee (2013) e Dzul-Manzanilla et al. (2016). Observação: as porcentagens desta tabela provenientes do estudo (PERICH; DAVILA et al., 2000) foram calculadas manualmente pelo autor deste trabalho.

Ao analisar a estratificação por altura, percebe-se que os mosquitos alados escolhem repousar na parte inferior dos ambientes intradomiciliares:

- Perich, Davila et al. (2000) revelaram que 98,1% dos machos e 98,2% das fêmeas encontraram-se até 2 metros acima do chão;
- Dzul-Manzanilla et al. (2016) relatam que 82% de todos os adultos e 83% de todas as fêmeas estavam a uma altura abaixo de 1 metro e meio.

5.4.6 Oviposição

Nos aglomerados urbanos do mundo moderno, o *Ae. aegypti* dispõe de uma enorme variedade de criadouros domiciliares preferenciais com acúmulo de água para depositar sua prole. Recipientes descartados pelo homem, utensílios domésticos de uso cotidiano ou ornamentais como copos recicláveis, garrafas plásticas, vasilhas, pneus, baldes, latas, vidros, vasos de flores e plantas constituem alguns dos exemplos. Para estocar grande volume de água, os moradores das cidades costumam utilizar caixas d'água ou construir cisternas e tanques, o que adiciona o risco de deixar estes reservatórios mal tampados e ocorrer a proliferação do vetor (CHAN; HO; CHAN, 1971; NELSON, 1986; CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994). Em localidades de diferentes regiões geográficas do mundo cujo abastecimento de água é intermitente e/ou contingenciado, seja por escassez de água ou precariedades de infraestrutura na distribuição, o risco de gerar criadouros é agravado pela prática dos habitantes de utilizar barris, tambores e tonéis no peridomicílio visando coletar água da chuva ao ar livre para suprir suas necessidades (CHEN, C. et al., 2006; WONG; STODDARD et al., 2011; REGIS; ACIOLI et al., 2013). Mesmo em ambientes urbanos, o *Ae. aegypti* pode ser encontrado desenvolvendo-se em habitats naturais como bromélias nativas (VAREJÃO et al., 2005).

Os criadouros do *Ae. aegypti* nos ambientes urbanos não estão restritos aos domicílios. Parques de lazer, propriedades comerciais, casas abandonadas, espaços públicos e outros ambientes formam um complexo ecossistema que devem estar sob vigilância para evitar a proliferação do *Ae. aegypti*. Em levantamento larvário realizado nos anos de 2002 e 2003 no bairro de Campo Grande, no Rio de Janeiro, os autores Silva, Scherer et al. (2006) relatam a captura de 9.153 larvas, sendo 88% de *Ae. aegypti* e 12% de *Ae. albopictus*. Silva, Scherer et al. (2006) reportaram a seguinte distribuição de positividade dos imóveis: residências (83,9%); igrejas, escolas e clubes (6,8%); terrenos baldios (6,4%); e comércio (2,8%).

Componentes obrigatórios tanto de cidades com milhões de habitantes quanto de pequenas vilas, cemitérios são reconhecidos por representarem áreas de alta produtividade de mosquitos, por serem prioritários para o controle, além de serem estratégicos para o monitoramento de infestação e reinfestação do *Ae. aegypti* (Figura 17). Em comparação com ambientes domiciliares,

Figura 17 – Inspeções a procura de *Aedes aegypti* imaturos em vasos de flores num cemitério.



Fonte: PHIL/CDC (2021).

cemitérios oferecem maior cobertura vegetal e possuem o agravante de apresentar alta densidade de vasos de flores e plantas, cuja riqueza em matéria orgânica facilita o rápido desenvolvimento das formas imaturas do *Ae. aegypti*. Adicionalmente, o fluxo contínuo e intenso de visitantes e trabalhadores durante o dia permite que as fêmeas usufruam de alta disponibilidade de refeições sanguíneas, seja como fonte de energia ou para o desenvolvimento dos ovos (ABE et al., 2005; VEZZANI, 2007; OTERO et al., 2022).

Em maio de 2003, um estudo conduzido num cemitério de Trujillo, na Venezuela, revelou que: 72,8% das sepulturas continham recipientes → 44% destes recipientes continham água → 46,9% dos recipientes com água estavam positivos para a presença de larvas e/ou pupas do *Ae. aegypti*. No mesmo estudo, estimativas apontaram para a geração de 3.000 fêmeas por dia neste cemitério (ABE et al., 2005).

Em levantamento recente que investigou a presença e abundância de espécies de mosquitos em 16 cemitérios de Porto Rico entre junho de 2019 e fevereiro de 2020, constatou-se a positividade de larva ou pupa em 45,5% de 9.984 recipientes com água examinados. Foram encontradas 9 espécies de mosquito em 14 dos 16 cemitérios, de modo que o *Ae. aegypti* foi identificado em 12 dos 14 cemitérios e era a espécie mais abundante em 7 destes. Vasos de flores foram os recipientes mais frequentes para a presença das formas imaturas (92,5%), com positividade de 42,2% (OTERO et al., 2022).

Uma generosa diversidade de espécies de mosquitos já foram encontradas se reproduzindo nos recipientes artificiais em cemitérios ao redor do mundo, numa lista que inclui os gêneros *Aedes*, *Ochlerotatus*, *Culex*, *Toxorhynchites*, *Culiseta*, *Armigeres*, *Lutzia*, *Uranotaenia* e *Tripteroides*. Das 31 espécies de mosquitos identificadas em cemitérios de 16 países, o *Ae. aegypti* figurava entre as mais frequentes (VEZZANI, 2007).

Durante o período de gravidez, acredita-se que a fêmea carregue entre 100 e 150 ovos (DUVALL, 2019), embora seja possível que haja até 250 ovos (DAY, 2016). Ao procurar por um local de oviposição, sujeitas às influências de fatores ambientais como temperatura, precipitação, umidade relativa do ar, velocidade e direção do vento, a fêmea inicia a busca por meio de voos em seu regime diurno de atividade, preferencialmente no final da tarde (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 1994; DAY, 2016). No processo de busca, o *Ae. aegypti* utiliza de maneira integrada a visão, o olfato e o tato para localizar os locais de oviposição, orientar-se durante o voo, distinguir construções, identificar recipientes naturais e artificiais para depositar sua prole (DAY, 2016).

Há pelo menos trinta anos, pesquisadores utilizam componentes orgânicos como forma de aperfeiçoar a atratividade de ovitrampas, na tentativa de influenciar a escolha das fêmeas grávidas por locais de oviposição. Nos experimentos de Reiter, Amador e Colon (1991), os autores avaliaram a performance de coleta de ovos de um par de ovitrampas com infusões orgânicas. Nestes testes, uma das ovitrampas continha infusões orgânicas e a outra, adjacente, era constituída pela diluição de 10% de infusões orgânicas em água de torneira. Na análise de Reiter, Amador e Colon (1991), o par de ovitrampas com infusões orgânicas coletaram 8 vezes mais ovos do *Ae. aegypti* do que uma única ovitrampa

contendo apenas água de torneira. O trabalho (SANTOS, E. et al., 2010) descreve que há consenso de que o uso de infusões orgânicas incrementa a atração das armadilhas de oviposição ao mosquito.

O *Ae. aegypti* possui preferência por ovipositar em grandes recipientes artificiais com acúmulo de água (ABE et al., 2005; KOENRAADT et al., 2007; WONG; STODDARD et al., 2011; WONG; MORRISON et al., 2012). Segundo o estudo realizado no cemitério venezuelano comentado há pouco, a proporção de recipientes positivos para pupas atingiu o maior valor (46,7%) naqueles que continham entre 1 e 5 litros de água acumulada, enquanto que em recipientes com quantidades menores que 100 ml de água não houve constatação de pupas (ABE et al., 2005). Num estudo de campo conduzido em Kamphaeng Phet, na Tailândia, os autores identificaram que os tanques de cimento com capacidade superior a 200 litros de água possuíam aproximadamente duas vezes a chance de encontrar pupas do que os tanques com capacidade inferior (KOENRAADT et al., 2007). Em análises sobre os padrões de oviposição do *Ae. aegypti* dentre 591 recipientes realizadas em Iquitos, no Peru, a seleção de habitats de oviposição mostrou-se positivamente correlacionada com o tamanho do recipiente. A abundância de ovos do mosquito cresceu de acordo com a circunferência do recipiente até 270 cm, embora tenha diminuído ligeiramente após este valor (WONG; STODDARD et al., 2011). Curiosamente, o estudo (WONG; STODDARD et al., 2011) encontrou que a seleção do habitat de oviposição é majoritariamente influenciado pela presença de larvas e pupas coespecíficas, o que sugere que o *Ae. aegypti* não busca maximizar o *fitness* de sua prole na procura por recipientes. Mostra-se também que a escolha do local é afetada em menor intensidade por fatores como o método de preenchimento de maneira passiva com água da chuva, a ausência de tampa, maior circunferência, e a exposição ao sol (acima de 20% do dia) do recipiente (WONG; STODDARD et al., 2011). Posteriormente, esta hipótese de não haver procura por maximizar o *fitness* da prole foi reafirmada, pois o *Ae. aegypti* se mostrou mais receptivo a ovipositar em recipientes maiores e de preenchimento passivo com água da chuva (WONG; MORRISON et al., 2012).

Embora o trabalho (WONG; STODDARD et al., 2011) tenha encontrado uma correlação positiva com a exposição ao sol, acima de 20% ao dia, como fator influenciador na escolha pelo habitat de oviposição do *Ae. aegypti*, é consenso que o mosquito prefere locais sombreados para o crescimento de sua descendência (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 1994; BARRERA; AMADOR; CLARK, 2006; VEZZANI; ALBICÓCCO, 2009). Na visão da OPAS, as fêmeas grávidas são atraídas a depositar os ovos em locais escuros, nas paredes ásperas dos recipientes (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 1994). A descrição da OPAS é coerente com os padrões de disposição de ovitampas em ambientes domiciliares, cuja localização é estrategicamente atribuída em locais sombreados e protegidos da chuva (REGIS; MONTEIRO et al., 2008; REGIS; ACIOLI et al., 2013). Por meio de dois levantamentos pupal/demográfico realizados numa comunidade urbana em Porto Rico, detectou-se maior produtividade de pupas do

Ae. aegypti em recipientes que recebiam água da chuva e estavam abrigados na sombra das árvores (BARRERA; AMADOR; CLARK, 2006). Num cemitério da cidade de Buenos Aires, na Argentina, conhecido por ter altos índices de infestação do *Ae. aegypti* e que está localizado nas proximidades de centros comerciais, inspeções de vasos de flores com capacidades até 6 litros de água revelaram que a produtividade de pupas por hectare de *Ae. aegypti* foi 2,3 vezes maior em áreas sombreadas quando comparadas às expostas ao sol (VEZZANI; ALBICÓCCO, 2009).

Mundialmente, os pneus automotivos (Figura 18) são recipientes considerados de importância epidemiológica fundamental na produção de mosquitos alados por diversas razões: i) podem ser encontrados em condições de abandono com facilidade nos ambientes urbanos e frequentemente acumulam água da chuva; ii) possuem valor comercial significativo para revenda, o que leva proprietários a armazenarem estes objetos em fim de vida útil nos mais variados locais dentro dos imóveis; iii) são difíceis de serem destruídos; iv) a facilidade de transporte destes recipientes favorecem a dispersão do vetor (NELSON, 1986; YEE, 2008).

Figura 18 – Foto capturada em 2014 durante um surto de chikungunya em Santa Cruz, uma ilha no Mar do Caribe, nas Ilhas Virgens Americanas. Os pneus descartados e expostos ao ar livre são considerados um dos principais criadouros do *Aedes aegypti* em todo mundo.



Fonte: PHIL/CDC (2021).

Um aspecto intrigante relacionado ao processo de oviposição do vetor é que uma pequena classe de recipientes é responsável por uma produtividade massiva de mosquitos adultos em cada localidade. A produtividade dos recipientes com acúmulo de água atua como um dos alicerces teóricos para a metodologia de levantamento pupal/demográfico. Esta metodologia visa controlar a transmissão de arboviroses atacando esta pequena classe de recipientes altamente produtivos (FOCKS; BRENNER et al., 2000; FOCKS, 2003; FOCKS; ALEXANDER et al., 2006). Por meio de um levantamento pupal/demográfico conduzido entre janeiro de 1999 e agosto de 2002 na cidade de Iquitos, no Peru, pesquisa-

dores identificaram que se focassem em recipientes destampados, localizados no peridomício e que eram preenchidos com água da chuva de maneira passiva, apenas 8,9% de todos os recipientes com acúmulo de água seriam examinados. Caso houvesse a remoção destes recipientes, os autores estimaram que haveria uma redução superior a 57% na produção de alados (MORRISON et al., 2004). No estudo mencionado há pouco utilizando a metodologia de levantamento pupal/demográfico numa comunidade urbana em Porto Rico, 7 tipos de recipientes de um total de 18 tipos classificados foram identificados produzindo 80,5% das pupas. Estes tipos de recipientes representaram 53,1% de todos os recipientes inspecionados (BARRERA; AMADOR; CLARK, 2006). No estudo de campo mencionado há pouco em Kamphaeng Phet, na Tailândia, potes de barro e tanques de cimento utilizados com o propósito geral de lavar eram responsáveis pela produção de 59% das pupas. Os autores identificaram 4 categorias de recipientes cuja eliminação reduziria em 70% a produção de mosquitos adultos (KOENRAADT et al., 2007).

De modo geral, larvas de mosquitos não estão adaptadas a se desenvolverem em ambientes com água em movimento. Até mesmo espécies encontradas em habitats como rios, riachos e córregos vivem em microclimas de água quase parada (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994). As formas imaturas do *Ae. aegypti* são capazes de se desenvolver numa ampla variedade de microhabitats, desde ambientes constituídos de águas limpas e claras até outros com a presença de águas altamente contaminadas como esgoto bruto (SURTEES, 1967; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 1994; CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994; VAREJÃO et al., 2005; BESERRA; FERNANDES; SOUSA et al., 2010; CHITOLINA et al., 2016; DALPADADO; AMARASINGHE; GUNATHILAKA, 2022). Entretanto, aparentemente, há um intenso debate se as características da água são fatores atrativos, repulsivos ou indiferentes ao poder de decisão do *Ae. aegypti* em depositar os ovos:

- O trabalho (SURTEES, 1967) relata que uma colônia com liberdade de reprodução depositou acima de 70% dos seus ovos em água limpa e que menos ovos foram postos quando a contaminação aumentou;
- Ao descrever a biologia do *Ae. aegypti*, a OPAS reforça a preferência de oviposição do mosquito em recipientes com acúmulo de água relativamente limpa, clara e sem coloração em detrimento àqueles com água turva, poluída e com alto teor de matéria orgânica (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 1994);
- Outros trabalhos defendem que o *Ae. aegypti* prefere água limpa para oviposição (VAREJÃO et al., 2005; DALPADADO; AMARASINGHE; GUNATHILAKA, 2022);
- Em pesquisa larvária realizada entre janeiro e julho de 2008 no município de Fortaleza, no estado do Ceará, que sofre desde a década de 1980 com epidemias de dengue, o trabalho (MARTINS et al., 2010) reportou a positividade do *Ae. aegypti* em 365

das 426 amostras de água límpida (85,7%), enquanto que em água não-límpida a positividade foi atestada em 305 das 407 amostras (74,9%). Se ponderarmos estes dados, é possível concluir que aproximadamente 54,5% e 45,5% das fêmeas optam por depositar os ovos em recipientes com acúmulo de água límpida e não-límpida, respectivamente;

- Experimentos de laboratório avaliando a atração a diversos tipos de água como água da chuva, água sem cloro, água de esgoto bruto e outros, o *Ae. aegypti* não demonstrou preferência particular em depositar os ovos em água limpa (BESERRA; FERNANDES; SOUSA et al., 2010);
- Em testes de laboratório, ao efetuar comparações sobre a preferência de oviposição entre recipientes contendo água destilada e outros com água proveniente de esgoto bruto, o trabalho (CHITOLINA et al., 2016) aponta que não há diferenças nas taxas de oviposição.

A estratégia de oviposição do *Ae. aegypti* é oportunista e se adapta à disponibilidade local de recipientes artificiais gerada pela população. Pesquisas larvárias realizadas em diferentes áreas do estado de São Paulo, no Brasil, revelaram a predominância acima de 88% dos focos larvários no peridomicílio (DONALÍSIO; GLASSER, 2002). Por outro lado, em investigações conduzidas em cidades de países como Tailândia e Singapura, o *Ae. aegypti* optou por criadouros no ambiente intradomiciliar (CHAN; HO; CHAN, 1971; KOENRAADT et al., 2007).

Uma vez que o recipiente ou reservatório que acumula água foi escolhido, a fêmea costuma depositar seus ovos de modo individual em superfícies úmidas, pouco acima do nível da água, nas paredes do reservatório (SURTEES, 1967; NELSON, 1986). Caso a fêmea grávida não encontre locais apropriados para oviposição, há retenção dos ovos e o comportamento de suprimir a procura por hospedeiros é mantida até que o *Ae. aegypti* localize um recipiente com condições mínimas de receber a prole (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994; DUVALL, 2019).

O avançado processo de oviposição do *Ae. aegypti* constitui-se como uma importante característica adaptativa da espécie. As fêmeas grávidas utilizam uma estratégia conhecida como oviposição aos saltos, ou *skip oviposition*: múltiplos locais com água são escolhidos para a postura dos ovos de uma gestação (COLTON; CHADEE; SEVERSON, 2003; OLIVA; CORREIA; ALBUQUERQUE, 2014). Na maioria das vezes, a fêmea grávida deposita até 30 ovos num único recipiente (CHADEE, 2009; OLIVA; CORREIA; ALBUQUERQUE, 2014). Uma possível explicação para esta tática de oviposição aos saltos do *Ae. aegypti* é que este comportamento visa diminuir os riscos de perda dos ovos, seja por predação, eventual ressecamento ou destruição dos recipientes.

Por meio de uma análise da positividade de um total de 13.693 ovitrampas sob observação no período entre janeiro de 2002 e dezembro 2006 em Trindade e Tobago, Chadee

(2009) demonstrou que as *Ae. aegypti* fêmeas procuram depositar seus ovos preferencialmente em locais inicialmente livre de ovos, com 10.605 ovitrampas (77,4%) recebendo quantidades inferiores a 30 ovos. Segundo Chadee (2009), este comportamento reduz a possibilidade de competição intra e interespecífica, além de ter a potencialidade de dispersar as fêmeas para outros recipientes e outras regiões geográficas dentro dos limites de voo do *Ae. aegypti*.

Nos experimentos de E. A. P. A. Costa et al. (2010), verifica-se que as condições climáticas exercem uma forte influência na quantidade de ovos postos. Nos testes realizados em três configurações de temperatura (25°C, 30°C e 35°C) e duas de umidade relativa do ar (60% e 80%), a média de ovos depositados pelas fêmeas grávidas refletiu as mudanças climáticas do ambiente. E. A. P. A. Costa et al. (2010) mostraram que conforme a temperatura aumenta de 25°C até 35°C, seja em umidades relativas de 60% ou 80%, o número médio de ovos postos decrescem. Enquanto que a 25°C e 60% de umidade relativa as fêmeas põem em média 85,99 ovos (99,08 à 80% de umidade relativa), aos 35°C são postos 54,53 ovos (59,62 à 80% de umidade relativa). Qualitativamente, em média, as fêmeas depositaram pelo menos 57% mais ovos aos 25°C em comparação aos 35°C.

5.4.7 Ciclo Gonotrófico

Na vida das *Ae. aegypti* fêmeas, após a maturação sexual, a procura por parceiros sexuais e a inseminação subsequente, as fêmeas armazenam os espermatozóides e fluidos seminais masculinos para serem utilizados ao longo da vida. A partir desta etapa, um repasto sanguíneo seguido da deposição dos ovos é repetido indefinidamente, um comportamento cíclico conhecido como ciclo gonotrófico (DUVALL, 2019). Durante um único ciclo gonotrófico, o *Ae. aegypti* procura alimentar-se com sangue múltiplas vezes, sendo os humanos os hospedeiros preferidos e os mais frequentes (HARRINGTON; EDMAN; SCOTT, 2001; SCOTT; TAKKEN, 2012). Em virtude da transmissão das doenças ocorrerem através da picada do vetor, estes hábitos alimentares do *Ae. aegypti* sugerem uma maior probabilidade de que uma pessoa suscetível seja picada pelo mosquito.

A duração do ciclo gonotrófico para o *Ae. aegypti* se concentra majoritariamente entre 2 e 8 dias. Em temporadas chuvosas, o ciclo gonotrófico dura aproximadamente 3 dias, enquanto que em temporadas secas atinge 4 dias em média (BAAK-BAAK et al., 2017). Os experimentos de Goindin et al. (2015) indicam que o ciclo gonotrófico é influenciado pela temperatura ambiente. Em testes de laboratório utilizando temperaturas mantidas constantes em 24°C, 27°C e 30°C ($\pm 1,5^\circ\text{C}$), os autores verificaram que, em valores médios de duração, a mais longa duração do ciclo gonotrófico ocorreu aos 24°C com duração de 8,41 dias, a duração intermediária aconteceu aos 27°C em 7,10 dias e a mais curta duração do ciclo deu-se aos 30°C em 4,92 dias.

O número médio de ovos produzidos decrescem à medida que as fêmeas participam sequencialmente de uma quantidade cada vez maior de ciclos gonotróficos (BRIEGEL;

HEFTI; DIMARCO, 2002; OLIVA; CORREIA; ALBUQUERQUE, 2014). Em estudos que contabilizaram os ovos em 6 ciclos gonotróficos sequenciais que fêmeas pequenas e grandes participaram, Briegel, Hefti e DiMarco (2002) constataram um declínio do número de ovos. Nos testes de Briegel, Hefti e DiMarco (2002), houve um decaimento acentuado na fecundidade das fêmeas grandes, de uma média de 115 ovos por fêmea para aproximadamente 40 ovos por fêmea. A cada ciclo, observou-se uma redução de 15 ovos por ciclo, levando a uma redução acumulada total de 451 ovos por fêmea a partir do sexto ciclo. A análise de fecundidade das fêmeas pequenas revelou que a fecundidade se manteve constante em 46 ovos durante os primeiros quatro ciclos, seguido de um decréscimo para 28 ovos no sexto ciclo (BRIEGEL; HEFTI; DIMARCO, 2002). Através de investigações sobre a dinâmica de oviposição do *Ae. aegypti* em 5 ciclos gonotróficos consecutivos separando os ovos em 4 classes de ovos (1 – 30, 31 – 60, 61 – 90, > 90), o trabalho (OLIVA; CORREIA; ALBUQUERQUE, 2014) mostrou que há declínios praticamente em todas as classes de ovos. Os autores também mostraram que, na maioria das vezes ($\geq 59,5\%$), os ciclos gonotróficos apresentaram padrões de oviposição entre 1 e 30 ovos (OLIVA; CORREIA; ALBUQUERQUE, 2014).

6 MODELAGEM DA BIOLOGIA DOS IMATUROS

Conceitualmente, a transmissão de arboviroses por mosquitos infectados é impactada direta ou indiretamente por diversos fatores. No Capítulo 5, os efeitos das variações de temperatura são vistos em todos os estágios do ciclo de vida do *Ae. aegypti*, afetando desde os tempos de desenvolvimentos na fase imatura, quanto em comportamentos como a performance de voo e a duração do ciclo gonotrófico na fase adulta. Outro aspecto ambiental relevante que foi evidenciado no Capítulo 5 é a disponibilidade de comida gerada pela competição intraespecífica no estágio larval, fator que interfere no tempo de desenvolvimento e no comprimento alar. No caso do *Ae. aegypti*, devido à capacidade de resistência à dessecação dos ovos, EDR, a incidência de chuvas numa localidade pode permitir a eclosão dos ovos que estejam em quiescência e assim aumentar a densidade populacional de mosquitos adultos.

Traços de vida do *Ae. aegypti* como o tamanho corporal das fêmeas está associado à quantidade de sangue ingerida no repasto sanguíneo, frequência de picadas em hospedeiros, taxa de inseminação e longevidade. No caso dos machos, o tamanho corporal está relacionado ao sucesso reprodutivo pela quantidade de espermatozoides e líquidos seminais masculinos que são transferidos na cópula. A presença de espermatozoides e líquidos seminais masculino após o acasalamento, mesmo em pequenas doses, acarreta mudanças fisiológicas e comportamentais na fêmea que impactam sua longevidade, receptividade sexual, procura por hospedeiros e estímulo à oviposição. Obviamente, estes comportamentos possuem o potencial de alterar a densidade populacional de mosquitos adultos e, talvez, provocar surtos epidêmicos.

Em virtude da interligação dos fatores, Chandrasegaran et al. (2020) propuseram que o estudo de doenças transmitidas por mosquitos adote uma abordagem que integre biologia e epidemiologia. Na visão de Chandrasegaran et al. (2020), da qual esta tese de doutorado compartilha, é necessário incorporar os fatores ambientais aos aspectos biológicos e comportamentais dos mosquitos, visando uma melhor compreensão dos impactos epidemiológicos. Na Figura 19, há uma adaptação destas ideias para o *Ae. aegypti*.

6.1 VISÃO GERAL DO MODELO

O principal objetivo do presente trabalho é investigar a relação entre os fatores climáticos do meio ambiente (temperatura e umidade relativa do ar), a longevidade dos adultos e o percentual destes indivíduos que atingem o *Extrinsic Incubation Period* (EIP) da dengue. Além disso, baseado em séries históricas contendo dados climatológicos publicadas pelo Instituto Nacional de Meteorologia (INMET), investiga-se em grandes capitais brasileiras quantos dias um adulto permanece infectivo podendo transmitir a doença para humanos suscetíveis. Para alcançar este marco, cria-se modelos biológicos para cada es-

Figura 19 – Abordagem para o estudo de doenças transmitidas pelo *Aedes aegypti*.



Fonte: O autor (2022), baseado em Chandrasegaran et al. (2020).

tágio (ovo, larva, pupa e adulto) do ciclo de vida do *Ae. aegypti*.

Mesmo que cada estágio do ciclo de vida possua suas peculiaridades, o presente trabalho assume que os imaturos vivem em condições ideais, na ausência de predação e sem sofrer limitação alguma de recursos. Sob estas hipóteses, considera-se que os imaturos apenas se desenvolvem ou morrem a cada passo da simulação, que possui uma granularidade de horas.

- Caso o imaturo venha a completar o seu desenvolvimento, ele progride para o próximo estágio do ciclo de vida. Isto é:
 - ovo → larva;
 - larva → pupa;

– pupa $\rightarrow$ adulto.

- Caso o imaturo morra, ele é retirado da simulação e várias métricas de vida são computados para a produção de resultados estatísticos e criação de figuras.

Para a criação do modelo biológico dos imaturos, utiliza-se dados de tempo de desenvolvimento e sobrevivência publicados por [Marinho et al. \(2016\)](#). Por conta da similaridade do comportamento dos imaturos, diferindo basicamente nas taxas de desenvolvimento e de mortalidade para cada estágio, optou-se por apresentar a metodologia dos modelos de desenvolvimento, mortalidade e execução nas Seções 6.2, 6.4 e 6.5, respectivamente.

Embora o modelo final esteja ancorado nos dados publicados por [Marinho et al. \(2016\)](#), a Seção 6.2 esboça o modelo de desenvolvimento sobre os dados de outro estudo ([FARNESI; MARTINS et al., 2009](#)). Esta decisão intencional possui como objetivo ilustrar a adaptabilidade do modelo para estudos semelhantes, permitindo que pesquisadores utilizem as estratégias empregadas no presente trabalho para o *Ae. aegypti* das mais variadas regiões do planeta, ou até para mosquitos de diferentes gêneros e espécies.

6.2 ESBOÇO DO MODELO DE DESENVOLVIMENTO

Nesta seção, constrói-se um esboço do modelo de desenvolvimento dos imaturos (ovo, larva e pupa) do *Ae. aegypti* levando em consideração a influência da temperatura ambiente no desenvolvimento. Para ilustrar a construção do modelo, este trabalho esboça a técnica mediante a utilização dos dados obtidos nos experimentos de [Farnesi, Martins et al. \(2009\)](#), cuja pesquisa analisou os tempos de desenvolvimento embrionário do *Ae. aegypti* quando os ovos são submetidos a temperatura constante. Na prática, embora os modelos sejam matemático-computacionais, simulações da execução do desenvolvimento são expostas ao leitor por meio de exemplos que podem ser seguidos manualmente.

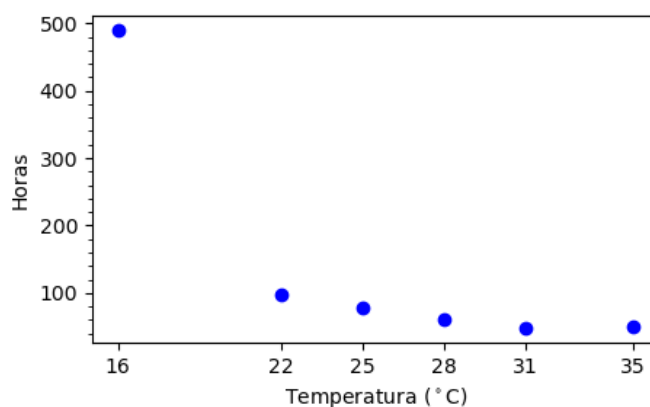
6.2.1 Ideia Fundamental

Enquanto o *Ae. aegypti* se encontra nas formas imaturas, o principal fator que influencia no tempo de desenvolvimento necessário para atingir o próximo estágio é a temperatura ambiente.

Na literatura, há trabalhos que utilizam modelos de regressão linear para explicar a taxa de desenvolvimento dos ovos do *Ae. aegypti* a cada hora. Tais modelos de regressão linear foram concebidos a partir de medições realizadas em experimentos laboratoriais com a temperatura mantida constante. Para diferentes temperaturas fixadas, pesquisadores determinaram a duração em horas do tempo médio que os ovos levaram para eclodir ([FARNESI; MARTINS et al., 2009](#); [EISEN et al., 2014](#)).

No trabalho ([FARNESI; MARTINS et al., 2009](#)), os autores mostram que a hipótese de um modelo linear para a taxa de desenvolvimento do *Ae. aegypti* é capaz de explicar estatisticamente ($R^2 = 0,9955, p = 0,0001$) os tempos de desenvolvimentos observados

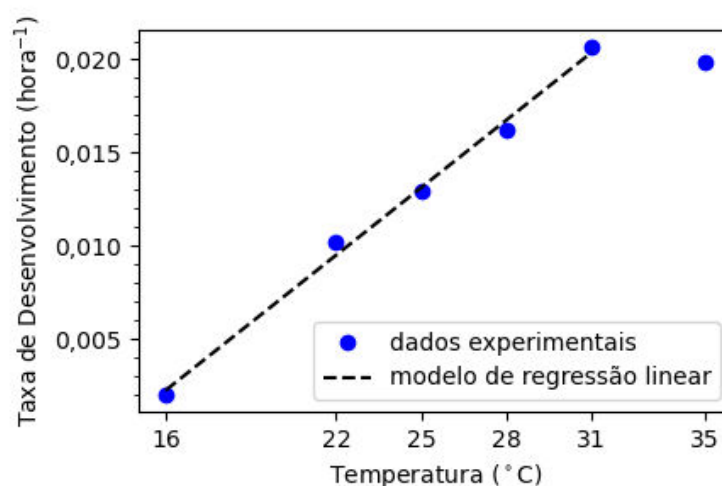
Figura 20 – Tempo médio de eclosão dos ovos do *Aedes aegypti* para diferentes temperaturas mantidas constantes.



Fonte: O autor (2022), baseado em Farnesi, Martins et al. (2009).

em experimentos, desde que a temperatura mantenha-se fixa e esteja no intervalo 16°C – 31°C (Figuras 20 e 21).

Figura 21 – Taxa média de desenvolvimento dos ovos (hora^{-1}) do *Aedes aegypti* em função da temperatura ambiente (°C).



Fonte: O autor (2022), baseado em Farnesi, Martins et al. (2009).

Para entender como os autores Farnesi, Martins et al. (2009) e Eisen et al. (2014) expressam a taxa de desenvolvimento dos ovos (em hora^{-1}) mantidos em temperatura constante, basta observar o cálculo efetuado nos seguintes exemplos:

- Farnesi, Martins et al. (2009) constataram que o tempo total de desenvolvimento dos ovos mantidos a 25°C para atingir o estágio larval durou aproximadamente 77,4 horas. Neste exemplo, a taxa de desenvolvimento (hora^{-1}) seria

$$r_{ovo}(25) = \frac{1}{77,4} \approx 0,013 = \frac{1,3}{100} = 1,3\%$$

- Caso a temperatura seja mantida em 28°C, o ovo leva aproximadamente 61,6 horas para eclodir (FARNESI; MARTINS et al., 2009). Neste exemplo, a taxa de desenvolvimento (hora⁻¹) seria

$$r_{ovo}(28) = \frac{1}{61,6} \approx 0,016 = \frac{1,6}{100} = 1,6\%$$

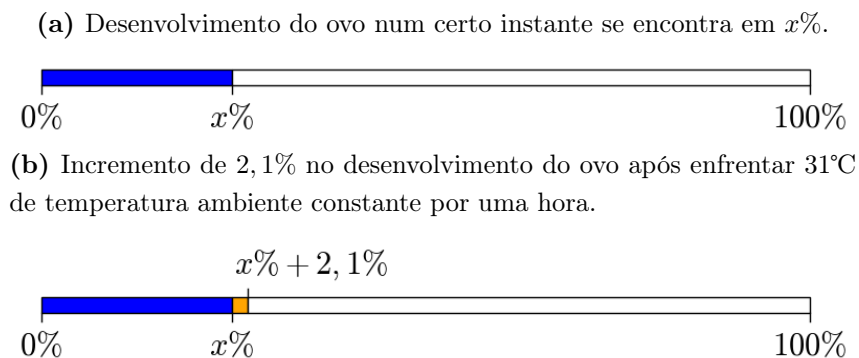
- Quando os ovos foram mantidos a 31°C nos experimentos de Farnesi, Martins et al. (2009), a eclosão ocorreu em aproximadamente 48,4 horas. Neste exemplo, a taxa de desenvolvimento (hora⁻¹) seria

$$r_{ovo}(31) = \frac{1}{48,4} \approx 0,021 = \frac{2,1}{100} = 2,1\%$$

A partir da explicação destes exemplos e dos dados publicados nos experimentos de Farnesi, Martins et al. (2009), é possível construir um gráfico (Figura 21) da taxa de desenvolvimento do ovo (hora⁻¹) em função da temperatura ambiente (°C).

Um modo alternativo de visualizar a taxa de desenvolvimento para uma temperatura fixada é pensar em termos de porcentagens. Por exemplo, quando a temperatura é mantida constante em 31°C, cada hora contribui com aproximadamente 2,1% do tempo total para eclosão (Figura 22).

Figura 22 – Taxa de desenvolvimento dos ovos do *Aedes aegypti* mantidos a 31°C. Nesta representação, é possível pensar que a taxa de desenvolvimento atua como uma porcentagem de contribuição para a eclosão.



Fonte: O autor (2022), com a taxa de desenvolvimento em 31°C extraída de Farnesi, Martins et al. (2009).

Este argumento de pensar a taxa de desenvolvimento como uma contribuição de porcentagem concluída para a eclosão está apoiada na simples observação de que se multiplicarmos a taxa de desenvolvimento pelo tempo médio para eclosão, obtemos 1 como

resposta. Ou seja, supondo que a temperatura permanece constante em 31°C, podemos efetuar os seguintes cálculos:

$$\begin{aligned} & \text{taxa de desenvolvimento em } 31^{\circ}\text{C} \times \text{tempo de desenvolvimento em } 31^{\circ}\text{C} \\ &= \frac{1}{48,4} \times 48,4 \\ &= 1 = \frac{100}{100} = 100\% \end{aligned}$$

Isto significa que, caso o ovo seja submetido a temperatura constante em 31°C por 48,4 horas segundo uma taxa de desenvolvimento $r_{ovo}(31)$ medida em hora^{-1} , seu desenvolvimento deve atingir 100%.

Por esta ideia de utilizar a taxa de desenvolvimento dos ovos como uma contribuição de porcentagem concluída para a eclosão, explicitada visualmente na Figura 22, é possível estimar quanto tempo um ovo leva para eclodir em determinados regimes de temperaturas.

Na Tabela 7, simula-se o desenvolvimento de um ovo do *Ae. aegypti*, desconsiderando fatores como predação ou mortalidade do mesmo. Na referida simulação, o desenvolvimento do ovo é iniciado imediatamente após a sua postura às 17:00 horas de um dia qualquer. Nas horas posteriores, os regimes de temperaturas diárias ocorrem da seguinte maneira:

- i) nos horários 06:00 – 09:00 e 15:00 – 19:00, a temperatura atinge 28°C;
- ii) no horário 20:00 – 05:00, a temperatura mede 25°C;
- iii) no horário 10:00 – 14:00, a temperatura marca 31°C.

As colunas da Tabela 7 possuem os seguintes significados: 1) **Hora**: hora atual do dia que o ovo se encontra; 2) **T**: temperatura ambiente enfrentada pelo ovo desde a hora atual até a próxima; 3) **Tx Desenv**: taxa de desenvolvimento do ovo submetido à temperatura T; 4) **Desenv**: desenvolvimento acumulado pelo ovo até o momento atual; e 5) **Tt de Hrs**: total de horas transcorridas desde a postura do ovo até o momento atual.

Os cálculos efetuados na Tabela 7 iniciam às 17:00 horas (coluna Hora), com temperatura 28°C (coluna T) cuja taxa de desenvolvimento é 1,6% (coluna Tx Desenv), de modo que nestas condições iniciais o ovo encontra-se com desenvolvimento acumulado de 0% (coluna Desenv) tendo decorrido 0 horas após a postura (coluna Tt de Hrs). Como não há mortalidade e nem predação, a única possibilidade para o ovo é o desenvolvimento. Além disso, há a suposição de que as condições ambientais encontradas às 17:00 são mantidas no período 17:00 – 17:59. Portanto, ao chegar às 18:00, atualizam-se a temperatura (coluna T) e a taxa de desenvolvimento (coluna Tx Desenv), além de haverem os incrementos do tempo decorrido em 1 hora (coluna Tt de Hrs) e do desenvolvimento acumulado para 1,6% (coluna Desenv), pois o ovo enfrentou as condições de temperatura e de taxa de desenvolvimento das 17:00 mantidas no período 17:00 – 17:59. As demais linhas completam-se de

maneira similar até que o desenvolvimento acumulado (coluna Desenv) seja $\geq 100\%$. No final da Tabela 7, verifica-se que o tempo estimado para a eclosão nestas configurações de temperatura possui duração de aproximadamente 65 horas.

Tabela 7 – Simulação do desenvolvimento de um ovo do *Ae. aegypti*, na ausência de predação ou mortalidade.

Hora	T	Tx Desenv	Desenv	Tt de Hrs
17:00	28°C	1,6%	0,0%	0 hrs
18:00	28°C	1,6%	1,6%	1 hrs
19:00	28°C	1,6%	3,2%	2 hrs
20:00	25°C	1,3%	4,9%	3 hrs
21:00	25°C	1,3%	6,2%	4 hrs
22:00	25°C	1,3%	7,5%	5 hrs
23:00	25°C	1,3%	8,7%	6 hrs
24:00	25°C	1,3%	10,0%	7 hrs
01:00	25°C	1,3%	11,3%	8 hrs
02:00	25°C	1,3%	12,6%	9 hrs
03:00	25°C	1,3%	13,9%	10 hrs
04:00	25°C	1,3%	15,2%	11 hrs
05:00	25°C	1,3%	16,5%	12 hrs
06:00	28°C	1,6%	17,8%	13 hrs
07:00	28°C	1,6%	19,4%	14 hrs
08:00	28°C	1,6%	21,0%	15 hrs
09:00	28°C	1,6%	22,7%	16 hrs
10:00	31°C	2,1%	24,3%	17 hrs
11:00	31°C	2,1%	26,3%	18 hrs
12:00	31°C	2,1%	28,4%	19 hrs
13:00	31°C	2,1%	30,5%	20 hrs
14:00	31°C	2,1%	32,5%	21 hrs
15:00	28°C	1,6%	34,6%	22 hrs
16:00	28°C	1,6%	36,2%	23 hrs
17:00	28°C	1,6%	37,9%	24 hrs
18:00	28°C	1,6%	39,5%	25 hrs
19:00	28°C	1,6%	41,1%	26 hrs
20:00	25°C	1,3%	42,7%	27 hrs
21:00	25°C	1,3%	44,0%	28 hrs
22:00	25°C	1,3%	45,3%	29 hrs
23:00	25°C	1,3%	46,6%	30 hrs
24:00	25°C	1,3%	47,9%	31 hrs
Continua na próxima página. . .				

Hora	T	Tx Desenv	Desenv	Tt de Hrs
... Continuação da Tabela 7				
01:00	25°C	1,3%	49,2%	32 hrs
02:00	25°C	1,3%	50,5%	33 hrs
03:00	25°C	1,3%	51,8%	34 hrs
04:00	25°C	1,3%	53,1%	35 hrs
05:00	25°C	1,3%	54,4%	36 hrs
06:00	28°C	1,6%	55,7%	37 hrs
07:00	28°C	1,6%	57,3%	38 hrs
08:00	28°C	1,6%	58,9%	39 hrs
09:00	28°C	1,6%	60,5%	40 hrs
10:00	31°C	2,1%	62,1%	41 hrs
11:00	31°C	2,1%	64,2%	42 hrs
12:00	31°C	2,1%	66,3%	43 hrs
13:00	31°C	2,1%	68,3%	44 hrs
14:00	31°C	2,1%	70,4%	45 hrs
15:00	28°C	1,6%	72,5%	46 hrs
16:00	28°C	1,6%	74,1%	47 hrs
17:00	28°C	1,6%	75,7%	48 hrs
18:00	28°C	1,6%	77,3%	49 hrs
19:00	28°C	1,6%	79,0%	50 hrs
20:00	25°C	1,3%	80,6%	51 hrs
21:00	25°C	1,3%	81,9%	52 hrs
22:00	25°C	1,3%	83,2%	53 hrs
23:00	25°C	1,3%	84,5%	54 hrs
24:00	25°C	1,3%	85,8%	55 hrs
01:00	25°C	1,3%	87,1%	56 hrs
02:00	25°C	1,3%	88,3%	57 hrs
03:00	25°C	1,3%	89,6%	58 hrs
04:00	25°C	1,3%	90,9%	59 hrs
05:00	25°C	1,3%	92,2%	60 hrs
06:00	28°C	1,6%	93,5%	61 hrs
07:00	28°C	1,6%	95,1%	62 hrs
08:00	28°C	1,6%	96,8%	63 hrs
09:00	28°C	1,6%	98,4%	64 hrs

10:00	31°C	2,1%	100,0%	65 hrs
-------	------	------	--------	--------

Fonte: O autor (2022), com as taxas de desenvolvimento do ovo extraídas do trabalho (FARNESI; MARTINS et al., 2009). Observação: as porcentagens estão arredondadas apenas visualmente, pois no cálculo do desenvolvimento acumulado (coluna Desenv) utilizam-se as porcentagens com a precisão do computador para os números reais.

Embora o método de simulação empregado na Tabela 7 seja extremamente simples, possa ser executado até de modo manual e permita estimar tempos de desenvolvimentos necessários para um ovo eclodir, há limitações no modelo que o presente trabalho julga relevante de serem vencidas:

- Limitação: Vários pesquisadores que investigam o ciclo de vida do *Ae. aegypti* (BESERRA; CASTRO JR. et al., 2006; BESERRA; FERNANDES; SILVA et al., 2009; FARNESI; MARTINS et al., 2009; MOHAMMED; CHADEE, 2011; MARINHO et al., 2016) reportam tempos e taxas de desenvolvimentos para uma quantidade muito restrita de temperaturas, o que limita as condições de temperatura que os imaturos do modelo são capazes de enfrentar;
 - Justificativa para contornar a limitação: É necessário estimar taxas de desenvolvimento consistentes para temperaturas não reportadas, tornar o modelo funcional, e habilitar pesquisadores a validarem suposições para qualquer temperatura num intervalo mais abrangente para o *Ae. aegypti* como 0°C – 40°C.
- Limitação: O modelo é determinístico, o que significa que dois ovos distintos que forem postos às 17:00 e enfrentem as condições de temperatura da Tabela 7 irão eclodir no mesmo instante.
 - Justificativa para contornar a limitação: Princípios básicos da biologia asseguram que indivíduos distintos possuem comportamentos e fisiologia que resultam de uma combinação única de genética e influências ambientais (HUSTON; DEANGELIS; POST, 1988). Portanto, mesmo quando os ovos sejam submetidos à temperaturas idênticas, é de se esperar que tais organismos reajam de maneira distinta aos estímulos. Em outras palavras, faz-se necessário tornar o modelo não-determinístico, o que visa gerar eclosões em tempos diferentes mesmo quando dois ovos sejam postos no mesmo instante e vivam sob os mesmo regimes de temperaturas.
- Limitação: Não há mortalidade do ovo;
 - Justificativa para contornar a limitação: A introdução da mortalidade nos estágios imaturos permite avaliar o risco de cada indivíduo alcançar a fase

adulta. Por exemplo, sabendo que o Instituto Nacional de Meteorologia (INMET) mantém uma base de dados de temperatura das maiores cidades brasileiras, é possível estimar a quantidade de indivíduos que se tornam adultos, bem como comparar essas quantidades em cidades com diferentes configurações climáticas.

6.2.2 Extrapolação

De modo geral, para extrapolar um conjunto finito de pontos e ampliar as possibilidades para um intervalo contínuo de valores como $0^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$, é comum utilizar métodos de interpolação ou ajustamento. No caso de interpolação, uma opção é usar o Método de Interpolação Polinomial de Lagrange. Por outro lado, para empregar um método de ajustamento dos pontos faz-se a suposição de uma função modelo que descreva o fenômeno de maneira satisfatória.

No trabalho (FARNESI; MARTINS et al., 2009), os autores mostraram que a suposição de uma reta como função modelo é capaz de explicar os valores experimentais para a taxa de desenvolvimento dos ovos de modo bastante convincente, desde que a temperatura ambiente esteja entre 16°C e 31°C (Figura 21). Por esta observação, uma possibilidade é utilizar o Método dos Mínimos Quadrados (MMQ) para ajustar os pontos experimentais por uma função modelo dada por uma reta. Em outras palavras, isto significa que

$$r_{ovo}(T) = \alpha \cdot T + \beta, \quad T \in [16, 31]$$

seria uma forma viável de explicar os pontos experimentais para a taxa de desenvolvimento r_{ovo} em termos da temperatura ambiente, com $\alpha, \beta \in \mathbb{R}$ a serem determinados pela execução do MMQ sobre os dados.

Assim como Farnesi, Martins et al. (2009) argumenta que é possível explicar, de maneira adequada, as taxas de desenvolvimento dos ovos através de um modelo com dependência linear na temperatura, Eisen et al. (2014) e Marinho et al. (2016) também empregam um modelo de reta para analisar as taxas de desenvolvimento dos ovos, larvas e pupas.

Entretanto, os dados observados nos experimentos de Farnesi, Martins et al. (2009) com temperatura mantida constante em 35°C mostraram que, ao invés de ser encurtado como seria o esperado, o tempo de desenvolvimento se prolonga (Figura 20) em comparação com as medições realizadas a 31°C (50,3 horas *versus* 48,4 horas, respectivamente). Os autores Farnesi, Martins et al. (2009) argumentam que este fenômeno de prolongamento do tempo de desenvolvimento a partir de uma dada temperatura também ocorre para larvas e, portanto, seria compreensível de ocorrer no estágio de ovo.

Esta observação constatada por Farnesi, Martins et al. (2009) já foi identificada e investigada por outros pesquisadores (SHARPE; DEMICHELE, 1977; SCHOOLFIELD;

SHARPE; MAGNUSON, 1981; RUEDA et al., 1990) para diversos insetos poiquilotérmicos.

Por meio de uma análise dos níveis de ativação de enzimas responsáveis pelo desenvolvimento, Sharpe e DeMichele (1977) propuseram um modelo para a taxa de desenvolvimento dos poiquilotérmicos que é aproximadamente linear numa faixa ótima temperatura. Na modelagem proposta por Sharpe e DeMichele (1977), a taxa de desenvolvimento apresenta um decaimento exponencial nas extremidades do intervalo ideal de temperatura, o que permite determinar limiares da taxa de desenvolvimento para baixas e altas temperaturas.

Na proposta de Sharpe e DeMichele (1977), a taxa de desenvolvimento dos insetos poiquilotérmicos pode ser explicada mediante o modelo

$$r(T) = \frac{T \cdot e^{(\phi - \Delta H_A^\ddagger/T)/R}}{1 + e^{(\Delta S_L - \Delta H_L/T)/R} + e^{(\Delta S_H - \Delta H_H/T)/R}}$$

onde R é uma constante física que independe do indivíduo poiquilotérmico, e ϕ , $\Delta H_A^\ddagger$, ΔS_L , ΔH_L , ΔS_H e ΔH_H são constantes que refletem as características termodinâmicas do sistema de enzimas que, por hipótese, regulam o desenvolvimento do organismo. Em outras palavras, a única variável nesta equação é a temperatura T dada em Kelvins.

Apoiados no trabalho de Schoolfield, Sharpe e Magnuson (1981) que simplifica a equação proposta por Sharpe e DeMichele (1977), Rueda et al. (1990) utiliza a equação

$$r(T) = \frac{\frac{RH025 \cdot T}{298,15} \cdot e^{HA \cdot (298,15^{-1} - T^{-1})/1,987}}{1 + e^{HH \cdot (TH^{-1} - T^{-1})/1,987}} \quad (6.1)$$

como função modelo para a taxa de desenvolvimento do *Ae. aegypti* nas formas imaturas, onde T é a temperatura medida em Kelvins e $RH025$, HA , TH , HH são parâmetros obtidos por regressão não-linear.

No caso em que a temperatura é dada em °C, vale lembrar que $T_K = T_C + 273$ onde T_K significa a temperatura em Kelvins e T_C em °C. Portanto, aplicando $T_K = T_C + 273$ em (6.1), é possível rescrever (6.1) como

$$r(T) = \frac{\frac{RH025 \cdot (T+273)}{298,15} \cdot e^{HA \cdot (298,15^{-1} - (T+273)^{-1})/1,987}}{1 + e^{HH \cdot (TH^{-1} - (T+273)^{-1})/1,987}} \quad (6.2)$$

onde agora T é dado em °C.

Para realizar o ajuste dos dados fornecidos por Farnesi, Martins et al. (2009) a um modelo na forma da equação (6.2), não há um modo simples de linearizar esta proposta de modelo visando a utilização do MMQ comumente visto nos cursos de graduação.

Por não haver possibilidade de linearizar o modelo (6.2), o MMQ linear não é capaz de fornecer constantes $RH025$, HA , TH e HH que melhor se ajustam aos dados.

Uma possibilidade de resolver o problema de minimizar os quadrados dos resíduos para um modelo não-linear, como na equação (6.2), passa pela utilização do Levenberg-Marquadt Algorithm (LMA), descrito no trabalho (MORÉ, 1978). Computacionalmente, a biblioteca minpack, originalmente escrita em FORTRAN, inclui uma implementação

do LMA (MORÉ; GARBOW; HILLSTORM, 1999). Posteriormente, minpack tornou-se acessível em outras linguagens de programação como C, C++ (DEVERNAY, 2007), Python (SCIPY, 2021) e outras.

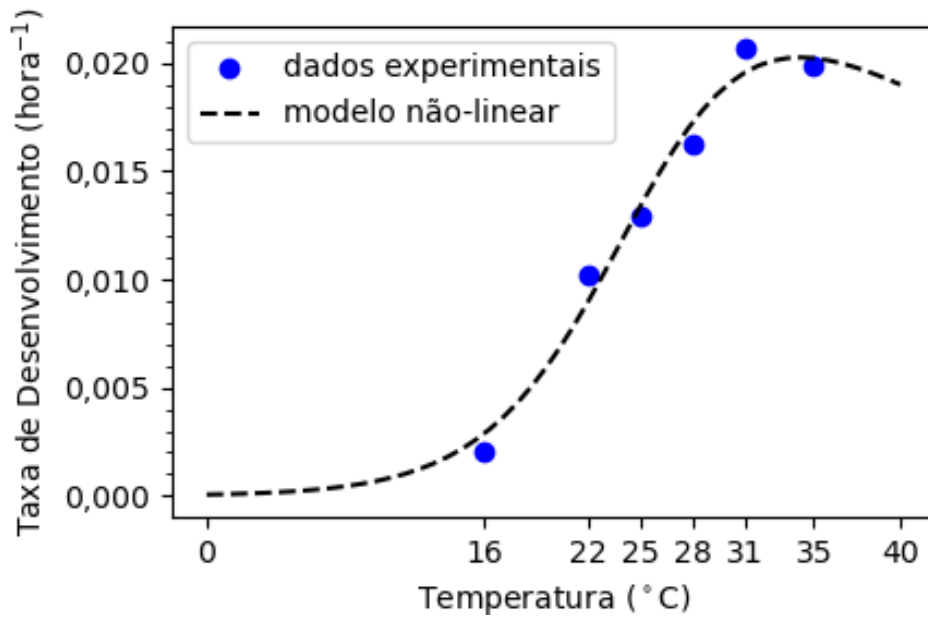
Em particular, na escrita do texto deste trabalho, utilizou-se o LMA através da biblioteca SciPy (versão 1.6.3) da linguagem de programação Python.

Para aplicar o LMA visando o ajuste dos dados de Farnesi, Martins et al. (2009) ao modelo da equação (6.2), utilizou-se a estimativa inicial

$$\text{estimativa inicial: } \begin{cases} RH025 &= 0,15460 \\ HA &= 33255,57 \\ TH &= 301,67 \\ HH &= 50543,49 \end{cases} \quad (6.3)$$

proveniente do trabalho (RUEDA et al., 1990).

Figura 23 – Taxa Média de Desenvolvimento dos Ovos segundo o modelo não-linear da equação (6.2).



Fonte: O autor (2022), com dados de Farnesi, Martins et al. (2009).

Deste modo, mediante o emprego do LMA com a estimativa inicial da equação (6.3), é possível obter

$$\text{solução do LMA: } \begin{cases} RH025 &= 2,53196421 \times 10^{-2} \\ HA &= 3,86639504 \times 10^4 \\ TH &= 2,98736392 \times 10^2 \\ HH &= 4,42766431 \times 10^4 \end{cases} \quad (6.4)$$

como solução da execução do LMA. Ao substituir as constantes da equação (6.4) no modelo (6.2), é possível construir o gráfico da Figura 23.

Em resumo, de posse de dados experimentais sobre o tempo médio de desenvolvimento em cada estágio da fase imatura, como por exemplo as pesquisas (RUEDA et al., 1990; BESERRA; CASTRO JR. et al., 2006; BESERRA; FERNANDES; SILVA et al., 2009; MARINHO et al., 2016), o presente trabalho propõe duas alternativas de modelo para explicar e extrapolar a taxa de desenvolvimento (hora^{-1}) dos imaturos no intervalo de temperatura $0^\circ\text{C} - 40^\circ\text{C}$:

- Um modelo linear da forma $r(T) = a \cdot T + b$. Note que para fazer sentido no intervalo de temperatura $0^\circ\text{C} - 40^\circ\text{C}$, é necessário garantir que $r(T) \geq 0$. Para que esta premissa básica seja satisfeita, considera-se o modelo

$$r(T) = \max \{a \cdot T + b, 0\} \quad (6.5)$$

onde a e b são obtidos da aplicação de uma regressão linear aos dados experimentais.

Conforme já mencionado, vários autores empregam esta abordagem para explicar a taxa de desenvolvimento dos imaturos para o *Ae. aegypti* (FARNESI; MARTINS et al., 2009; EISEN et al., 2014; MARINHO et al., 2016), bem como para outros mosquitos como o *Anopheles gambiae* que transmite a malária (ARIFIN; MADEY; COLLINS, 2016).

- Um modelo não-linear como o da equação (6.2) com estimativa inicial dada pela equação (6.3).

Nesta proposta, Sharpe e DeMichele (1977) exemplificou para vários tipos de insetos poiquilotérmicos, enquanto que Rueda et al. (1990) usou para o *Ae. aegypti*.

6.2.3 Estocasticidade

Conforme já salientamos ao final da simulação hipotética executada na Tabela 7, no atual estado, o modelo está determinístico. Em outras palavras, se dois ovos forem postos no mesmo instante e enfrentem as mesmas condições climáticas de temperaturas, eles irão eclodir exatamente no mesmo momento. Entretanto, este comportamento fere princípios básicos da biologia, pois indivíduos distintos são resultados únicos de sua genética e da influência ambiental vivenciada.

Para tornar o modelo mais realista, o presente trabalho buscou a criação de um modelo de desenvolvimento com comportamento não-determinístico em relação à temperatura. A ideia é permitir que indivíduos que iniciem um estágio (oval, larval ou pupal) num determinado momento, e que se desenvolvam sob as mesmas condições de temperatura, tenham a possibilidade de completar o desenvolvimento em instantes distintos.

A ideia fundamental em que o modelo se baseia é que cada indivíduo possua uma curva única de desenvolvimento. Para alcançar este objetivo, no ato da inserção de um imaturo na simulação, em tempo de execução, gera-se uma função distinta dada por uma equação, como (6.5) ou (6.2), que regula a taxa de desenvolvimento do organismo em determinada temperatura.

Em diversas pesquisas sobre o ciclo de vida do *Ae. aegypti*, é comum que os cientistas publiquem tempos de desenvolvimento para uma dada temperatura constante utilizando um dos formatos:

- $\mu \pm \sigma$ onde μ é a média e σ é o desvio padrão (FARNESI; MARTINS et al., 2009; MARINHO et al., 2016);
- $\mu \pm \sigma_\mu$ onde μ é a média e σ_μ é o erro padrão (RUEDA et al., 1990; BESERRA; FERNANDES; SILVA et al., 2009).

Embora o desvio padrão σ e o erro padrão σ_μ possuam significados estatísticos distintos, eles se relacionam mediante a equação

$$\sigma = \sqrt{n} \cdot \sigma_\mu$$

onde n é o número de vezes que o experimento foi executado.

No caso específico do texto do presente trabalho, o modelo desenvolvido utiliza a abordagem $\mu \pm \sigma$ de média e desvio padrão. Porém, o argumento pode ser adaptado para a outra abordagem $\mu \pm \sigma_\mu$ que inclui média e erro padrão mediante a equação acima.

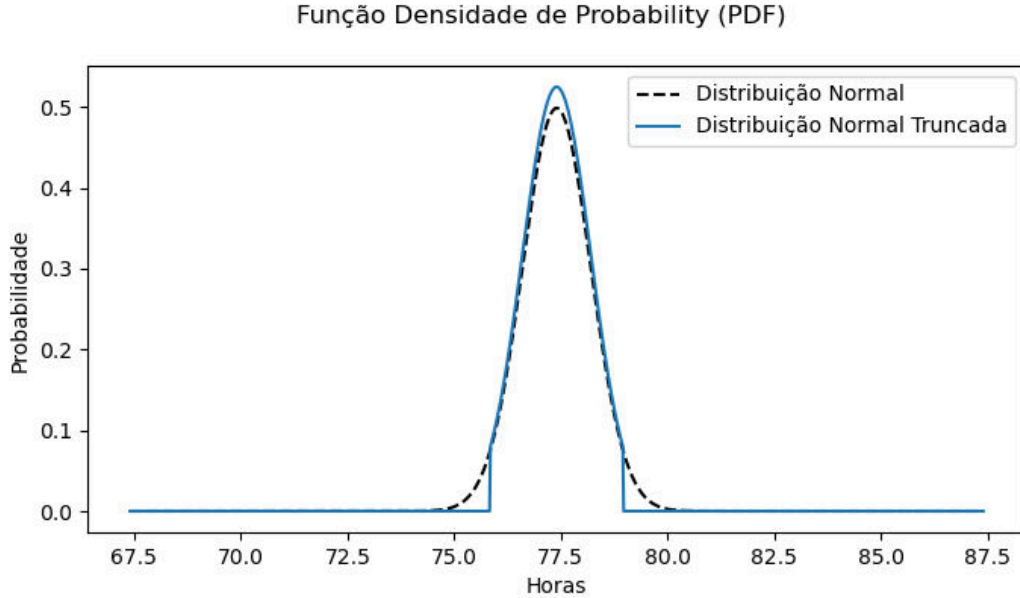
Nas medições de seus experimentos, para cada temperatura mantida constante nos testes, Farnesi, Martins et al. (2009) apresentaram os tempos de eclosão dos ovos no formato duração média $\pm$ desvio padrão, aqui designados por $\mu \pm \sigma$.

Portanto, para incorporar estocasticidade aos tempos de desenvolvimento dos ovos para cada temperatura reportada por Farnesi, Martins et al. (2009), toma-se uma amostra de uma distribuição normal truncada no intervalo $[\max\{\mu - 1, 96 \cdot \sigma, 0\}, \mu + 1, 96 \cdot \sigma]$, com média μ e desvio padrão σ .

Burkardt (2014) apresenta definições e propriedades de uma distribuição normal truncada num intervalo $[a, b]$ arbitrário, além de explicitar suas relações com uma distribuição normal usual.

Por exemplo, em testes com temperatura de 25°C, a duração média para eclosão dos ovos reportada por Farnesi, Martins et al. (2009) foi de $77,4 \pm 0,8$ horas. Na Figura 24,

Figura 24 – Comparação entre função densidade de probabilidade da distribuição normal com média $\mu = 77,4$ e desvio padrão $\sigma = 0,8$ e da distribuição normal truncada com média $\mu = 77,4$, desvio padrão $\sigma = 0,8$ no intervalo $[\max\{\mu - 1,96 \cdot \sigma, 0\}, \mu + 1,96 \cdot \sigma] = [75,832, 78,968]$.



Fonte: O autor (2022), mediante a biblioteca SciPy (SCIPY, 2021).

há a comparação da função densidade de probabilidade da distribuição normal e da distribuição normal truncada acima discutidas para estes valores.

A motivação de restringir os valores das amostras ao intervalo

$$[\max\{\mu - 1,96 \cdot \sigma, 0\}, \mu + 1,96 \cdot \sigma]$$

reside em algumas observações:

- Numa distribuição normal de média μ e desvio padrão σ , aproximadamente 95% das amostras estão situadas no intervalo $[\mu - 1,96 \cdot \sigma, \mu + 1,96 \cdot \sigma]$;
- O tempo de desenvolvimento só faz sentido se for não-negativo, portanto toma-se o limite inferior como $\max\{\mu - 1,96 \cdot \sigma, 0\}$;
- A forma ou *shape* dos dados não são alterados de forma significativa para aplicação de regressão linear (6.5) ou não-linear (6.2). Especialmente no caso da regressão não-linear, a presença de um *outlier* que se encontre muito distante da média μ pode modificar substancialmente o *shape* dos dados e inviabilizar o ajuste.

Dessa maneira, para cada temperatura T_i reportada por Farnesi, Martins et al. (2009), é possível obter um tempo de desenvolvimento t_i aleatório e, conseqüentemente, uma taxa de desenvolvimento $1/t_i$.

Na Tabela 8, inicia-se o processo de construção de um modelo distinto para a taxa de desenvolvimento de dois ovos a partir dos dados referentes a cada temperatura.

Tabela 8 – Em cada temperatura T_i , obtém-se taxas de desenvolvimento (hora^{-1}) únicas para dois ovos.

T_i	μ_i	σ_i	$t_{i\text{ ovo }1}$	$1/t_{i\text{ ovo }1}$	$t_{i\text{ ovo }2}$	$1/t_{i\text{ ovo }2}$
16°C	489,3 h	0,6 h	490,17 h	0,20%	489,20 h	0,20%
22°C	98,3 h	0,7 h	98,36 h	1,02%	98,47 h	1,02%
25°C	77,4 h	0,8 h	77,49 h	1,29%	76,49 h	1,31%
28°C	61,6 h	1,2 h	62,94 h	1,59%	59,28 h	1,69%
31°C	48,4 h	0,5 h	47,81 h	2,09%	48,01 h	2,08%
35°C	50,3 h	0,3 h	50,28 h	1,99%	50,14 h	1,99%

Fonte: O autor (2022), com T_i , μ_i , σ_i extraídos de Farnesi, Martins et al. (2009).

Para exemplificar a obtenção da taxa de desenvolvimento (hora^{-1}) aleatória, supondo que $T_i = 25^\circ\text{C}$, segue que $\mu_i = 77,4$ horas e $\sigma_i = 0,8$ horas. Portanto, cria-se a distribuição normal truncada ϕ_i no intervalo

$$\begin{aligned} & [\max \{ \mu_i - 1,96 \cdot \sigma_i, 0 \}, \mu_i + 1,96 \cdot \sigma_i] = \\ & [\max \{ 77,4 - 1,96 \cdot 0,8, 0 \}, 77,4 + 1,96 \cdot 0,8] = \\ & [\max \{ 75,832, 0 \}, 78,968] = [75,832, 78,968] \end{aligned}$$

com média $\mu_i = 77,4$ horas e desvio padrão $\sigma_i = 0,8$ horas.

Logo, tomando uma amostra aleatória da distribuição ϕ_i , obtém-se um tempo de desenvolvimento t_i aleatório para a temperatura 25°C em tempo de execução que segue os dados publicados pelos pesquisadores. Portanto, para cada temperatura T_i , gera-se uma taxa $1/t_i$ aleatória de desenvolvimento (hora^{-1}) em 25°C consistente com os experimentos.

Agora, de posse dos dados da Tabela 8, considere que deseja-se utilizar o método de regressão linear dada pela equação (6.5) para estimar e extrapolar as taxas de desenvolvimento dos ovos 1 e 2 no intervalo de temperatura 0°C – 40°C .

Para gerar o modelo para a taxa de desenvolvimento para o ovo 1, basta ajustar os pontos contidos na Tabela 8 referentes ao ovo 1

$$\begin{aligned} & \{ (16, 0,20\%), (22, 1,02\%), (25, 1,29\%), \\ & (28, 1,59\%), (31, 2,09\%), (35, 1,99\%) \} \end{aligned}$$

ao modelo da equação (6.5). Ao realizar o ajuste, é possível obter

$$r_{\text{ovo }1}(T) = \max \{ 0,0010040389098314349 \cdot T - 0,012638306131963099, 0 \} \quad (6.6)$$

Analogamente, para obter o modelo para a taxa de desenvolvimento do ovo 2, ajusta-se

os pontos referentes ao ovo 2

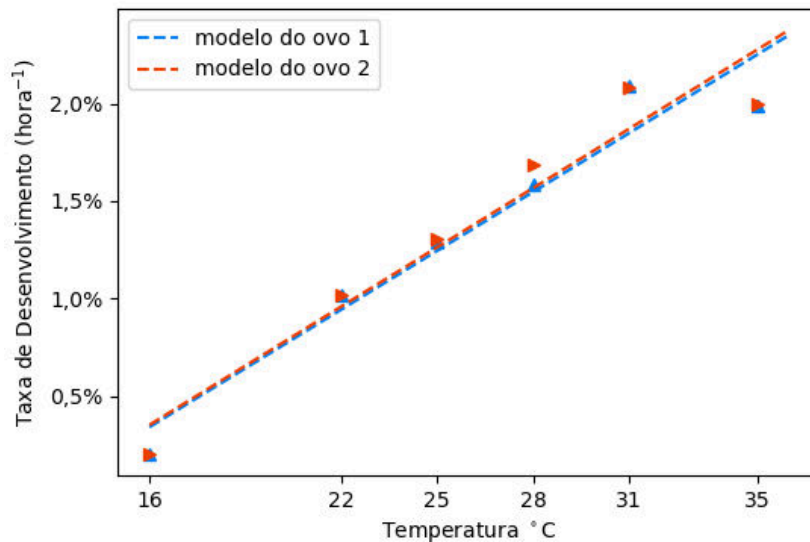
$$\{ (16, 0, 20\%), (22, 1, 02\%), (25, 1, 31\%), \\ (28, 1, 69\%), (31, 2, 08\%), (35, 1, 99\%) \}$$

Após o ajuste, obtém-se

$$r_{ovo\ 2}(T) = \max \{0, 0010114919575722517 \cdot T - 0, 012647756446911063, 0\} \quad (6.7)$$

Na Figura 25, ilustra-se os modelos das equações (6.6) e (6.7) para as taxas de desenvolvimento dos ovos 1 e 2, incluindo os pontos aos quais os modelos se ajustam.

Figura 25 – Modelos lineares distintos para a taxa de desenvolvimento dos ovos 1 e 2 gerados a partir da Tabela 8.



Fonte: O autor (2022).

Na Tabela 9, efetuamos uma nova simulação para o desenvolvimento dos ovos 1 e 2 nos mesmos moldes de operacionalização da simulação realizada anteriormente na Tabela 7. Desta vez, a simulação emprega temperaturas¹ coletadas e publicadas pelo Instituto Nacional de Meteorologia (INMET) para às 20:00 em Coordinated Universal Time (UTC), ou 17:00 em horário local, do dia 01/03/2021 para a cidade de Recife, capital do estado de Pernambuco, no Brasil (BRASIL; INSITUTO NACIONAL DE METEOROLOGIA, 2022). Embora o trabalho (FARNESI; MARTINS et al., 2009) não catalogue os tempos de desenvolvimento para as temperaturas fornecidas pelo INMET, as equações (6.6) e (6.7) permitiram contornar esta limitação ao estimar as taxas de desenvolvimento (hora⁻¹) dos ovos 1 e 2, respectivamente, em cada temperatura desejada. No final da Tabela 9,

¹utilizou-se a temperatura do ar em bulbo seco.

Hora	T	Tx Desenv 1	Desenv 1	Tx Desenv 2	Desenv 2	Tt de Hrs
... Continuação da Tabela 9						
01:00	24,2°C	1,17%	41,23%	1,18%	41,80%	32 hrs
02:00	23,7°C	1,12%	42,39%	1,13%	42,98%	33 hrs
03:00	23,4°C	1,09%	43,51%	1,10%	44,12%	34 hrs
04:00	23,1°C	1,06%	44,59%	1,07%	45,22%	35 hrs
05:00	23,0°C	1,05%	45,65%	1,06%	46,29%	36 hrs
06:00	23,4°C	1,09%	46,69%	1,10%	47,35%	37 hrs
07:00	24,3°C	1,18%	47,78%	1,19%	48,46%	38 hrs
08:00	25,8°C	1,33%	48,96%	1,34%	49,65%	39 hrs
09:00	27,7°C	1,52%	50,28%	1,54%	50,99%	40 hrs
10:00	28,7°C	1,62%	51,80%	1,64%	52,53%	41 hrs
11:00	30,0°C	1,75%	53,42%	1,77%	54,17%	42 hrs
12:00	30,1°C	1,76%	55,17%	1,78%	55,94%	43 hrs
13:00	30,5°C	1,80%	56,92%	1,82%	57,72%	44 hrs
14:00	30,5°C	1,80%	58,72%	1,82%	59,54%	45 hrs
15:00	30,0°C	1,75%	60,52%	1,77%	61,36%	46 hrs
16:00	29,5°C	1,70%	62,27%	1,72%	63,13%	47 hrs
17:00	28,1°C	1,56%	63,97%	1,58%	64,85%	48 hrs
18:00	27,1°C	1,46%	65,52%	1,48%	66,42%	49 hrs
19:00	27,1°C	1,46%	66,98%	1,48%	67,90%	50 hrs
20:00	26,9°C	1,44%	68,44%	1,46%	69,38%	51 hrs
21:00	25,8°C	1,33%	69,88%	1,34%	70,83%	52 hrs
22:00	25,1°C	1,26%	71,20%	1,27%	72,18%	53 hrs
23:00	25,0°C	1,25%	72,46%	1,26%	73,45%	54 hrs
00:00	25,1°C	1,26%	73,71%	1,27%	74,72%	55 hrs
01:00	24,9°C	1,24%	74,96%	1,25%	75,99%	56 hrs
02:00	24,6°C	1,21%	76,20%	1,22%	77,24%	57 hrs
03:00	24,5°C	1,20%	77,40%	1,21%	78,47%	58 hrs
04:00	24,3°C	1,18%	78,60%	1,19%	79,68%	59 hrs
05:00	24,4°C	1,19%	79,78%	1,20%	80,87%	60 hrs
06:00	24,4°C	1,19%	80,96%	1,20%	82,08%	61 hrs
07:00	25,0°C	1,25%	82,15%	1,26%	83,28%	62 hrs
08:00	27,3°C	1,48%	83,39%	1,50%	84,54%	63 hrs
09:00	26,6°C	1,41%	84,87%	1,43%	86,04%	64 hrs
10:00	28,2°C	1,57%	86,28%	1,59%	87,47%	65 hrs
11:00	28,9°C	1,64%	87,85%	1,66%	89,05%	66 hrs
12:00	29,1°C	1,66%	89,48%	1,68%	90,71%	67 hrs
13:00	29,9°C	1,74%	91,14%	1,76%	92,39%	68 hrs
14:00	28,8°C	1,63%	92,88%	1,65%	94,15%	69 hrs
15:00	29,0°C	1,65%	94,51%	1,67%	95,80%	70 hrs
Continua na próxima página...						

Hora	T	Tx Desenv 1	Desenv 1	Tx Desenv 2	Desenv 2	Tt de Hrs
... Continuação da Tabela 9						
16:00	28,1°C	1,56%	96,16%	1,58%	97,47%	71 hrs
17:00	27,7°C	1,52%	97,71%	1,54%	99,05%	72 hrs
18:00	27,1°C	1,46%	99,23%	1,48%	100,58%	73 hrs
19:00	27,1°C	1,46%	100,69%	1,48%	102,06%	74 hrs

Fonte: O autor (2022), com os dados de temperatura capturados de Brasil e Instituto Nacional de Meteorologia (2022).

A simulação da Tabela 9 exemplifica a importância de incorporar a estocasticidade ao modelo, pois pequenas perturbações nos tempos de desenvolvimento dos ovos em cada temperatura pode ocasionar eclosões em horas distintas.

6.3 MODELO DE DESENVOLVIMENTO

Conforme mencionado na Seção 6.1, a simulação que constitui um dos produtos finais deste trabalho está alicerçada sobre os dados reportados por [Marinho et al. \(2016\)](#), cujo estudo reúne informações sobre o ciclo de vida do *Ae. aegypti* para mosquitos de Campina Grande, João Pessoa e Patos. Segundo [Marinho et al. \(2016\)](#), estas três cidades foram escolhidas pelos pesquisadores por estarem localizadas em diferentes mesorregiões do estado da Paraíba, herdando características climáticas e toda uma biodiversidade peculiares a sua região.

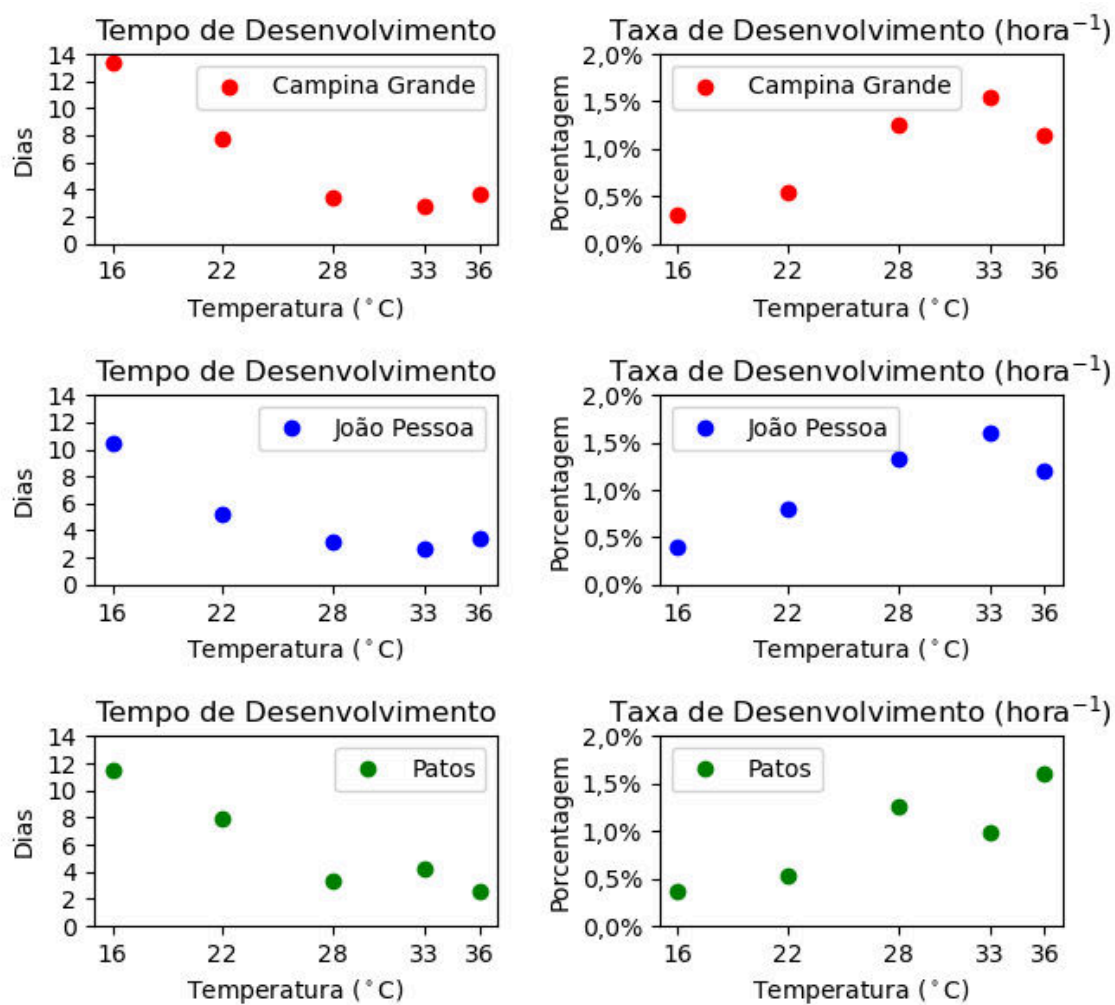
Na Seção 6.2, ocorreu a construção do modelo teórico de desenvolvimento dos imaturos. Aspectos como a ideia fundamental por trás do modelo, técnicas de extrapolação já aplicadas em outros estudos e um modo de inserção de aleatoriedade foram discutidos em detalhes.

Para aplicar a metodologia desenvolvida na Seção 6.2 aos dados de [Marinho et al. \(2016\)](#), a mais importante observação a ter em mente é que os autores [Marinho et al. \(2016\)](#) reportam os tempos de desenvolvimento em dias, enquanto o modelo do presente trabalho utiliza uma escala de horas.

Na Figura 26, com os tempos médios de desenvolvimento dos ovos obtidos de [Marinho et al. \(2016\)](#), o gráfico é construído, observando que para o cálculo das taxas médias de desenvolvimento utiliza-se $r = \frac{1}{t \cdot 24}$ para converter o tempo na escala de dias para horas. De modo análogo, as Figuras 27 e 28 são construídas para as larvas e pupas, respectivamente.

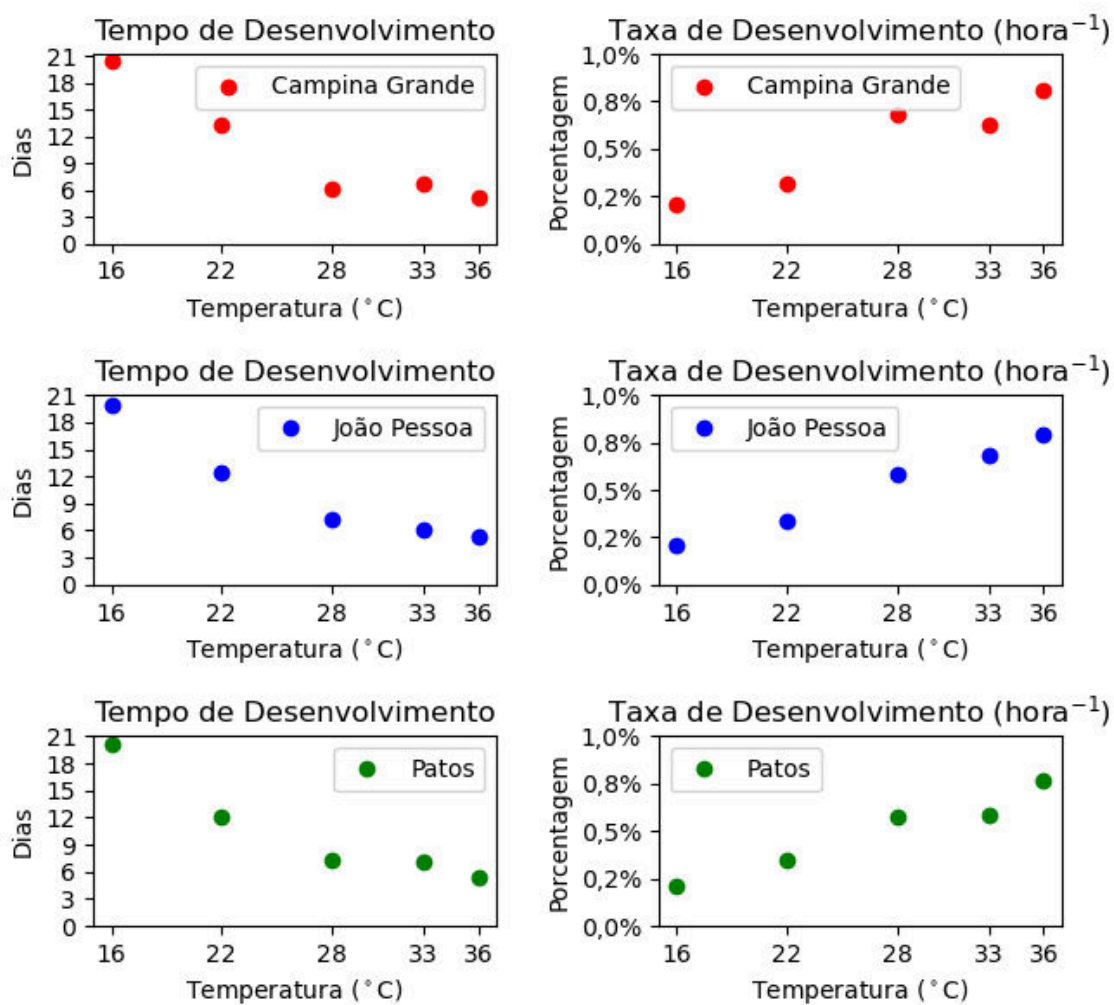
Mediante estas observações, é fácil perceber que os argumentos de extrapolação e estocasticidade contidos na Seção 6.2 são trivialmente replicáveis para os dados de [Marinho et al. \(2016\)](#).

Figura 26 – Tempo Médio e Taxa Média de Desenvolvimento dos Ovos do *Ae. aegypti* para as cidades de Campina Grande, João Pessoa e Patos.



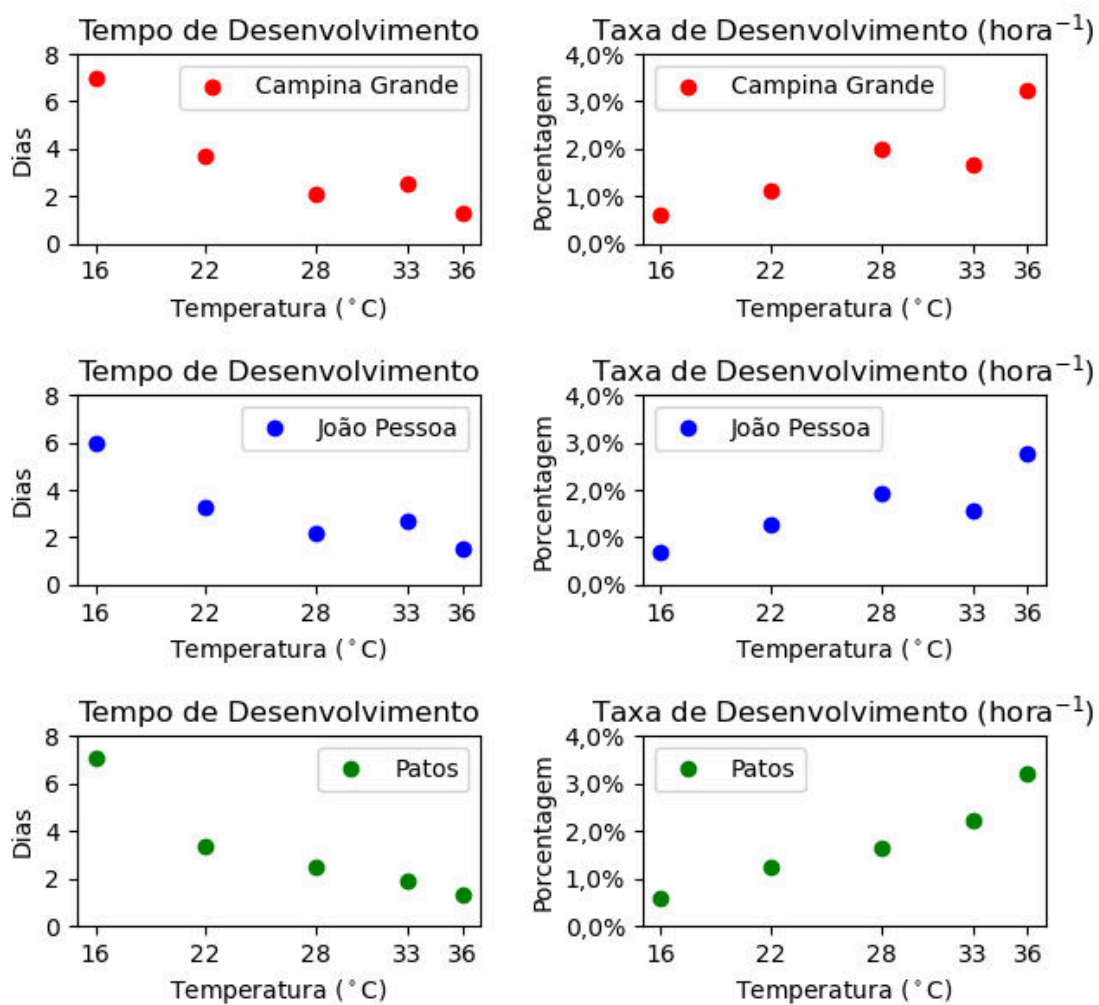
Fonte: O autor (2022), com tempos de desenvolvimento extraídos de Marinho et al. (2016).

Figura 27 – Tempo Médio e Taxa Média de Desenvolvimento das Larvas do *Ae. aegypti* para as cidades de Campina Grande, João Pessoa e Patos.



Fonte: O autor (2022), com tempos de desenvolvimento extraídos de Marinho et al. (2016).

Figura 28 – Tempo Médio e Taxa Média de Desenvolvimento das Pupas do *Ae. aegypti* para as cidades de Campina Grande, João Pessoa e Patos.



Fonte: O autor (2022), com tempos de desenvolvimento extraídos de Marinho et al. (2016).

6.4 MODELO DE MORTALIDADE

Dentre os muitos fatores que podem influenciar na sobrevivência dos mosquitos, Service (1993) pontua que a mortalidade dos imaturos podem surgir de causas como: i) efeitos de densidade populacional e a consequente disputa por recursos; ii) condições climáticas adversas; iii) patógenos; iv) parasitas e v) predação.

Em ambientes de condições climáticas hostis, os ovos do *Ae. aegypti* ativam um mecanismo de proteção do embrião tornando-os viáveis por um longo período de tempo resistindo a dessecação. Mesmo após vários meses ou até mais de um ano, caso sejam submersos em água novamente, é possível que ocorra eclosões de ovos que estejam em quiescência (SILVA; SILVA, 1999; SOARES-PINHEIRO et al., 2016). Entretanto, os estágios larval e pupal do *Ae. aegypti* não possuem tais mecanismos de resistência. Dessa forma, as larvas e pupas estão sujeitos ao ressecamento de seus habitats, o que muito provavelmente causará a morte dos indivíduos.

Observação 1. No presente trabalho, a única causa de mortalidade inserida no modelo das formas imaturas do *Ae. aegypti* é a mortalidade natural dos indivíduos, assumindo que estes organismos são mantidos em condições de laboratório sem sofrer escassez de recursos.

Embora existam estudos que reportam o percentual de indivíduos que sobrevivem para o próximo estágio para cada temperatura (BESERRA; CASTRO JR. et al., 2006; BESERRA; FERNANDES; SILVA et al., 2009), o presente trabalho constrói todo o modelo biológico do *Ae. aegypti* sobre os dados publicados por Marinho et al. (2016).

No trabalho de Marinho et al. (2016), os pesquisadores divulgam as taxas de sobrevivências gerais para cada estágio imaturo (ovo, larva e pupa) na forma $\mu \pm \sigma$ onde μ significa a média de sobrevivência e σ o desvio padrão. Para cada estágio da fase imatura, além dos tempos de desenvolvimento em cada temperatura testada, os autores Marinho et al. (2016) também disponibilizam os tempos de desenvolvimento gerais no formato $\mu \pm \sigma$.

Por exemplo, Marinho et al. (2016) reportam que os ovos do *Ae. aegypti* da cidade de Campina Grande possuem viabilidade (ou taxa de sobrevivência) geral de $81,8\% \pm 14,57\%$, além de um tempo geral de desenvolvimento de $5,86 \text{ dias} \pm 3,95 \text{ dias}$.

A ideia principal do modelo de mortalidade dos imaturos do presente trabalho é utilizar uma taxa de mortalidade constante por hora, personalizada para cada indivíduo, referente ao estágio de senescência.

No exemplo acima, no início de cada ovo no modelo, constrói-se uma distribuição normal truncada ϕ_V com média $\mu_V = 81,8\%$ e desvio padrão $\sigma_V = 14,57\%$ no intervalo $[0\%, 100\%]$. Para o tempo de desenvolvimento, constrói-se uma outra distribuição normal truncada ψ_D com média $\mu_D = 5,86$ e desvio padrão $\sigma_D = 3,95$ no intervalo

$$[0, \mu_D + 1,96 \cdot \sigma_D] = [0, 5,86 + 1,96 \cdot 3,95] \Rightarrow [0, 13,602]$$

Em seguida, tomam-se uma amostra aleatória v de viabilidade da distribuição ϕ_V e uma amostra aleatória d de tempo de desenvolvimento da distribuição ψ_D . Além disso, caso o tempo de desenvolvimento d seja 0, toma-se repetidamente d como amostra da distribuição ψ_D até que o valor de d seja diferente de 0.

Após estes passos, v representa uma viabilidade aleatória que o ovo deve respeitar e uma possível longevidade d em dias. Como o modelo do presente trabalho funciona numa escala de horas, então toma-se $L = \lceil d \cdot 24 \rceil$ para converter dias em horas, onde $\lceil x \rceil$ denota o menor inteiro que é maior ou igual a x (*ceiling function*).

A pergunta que surge é a seguinte: Se um ovo possui viabilidade geral v (ou taxa de sobrevivência) com uma possível longevidade L (em horas), qual a taxa de mortalidade – mortalidade constante, por escolha do autor – que o ovo deve enfrentar a cada hora na simulação?

Para responder esta pergunta, é preciso expor alguns conceitos da Teoria de Sobrevivência quando o tempo é discreto.

Por exemplo, suponha que uma população de insetos possui uma quantidade de indivíduos dada por N_t no tempo t – dado em horas – de modo que a quantidade inicial de organismos é dada por $N_0 > 0$. Assuma também que esta população possui uma taxa constante de mortalidade h por hora, de modo que $0 < h < 1$.

Nessas condições, é fácil perceber que a quantidade de indivíduos na população de insetos após uma hora é N_1 e pode ser calculada como

$$N_1 = N_0 - h \cdot N_0 \Rightarrow N_1 = (1 - h) \cdot N_0$$

Analogamente, com a contagem ocorrendo desde o tempo inicial, N_2 é a quantidade de indivíduos na população após 2 horas. Neste caso, N_2 é dado por

$$N_2 = N_1 - h \cdot N_1 \Rightarrow N_2 = (1 - h) \cdot N_1$$

Substituindo o valor $N_1 = (1 - h) \cdot N_0$ na equação para N_2 , obtém-se

$$N_2 = (1 - h) \cdot [(1 - h) \cdot N_0] \Rightarrow N_2 = (1 - h)^2 \cdot N_0$$

Pelo Princípio de Indução Finita, é fácil perceber que, após n horas, a quantidade de indivíduos na população de insetos será dada por

$$N_n = (1 - h)^n \cdot N_0$$

Na literatura da Teoria de Sobrevivência, o número

$$S_n = (1 - h)^n \tag{6.8}$$

é conhecido como a taxa de sobrevivência da população após n horas do início da observação.

Neste exemplo, no modelo de simulação do presente trabalho, é necessário descobrir o valor de h visando expor cada indivíduo da população a uma taxa de mortalidade h por hora.

De volta aos valores v de viabilidade (ou taxa de sobrevivência) e uma possível longevidade L (em horas) obtidas para um ovo, então é fácil perceber que é de interesse descobrir h na equação (6.8), sabendo que $n = L$ e $S_n = v$.

Segue que h pode ser encontrado ao calcular

$$\begin{aligned} v &= (1 - h)^L \\ v^{1/L} &= [(1 - h)^L]^{1/L} \\ v^{1/L} &= 1 - h \\ h &= 1 - v^{1/L} \end{aligned}$$

Na Tabela 10, executa-se o cálculo de h para dois ovos arbitrários, denominados ovo 1 e 2, com a finalidade de ilustrar a aleatoriedade inserida no modelo.

Tabela 10 – Cálculo de h para os ovos 1 e 2 a partir das distribuições normais truncadas ϕ_V e ψ_D .

	v	d	L	h
ovo 1	78,44%	5,52 dias	133 horas	0,18%
ovo 2	75,49%	7,17 dias	173 horas	0,16%

Fonte: O autor (2022).

Para fins de ilustrar a sobrevivência dos imaturos gerados pelo modelo, na Figura 29, há o esboço das funções de sobrevivência para os ovos 1 e 2 com h calculados na Tabela 10. Na Figura 29, mesmo sendo surpreendente o fato que após 30 dias a probabilidade de sobrevivência se mantém elevada, muito provavelmente a eclosão do ovo ocorrerá antes. Este fato, inclusive, ocorre nos outros estágios da fase aquática.

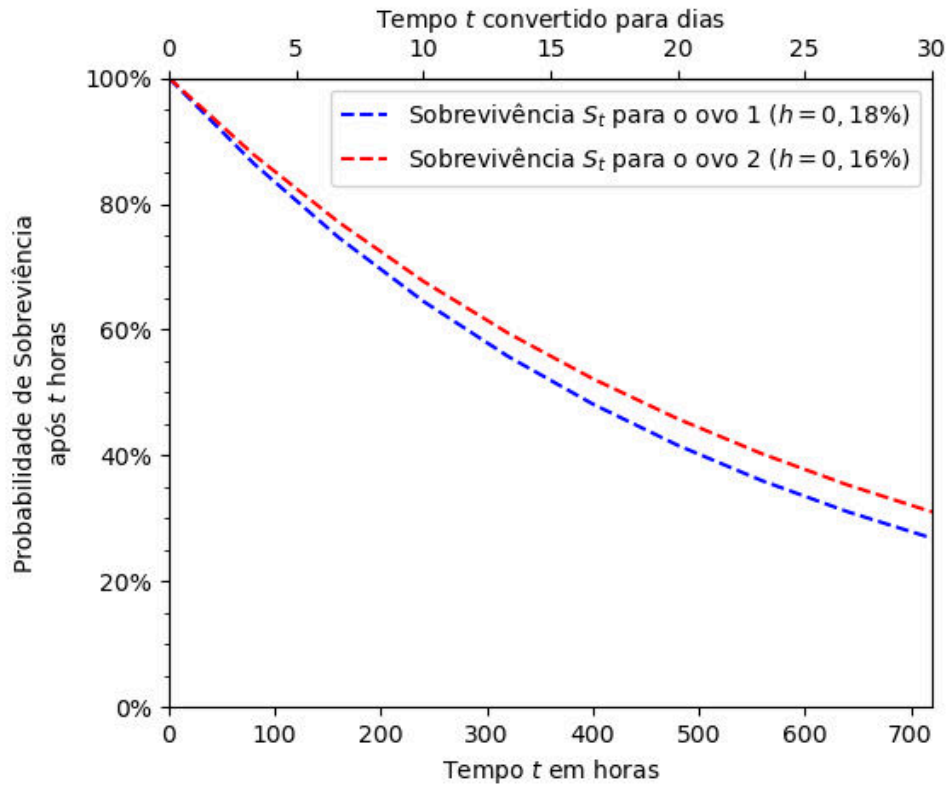
Após a obtenção dessa taxa constante de mortalidade h por hora, para fins de extensibilidade do modelo, define-se

$$m(T) = h \quad (6.9)$$

para atuar como a função de mortalidade do mosquito, onde T é a temperatura enfrentada pelo mosquito no instante que ele se encontra na simulação.

Por exemplo, os trabalhos dos pesquisadores Beserra, Castro Jr. et al. (2006) e Beserra, Fernandes, Silva et al. (2009) reportam taxas de viabilidade dos imaturos para cada temperatura testada em seus experimentos. Isto dá indícios de que é possível, sob a hipótese de uma função modelo que descreva a viabilidade para diferentes temperaturas,

Figura 29 – Funções de sobrevivência S_t para os ovos 1 e 2 construídas a partir da Tabela 10 e da equação (6.8).



Fonte: O autor (2022).

construir um modelo de mortalidade que possua dependência na temperatura, assim como o presente trabalho mostrou na obtenção de $r(T)$ dada pela equação (6.5).

Entretanto, no trabalho (MARINHO et al., 2016), cujos dados fornecem os alicerces do modelo biológico desta tese de doutorado, a viabilidade para cada temperatura específica não é reportada. Em seus experimentos, para cada estágio da fase imatura, os autores Marinho et al. (2016) descrevem uma média geral de viabilidade obtida dos testes efetuados em todas as temperaturas.

Desta maneira, num trabalho futuro, caso seja de interesse, basta trocar a função $m(T)$ que descreve a taxa de mortalidade por outra e o modelo continua funcional, sem ser necessário modificar outras partes do *software*.

Em resumo, esta seção apresentou uma maneira de construir uma função $m(T)$ para a taxa de mortalidade do *Ae. aegypti* em função da temperatura, que é diferente para cada indivíduo, cuja aplicação ocorre a cada hora que o mosquito permanece na simulação. Uma vez esta taxa é satisfeita, o imaturo morre e então sua remoção da simulação é executada.

Observação 2. No momento, a taxa de mortalidade por hora dos indivíduos imaturos é atribuída como constante, o que pode ser visto como algo que foge à realidade, ainda que

esta constante seja diferente para cada imaturo na simulação. Esta decisão de modelagem baseou-se na simplicidade de implementação e no fato que o objetivo principal do trabalho é avaliar a longevidade dos adultos em comparação à estimativas de EIP por modelos distintos.

Observação 3. A arquitetura de *software* contida no presente trabalho dá suporte para que o modelo de mortalidade para os estágios imaturos seja trocado. Em outras palavras, não há dificuldade em alterar o modelo de mortalidade para a utilização de algum outro que contenha uma taxa de mortalidade variável como os modelos de Gompertz, Gompertz-Makeham, Weibull, etc.

6.5 EXECUÇÃO DO MODELO

Durante a Seção 6.2, mostrou-se como a partir de cada temperatura T_i testada por Farnesi, Martins et al. (2009) é possível construir uma função $r(T)$ que descreva a taxa de mortalidade (hora^{-1}) de um ovo para qualquer temperatura no intervalo $0^\circ\text{C} - 40^\circ\text{C}$. Já na Seção 6.4, há a metodologia de obtenção de uma função $m(T)$ que define a mortalidade dos imaturos a cada hora no modelo com dependência na temperatura.

Observação 4. Ainda que as equações que fundamentam os modelos $r(T)$ e $m(T)$ sejam iguais, cabe ressaltar que, para cada indivíduo, as constantes contidas nessas equações possuem efeitos de aleatoriedade, e muito provavelmente diferem entre si. Em outras palavras, isto é equivalente a dizer que cada imaturo no modelo possui uma curva individual que norteia os comportamentos de desenvolvimento e mortalidade.

No início do estágio de senescência – seja ovo, larva ou pupa – de cada imaturo na simulação, modelos $r(T)$ e $m(T)$ únicos são gerados para tal mosquito. Além disso, individualmente, cada imaturo na simulação carrega consigo uma taxa de desenvolvimento acumulado r_a e uma idade n em horas, cujos valores inicialmente atribuídos são 0% e 0 horas, respectivamente, assim como foi explicitado na primeira linha da Tabela 9 na execução de uma simulação.

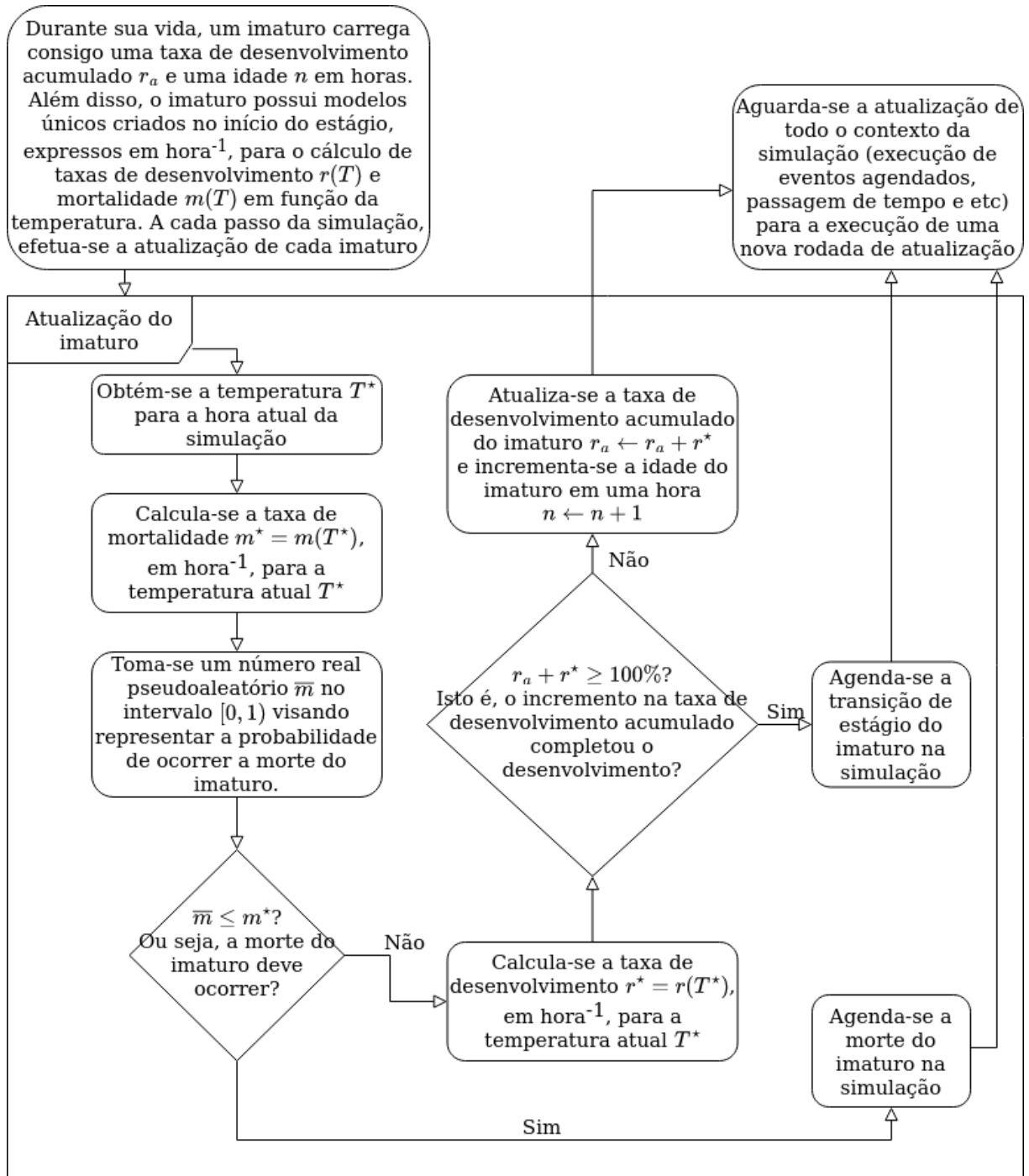
O tempo atual da simulação, iniciada numa hora e dia qualquer de uma certa cidade, passa a sofrer incrementos de uma hora, atualizando os respectivos dados de temperatura reportado pelo INMET para aquele dia e horário. A cada passo da simulação, após a atualização dos dados meteorológicos, todos os imaturos são atualizados individualmente.

Neste trabalho, a dinâmica da execução de uma simulação do desenvolvimento não-determinístico de um ovo do *Ae. aegypti* foi parcialmente evidenciada na Tabela 9. Entretanto, para incorporar a mortalidade ao modelo de desenvolvimento, a cada passo da simulação, é preciso decidir se o indivíduo permanece vivo ou morre.

O processo de decisão que leva à morte ou sobrevivência do imaturo na simulação ocorre da seguinte maneira: num dado instante, obtém-se a temperatura T^* para aquela hora e então a mortalidade correspondente $m^* = m(T^*)$. Sorteia-se um número real

pseudoaleatório $\bar{m}$ em $[0, 1)$ para representar o evento de morte do organismo. Deste modo, o intervalo $[0, m^*]$ ocupa uma porcentagem m^* de $[0, 1]$. Portanto, caso $\bar{m}$ se encontre dentro de $[0, m^*]$, a morte do imaturo se confirma, enquanto a sobrevivência do mesmo acontece se $\bar{m} > m^*$. Na Figura 30, o processo de execução da atualização de um imaturo arbitrário é exposto.

Figura 30 – Diagrama de execução da atualização de um imaturo do *Aedes aegypti* na simulação.



Fonte: O autor (2022).

Caso a probabilidade do evento de morte do indivíduo seja confirmada, sua morte é agendada na simulação. Caso a sobrevivência ocorra, calcula-se a taxa de desenvolvimento $r^* = r(T^*)$ para a temperatura atual. Após a sua sobrevivência e obtenção da taxa r^* , se o incremento de desenvolvimento na taxa acumulada for igual ou superar 100% ($r_a + r^* \geq 100\%$), significa que o imaturo está apto a efetuar sua transição para o próximo estágio do ciclo. Deste modo, caso sua transição seja confirmada, a progressão de estágio deste imaturo é agendada na simulação. Se o indivíduo não atingir o limiar de desenvolvimento necessário para a transição, sua taxa acumulada é atualizada $r_a \leftarrow r_a + r^*$ e a idade n em horas é incrementada por uma unidade $n \leftarrow n + 1$.

Após a atualização de um imaturo, aguarda-se que todo o contexto da simulação seja atualizado. Isto é, atualizam-se os outros mosquitos e em seguida executam-se os eventos que foram agendados por cada indivíduo. Novamente, efetua-se o incremento de uma hora na simulação e a nova rodada de atualização dos ambientes e indivíduos é iniciada.

7 MODELAGEM DA BIOLOGIA DOS ALADOS

De modo geral, o *Ae. aegypti* adulto é um indivíduo cujas características fisiológicas resultam diretamente do ambiente de desenvolvimento na fase aquática. Nos experimentos de Beserra, Fernandes e Ribeiro (2009), os cientistas constataam que a fecundidade e o comprimento alar das fêmeas adultas diminuem de acordo com o aumento da densidade larval. Em outro estudo cuja implementação ocorreu em diferentes temperaturas (HUXLEY et al., 2022), os pesquisadores mostram que quando são criados em ambientes de baixa competitividade por alimento no estágio larval, os mosquitos adultos atingem maior massa corporal e longevidade.

Na fase adulta, a temperatura ambiente desempenha um papel fundamental na vida do *Ae. aegypti*, especialmente em sua longevidade (BESERRA; CASTRO JR. et al., 2006; BESERRA; FERNANDES; SILVA et al., 2009; BRADY et al., 2013; MARINHO et al., 2016).

Além da temperatura, há indícios de que a longevidade do *Ae. aegypti* na forma alada é afetada por diversos outros fatores como dieta nutricional (DAY; EDMAN; SCOTT, 1994; JOY et al., 2010), idade dos mosquitos adultos (HARRINGTON; BUONACCORSI et al., 2001; STYER et al., 2007), umidade relativa do ar (LUCIO et al., 2013; SCHMIDT, C. A. et al., 2018) e infecção por vírus (MACIEL-DE-FREITAS; KOELLA; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 2011; PETERSEN et al., 2018).

Nos experimentos de Day, Edman e Scott (1994), os autores constataram que os adultos que não estavam na presença de um hospedeiro vivo apresentaram longevidade superior aos que viviam com um rato como fonte de alimentação sanguínea. Para os pesquisadores Day, Edman e Scott (1994), uma possível explicação para este fato estava no custo energético envolvido em alimentar-se do hospedeiro vivo.

Conforme visto na Seção 5.4, no estágio inicial da fase alada, as fêmeas não possuem o vírus de arboviroses como a dengue, chikungunya, febre amarela e zika. Entretanto, após realizar um repasto sanguíneo num hospedeiro virêmico, inicia-se a invasão, replicação e disseminação do vírus no organismo do mosquito. Uma vez que o vírus alcança as glândulas salivares, o mosquito adquire a capacidade de transmissão.

O tempo que o mosquito leva até estar apto a transmitir o vírus após a ingestão de sangue infectado é conhecido como *Extrinsic Incubation Period* (EIP). É consenso entre pesquisadores (WATTS et al., 1987; CHAN; JOHANSSON, 2012; TJADEN et al., 2013; MORDECAI et al., 2017; ROBERT et al., 2019) que o EIP sofre influência direta da temperatura. De modo geral, o EIP é encurtado conforme a temperatura aumenta.

A partir de um modelo construído sobre uma série de estudos sobre o tema, os autores Chan e Johansson (2012) estimam que 95% do EIP da dengue à 25°C se encontra entre 5 e 33 dias, enquanto que à 30°C o EIP está entre 2 e 15 dias, com médias de 15 e 6,5 dias, respectivamente.

Em termos epidemiológicos, uma vez que a fêmea adulta goza de maior longevidade, maior é sua chance de alcançar o EIP e transmitir arboviroses como a dengue, chikungunya, febre amarela e zika.

Em razão destas preocupações naturais, esta tese de doutorado aborda os seguintes problemas:

- Qual o percentual de mosquitos adultos que atingem o EIP da dengue em determinados regimes de temperatura?
- Quanto tempo uma fêmea adulta vive após completar o EIP em determinadas configurações de temperatura?

Ainda que sob restrições, o presente trabalho analisa a relação entre diferentes modelos de longevidade e de cálculo de EIP para buscar respostas para as perguntas acima.

Observação 5. Enquanto que a implementação do modelo na fase imatura dependia dos modelos de desenvolvimento e mortalidade, na fase adulta o modelo gira em torno de um modelo de sobrevivência e dos modelos de EIP.

Para iniciar o processo de construção do modelo de sobrevivência, é necessário introduzir os conceitos básicos da Teoria de Sobrevivência quanto o tempo é considerado uma variável contínua.

Na Seção 7.1, há a apresentação dos conceitos da Teoria de Sobrevivência. Em seguida, na Seção 7.2, discute-se os modelos analisados nas simulações a serem efetuadas. Na Seção 7.3, diferentes modelos de EIP são abordados para posterior análise em simulações.

7.1 TEORIA DE SOBREVIVÊNCIA EM TEMPO CONTÍNUO

Suponha que $N(t)$ denote a quantidade de indivíduos numa população de insetos num determinado instante t , dado em horas, de modo que o número de indivíduos inicialmente nesta população seja $N_0 > 0$ tal que $N(0) = N_0$.

Assuma também que, no instante t , esta população de insetos possui uma taxa de mortalidade instantânea $h(t)$, também conhecido como risco instantâneo ou *hazard*, tal que $0 < h(t) < 1$, similarmente como na Seção 6.4. Diferentemente da Seção 6.4, neste contexto t é considerada uma variável contínua e a taxa de mortalidade $h(t)$ varia de acordo com o tempo.

Assim como é visto numa disciplina de Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs) dos cursos de exatas, é possível montar

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt}(t) &= -h(t) \cdot N(t) \\ N(0) &= N_0 \end{cases} \quad (7.1)$$

para representar $N(t)$ como a solução de um problema de valor inicial em EDOs (BOYCE; DIPRIMA, 2012).

Intuitivamente, o que o problema de valor inicial (7.1) estabelece é que a taxa de variação da quantidade de indivíduos num determinado instante t é $-h(t) \cdot N(t)$. Em outras palavras, estão morrendo $h(t) \cdot N(t)$ indivíduos da população no instante t .

Para resolver o problema de valor inicial (7.1), basta observar que $\frac{dN}{dt} = -h(t) \cdot N$ é uma equação separável. Deste modo, segue que

$$\begin{aligned}\frac{dN}{dt} &= -h(t) \cdot N \\ \frac{dN}{N} &= -h(t) dt \\ \int_{N_0}^{N(t)} \frac{dN}{N} &= \int_0^t [-h(x)] dx \\ \ln |N| \Big|_{N_0}^{N(t)} &= - \int_0^t h(x) dx \\ \ln |N(t)| - \ln |N_0| &= - \int_0^t h(x) dx \\ \ln \left[\frac{|N(t)|}{|N_0|} \right] &= - \int_0^t h(x) dx\end{aligned}$$

Como $N(t) > 0$ e $N_0 > 0$, segue que $|N(t)| = N(t)$ e $|N_0| = N_0$ podem ser substituídos na equação acima. Portanto

$$\begin{aligned}\ln \left[\frac{N(t)}{N_0} \right] &= - \int_0^t h(x) dx \\ \frac{N(t)}{N_0} &= e^{- \int_0^t h(x) dx} \\ N(t) &= \left(e^{- \int_0^t h(x) dx} \right) \cdot N_0\end{aligned}$$

Define-se

$$H(t) = \int_0^t h(x) dx \quad (7.2)$$

como o risco acumulado que um indivíduo é exposto desde o tempo inicial até o instante t . Na literatura da Teoria de Sobrevivência, esta função é conhecida como *cumulative hazard*.

Portanto, a quantidade de indivíduos na população de insetos após t horas do início da observação pode ser expressa por

$$N(t) = e^{-H(t)} \cdot N_0$$

Na Teoria de Sobrevivência,

$$S(t) = e^{-H(t)} \quad (7.3)$$

denota a taxa de sobrevivência da população t horas após o tempo inicial.

Aplicando o logaritmo natural em ambos os lados da equação (7.3):

$$\ln [S(t)] = \ln [e^{-H(t)}] \Rightarrow \ln [S(t)] = -H(t)$$

e assim é possível expressar o risco acumulado do tempo inicial até o instante t como

$$H(t) = -\ln [S(t)] \quad (7.4)$$

Para calcular o risco acumulado entre um instante t_0 e t_1 onde $0 < t_0 < t_1$, propriedades básicas de integrais garantem que

$$\begin{aligned} H(t_1) &= \int_0^{t_1} h(x) dx = \int_0^{t_0} h(x) dx + \int_{t_0}^{t_1} h(x) dx \\ &= H(t_0) + \int_{t_0}^{t_1} h(x) dx \end{aligned}$$

e assim $\int_{t_0}^{t_1} h(x) dx = H(t_1) - H(t_0)$.

Utilizando (7.4) na equação acima

$$\begin{aligned} \int_{t_0}^{t_1} h(x) dx &= H(t_1) - H(t_0) \\ &= -\ln [S(t_1)] - (-\ln [S(t_0)]) \end{aligned}$$

Portanto, o risco acumulado $\int_{t_0}^{t_1} h(x) dx$ entre t_0 e t_1 pode ser calculado em termos da taxa de sobrevivência mediante a equação

$$\int_{t_0}^{t_1} h(x) dx = \ln [S(t_0)] - \ln [S(t_1)] \quad (7.5)$$

Na Teoria de Sobrevivência, a partir do modelo que define o *hazard* $h(t)$, a função sobrevivência $S(t)$ é obtida ao resolver as equações (7.3) e (7.2).

Confira exemplos de função sobrevivência para cada função *hazard* dada:

- Modelo Exponencial, ou de Taxa de mortalidade instantânea (*hazard*) constante:

No modelo Exponencial (Figura 31), supondo que o *hazard* seja

$$h(t) = 1,3\% = \frac{1,3}{100} = 0,013$$

então

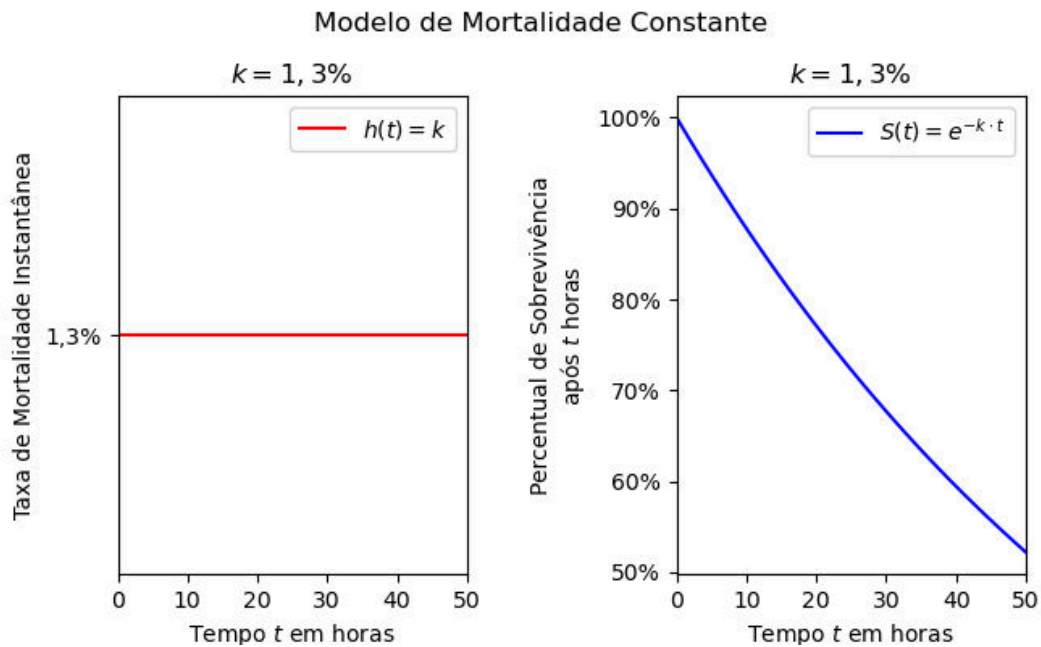
$$H(t) = \int_0^t 0,013 \, dx = 0,013 x \Big|_0^t = 0,013 \cdot (t - 0) = 0,013 \cdot t$$

Logo, a função sobrevivência neste caso é dada por

$$S(t) = e^{-H(t)} \Rightarrow S(t) = e^{-0,013t}$$

É fácil perceber que se o *hazard* é dado por $h(t) = k$ onde $0 < k < 1$ é constante, então $S(t) = e^{-kt}$.

Figura 31 – Modelo Exponencial, ou de taxa de mortalidade instantânea (*hazard*) constante $h(t) = 1,3\%$ e sua respectiva função sobrevivência $S(t) = e^{-0,013 \cdot t}$.



Fonte: O autor (2022).

- **Modelo de Gompertz:**

Bastante utilizado no estudo da expectativa de vida da população humana, o modelo de Gompertz (Figura 32) prega que o risco de um indivíduo morrer cresce exponencialmente com o tempo.

Neste modelo, o *hazard* é definido por $h(t) = a \cdot e^{b \cdot t}$, onde $a > 0$ é a mortalidade base e $b > 0$ uma espécie de “velocidade” do risco que acompanha a idade.

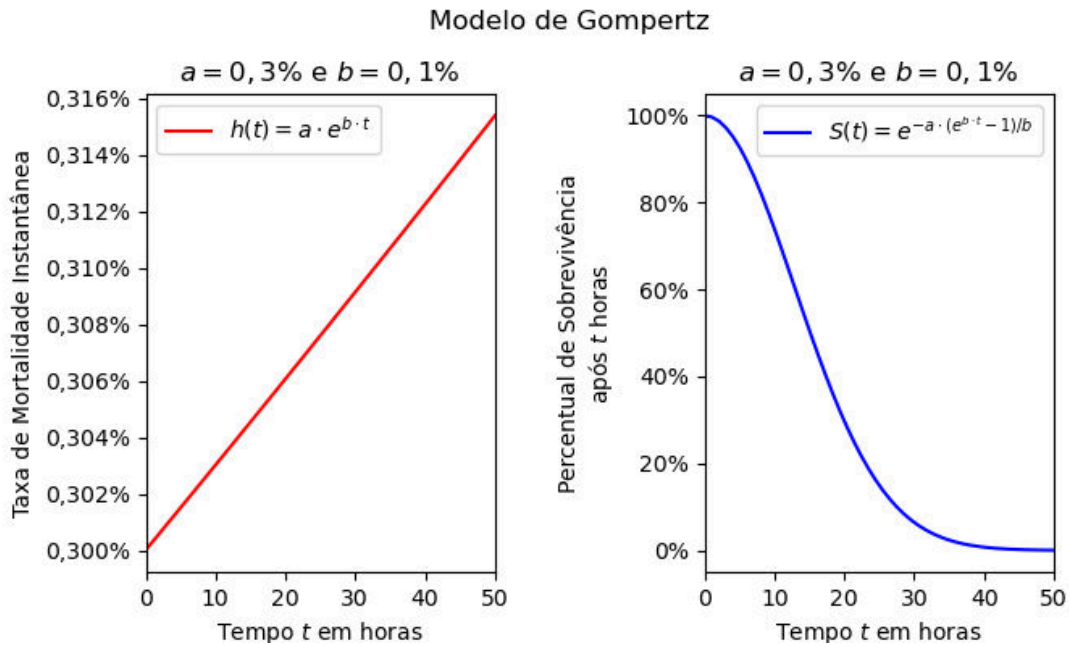
Segue que o risco acumulado entre 0 e t é calculado do seguinte modo

$$\begin{aligned} H(t) &= \int_0^t h(x) dx = \int_0^t a \cdot e^{b \cdot x} dx = a \cdot \int_0^t e^{b \cdot x} dx \\ &= a \cdot \left[\frac{e^{b \cdot x}}{b} \right]_0^t = a \cdot \left[\frac{e^{b \cdot t}}{b} - \frac{e^{b \cdot 0}}{b} \right] \\ &= a \cdot \frac{e^{b \cdot t} - e^0}{b} = \frac{a}{b} \cdot (e^{b \cdot t} - 1) \end{aligned}$$

Portanto, a função sobrevivência é dada por

$$S(t) = e^{-H(t)} \Rightarrow S(t) = e^{-a \cdot (e^{b \cdot t} - 1)/b}$$

Figura 32 – Modelo de Gompertz com $a = 0,3\%$ e $b = 0,1\%$. Deste modo, o *hazard* é $h(t) = 0,003 \cdot e^{0,001 \cdot t}$ e sua respectiva função sobrevivência $S(t) = -3 \cdot (e^{0,001 \cdot t} - 1)$.



Fonte: O autor (2022).

Na literatura, existem inúmeros modelos de sobrevivência (Weibull, Gompertz-Makeham, Log-logístico, Gamma, Log-normal) que são frequentemente empregados em diversas áreas (WIENKE, 2011), inclusive em estudos sobre a longevidade do *Ae. aegypti* (STYER et al., 2007; BRADY et al., 2013).

Até o momento, o conteúdo exposto no presente trabalho sobre a Teoria de Sobrevivência faz uso de uma abordagem matemática em termos de EDOs. Em outras palavras, a partir da função *hazard* $h(t)$, ao resolver o problema de valor inicial dado pela equação (7.1), a função sobrevivência $S(t)$ e as demais relações foram estabelecidas.

Alternativamente, [Wienke \(2011\)](#) utiliza uma abordagem estatística para descrever o *hazard*, risco acumulado e sobrevivência, além de encontrar as mesmas relações anteriormente mencionadas que interligam estes conceitos.

Para ilustrar a abordagem de [Wienke \(2011\)](#), considere X uma variável aleatória não-negativa representando a longevidade de um indivíduo definida no intervalo $[0, +\infty)$. Caso seja conhecida a função densidade de probabilidade ϕ sobre X , também chamada de *Probability Density Function* (PDF), então a probabilidade de um indivíduo sobreviver do instante 0 até o instante t é dada pela função sobrevivência

$$S(t) = 1 - \Phi(t) = \int_t^\infty \phi(s) ds$$

onde $\Phi(t) = \int_0^t \phi(s) ds$ é a função de distribuição acumulada, ou *Cumulative Distribution Function* (CDF).

Adicionalmente, mediante esta abordagem, [Wienke \(2011\)](#) mostra que definindo o *hazard* como

$$h(t) = \frac{\phi(t)}{S(t)} \quad (7.6)$$

as principais relações já mostradas – equações (7.2) e (7.3) – permanecem válidas. Como as demais relações – equações (7.4) e (7.5) – são obtidas das equações (7.2) e (7.3), então a definição dada por [Wienke \(2011\)](#) para o *hazard* garante que todas as relações já obtidas continuam válidas.

7.2 MODELOS DE SOBREVIVÊNCIA

No trabalho dos pesquisadores [Marinho et al. \(2016\)](#), os autores publicaram dados de longevidade das fêmeas adultas que fornecem as bases para alguns dos modelos de sobrevivência contidos nesta tese de doutorado. Em seus experimentos, [Marinho et al. \(2016\)](#) reportaram a longevidade das fêmeas que viveram em laboratório sob temperaturas mantidas constante (16°C, 22°C, 28°C, 33°C e 36°C). Deste modo, os dados reportados por [Marinho et al. \(2016\)](#) mostram a longevidade das fêmeas do *Ae. aegypti* em função da temperatura.

No trabalho dos cientistas [Brady et al. \(2013\)](#), o estudo realizou um tratamento estatístico sobre pesquisas anteriores que discutem a longevidade do *Ae. aegypti*. Na análise de [Brady et al. \(2013\)](#), os autores consideram a sobrevivência do *Ae. aegypti* em diferentes temperaturas, tanto em estudos de campo quanto em estudos de laboratório. Os pesquisadores [Brady et al. \(2013\)](#) compartilham dados contendo suas estimativas sobre a taxa de sobrevivência do *Ae. aegypti* adulto sob condições de campo. Nestes dados disponibilizados sobre a taxa de sobrevivência dos alados, há uma dependência tanto na temperatura quanto na idade dos mosquitos.

Na pesquisa de Chris A. Schmidt et al. (2018), há uma análise sobre as taxas de mortalidades do *Ae. aegypti* adulto em função de variáveis ambientais como a temperatura, a umidade relativa do ar através do cálculo do Déficit de Pressão de Vapor de Saturação, também chamado de *Saturation Vapor Pressure Deficit* (SVPD). O déficit de pressão de vapor de saturação é uma propriedade climatológica que depende da umidade relativa do ar, cujo significado é a diferença entre a pressão de vapor de saturação média ao longo de um certo período e a pressão de vapor de saturação no instante atual na massa de ar. No estudo, Chris A. Schmidt et al. (2018) disponibilizam um modelo estatístico que permite calcular a taxa de sobrevivência a partir de três parâmetros: i) a longevidade do mosquito na fase adulta; ii) temperatura ambiente; e iii) SVPD.

7.2.1 Visão Geral do Modelo de Sobrevivência

Conforme visto, as pesquisas (MARINHO et al., 2016; BRADY et al., 2013; SCHMIDT, C. A. et al., 2018) permitem estimar a longevidade do *Ae. aegypti* sob diferentes *inputs*.

A ideia geral do modelo de sobrevivência do presente trabalho é, para cada pesquisa (MARINHO et al., 2016; BRADY et al., 2013; SCHMIDT, C. A. et al., 2018), emitir uma função sobrevivência $S(t, T, \text{SVPD})$ onde t representa o número de horas vividas pelo mosquito na fase adulta, T a temperatura ambiente e a SVPD:

- Marinho et al. (2016): $(t, T) \rightarrow$ função sobrevivência $S(t, T, \text{SVPD})$;
- Brady et al. (2013): $(t, T) \rightarrow$ função sobrevivência $S(t, T, \text{SVPD})$;
- Chris A. Schmidt et al. (2018): $(t, T, \text{SVPD}) \rightarrow$ função sobrevivência $S(t, T, \text{SVPD})$.

Deste modo, para cada pesquisa, é possível perceber que embora os *inputs* sejam diferentes, o *output* é sempre a função sobrevivência $S(t, T, \text{SVPD})$ após t horas, na temperatura T e a SVPD.

A seguir, Subseção 7.2.2, há a exposição de um esboço do modelo que emprega os dados reportados por Marinho et al. (2016). Entretanto, este esboço apresentado funciona apenas para temperaturas no intervalo $16^\circ\text{C} - 36^\circ\text{C}$.

7.2.2 Esboço do Modelo sobre os dados de Marinho et al

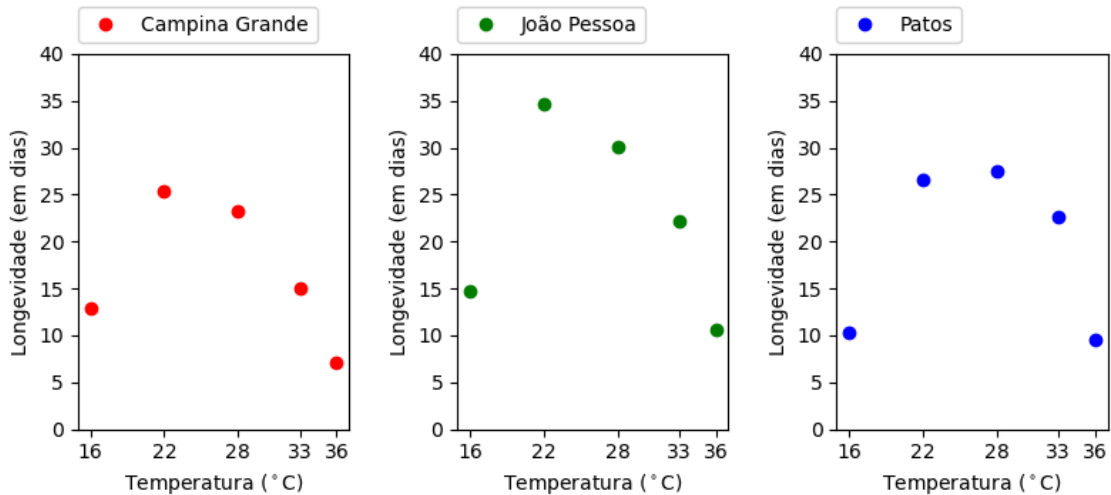
No ciclo de vida dos alados, cuja discussão pode ser conferida na Seção 5.4, há a descrição de diversas tarefas relativas à reprodução e alimentação. Em cada uma das atividades abordadas, há riscos de mortalidade enfrentados pelo mosquito como: medidas defensivas de hospedeiros durante o repasto sanguíneo, condições climáticas adversas ou predação. Porém, os dados relatados por Marinho et al. (2016) ocorreram em condições ideais de laboratório. Portanto, cada um desses riscos estão fora do escopo deste modelo.

Isto significa que as únicas características que interferem na taxa de sobrevivência dos mosquitos são:

- a população de mosquitos considerada (Campina Grande, João Pessoa ou Patos);
- temperatura ambiente.

Nos experimentos de [Marinho et al. \(2016\)](#), para mosquitos de cada uma das três cidades, para cada temperatura T_i , os autores reportaram a longevidade (em dias) dos alados na forma $\mu_i \pm \sigma_i$, onde μ_i é a média e σ_i o desvio padrão das medidas. Por exemplo, quando as fêmeas adultas do *Ae. aegypti* da cidade de João Pessoa são submetidas à 22°C de temperatura constante, [Marinho et al. \(2016\)](#) reportam longevidade de 34,71 dias $\pm$ 1,88 dias. Na Figura 33, há a ilustração das médias μ_i de longevidade das fêmeas adultas.

Figura 33 – Médias de longevidade das fêmeas adultas do *Ae. aegypti* por temperatura, para as populações de mosquitos de cada cidade.



Fonte: O autor (2022), onde as médias de longevidade para cada temperatura foram extraídas de [Marinho et al. \(2016\)](#).

Para a população de mosquitos de cada cidade, ao aplicar o MMQ às médias de longevidade a um polinômio de grau 4

$$\mu(T) = a_4 \cdot T^4 + a_3 \cdot T^3 + a_2 \cdot T^2 + a_1 \cdot T + a_0 \quad (7.7)$$

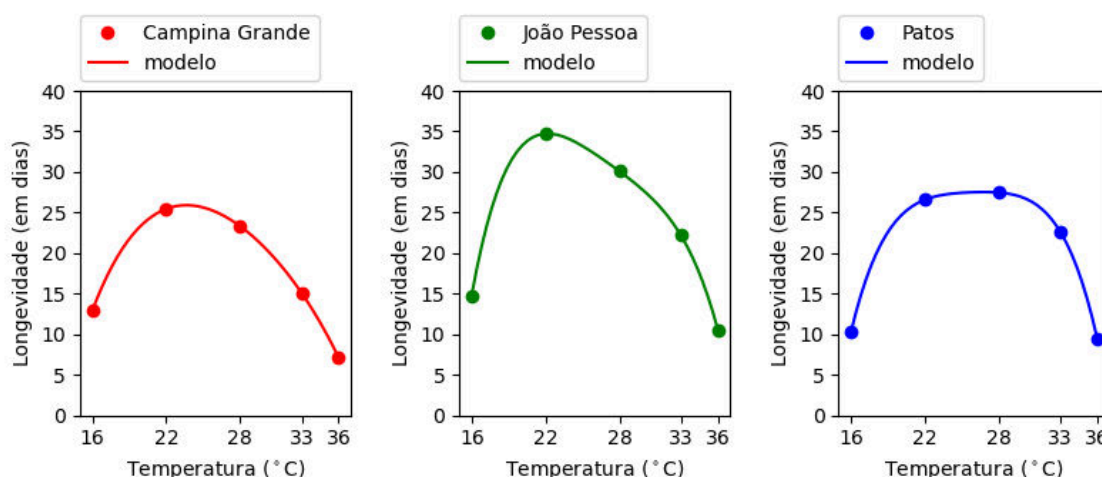
é possível obter as constantes da Tabela 11. Na Figura 34, ilustram-se os modelos de longevidade para cada cidade segundo as constantes dadas na Tabela 11.

Um procedimento muito semelhante é feito para os desvios padrões publicados por [Marinho et al. \(2016\)](#). Na Figura 35, ilustram-se os desvios padrões σ_i de longevidade das fêmeas adultas.

Tabela 11 – Constantes para construção do modelo das médias de longevidade da equação (7.7).

Constantes	Campina Grande	João Pessoa	Patos
a_4	-0,00027915181224000556	-0,0015466508573124605	-0,001501129997453461
a_3	0,03268876262625832	0,16885610569983833	0,15529680735930063
a_2	-1,5402242275696534	-6,938738344579585	-6,050850426533989
a_1	32,767140819961696	126,09801177742719	105,2833114336599
a_0	-232,64552941174895	-816,7644705881697	-663,0129411764425

Fonte: O autor (2022).

Figura 34 – Médias de longevidade das fêmeas adultas do *Ae. aegypti* extrapoladas no intervalo de temperatura 16°C – 36°C. Para a construção da curva, houve a substituição das constantes da Tabela 11 na equação (7.7).

Fonte: O autor (2022).

De maneira semelhante como foi feito para as médias, busca-se ajustar os desvios padrões de longevidade por um polinômio de grau 4 na temperatura

$$\sigma(T) = b_4 \cdot T^4 + b_3 \cdot T^3 + b_2 \cdot T^2 + b_1 \cdot T + b_0 \quad (7.8)$$

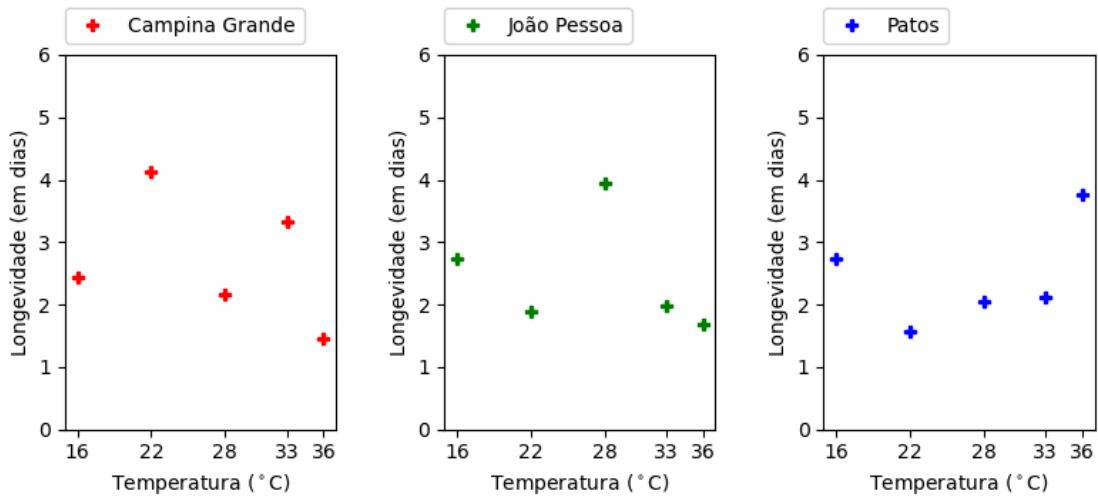
Após a execução do ajuste através do MMQ aplicado aos desvios padrões, constrói-se a Tabela 12.

Na Figura 36, ilustram-se os modelos para os desvios padrões de longevidade extrapolados para cada cidade segundo as constantes dadas na Tabela 12.

Observação 6. É importante salientar que a extrapolação (Figura 36) que emprega as constantes da Tabela 12 sempre retorna valores positivos quando a temperatura está entre 16°C e 36°C. Isto é, para cada T no intervalo 16°C – 36°C, é obtido um valor $\sigma(T) > 0$.

A ideia geométrica por trás de extrapolar as médias e os desvios padrões da longevidade das fêmeas adultas é criar curvas $\mu(T) + \sigma(T)$, $\mu(T)$ e $\mu(T) - \sigma(T)$ como na Figura 37.

Figura 35 – Desvios padrões de longevidade das fêmeas adultas do *Ae. aegypti* por temperatura, para as populações de mosquitos de cada cidade.



Fonte: O autor (2022), onde os desvios padrões de longevidade para cada temperatura foram extraídas de Marinho et al. (2016).

Tabela 12 – Constantes para construção do modelo dos desvios padrões de longevidade da equação (7.8).

Constantes	Campina Grande	João Pessoa	Patos
b_4	-0,0008666682582122364	0,000688468190306499	0,00035072362278239233
b_3	0,09179748376621974	-0,074504013347771	-0,03645039682539137
b_2	-3,5614625827598623	2,933862845896226	1,3976542950511532
b_1	59,74510395975757	-49,63146441304274	-23,364378151257313
b_0	-360,9517647058354	305,82352941179334	145,076352941158

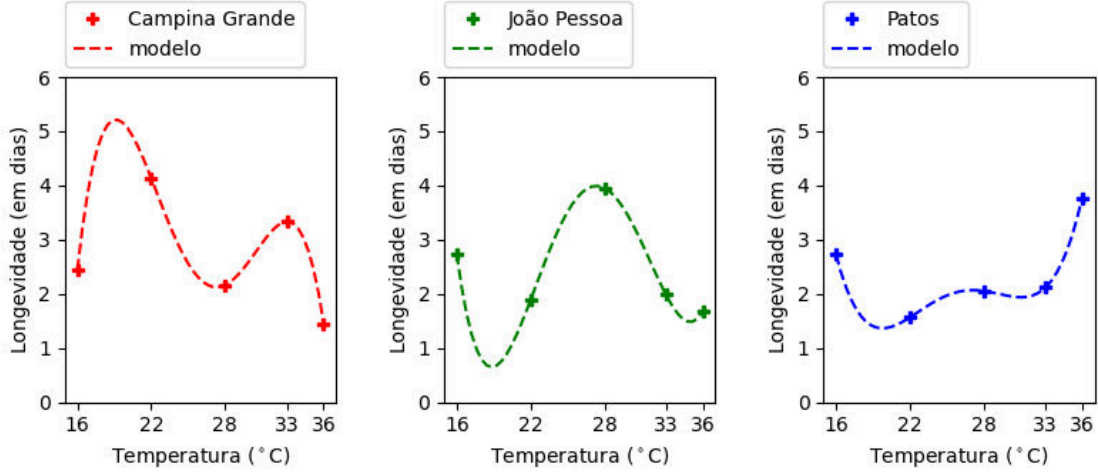
Fonte: O autor (2022).

Após a substituição das constantes das Tabelas 11 e 12 nas equações (7.7) e (7.8), para cada cidade, as funções $\mu(T)$ e $\sigma(T)$ passam a retornar estimativas de médias e desvios padrões para cada temperatura T no intervalo $16^\circ\text{C} - 36^\circ\text{C}$.

Para encontrar a função sobrevivência para uma temperatura específica T_0 no intervalo $16^\circ\text{C} - 36^\circ\text{C}$, perceba que T_0 gera um par $(\mu_{T_0}, \sigma_{T_0})$ onde μ_{T_0} e σ_{T_0} são obtidos por $\mu(T_0) = \mu_{T_0}$ e $\sigma(T_0) = \sigma_{T_0}$, respectivamente.

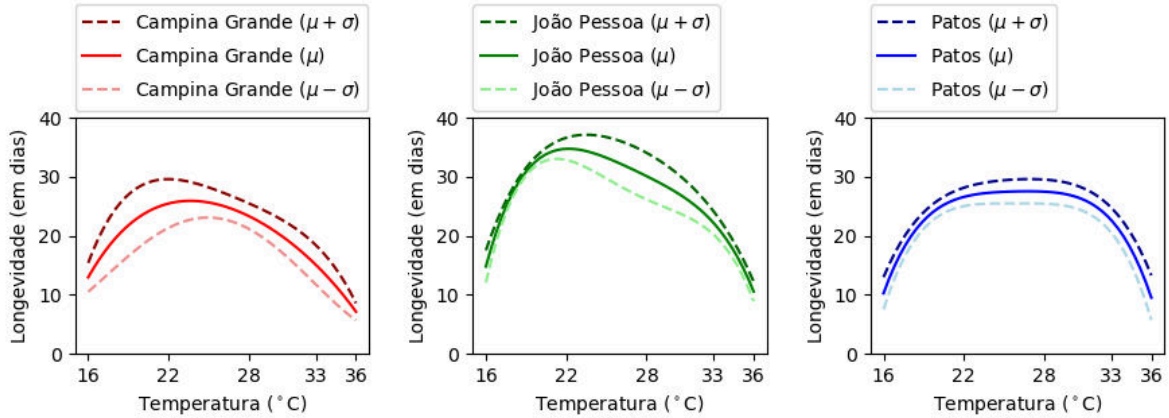
Observação 7. Embora os autores Marinho et al. (2016) não explicitem que para uma dada temperatura T_i os dados de longevidade $\mu_i \pm \sigma_i$ seguem uma distribuição normal, o presente trabalho assume que a longevidade das fêmeas segue uma distribuição normal truncada no intervalo de tempo t entre 0 e 120 dias, com média μ_i e desvio padrão σ_i . Assim como Brady et al. (2013) faz em sua análise, a presente tese de doutorado considera que o tempo de vida máximo do mosquito no modelo é 120 dias.

Figura 36 – Desvios padrões de longevidade das fêmeas adultas do *Ae. aegypti* extrapoladas no intervalo de temperatura 16°C – 36°C. Para a construção da curva, houve a substituição das constantes da Tabela 12 na equação (7.8).



Fonte: O autor (2022).

Figura 37 – Ideia geométrica por trás da extrapolação das médias e desvios padrões (μ_i e σ_i) de longevidade das fêmeas adultas do *Ae. aegypti* no intervalo de temperatura 16°C – 36°C. Para o esboço de cada curva, as constantes das Tabelas 11 e 12 foram substituídas nas equações (7.7) e (7.8).



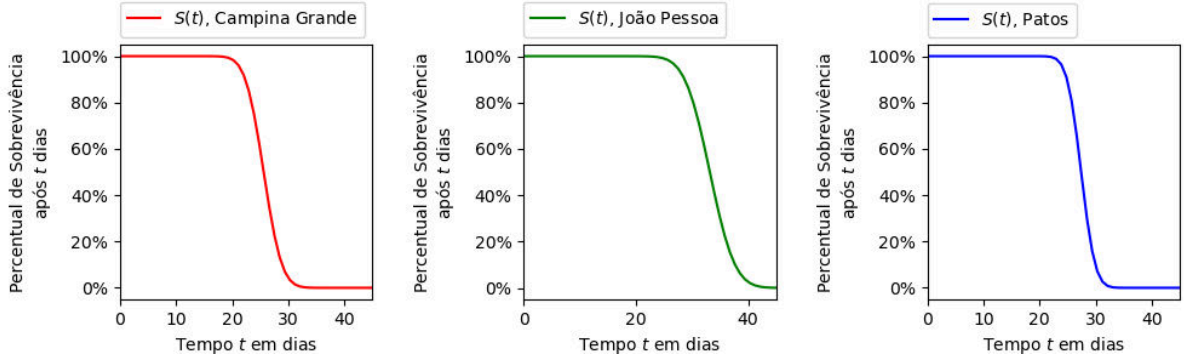
Fonte: O autor (2022).

Portanto, para T_0 considerado anteriormente, é gerado o par $(\mu_{T_0}, \sigma_{T_0})$ e consequentemente a distribuição normal truncada em $[0, 120]$ com média μ_{T_0} e desvio padrão σ_{T_0} , onde a PDF é dada por ϕ_{T_0} .

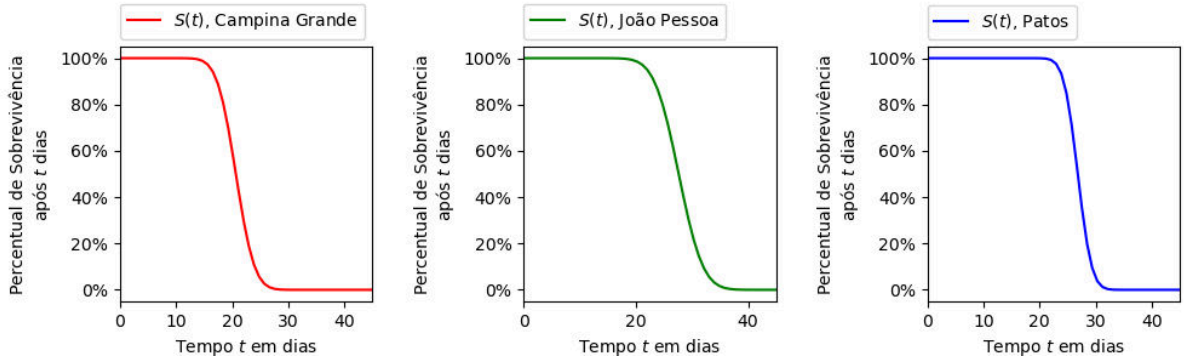
Na Seção 7.1, foi visto que a função sobrevivência pode ser descrita como $S(t) = 1 - \Phi_{T_0}(t)$, onde Φ_{T_0} é a CDF dada por $\Phi_{T_0}(t) = \int_0^t \phi_{T_0}(s) ds$.

Figura 38 – Função sobrevivência $S(t)$ para duas temperaturas distintas $T_0 = 25$ e $T_1 = 30$.

(a) Função sobrevivência $S(t)$ para $T_0 = 25$.



(b) Função sobrevivência $S(t)$ para $T_1 = 30$.



Fonte: O autor (2022).

Observe que o único cuidado a ser tomado é que $S(t)$ é o percentual de sobrevivência após t dias. Como as simulações do presente trabalho são descritas em horas, é preciso converter t de dias para horas.

Portanto

$$\tilde{S}_{Marinho et al}(t, T, SVPD) = 1 - \Phi_T(t/24) \quad (7.9)$$

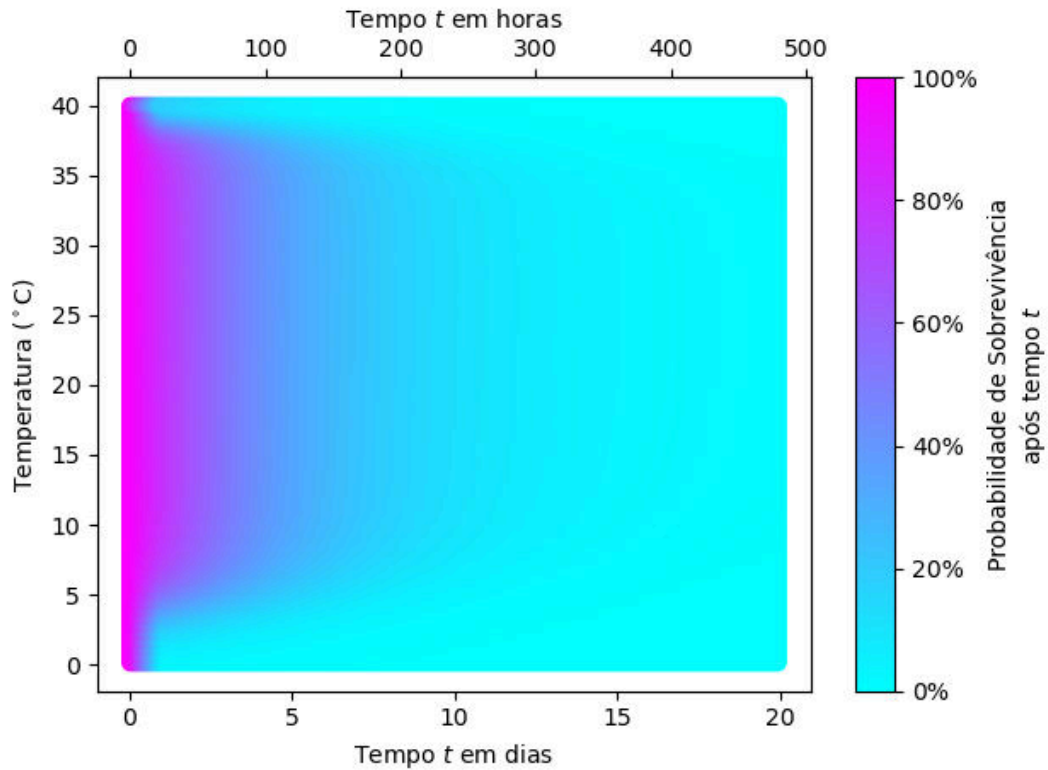
agora retorna o percentual de sobrevivência após t horas para uma dada temperatura T entre 16°C e 36°C , e a SVPD.

7.2.3 Modelo de Brady et al

Neste modelo, os autores Brady et al. (2013) compartilham um arquivo (<http://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.865034>) com suas estimativas para a taxa de sobrevivência do *Ae. aegypti* adulto após um tempo t expresso em dias, considerando que o mosquito está submetido à situação de campo.

Para fins de melhor visualização, a Figura 39 mostra as estimativas de sobrevivên-

Figura 39 – Taxa de Sobrevivência do *Aedes aegypti* adulto em condições de campo para diferentes temperaturas e longevidades do mosquito.



Fonte: O autor (2022), baseado em Brady et al. (2013), com dados extraídos de <http://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.865034>.

cia para longevidade do *Ae. aegypti* na fase adulta até 20 dias. Entretanto, o arquivo compartilhado por Brady et al. (2013) considera estimativas para t entre 0 e 120 dias.

Da Figura 39, percebe-se que é possível construir uma função $S_{Brady et al}(t, T)$ que retorna a taxa de sobrevivência após o tempo t dado em dias, com t entre 0 e 120 dias, para uma certa temperatura T entre 0°C e 40°C.

Portanto, o presente trabalho utiliza

$$S(t, T, SVPD) = S_{Brady et al}(t/24, T) \quad (7.10)$$

como função sobrevivência para um tempo t em horas, temperatura T entre 0°C e 40°C, e a SVPD.

7.2.4 Modelo de Schmidt et al

Na recente publicação (SCHMIDT, C. A. et al., 2018), os pesquisadores propuseram um modelo para a taxa de sobrevivência do *Ae. aegypti* adulto através de um Modelo de Regressão Cox, onde os parâmetros necessários para o cálculo da taxa de sobrevivência são:

- o tempo t após a eclosão do alado (longevidade na fase adulta);
- temperatura T em °C;
- SVPD, que é um valor cujo cálculo depende da umidade relativa do ar.

Os autores [Chris A. Schmidt et al. \(2018\)](#) modelaram a taxa de sobrevivência como

$$S_{Schmidt et al}(t, T, SVPD) = S_0(t)e^{\beta X} \quad (7.11)$$

onde $S_0(t)$ é um modelo de taxa de sobrevivência basilar para o *Ae. aegypti* que depende do tempo t após a eclosão adulta, e βX é dado pela equação (7.12), sabendo que $(x)_+ = \max\{x, 0\}$ e

$$\begin{aligned} \text{albopictus} &= \begin{cases} 1 & \text{se o } Aedes \text{ é } \textit{albopictus} \\ 0 & \text{caso contrário} \end{cases} \\ \text{sugar} &= \begin{cases} 1 & \text{se o } Aedes \text{ possui acesso a néctar} \\ 0 & \text{caso contrário} \end{cases} \\ \text{water} &= \begin{cases} 1 & \text{se o } Aedes \text{ possui acesso a água} \\ 0 & \text{caso contrário} \end{cases} \\ \text{blood} &= \begin{cases} 1 & \text{se o } Aedes \text{ possui acesso a sangue} \\ 0 & \text{caso contrário} \end{cases} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\beta X = & 3,418483 \\
& - 0,07404618 \cdot T - 0,0001210023 \cdot (T - 10,76)_+^3 \\
& + 0,009569496 \cdot (T - 25)_+^3 \\
& - 0,01189255 \cdot (T - 27,2)_+^3 \\
& + 0,002444053 \cdot (T - 35)_+^3 + 1,388051 \cdot \text{albopictus} \\
& + 2,231304 \cdot \text{SVPD} - 1,301778 \cdot (\text{SVPD} - 0,127279)_+^3 \\
& + 2,670574 \cdot (\text{SVPD} - 0,633498)_+^3 \\
& - 1,368082 \cdot (\text{SVPD} - 1,11352)_+^3 \\
& - 0,0007133561 \cdot (\text{SVPD} - 3,823)_+^3 \\
& - 1,796275 \cdot \text{water} - 3,186897 \cdot \text{sugar} - 2,0946 \cdot \text{blood} \\
& + \text{albopictus} \cdot \left(\right. \\
& - 0,105522 \cdot T + 0,0006491691 \cdot (T - 10,76)_+^3 \\
& - 0,01416306 \cdot (T - 25)_+^3 \\
& + 0,01614036 \cdot (T - 27,2)_+^3 \\
& \left. - 0,002626462 \cdot (T - 35)_+^3 \right) \\
& + \text{albopictus} \cdot \left(1,148352 \cdot \text{SVPD} \right. \\
& - 1,589431 \cdot (\text{SVPD} - 0,127279)_+^3 \\
& + 3,67276 \cdot (\text{SVPD} - 0,633498)_+^3 \\
& - 2,155463 \cdot (\text{SVPD} - 1,11352)_+^3 \\
& \left. + 0,07213333 \cdot (\text{SVPD} - 3,823)_+^3 \right) \\
& + 2,190672 \cdot \text{sugar} \cdot \text{blood}
\end{aligned} \tag{7.12}$$

Determinação de $S_0(t)$: No estudo [Marinho et al. \(2016\)](#), para as fêmeas adultas de cada cidade, os autores também reportam a longevidade média geral na forma $\mu \pm \sigma$, onde novamente μ significa a média de longevidade e σ o desvio padrão.

Na Subseção 7.2.2, mostrou-se que a partir de μ e σ , constrói-se uma distribuição normal truncada no intervalo de tempo com t entre 0 e 120 dias, cuja PDF é ϕ com média μ e desvio padrão σ . Consequentemente, a função sobrevivência $S(t)$ pode ser definida como

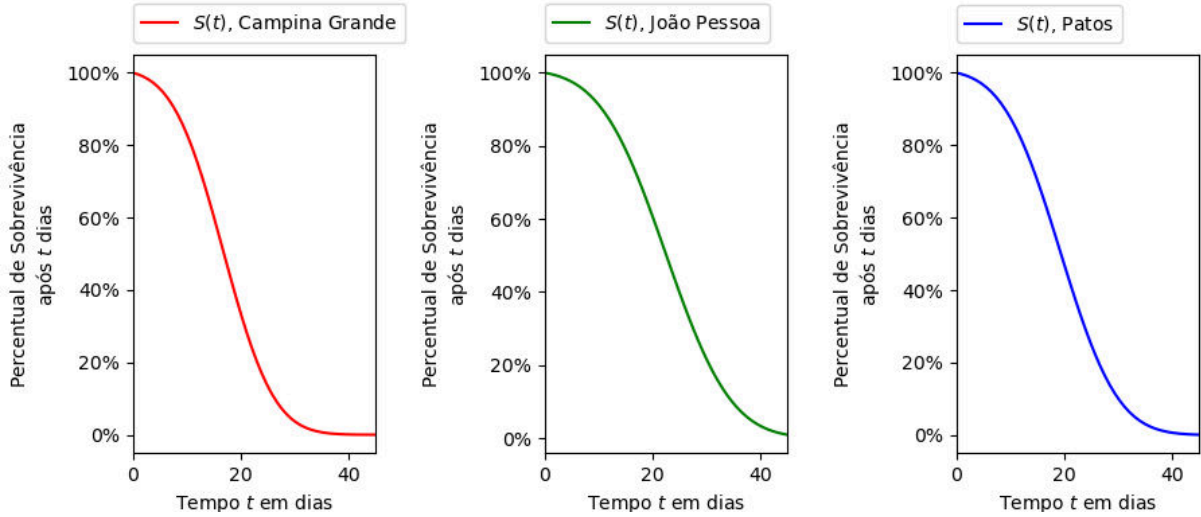
$$S(t) = 1 - \Phi(t)$$

onde $\Phi(t) = \int_0^t \phi(s) ds$ é a CDF.

Dessa maneira, o presente trabalho utiliza

$$S_0(t) = S(t/24) \tag{7.13}$$

Figura 40 – Funções sobrevivência $S(t)$ para cada cidade, com dependência apenas no tempo t em dias.



Fonte: O autor (2022), a partir das longevidades médias gerais publicadas por [Marinho et al. \(2016\)](#).

como a função sobrevivência basilar da equação (7.11), onde S na equação (7.13) é uma das funções sobrevivência da Figura 40.

Cálculo do SVPD: Segundo [Allen et al. \(1998\)](#), a pressão de vapor de saturação $e^0(T)$ na temperatura do ar T (em °C) pode ser calculada por

$$e^0(T) = 0,6108 \cdot \exp\left(\frac{17,27 \cdot T}{T + 237,3}\right) \quad (7.14)$$

[Allen et al. \(1998\)](#) então definem

$$e_s = \frac{e^0(T_{min}) + e^0(T_{max})}{2} \quad (7.15)$$

como sendo a pressão de vapor média, onde T_{min} e T_{max} denotam as temperaturas mínimas e máximas do dia, respectivamente. [Allen et al. \(1998\)](#) também indicam que, na ausência das umidades relativas máxima (denotada pelos autores como RH_{max}) e mínima (RH_{min}), a equação

$$e_a \approx RH_{\text{médio}} \cdot e_s \quad (7.16)$$

pode ser utilizada para estimar a pressão de vapor atual e_a quando $RH_{\text{médio}}$ é dada como uma porcentagem $0 \leq RH_{\text{médio}} \leq 1$.

De posse dos valores e_s e e_a , calcula-se o SVPD por

$$\text{SVPD} = e_s - e_a \quad (7.17)$$

Portanto

$$\begin{aligned} \text{SVPD} &= e_s - e_a \\ &\approx e_s - RH_{\text{médio}} \cdot e_s \\ &= e_s \cdot (1 - RH_{\text{médio}}) \end{aligned}$$

e assim

$$\text{SVPD} \approx \frac{e^0(T_{\min}) + e^0(T_{\max})}{2} \cdot (1 - RH_{\text{médio}}) \quad (7.18)$$

7.2.5 Modelos Marinho-Brady et al e Marinho-Schmidt et al

Conforme mencionado na Subseção 7.2.2 de esboço do modelo sobre os dados de Marinho et al. (2016), o modelo apresentado na (7.9) está definido apenas para temperaturas $16^\circ\text{C} \leq T \leq 36^\circ\text{C}$.

Para estender este modelo para o intervalo de temperaturas $0^\circ\text{C} - 40^\circ\text{C}$, utilizam-se os modelos das equações (7.10) e (7.11) quando $0^\circ\text{C} \leq T < 16^\circ\text{C}$ ou $36^\circ\text{C} < T \leq 40^\circ\text{C}$.

Isto é, definindo os intervalos de temperaturas $I = [16, 36]$ e $J = [0, 40] \setminus I$

$$S_{\text{Marinho-Brady et al}}(t, T, \text{SVPD}) = \begin{cases} \tilde{S}_{\text{Marinho et al}}(t, T, \text{SVPD}), & \text{se } T \in I \\ S_{\text{Brady et al}}(t, T, \text{SVPD}), & \text{se } T \in J \end{cases} \quad (7.19)$$

$$S_{\text{Marinho-Schmidt et al}}(t, T, \text{SVPD}) = \begin{cases} \tilde{S}_{\text{Marinho et al}}(t, T, \text{SVPD}), & \text{se } T \in I \\ S_{\text{Schmidt et al}}(t, T, \text{SVPD}), & \text{se } T \in J \end{cases} \quad (7.20)$$

Observação 8. Vale salientar que estes modelos das equações (7.19) e (7.20) privilegiam o modelo $\tilde{S}_{\text{Marinho et al}}$, pois na maior parte do mundo, esta é a faixa de temperaturas que o *Ae. aegypti* costuma atuar (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009; BHATT et al., 2013). No cenário brasileiro, há poucas cidades epidemiologicamente relevantes cujas temperaturas caem fora do intervalo $16^\circ\text{C} - 36^\circ\text{C}$. De todo modo, para que o modelo de sobrevivência não falhe no inverno de cidades como Porto Alegre, capital do Rio Grande do Sul, ou no verão do Rio de Janeiro, estes ajustes promovidos no modelo através das equações (7.19) e (7.20) tornam-se necessários.

7.3 MODELOS DE EIP DA DENGUE

Há pelo menos três décadas, estudos experimentais sobre o *Ae. aegypti* indicam que a duração do EIP da dengue sofre influência da temperatura ambiente (WATTS et al., 1987). Entretanto, Tjaden et al. (2013) explicam que a implementação da maioria dos modelos para a dengue usam valores fixos que independem da temperatura para o comprimento do EIP.

No estudo (CHAN; JOHANSSON, 2012), os autores conduziram uma análise sobre o EIP da dengue mediante uma revisão de literatura dos trabalhos que tratavam o tema

até aquele momento. Em suas análises, os pesquisadores compararam diversos modelos estatísticos buscando investigar a relação do comprimento do EIP da dengue com a temperatura. Como resultado, Chan e Johansson (2012) constataram que o aumento de temperatura provoca uma contração do EIP. Por exemplo, os pesquisadores relatam que o EIP dura em média de 15 dias à 25°C, enquanto que este tempo pode ser tão breve quanto 6,5 dias à 30°C.

É recorrente o temor de uma possível elevação das médias de temperatura em todo o globo. Os receios da sociedade se baseiam no fato que estas novas condições climáticas poderiam colocar em risco áreas até então pouco afetadas pelo *Ae. aegypti*, tornando-as em regiões propícias ao desenvolvimento do mosquito.

Não apenas Watts et al. (1987), Tjaden et al. (2013) e Chan e Johansson (2012) constataram este relacionamento entre a temperatura e o comprimento do EIP. Recentemente, Mordecai et al. (2017) e Robert et al. (2019) efetuaram o ajuste de dados disponíveis na literatura em modelos matemáticos para expressar o EIP como funções que dependem da temperatura, confirmando o encurtamento do EIP de acordo com o aumento de temperatura.

Para agregar valor à discussão do tema, o presente trabalho reporta métricas que empregam estes modelos de EIP da dengue propostos por Mordecai et al. (2017) e Robert et al. (2019).

7.3.1 Modelo de Robert et al

No trabalho (ROBERT et al., 2019), os cientistas caracterizaram o relacionamento de dependência do EIP com a temperatura ambiente por meio de um modelo exponencial da forma

$$EIP(T) = \alpha \cdot e^{-\beta \cdot T} \quad (7.21)$$

onde $\alpha > 0$, $\beta > 0$, T representa a temperatura ambiente (°C) e o valor $EIP(T)$ retorna a duração do EIP em dias para a dada temperatura T .

No caso específico do trabalho (ROBERT et al., 2019), os autores encontraram que

$$EIP_{Robert et al}(T) = \max \{ 5290, 381 \cdot e^{-0,1999 \cdot T}, 3 \} \quad (7.22)$$

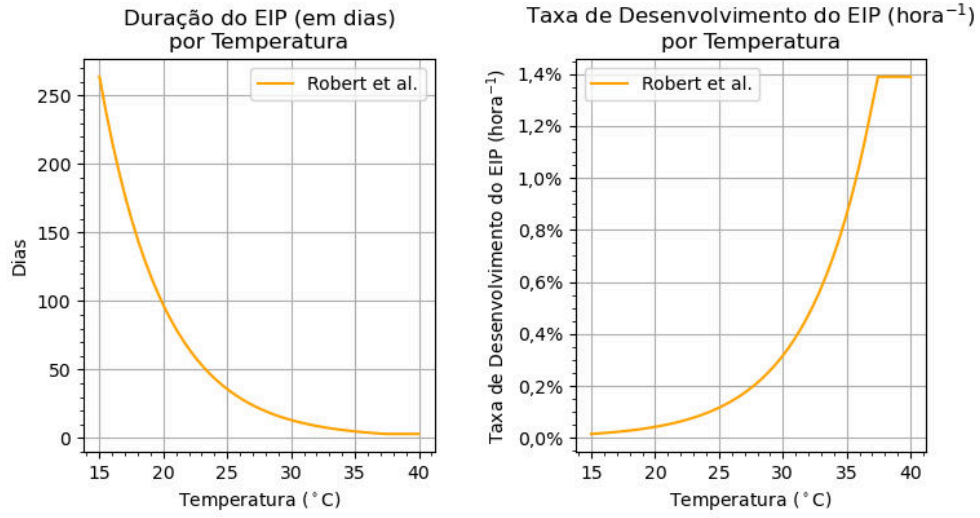
de modo que, assim como Watts et al. (1987), 3 é o número mínimo de dias assumido no modelo.

Ainda mais, definindo a taxa de desenvolvimento (hora^{-1}) do EIP na temperatura T por

$$r_{Robert et al}(T) = \frac{1}{EIP_{Robert et al}(T)} \cdot \frac{1}{24} \quad (7.23)$$

onde o fator $\frac{1}{24}$ é responsável pela conversão de dias para horas, é possível construir os gráficos da Figura 41.

Figura 41 – A duração (em dias) e a taxa de desenvolvimento (hora⁻¹) do EIP da dengue em função da temperatura T (°C) calculados através das equações (7.22) e (7.23).



Fonte: O autor (2022), mediante a equação (7.22) fornecida por Robert et al. (2019).

7.3.2 Modelo de Mordecai et al

Numa análise que investigou os efeitos da temperatura na dinâmica de transmissão da dengue, Mordecai et al. (2017) utilizaram uma equação da forma

$$\begin{cases} c \cdot T \cdot (T - T_0) \cdot \sqrt{T_m - T} & , \text{ se } T_0 < T < T_m \\ 0 & , \text{ caso contrário} \end{cases}$$

para ajustar a taxa de desenvolvimento (dia⁻¹) do EIP, definida como 1 / comprimento do EIP em dias, onde T_0 e T_m são as temperaturas (°C) mínimas e máximas para ocorrer transmissão e $c > 0$ é uma taxa constante.

Na pesquisa, Mordecai et al. (2017) reportam que a mediana dos valores para T_0 é 10,68 (intervalo de confiança de 95%: 3,86 – 18,33), a mediana para T_m é 45,90 (intervalo de confiança de 95%: 39,73 – 52,92) e a mediana para c é $6,65 \cdot 10^{-5}$ (intervalo de confiança de 95%: $3,60 \cdot 10^{-5}$ – $1,09 \cdot 10^{-4}$).

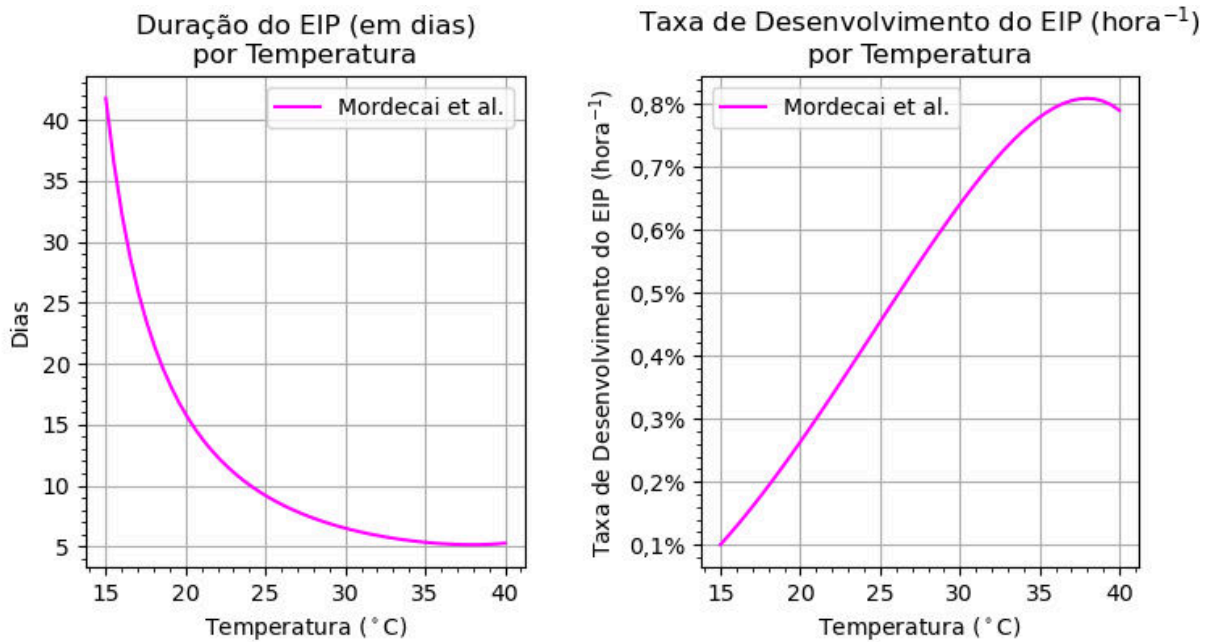
Ao empregar as medianas das constantes c , T_0 e T_m , isto é, $c = 6,65 \cdot 10^{-5}$, $T_0 = 10,68$ e $T_m = 45,90$, a equação do modelo se torna

$$EIP_{Mordecai et al}(T) = \frac{1}{6,65 \cdot 10^{-5} \cdot (T - 10,68) \cdot \sqrt{45,90 - T}} \quad (7.24)$$

para $10,68^\circ\text{C} < T < 45,90^\circ\text{C}$ e sua taxa de desenvolvimento (hora⁻¹)

$$\begin{aligned} r_{Mordecai et al}(T) &= \\ &= \begin{cases} 6,65 \cdot 10^{-5} \cdot (T - 10,68) \cdot \sqrt{45,90 - T} \cdot \frac{1}{24} & , \text{ se } 10,68 < T < 45,90 \\ 0 & , \text{ caso contrário} \end{cases} \quad (7.25) \end{aligned}$$

Figura 42 – A duração (em dias) e a taxa de desenvolvimento (hora⁻¹) do EIP da dengue em função da temperatura T (°C) segundo as equações (7.24) e (7.25).



Fonte: O autor (2022), mediante a equação fornecida por Mordecai et al. (2017).

onde o fator $\frac{1}{24}$ na equação (7.25) é responsável pela conversão de dias para horas. Na Figura 42, há o esboço do modelo proposto por Mordecai et al. (2017).

7.3.3 Múltiplos Modelos de EIP

A ideia do presente trabalho é utilizar as equações (7.23) e (7.25), que descrevem a taxa de desenvolvimento do EIP da dengue em determinada temperatura T , de maneira semelhante como foi feito para a taxa de desenvolvimento dos imaturos, cuja representação gráfica foi exposta na Figura 22.

Em outras palavras, o ponto central deste argumento é enxergar a taxa de desenvolvimento do EIP em cada temperatura como uma contribuição para a completude do EIP, de acordo com o modelo de taxa utilizado.

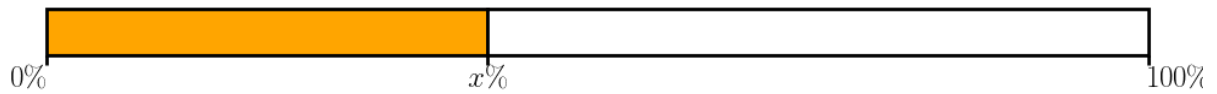
Observação 9. No presente trabalho, a partir deste momento, EIP_R passa a significar o EIP segundo o modelo de Robert et al. (2019). Analogamente, EIP_M passa a significar o EIP segundo o modelo de Mordecai et al. (2017).

Por exemplo, quando a temperatura é 33°C, a taxa de desenvolvimento do EIP calculado mediante a equação (7.23) retorna aproximadamente 0,58%. Em 33°C, segundo a equação (7.25), a taxa de desenvolvimento do EIP é aproximadamente 0,73%. Supondo que a taxa de desenvolvimento do EIP_R num certo instante se encontra em $x\%$, ocorre o incremento de 0,58% no desenvolvimento do EIP_R após a fêmea adulta enfrentar 33°C de

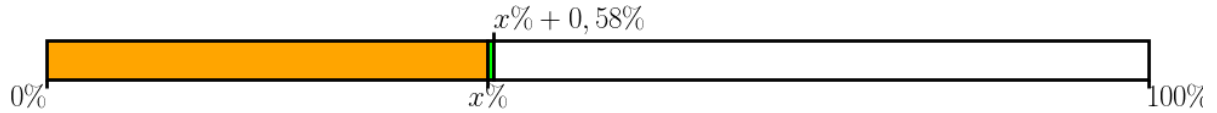
temperatura ambiente constante por uma hora. Analogamente, assumindo que a taxa de desenvolvimento do EIP_M num certo instante se encontra em $y\%$, incrementa-se 0,73% no desenvolvimento do EIP_M após a fêmea adulta enfrentar 33°C de temperatura ambiente constante por uma hora. Este processo está representado graficamente na Figura 43.

Figura 43 – Taxa de desenvolvimento de EIP segundo as equações (7.23) e (7.25). Nesta representação, é possível pensar que a taxa de desenvolvimento atua como uma porcentagem de contribuição para a completude do EIP.

(a) Desenvolvimento do EIP_R num certo instante se encontra em $x\%$.

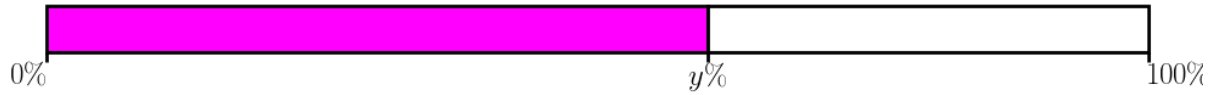


(b) Incremento de 0,58% no desenvolvimento do EIP_R após a fêmea adulta enfrentar 33°C de temperatura ambiente constante por uma hora.



Fonte: O autor (2022), com a taxa de desenvolvimento em 33°C segundo a equação (7.23).

(c) Desenvolvimento do EIP_M num certo instante se encontra em $y\%$.



(d) Incremento de 0,73% no desenvolvimento do EIP_M após a fêmea adulta enfrentar 33°C de temperatura ambiente constante por uma hora.



Fonte: O autor (2022), com a taxa de desenvolvimento em 33°C segundo a equação (7.25).

Por meio desta estratégia, a proposta de modelagem desta tese de doutorado permite avaliar as fêmeas adultas do *Ae. aegypti* que eventualmente completam o EIP, seja por qual modelo for. Esta ideia se aplica também no estudo do EIP de diferentes sorotipos separadamente. Em outras palavras, é possível investigar qual dos sorotipos da dengue atingiu o EIP, desde que haja uma modelagem específica para cada um deles. Além disso, o argumento empregado também capacita a análise do EIP de outras doenças como a zika, chikungunya e febre amarela, desde que seja passada uma função que calcule a taxa de desenvolvimento do EIP.

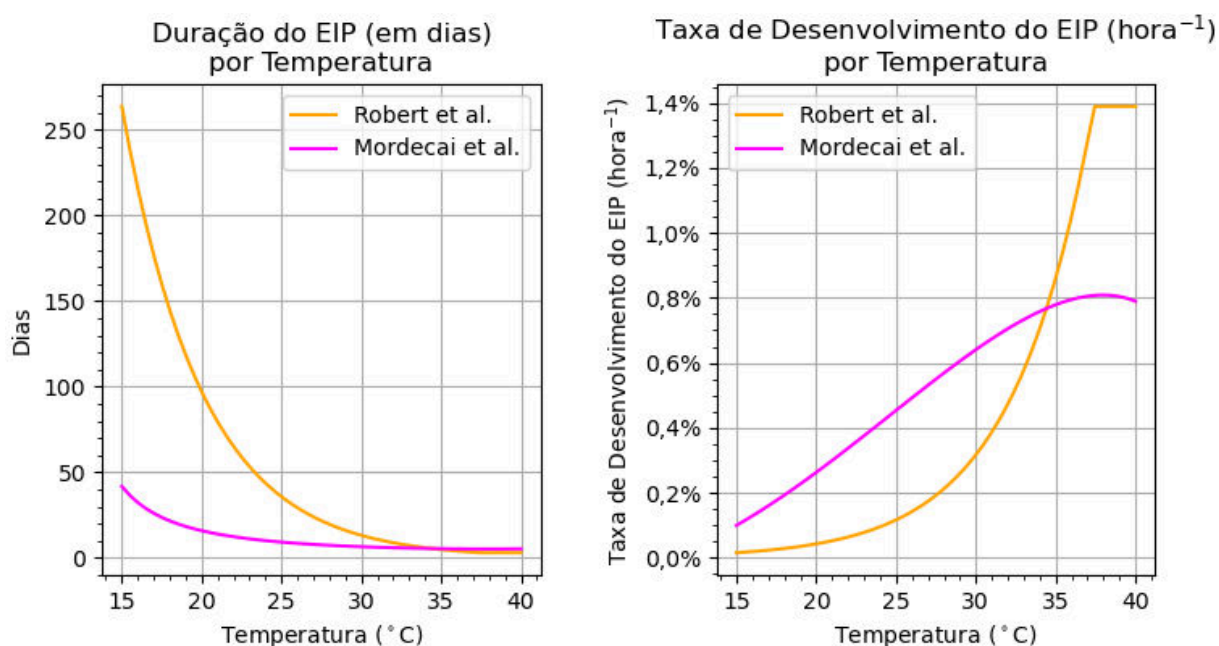
7.4 EXECUÇÃO DO MODELO

Durante a Seção 7.2, ilustrou-se a construção de 4 modelos de longevidade distintos – equações (7.10), (7.11), (7.19) e (7.20) – para o *Ae. aegypti* por meio da determinação de uma função sobrevivência $S(t, T, \text{SVPD})$. Nesta função sobrevivência $S(t, T, \text{SVPD})$, a variável t denota a longevidade na fase adulta, T a temperatura atual em °C enfrentada pelo alado e o SVPD que é uma variável climatológica cujo cálculo pode ser efetuado através da equação (7.18).

Uma vez decidido o modelo de sobrevivência que atuará em cada mosquito adulto da simulação, a respectiva função sobrevivência fica automaticamente determinada e passará a ser atribuída no ato de eclosão de todas as pupas para a fase alada.

Por exemplo, se o modelo de sobrevivência escolhido para uma determinada simulação foi o modelo da Subseção 7.2.3, então todos os alados recebem a função sobrevivência da equação (7.10). Do mesmo modo ocorrerá para os modelos referentes às outras equações (7.11), (7.19) e (7.20).

Figura 44 – Comparação dos modelos de EIP de Mordecai et al. (2017) e Robert et al. (2019).



Fonte: O autor (2022), com os modelos advindos de Mordecai et al. (2017) e Robert et al. (2019).

A análise do EIP da dengue ocorre, simultaneamente, para os dois modelos de EIP_R e EIP_M destacados nas Figuras 43 e 44. Isto significa que, para cada fêmea alada, é possível determinar se o mosquito atingiu 100% do EIP_R ou EIP_M . Esta investigação do EIP por modelos distintos (EIP_R e EIP_M) foi motivada pelo comportamento da Figura 44. É visível que no intervalo de temperaturas 15°C - 40°C, a estimativa de duração do EIP pela modelagem proposta por Robert et al. (2019) é muito mais conservadora. Em outras palavras, é muito mais difícil um mosquito completar o EIP segundo o modelo de Robert

et al. (2019) do que pela proposta de Mordecai et al. (2017).

No ato de eclosão de uma pupa para a fase alada, uma variável n contando a longevidade do mosquito na fase adulta (em horas) é iniciada com o valor 0.

A cada passo da simulação, que possui uma hora como unidade de tempo, verifica-se se a longevidade do mosquito na fase adulta é superior a 120 dias. Se $n \geq 120 \cdot 24$, a morte do mosquito é agendada na simulação, todas as métricas de longevidade são capturadas e aguarda-se que todo o contexto seja atualizado para dar início a uma nova rodada de atualizações. Caso contrário, os valores da temperatura ambiente T^* e o SVPD^* são obtidos do INMET e calculados para o instante atual da simulação, respectivamente.

Neste momento, é necessário calcular a mortalidade que o mosquito adulto enfrentou desde a hora anterior até a hora atual.

Observação 10. Observe que, com os valores de T^* e SVPD^* fixados, a função $S(t, T^*, \text{SVPD}^*)$ se torna uma função sobrevivência de uma única variável t , assim como discutido na Seção 7.1.

A mortalidade que o mosquito se expõe no intervalo de tempo desde a hora $n - 1$ até a hora n pode ser calculada aplicando $t_0 = n - 1$, $t_1 = n$ e $S_0 = S(n - 1, T^*, \text{SVPD}^*)$ e $S_1 = S(n, T^*, \text{SVPD}^*)$ na equação (7.5). Ou seja, o risco que o mosquito alado precisa enfrentar é

$$m^* = \ln [S(n - 1, T^*, \text{SVPD}^*)] - \ln [S(n, T^*, \text{SVPD}^*)]$$

Analogamente como foi feito na Seção 6.5, sorteia-se um número $\bar{m}$ no intervalo $[0, 1)$. Se $\bar{m} \leq m^*$, então a morte do alado é agendada na simulação, todas as métricas de longevidade são capturadas e aguarda-se que todo o contexto seja atualizado para dar início a uma nova rodada de atualizações. Caso contrário, incrementam-se a idade do mosquito e sua longevidade na fase adulta $n \leftarrow n + 1$ em uma hora.

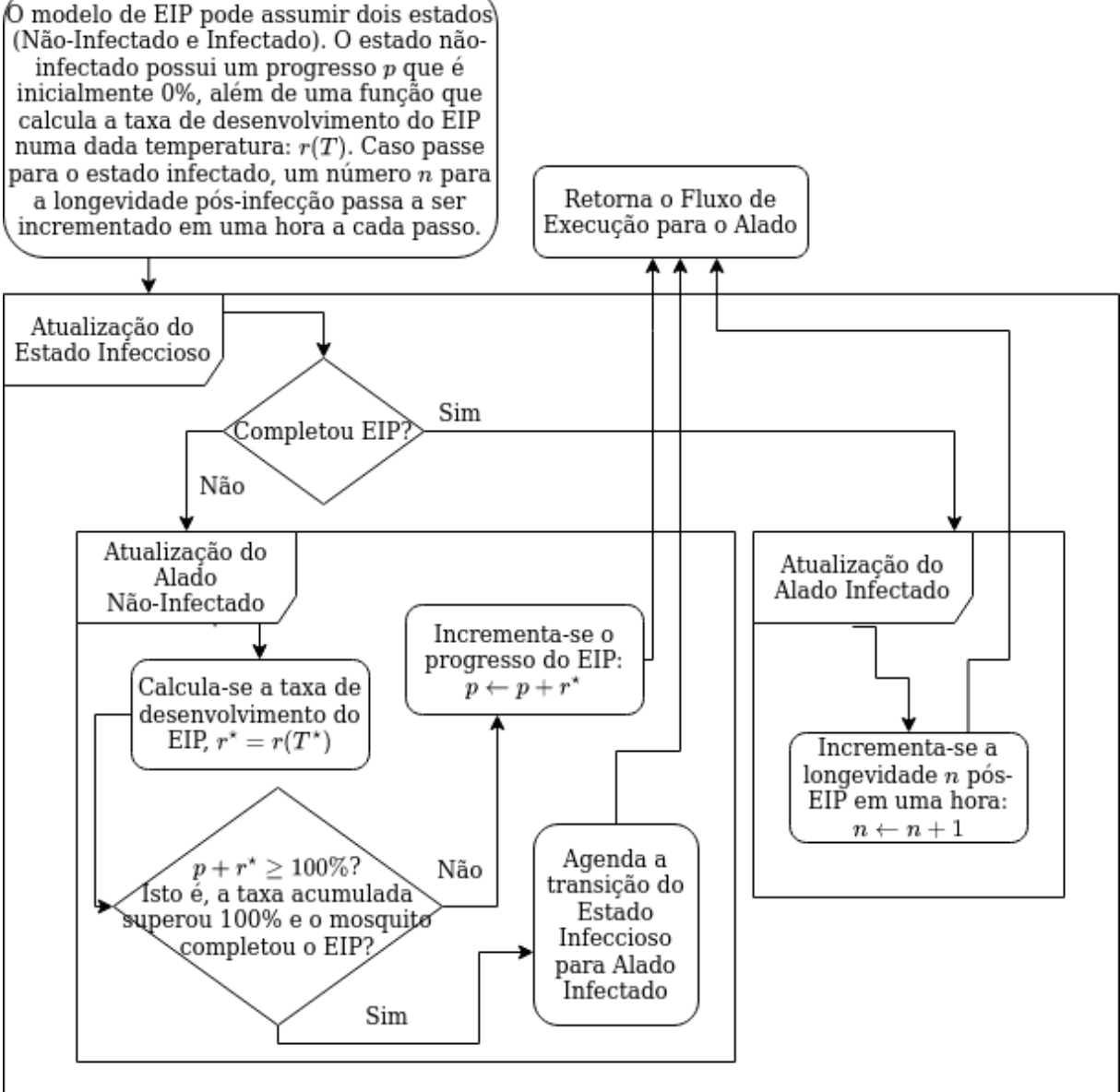
Na sequência, atualizam-se os dois modelos EIP_R e EIP_M . Na Figura 45, é possível conferir o processo de atualização do modelo de EIP.

Fêmea Infectada Caso o mosquito já esteja no estado infectado, há o incremento da longevidade pós-infecção $n \leftarrow n + 1$ em uma hora.

Fêmea Não-Infectada Calcula-se a taxa de desenvolvimento do EIP para a temperatura atual T^* utilizando Equação (7.23) no caso de EIP_R ou Equação (7.25) no caso de EIP_M : $r^* = r(T^*)$.

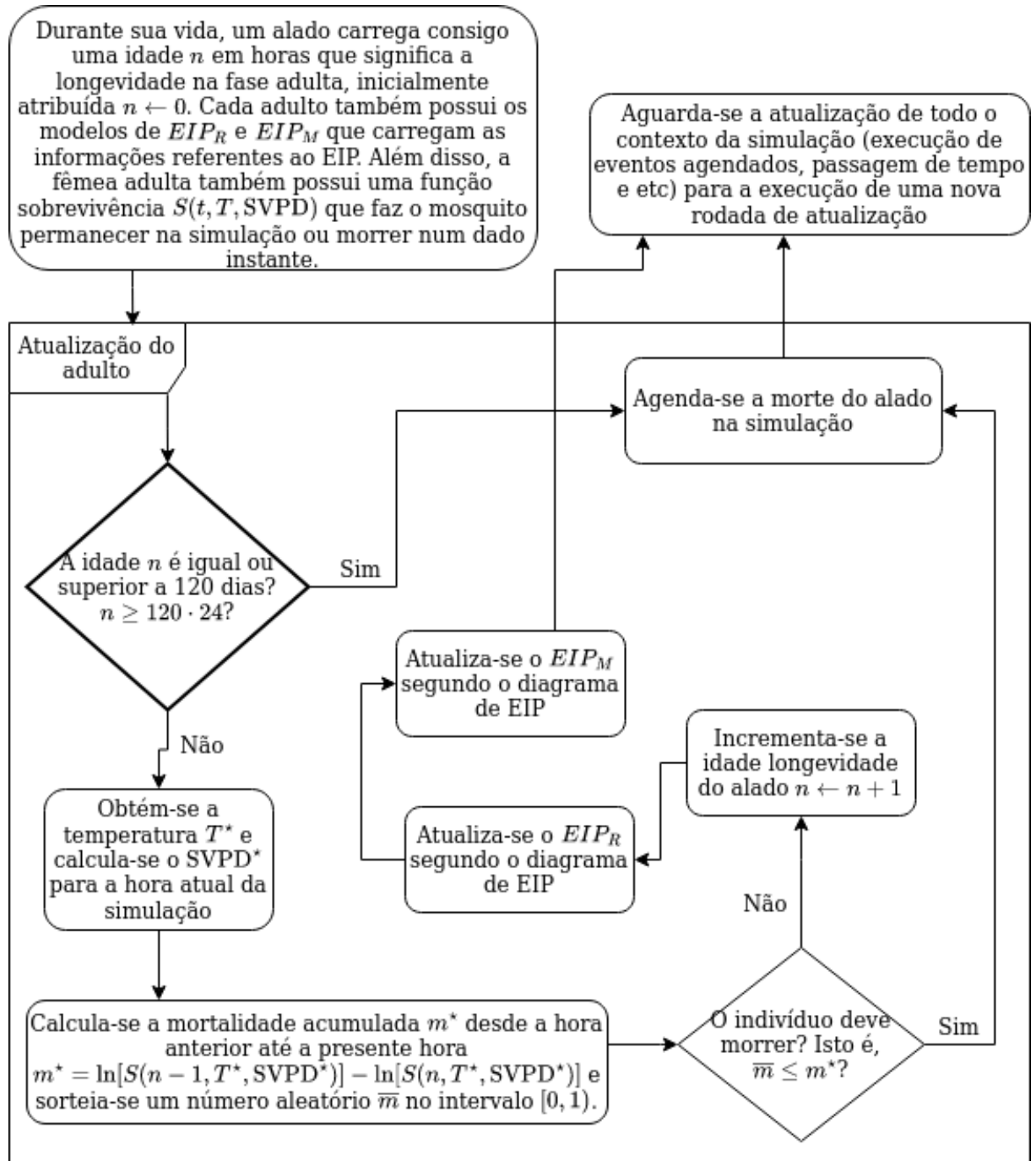
Se a taxa p de progresso acumulado do EIP incrementada de r^* superar 100%, então a fêmea adulta se torna infectada. Ou seja, se $p + r^* \geq 100\%$, agenda-se a transição do estado infeccioso do mosquito para o estado infectado. Caso $p + r^* < 100\%$, o progresso p é atualizado $p \leftarrow p + r^*$.

Em seguida, o fluxo de execução é transferido de volta para o método de atualização do alado.



Por fim, aguarda-se que todo o contexto da simulação seja atualizado para dar início a um novo ciclo de atualizações dos indivíduos. Todo este processo está ilustrado na Figura 46.

Figura 46 – Diagrama de execução da atualização de um alado na simulação.



Fonte: O autor (2022).

8 MODELAGEM BASEADA EM AGENTES

Neste capítulo, há a construção da arquitetura de *software* de um modelo baseado em agentes, *Agent-Based Model* (ABM), sob o paradigma de programação orientada a objetos, *Object-Oriented Programming* (OOP) (COX, 1991).

Para fins de extensibilidade, a arquitetura deste projeto separa-o em pelo menos 3 módulos: i) um módulo que funciona como o **Núcleo** (*Core*) de modelagem do ABM; ii) um módulo **Aedes** que estende os conceitos do Núcleo adaptando a noção de agentes para mosquitos do gênero *Aedes*; e iii) um último módulo, **Executor**, que emprega os módulos anteriores com um propósito específico como, por exemplo, o que este trabalho possui de investigar o EIP e longevidade dos alados.

8.1 MÓDULO NÚCLEO

Neste módulo, a principal responsabilidade é dar suporte às operações essenciais a um modelo ABM. Dentre estas responsabilidades, o módulo estabelece noções genéricas de agente, ambiente, simulação, eventos (ou intervenções) que ocorrem durante uma simulação, comandos a serem executados, clima, temporada sob investigação e outros.

8.1.1 Agente

Unidade central de qualquer proposta de *Agent-Based Modeling & Simulation* (ABMS), um agente genérico está representado na forma de uma classe de tal maneira que cada agente pode ser estendido (no sentido de OOP) por humanos e por mosquitos, de modo semelhante como é proposto por Arifin, Madey e Collins (2016).

No conceito de agente definido no presente trabalho, cada unidade possui uma variável idade que será incrementada a cada passo da simulação. Embora possa parecer óbvio utilizar a idade como um número inteiro, o Núcleo também encapsula a idade dos agentes como uma classe, com a finalidade de habilitar futuras pesquisas a trabalharem com unidades de medida de tempo diversas (dias, meses e etc).

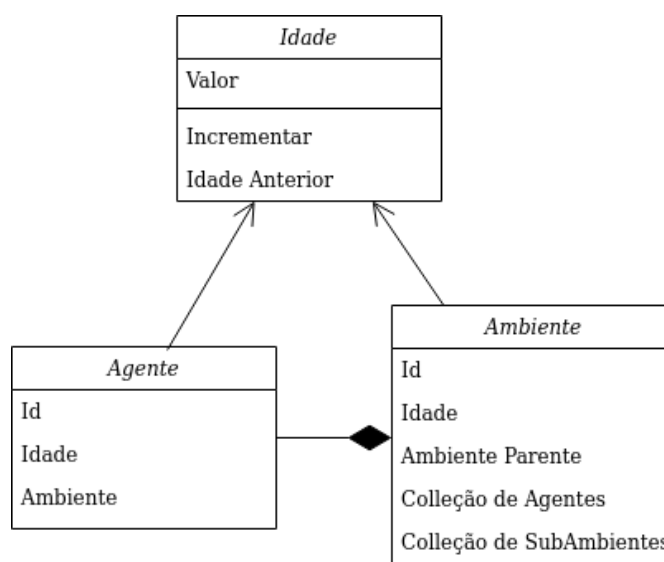
Para permitir a fácil interação dos agentes com o ambiente em que eles estão inseridos, cada agente carrega uma variável ambiente, cuja descrição segue abaixo.

8.1.2 Ambiente

A noção de ambiente está fundamentada na ideia de que, em trabalhos futuros, seja possível analisar o comportamento dos agentes em cada espaço físico onde ele se encontra. Por exemplo, na parte referente ao repouso dos alados em seu ciclo de vida, destacou-se a preferência do *Ae. aegypti* por determinados cômodos de uma residência. Para tornar viáveis investigações desta natureza, cada agente está inserido num único ambiente, podendo este ambiente conter subambientes e outros agentes. Isto significa que cada ambiente,

numa composição hierárquica semelhante a um “sistema de pastas de um sistema operacional”, contém uma coleção de subambientes e uma coleção de agentes. Para ilustrar em *Unified Modelling Language* (UML) (GRADY; JAMES; IVAR, 1998), é possível pensar de maneira simplificada que o diagrama de classes do modelo é conforme a Figura 47.

Figura 47 – Representação simplificada do diagrama de classes do relacionamento entre agentes e ambientes no modelo ABM.



Fonte: O autor (2022), baseado no trabalho de Arifin, Madey e Collins (2016).

Para exemplificar esta ideia de modelagem, é oportuno pensar que um ambiente é uma possível representação teórica de uma casa, seus subambientes podem ser a sala e os quartos. Desta maneira, cada sala/quarto poderá estar vazio ou conter humanos, mosquitos (adultos ou imaturos) ou ambos. Com esta modelagem de ambiente sendo hierárquica, cada cômodo poderá conter subambientes representando recipientes que acomodam ovos e larvas de *Ae. aegypti*, como por exemplo vasos de plantas dentro de salas ou pneus e garrafas plásticas com água num quintal.

8.1.3 Clima

A proposta de modelagem do presente trabalho está intimamente ligada com o clima de uma determinada região. A resposta dos agentes às mudanças de variáveis climáticas se dá por intermédio da interface Clima.

No módulo Núcleo, a única responsabilidade do clima é entregar um conjunto sucinto de variáveis num determinado instante da simulação.

Observação 11. A noção de data engloba atributos como ano, mês, hora, dia, minuto e milissegundo, de tal maneira que qualquer uma dessas precisões não utilizadas podem ser desconsideradas.

Figura 48 – Agentes da Funasa realizando inspeções a procura de focos do *Ae. aegypti* em 2001. Esta imagem ilustra que recipientes com água podem ser idealizados como subambientes de uma casa numa simulação.



Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde et al. (2002).

No momento, as seguintes variáveis são entregues pela interface Clima para uma data específica da simulação:

- Data da solicitação de coleta dos dados;
- Nível de precipitação pluviométrica;
- Umidade relativa;
- Temperatura do ar;
- Temperatura da água.

A ideia por trás desta decisão é habilitar o uso de diferentes fornecedores de dados climáticos. No caso das simulações efetuadas no presente trabalho, os dados climatológicos são fornecidos pelo INMET, que possuem um formato aparentemente próprio para divulgação ao público. Entretanto, caso o pesquisador responsável esteja interessado em analisar o comportamento do mesmo modelo em outra região do mundo, basta implementar a interface Clima para a nova localidade e o projeto roda com poucas (ou nenhuma) alterações adicionais.

As variáveis que são entregues pela interface do clima também são extensíveis. Isto significa que o pesquisador pode adicionar variáveis climáticas na captura dos dados. Por

exemplo, no módulo Executor, adiciona-se o SVPD para que os adultos possam capturar a longevidade, como visto no modelo de longevidade de Chris A. Schmidt et al. (2018).

8.1.4 Temporada

Nesta tese de doutorado, uma simulação possui uma data inicial e uma data final que nem sempre é atingida, caso o pesquisador opte por interromper a execução da simulação num determinado passo.

Além de definir datas iniciais e finais, a interface Temporada estabelece que o implementador forneça uma maneira de iterar as datas, segundo o padrão de projeto *Iterator* (GAMMA et al., 1994). Em outras palavras, a interface Temporada questiona como é efetuada a passagem de tempo numa dada simulação. Por exemplo, o módulo Executor do presente trabalho possui uma granularidade de horas. Entretanto, caso seja de interesse, o pesquisador pode implementar uma passagem de tempo em dias.

Observação 12. No entanto, uma mudança de horas para dias necessitaria de um ajuste relevante no módulo Aedes, pois as taxas de desenvolvimento estão atualmente descritas em hora^{-1} como 1 / horas de desenvolvimento.

8.1.5 Simulação

Conceitualmente, a classe Simulação é a parte mais importante desta proposta de modelagem, funcionando como o cérebro do projeto. A classe Simulação coordena a passagem de tempo, captura e valida as variáveis climáticas.

Após a validação das variáveis climáticas, estes dados são repassados para eventos de simulação, onde cada evento de simulação possui uma tarefa específica a ser executada. Esta tarefa pode ser uma inserção e/ou remoção de ambientes, atualização de agentes, intervenções como medidas de controle vetorial e outras. Por exemplo, na implementação do Executor atual, o único evento de simulação é a atualização de todos os agentes contidos nos ambientes, de tal maneira que nenhuma modificação dos ambientes é efetuada. Porém, numa pesquisa futura, há o interesse de adicionar recipientes com água devido à incidência de chuvas e efetuar a remoção conforme uma ação de saneamento ou destruição é realizada. Uma vez que um evento de simulação é posto em execução, como uma atualização dos mosquitos, surgem comandos que precisam ser executados pela simulação, como é o caso da morte do *Ae. aegypti* em determinado instante.

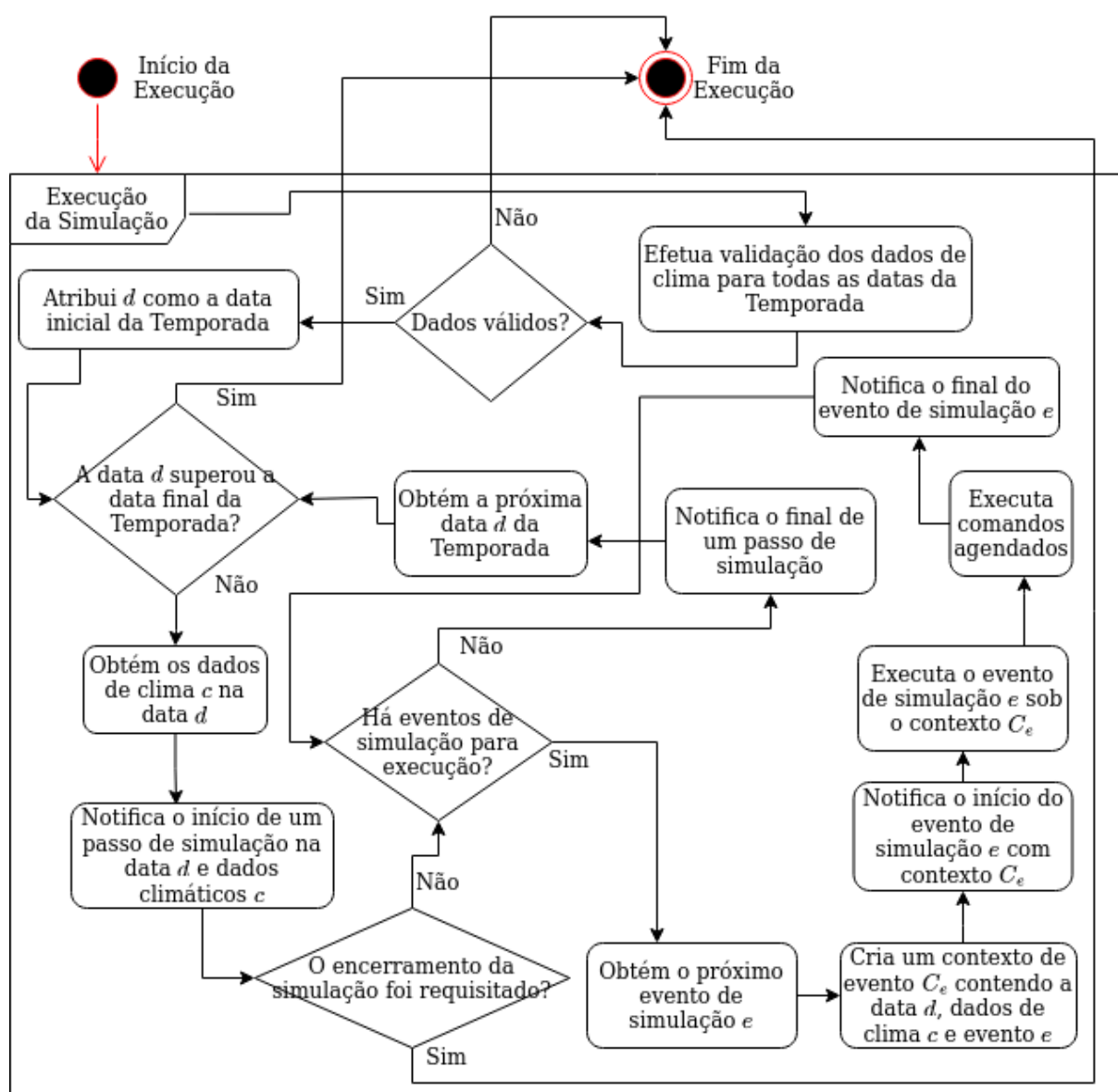
Numa abordagem *event-driven*, a classe Simulação também coordena a execução de eventos e comandos de simulação que são emitidos, o que permite a notificação¹ pré e pós-execução de cada um dos eventos / comandos sob custódia da simulação.

No ato de instanciar uma simulação, o código responsável por sua execução precisa prover:

¹padrão de projeto *Observer* (GAMMA et al., 1994).

- uma instância da interface de Temporada;
- uma instância da interface de Clima;
- uma fila de eventos de simulação que precisam ser executados de maneira ordenada (*First In, First Out*, também conhecido como *FIFO*);
- uma lista inicial de ambientes;
- uma interface de validação dos dados climáticos.

Figura 49 – Fluxo de execução de uma simulação.



Fonte: O autor (2022).

Observação 13. Atualmente, embora armazenar a lista inicial de ambientes diretamente não seja ideal, esta decisão foi tomada para uma primeira versão do trabalho. Posteriormente, a arquitetura evoluirá para a encapsulação da lista de ambientes seguindo uma noção de espaço, permitindo englobar espaços em duas ou três dimensões como é feito pelos pesquisadores Arifin, Madey e Collins (2016).

Após a aquisição destes dados e interfaces no construtor da classe, a simulação cria uma fila de comandos que serão executados a cada passo da simulação por agentes e ambientes. Na Figura 49, há a descrição detalhada de todo o fluxo de execução de uma simulação.

Uma parte fundamental nesse processo de execução de uma simulação é que os comandos são agendados para uma execução ao final de cada passo. O principal argumento para proceder deste modo é que não podem haver inserções ou remoções de elementos nas coleções de agentes e ambientes, pois não há uma noção de ordem nestas coleções. Isto significa que inserir ou remover agentes e / ou ambientes nas coleções que o contêm iria quebrar o iterador destas coleções, na maioria das vezes.

A ilustração destas ideias ocorrem nos diagramas de execução dos modelos dos imaturos e dos alados, descritos nas Figuras 30 e 46 respectivamente. Caso o número $\bar{m}$ sorteado seja tal que $\bar{m} > m^*$ se verifica, então ocorre o agendamento da morte do mosquito para ser executada ao final do passo atual da simulação.

8.2 MÓDULO AEDES

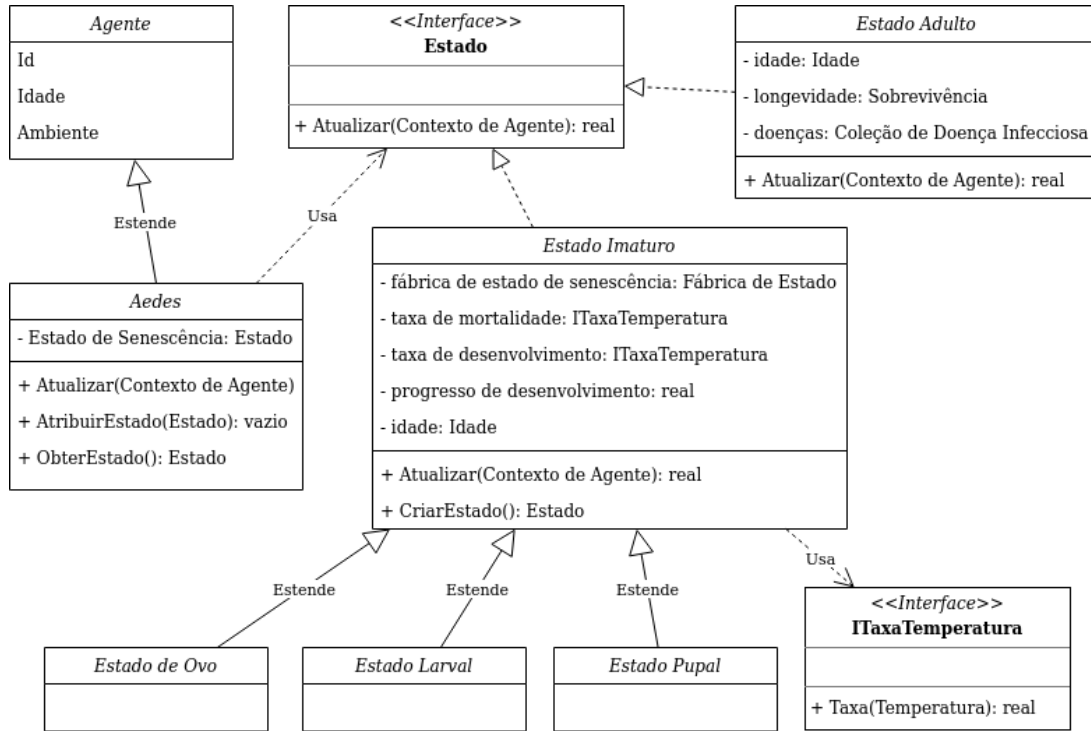
Neste módulo, o principal objetivo é tornar as definições genéricas para agentes mais próximas do *Ae. aegypti*.

Observação 14. Em versões futuras do presente trabalho, o módulo Aedes será desmembrado em dois submódulos: i) um para mosquitos e; ii) outro específico para mosquitos do gênero *Aedes*. Esta ideia de separar mosquitos e *Aedes* toma corpo ao perceber que outros mosquitos, como por exemplo o *An. gambiae*, possuem muitas características em comum ao *Ae. aegypti* Arifin, Madey e Collins (2016).

Neste módulo, houve a incorporação de toda a biologia dos mosquitos destacada nos Capítulos 6 e 7. Portanto, cada aspecto que é inerente ao *Ae. aegypti* ganha vida nesta parte do modelo.

8.2.1 Senescência

Na atual implementação, através de uma classe denominada Aedes, o conceito genérico de um mosquito do gênero *Aedes* estende o conceito de agente adicionando um estado de senescência.

Figura 50 – Diagrama de classes parcial para a senescência do *Ae. aegypti*.

Fonte: O autor (2022).

Observação 15. Assim como Arifin, Madey e Collins (2016), uma parte essencial no presente trabalho é a implementação do estágio de senescência (ovo, larva, pupa e alado) por meio do padrão de projeto *State* (GAMMA et al., 1994).

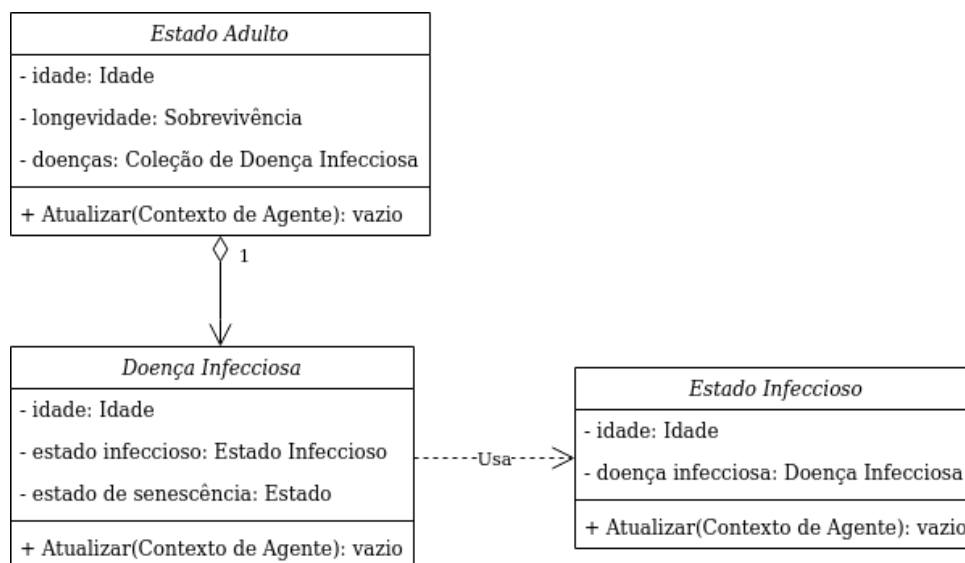
Em poucas palavras, aplicado ao *Ae. aegypti*, o padrão *State* permite alterar o comportamento do mosquito de acordo com seu estado de senescência, seja ele ovo, larva, pupa ou alado. Por exemplo, quando é requisitada a atualização de um mosquito na simulação, a classe *Aedes* apenas executa a atualização do estado de senescência atual, que automaticamente redireciona o fluxo de execução para um dos diagramas de execução das Figuras 30 e 46.

A arquitetura referente à senescência do *Ae. aegypti* está representada no diagrama da Figura 50.

No caso do diagrama Figura 50, o modelo de sobrevivência é a função $S(t, T, SVPD)$ escolhida, conforme mencionado na Seção 7.2.

8.2.2 Doenças Infecciosas

Atualmente, o modelo *Ae. aegypti* oferece suporte a incorporação de doenças infecciosas aos mosquitos. Conforme explicitado parcialmente na Figura 50 e cujo diagrama de classes da Figura 51 reflete, os alados carregam uma coleção de doenças infecciosas que estes são capazes de transmitir.

Figura 51 – Diagrama de classes de uma doença infecciosa.

Fonte: O autor (2022).

Observação 16. No futuro, a ideia é incorporar a disseminação de doenças como a dengue, zika e chikungunya.

Assim como o mosquito utiliza o estado de senescência através de uma implementação do padrão de projeto *State*, uma doença infecciosa utiliza o mesmo padrão para o estado infeccioso de um alado.

8.3 MÓDULO EXECUTOR

Neste módulo, o principal objetivo é investigar alguma hipótese que seja possível a aplicação dos modelos Núcleo e Aedes anteriormente descritos.

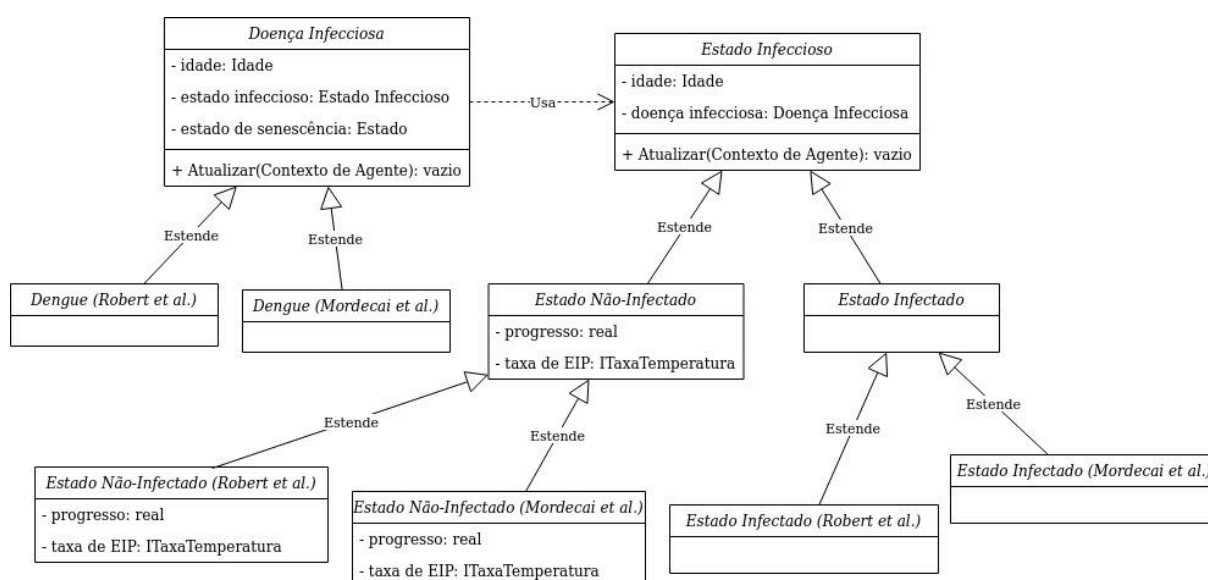
No caso específico do presente trabalho, há a implementação da interface *Clima* mencionada na Seção 8.1. Esta implementação permite a utilização das séries históricas contendo fatores climáticos publicados pelo INMET para grandes cidades do Brasil, em alguns casos desde o início dos anos 2000. Entretanto, em vários dias / horários diferentes, seja por falha de equipamento de medição, condições adversas ou qualquer outro motivo provável, alguns dados estão ausentes nas planilhas publicadas pelo INMET. Neste caso, a interface do presente trabalho que realiza a captura dos dados climáticos optou por buscá-los na mesma hora dos dias anteriores.

Por exemplo, caso esteja faltando os dados de temperatura e umidade relativa para a hora 10 do dia n , o módulo Executor busca estas informações sucessivamente na hora 10 dos dias $n - 1$, $n - 2$, $\dots$, 1 até que estes dados sejam retornados. Caso a temperatura e a umidade relativa do ar não sejam encontrados, então a simulação é abortada e nem mesmo iniciada.

Além disso, o início de uma simulação ocorre a partir de uma data e hora estipulada que marca o período inicial da temporada. Neste instante, considera-se que são postos uma quantidade N de ovos do *Ae. aegypti* num mesmo recipiente (ex.: 1000 ovos) e por sua vez a simulação ocorre em incrementos de uma hora. Uma vez postos, os ovos N se desenvolvem até que eventualmente cheguem a fase adulta e todos os indivíduos morram, o que decreta o fim de uma única simulação.

Para garantir que uma simulação seja executada de maneira adequada sem problema algum, é preciso antecipar que não haverá falhas na captura dos dados climáticos. Para isso, o módulo Executor se certifica de que há dados climáticos disponíveis para todas as datas e horas da temporada sob simulação.

Figura 52 – Diagrama de classe para a análise do EIP segundo os modelos de Mordecai et al. (2017) e Robert et al. (2019).



Fonte: O autor (2022).

Outro ponto importante realizado especificamente para o presente trabalho, cujo diagrama de classe pode ser conferido na Figura 52, é a implementação das estimativas de EIP tratadas na Seção 7.3. Como um dos objetivos principais desta tese de doutorado é efetuar uma comparação de modelos de EIP nitidamente diferentes (Figura 44), este módulo simulou o progresso simultâneo do EIP por ambos modelos de Mordecai et al. (2017) e Robert et al. (2019) mediante uma implementação do estado infeccioso retratado no diagrama da Figura 51.

9 SIMULAÇÕES

Nesta tese de doutorado, o principal objetivo é efetuar uma análise que compare a longevidade das fêmeas adultas do *Ae. aegypti* com o EIP da dengue, sob a influência de diferentes configurações climáticas do meio ambiente.

Para atingir tal objetivo, empregou-se um modelo baseado em agentes (Capítulo 8) cuja biologia do *Ae. aegypti* está detalhada nos Capítulos 6 e 7.

9.1 EXEMPLOS GENÉRICOS DE SIMULAÇÃO

No atual estado do módulo Executor (Seção 8.3), o *software* que simula computacionalmente o *Ae. aegypti* é capaz de rodar em condições mais gerais do que o escopo definido para este trabalho. Por exemplo, para que o módulo Executor funcione, os seguintes parâmetros são solicitados:

- Quantidade $N > 0$ de ovos que iniciarão a simulação;
- A cidade cuja biologia dos mosquitos é utilizada: Campina Grande, João Pessoa ou Patos;
- O modelo de desenvolvimento dos imaturos: linear ou não-linear;
- O modelo de longevidade dos alados: Brady et al., Schmidt et al., Marinho-Brady et al. ou Marinho-Schmidt et al.;
- A data (ano, mês, dia e hora) inicial da simulação no formato Coordinated Universal Time (UTC);
- A data (ano, mês, dia e hora) final da simulação no formato Coordinated Universal Time (UTC);
- O arquivo do INMET que contém os dados meteorológicos para o período temporal indicado.

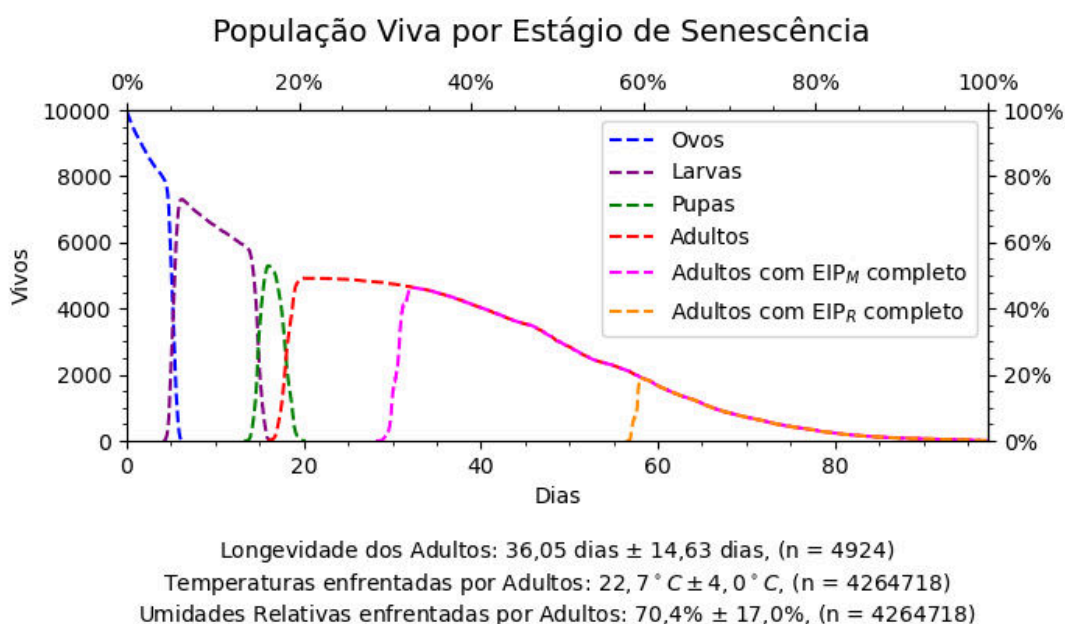
A seguir, há a ilustração de duas simulações efetuadas com parâmetros ligeiramente distintos, porém que utilizam algumas das funcionalidades implementadas no módulo Executor que estão fora do escopo da bateria de simulações da presente investigação de longevidade.

9.1.1 Primeiro Exemplo de Simulação

Na primeira simulação, 10.000 ovos foram escolhidos como número inicial. Esta simulação foi realizada para a cidade de Piracicaba, no interior do estado de SP, com início às 21h UTC do dia 4 de fevereiro de 2020 e término às 20h UTC do dia 4 de fevereiro de

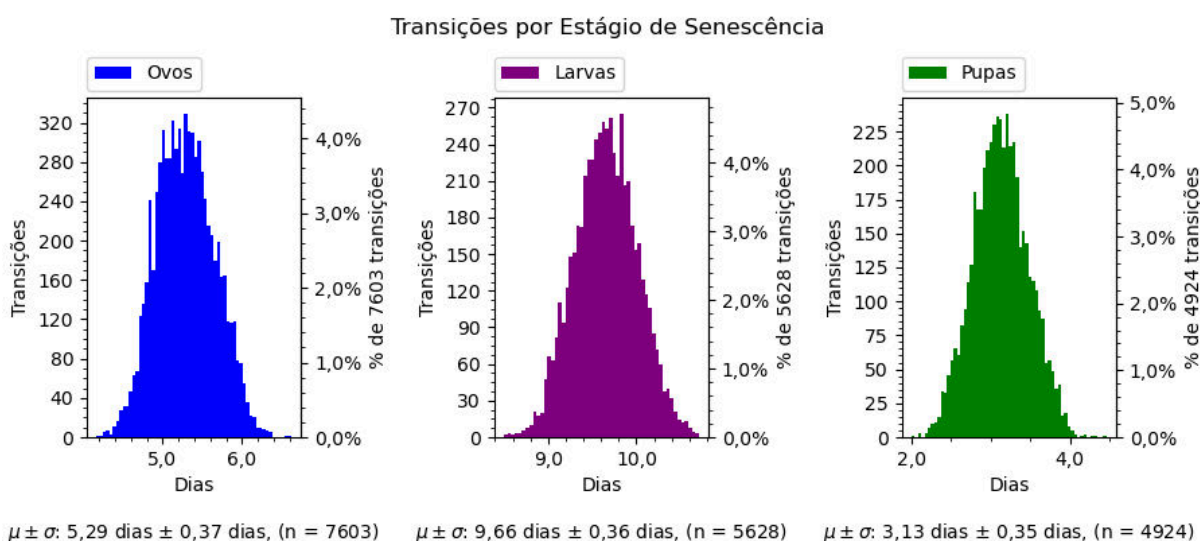
2021. Nesta simulação que utiliza a biologia dos mosquitos de Campina Grande simulados em Piracicaba, foram escolhidos o modelo de desenvolvimento linear para os imaturos e o modelo de longevidade de Schmidt et al. para as fêmeas adultas.

Figura 53 – Sobrevivência da população por estágio de senescência na primeira execução de exemplo.



Fonte: O autor (2022).

Figura 54 – Transições dos mosquitos em cada estágio de senescência na fase imatura, trazidos à mesma base de comparação. Esta figura é referente ao primeiro exemplo de execução.

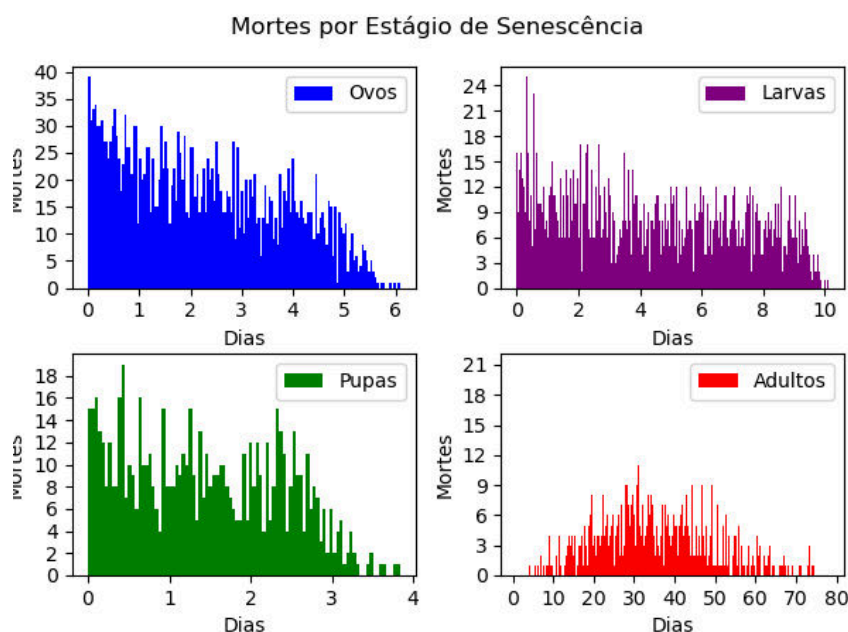


Fonte: O autor (2022).

Na Figura 53, há a ilustração da sobrevivência da população por estágio de senescência em tempo corrido. Note que os mosquitos apresentam longevidade média de 36,05 dias

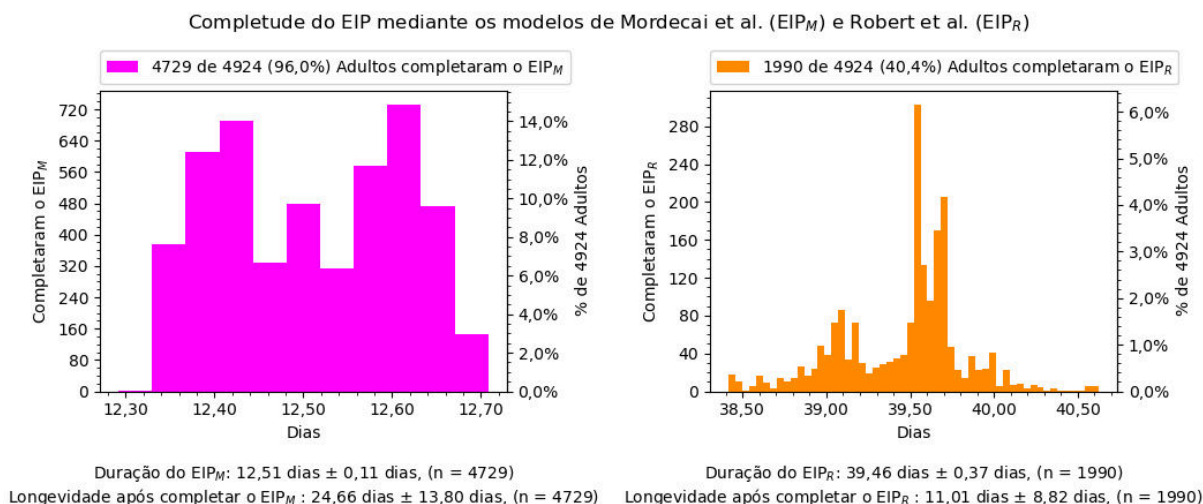
$\pm 14,63$ dias¹, de modo que a temperatura média enfrentada pelos alados atingiu $22,7^{\circ}\text{C} \pm 4,0^{\circ}\text{C}$. Neste período, a umidade relativa do ar enfrentada pelos alados marcou $70,4\% \pm 17,0\%$. Em todas as medidas exibidas, o número n significa a quantidade de amostras presentes nas medidas.

Figura 55 – Mortes dos mosquitos em cada estágio de senescência trazidos à mesma base de comparação. Esta figura refere-se à primeira execução exemplificada.



Fonte: O autor (2022).

Figura 56 – Percentual de fêmeas adultas que atingiram o EIP segundo os modelos de Mordecai et al. (2017) e Robert et al. (2019) (EIP_M e EIP_R), respectivamente. Esta figura é referente ao primeiro exemplo de execução



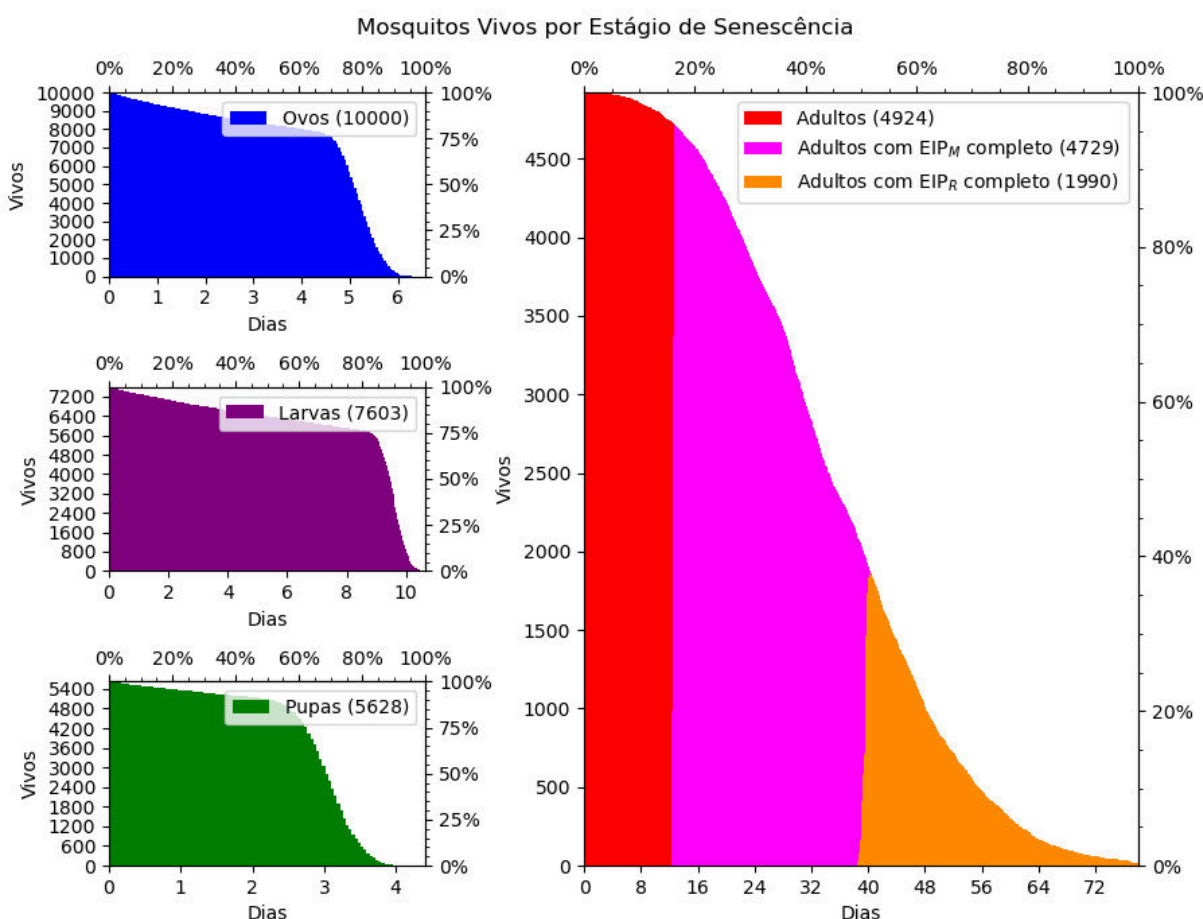
Fonte: O autor (2022).

¹ $\mu \pm \sigma$: média e desvio padrão

Na Figura 54, as transições efetuadas pelos mosquitos em cada estágio de senescência da fase aquática são exibidas. Nesta figura, os mosquitos de mesmo estágio de senescência estão trazidos à mesma base de comparação. Isto significa que se um ovo eclodiu para larva no dia 7 e outro no dia 9, a 0-ésima hora da larva do dia 7 será comparada com a 0-ésima hora da outra larva eclodida no dia 9. Nesta simulação em Piracicaba, os ovos demoraram em média 5,29 dias para eclodir para o estágio larval. As larvas levaram 9,66 dias e as pupas eclodiram para a fase alada em 3,13 dias.

Na Figura 56, há a análise tanto do percentual de fêmeas que atingiram o EIP, quanto a longevidade das fêmeas após completarem o EIP. Observe que segundo o modelo de Mordecai et al. (2017), 96% das fêmeas completaram no EIP. Por outro lado, apenas 40,4% das fêmeas adultas atingiram o EIP_R .

Figura 57 – Sobrevivência dos indivíduos separados por estágio de senescência trazidos à mesma base de comparação. Novamente, esta figura é referente ao primeiro exemplo de execução.



Fonte: O autor (2022).

Pelo modelo de Mordecai et al. (2017), o comprimento do EIP foi de aproximadamente 12,51 dias, enquanto que pelo modelo de Robert et al. (2019) dura aproximadamente 39,46 dias. Vale destacar que o desvio padrão é quase nulo. Entretanto, é perfeitamente

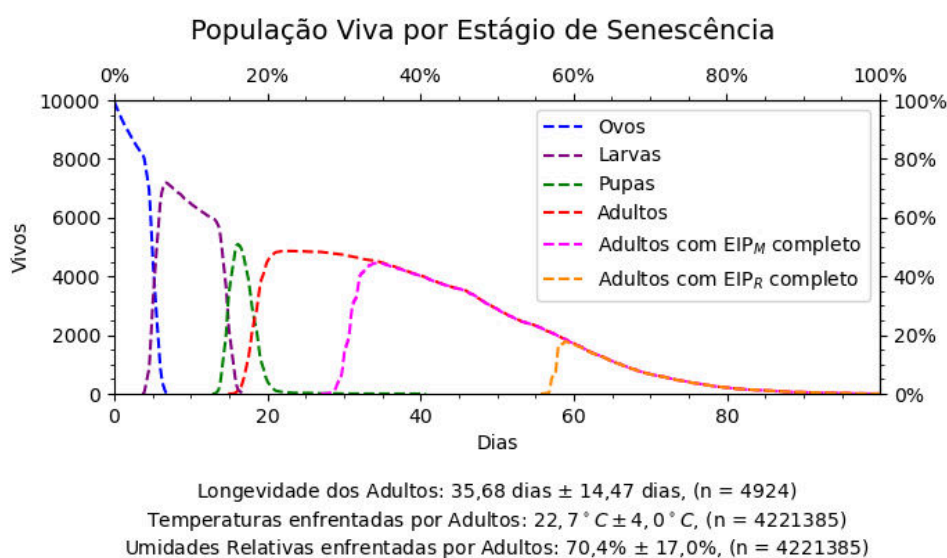
explicável pelo fato de serem modelos determinísticos em termos da temperatura.

Na Figura 57, mostra-se a sobrevivência do *Ae. aegypti* em todos os estágios do seu ciclo de vida. Nesta figura, os mosquitos também estão trazidos à mesma base de comparação em seus respectivos estágios de senescência.

9.1.2 Segundo Exemplo de Simulação

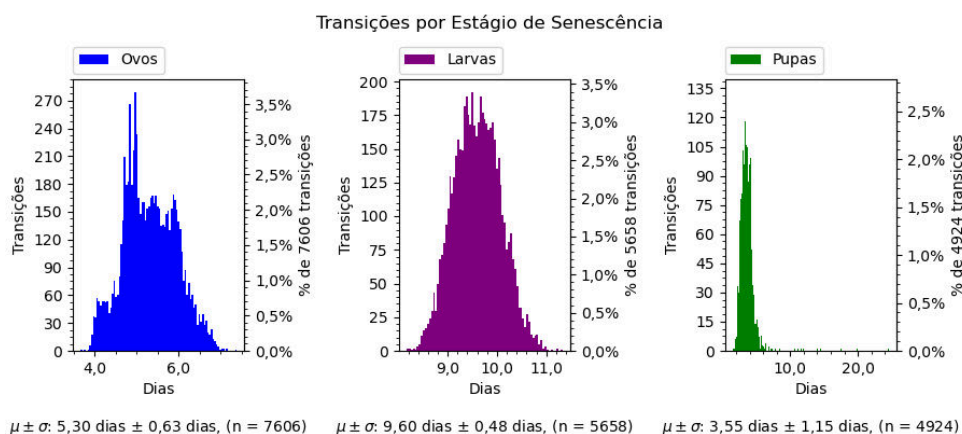
Neste segundo exemplo de simulação, as mesmas condições do primeiro exemplo foram mantidas, porém ocorreu a mudança de modelo de desenvolvimento dos imaturos para forma não-linear descrita pela equação (6.2).

Figura 58 – Sobrevivência da população por estágio de senescência na segunda execução de exemplo.



Fonte: O autor (2022).

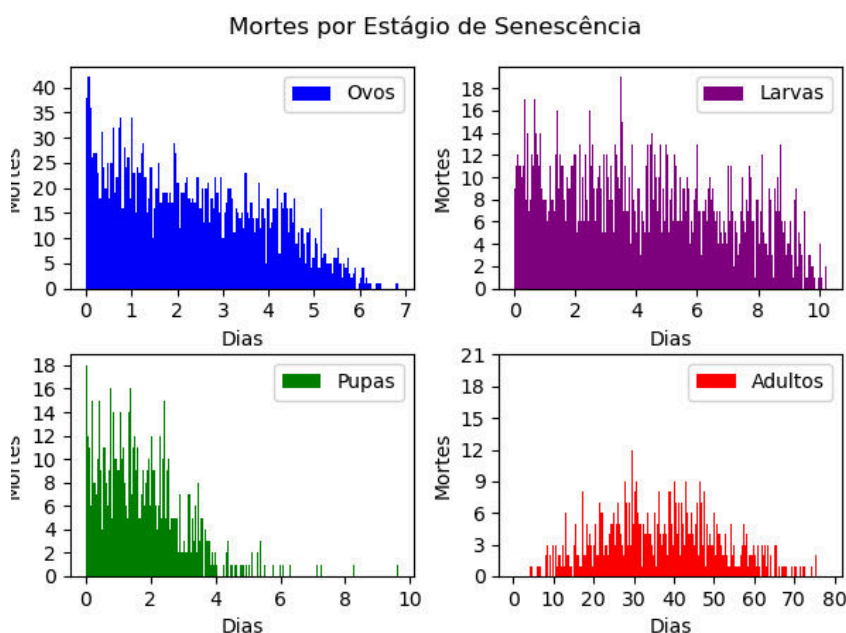
Figura 59 – Transições dos mosquitos em cada estágio de senescência na fase imatura, trazidos à mesma base de comparação. Esta figura é referente ao segundo exemplo de execução.



Fonte: O autor (2022).

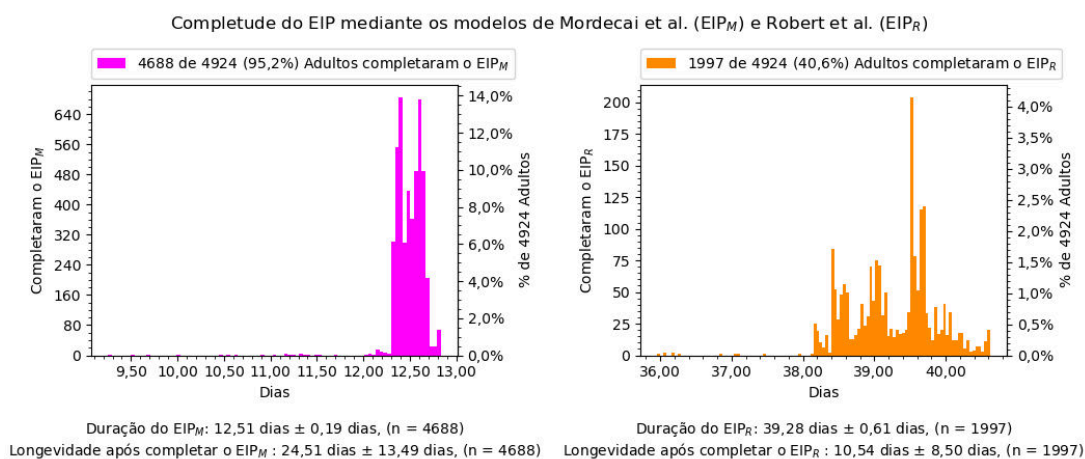
Na Figura 58, há a ilustração da sobrevivência da população por estágio de senescência em tempo corrido. Note que os mosquitos apresentam longevidade média de 35,68 dias $\pm$ 14,47 dias, de modo que a temperatura média enfrentada pelos alados também atingiu $22,7^{\circ}\text{C} \pm 4,0^{\circ}\text{C}$ como no primeiro exemplo. O mesmo aconteceu com a umidade relativa que se manteve em $70,4\% \pm 17,0\%$.

Figura 60 – Mortes dos mosquitos em cada estágio de senescência trazidos à mesma base de comparação. Esta figura refere-se à segunda execução.



Fonte: O autor (2022).

Figura 61 – Percentual de fêmeas adultas que atingiram o EIP segundo os modelos de Mordecai et al. (2017) e Robert et al. (2019) (EIP_M e EIP_R), respectivamente. Esta figura é referente ao segundo exemplo de execução



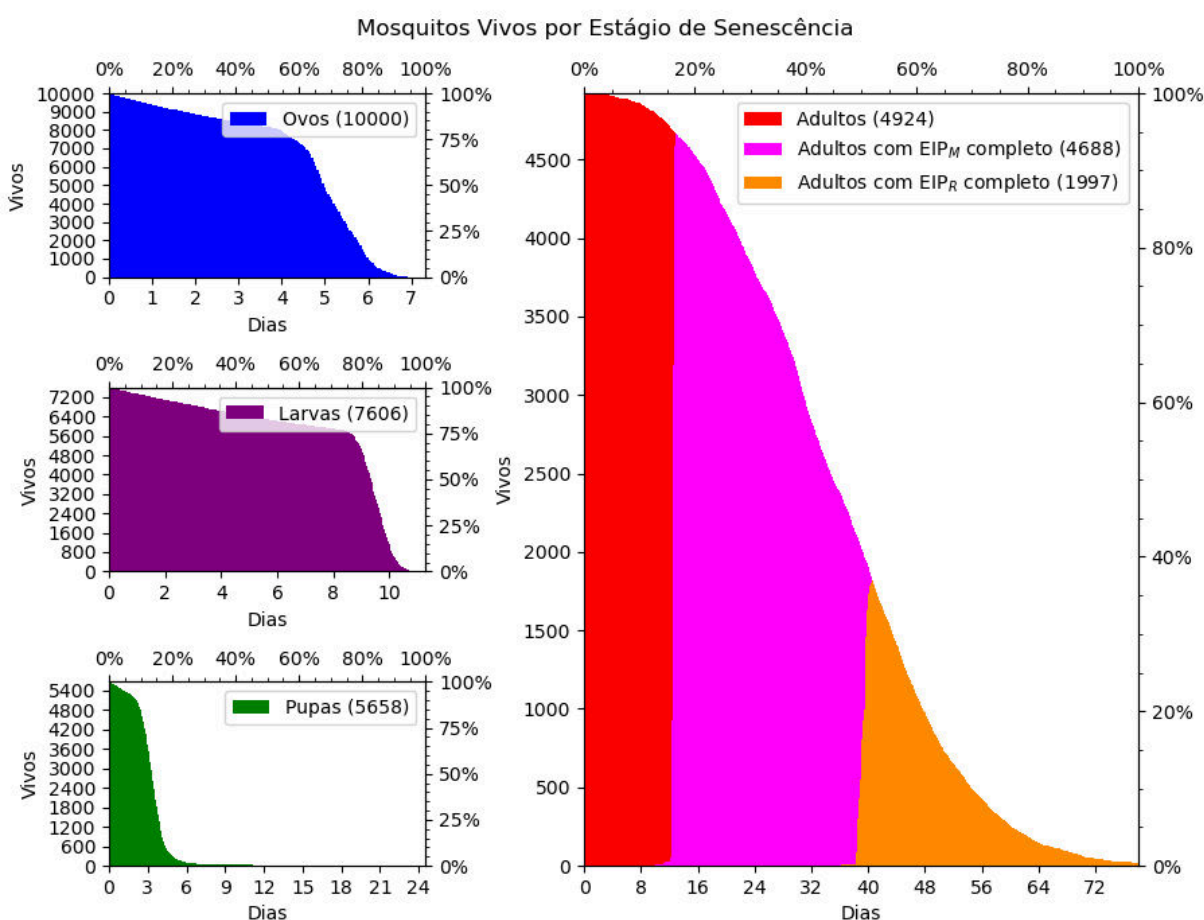
Fonte: O autor (2022).

Nas Figuras 59, 60 e 62, os mosquitos estão comparados sob a mesma base na idade

de senescência conforme já explicado anteriormente.

As maiores diferenças ao aplicar o modelo não-linear se encontram nas transições das pupas para os adultos (Figura 59), pois continuam ocorrendo eclosões para a fase adulta em baixíssimas quantidades entre 10 e 20 dias após o início do estágio pupal. Entranto, a média dessas transições permanecem relativamente próximas: 3,13 dias $\pm$ 0,35 dias no primeiro exemplo *versus* 3,55 dias $\pm$ 1,15 dias no segundo exemplo.

Figura 62 – Sobrevivência dos indivíduos separados por estágio de senescência trazidos à mesma base de comparação. Novamente, esta figura é referente ao segundo exemplo de execução.



Fonte: O autor (2022).

9.2 CONFIGURAÇÕES DAS BATERIAS DE SIMULAÇÕES

Devido a enorme quantidade de combinações possíveis de cidades, modelos de desenvolvimento na fase imatura, modelos de longevidade na fase adulta e outros parâmetros (veja Seção 9.1), optou-se por realizar a análise deste trabalho sobre um conjunto reduzido de cidades (Subseção 9.2.1), período temporal (Subseção 9.2.2), modelo de desenvolvimento dos imaturos (Subseção 9.2.4) e modelos de longevidade da fase adulta (Subseção 9.2.5).

- Belém / Pará (PA);
- Belo Horizonte / Minas Gerais (MG);
- Brasília / Distrito Federal (DF);
- Campo Grande / Mato Grosso do Sul (MS);
- Cuiabá / Mato Grosso (MT);
- Florianópolis / Santa Catarina (SC);
- Fortaleza / Ceará (CE);
- Manaus / Amazonas (AM);
- Palmas / Tocantins (TO);
- Porto Alegre / Rio Grande do Sul (RS);
- Recife / Pernambuco (PE);
- Rio Branco / Acre (AC);
- Rio de Janeiro / Rio de Janeiro (RJ);
- Salvador / Bahia (BA);
- São Luís / Maranhão (MA);
- São Paulo / São Paulo (SP);

9.2.2 Espaço Temporal

Para simular o comportamento de oviposição do *Ae. aegypti*, que geralmente ocorre próximo ao anoitecer (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 1994), foram atribuídos os horários contidos na coluna **Anoitecer (UTC)** da Tabela 13 como sendo a hora de postura dos ovos¹ em cada cidade.

Tabela 13 – Anoitecer nas capitais dos estados brasileiros sob simulação.

Cidade	Estado	Anoitecer	GMT	Anoitecer (UTC)
Belém	PA	18:04	-3	21:00
Belo Horizonte	MG	17:56	-3	21:00
Brasília	DF	18:10	-3	21:00
Continua na próxima página ...				

¹a hora de postura dos ovos coincide com a data inicial da simulação

Cidade	Estado	Anoitecer	GMT	Anoitecer (UTC)
... Continuação da tabela				
Campo Grande	MS	17:39	-4	22:00
Cuiabá	MT	17:42	-4	22:00
Florianópolis	SC	18:20	-3	21:00
Fortaleza	CE	17:25	-3	20:00
Manaus	AM	17:51	-4	22:00
Palmas	TO	18:08	-3	21:00
Porto Alegre	RS	18:32	-3	22:00
Recife	PE	17:13	-3	20:00
Rio Branco	AC	17:26	-5	22:00
Rio de Janeiro	RJ	17:55	-3	21:00
Salvador	BA	17:30	-3	21:00
São Luís	MA	17:48	-3	21:00
São Paulo	SP	18:09	-3	21:00

Fonte: O autor (2022), com dados coletados às 10 horas do dia 12 de outubro de 2022 no website <https://www.timeanddate.com/astronomy/brazil>.

Além disso, em cada cidade sob investigação, uma simulação foi efetuada para algum dos primeiros 5 dias de cada mês, que possuíam dados climáticos disponíveis, de cada ano da década 2010 – 2019.

9.2.3 Cepas de Mosquitos

Na pesquisa de [Marinho et al. \(2016\)](#), cujos dados biológicos alicerçam os modelos dos imaturos e dos alados, os autores reportam as informações do *Ae. aegypti* para cepas do mosquito provenientes de três cidades: Campina Grande, João Pessoa e Patos. Por limitações de recursos computacionais e de tempo de execução, apenas os mosquitos de João Pessoa foram empregados nas baterias de simulações.

9.2.4 Modelos na Fase Aquática

Durante a construção da biologia dos imaturos, dois modelos de desenvolvimento foram ilustrados: i) um modelo linear – equação (6.5) – que depende da temperatura; e ii) um modelo não-linear – equação (6.2) – com dependência também na temperatura. Como o foco do presente trabalho está concentrado na fase adulta, apenas o modelo linear de desenvolvimento das formas imaturas foi utilizado nas baterias de simulações.

9.2.5 Modelos na Fase Adulta

Já na fase adulta do *Ae. aegypti*, os 4 modelos de longevidade foram simulados:

1. O modelo de Brady et al. (Subseção 7.2.3);
2. O modelo de Schmidt et al. (Subseção 7.2.4);
3. Um modelo que combina os modelos de Marinho et al. e Brady et al. (Subseção 7.2.5), aqui designado por Marinho-Brady et al.;
4. Um modelo que combina os modelos de Marinho et al. e Schmidt et al. (Subseção 7.2.5), aqui designado por Marinho-Schmidt et al.

Como os modelos de longevidade dos alados dos Itens 2 e 4 acima mencionados dependem dos dados publicados por [Marinho et al. \(2016\)](#), as informações utilizadas foram sempre referentes aos mosquitos de João Pessoa. A ideia de utilizar os dados biológicos do *Ae. aegypti* de João Pessoa é “transportar” os mosquitos para outra cidade e então simular o comportamento destes indivíduos, desde a fase aquática até a adulta.

Com relação ao EIP, os modelos de [Mordecai et al. \(2017\)](#) e [Robert et al. \(2019\)](#) são simulados simultaneamente nos alados.

Para facilitar a compreensão e análise dos resultados, o modelo considera que todos os indivíduos são fêmeas.

9.3 EXEMPLOS SOB AS CONDIÇÕES DAS BATERIAS DE SIMULAÇÕES

Nesta parte, os exemplos são executados sob as mesmas condições das baterias de simulações. A única diferença prática é que na bateria de simulações, a execução percorre cada mês de cada ano na década 2010 – 2019.

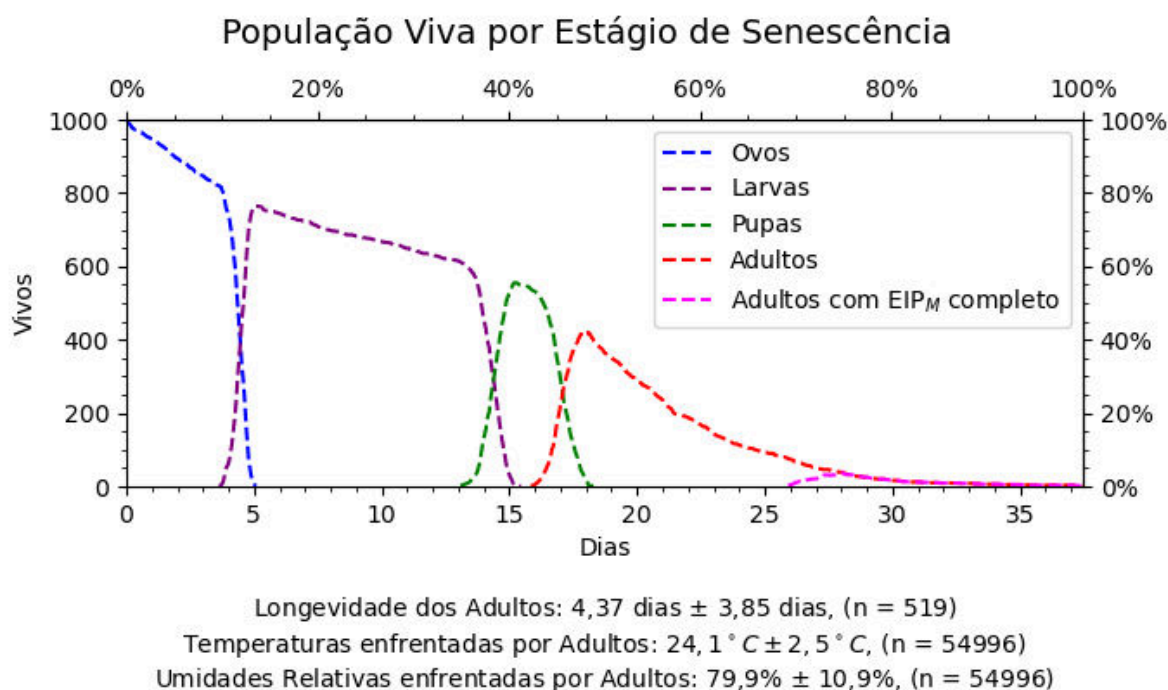
Além disso, duas cidades com diferentes configurações climáticas (Recife e Brasília) foram escolhidas para comparação em agosto. Nesta época do ano, Brasília apresenta médias de umidade relativa do ar próximo de 42%, enquanto que Recife possui 78%. Quanto a temperatura, Brasília atinge médias de 21,6°C em agosto e Recife 24,1°C.

9.3.1 Exemplo em Recife

Neste exemplo, a simulação inicia em Recife com 1000 ovos, às 20 horas UTC do dia 1 de agosto de 2019, empregando o modelo linear de desenvolvimento dos imaturos e o modelo de longevidade de [Brady et al. \(2013\)](#) aos mosquitos de João Pessoa.

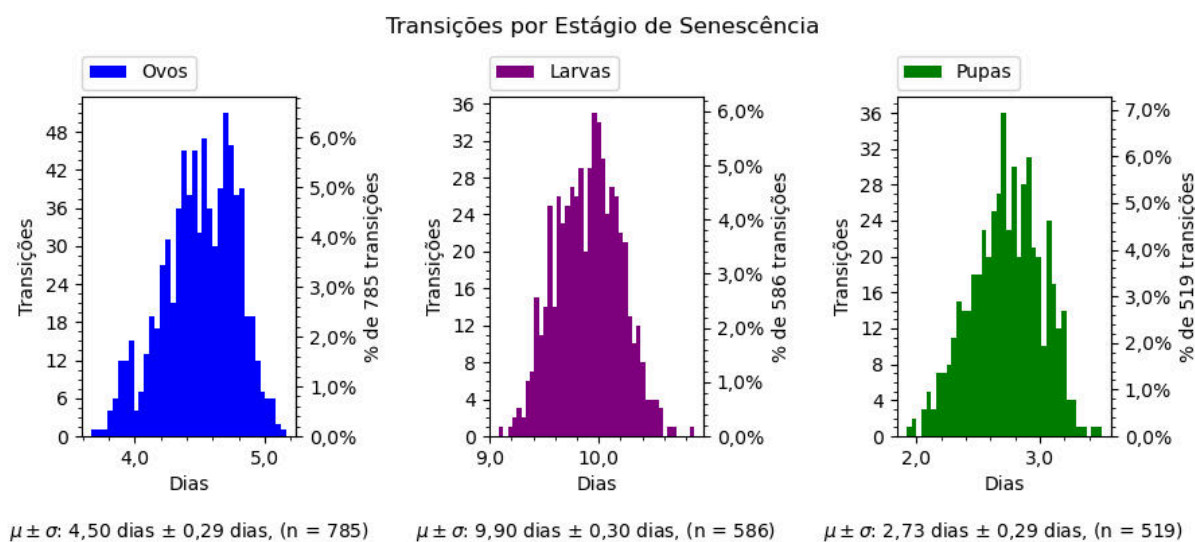
Nitidamente, a mudança mais relevante está na longevidade de apenas 4,37 dias $\pm$ 3,85 dias das fêmeas adultas. Consequentemente, uma quantidade muito inferior de mosquitos atingem o EIP. No caso do modelo de [Mordecai et al. \(2017\)](#), cerca de 10% de indivíduos completam o EIP em aproximadamente 9,97 dias, com uma breve longevidade pós-EIP

Figura 64 – Sobrevivência da população por estágio de senescência na execução de exemplo em Recife.



Fonte: O autor (2022).

Figura 65 – Transições dos mosquitos em cada estágio de senescência na fase imatura, trazidos à mesma base de comparação. Esta figura é referente ao exemplo de Recife.

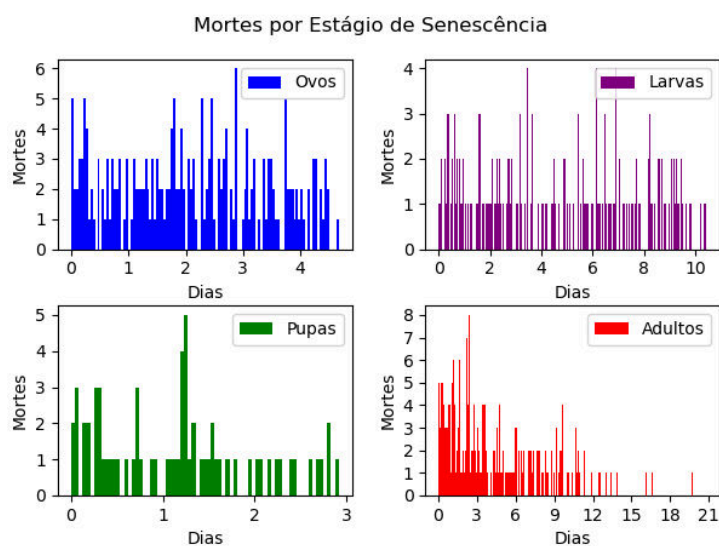


Fonte: O autor (2022).

de 2,78 dias. Por outro lado, nenhuma fêmea adulta atinge segundo o modelo de EIP proposto por Robert et al. (2019).

É importante ressaltar que o modelo de longevidade de Brady et al. (2013) preconiza condições de campo, enquanto que o modelo anterior de Chris A. Schmidt et al. (2018) também incorpora dados de pesquisa em condições ideais de laboratório.

Figura 66 – Mortes dos mosquitos em cada estágio de senescência trazidos à mesma base de comparação. Esta figura refere-se à execução exemplificada em Recife.

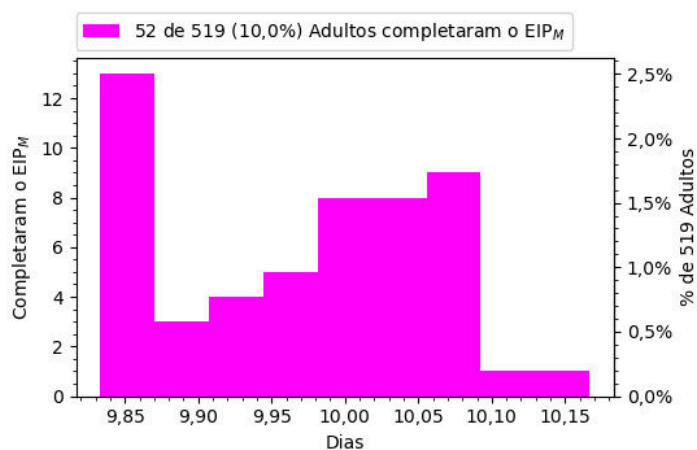


Fonte: O autor (2022).

Perceba também que os padrões de transições nos estágios imaturos estão semelhantes aos padrões encontrados no primeiro exemplo de execução.

Figura 67 – Percentual de fêmeas adultas que atingiram o EIP segundo os modelos de Mordecai et al. (2017) (EIP_M). Como não houveram fêmeas que atingiram o EIP segundo o modelo de Robert et al. (2019), não há gráfico para exibir. Esta figura é referente ao exemplo de Recife.

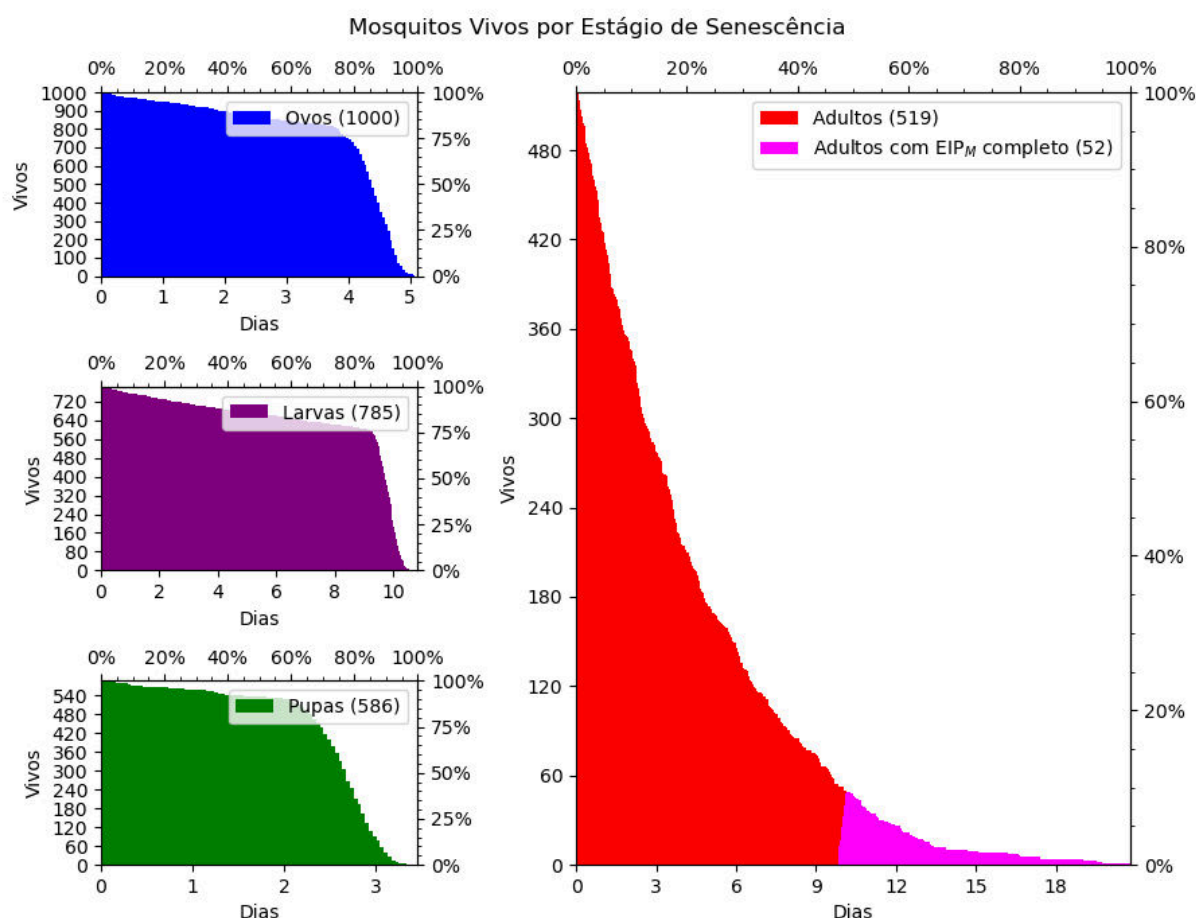
Completo do EIP mediante o modelo de Mordecai et al. (EIP_M)



Duração do EIP_M : 9,97 dias $\pm$ 0,10 dias, (n = 52)
Longevidade após completar o EIP_M : 2,78 dias $\pm$ 2,72 dias, (n = 52)

Fonte: O autor (2022).

Figura 68 – Sobrevivência dos indivíduos separados por estágio de senescência trazidos à mesma base de comparação. Novamente, esta figura é referente ao exemplo de Recife.



Fonte: O autor (2022).

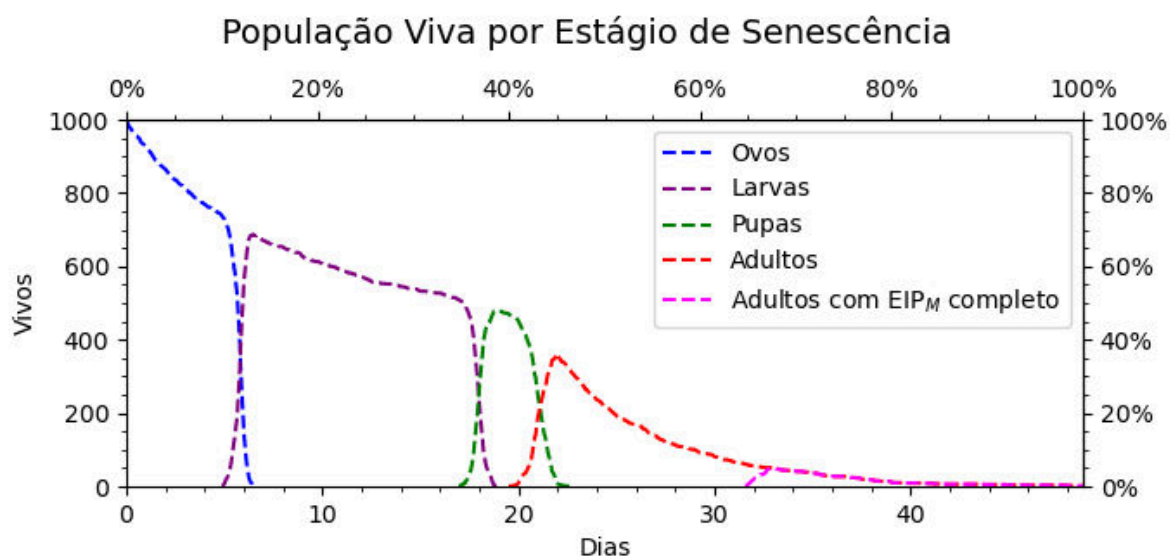
9.3.2 Exemplo em Brasília

Neste exemplo, a simulação inicia em Brasília novamente com 1000 ovos, porém às 21 horas UTC (veja Tabela 13) do dia 1 de agosto de 2019, empregando o modelo linear de desenvolvimento dos imaturos e o modelo de longevidade de Brady et al. (2013) aos mosquitos de João Pessoa.

Novamente, uma baixa longevidade é alcançada pelas fêmeas adultas, embora ainda um pouco maior do que na simulação em Recife, mesmo com médias de temperaturas abaixo das encontradas em Recife (22,8°C em Brasília *versus* 24,1°C em Recife). Isto não é contraditório, pois Brady et al. (2013) comenta que o máximo da longevidade de seu modelo é atingido próximo da temperatura 21°C.

Para as formas imaturas, o desenvolvimento em Recife ocorreu de maneira mais acelerada do que Brasília: i) 4,50 dias em Recife *versus* 5,84 em Brasília para os ovos; ii) 9,90 dias em Recife *versus* 12,21 dias em Brasília e iii) 2,73 dias em Recife *versus* 3,09 dias em Brasília.

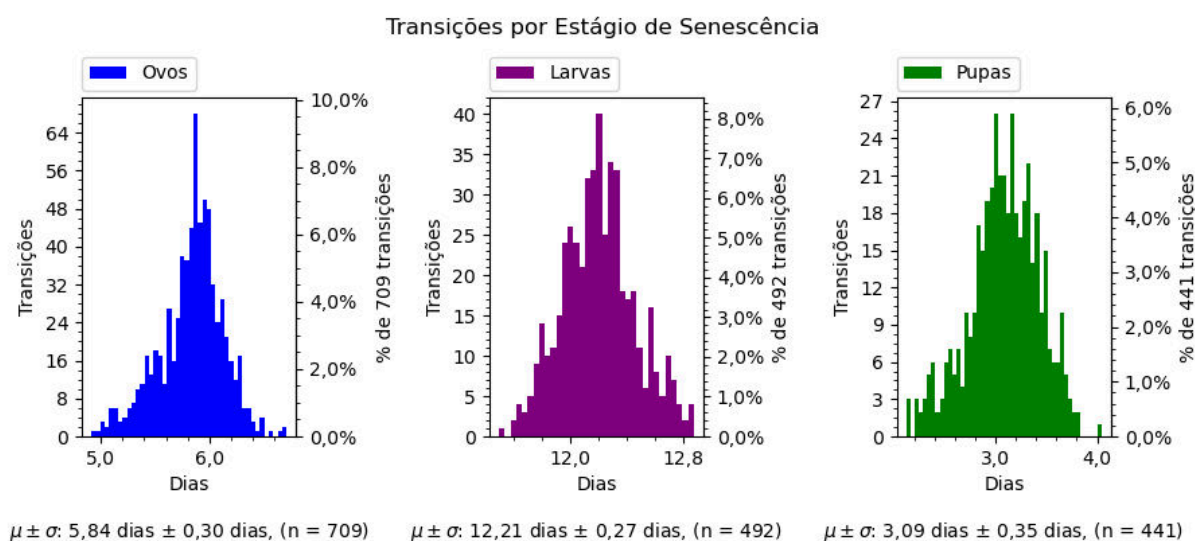
Figura 69 – Sobrevivência da população por estágio de senescência na execução de exemplo em Brasília.



Longevidade dos Adultos: 5,04 dias $\pm$ 5,20 dias, (n = 441)
 Temperaturas enfrentadas por Adultos: 22,8 °C $\pm$ 3,9 °C, (n = 53775)
 Umidades Relativas enfrentadas por Adultos: 40,7% $\pm$ 12,5%, (n = 53775)

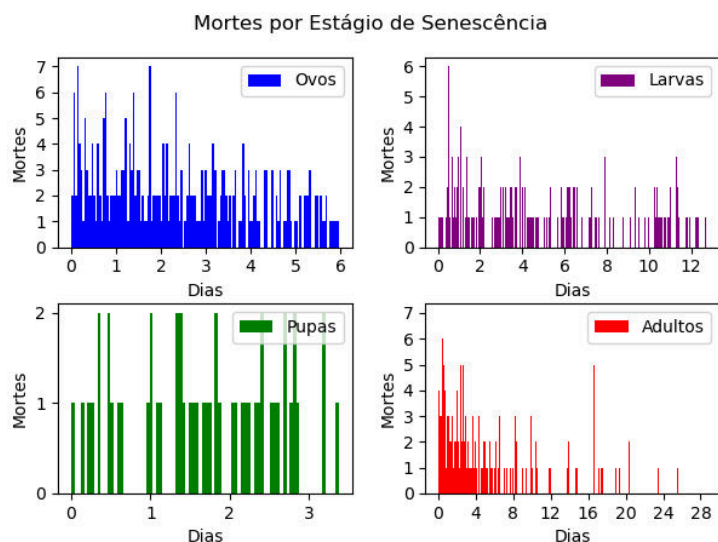
Fonte: O autor (2022).

Figura 70 – Transições dos mosquitos em cada estágio de senescência na fase imatura, trazidos à mesma base de comparação. Esta figura é referente ao exemplo de Brasília.



Fonte: O autor (2022).

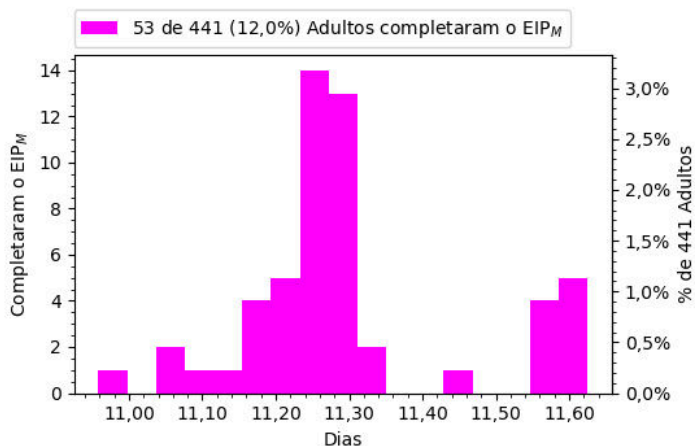
Figura 71 – Mortes dos mosquitos em cada estágio de senescência trazidos à mesma base de comparação. Esta figura refere-se à execução exemplificada em Brasília.



Fonte: O autor (2022).

Figura 72 – Percentual de fêmeas adultas que atingiram o EIP segundo o modelo de Mordecai et al. (2017) (EIP_M). Não houveram mosquitos que atingiram o EIP segundo o modelo de Robert et al. (2019) e assim não houve gráfico para exibir. Esta figura é referente ao exemplo de Brasília.

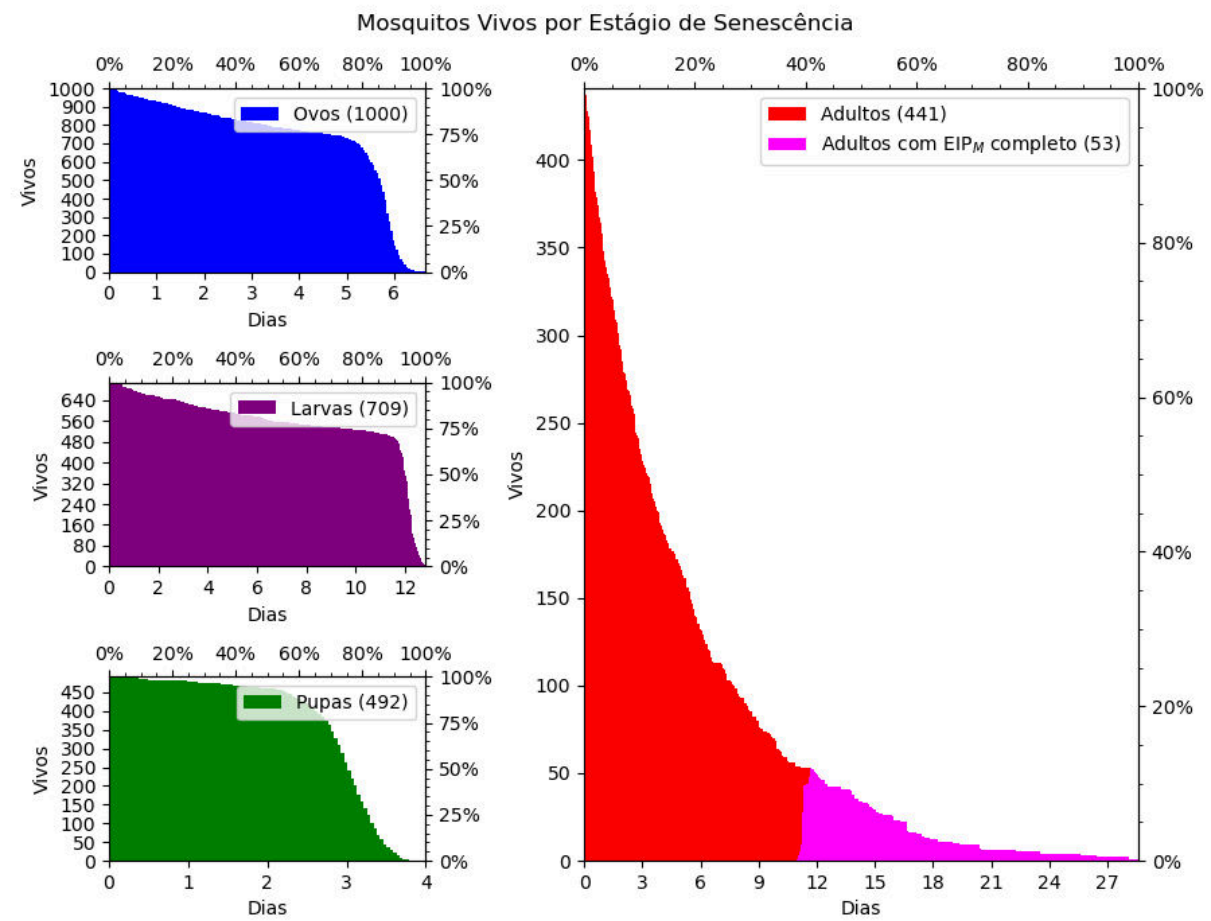
Completude do EIP mediante o modelo de Mordecai et al. (EIP_M)



Duração do EIP_M : 11,30 dias $\pm$ 0,16 dias, ($n = 53$)
 Longevidade após completar o EIP_M : 5,09 dias $\pm$ 4,11 dias, ($n = 53$)

Fonte: O autor (2022).

Figura 73 – Sobrevivência dos indivíduos separados por estágio de senescência trazidos à mesma base de comparação. Novamente, esta figura é referente ao exemplo de Brasília.



Fonte: O autor (2022).

10 RESULTADOS

Neste capítulo, os resultados referentes às simulações executadas em 16 capitais brasileiras são apresentados. Ao longo de todas as simulações, o número de ovos iniciais foi mantido em 1000.

Observação 17. É importante ter em mente que os resultados discutidos neste trabalho devem ser avaliados qualitativamente. Os dados reportados fazem sentido quando analisados em termos percentuais, pois como foi mostrado no Capítulo 9, o comportamento das simulações é semelhante ao efetuar simulações com mil ou dez mil ovos iniciais.

As simulações iniciam em janeiro de 2010, uma por mês para cada um dos 4 modelos de longevidade dos adultos (Brady et al., Schmidt et al., Marinho-Brady et al. e Marinho-Schmidt et al.), em cada uma das 16 capitais.

Em anexo a este trabalho, foi compartilhado um arquivo de informações suplementares (OLIVEIRA, 2022) que exibe gráficos e tabelas referentes às simulações efetuadas, separando o conteúdo por cidade. Dentre os dados reportados no arquivo suplementar (OLIVEIRA, 2022), séries temporais que comparam tanto a temperatura, quanto a umidade relativa do ar com o percentual de fêmeas adultas que atingiram o EIP segundo os modelos de Mordecai et al. (2017) e Robert et al. (2019). Além das informações referentes ao EIP, o arquivo suplementar contempla séries temporais com as longevidades obtidas pelos adultos. Para cada uma das 16 capitais, em cada um dos 4 modelos de longevidade, médias mensais do percentual das fêmeas que atingem o EIP, bem como médias mensais das longevidades foram divulgadas.

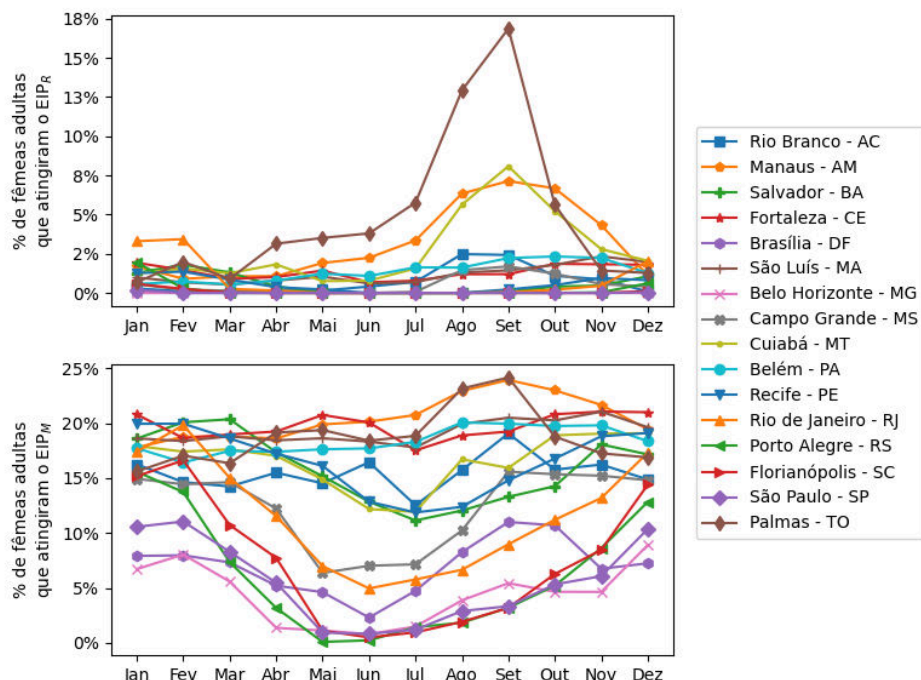
10.1 SIMULAÇÕES EM CONDIÇÕES DE CAMPO

No modelo de Brady et al. (2013), que estima a longevidade do *Ae. aegypti* em condições de campo, dentre todos os outros modelos testados, apresentou as menores médias mensais tanto no percentual das fêmeas que atingiram EIP, quanto na longevidade pós-EIP.

Da Figura 74 que retrata as estimativas de EIP pelos dois modelos EIP_R e EIP_M , verifica-se que em condições de campo, na média, menos de um 1/4 da população adulta das fêmeas tornam-se aptas a transmitir a doença. Em particular, a maior média mensal (24,2%) ocorreu em Palmas, no Tocantins, no mês de setembro.

A Figura 74 também evidencia que em cidades como Brasília, Belo Horizonte, Porto Alegre, Florianópolis e São Paulo, o percentual das fêmeas que atingem o EIP se aproxima de 0%. De fato, estabelecendo 2,4% como valor de corte ($\approx$ um décimo do valor máximo 24,2%) e filtrando as tabelas do arquivo de informações suplementares, constrói-se a Tabela 14.

Figura 74 – Comparação entre cidades do percentual de fêmeas adultas que atingem o EIP pelos modelos EIP_R e EIP_M de Robert et al. (2019) e Mordecai et al. (2017), respectivamente. Neste caso, o modelo de longevidade é dado por Brady et al. (2013).



Fonte: O autor (2022).

Tabela 14 – Médias mensais em cidades que o percentual das fêmeas adultas que atingem $EIP_M \leq 2,4\%$ segundo o modelo de longevidade de Brady et al. (2013).

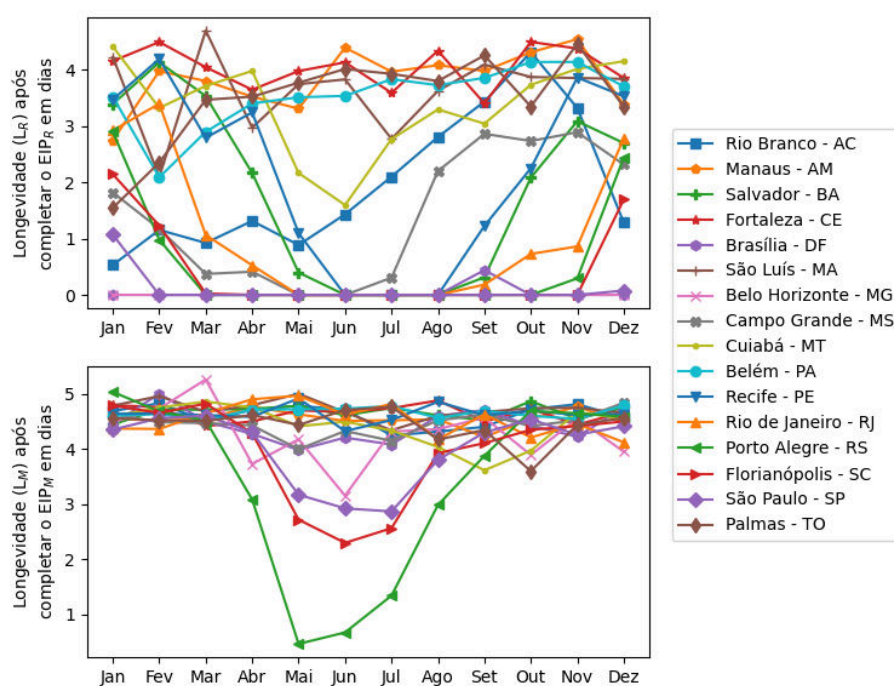
Cidade	UF	Mês	EIP_R	EIP_M	L_R	L_M	T	Umid. Rel.
Brasília	DF	Jun	0,0% (0,0%)	2,3% (0,9%)	0,0 (0,0)	4,2 (1,0)	19,1 (0,7)	58,4% (3,9%)
Belo Horizonte	MG	Abr	0,0% (0,0%)	1,4% (0,7%)	0,0 (0,0)	3,7 (1,5)	19,0 (0,9)	73,9% (4,3%)
Belo Horizonte	MG	Mai	0,0% (0,0%)	1,1% (0,3%)	0,0 (0,0)	4,2 (1,9)	17,9 (0,6)	72,2% (3,8%)
Belo Horizonte	MG	Jun	0,0% (0,0%)	0,8% (0,7%)	0,0 (0,0)	3,1 (2,3)	17,4 (1,4)	65,9% (5,1%)
Belo Horizonte	MG	Jul	0,0% (0,0%)	1,5% (0,8%)	0,0 (0,0)	4,3 (0,7)	18,2 (0,7)	62,6% (5,8%)
Porto Alegre	RS	Mai	0,0% (0,0%)	0,1% (0,3%)	0,0 (0,0)	0,5 (1,4)	15,6 (1,2)	84,2% (5,4%)
Porto Alegre	RS	Jun	0,0% (0,0%)	0,2% (0,5%)	0,0 (0,0)	0,7 (1,4)	14,9 (1,6)	80,8% (4,1%)
Porto Alegre	RS	Jul	0,0% (0,0%)	1,4% (2,0%)	0,0 (0,0)	1,3 (1,6)	16,7 (3,1)	76,7% (5,3%)
Porto Alegre	RS	Ago	0,0% (0,0%)	1,8% (2,4%)	0,0 (0,0)	3,0 (2,4)	18,1 (1,6)	77,6% (3,4%)
Florianópolis	SC	Mai	0,0% (0,0%)	1,1% (1,1%)	0,0 (0,0)	2,7 (1,7)	18,5 (1,4)	79,1% (3,6%)
Florianópolis	SC	Jun	0,0% (0,0%)	0,5% (0,5%)	0,0 (0,0)	2,3 (2,2)	17,4 (1,4)	79,4% (2,0%)
Florianópolis	SC	Jul	0,0% (0,0%)	1,0% (1,1%)	0,0 (0,0)	2,6 (1,6)	17,2 (1,6)	78,1% (2,2%)
Florianópolis	SC	Ago	0,0% (0,0%)	1,9% (1,3%)	0,0 (0,0)	3,9 (1,2)	18,2 (1,1)	78,6% (2,2%)
São Paulo	SP	Mai	0,0% (0,0%)	0,9% (1,1%)	0,0 (0,0)	3,2 (2,8)	17,5 (1,2)	74,3% (4,2%)
São Paulo	SP	Jun	0,0% (0,0%)	0,8% (0,5%)	0,0 (0,0)	2,9 (2,0)	17,9 (1,2)	66,2% (7,8%)
São Paulo	SP	Jul	0,0% (0,0%)	1,2% (1,0%)	0,0 (0,0)	2,9 (1,9)	17,8 (0,8)	64,8% (4,3%)

Fonte: O autor (2022).

Os dados apresentados na Tabela 14 mostram indícios de que a circulação da dengue não se sustenta nos meses destacados, desde que o mosquito se encontre em condições de sobrevivência em campo. Uma possível explicação para a manutenção da dengue nestes estados poderia se dar por algum fator externo como o fluxo de pessoas e mosquitos. Gubler (2011) e Bhatt et al. (2013) enfatizam que o fluxo intenso de pessoas atua como um fator decisivo para a expansão da doença.

Da Tabela 14, também é possível perceber que todas as temperaturas indicadas estão abaixo de 20°C, reforçando o fato de que o *Ae. aegypti* costuma se estabelecer em regiões com temperaturas no intervalo 20°C – 30°C (REINHOLD; LAZZARI; LAHONDÈRE, 2018).

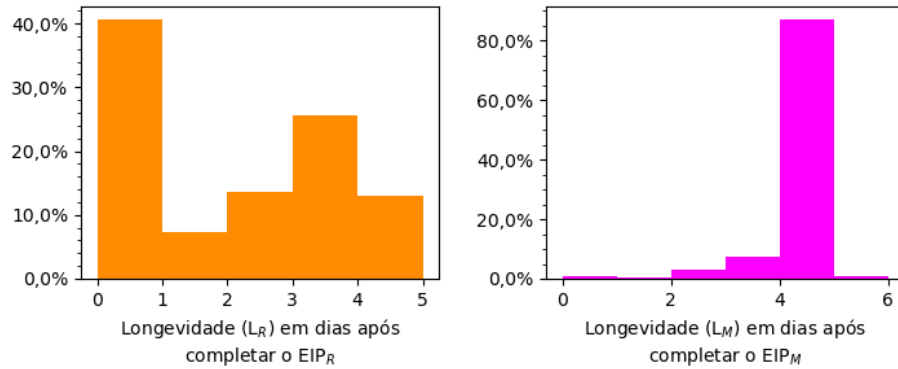
Figura 75 – Comparação entre cidades da longevidade L_R e L_M de fêmeas adultas após atingirem o EIP pelos modelos EIP_R e EIP_M de Robert et al. (2019) e Mordecai et al. (2017), respectivamente. Neste caso, o modelo de longevidade é dado por Brady et al. (2013).



Fonte: O autor (2022).

É possível conferir (Figuras 75 e 76) que, na hipótese mais favorável, as fêmeas que se tornam infecciosas para a dengue possuem uma longevidade pós-EIP majoritariamente ($\geq 80\%$) entre 4 e 5 dias. Por outro lado, numa ótica mais conservadora, aproximadamente 40% das fêmeas que passam a transmitir a doença duram no máximo um único dia de vida, e consequentemente quase 60% superam esta marca.

Figura 76 – Densidade do histograma das médias mensais de longevidade L_R e L_M de fêmeas adultas após atingirem o EIP pelos modelos EIP_R e EIP_M de Robert et al. (2019) e Mordecai et al. (2017), respectivamente. Neste caso, o modelo de longevidade é dado por Brady et al. (2013).



Fonte: O autor (2022).

10.2 SIMULAÇÕES EM CONDIÇÕES DE LABORATÓRIO

Para investigar a longevidade e o EIP em mosquitos adultos sob condições de laboratório, é importante acrescentar que os modelos Marinho-Brady et al. e Marinho-Schmidt et al. são as melhores escolhas, pois estes modelos empregam os dados de longevidade experimentais reportadas por Marinho et al. (2016) no intervalo de temperaturas 16°C – 36°C . Em outras palavras, quando a temperatura está entre 16°C e 36°C , devido suas construções, os modelos Marinho-Brady et al. e Marinho-Schmidt et al. se comportam como na Figura 37 para a cidade de João Pessoa.

Porém, quando a temperatura ambiente $T \in [0, 16) \cup (36, 40]$:

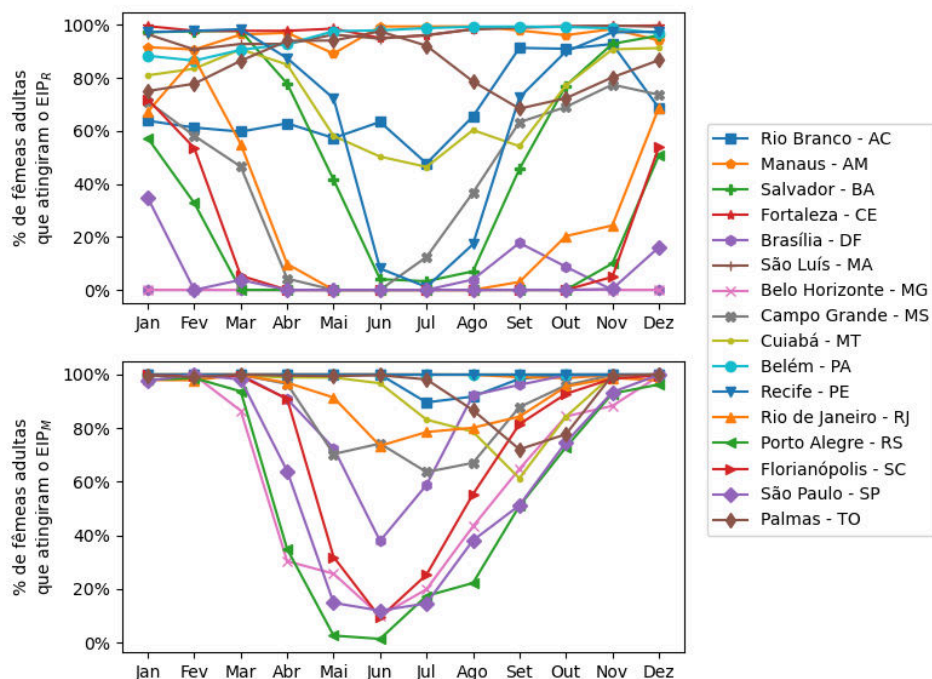
- o modelo Marinho-Brady et al. se comporta como o modelo de Brady et al. (2013);
- o modelo Marinho-Schmidt et al. se comporta como o modelo de Chris A. Schmidt et al. (2018).

Observação 18. Vale lembrar que, num ambiente de condições laboratoriais, a longevidade é praticamente intrínseca aos mosquitos, pois a presença de efeitos externos de mortalidade é minimizada pela ausência de predação, disponibilidade de comida e etc. Isto significa que os dados reportados nesta seção dão indícios de quão climaticamente adequada ao *Ae. aegypti* a cidade sob simulação é.

Ao separar as médias mensais da Figura 77 que contém os percentuais das fêmeas que atingem o EIP em 5 grupos (0% - 20%, 20% - 40%, 40% - 60%, 60% - 80% e 80% - 100%), os dados são distribuídos conforme as Figuras 78 e 79.

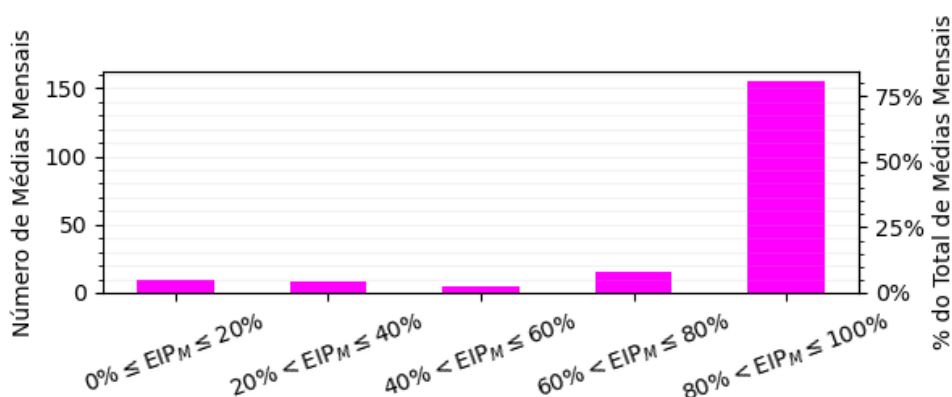
Mediante o modelo de EIP de Robert et al. (2019), as médias mensais do percentual de fêmeas que atingem EIP se acumulam (Figura 79) principalmente entre 80% e 100%

Figura 77 – Comparação entre cidades do percentual de fêmeas adultas que atingem o EIP pelos modelos EIP_R e EIP_M de Robert et al. (2019) e Mordecai et al. (2017), respectivamente. Neste caso, Marinho-Brady et al. foi o modelo de longevidade empregado, cuja descrição está na Subseção 7.2.5.



Fonte: O autor (2022).

Figura 78 – Médias mensais do percentual de fêmeas adultas que atingem o EIP pelo modelo EIP_M de Mordecai et al. (2017) separada em cinco grupos. Neste caso, o modelo de longevidade selecionado é Marinho-Brady et al. descrito na Subseção 7.2.5.

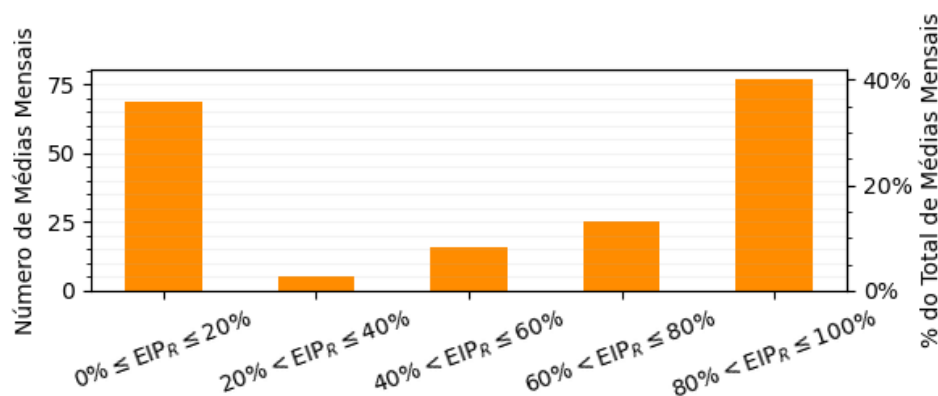


Fonte: O autor (2022).

($\approx 40\%$) e no grupo de 0% à 20% . Por outro lado, segundo o modelo de EIP de Mordecai et al. (2017), os dados ficam majoritariamente no grupo $80\% - 100\%$ ($\approx 80\%$), conforme

a Figura 78.

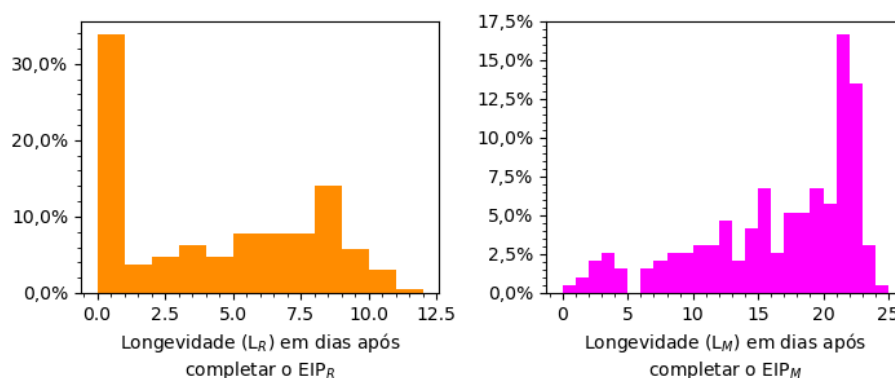
Figura 79 – Médias mensais do percentual de fêmeas adultas que atingem o EIP pelo modelo EIP_R de Robert et al. (2019) separada em cinco grupos. Neste caso, o modelo de longevidade selecionado é Marinho-Brady et al. descrito na Subseção 7.2.5.



Fonte: O autor (2022).

Como já era esperado, o modelo de Marinho-Brady et al. estima longevidades muito superiores ao modelo de Brady et al. (2013). Por consequência, além do número de médias mensais dos percentuais de fêmeas que atingem o EIP serem maiores, a longevidade também ultrapassa os valores obtidos através do modelo de Brady et al. (2013). Enquanto na seção anterior nenhuma média mensal havia superado 6 dias, nesta seção as médias mensais de algumas cidades chegam a ultrapassar 11 dias (Figuras 80 e 81) pelo modelo de Marinho-Brady et al.

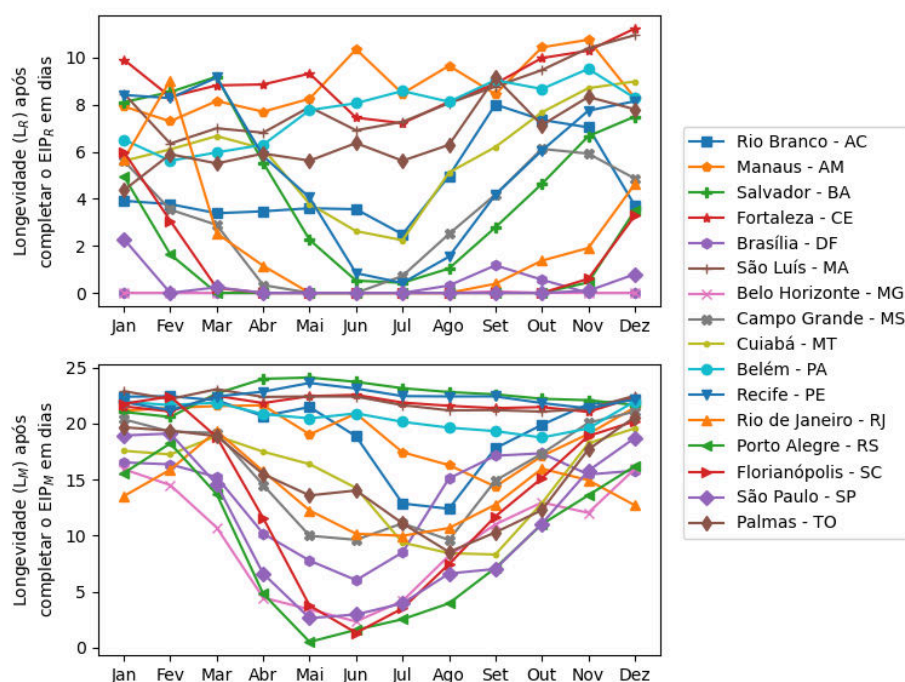
Figura 80 – Densidade do histograma das médias mensais de longevidade L_R e L_M de fêmeas adultas após atingirem o EIP pelos modelos EIP_R e EIP_M de Robert et al. (2019) e Mordecai et al. (2017), respectivamente. Neste caso, o modelo de longevidade selecionado é Marinho-Brady et al. descrito na Subseção 7.2.5.



Fonte: O autor (2022).

Ao avaliar os dados das Figuras 77 a 79, percebe-se que há cidades que permanecem no topo do das médias mensais em praticamente todos os meses do ano. Mediante a dúvida

Figura 81 – Comparação entre cidades da longevidade L_R e L_M de fêmeas adultas após atingirem o EIP pelos modelos EIP_R e EIP_M de Robert et al. (2019) e Mordecai et al. (2017), respectivamente. Neste caso, o modelo de longevidade selecionado é Marinho-Brady et al. descrito na Subseção 7.2.5.



Fonte: O autor (2022).

de descobrir quais são estas cidades que possuem um alto potencial de favorecimento climático ao *Ae. aegypti*, tomaram-se médias sobre as médias mensais de diversas métricas como os percentuais de fêmeas adultas que atingem o EIP, as longevidades pós-EIP, as temperaturas e as umidades relativas do ar.

Os dados da Tabela 15 mostram que as cidades de São Luís - MA, Manaus - AM, Belém - PA e Fortaleza - CE são extremamente propícias ao *Ae. aegypti*, pois em todas as médias mensais o percentual de fêmeas adultas que atingem o EIP se mantém acima de 85%. Para estas cidades, o valor mínimo das médias mensais de longevidade pós-EIP é 5,6 dias, embora as medianas computadas sobre as médias mensais superem 8 dias. Além disso, essas cidades possuem em comum altas temperaturas (26,8°C – 27,7°C) e umidades relativas (71,9% – 82,1%).

Observação 19. Como na maioria do tempo as temperaturas nas capitais brasileiras se encontram no intervalo 16°C – 36°C, os resultados obtidos através das simulações com o modelo Marinho-Schmidt et al. são muito semelhantes, conforme pode ser inferido dos gráficos e tabelas contidos no arquivo de informações suplementares (OLIVEIRA, 2022). Em particular, as simulações que empregam o modelo Marinho-Schmidt et al. diferem do Marinho-Brady et al. em cidades como Porto Alegre e Rio de Janeiro, pois são cidades onde há épocas do ano que as temperaturas ficam abaixo de 16°C ou acima de 36°C

Tabela 15 – Médias e medianas – calculadas sobre as médias mensais – de diversas métricas como os percentuais de fêmeas adultas que atingem o EIP_R , as longevidades pós- EIP_R , as temperaturas e as umidades relativas do ar. Neste caso, emprega-se o modelo de longevidade de Marinho-Brady et al. e apenas os dados sobre o modelo de EIP de Robert et al. (2019) estão na tabela.

Cidade	UF	EIP_R			L_R			T	Umid. Rel.
		Min	Mediana	Max	Min	Mediana	Max	Média	Média
Brasília	DF	0,0%	0,0%	17,8%	0,0	0,0	1,2	21,6	64,6%
Belo Horizonte	MG	0,0%	0,0%	0,0%	0,0	0,0	0,1	20,1	69,8%
Porto Alegre	RS	0,0%	0,0%	57,3%	0,0	0,0	5,0	20,4	77,1%
Florianópolis	SC	0,0%	0,0%	72,0%	0,0	0,0	6,0	21,5	77,6%
São Paulo	SP	0,0%	0,0%	34,7%	0,0	0,0	2,3	20,6	70,1%
Rio de Janeiro	RJ	0,0%	15,1%	87,6%	0,0	1,3	9,0	23,8	78,5%
Campo Grande	MS	0,0%	52,4%	77,5%	0,0	3,2	6,1	23,9	66,4%
Rio Branco	AC	47,8%	63,6%	92,8%	2,5	3,7	8,0	25,4	78,3%
Salvador	BA	3,3%	77,5%	97,8%	0,4	5,1	9,2	25,7	77,2%
Cuiabá	MT	46,4%	79,1%	91,3%	2,2	6,1	9,0	26,6	66,0%
Palmas	TO	68,5%	83,4%	97,6%	4,4	6,1	9,2	27,4	62,2%
Recife	PE	1,1%	88,7%	98,4%	0,4	5,9	9,2	25,8	77,4%
São Luís	MA	90,8%	96,5%	99,8%	6,3	8,0	11,0	26,9	82,1%
Manaus	AM	89,2%	96,7%	99,5%	7,3	8,4	10,8	27,7	74,7%
Belém	PA	86,6%	97,8%	99,4%	5,6	8,1	9,5	26,8	80,5%
Fortaleza	CE	95,1%	98,6%	99,8%	7,2	8,9	11,2	27,3	71,9%

Fonte: O autor (2022).

por um breve tempo. Por este motivo, optou-se por deixar os resultados das simulações apenas utilizando o modelo Marinho-Brady et al. Em todo caso, as tabelas fornecidas no arquivo de informações suplementares (OLIVEIRA, 2022) contêm os dados que permitem a realização da análise discutida nesta seção.

10.3 SIMULAÇÕES QUE ENVOLVEM A UMIDADE RELATIVA DO AR

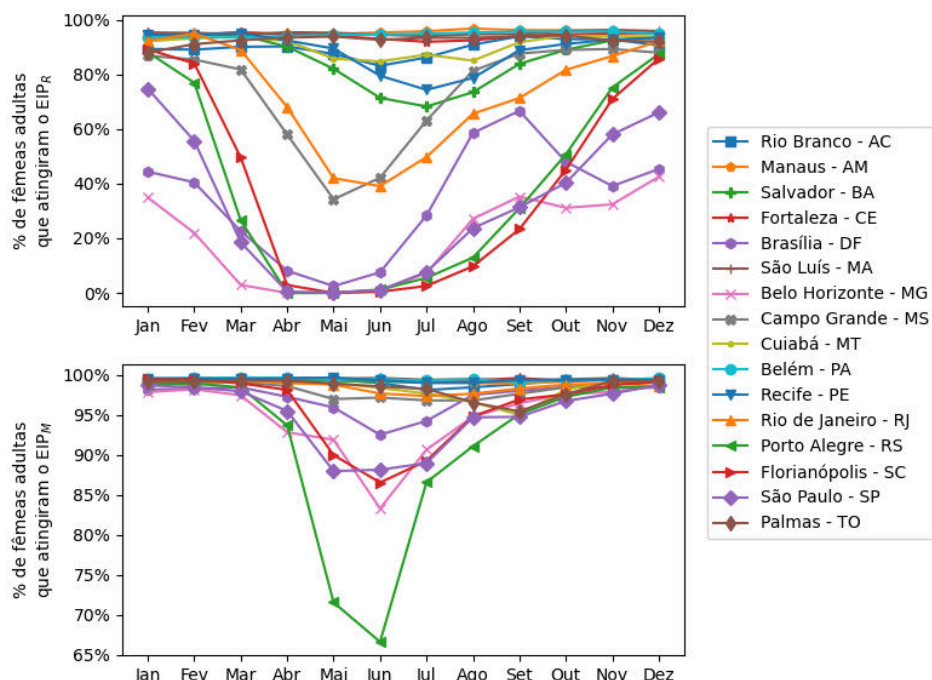
Nos modelos abordados até agora, as variáveis que afetam a longevidade do EIP são: i) a idade do mosquito no momento do cálculo de longevidade; e ii) a temperatura ambiente.

No emprego do modelo de longevidade proposto por Chris A. Schmidt et al. (2018), as variáveis que entram no modelo são: i) a idade do mosquito; ii) a temperatura ambiente; e iii) o SVPD, que é uma propriedade climática com dependência nas temperaturas mínima, máxima e atual do dia em conjunto com a umidade relativa do ar no instante do cálculo.

Por meio de simulações com o modelo de Chris A. Schmidt et al. (2018), cuja descrição está na Subseção 7.2.4, percebe-se que o modelo amplifica os resultados dos modelos de Marinho-Brady et al. e Marinho-Schmidt et al.

Assim como a análise da Seção 10.2, separando as médias mensais da Figura 82 que

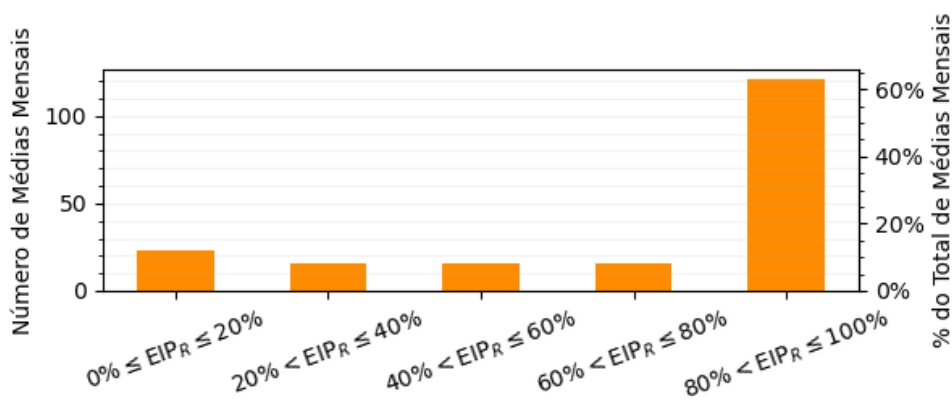
Figura 82 – Comparação entre cidades do percentual de fêmeas adultas que atingem o EIP pelos modelos EIP_R e EIP_M de Robert et al. (2019) e Mordecai et al. (2017), respectivamente. Neste caso, o modelo de longevidade é dado por Chris A. Schmidt et al. (2018).



Fonte: O autor (2022).

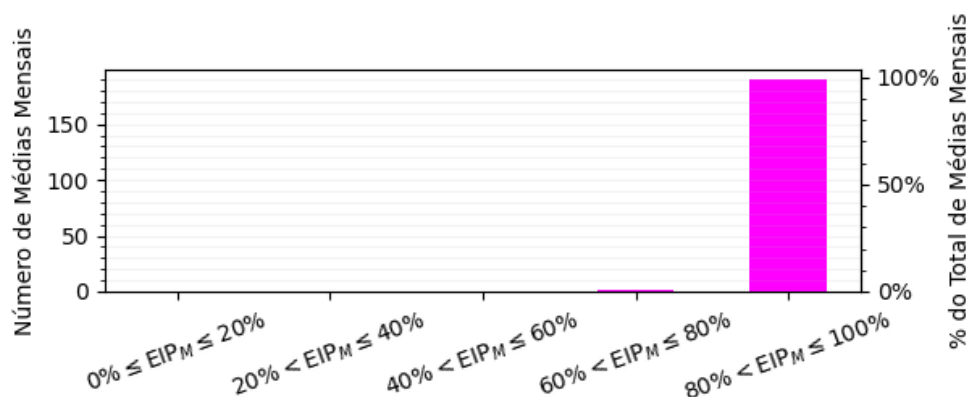
contém os percentuais das fêmeas que atingem o EIP em 5 grupos (0% - 20%, 20% - 40%, 40% - 60%, 60% - 80% e 80% - 100%), os dados são distribuídos conforme as Figuras 83 e 84.

Figura 83 – Médias mensais do percentual de fêmeas adultas que atingem o EIP pelo modelo EIP_R de Robert et al. (2019) separada em cinco grupos. Neste caso, o modelo de longevidade empregado é o modelo de Chris A. Schmidt et al. (2018), cuja descrição se encontra na Subseção 7.2.4.



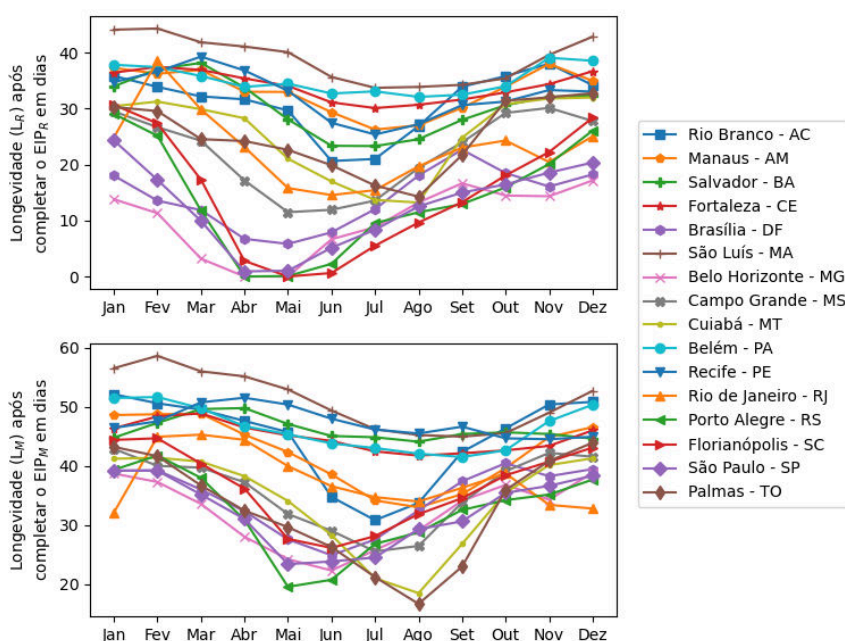
Fonte: O autor (2022).

Figura 84 – Médias mensais do percentual de fêmeas adultas que atingem o EIP pelo modelo EIP_M de Mordecai et al. (2017) separada em cinco grupos. Neste caso, o modelo de longevidade empregado é o modelo de Chris A. Schmidt et al. (2018), cuja descrição se encontra na Subseção 7.2.4.



Fonte: O autor (2022).

Figura 85 – Comparação entre cidades da longevidade L_R e L_M de fêmeas adultas após atingirem o EIP pelos modelos EIP_R e EIP_M de Robert et al. (2019) e Mordecai et al. (2017), respectivamente. Neste caso, o modelo de longevidade empregado é o modelo de Chris A. Schmidt et al. (2018), cuja descrição se encontra na Subseção 7.2.4.

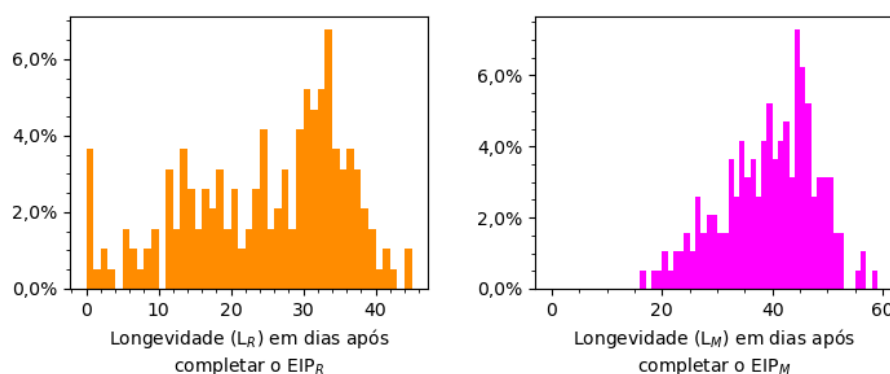


Fonte: O autor (2022).

Dentre as médias mensais de percentual de fêmeas que atingem o EIP pelo modelo de Robert et al. (2019), mais 60% delas se encontram entre 80% e 100%. Pelo modelo de Mordecai et al. (2017), mais de 90% das médias mensais também pertencem ao grupo 80% – 100% (Figuras 83 e 84). Vale notar que, aparentemente, o modelo de Chris A.

Schmidt et al. (2018) está amplificando os dados do modelo Marinho-Brady et al.

Figura 86 – Densidade do histograma das médias mensais de longevidade L_R e L_M de fêmeas adultas após atingirem o EIP pelos modelos EIP_R e EIP_M de Robert et al. (2019) e Mordecai et al. (2017), respectivamente. Neste caso, o modelo de longevidade empregado é o modelo de Chris A. Schmidt et al. (2018), cuja descrição se encontra na Subseção 7.2.4.



Fonte: O autor (2022).

Tabela 16 – Médias e medianas – calculadas sobre as médias mensais – de diversas métricas como os percentuais de fêmeas adultas que atingem o EIP_R , as longevidades pós- EIP_R , as temperaturas e as umidades relativas do ar. Neste caso, emprega-se o modelo de longevidade de Schmidt et al. e apenas os dados sobre o modelo de EIP de Robert et al. (2019) estão na tabela.

Cidade	UF	EIP_R			L_R			T	Umid. Rel.
		Min	Mediana	Max	Min	Mediana	Max	Média	Média
Belo Horizonte	MG	0,0%	24,5%	42,5%	0,0	12,3	17,2	20,0	70,3%
São Paulo	SP	0,2%	27,5%	74,7%	0,9	13,8	24,3	20,5	70,0%
Porto Alegre	RS	0,0%	28,8%	88,1%	0,0	12,4	29,0	20,4	76,9%
Florianópolis	SC	0,0%	34,2%	89,1%	0,0	15,3	30,7	21,4	77,7%
Brasília	DF	2,5%	39,8%	66,6%	5,8	14,8	22,6	21,5	64,8%
Rio de Janeiro	RJ	39,1%	76,5%	94,9%	14,5	23,1	38,5	23,8	78,4%
Campo Grande	MS	34,3%	83,6%	89,2%	11,5	24,1	30,1	23,8	66,1%
Salvador	BA	68,2%	89,5%	94,6%	23,3	31,3	38,1	25,7	77,3%
Rio Branco	AC	83,1%	90,1%	93,9%	20,6	33,0	38,0	25,4	78,8%
Recife	PE	74,3%	91,7%	95,1%	25,4	33,1	39,3	25,8	77,5%
Cuiabá	MT	84,7%	92,1%	94,1%	13,2	29,1	32,0	26,5	65,8%
Palmas	TO	88,0%	93,0%	94,2%	14,3	24,4	32,7	27,4	62,4%
Fortaleza	CE	91,9%	94,7%	95,3%	30,1	34,2	37,4	27,3	72,0%
Belém	PA	93,5%	94,7%	95,7%	32,1	34,2	39,1	26,8	80,5%
São Luís	MA	94,0%	95,1%	96,2%	33,7	39,8	44,3	26,9	82,3%
Manaus	AM	93,6%	95,4%	96,7%	26,2	33,4	38,0	27,7	74,6%

Fonte: O autor (2022).

Em relação à longevidade pós-EIP, a Figura 85 revela que há cidades cujas médias de

longevidade são próximas a 40 dias. Este indício ganha força quando observado o padrão de semelhança da Figura 86 com a distribuição normal em torno de 40.

De modo similar como foi feito na Seção 10.2, constrói-se uma tabela com as medianas calculadas sobre as médias mensais.

Surgem na Tabela 16 outras cidades como Palmas - TO, Cuiabá - MT, Recife - PE, Rio Branco - AC e Salvador - BA como locais de alto potencial climático para o *Ae. aegypti* firmar moradia em todas as épocas do ano. Portanto, aparentemente, a adição destas cidades sugere ser por meio da influência da umidade relativa do ar na biologia do mosquito.

10.4 PERIODICIDADE DAS SÉRIES TEMPORAIS

No arquivo de informações suplementares (OLIVEIRA, 2022), em todas séries temporais de todos os modelos de longevidade, percebe-se que o gráficos apresentam padrões de periodicidade.

A primeira vista, esta constatação parece ser inconsistente com o fato do número de casos de dengue estar sempre crescendo, década após década (Figura 5). Por outro lado, tanto a população mundial (GUBLER, 2011) quanto brasileira (BRASIL; IBGE; CENTRO DE DOCUMENTAÇÃO E DISSEMINAÇÃO DE INFORMAÇÕES, 2007; BRASIL; IBGE, 2021) tem experimentado um crescimento continuado há mais de um século. Portanto, é preciso investigar se a população de mosquitos cresce proporcionalmente à população de humanos.

11 TRABALHOS FUTUROS

O caminho natural de evolução do presente trabalho é implementar o ciclo de vida do *Ae. aegypti*. Para isto, é necessário estudar o processo de oviposição do mosquito e entender como a temperatura afeta este comportamento.

Outro caminho é a inserção de uma noção de ambiente espacial no modelo, que pode ser utilizado para incorporar uma modelagem de vizinhança. Desta maneira, é possível investigar a efetividade dos índices de infestação predial como preditores de surtos.

Uma alternativa também aparece ao estudar a eficácia de diversas estratégias de controle vetorial. Contudo, para implementar a maioria destas ideias, é necessário fechar o ciclo do mosquito alado. Em outras palavras, as fêmeas precisam gerar novos ovos dentro do modelo para que o sistema se retroalimente.

Em outra frente de trabalho, dentro da parte da biologia dos mosquitos, a quiescência dos ovos em períodos de estiagem pode ser estudada em conjunto com a dinâmica de chuvas de uma região. Ou seja, procurar responder qual o impacto na população de mosquitos adultos que as chuvas exercem ao ocorrer após períodos de seca. Conjectura-se que o mecanismo de resistência à dessecação dos ovos é responsável por manter a população de mosquitos viva o ano todo, mesmo que em baixa quantidade de indivíduos.

Recentemente, tem surgido trabalhos que medem as taxas de desenvolvimento de cepas do *Ae. aegypti* infectadas com *Wolbachia*. Então, hipoteticamente, a proposta de modelagem do presente trabalho já estaria pronta para incorporar a biologia destes indivíduos. Uma vez que o módulo de oviposição estiver finalizado e o ciclo de vida estiver fechado, simulações que investigam a substituição de uma população de mosquitos selvagens por mosquitos infectados se tornaria realidade.

12 CONCLUSÃO

Neste trabalho, houve a construção de um modelo baseado em agentes que permitiu simular o ciclo de vida do *Ae. aegypti*. Por meio de uma arquitetura que emprega padrões de projeto estabelecidos na indústria de desenvolvimento de *software*, o modelo de simulação pode facilmente ser estendido para dar suporte a novas pesquisas e investigações ligadas ao ciclo de vida do *Ae. aegypti*.

No campo da epidemiologia, a pesquisa desta tese atacou problemas fundamentais na dinâmica de doenças cuja transmissão ocorre através de mosquitos infectados. Ao simular diversos modelos de longevidade dos alados em 16 capitais brasileiras, o presente trabalho não só fornece um método barato de estimar o tempo de vida do *Ae. aegypti* nestas cidades, como também tem o potencial de impactar as políticas de saúde pública. Além de engajar com a comunidade acadêmica ao propor um modelo interdisciplinar que busca aperfeiçoar o conhecimento biológico do *Ae. aegypti*, este trabalho visa o projeto de futuro de auxiliar os gestores de saúde a tomarem decisões mais assertivas ao combate do mosquito.

Dentre os principais pontos destacados neste trabalho, quando considera-se que os adultos vivem em condições de campo, a pesquisa realizada mostra que as médias mensais, ao longo de uma década, do percentual de fêmeas do *Ae. aegypti* que são capazes de transmitir a dengue não extrapola 1/4 da população. Em cidades como Belo Horizonte, Porto Alegre, Florianópolis e São Paulo, este percentual fica abaixo de 2,4% durante 3 meses consecutivos (maio, junho e julho). Nesta época do ano em que as médias de temperatura se firmam abaixo de 20°C, a transmissão da dengue deve se sustentar por fatores externos à biologia do mosquito como, por exemplo, o fluxo de pessoas.

Por outro lado, um dos modelos aponta que cidades como São Luís - MA, Manaus - AM, Belém - PA e Fortaleza - CE mostram-se ambientalmente propícias às fêmeas adultas do *Ae. aegypti*. Nestas cidades, os alados obtiveram medianas de longevidade infecciosa¹ acima de 8 dias e o percentual de fêmeas aladas que atingiram o EIP permaneceram acima de 86,6%. Em comum, estas cidades possuem configurações climáticas de alta temperatura e umidade relativa aproximadamente entre 70 e 80%.

A aplicação de outro modelo de longevidade recente que incorpora a umidade relativa do ar sugere que, dentre as 16 cidades analisadas, as capitais Manaus - AM, São Luís - MA, Belém - PA, Fortaleza - CE, Palmas - TO, Cuiabá - MT, Recife - PE, Rio Branco - AC e Salvador - BA estão climaticamente aptas a abrigar o *Ae. aegypti* transmitindo a dengue durante todo ano.

Por fim, o presente trabalho constatou que as séries temporais geradas pelas simulações apresentam um padrão periódico. A princípio, esta constatação pode ser um indício de que o crescimento contínuo de casos de dengue, tanto no Brasil quanto no mundo, conte

¹o cálculo das medianas foi efetuado sobre médias mensais de uma década

com a participação decisiva de fatores externos à biologia do *Ae. aegypti* como o fluxo de pessoas. Por outro ponto de vista, esta observação pode estar em linha com o crescimento populacional humano ocorrido no último século, caso se confirme a hipótese do número de mosquitos ser proporcional ao número de pessoas.

REFERÊNCIAS

- ABE, M. et al. The Buen Pastor cemetery in Trujillo, Venezuela: measuring dengue vector output from a public area. **Tropical Medicine and International Health** , v. 10, n. 6, p. 597–603, jun. 2005. ISSN 1360-2276, 1365-3156. DOI: [10.1111/j.1365-3156.2005.01428.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2005.01428.x).
- ACHEE, N. et al. A Critical Assessment of Vector Control for Dengue Prevention. Edição: SB Halstead. **PLoS Neglected Tropical Diseases** , v. 9, n. 5, e0003655, 7 mai. 2015. ISSN 1935-2735. DOI: [10.1371/journal.pntd.0003655](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003655).
- ALDERSLEY, A.; CATOR, L. Female resistance and harmonic convergence influence male mating success in *Aedes aegypti*. **Scientific Reports** , v. 9, n. 1, p. 2145, dez. 2019. ISSN 2045-2322. DOI: [10.1038/s41598-019-38599-3](https://doi.org/10.1038/s41598-019-38599-3).
- ALLEN, R. et al. **Crop evapotranspiration - Guidelines for computing crop water requirements - FAO Irrigation and drainage paper 56** . Rome: Food e Agriculture Organization of the United Nations, 1998.
- ALPHEY, L. et al. Sterile-Insect Methods for Control of Mosquito-Borne Diseases: An Analysis. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases** , v. 10, n. 3, p. 295–311, 2010. DOI: [10.1089/vbz.2009.0014](https://doi.org/10.1089/vbz.2009.0014).
- ANDRIOLI, D.; BUSATO, M.; LUTINSKI, J. Spatial and temporal distribution of dengue in Brazil, 1990-2017. **PLoS ONE** , v. 15, n. 2, e0228346, 2020. DOI: [10.1371/journal.pone.0228346](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228346).
- ARAÚJO, H. et al. *Aedes aegypti* Control Strategies in Brazil: Incorporation of New Technologies to Overcome the Persistence of Dengue Epidemics. **Insects** , v. 6, n. 2, p. 576–594, 2015. DOI: [10.3390/insects6020576](https://doi.org/10.3390/insects6020576).
- ARIFIN, S.; MADEY, G.; COLLINS, F. **Spatial Agent-Based Simulation Modeling in Public Health: Design, Implementation, and Applications for Malaria Epidemiology** . [S.l.]: John Wiley & Sons, 2016. ISBN 978-1-118-96435-4.
- ARRIVILLAGA, J.; BARRERA, R. Food as a limiting factor for *Aedes aegypti* in water-storage containers. **Journal of Vector Ecology** , v. 29, p. 11–20, 2004.
- BAAK-BAAK, C. et al. Blood Feeding Status, Gonotrophic Cycle and Survivorship of *Aedes (Stegomyia) aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) Caught in Churches from Merida, Yucatan, Mexico. **Neotropical Entomology** , v. 46, n. 6, p. 622–630, dez. 2017. ISSN 1519-566X, 1678-8052. DOI: [10.1007/s13744-017-0499-x](https://doi.org/10.1007/s13744-017-0499-x).
- BARATA, E. et al. População de *Aedes aegypti* (l.) em área endêmica de dengue, Sudeste do Brasil. **Revista de Saúde Pública** , v. 35, n. 3, p. 237–242, jun. 2001. ISSN 0034-8910. DOI: [10.1590/S0034-89102001000300004](https://doi.org/10.1590/S0034-89102001000300004).

- BARBOSA, R. et al. Infestation of an endemic arbovirus area by sympatric populations of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz** , v. 115, e190437, 2020. ISSN 1678-8060, 0074-0276. DOI: [10.1590/0074-02760190437](https://doi.org/10.1590/0074-02760190437).
- BARREDO, E.; DEGENNARO, M. Not Just from Blood: Mosquito Nutrient Acquisition from Nectar Sources. **Trends in Parasitology** , v. 36, n. 5, p. 473–484, mai. 2020. ISSN 14714922. DOI: [10.1016/j.pt.2020.02.003](https://doi.org/10.1016/j.pt.2020.02.003).
- BARRERA, R.; AMADOR, M.; CLARK, G. Use of the Pupal Survey Technique for Measuring *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) Productivity in Puerto Rico. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene** , v. 74, n. 2, p. 290–302, 1 fev. 2006. ISSN 0002-9637, 1476-1645. DOI: [10.4269/ajtmh.2006.74.290](https://doi.org/10.4269/ajtmh.2006.74.290).
- BARRETO, M.; TEIXEIRA, M. Dengue in Brazil: Epidemiological situation and Contribution to a Research Agenda. **Estudos Avançados** , v. 22, p. 53–72, 2008. DOI: [10.1590/S0103-40142008000300005](https://doi.org/10.1590/S0103-40142008000300005).
- BESERRA, E.; FERNANDES, C.; RIBEIRO, P. Larval density as related to life cycle, size and fecundity of *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) in laboratory. **Neotropical entomology** , v. 38, n. 6, p. 847–852, 2009.
- BESERRA, E.; FERNANDES, C.; SOUSA, J. et al. Efeito da qualidade da água no ciclo de vida e na atração para oviposição de *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae). **Neotropical Entomology** , v. 39, n. 6, p. 1016–1023, dez. 2010. ISSN 1519-566X. DOI: [10.1590/S1519-566X2010000600026](https://doi.org/10.1590/S1519-566X2010000600026).
- BESERRA, E. B.; CASTRO JR., F. P. d. et al. Biologia e exigências térmicas de *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) provenientes de quatro regiões bioclimáticas da Paraíba. **Neotropical Entomology** , v. 35, n. 6, p. 853–860, dez. 2006. ISSN 1519-566X. DOI: [10.1590/S1519-566X2006000600021](https://doi.org/10.1590/S1519-566X2006000600021).
- BESERRA, E. B.; FERNANDES, C. R. M.; SILVA, S. A. d. O. et al. Efeitos da temperatura no ciclo de vida, exigências térmicas e estimativas do número de gerações anuais de *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae). **Iheringia. Série Zoologia** , v. 99, n. 2, p. 142–148, jun. 2009. ISSN 0073-4721. DOI: [10.1590/S0073-47212009000200004](https://doi.org/10.1590/S0073-47212009000200004).
- BHATT, S. et al. The global distribution and burden of dengue. **Nature** , v. 496, n. 7446, p. 504–507, 2013. DOI: [10.1038/nature12060](https://doi.org/10.1038/nature12060).
- BISWAL, S. et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4–16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet** , v. 395, n. 10234, p. 1423–1433, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30414-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30414-1).
- BOTKIN, D.; JANAK, J.; WALLIS, J. Some Ecological Consequences of a Computer Model of Forest Growth. **The Journal of Ecology** , v. 60, n. 3, p. 849–872, 1972. DOI: [10.2307/2258570](https://doi.org/10.2307/2258570).

BOYCE, W.; DIPRIMA, R. **Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems** . 10. ed. [S.l.]: John Wiley & Sons, Inc., 2012. ISBN 0-470-45831-3.

BRADY, O. et al. Modelling adult *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* survival at different temperatures in laboratory and field settings. **Parasites & Vectors** , v. 6, n. 1, p. 1–12, 2013. DOI: [10.1186/1756-3305-6-351](https://doi.org/10.1186/1756-3305-6-351).

BRAGA, I.; LIMA, J. et al. *Aedes aegypti* Resistance to Temephos during 2001 in Several Municipalities in the States of Rio de Janeiro, Sergipe, and Alagoas, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz** , v. 99, n. 2, p. 199–203, 2004. DOI: [10.1590/S0074-02762004000200015](https://doi.org/10.1590/S0074-02762004000200015).

BRAGA, I.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. **Epidemiol. Serv. Saude** , v. 16, n. 2, p. 113–118, 2007. DOI: [10.5123/S1679-49742007000200006](https://doi.org/10.5123/S1679-49742007000200006).

_____. *Aedes aegypti*: inseticidas, mecanismos de ação e resistência. **Epidemiol. Serv. Saude** , v. 16, p. 279–293, 2007.

BRASIL; FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. **100 anos de Saúde Pública: a visão da Funasa** . Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2004. 232 p.

_____. **1º Caderno de pesquisa em engenharia de saúde pública** . Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2013. 244 p.

BRASIL; IBGE. **Censo Demográfico : Séries Históricas : População por situação do domicílio, 1950 - 2010** . 23 nov. 2021. Disponível em:

<<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/trabalho/9662-censo-demografico-2010.html?=&t=series-historicas>>. Acesso em: 23 nov. 2021.

BRASIL; IBGE; CENTRO DE DOCUMENTAÇÃO E DISSEMINAÇÃO DE INFORMAÇÕES. **Brasil: 500 anos de povoamento** . Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2007. 232 p. ISBN 978-85-240-3940-9.

BRASIL; INSTITUTO NACIONAL DE METEOROLOGIA. **Dados históricos anuais** . 2022. Disponível em: <<https://portal.inmet.gov.br/dadoshistoricos>>. Acesso em: 17 mar. 2022.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Anvisa registra primeira vacina contra a dengue no Brasil** . 5 set. 2016. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2016/anvisa-registra-primeira-vacina-contradengue-no-brasil>>. Acesso em: 11 nov. 2021.

_____. **Vacina da dengue: qual é a recomendação?** 6 dez. 2017. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2017/vacina-da-dengue-qual-e-a-recomendacao>>. Acesso em: 11 nov. 2021.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **Resolução CNS Nº 160/1995** . Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 6 jul. 1995.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE.

Resolução CNS Nº 317/2002 . Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 9 mai. 2002.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS ESTADUAIS DE SAÚDE et al. **Plano Diretor de Erradicação do Aedes aegypti do Brasil** . Brasília: Ministério da Saúde, mar. 1996.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. **Dengue: Instruções para Pessoal de Combate ao Vetor** . 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2001. 84 p. (Manual de Normas Técnicas).

_____. **Programa Nacional de Controle da Dengue** . Brasília: Ministério da Saúde, 24 jul. 2002. 32 p.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE et al. **Relatório de Gestão 2001** . Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2002.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Óbito por arboviroses no Brasil, 2008 a 2019. **Boletim Epidemiológico** , v. 51, n. 33, 13 ago. 2020. ISSN 9352-7864.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE; COORDENAÇÃO-GERAL DE DESENVOLVIMENTO DA EPIDEMIOLOGIA EM SERVIÇOS. **Guia de Vigilância em Saúde : volume único [recurso eletrônico]** . 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 740 p. ISBN 978-85-334-2706-8. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2021.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE; DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Diretrizes Nacionais para Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue** . 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. (Série A, Normas e Manuais Técnicos). ISBN 978-85-334-1602-4.

_____. **Guia de Vigilância Epidemiológica** . 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 816 p. (Série A, Normas e Manuais Técnicos). ISBN 978-85-334-1632-1.

BRAUER, F. Mathematical epidemiology is not an oxymoron. **BMC Public Health** , v. 9, n. 1, p. 1–11, 2009. DOI: [10.1186/1471-2458-9-S1-S2](https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-S1-S2).

BRIEGEL, H.; HEFTI, M.; DIMARCO, E. Lipid metabolism during sequential gonotrophic cycles in large and small female Aedes aegypti. **Journal of Insect Physiology** , v. 48, n. 5, p. 547–554, mai. 2002. ISSN 00221910. DOI: [10.1016/S0022-1910\(02\)00072-0](https://doi.org/10.1016/S0022-1910(02)00072-0).

- BURKARDT, J. The Truncated Normal Distribution. **Florida State University** , 17 out. 2014. Disponível em: <https://people.sc.fsu.edu/~jburkardt/presentations/truncated_normal.pdf>. Acesso em: 13 mar. 2022.
- CABRAL, B.; FONSECA, M.; MOTA, F. Long term prevention and vector control of arboviral diseases: What does the future hold? **International Journal of Infectious Diseases** , v. 89, p. 169–174, 2019. DOI: [10.1016/j.ijid.2019.10.002](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.10.002).
- CARDÉ, R. Multi-Cue Integration: How Female Mosquitoes Locate a Human Host. **Current Biology** , v. 25, n. 18, r793–r795, set. 2015. ISSN 09609822. DOI: [10.1016/j.cub.2015.07.057](https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.07.057).
- CARVALHO, D. et al. Suppression of a Field Population of *Aedes aegypti* in Brazil by Sustained Release of Transgenic Male Mosquitoes. **PLoS Neglected Tropical Diseases** , v. 9, n. 7, e0003864, 2015. DOI: [10.1371/journal.pntd.0003864](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003864).
- CARVALHO, M. et al. Suscetibilidade de larvas de *Aedes aegypti* ao inseticida temefós no Distrito Federal. **Revista de Saúde Pública** , v. 38, n. 5, p. 623–629, 2004. DOI: [10.1590/S0034-89102004000500002](https://doi.org/10.1590/S0034-89102004000500002).
- CASTRO, M.; WILSON, M.; BLOOM, D. Disease and economic burdens of dengue. **The Lancet Infectious Diseases** , v. 17, n. 3, e70–e78, 2017. DOI: [10.1016/S1473-3099\(16\)30545-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30545-X).
- CATOR, L.; ARTHUR, B.; HARRINGTON, L. et al. Harmonic Convergence in the Love Songs of the Dengue Vector Mosquito. **Science** , v. 323, n. 5917, p. 1077–1079, 20 fev. 2009. ISSN 0036-8075, 1095-9203. DOI: [10.1126/science.1166541](https://doi.org/10.1126/science.1166541).
- CATOR, L.; ARTHUR, B.; PONLAWAT, A. et al. Behavioral Observations and Sound Recordings of Free-Flight Mating Swarms of *Ae. aegypti* (Diptera: Culicidae) in Thailand. **Journal of Medical Entomology** , v. 48, n. 4, p. 941–946, 1 jul. 2011. ISSN 00222585, 00222585. DOI: [10.1603/ME11019](https://doi.org/10.1603/ME11019).
- CATOR, L.; HARRINGTON, L. The harmonic convergence of fathers predicts the mating success of sons in *Aedes aegypti*. **Animal Behaviour** , v. 82, n. 4, p. 627–633, out. 2011. ISSN 00033472. DOI: [10.1016/j.anbehav.2011.07.013](https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2011.07.013).
- CATOR, L.; ZANTI, Z. Size, sounds and sex: interactions between body size and harmonic convergence signals determine mating success in *Aedes aegypti*. **Parasites & Vectors** , v. 9, n. 1, p. 622, dez. 2016. ISSN 1756-3305. DOI: [10.1186/s13071-016-1914-6](https://doi.org/10.1186/s13071-016-1914-6).
- CHADEE, D. Oviposition strategies adopted by gravid *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) as detected by ovitraps in Trinidad, West Indies (2002–2006). **Acta Tropica** , v. 111, n. 3, p. 279–283, set. 2009. ISSN 0001706X. DOI: [10.1016/j.actatropica.2009.05.012](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2009.05.012).

CHADEE, D. Resting behaviour of *Aedes aegypti* in Trinidad: with evidence for the re-introduction of indoor residual spraying (IRS) for dengue control. **Parasites & Vectors** , v. 6, n. 1, p. 255, dez. 2013. ISSN 1756-3305. DOI: [10.1186/1756-3305-6-255](https://doi.org/10.1186/1756-3305-6-255).

CHADEE, D.; SUTHERLAND, J.; GILLES, J. Diel sugar feeding and reproductive behaviours of *Aedes aegypti* mosquitoes in Trinidad: With implications for mass release of sterile mosquitoes. **Acta Tropica** , v. 132, s86–s90, abr. 2014. ISSN 0001706X. DOI: [10.1016/j.actatropica.2013.09.019](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2013.09.019).

CHAN, K.; HO, B.; CHAN, Y. *Aedes aegypti* (L.) and *Aedes albopictus* (Skuse) in Singapore City. 2. Larval habitats. **Bulletin of the World Health Organization** , v. 44, n. 5, p. 629–633, 1971. ISSN 0042-9686.

CHAN, M.; JOHANSSON, M. A. The Incubation Periods of Dengue Viruses. Edição: Nikos Vasilakis. **PLoS ONE** , v. 7, n. 11, e50972, 30 nov. 2012. ISSN 1932-6203. DOI: [10.1371/journal.pone.0050972](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050972).

CHANDRASEGARAN, K. et al. Linking Mosquito Ecology, Traits, Behavior, and Disease Transmission. **Trends in Parasitology** , v. 36, n. 4, p. 393–403, abr. 2020. ISSN 14714922. DOI: [10.1016/j.pt.2020.02.001](https://doi.org/10.1016/j.pt.2020.02.001).

CHEN, C. et al. Dengue Vectors Surveillance in Endemic Areas in Kuala Lumpur City Centre and Selangor State, Malaysia. **Dengue Bulletin** , v. 30, p. 197–203, 2006.

CHEN, J. et al. Suppression of female fertility in *Aedes aegypti* with a CRISPR-targeted male-sterile mutation. **Proceedings of the National Academy of Sciences** , v. 118, n. 22, 2021. DOI: [10.1073/pnas.2105075118](https://doi.org/10.1073/pnas.2105075118).

CHITOLINA, R. et al. Raw sewage as breeding site to *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti* (Diptera, culicidae). **Acta Tropica** , v. 164, p. 290–296, dez. 2016. ISSN 0001706X. DOI: [10.1016/j.actatropica.2016.07.013](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.07.013).

CODEÇO, C. et al. Surveillance of *Aedes aegypti*: Comparison of House Index with Four Alternative Traps. Edição: C Apperson. **PLoS Neglected Tropical Diseases** , v. 9, n. 2, e0003475, 10 fev. 2015. ISSN 1935-2735. DOI: [10.1371/journal.pntd.0003475](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003475).

COELHO, G. Dengue: desafios atuais. **Epidemiol. Serv. Saude** , v. 17, n. 3, p. 231–233, 2008. DOI: [10.5123/S1679-49742008000300008](https://doi.org/10.5123/S1679-49742008000300008).

COLTON, Y.; CHADEE, D.; SEVERSON, D. Natural skip oviposition of the mosquito *Aedes aegypti* indicated by codominant genetic markers. **Medical and Veterinary Entomology** , v. 17, n. 2, p. 195–204, 2003. DOI: [10.1046/j.1365-2915.2003.00424.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2915.2003.00424.x).

CONSOLI, R.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R. **Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil** . 1. ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 1994. 228 p. ISBN 85-85676-03-5.

- COSTA, E. A. P. A. et al. Impact of small variations in temperature and humidity on the reproductive activity and survival of *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae). **Revista Brasileira de Entomologia** , v. 54, n. 3, p. 488–493, 2010. ISSN 1806-9665. DOI: [10.1590/S0085-56262010000300021](https://doi.org/10.1590/S0085-56262010000300021).
- COSTA, Z. et al. Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde** , v. 2, n. 1, p. 11–26, 2011. DOI: [10.5123/S2176-62232011000100002](https://doi.org/10.5123/S2176-62232011000100002).
- COURET, J.; DOTSON, E.; BENEDICT, M. Temperature, Larval Diet, and Density Effects on Development Rate and Survival of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). **PLoS ONE** , v. 9, n. 2, e87468, 2014. DOI: [10.1371/journal.pone.0087468](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087468).
- COX, B. **Object-Oriented Programming: An Evolutionary Approach** . [S.l.]: Addison-Wesley, mai. 1991. 320 p. ISBN 0-201-54834-8.
- CRAIG, G. Mosquitoes: Female Monogamy Induced by Male Accessory Gland Substance. **Science** , v. 156, n. 3781, p. 1499–1501, 16 jun. 1967. ISSN 0036-8075, 1095-9203. DOI: [10.1126/science.156.3781.1499](https://doi.org/10.1126/science.156.3781.1499).
- DALPADADO, R.; AMARASINGHE, D.; GUNATHILAKA, N. Water quality characteristics of breeding habitats in relation to the density of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in domestic settings in Gampaha district of Sri Lanka. **Acta Tropica** , v. 229, p. 106339, mai. 2022. ISSN 0001706X. DOI: [10.1016/j.actatropica.2022.106339](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106339).
- DAY, J. Mosquito Oviposition Behavior and Vector Control. **Insects** , v. 7, n. 4, p. 65, 18 nov. 2016. ISSN 2075-4450. DOI: [10.3390/insects7040065](https://doi.org/10.3390/insects7040065).
- DAY, J. F.; EDMAN, J. D.; SCOTT, T. W. Reproductive Fitness and Survivorship of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) Maintained on Blood, with Field Observations from Thailand. **Journal of Medical Entomology** , v. 31, n. 4, p. 611–617, 1 jul. 1994. ISSN 1938-2928, 0022-2585. DOI: [10.1093/jmedent/31.4.611](https://doi.org/10.1093/jmedent/31.4.611).
- DEGNER, E.; HARRINGTON, L. Polyandry Depends on Postmating Time Interval in the Dengue Vector *Aedes aegypti*. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene** , v. 94, n. 4, p. 780–785, 6 abr. 2016. ISSN 0002-9637, 1476-1645. DOI: [10.4269/ajtmh.15-0893](https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0893).
- DEKKER, T.; GEIER, M.; CARDÉ, R. Carbon dioxide instantly sensitizes female yellow fever mosquitoes to human skin odours. **Journal of Experimental Biology** , v. 208, n. 15, p. 2963–2972, 1 ago. 2005. ISSN 1477-9145, 0022-0949. DOI: [10.1242/jeb.01736](https://doi.org/10.1242/jeb.01736).
- DEVERNAY, F. **C/C++ Minpack** . C/C++ Minpack. 2007. Disponível em: <http://devernay.free.fr/hacks/cminpack/>. Acesso em: 28 mar. 2022.

- DICK, O. et al. The history of dengue outbreaks in the Americas. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene** , v. 87, n. 4, p. 584–593, 2012. DOI: [10.4269/ajtmh.2012.11-0770](https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.11-0770).
- DIETZ, K.; HEESTERBEEK, J. Daniel Bernoulli's epidemiological model revisited. **Mathematical Biosciences** , v. 180, n. 1, p. 1–21, 2002. DOI: [10.1016/S0025-5564\(02\)00122-0](https://doi.org/10.1016/S0025-5564(02)00122-0).
- DONALÍSIO, M.; GLASSER, C. Vigilância entomológica e controle de vetores do dengue. **Revista Brasileira de Epidemiologia** , v. 5, n. 3, p. 259–279, dez. 2002. ISSN 1415-790X. DOI: [10.1590/S1415-790X2002000300005](https://doi.org/10.1590/S1415-790X2002000300005).
- DUTRA, H. et al. From Lab to Field: The Influence of Urban Landscapes on the Invasive Potential of Wolbachia in Brazilian *Aedes aegypti* Mosquitoes. **PLoS Neglected Tropical Diseases** , v. 9, n. 4, e0003689, 2015. DOI: [10.1371/journal.pntd.0003689](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003689).
- DUVALL, L. Mosquito Host-Seeking Regulation: Targets for Behavioral Control. **Trends in Parasitology** , v. 35, n. 9, p. 704–714, set. 2019. ISSN 14714922. DOI: [10.1016/j.pt.2019.06.010](https://doi.org/10.1016/j.pt.2019.06.010).
- DZUL-MANZANILLA, F. et al. Indoor Resting Behavior of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Acapulco, Mexico. **Journal of Medical Entomology** , tjlw203, 22 dez. 2016. ISSN 0022-2585, 1938-2928. DOI: [10.1093/jme/tjlw203](https://doi.org/10.1093/jme/tjlw203).
- EDMAN, J. et al. Female *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Thailand Rarely Feed on Sugar. **Journal of Medical Entomology** , v. 29, n. 6, p. 1035–1038, 1 nov. 1992. ISSN 1938-2928, 0022-2585. DOI: [10.1093/jmedent/29.6.1035](https://doi.org/10.1093/jmedent/29.6.1035).
- 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** , v. 51, n. 3, p. 496–516, 2014. DOI: [10.1603/ME13214](https://doi.org/10.1603/ME13214).
- ENSLEN, A.; LIMA NETO, A.; CASTRO, M. Infestation measured by *Aedes aegypti* larval surveys as an indication of future dengue epidemics: an evaluation for Brazil. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene** , v. 114, n. 7, p. 506–512, 1 jul. 2020. ISSN 0035-9203, 1878-3503. DOI: [10.1093/trstmh/traa021](https://doi.org/10.1093/trstmh/traa021).
- FARES, R. et al. Epidemiological scenario of dengue in Brazil. **BioMed Research International** , v. 2015, n. 321873, 2015. DOI: [10.1155/2015/321873](https://doi.org/10.1155/2015/321873).
- FARNESI, L.; MARTINS, A. et al. Embryonic development of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae): influence of different constant temperatures. **Mem Inst Oswaldo Cruz** , v. 104, n. 1, p. 124–126, 2009. DOI: [10.1590/S0074-02762009000100020](https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000100020).

- FARNESI, L.; MENNA-BARRETO, R. F. S. et al. Physical features and chitin content of eggs from the mosquito vectors *Aedes aegypti*, *Anopheles aquasalis* and *Culex quinquefasciatus*: Connection with distinct levels of resistance to desiccation. **Journal of Insect Physiology** , v. 83, p. 43–52, dez. 2015. ISSN 00221910. DOI: [10.1016/j.jinsphys.2015.10.006](https://doi.org/10.1016/j.jinsphys.2015.10.006).
- FATIMA, K.; SYED, N. Dengvaxia controversy: impact on vaccine hesitancy. **Journal of Global Health** , v. 8, n. 2, 2018. DOI: [10.7189/jogh.08.020312](https://doi.org/10.7189/jogh.08.020312).
- FAWAZ, E. et al. Swarming mechanisms in the yellow fever mosquito: aggregation pheromones are involved in the mating behavior of *Aedes aegypti*. **Journal of Vector Ecology** , v. 39, n. 2, p. 347–354, dez. 2014. ISSN 10811710. DOI: [10.1111/jvec.12110](https://doi.org/10.1111/jvec.12110).
- FERNANDEZ, N.; KLOWDEN, M. Male accessory gland substances modify the host-seeking behavior of gravid *Aedes aegypti* mosquitoes. **Journal of Insect Physiology** , v. 41, n. 11, p. 965–970, nov. 1995. ISSN 00221910. DOI: [10.1016/0022-1910\(95\)00048-Y](https://doi.org/10.1016/0022-1910(95)00048-Y).
- FERREIRA, B. et al. Evolução histórica dos programas de prevenção e controle da dengue no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva** , v. 14, p. 961–972, 2009.
- FOCKS, D. **A Review of Entomological Sampling Methods and Indicators for Dengue Vectors** . Geneva: World Health Organization, 2003.
- FOCKS, D.; ALEXANDER, N. et al. **Multicountry study of *Aedes aegypti* pupal productivity survey methodology: findings and recommendations** . Geneva: World Health Organization, 2006.
- FOCKS, D.; BRENNER, R. et al. Transmission thresholds for dengue in terms of *Aedes aegypti* pupae per person with discussion of their utility in source reduction efforts. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene** , v. 62, n. 1, p. 11–18, 2000.
- GAMA, R. et al. Effect of larvae density on adult size of *Aedes aegypti* reared under laboratory conditions. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** , v. 38, n. 1, p. 64–66, 2005. DOI: [10.1590/S0037-86822005000100014](https://doi.org/10.1590/S0037-86822005000100014).
- GAMMA, E. et al. **Design Patterns: Elements of Reusable Object-Oriented Software** . 1. ed. [S.l.]: Addison-Wesley Professional, 10 nov. 1994. 416 p. ISBN 0-201-63361-2.
- GARJITO, T. et al. Stegomyia Indices and Risk of Dengue Transmission: A Lack of Correlation. **Frontiers in Public Health** , v. 8, p. 328, 24 jul. 2020. ISSN 2296-2565. DOI: [10.3389/fpubh.2020.00328](https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00328).

GESTO, J. S. M. et al. Reduced competence to arboviruses following the sustainable invasion of Wolbachia into native *Aedes aegypti* from Southeastern Brazil. **Scientific Reports** , v. 11, n. 1, p. 10039, dez. 2021. ISSN 2045-2322. DOI: [10.1038/s41598-021-89409-8](https://doi.org/10.1038/s41598-021-89409-8).

GLORIA-SORIA, A. et al. Evidence of Limited Polyandry in a Natural Population of *Aedes aegypti*. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene** , v. 93, n. 1, p. 189–193, 8 jul. 2015. ISSN 0002-9637, 1476-1645. DOI: [10.4269/ajtmh.14-0718](https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0718).

GOINDIN, A. et al. Parity and Longevity of *Aedes aegypti* According to Temperatures in Controlled Conditions and Consequences on Dengue Transmission Risks. Edição: BS Schneider. **PLoS ONE** , v. 10, n. 8, e0135489, 10 ago. 2015. ISSN 1932-6203. DOI: [10.1371/journal.pone.0135489](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135489).

GRADY, B.; JAMES, R.; IVAR, J. **The Unified Modeling Language User Guide** . 1. ed. [S.l.]: Addison Wesley, 30 set. 1998. 512 p. ISBN 0-201-57168-4.

GRIMM, V. Ten years of individual-based modelling in ecology: what have we learned and what could we learn in the future? **Ecological modelling** , v. 115, n. 2, p. 129–148, 1999. DOI: [10.1016/S0304-3800\(98\)00188-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3800(98)00188-4).

GUBLER, D. J. Dengue, Urbanization and Globalization: The Unholy Trinity of the 21st Century. **Tropical Medicine and Health** , v. 39, n. 4, s3–s11, 2011. ISSN 1349-4147, 1348-8945. DOI: [10.2149/tmh.2011-S05](https://doi.org/10.2149/tmh.2011-S05).

GWADZ, R.; CRAIG, G. Sexual Receptivity in Female *Aedes aegypti*. **Mosquito News** , v. 28, n. 4, p. 586–593, dez. 1968.

HALSTEAD, S. Licensed Dengue Vaccine: Public Health Conundrum and Scientific Challenge. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene** , v. 95, n. 4, p. 741, 2016. DOI: [10.4269/ajtmh.16-0222](https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0222).

_____. Safety issues from a Phase 3 clinical trial of a live-attenuated chimeric yellow fever tetravalent dengue vaccine. **Human Vaccines & Immunotherapeutics** , v. 14, n. 9, p. 2158–2162, 2018. DOI: [10.1080/21645515.2018.1445448](https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1445448).

HARRINGTON, L. C.; BUONACCORSI, J. P. et al. Analysis of Survival of Young and Old *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) from Puerto Rico and Thailand. **Journal of Medical Entomology** , v. 38, n. 4, p. 537–547, 1 jul. 2001. ISSN 0022-2585, 1938-2928. DOI: [10.1603/0022-2585-38.4.537](https://doi.org/10.1603/0022-2585-38.4.537).

HARRINGTON, L.; EDMAN, J.; SCOTT, T. Why Do Female *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) Feed Preferentially and Frequently on Human Blood? **Journal of Medical Entomology** , v. 38, n. 3, p. 411–422, 1 mai. 2001. ISSN 00222585, 00222585. DOI: [10.1603/0022-2585-38.3.411](https://doi.org/10.1603/0022-2585-38.3.411).

- HARRIS, A. et al. Successful suppression of a field mosquito population by sustained release of engineered male mosquitoes. **Nature Biotechnology** , v. 30, n. 9, p. 828–830, 2012. DOI: [10.1038/nbt.2350](https://doi.org/10.1038/nbt.2350).
- HARRISON, M. et al. A CRISPR view of development. **Genes & Development** , v. 28, n. 17, p. 1859–1872, 2014. DOI: [10.1101/gad.248252.114](https://doi.org/10.1101/gad.248252.114).
- HARTBERG, W. Observations on the mating behaviour of *Aedes aegypti* in nature. **Bulletin of the World Health Organization** , v. 45, n. 6, p. 847–850, 1971. ISSN 0042-9686.
- HELINSKI, M.; DEEWATTHANAWONG, P. et al. Duration and dose-dependency of female sexual receptivity responses to seminal fluid proteins in *Aedes albopictus* and *Ae. aegypti* mosquitoes. **Journal of Insect Physiology** , v. 58, n. 10, p. 1307–1313, out. 2012. ISSN 00221910. DOI: [10.1016/j.jinsphys.2012.07.003](https://doi.org/10.1016/j.jinsphys.2012.07.003).
- HELINSKI, M.; SCOTT, T. et al. Evidence of Polyandry for *Aedes aegypti* in Semifield Enclosures. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene** , v. 86, n. 4, p. 635–641, 1 abr. 2012. ISSN 0002-9637, 1476-1645. DOI: [10.4269/ajtmh.2012.11-0225](https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.11-0225).
- HETHCOTE, H. The Mathematics of Infectious Diseases. **SIAM review** , v. 42, n. 4, p. 599–653, 2000. DOI: [10.1137/S0036144500371907](https://doi.org/10.1137/S0036144500371907).
- HUSTON, M.; DEANGELIS, D.; POST, W. New Computer Models Unify Ecological Theory: Computer simulations show that many ecological patterns can be explained by interactions among individual organisms. **BioScience** , v. 38, n. 10, p. 682–691, 1988. DOI: [10.2307/1310870](https://doi.org/10.2307/1310870).
- HUXLEY, P. J. et al. Competition and resource depletion shape the thermal response of population fitness in *Aedes aegypti*. **Communications Biology** , v. 5, n. 1, p. 66, 19 jan. 2022. ISSN 2399-3642. DOI: [10.1038/s42003-022-03030-7](https://doi.org/10.1038/s42003-022-03030-7).
- JEFFERY, G. Blood meal volume in *Anopheles quadrimaculatus*, *A. albimanus* and *Aedes aegypti*. **Experimental Parasitology** , v. 5, n. 4, p. 371–375, jul. 1956. ISSN 00144894. DOI: [10.1016/0014-4894\(56\)90021-2](https://doi.org/10.1016/0014-4894(56)90021-2).
- JOY, T. K. et al. The impact of larval and adult dietary restriction on lifespan, reproduction and growth in the mosquito *Aedes aegypti*. **Experimental Gerontology** , v. 45, n. 9, p. 685–690, set. 2010. ISSN 05315565. DOI: [10.1016/j.exger.2010.04.009](https://doi.org/10.1016/j.exger.2010.04.009).
- KALLAS, E. et al. Safety and immunogenicity of the tetravalent, live-attenuated dengue vaccine Butantan-DV in adults in Brazil: a two-step, double-blind, randomised placebo-controlled phase 2 trial. **The Lancet Infectious Diseases** , v. 20, n. 7, p. 839–850, 2020. DOI: [10.1016/S1473-3099\(20\)30023-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30023-2).

- KLOWDEN, M.; CHAMBERS, G. Male accessory gland substances activate egg development in nutritionally stressed *Aedes aegypti* mosquitoes. **Journal of Insect Physiology** , v. 37, n. 10, p. 721–726, jan. 1991. ISSN 00221910. DOI: [10.1016/0022-1910\(91\)90105-9](https://doi.org/10.1016/0022-1910(91)90105-9).
- KOENRAADT, C. et al. Standardizing Container Classification for Immature *Aedes aegypti* Surveillance in Kamphaeng Phet, Thailand. **Journal of Medical Entomology** , v. 44, n. 6, p. 938–944, 1 nov. 2007. ISSN 0022-2585, 1938-2928. DOI: [10.1093/jmedent/44.6.938](https://doi.org/10.1093/jmedent/44.6.938).
- KRAEMER, M. et al. Past and future spread of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. **Nature Microbiology** , v. 4, n. 5, p. 854–863, 2019. DOI: [10.1038/s41564-019-0376-y](https://doi.org/10.1038/s41564-019-0376-y).
- LARSON, H.; HARTIGAN-GO, K.; DE FIGUEIREDO, A. Vaccine confidence plummets in the Philippines following dengue vaccine scare: why it matters to pandemic preparedness. **Human Vaccines & Immunotherapeutics** , v. 15, n. 3, p. 625–627, 2019. DOI: [10.1080/21645515.2018.1522468](https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1522468).
- LEA, A. Mating without insemination in virgin *Aedes aegypti*. **Journal of Insect Physiology** , v. 14, n. 3, p. 305–308, mar. 1968. ISSN 00221910. DOI: [10.1016/0022-1910\(68\)90072-3](https://doi.org/10.1016/0022-1910(68)90072-3).
- LEAHY, S. Non-specificity of the male factor enhancing egg-laying in Diptera. **Journal of Insect Physiology** , v. 13, n. 8, p. 1283–1292, ago. 1967. ISSN 00221910. DOI: [10.1016/0022-1910\(67\)90100-X](https://doi.org/10.1016/0022-1910(67)90100-X).
- LETA, S. et al. Global risk mapping for major diseases transmitted by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. **International Journal of Infectious Diseases** , v. 67, p. 25–35, 2018. DOI: [10.1016/j.ijid.2017.11.026](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.11.026).
- LIMA-CAMARA, T. et al. Effects of insemination and blood-feeding on locomotor activity of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) females under laboratory conditions. **Parasites & Vectors** , v. 7, n. 1, p. 304, dez. 2014. ISSN 1756-3305. DOI: [10.1186/1756-3305-7-304](https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-304).
- LIU, M.; VOSSHALL, L. General Visual and Contingent Thermal Cues Interact to Elicit Attraction in Female *Aedes aegypti* Mosquitoes. **Current Biology** , v. 29, n. 13, 2250–2257.e4, jul. 2019. ISSN 09609822. DOI: [10.1016/j.cub.2019.06.001](https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.06.001).
- LUCAS, E.; ROMOSER, W. The energetic costs of diving in *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* pupae. **Journal of the American Mosquito Control Association** , v. 17, n. 1, p. 56–60, 2001.
- LUCIO, P. S. et al. A case study of the influence of local weather on *Aedes aegypti* (L.) aging and mortality. **Journal of Vector Ecology** , v. 38, n. 1, p. 20–37, jun. 2013. ISSN 10811710. DOI: [10.1111/j.1948-7134.2013.12005.x](https://doi.org/10.1111/j.1948-7134.2013.12005.x).

- LUTZ, E. et al. Olfactory learning and chemical ecology of olfaction in disease vector mosquitoes: a life history perspective. **Current Opinion in Insect Science** , v. 20, p. 75–83, abr. 2017. ISSN 22145745. DOI: [10.1016/j.cois.2017.03.002](https://doi.org/10.1016/j.cois.2017.03.002).
- MACIEL-DE-FREITAS, R.; KOELLA, J.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R. Lower survival rate, longevity and fecundity of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) females orally challenged with dengue virus serotype 2. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene** , v. 105, n. 8, p. 452–458, ago. 2011. ISSN 00359203. DOI: [10.1016/j.trstmh.2011.05.006](https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2011.05.006).
- MARINHO, R. et al. Effects of temperature on the life cycle, expansion, and dispersion of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in three cities in Paraíba, Brazil. **Journal of Vector Ecology** , v. 41, n. 1, p. 1–10, 2016. DOI: [10.1111/jvec.12187](https://doi.org/10.1111/jvec.12187).
- MARTELLI, C. et al. Economic Impact of Dengue: Multicenter Study across Four Brazilian Regions. **PLoS Neglected Tropical Diseases** , v. 9, n. 9, e0004042, 2015. DOI: [10.1371/journal.pntd.0004042](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004042).
- MARTINEZ-IBARRA, J. et al. Influence of Plant Abundance on Nectar Feeding by *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Southern Mexico. **Journal of Medical Entomology** , v. 34, n. 6, p. 589–593, 1 nov. 1997. ISSN 1938-2928, 0022-2585. DOI: [10.1093/jmedent/34.6.589](https://doi.org/10.1093/jmedent/34.6.589).
- MARTINS, V. et al. Distribuição espacial e características dos criadouros de *Aedes albopictus* e *Aedes aegypti* em Fortaleza, Estado do Ceará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** , v. 43, n. 1, p. 73–77, fev. 2010. ISSN 0037-8682. DOI: [10.1590/S0037-86822010000100016](https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000100016).
- MCMENIMAN, C. et al. Multimodal Integration of Carbon Dioxide and Other Sensory Cues Drives Mosquito Attraction to Humans. **Cell** , v. 156, n. 5, p. 1060–1071, fev. 2014. ISSN 00928674. DOI: [10.1016/j.cell.2013.12.044](https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.044).
- MEDEIROS, L. et al. Modeling the Dynamic Transmission of Dengue Fever: Investigating Disease Persistence. **PLoS Neglected Tropical Diseases** , v. 5, n. 1, e942, 2011. DOI: [10.1371/journal.pntd.0000942](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000942).
- MESSINA, J. et al. The current and future global distribution and population at risk of dengue. **Nature Microbiology** , v. 4, n. 9, p. 1508–1515, 2019. DOI: [10.1038/s41564-019-0476-8](https://doi.org/10.1038/s41564-019-0476-8).
- MIAGOSTOVICH, M. et al. Dengue epidemic in the state of Rio de Janeiro, Brazil: virological and epidemiological aspects. **Rev. Inst. Med. Trop.S Paulo** , v. 35, n. 2, p. 149–154, 1993. DOI: [10.1590/S0036-46651993000200006](https://doi.org/10.1590/S0036-46651993000200006).
- MOHAMMED, A.; CHADEE, D. Effects of different temperature regimens on the development of *Aedes aegypti* (L.)(Diptera: Culicidae) mosquitoes. **Acta Tropica** , v. 119, n. 1, p. 38–43, 2011. DOI: [10.1016/j.actatropica.2011.04.004](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2011.04.004).

- MORDECAI, E. A. et al. Detecting the impact of temperature on transmission of Zika, dengue, and chikungunya using mechanistic models. Edição: Benjamin Althouse. **PLOS Neglected Tropical Diseases** , v. 11, n. 4, e0005568, 27 abr. 2017. ISSN 1935-2735. DOI: [10.1371/journal.pntd.0005568](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005568).
- MORÉ, J. The Levenberg-Marquardt algorithm: Implementation and theory. In: **NUMERICAL Analysis** . Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1978. v. 630. Series Title: Lecture Notes in Mathematics. p. 105–116. ISBN 978-3-540-08538-6. DOI: [10.1007/BFb0067700](https://doi.org/10.1007/BFb0067700).
- MORÉ, J.; GARBOW, B.; HILLSTORM, K. **minpack** . minpack. 1999. Disponível em: <https://www.netlib.org/minpack/>. Acesso em: 28 mar. 2022.
- MOREIRA, L. et al. A Wolbachia Symbiont in *Aedes aegypti* Limits Infection with Dengue, Chikungunya, and Plasmodium. **Cell** , v. 139, n. 7, p. 1268–1278, 2009. DOI: [10.1016/j.cell.2009.11.042](https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.042).
- MORRISON, A. et al. Temporal and Geographic Patterns of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) Production in Iquitos, Peru. **Journal of Medical Entomology** , v. 41, n. 6, p. 1123–1142, 1 nov. 2004. ISSN 00222585, 00222585. DOI: [10.1603/0022-2585-41.6.1123](https://doi.org/10.1603/0022-2585-41.6.1123).
- NAKSATHIT, A.; SCOTT, T. Effect of female size on fecundity and survivorship of *Aedes aegypti* fed only human blood versus human blood plus sugar. **Journal of the American Mosquito Control Association** , v. 14, n. 2, p. 148–152, jun. 1998. ISSN 8756-971X.
- NATAL, D. Bioecologia do *Aedes aegypti*. **Biológico** , v. 64, n. 2, p. 205–207, dez. 2002.
- NELSON, M. **Aedes aegypti: Biology and ecology** . Washington, D. C.: Pan American Health Organization, 1986.
- NOGUEIRA, R.; ARAÚJO, J.; SCHATZMAYR, H. Dengue viruses in Brazil, 1986-2006. **Revista Panamericana de Salud Publica** , v. 22, p. 358–363, 2007.
- OLIVA, C.; DAMIENS, D.; BENEDICT, M. Male reproductive biology of *Aedes* mosquitoes. **Acta Tropica** , v. 132, s12–s19, abr. 2014. ISSN 0001706X. DOI: [10.1016/j.actatropica.2013.11.021](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2013.11.021).
- OLIVA, L.; CORREIA, J.; ALBUQUERQUE, C. How Mosquito Age and the Type and Color of Oviposition Sites Modify Skip-Oviposition Behavior in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae)? **Journal of Insect Behavior** , v. 27, n. 1, p. 81–91, jan. 2014. ISSN 0892-7553, 1572-8889. DOI: [10.1007/s10905-013-9407-3](https://doi.org/10.1007/s10905-013-9407-3).

- OLIVEIRA, S. A. **Uma Análise da Longevidade do *Aedes aegypti* e do EIP da Dengue em Diferentes Configurações Climáticas** . Nov. 2022. Doutorado – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil. Disponível em: <https://drive.google.com/file/d/1sDN8pWSBMgz2W-k8korxYDdjK1X-E4lS/view?usp=share_link>. Acesso em: 16 jan. 2023.
- ONEDA, R. et al. Epidemiological profile of dengue in Brazil between the years 2014 and 2019. **Revista da Associação Médica Brasileira** , v. 67, n. 5, p. 731–735, 2021. DOI: [10.1590/1806-9282.20210121](https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210121).
- OTERO, L. et al. Cemeteries as sources of *Aedes aegypti* and other mosquito species in southeastern Puerto Rico. **Tropical Medicine & International Health** , tmi.13723, 3 fev. 2022. ISSN 1360-2276, 1365-3156. DOI: [10.1111/tmi.13723](https://doi.org/10.1111/tmi.13723).
- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: guidelines for prevention and control** . Washington, D.C: [s.n.], 1994. 98 p. (Scientific publication, 548). ISBN 978-92-75-11548-0.
- _____. **Report of the PAHO Study Group on the Prevention of *Aedes aegypti*-borne Diseases** . Washington, D. C.: Pan American Health Organization, fev. 1970. Disponível em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/47433/ACMR9_17.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 12 jan. 2023.
- _____. **Resolution CD38.R12: New, Emerging, and Re-emerging Infectious Diseases** . Washington, D. C.: Pan American Health Organization, set. 1995.
- _____. **Technical document for the implementation of interventions based on generic operational scenarios for *Aedes aegypti* control** . Washington, D. C., 2019.
- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION; PLISA. **Dengue Fever in The Americas** . PAHO/WHO Data – Dengue cases. 19 nov. 2021. Disponível em: <<https://www3.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/indicadores-dengue-en/dengue-nacional-en/252-dengue-pais-ano-en.html?start=2>>. Acesso em: 19 nov. 2021.
- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION; WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Epidemiological Update: Dengue** . Washington, D. C.: Pan American Health Organization, 7 fev. 2020.
- PANG, T. et al. Dengue vaccination: a more balanced approach is needed. **The Lancet** , v. 391, n. 10121, p. 654, 2018. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)30245-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30245-9).
- PERICH, M.; DAVILA, G. et al. Behavior of Resting *Aedes aegypti* (Culicidae: Diptera) and Its Relation to Ultra-low Volume Adulticide Efficacy in Panama City, Panama. **Journal of Medical Entomology** , v. 37, n. 4, p. 541–546, 1 jul. 2000. ISSN 0022-2585, 1938-2928. DOI: [10.1603/0022-2585-37.4.541](https://doi.org/10.1603/0022-2585-37.4.541).

PERICH, M.; KARDEC, A. et al. Field evaluation of a lethal ovitrap against dengue vectors in Brazil. **Medical and Veterinary Entomology** , v. 17, n. 2, p. 205–210, jun. 2003. ISSN 0269-283X, 1365-2915. DOI: [10.1046/j.1365-2915.2003.00427.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2915.2003.00427.x).

PESSANHA, J. et al. Avaliação do Plano Nacional de Controle da Dengue. **Cadernos de Saúde Pública** , v. 25, n. 7, p. 1637–1641, 2009. DOI: [10.1590/S0102-311X2009000700024](https://doi.org/10.1590/S0102-311X2009000700024).

PETERSEN, M. T. et al. The impact of the age of first blood meal and Zika virus infection on *Aedes aegypti* egg production and longevity. Edição: Lark L. Coffey. **PLOS ONE** , v. 13, n. 7, e0200766, 26 jul. 2018. ISSN 1932-6203. DOI: [10.1371/journal.pone.0200766](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200766).

PHIL/CDC. **Public Health Image Library (PHIL) - Centers for Disease Control and Prevention (CDC)** . Details – Public Health Image Library(PHIL). 19 nov. 2021. Disponível em: <<https://phil.cdc.gov>>. Acesso em: 19 nov. 2021.

PONLAWAT, A.; HARRINGTON, L. Age and Body Size Influence Male Sperm Capacity of the Dengue Vector *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). **Journal of Medical Entomology** , v. 44, n. 3, p. 422–426, 1 mai. 2007. ISSN 0022-2585, 1938-2928. DOI: [10.1093/jmedent/44.3.422](https://doi.org/10.1093/jmedent/44.3.422).

_____. Blood Feeding Patterns of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in Thailand. **Journal of Medical Entomology** , v. 42, n. 5, p. 844–849, 1 set. 2005. ISSN 0022-2585, 1938-2928. DOI: [10.1093/jmedent/42.5.844](https://doi.org/10.1093/jmedent/42.5.844).

_____. Factors Associated with Male Mating Success of the Dengue Vector Mosquito, *Aedes aegypti*. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene** , v. 80, n. 3, p. 395–400, 1 mar. 2009. ISSN 0002-9637, 1476-1645. DOI: [10.4269/ajtmh.2009.80.395](https://doi.org/10.4269/ajtmh.2009.80.395).

POWELL, J.; GLORIA-SORIA, A.; KOTSAKIOZI, P. Recent History of *Aedes aegypti*: Vector Genomics and Epidemiology Records. **BioScience** , v. 68, n. 11, p. 854–860, 2018. DOI: [10.1093/biosci/biy119](https://doi.org/10.1093/biosci/biy119).

POWELL, J.; TABACHNICK, W. History of domestication and spread of *Aedes aegypti* - A Review. **Mem Inst Oswaldo Cruz** , v. 108, p. 11–17, 2013. DOI: [10.1590/0074-0276130395](https://doi.org/10.1590/0074-0276130395).

REGIS, L.; ACIOLI, R. et al. Sustained Reduction of the Dengue Vector Population Resulting from an Integrated Control Strategy Applied in Two Brazilian Cities. **PLoS ONE** , v. 8, n. 7, e67682, 2013. DOI: [10.1371/journal.pone.0067682](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067682).

REGIS, L.; MONTEIRO, A. et al. Developing new approaches for detecting and preventing *Aedes aegypti* population outbreaks: basis for surveillance, alert and control system. **Mem Inst Oswaldo Cruz** , v. 103, n. 1, p. 50–59, 2008. DOI: [10.1590/S0074-02762008000100008](https://doi.org/10.1590/S0074-02762008000100008).

- REGIS, L.; SOUZA, W. et al. An entomological surveillance system based on open spatial information for participative dengue control. **An Acad Bras Cienc** , v. 81, n. 4, p. 655–662, 2009. DOI: [10.1590/S0001-37652009000400004](https://doi.org/10.1590/S0001-37652009000400004).
- REINHOLD, J.; LAZZARI, C.; LAHONDÈRE, C. Effects of the Environmental Temperature on *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* Mosquitoes: A Review. **Insects** , v. 9, n. 4, p. 158, 2018. DOI: [10.3390/insects9040158](https://doi.org/10.3390/insects9040158).
- REITER, P.; AMADOR, M.; COLON, N. Enhancement of the CDC Ovitrap with Hay Infusions for Daily Monitoring of *Aedes aegypti* Populations. **Journal of the American Mosquito Control Association** , v. 7, n. 1, p. 52–55, mar. 1991.
- REZENDE, G. et al. Embryonic desiccation resistance in *Aedes aegypti*: presumptive role of the chitinized Serosal Cuticle. **BMC Developmental Biology** , v. 8, n. 1, p. 1–14, 2008. DOI: [10.1186/1471-213X-8-82](https://doi.org/10.1186/1471-213X-8-82).
- ROBERT, M. A. et al. Temperature impacts on dengue emergence in the United States: Investigating the role of seasonality and climate change. **Epidemics** , v. 28, p. 100344, set. 2019. ISSN 17554365. DOI: [10.1016/j.epidem.2019.05.003](https://doi.org/10.1016/j.epidem.2019.05.003).
- ROWLEY, W.; GRAHAM, C. The effect of temperature and relative humidity on the flight performance of female *Aedes aegypti*. **Journal of Insect Physiology** , v. 14, n. 9, p. 1251–1257, set. 1968. ISSN 00221910. DOI: [10.1016/0022-1910\(68\)90018-8](https://doi.org/10.1016/0022-1910(68)90018-8).
- RUEDA, L. M. et al. Temperature-Dependent Development and Survival Rates of *Culex quinquefasciatus* and *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). **Journal of Medical Entomology** , v. 27, n. 5, p. 892–898, 1 set. 1990. ISSN 1938-2928, 0022-2585. DOI: [10.1093/jmedent/27.5.892](https://doi.org/10.1093/jmedent/27.5.892).
- SALLAM, M. et al. Systematic Review: Land Cover, Meteorological, and Socioeconomic Determinants of *Aedes* Mosquito Habitat for Risk Mapping. **International Journal of Environmental Research and Public Health** , v. 14, n. 10, p. 1230, 16 out. 2017. ISSN 1660-4601. DOI: [10.3390/ijerph14101230](https://doi.org/10.3390/ijerph14101230).
- SALLES, T. et al. History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: a review. **Parasites & Vectors** , v. 11, n. 1, p. 1–12, 2018. DOI: [10.1186/s13071-018-2830-8](https://doi.org/10.1186/s13071-018-2830-8).
- SANTOS, E. et al. Oviposition Activity of *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae) in Response to Different Organic Infusions. **Neotropical Entomology** , v. 39, n. 2, p. 299–302, 2010. DOI: [10.1590/S1519-566X2010000200023](https://doi.org/10.1590/S1519-566X2010000200023).
- SANTOS, S. et al. Field Evaluation of Ovitrap Consociated with Grass Infusion and *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* to determine Oviposition Rates of *Aedes aegypti*. **Dengue Bulletin** , v. 27, 2003.

SCHMIDT, C. A. et al. Effects of desiccation stress on adult female longevity in *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* (Diptera: Culicidae): results of a systematic review and pooled survival analysis. **Parasites & Vectors** , v. 11, n. 1, p. 267, dez. 2018. ISSN 1756-3305. DOI: [10.1186/s13071-018-2808-6](https://doi.org/10.1186/s13071-018-2808-6).

SCHMIDT, H. et al. Abundance of conserved CRISPR-Cas9 target sites within the highly polymorphic genomes of *Anopheles* and *Aedes* mosquitoes. **Nature Communications** , v. 11, n. 1, p. 1–6, 2020. DOI: [10.1038/s41467-020-15204-0](https://doi.org/10.1038/s41467-020-15204-0).

SCHOOOF, H. Mating, resting habits and dispersal of *Aedes aegypti*. **Bulletin of the World Health Organization** , v. 36, n. 4, p. 600–601, 1967. ISSN 0042-9686.

SCHOOLFIELD, R.; SHARPE, P.; MAGNUSON, C. Non-linear regression of biological temperature-dependent rate models based on absolute reaction-rate theory. **Journal of Theoretical Biology** , v. 88, n. 4, p. 719–731, fev. 1981. ISSN 00225193. DOI: [10.1016/0022-5193\(81\)90246-0](https://doi.org/10.1016/0022-5193(81)90246-0).

SCIPY. **SciPy, versão 1.6.3** . SciPy. 25 abr. 2021. Disponível em: [<https://scipy.org/>](https://scipy.org/). Acesso em: 28 mar. 2022.

SCOTT, T.; CHOW, E. et al. Blood-Feeding Patterns of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) Collected in a Rural Thai Village. **Journal of Medical Entomology** , v. 30, n. 5, p. 922–927, 1 set. 1993. ISSN 1938-2928, 0022-2585. DOI: [10.1093/jmedent/30.5.922](https://doi.org/10.1093/jmedent/30.5.922).

SCOTT, T.; MORRISON, A. et al. Longitudinal Studies of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Thailand and Puerto Rico: Population Dynamics. **Journal of Medical Entomology** , v. 37, n. 1, p. 77–88, 1 jan. 2000. ISSN 0022-2585, 1938-2928. DOI: [10.1603/0022-2585-37.1.77](https://doi.org/10.1603/0022-2585-37.1.77).

SCOTT, T.; TAKKEN, W. Feeding strategies of anthropophilic mosquitoes result in increased risk of pathogen transmission. **Trends in Parasitology** , v. 28, n. 3, p. 114–121, mar. 2012. ISSN 14714922. DOI: [10.1016/j.pt.2012.01.001](https://doi.org/10.1016/j.pt.2012.01.001).

SERVICE, M. **Mosquito Ecology: Field Sampling Methods** . Second. Liverpool, UK: Springer, 1993. v. 1. 988 p. ISBN 978-94-015-8113-4.

SEVERO, O. **Eradication of the *Aedes aegypti* mosquito from the Americas** . [S.l.: s.n.], 1955. Disponível em: [<https://jdc.jefferson.edu/yellow_fever_symposium/6>](https://jdc.jefferson.edu/yellow_fever_symposium/6). Acesso em: 25 nov. 2021.

SHARPE, P. J.; DEMICHELE, D. W. Reaction kinetics of poikilotherm development. **Journal of Theoretical Biology** , v. 64, n. 4, p. 649–670, fev. 1977. ISSN 00225193. DOI: [10.1016/0022-5193\(77\)90265-X](https://doi.org/10.1016/0022-5193(77)90265-X).

- SHIM, E. Cost-Effectiveness of Dengue Vaccination Programs in Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene** , v. 96, n. 5, p. 1227–1234, 2017. DOI: [10.4269/ajtmh.16-0810](https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0810).
- SILVA, H.; SILVA, I. Influência do período de quiescência dos ovos sobre o ciclo de vida de *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762)(Diptera, Culicidae) em condições de laboratório. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** , v. 32, n. 4, p. 349–355, 1999. DOI: [10.1590/S0037-86821999000400003](https://doi.org/10.1590/S0037-86821999000400003).
- SILVA, V. C.; SCHERER, P. et al. Diversidade de criadouros e tipos de imóveis freqüentados por *Aedes albopictus* e *Aedes aegypti*. **Revista de Saúde Pública** , v. 40, n. 6, p. 1106–1111, dez. 2006. ISSN 0034-8910. DOI: [10.1590/S0034-89102006000700021](https://doi.org/10.1590/S0034-89102006000700021).
- SILVA JR, J. et al. Dengue in Brazil: Current Situation and Prevention and Control Activities. **Epidemiological Bulletin** , v. 23, n. 1, 2002.
- SIQUEIRA JR, J. et al. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil, 1981–2002. **Emerging infectious diseases** , v. 11, n. 1, p. 48–53, 2005. DOI: [10.3201/eid1101.031091](https://doi.org/10.3201/eid1101.031091).
- SISSOKO, F. et al. Frequent sugar feeding behavior by *Aedes aegypti* in Bamako, Mali makes them ideal candidates for control with attractive toxic sugar baits (ATSB). **PLoS ONE** , v. 14, n. 6, e0214170, 17 jun. 2019. ISSN 1932-6203. DOI: [10.1371/journal.pone.0214170](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214170).
- SOARES-PINHEIRO, V. et al. Eggs viability of *Aedes aegypti* Linnaeus (Diptera, Culicidae) under different environmental and storage conditions in Manaus, Amazonas, Brazil. **Brazilian Journal of Biology** , v. 77, p. 396–401, 2016. DOI: [10.1590/1519-6984.19815](https://doi.org/10.1590/1519-6984.19815).
- SPIELMAN, A.; LEAHY, M.; SKAFF, V. Failure of effective insemination of young female *Aedes aegypti* mosquitoes. **Journal of Insect Physiology** , v. 15, n. 9, p. 1471–1479, set. 1969. ISSN 00221910. DOI: [10.1016/0022-1910\(69\)90168-1](https://doi.org/10.1016/0022-1910(69)90168-1).
- SRIDHAR, S. et al. Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. **New England Journal of Medicine** , v. 379, n. 4, p. 327–340, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1800820](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800820).
- STANAWAY, J. et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet Infectious Diseases** , v. 16, n. 6, p. 712–723, 2016. DOI: [10.1016/S1473-3099\(16\)00026-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00026-8).
- STYER, L. M. et al. Mosquitoes do senesce: departure from the paradigm of constant mortality. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene** , v. 76, n. 1, p. 111–117, jan. 2007. ISSN 0002-9637.

SURTEES, G. Factors affecting the oviposition of *Aedes aegypti*. **Bulletin of the World Health Organization** , v. 36, n. 4, p. 594–596, 1967. ISSN 0042-9686.

TAKEDA. Takeda solicita registro para sua candidata à vacina contra a dengue (TAK-003) no Brasil . 27 abr. 2021. Disponível em: <<https://www.takeda.com/pt-br/Newsroom/releases/2021/takeda-solicita-registro-para-sua-candidata--a-vacina-contr-a-dengue-tak-003-no-brasil/>>. Acesso em: 4 jan. 2022.

TEIXEIRA, M.; BARRETO, M. Porque devemos, de novo, erradicar o *Aedes aegypti*. **Ciência & Saúde Coletiva** , v. 1, p. 122–136, 1996. DOI: [10.1590/1413-812319961101582014](https://doi.org/10.1590/1413-812319961101582014).

TEIXEIRA, M.; BARRETO, M.; GUERRA, Z. Epidemiologia e medidas de prevenção do dengue. **Informe Epidemiológico do SUS** , v. 8, n. 4, p. 5–33, 1999.

TEIXEIRA, M.; COSTA, M. N.; COELHO, G. et al. Recent shift in age pattern of dengue hemorrhagic fever, Brazil. **Emerging Infectious Diseases** , v. 14, n. 10, p. 1663–1663, 2008. DOI: [10.3201/eid1410.071164](https://doi.org/10.3201/eid1410.071164).

TEIXEIRA, M.; COSTA, M.; BARRETO, F. et al. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública** , v. 25, s7–s18, Sup 1 2009. DOI: [10.1590/S0102-311X2009001300002](https://doi.org/10.1590/S0102-311X2009001300002).

THOMAS, S.; YOON, I. A review of Dengvaxia®: development to deployment. **Human Vaccines & Immunotherapeutics** , v. 15, n. 10, p. 2295–2314, 2019. DOI: [10.1080/21645515.2019.1658503](https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1658503).

TJADEN, N. B. et al. Extrinsic Incubation Period of Dengue: Knowledge, Backlog, and Applications of Temperature Dependence. Edição: Amy C. Morrison. **PLoS Neglected Tropical Diseases** , v. 7, n. 6, e2207, 27 jun. 2013. ISSN 1935-2735. DOI: [10.1371/journal.pntd.0002207](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002207).

TRACY, M.; CERDÁ, M.; KEYES, K. Agent-Based Modeling in Public Health: Current Applications and Future Directions. **Annual Review of Public Health** , v. 39, p. 77–94, 2018. DOI: [10.1146/annurev-publhealth-040617-014317](https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-040617-014317).

VANÍČKOVÁ, L.; CANALE, A.; BENELLI, G. Sexual chemoeology of mosquitoes (Diptera, Culicidae): Current knowledge and implications for vector control programs. **Parasitology International** , v. 66, n. 2, p. 190–195, abr. 2017. ISSN 13835769. DOI: [10.1016/j.parint.2016.09.010](https://doi.org/10.1016/j.parint.2016.09.010).

VAREJÃO, J. B. M. et al. Criadouros de *Aedes* (Stegomyia) *aegypti* (Linnaeus, 1762) em bromélias nativas na Cidade de Vitória, ES. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** , v. 38, n. 3, p. 238–240, mai. 2005. ISSN 0037-8682. DOI: [10.1590/S0037-86822005000300006](https://doi.org/10.1590/S0037-86822005000300006).

- VARGAS, H. et al. Serosal cuticle formation and distinct degrees of desiccation resistance in embryos of the mosquito vectors *Aedes aegypti*, *Anopheles aquasalis* and *Culex quinquefasciatus*. **Journal of Insect Physiology** , v. 62, p. 54–60, 2014. DOI: [10.1016/j.jinsphys.2014.02.001](https://doi.org/10.1016/j.jinsphys.2014.02.001).
- VEZZANI, D.; ALBICÓCCO, A. The effect of shade on the container index and pupal productivity of the mosquitoes *Aedes aegypti* and *Culex pipiens* breeding in artificial containers. **Medical and Veterinary Entomology** , v. 23, n. 1, p. 78–84, mar. 2009. ISSN 0269283X, 13652915. DOI: [10.1111/j.1365-2915.2008.00783.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2915.2008.00783.x).
- VEZZANI, D. Review: Artificial container-breeding mosquitoes and cemeteries: a perfect match: Mosquitoes and cemeteries. **Tropical Medicine & International Health** , v. 12, n. 2, p. 299–313, 25 jan. 2007. ISSN 13602276. DOI: [10.1111/j.1365-3156.2006.01781.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2006.01781.x).
- VILLARREAL, S. et al. Male contributions during mating increase female survival in the disease vector mosquito *Aedes aegypti*. **Journal of Insect Physiology** , v. 108, p. 1–9, jul. 2018. ISSN 00221910. DOI: [10.1016/j.jinsphys.2018.05.001](https://doi.org/10.1016/j.jinsphys.2018.05.001).
- WALKER, T. et al. The *wMel Wolbachia* strain blocks dengue and invades caged *Aedes aegypti* populations. **Nature** , v. 476, n. 7361, p. 450–453, 2011. DOI: [10.1038/nature10355](https://doi.org/10.1038/nature10355).
- WANG, W.; URBINA, A.; CHANG, M. et al. Dengue hemorrhagic fever – A systemic literature review of current perspectives on pathogenesis, prevention and control. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection** , v. 53, n. 6, p. 963–978, dez. 2020. ISSN 16841182. DOI: [10.1016/j.jmii.2020.03.007](https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.007).
- WANG, W.; URBINA, A.; LIN, C. et al. Targets and strategies for vaccine development against dengue viruses. **Biomedicine & Pharmacotherapy** , v. 144, p. 112304, 2021. DOI: [10.1016/j.biopha.2021.112304](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112304).
- WATTS, D. M. et al. Effect of Temperature on the Vector Efficiency of *Aedes aegypti* for Dengue 2 Virus. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene** , v. 36, n. 1, p. 143–152, 1 jan. 1987. ISSN 0002-9637, 1476-1645. DOI: [10.4269/ajtmh.1987.36.143](https://doi.org/10.4269/ajtmh.1987.36.143).
- WIENKE, A. **Frailty models in survival analysis** . Boca Raton, FL: CRC Press, 2011. 301 p. (Chapman & Hall/CRC biostatistics series). OCLC: ocn640916554. ISBN 978-1-4200-7388-1.
- WILDER-SMITH, A. Dengue vaccine development by the year 2020: challenges and prospects. **Current Opinion in Virology** , v. 43, p. 71–78, 2020. DOI: [10.1016/j.coviro.2020.09.004](https://doi.org/10.1016/j.coviro.2020.09.004).
- WILDER-SMITH, A. et al. Dengue. **The Lancet** , v. 393, n. 10169, p. 350–363, jan. 2019. ISSN 01406736. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)32560-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32560-1).

- WINSKILL, P. et al. Dispersal of Engineered Male *Aedes aegypti* Mosquitoes. **PLoS Neglected Tropical Diseases** , v. 9, n. 11, e0004156, 2015. DOI: [10.1371/journal.pntd.0004156](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004156).
- WONG, J.; MORRISON, A. et al. Linking Oviposition Site Choice to Offspring Fitness in *Aedes aegypti*: Consequences for Targeted Larval Control of Dengue Vectors. Edição: P Kittayapong. **PLoS Neglected Tropical Diseases** , v. 6, n. 5, e1632, 1 mai. 2012. ISSN 1935-2735. DOI: [10.1371/journal.pntd.0001632](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001632).
- WONG, J.; STODDARD, S. et al. Oviposition Site Selection by the Dengue Vector *Aedes aegypti* and Its Implications for Dengue Control. Edição: KE Olson. **PLoS Neglected Tropical Diseases** , v. 5, n. 4, e1015, 12 abr. 2011. ISSN 1935-2735. DOI: [10.1371/journal.pntd.0001015](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001015).
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dengue vaccine: WHO position paper, September 2018 – Recommendations. **Vaccine** , v. 37, p. 4848–4849, 2019. DOI: [10.1016/j.vaccine.2018.09.063](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.09.063).
- _____. **Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control** . New edition. Geneva: World Health Organization, 2009. 147 p. ISBN 978-92-4-154787-1.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION; INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Guidance framework for testing the sterile insect technique as a vector control tool against Aedes-borne diseases** . Geneva: World Health Organization, 2020. ISBN 978-92-4-000237-1.
- YANG, H. M. et al. Assessing the effects of temperature on the population of *Aedes aegypti* , the vector of dengue. **Epidemiology and Infection** , v. 137, n. 8, p. 1188–1202, ago. 2009. ISSN 0950-2688, 1469-4409. DOI: [10.1017/S0950268809002040](https://doi.org/10.1017/S0950268809002040).
- YANG, H. M. Assessing the Influence of Quiescence Eggs on the Dynamics of Mosquito <i>Aedes aegypti</i>. **Applied Mathematics** , v. 05, n. 17, p. 2696–2711, 2014. ISSN 2152-7385, 2152-7393. DOI: [10.4236/am.2014.517257](https://doi.org/10.4236/am.2014.517257).
- YEE, D. Tires as Habitats for Mosquitoes: A Review of Studies Within the Eastern United States: Table 1. **Journal of Medical Entomology** , v. 45, n. 4, p. 581–593, 1 jul. 2008. ISSN 0022-2585, 1938-2928. DOI: [10.1093/jmedent/45.4.581](https://doi.org/10.1093/jmedent/45.4.581).
- YEE, D. et al. Constitutive Differences Between Natural and Artificial Container Mosquito Habitats: Vector Communities, Resources, Microorganisms, and Habitat Parameters. **Journal of Medical Entomology** , v. 49, n. 3, p. 482–491, 2012. DOI: [10.1603/ME11227](https://doi.org/10.1603/ME11227).
- ZARA, A. et al. Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. **Epidemiol. Serv. Saude** , v. 25, p. 391–404, 2016. DOI: [10.5123/S1679-49742016000200017](https://doi.org/10.5123/S1679-49742016000200017).

ZHAN, Y. et al. Elimination of vision-guided target attraction in *Aedes aegypti* using CRISPR. **Current Biology** , v. 31, n. 18, p. 4180–4187, 2021. DOI:

[10.1016/j.cub.2021.07.003](https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.07.003).

ZIEGLER, R. et al. Video analysis of the locomotory behaviour of *Aedes aegypti* and *Ae. japonicus* mosquitoes under different temperature regimes in a laboratory setting.

Journal of Thermal Biology , v. 105, p. 103205, abr. 2022. ISSN 03064565. DOI:

[10.1016/j.jtherbio.2022.103205](https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2022.103205).