



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UNB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – FS
ESPECIALIZAÇÃO EM ENTOMOLOGIA MÉDICA**

JEFFERSON LUIZ DOS SANTOS CRUZ

**CONTROLE DE MOSQUITOS URBANOS: IMPACTO DO MANEJO DA
RESISTÊNCIA A LARVICIDAS NA OCORRÊNCIA E DENSIDADE DE *Aedes
albopictus* e *Aedes aegypti* NA CIDADE DE MANACAPURU, AMAZONAS,
BRASIL (NOVEMBRO 2013 – DEZEMBRO 2014)**

Brasília

2022



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UNB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – FS
ESPECIALIZAÇÃO EM ENTOMOLOGIA MÉDICA**

JEFFERSON LUIZ DOS SANTOS CRUZ

**CONTROLE DE MOSQUITOS URBANOS: IMPACTO DO MANEJO DA
RESISTÊNCIA A LARVICIDAS NA OCORRÊNCIA E DENSIDADE DE *Aedes
albopictus* e *Aedes aegypti* NA CIDADE DE MANACAPURU, AMAZONAS,
BRASIL (NOVEMBRO 2013 – DEZEMBRO 2014)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de especialização em Entomologia Médica da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, como requisito final para obtenção do título de Especialista em Entomologia Médica.

Orientador: Dr. Fernando Abad-Franch

Brasília

2022

RESUMO

O controle de mosquitos urbanos é essencial para prevenir as doenças transmitidas por esses vetores. As arboviroses, por exemplo, estão entre os maiores desafios para a saúde pública global. Uma das principais estratégias de controle de mosquitos é a eliminação mecânica dos locais onde as formas juvenis (aquáticas) dos mosquitos se desenvolvem; o uso de produtos químicos que matam as larvas (larvicidas) complementa essas ações. A exposição continuada a um larvicida químico, contudo, pode levar à seleção de indivíduos resistentes. No Brasil, a maioria das populações de *Aedes aegypti* desenvolveu resistência ao larvicida Temephós, que foi substituído pelo Novaluron em 2013-2014. Neste trabalho, avaliamos o impacto dessa substituição nas populações de *Aedes* de Manacapuru, uma cidade de 60.000 habitantes na Amazônia central. Usando dados de 100 casas monitoradas com larvitrapas (um tipo de armadilha de oviposição) durante 14 meses (2 meses com Temephós, 1 de substituição e 11 meses com Novaluron), calculamos, para cada mês e para *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus*, (i) a frequência de infestação das casas e (ii) a densidade de larvas por larvitrapa. A infestação por *Ae. albopictus* foi alta (78-86%) nos meses prévios à substituição do larvicida, e se manteve alta (~80%, oscilando entre 59% na época seca e 95% na chuvosa) após essa substituição. A infestação por *Ae. aegypti* foi menos comum e mais variável, com médias parecidas (~50% das casas, oscilando entre < 20% e > 80%) antes e depois da substituição do larvicida. Foram coletadas 20.629 larvas de *Ae. albopictus* e 6.753 de *Ae. aegypti*. A densidade média mensal de *Ae. albopictus* caiu de ~12-13 larvas por larvitrapa nos meses de uso de Temephós para ~2-3 larvas por larvitrapa nos meses de uso de Novaluron. A densidade de *Ae. aegypti* caiu de ~3-4 para menos de 1 larva por larvitrapa e mês. A redução média da densidade de larvas foi, portanto, de aproximadamente 80% para as duas espécies. Os dados mostram que a substituição do Temephós pelo Novaluron esteve associada com uma clara diminuição da densidade de *Aedes* spp. na cidade; esse efeito, contudo, não se refletiu nos dados de infestação: depois da substituição, as larvitrapas continuaram detectando a presença dos vetores com a mesma frequência. Além de mostrar a importância do manejo da resistência dos vetores aos inseticidas usados em saúde pública, este trabalho ofereceu uma oportunidade rara de avaliar a efetividade do controle químico de larvas na rotina de um programa municipal brasileiro. A aplicação de um produto basicamente ineficaz (Temephós) nos primeiros meses do estudo equivaleu, de fato, à aplicação de um “placebo”, e as mudanças associadas à substituição por Novaluron podem ser vistas como uma aproximação aos efeitos que os gestores podem esperar das ações de controle químico de larvas quando o produto utilizado é eficaz – uma diminuição importante da densidade de *Aedes* spp. sem que isso tenha necessariamente como consequência uma diminuição da frequência de infestação das casas.

Palavras chave: Temephós; Novaluron; *Aedes aegypti*; *Aedes albopictus*; Resistência a inseticidas; Controle de vetores.

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	8
<i>Perguntas de pesquisa.....</i>	<i>9</i>
<i>Hipóteses.....</i>	<i>9</i>
2. OBJETIVOS.....	10
Objetivo geral.....	10
Objetivos específicos.....	10
3. MÉTODOS.....	10
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	13
4.1. <i>Aedes albopictus</i>.....	15
4.2. <i>Aedes aegypti</i>.....	19
4.3. Limitações do estudo.....	22
5. CONCLUSÕES.....	22
6. AGRADECIMENTOS.....	23
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23

Lista de figuras

- Figura 1.** Representação gráfica da “Hipótese A”, que afirma que a substituição do Temephós pelo Novaluron não teve efeitos evidentes nem na frequência de infestação de residências por *Aedes* spp. (painel da esquerda) nem na densidade das populações dos vetores (medida como número médio de larvas por larvitrapa e residência; painel da direita). A substituição do larvicida aconteceu em janeiro de 2014; estes “dados” hipotéticos cobrem os dois meses anteriores (círculos vermelhos), o mês da substituição (janeiro de 2014; círculos azuis) e 11 meses posteriores (círculos verdes). A faixa amarela destaca os meses mais secos, quando as populações de *Aedes* podem ser menos comuns e/ou densas [14,24].....10
- Figura 2.** Representação gráfica da “Hipótese B”, que afirma que a substituição do Temephós pelo Novaluron reduziu tanto a frequência de infestação de residências por *Aedes* spp. (painel da esquerda) quanto a densidade das populações dos vetores (painel da direita). A substituição do larvicida aconteceu em janeiro de 2014. Os “dados” são hipotéticos, e os códigos de cores são como na Figura 1.....10
- Figura 3.** Representação gráfica da “Hipótese C”, que afirma que a substituição do Temephós pelo Novaluron não reduziu a frequência de infestação de residências por *Aedes* spp. (painel da esquerda), mas reduziu a densidade das populações dos vetores (painel da direita). A substituição do larvicida aconteceu em janeiro de 2014. Os “dados” são hipotéticos, e os códigos de cores são como na Figura 1.....11
- Figura 4.** Localização do município de Manacapuru no estado do Amazonas, Brasil. Fonte: DP de Campos, RL de Abreu; <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1048896>.....12
- Figura 5.** Infestação de residências por *Aedes albopictus* em Manacapuru, 2013-2014. Código de cores: círculos vermelhos, antes da substituição do larvicida (Temephós por Novaluron); azuis, mês da substituição; verdes, após a substituição; faixa amarela: meses mais secos.....15
- Figura 6.** Comparação gráfica dos dados de infestação de residências por *Aedes albopictus* em Manacapuru, 2013-2014 (círculos coloridos com intervalos de confiança de 95% pretos) e as predições (círculos e intervalos de confiança cinza) das hipóteses “A” e “C” (painel da esquerda) e da “Hipótese B” (painel da direita). Os dados são claramente mais compatíveis com as predições das duas primeiras hipóteses; portanto, os dados sugerem que a substituição do Temephós pelo Novaluron não teve nenhum impacto mensurável sobre a frequência de infestação de residências por *A. albopictus* (painel da esquerda). A substituição do larvicida aconteceu em janeiro de 2014. Código de cores: círculos vermelhos, antes da substituição; azuis, mês de substituição; verdes, após a substituição; cinza: “dados” hipotéticos; faixa amarela: meses mais secos.....16
- Figura 7.** Densidade média mensal de larvas de *Aedes albopictus* por larvitrapa em Manacapuru, 2013-2014 (com intervalos de confiança de 95% aproximados). Código de cores: círculos vermelhos,

antes da substituição do larvicida (Temephós por Novaluron); azuis, mês de substituição; verdes, após a substituição; faixa amarela: meses mais secos.....17

Figura 8. Comparação gráfica dos dados de densidade de larvas de *Aedes albopictus* em Manacapuru, 2013-2014 (círculos coloridos com intervalos de confiança de 95% pretos) e as predições (círculos e intervalos de confiança cinza) da “Hipótese A” (painel da esquerda) e das hipóteses “B” e “C” (painel da direita). Os dados são claramente mais compatíveis com as predições das duas últimas hipóteses; portanto, os dados sugerem que a substituição do Temephós pelo Novaluron reduziu claramente a densidade de larvas de *A. albopictus* (painel da direita). A substituição do larvicida aconteceu em janeiro de 2014. Código de cores: círculos vermelhos, antes da substituição; azuis, mês de substituição; verdes, após a substituição; cinza: “dados” hipotéticos; faixa amarela: meses mais secos.....17

Figura 9. Infestação de residências por *Aedes aegypti* em Manacapuru, 2013-2014. Código de cores: círculos vermelhos, antes da substituição do larvicida (Temephós por Novaluron); azuis, mês de substituição; verdes, após a substituição; faixa amarela: meses mais secos.....19

Figura 10. Comparação gráfica dos dados de infestação de residências por *Aedes aegypti* em Manacapuru, 2013-2014 (círculos coloridos com intervalos de confiança de 95% pretos) e as predições (círculos e intervalos de confiança cinza) das hipóteses “A” e “C” (painel da esquerda) e da “Hipótese B” (painel da direita). Os dados são claramente mais compatíveis com as predições das duas primeiras hipóteses; portanto, os dados sugerem que a substituição do Temephós pelo Novaluron não teve nenhum impacto mensurável sobre a frequência de infestação de residências por *A. aegypti* (painel da esquerda). A substituição do larvicida aconteceu em janeiro de 2014. Código de cores: círculos vermelhos, antes da substituição; azuis, mês de substituição; verdes, após a substituição; cinza: “dados” hipotéticos; faixa amarela: meses mais secos.....20

Figura 11. Densidade média mensal de larvas de *Aedes aegypti* por larvitrapa em Manacapuru, 2013-2014 (com intervalos de confiança de 95% aproximados). Código de cores: círculos vermelhos, antes da substituição do larvicida (Temephós por Novaluron); azuis, mês de substituição; verdes, após a substituição; faixa amarela: meses mais secos.....20

Figura 12. Comparação gráfica dos dados de densidade de larvas de *Aedes aegypti* em Manacapuru, 2013-2014 (círculos coloridos com intervalos de confiança de 95% pretos) e as predições (círculos e intervalos de confiança cinza) da “Hipótese A” (painel da esquerda) e das hipóteses “B” e “C” (painel da direita). Os dados são claramente mais compatíveis com as predições das duas últimas hipóteses; portanto, os dados sugerem que a substituição do Temephós pelo Novaluron reduziu claramente a densidade de larvas de *A. aegypti* (painel da direita). A substituição do larvicida aconteceu em janeiro de 2014. Código de cores: círculos vermelhos, antes da substituição; azuis, mês de substituição; verdes, após a substituição; cinza: “dados” hipotéticos; faixa amarela: meses mais secos.....21

Lista de tabelas

- Tabela 1.** Infestação de casas por *Aedes albopictus* e *Ae. aegypti*, Manacapuru, Brasil: porcentagem mensal de casas infestadas (novembro 2013 – dezembro 2014).....14
- Tabela 2.** Densidade de *Aedes albopictus* e *Ae. aegypti*, Manacapuru, Brasil: média mensal do número de larvas por larvitampa (novembro 2013 – dezembro 2014).....14

1. INTRODUÇÃO

Os arbovírus (do Inglês *arthropod-borne viruses*) são um grupo de vírus transmitidos por artrópodes hematófagos (vetores) para hospedeiros vertebrados incluindo os seres humanos. Embora ocorram em todos os continentes, os arbovírus são mais comuns nas regiões tropicais. Entre as doenças causadas por diferentes arbovírus estão a febre do Nilo ocidental, diversas encefalites e as febres amarela, Zika, chikungunya e dengue – a mais importante arbovirose humana. *Aedes aegypti* é o principal mosquito vetor das quatro últimas doenças; *Ae. albopictus*, o ‘mosquito tigre’, é geralmente considerado um vetor menos competente [1-6].

Os sistemas de vigilância e controle de mosquitos urbanos são essenciais para prevenir as doenças causadas por arbovírus [7-13]. A vigilância entomológica ativa envolve agentes públicos que programam e realizam pesquisas e monitoramento dos vetores para detectar e avaliar situações de risco; as armadilhas de oviposição (ovitampas ou larvitampas) são uma ferramenta importante destes sistemas de vigilância [10-12,14,15]. As principais ações de controle de mosquitos dependem de meios mecânicos, biológicos e/ou químicos. O controle mecânico consiste no manejo ou eliminação dos habitats aquáticos onde as larvas dos mosquitos se desenvolvem (os chamados ‘focos’ ou ‘criadouros’) [7-13]. O controle biológico utiliza organismos vivos, como bactérias, fungos, parasitoides ou predadores, para combater os vetores [9,12,13]. Por fim, o controle químico consiste no uso de inseticidas químicos contra larvas (os ‘larvicidas’) ou insetos adultos (‘adulticidas’) [7-13]; a exposição continuada a estes agentes químicos, contudo, pode favorecer a seleção de indivíduos resistentes [16,17]. A estratégia mais comum de manejo da resistência combina (a) o monitoramento da efetividade dos inseticidas contra populações naturais dos vetores e, quando os resultados do monitoramento sugerem que os vetores-alvo têm desenvolvido resistência, (b) a substituição do inseticida por algum outro cujo mecanismo de ação seja diferente [12,16-18].

No Brasil, o larvicida mais usado para o controle de mosquitos urbanos (sobretudo *Aedes* spp. e *Culex* spp.) nas três últimas décadas do século XX foi o organofosforado Temephós [12,17-21]. Os primeiros indícios de resistência de *Ae. aegypti* ao Temephós apareceram na década de 1990; em 2010-2011, populações resistentes tinham sido detectadas em praticamente todo o país [19,21]. Em resposta a esta situação, o Ministério da Saúde decidiu substituir o Temephós por

larvicidas reguladores do crescimento de insetos – e, em particular, inibidores da síntese de quitina como o Diflubenzuron e o Novaluron [22,23]. Esta substituição aconteceu em 2013-2014; na cidade de Manacapuru (estado do Amazonas), o Temephós foi substituído pelo Novaluron em janeiro de 2014. Como parte de um projeto de pesquisa sobre novas estratégias de controle de mosquitos urbanos, uma equipe da Fiocruz Amazônia e a Secretaria de Saúde de Manacapuru mantinham um sistema de vigilância de *Aedes* spp. na cidade; neste trabalho, usamos os dados derivados desse monitoramento mensal (realizado com larvitampas) para avaliar o impacto da substituição de um larvicida possivelmente ineficaz (o Temephós; ver [19]) por outro, o Novaluron, com o qual as populações locais de mosquitos não tinham tido contato – e contra o qual, portanto, provavelmente não tinham desenvolvido resistência.

Perguntas de pesquisa. Este projeto investiga qual foi o impacto que a substituição do Temephós pelo Novaluron teve em duas métricas-chave da vigilância entomológica:

- (1) A *frequência de infestação* das residências por *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus*, medida como a porcentagem de casas nas quais foi coletada pelo menos 1 larva; e
- (2) A *densidade das populações* de *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus*, medida como o número médio de larvas por larvitampa.

Hipóteses. As nossas hipóteses de trabalho refletem as seguintes possibilidades:

“Hipótese A”: a substituição do larvicida não teve nenhum efeito evidente – as frequências de infestação de residências e as densidades de larvas foram parecidas (com intervalos de confiança sobrepostos) nos meses anteriores e posteriores à substituição (ver Figura 1); a ausência de efeitos mensuráveis poderia acontecer se:

- (i) As populações de *Aedes* de Manacapuru *não* fossem resistentes ao Temephós, que seria tão efetivo quanto o Novaluron; ou
- (ii) Mais implausivelmente, as populações de *Aedes* de Manacapuru fossem *também* resistentes ao Novaluron, que seria tão ineficaz quanto o Temephós.

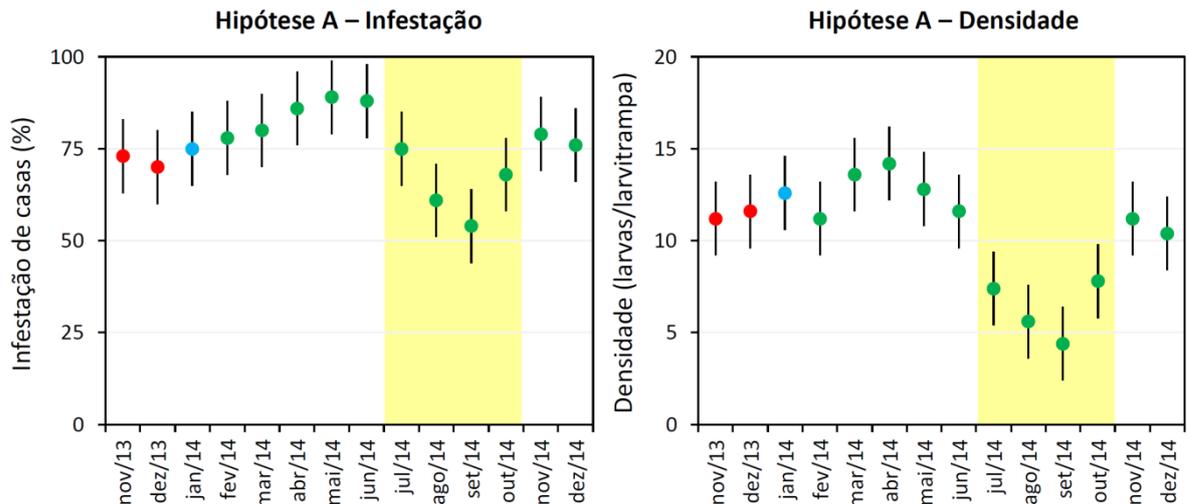


Figura 1. Representação gráfica da “Hipótese A”, que afirma que a substituição do Temephós pelo Novaluron não teve efeitos evidentes nem na frequência de infestação de residências por *Aedes* spp. (painel da esquerda) nem na densidade das populações dos vetores (medida como número médio de larvas por larvitampa e residência; painel da direita). A substituição do larvicida aconteceu em janeiro de 2014; estes “dados” hipotéticos cobrem os dois meses anteriores (círculos vermelhos), o mês da substituição (janeiro de 2014; círculos azuis) e 11 meses posteriores (círculos verdes). A faixa amarela destaca os meses mais secos, quando as populações de *Aedes* podem ser menos comuns e/ou densas [14,24].

“**Hipótese B**”: a substituição do larvicida esteve associada a uma diminuição clara (com intervalos de confiança não sobrepostos) tanto da frequência de infestação quanto da densidade de larvas (Figura 2) – o efeito esperado se (i) as populações locais de *Aedes* fossem *resistentes* ao Temephós e *sensíveis* ao Novaluron e (ii) o tratamento químico dos criadouros tivesse um impacto *muito forte* (mensurável nas duas métricas) nessas populações.

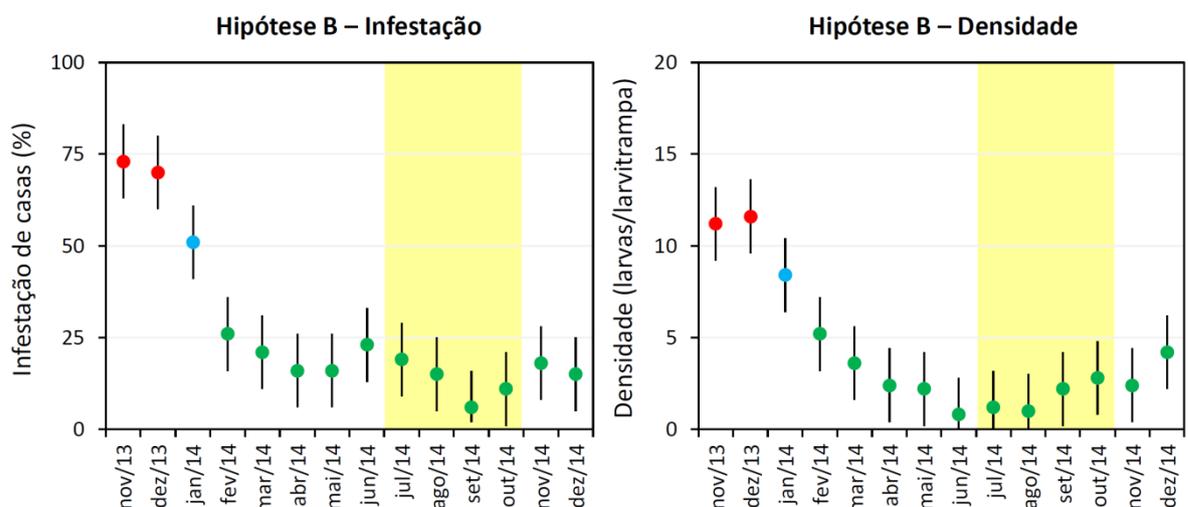


Figura 2. Representação gráfica da “Hipótese B”, que afirma que a substituição do Temephós pelo Novaluron reduziu tanto a frequência de infestação de residências por *Aedes* spp. (painel da esquerda) quanto a densidade das populações dos vetores (painel da direita). A substituição do larvicida aconteceu em janeiro de 2014. Os “dados” são hipotéticos, e os códigos de cores são como na Figura 1.

“Hipótese C”: a substituição do larvicida esteve associada com uma diminuição clara da densidade de larvas (com intervalos de confiança não sobrepostos), mas sem diminuição na frequência de infestação (com intervalos de confiança sobrepostos; Figura 3); isso sugeriria (i) que as populações locais de *Aedes* eram *resistentes* ao Temephós e sensíveis ao Novaluron e (ii) que o tratamento químico dos criadouros teve um *impacto moderado* – diminuiu a densidade de *Aedes* sem, no entanto, eliminar os vetores das casas [15].

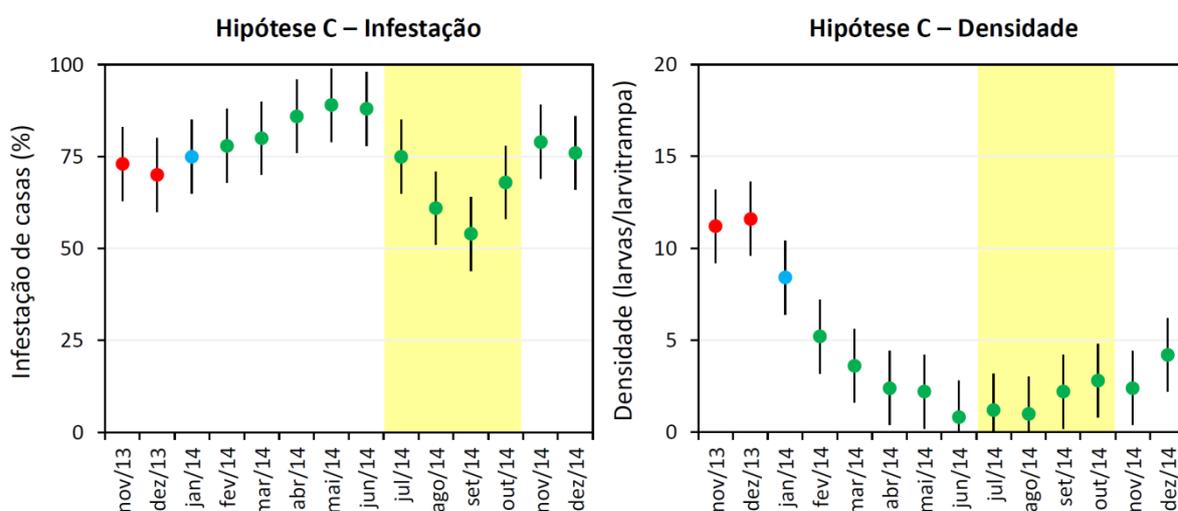


Figura 3. Representação gráfica da “Hipótese C”, que afirma que a substituição do Temephós pelo Novaluron não reduziu a frequência de infestação de residências por *Aedes* spp. (painel da esquerda), mas reduziu a densidade das populações dos vetores (painel da direita). A substituição do larvicida aconteceu em janeiro de 2014. Os “dados” são hipotéticos, e os códigos de cores são como na Figura 1.

É importante notar que, se o Temephós era realmente ineficaz contra as populações locais de *Aedes* [19], o uso desse larvicida nos dois primeiros meses do estudo pode ser visto como a aplicação de um “placebo”. Qualquer mudança associada à substituição por um produto eficaz (Novaluron), se houver alguma, pode ser interpretada, portanto, como uma medida dos efeitos que gestores, agentes de controle e comunidades podem esperar das ações de controle químico de larvas de *Aedes* spp. quando o produto utilizado é eficaz. As hipóteses “B” e “C” descritas acima representam essas possibilidades. Assim, na medida em que os dados proporcionem evidência de (1) resistência ao Temephós e (2) eficácia do Novaluron, este trabalho pode ser visto como uma avaliação do impacto entomológico das ações de controle químico de larvas de *Aedes* realizadas na rotina da maioria de municípios do Brasil [10-12].

2. OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar o impacto da substituição do Temephós pelo Novaluron nas populações de *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* na cidade de Manacapuru, Amazonas, Brasil.

Objetivos específicos

- Medir e comparar a frequência de infestação de residências por cada espécie de *Aedes* durante 14 meses incluindo o momento de substituição do larvicida.
- Medir e comparar a densidade das populações de cada espécie de *Aedes* durante 14 meses incluindo o momento de substituição do larvicida.

3. MÉTODOS

Os dados foram coletados na cidade de Manacapuru, Amazonas, Brasil (Figura 4) entre novembro de 2013 e dezembro de 2014; na época, a cidade tinha, aproximadamente, 60.000 habitantes e 15.000 residências [24]. O clima é tropical úmido, com chuvas abaixo de 200 mm/mês somente em julho-outubro [24].



Figura 4. Localização do município de Manacapuru no estado do Amazonas, Brasil; o requadro na parte inferior direita mostra a distribuição espacial das 100 casas monitoradas mensalmente (pontos vermelhos) na área urbana do município. Fontes: DP de Campos, RL de Abreu; <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1048896> e ref. [24].

As populações locais de *Aedes* spp. foram monitoradas em 100 residências distribuídas de forma aproximadamente uniforme por toda a área urbana (~650 hectares) de Manacapuru (ver Figura 4 e [24]). Os residentes de todas as casas

estudadas deram consentimento para participar no monitoramento [24]. Em cada residência foram instaladas quatro larvitampas cada mês. As larvitampas eram recipientes cilíndricos de plástico marrom com 400 ml de água, e não foram tratadas com larvicidas ou outros inseticidas. Depois de 5-6 dias, as larvitampas eram retiradas (para evitar a emergência de mosquitos alados) e levadas ao laboratório, onde as larvas foram identificadas e contadas [24]. Este procedimento foi repetido cada mês durante os 14 meses do estudo. O Temephós foi substituído pelo Novaluron no mês de janeiro de 2014. Avaliamos, para cada mês e para cada espécie de *Aedes*, as duas seguintes métricas:

1. **Infestação de residências:** porcentagem de residências nas quais pelo menos uma larvitampa continha pelo menos uma larva; as porcentagens e intervalos de confiança de 95% (método de Wilson) foram calculadas usando a plataforma online OpenEpi (<https://www.openepi.com>).
2. **Densidade de larvas:** número de larvas coletado por larvitampa em cada residência; os valores mensais foram calculados como a média dos valores de cada residência em cada mês, e os limites aproximados dos intervalos de confiança de 95% como a média \pm 1,96 vezes o erro padrão.

Para avaliar o suporte dos dados a cada uma das hipóteses delineadas acima, usamos, em primeiro lugar, uma aproximação gráfica/visual, sobrepondo os gráficos construídos com os dados reais aos gráficos hipotéticos das Figuras 1-3. Em segundo lugar, calculamos as diferenças médias entre os valores de infestação e densidade nos dois meses anteriores à substituição do larvicida (período “antes”) e nos 11 meses posteriores à substituição (período “depois”); a “Hipótese A” prediz que as diferenças serão próximas de zero (Figura 1); a “Hipótese B” prediz que as diferenças serão claras, com uma diminuição importante das duas métricas (Figura 2); e a “Hipótese C” prediz que a diferença somente será evidente no caso da densidade de larvas (Figura 3).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O monitoramento das populações de *Aedes* spp. incluiu 1.395 residências-mês (em 5 das 1.400 ocasiões possíveis, a residência estava fechada; Tabela 1) e 4.727 larvitampas-mês (873 das 5.600 larvitampas instaladas tinham sido derrubadas, estavam secas ou tinham desaparecido no momento da recolhida); no total, foram coletadas 27.382 larvas de *Aedes* spp. (Tabela 2).

Tabela 1. Infestação de casas por *Aedes albopictus* e *Ae. aegypti*, Manacapuru, Brasil: porcentagem mensal de casas infestadas (novembro 2013 – dezembro 2014)

Larvicida	Mês/ano	Chuva	Casas	<i>Aedes albopictus</i>				<i>Aedes aegypti</i>			
				+	%	IC-i	IC-s	+	%	ICi	ICs
Temephós	nov/13	424,8	100	78	78,0	68,9	85,0	53	53,0	43,29	62,49
	dez/13	190,6	98**	84	85,7	77,4	91,3	41	41,8	32,6	51,7
Substituição	jan/14	320,8	100	95	95,0	88,8	97,9	84	84,0	75,6	89,9
Novaluron	fev/14	211,2	100	88	88,0	80,2	93,0	25	25,0	17,6	34,3
	mar/14	540,6	100	95	95,0	88,8	97,9	57	57,0	47,2	66,3
	abr/14	328,8	100	94	94,0	87,5	97,2	62	62,0	52,2	70,9
	mai/14	342,2	100	95	95,0	88,8	97,9	65	65,0	55,3	73,6
	jun/14	133,6	100	89	89,0	81,4	93,8	71	71,0	61,5	79,0
	jul/14	45,8	100	81	81,0	72,2	87,5	37	37,0	28,2	46,8
	ago/14	71,8	98**	62	63,3	53,4	72,1	16	16,3	10,3	24,9
	set/14	52,4	100	80	80,0	71,1	86,7	35	35,0	26,4	44,7
	out/14	242,2*	100	87	87,0	79,0	92,2	77	77,0	67,9	84,2
	nov/14	169,2	100	64	64,0	54,2	72,7	35	35,0	26,4	44,7
dez/14	145,2	99**	59	59,6	49,8	68,7	31	31,3	23,0	41,0	

Chuva, precipitação total, em mm; Casas, número de residências incluídas no sistema de vigilância de vetores; +, número de casas com pelo menos uma larva da espécie de *Aedes*; %, porcentagem de casas com pelo menos uma larva da espécie de *Aedes*; IC-i, limite inferior do intervalo de confiança de 95%; IC-s, limite superior do intervalo de confiança de 95% (ICs calculados usando o método de Wilson)

*Chuvas concentradas nas semanas finais do mês

**Nestes 3 meses, algumas casas (2 em dez/13, 2 em ago/14 e 1 em dez/14) estavam fechadas e não foram monitoradas

Tabela 2. Densidade de *Aedes albopictus* e *Ae. aegypti*, Manacapuru, Brasil: média mensal do número de larvas por larvitampa (novembro 2013 – dezembro 2014)

Larvicida	Mês/ano	Chuva	Larvitampas	<i>Aedes albopictus</i>				<i>Aedes aegypti</i>			
				Larvas	Média	IC-i	IC-s	Larvas	Média	IC-i	IC-s
Temephós	nov/13	425	359	3.155	9,05	7,16	10,94	1.128	3,00	2,09	3,90
	dez/13	190,6	345	5.881	16,63	13,90	19,37	1.556	4,27	3,00	5,55
Substituição	jan/14	320,8	374	3.154	8,15	7,00	9,31	1.533	3,99	3,15	4,82
Novaluron	fev/14	211,2	381	741	1,93	1,54	2,32	82	0,22	0,11	0,34
	mar/14	540,6	377	930	2,41	2,01	2,81	288	0,75	0,54	0,96
	abr/14	328,8	367	695	1,92	1,55	2,29	222	0,60	0,44	0,77
	mai/14	342,2	387	965	2,49	2,20	2,79	286	0,74	0,53	0,96
	jun/14	133,6	346	677	2,07	1,70	2,44	338	1,03	0,77	1,28
	jul/14	45,8	373	772	2,18	1,76	2,60	155	0,50	0,28	0,71
	ago/14	71,8	348	587	1,67	1,23	2,11	87	0,25	0,08	0,41
	set/14	52,4	272	788	2,90	2,34	3,46	57	0,22	0,14	0,29
	out/14	242,2*	263	573	2,20	1,72	2,68	383	1,46	1,07	1,85
	nov/14	169,2	271	754	2,59	1,76	3,42	357	1,37	0,76	1,98
dez/14	145,2	264	957	3,88	2,49	5,26	281	1,07	0,46	1,68	
Total	-	-	4.727**	20.629	-	-	-	6.753	-	-	-

Chuva, precipitação total, em mm; Larvitampas, número de larvitampas operativas no sistema de vigilância de vetores; Larvas, número total de larvas de *Aedes* coletado; Média, média de larvas por larvitampa; IC-i, limite inferior do intervalo de confiança de 95%; IC-s, limite superior do intervalo de confiança de 95% (ICs aproximados calculados como a média \pm 1,96 vezes o erro padrão)

*Chuvas concentradas nas semanas finais do mês

**Larvitampas-mês operativas durante os 14 meses do estudo

4.1. *Aedes albopictus*

A infestação de casas por *Ae. albopictus* foi muito comum ao longo do período de estudo, com valores mensais geralmente acima de 75% e uma diminuição modesta durante o período mais seco (Tabela 1, Figura 5).

Não é possível apreciar nenhuma mudança óbvia associada à substituição do Temephós pelo Novaluron em janeiro de 2014; o padrão gráfico dos dados, portanto, é claramente mais compatível com a “Hipótese A” (painel esquerdo na Figura 1) ou a “Hipótese C” (painel esquerdo na Figura 3) do que com a “Hipótese B” (painel esquerdo na Figura 2).

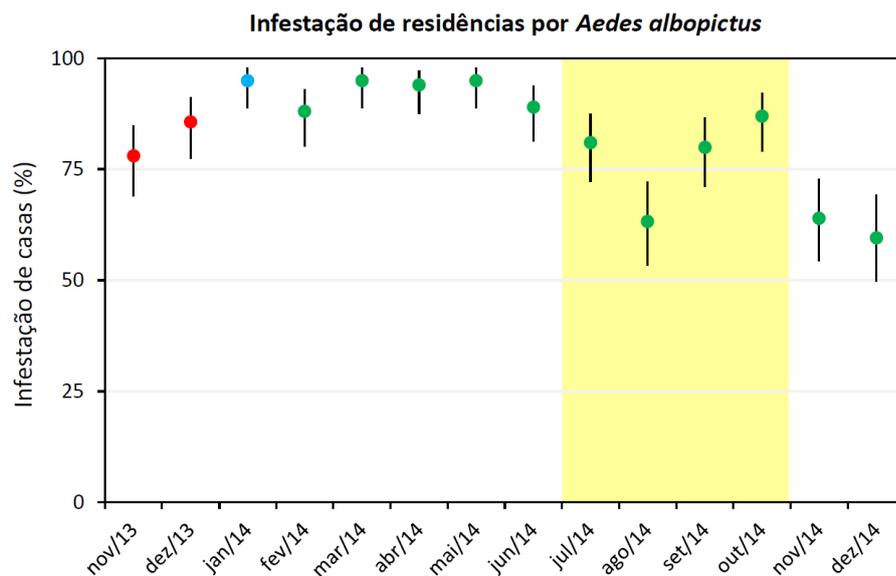


Figura 5. Infestação de residências por *Aedes albopictus* em Manacapuru, 2013-2014. Código de cores: círculos vermelhos, antes da substituição do larvicida (Temephós por Novaluron); azuis, mês da substituição; verdes, após a substituição; faixa amarela: meses mais secos.

A Figura 6 mostra a coincidência entre os dados de infestação de residências (círculos coloridos) e as previsões (círculos cinza) das hipóteses “A” e “C” – e, também, a discordância clara com as previsões da “Hipótese B” (painel da direita).

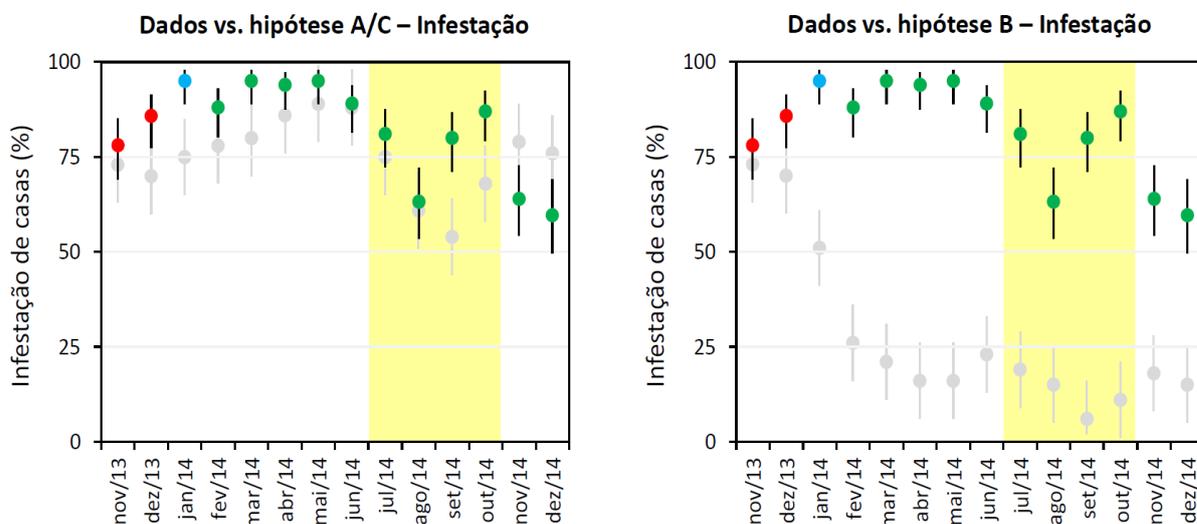


Figura 6. Comparação gráfica dos dados de infestação de residências por *Aedes albopictus* em Manacapuru, 2013-2014 (círculos coloridos com intervalos de confiança de 95% pretos) e as previsões (círculos e intervalos de confiança cinza) das hipóteses “A” e “C” (painel da esquerda) e da “Hipótese B” (painel da direita). Os dados são claramente mais compatíveis com as previsões das duas primeiras hipóteses; portanto, os dados sugerem que a substituição do Temephós pelo Novaluron não teve nenhum impacto mensurável sobre a frequência de infestação de residências por *A. albopictus* (painel da esquerda). A substituição do larvicida aconteceu em janeiro de 2014. Código de cores: círculos vermelhos, antes da substituição; azuis, mês de substituição; verdes, após a substituição; cinza: “dados” hipotéticos; faixa amarela: meses mais secos.

Em termos quantitativos, os valores médios de infestação de residências por *Ae. albopictus* foram praticamente iguais antes (81,86%) e depois (81,44%) da substituição do larvicida, com uma diminuição de menos de 0,5%. A substituição do Temephós pelo Novaluron, portanto, não teve nenhum efeito mensurável sobre a frequência de infestação de residências por *Ae. albopictus*, que permaneceu em níveis muito altos ao longo de todos os meses do estudo.

A densidade de larvas de *Ae. albopictus* foi alta nos meses anteriores à substituição do Temephós pelo Novaluron (aproximadamente 15 larvas/larvitampa) e no mês da substituição, mas diminuiu drasticamente, para valores médios de aproximadamente 3 larvas/larvitampa, nos meses que seguiram à substituição do larvicida (Tabela 2, Figura 7). A redução média foi de aproximadamente 81,5% (Tabela 2).

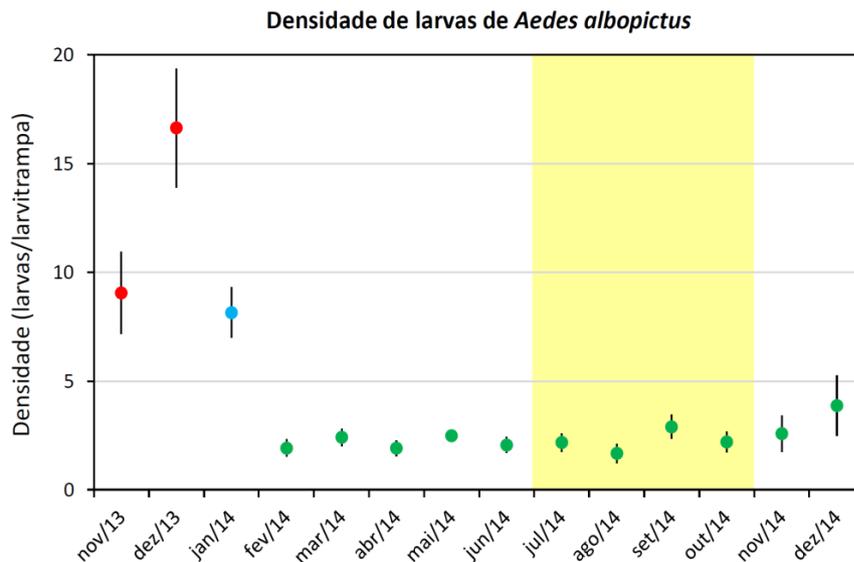


Figura 7. Densidade média mensal de larvas de *Aedes albopictus* por larvitampa em Manacapuru, 2013-2014 (com intervalos de confiança de 95% aproximados). Código de cores: círculos vermelhos, antes da substituição do larvicida (Temephós por Novaluron); azuis, mês de substituição; verdes, após a substituição; faixa amarela: meses mais secos.

A Figura 8 mostra graficamente como os dados mensais de densidade (círculos coloridos) coincidem claramente com as previsões (círculos cinza) das hipóteses “B” e “C”, mas (também claramente) não coincidem com as da “Hipótese A”. O padrão gráfico dos dados, portanto, é claramente mais compatível com as hipóteses “B” e “C” (ver Figuras 2 e 3) do que com a “Hipótese A” (ver Figura 1).

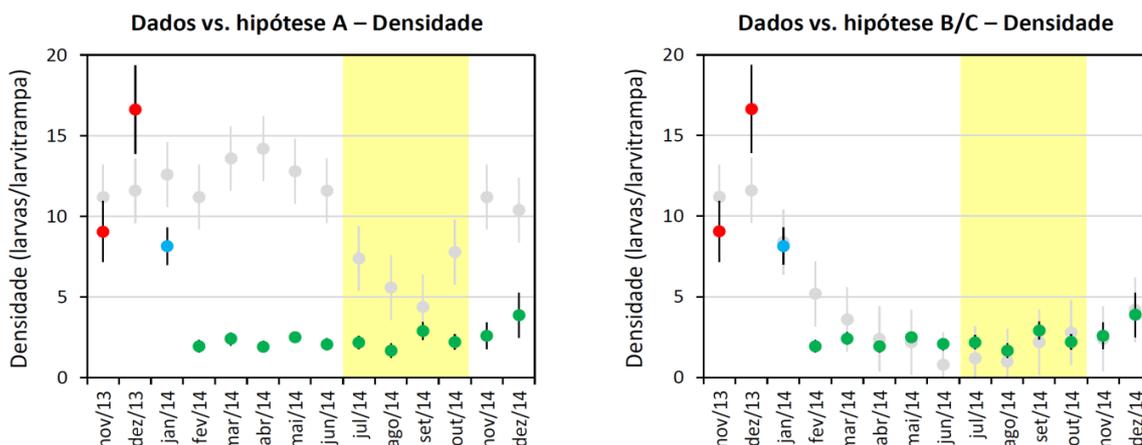


Figura 8. Comparação gráfica dos dados de densidade de larvas de *Aedes albopictus* em Manacapuru, 2013-2014 (círculos coloridos com intervalos de confiança de 95% pretos) e as previsões (círculos e intervalos de confiança cinza) da “Hipótese A” (painel da esquerda) e das hipóteses “B” e “C” (painel da direita). Os dados são claramente mais compatíveis com as previsões das duas últimas hipóteses; portanto, os dados sugerem que a substituição do Temephós pelo Novaluron reduziu claramente a densidade de larvas de *A. albopictus* (painel da direita). A substituição do larvicida aconteceu em janeiro de 2014. Código de cores: círculos vermelhos, antes da substituição; azuis, mês de substituição; verdes, após a substituição; cinza: “dados” hipotéticos; faixa amarela: meses mais secos.

Tomados em conjunto, os dados de infestação de casas e densidade de larvas de *Ae. albopictus* são, portanto, mais compatíveis com a “Hipótese C” do que com as outras hipóteses consideradas neste trabalho. A “Hipótese C” prediz uma diminuição mensurável da densidade de larvas, mas sem diminuição na frequência de infestação, após a substituição do larvicida (ver pág. 11). O fato de que os dados coincidem claramente com essas predições, portanto, sugere (i) que as populações locais de *Ae. albopictus* eram *resistentes ao Temephós*, mas *sensíveis ao Novaluron*, e (ii) que o tratamento químico dos criadouros teve um *impacto moderado* – diminuiu a densidade de *Ae. albopictus* sem conseguir eliminar os vetores das casas (ver pág. 11). É importante notar, neste sentido, que os dados de infestação analisados neste trabalho provêm de um sistema ‘intensivo’ de vigilância baseado no uso de até quatro larvitrapas por ponto de monitoramento e mês (ver Tabela 2); é provável que um sistema menos intensivo (p. ex., com uma armadilha por ponto e mês) tivesse detectado menos infestações do que o sistema usado no presente estudo [14,15]. Também é importante destacar que a densidade de larvas registrada após o início do uso do Novaluron, embora muito abaixo da registrada antes, pode ser alta o suficiente para manter a transmissão de arbovírus; com densidades médias de ~1-2 fêmeas de *Aedes* por pessoa, o número reprodutivo básico (R_0) de uma arbovirose típica se mantém acima de 1.0 (de forma que cada indivíduo infectado transmite o vírus, em média, a mais de uma pessoa suscetível) em cenários entomológicos/epidemiológicos muito diversos [24].

4.2. *Aedes aegypti*

A infestação de casas por *Ae. aegypti* foi menos comum, e mais variável, que a infestação por *Ae. albopictus*; os valores mensais oscilaram entre 16% e 84%, com uma média de ~47% tanto antes quanto depois da substituição do Temephós pelo Novaluron (Tabela 1, Figura 9). De novo, não há mudanças óbvias associadas à substituição do larvicida; o padrão gráfico dos dados, portanto, é também mais compatível com as hipóteses “A” ou “C” (Figuras 1 e 3) do que com a “Hipótese B” (Figura 2).

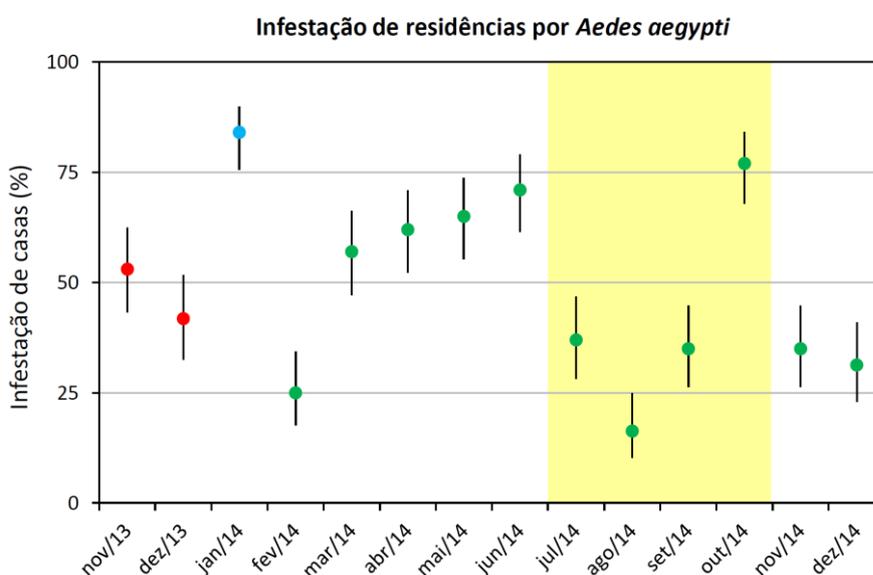


Figura 9. Infestação de residências por *Aedes aegypti* em Manacapuru, 2013-2014. Código de cores: círculos vermelhos, antes da substituição do larvicida (Temephós por Novaluron); azuis, mês de substituição; verdes, após a substituição; faixa amarela: meses mais secos.

A Figura 10 mostra graficamente a maior coincidência dos dados (círculos coloridos) com as predições (círculos cinza) das hipóteses “A” e “C” do que com as predições da “Hipótese B”. Embora os padrões sejam menos claros do que no caso de *Ae. albopictus* (Figura 6), os dados não mostram uma queda consistente nas frequências de infestação de casas e, portanto, são mais compatíveis com as hipóteses “A” e “C”; em particular, as frequências de infestação se mantiveram acima da média global nos meses de março, abril, maio e junho de 2014, contradizendo as predições da “Hipótese B” (Figura 10).

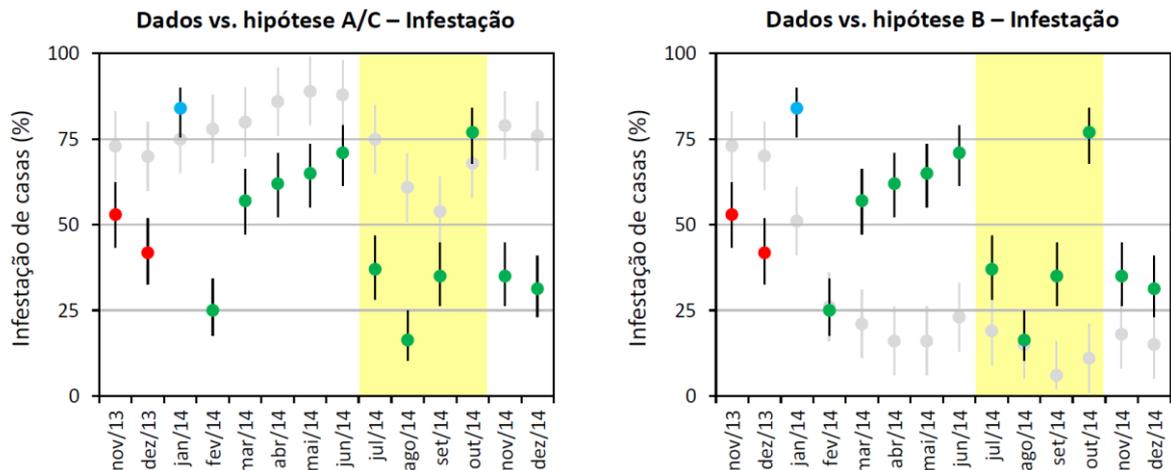


Figura 10. Comparação gráfica dos dados de infestação de residências por *Aedes aegypti* em Manacapuru, 2013-2014 (círculos coloridos com intervalos de confiança de 95% pretos) e as previsões (círculos e intervalos de confiança cinza) das hipóteses “A” e “C” (painel da esquerda) e da “Hipótese B” (painel da direita). Os dados são claramente mais compatíveis com as previsões das duas primeiras hipóteses; portanto, os dados sugerem que a substituição do Temephós pelo Novaluron não teve nenhum impacto mensurável sobre a frequência de infestação de residências por *A. aegypti* (painel da esquerda). A substituição do larvicida aconteceu em janeiro de 2014. Código de cores: círculos vermelhos, antes da substituição; azuis, mês de substituição; verdes, após a substituição; cinza: “dados” hipotéticos; faixa amarela: meses mais secos.

A densidade de larvas de *Ae. aegypti* foi também menor que a registrada para *Ae. albopictus* (Tabela 2). Nos meses anteriores à substituição do Temephós pelo Novaluron foram coletadas, em média, 3-4 larvas por larvitampa; após a substituição, os valores médios diminuíram para menos de 1 larva por larvitampa e mês (Tabela 2, Figura 11).

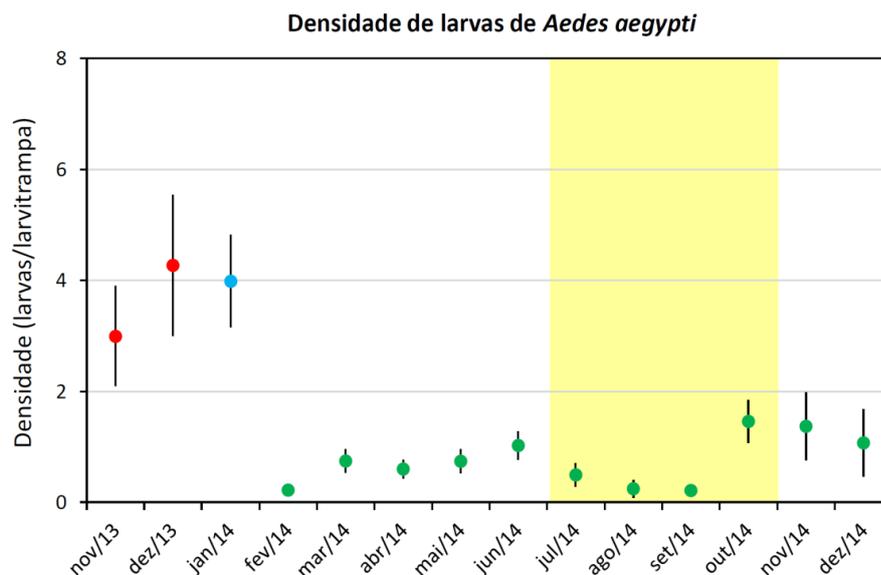


Figura 11. Densidade média mensal de larvas de *Aedes aegypti* por larvitampa em Manacapuru, 2013-2014 (com intervalos de confiança de 95% aproximados). Código de cores: círculos vermelhos, antes da substituição do larvicida (Temephós por Novaluron); azuis, mês de substituição; verdes, após a substituição; faixa amarela: meses mais secos.

A Figura 12 mostra graficamente como os dados mensais de densidade de larvas de *Ae. aegypti* (círculos coloridos) são claramente mais compatíveis com as predições (círculos cinza) das hipóteses “B” e “C” do que com as predições da “Hipótese A” (ver Figuras 1-3). Em termos quantitativos, a redução da densidade média de larvas de *Ae. aegypti* associada com a substituição do Temephós pelo Novaluron foi de aproximadamente 79,5% (ver Tabela 2).

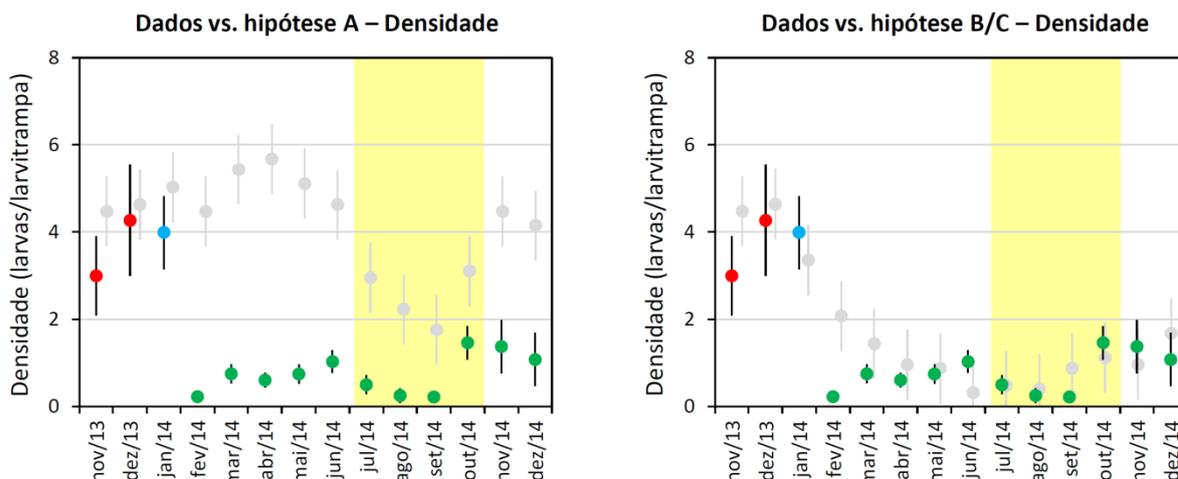


Figura 12. Comparação gráfica dos dados de densidade de larvas de *Aedes aegypti* em Manacapuru, 2013-2014 (círculos coloridos com intervalos de confiança de 95% pretos) e as predições (círculos e intervalos de confiança cinza) da “Hipótese A” (painel da esquerda) e das hipóteses “B” e “C” (painel da direita). Os dados são claramente mais compatíveis com as predições das duas últimas hipóteses; portanto, os dados sugerem que a substituição do Temephós pelo Novaluron reduziu claramente a densidade de larvas de *A. aegypti* (painel da direita). A substituição do larvicida aconteceu em janeiro de 2014. Código de cores: círculos vermelhos, antes da substituição; azuis, mês de substituição; verdes, após a substituição; cinza: “dados” hipotéticos; faixa amarela: meses mais secos.

Tomados em conjunto, os dados de infestação de casas e densidade de larvas de *Ae. aegypti* são também claramente mais compatíveis com a “Hipótese C” do que com as hipóteses “A” ou “B” (ver págs. 9-11). Como vimos acima para *Ae. albopictus*, estes dados sugerem (i) que as populações locais de *Ae. aegypti* eram resistentes ao Temephós, mas sensíveis ao Novaluron, e (ii) que o tratamento químico dos criadouros teve um *impacto moderado* – diminuiu a densidade de *Ae. aegypti* sem conseguir eliminar completamente os vetores das casas. De novo, é provável que um sistema de monitoramento menos intensivo tivesse detectado menos infestações; por exemplo, os ‘Levantamentos de Índices Rápidos de *Aedes aegypti*’ [14,25] realizados em Manacapuru na época deste estudo revelaram ‘índices de infestação predial’ ($n \approx 3.500$ casas por levantamento) de somente 1,2% (outubro 2013), 3,1% (janeiro 2014), 1,1% (abril 2014) e 1,9% (outubro 2014).

4.3. Limitações do estudo

A principal limitação deste estudo é o fato de que ele foi desenvolvido em uma única cidade, cujas características particulares (clima, padrão de urbanização, tipologia das residências etc.) fazem difícil avaliar se os resultados são extrapoláveis a outras localidades. Dados de cidades ‘controle’ (nas quais o Temephós tivesse continuado sendo usado), informações detalhadas sobre as residências investigadas e abordagens analíticas mais sofisticadas (que levassem em conta, por exemplo, a possível autocorrelação espacial e temporal das observações) teriam permitido derivar estimativas mais robustas dos efeitos da substituição do larvicida. Os resultados, portanto, devem ser vistos como uma aproximação relativamente simples, mas informativa, à quantificação desses efeitos.

5. CONCLUSÕES

A substituição do larvicida organofosforado Temephós (ao qual a maioria de populações brasileiras de *Ae. aegypti* era resistente) por um inibidor da síntese de quitina, o Novaluron, esteve associada com uma clara diminuição da densidade de *Aedes* spp. na cidade de Manacapuru, na Amazônia central. Os resultados foram consistentes para *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus*, sugerindo que as populações locais das duas espécies eram resistentes ao Temephós e (como esperado) sensíveis ao Novaluron. Esse efeito, no entanto, não se refletiu nos dados de infestação: as larvitrapas do nosso sistema de monitoramento intensivo detectaram a presença de *Aedes* spp. com frequências praticamente iguais antes e depois da substituição do larvicida.

Além de mostrar a importância do manejo da resistência dos mosquitos urbanos aos inseticidas usados em saúde pública, este trabalho ofereceu uma oportunidade rara de avaliar a efetividade do controle químico de larvas de *Aedes* spp. na rotina de um programa municipal na Amazônia brasileira. A aplicação de um produto basicamente ineficaz (Temephós) nos primeiros meses do estudo equivaleu, de fato, à aplicação de um “placebo”, e as mudanças associadas à substituição por Novaluron mediram, portanto, os efeitos que trabalhadores da saúde pública (incluindo gestores e agentes de controle vetorial) e comunidades podem esperar das ações de controle químico de larvas quando o produto utilizado é eficaz – uma clara diminuição da densidade de *Aedes* spp. (no caso de Manacapuru, da ordem de

80%) sem que isso tenha necessariamente como consequência uma diminuição da frequência de infestação das casas pelos mosquitos.

É importante destacar, finalmente, que as ações de controle vetorial terão um impacto *epidemiológico* limitado sempre que as densidades de fêmeas de *Aedes* se mantenham acima do limiar que permite a transmissão epidêmica de arbovírus – aproximadamente 1-2 fêmeas por pessoa suscetível [24]. Neste sentido, os resultados deste trabalho sugerem uma explicação plausível, simples e testável para a persistência da transmissão de dengue, chikungunya ou Zika, no Brasil e em outros países, apesar dos enormes esforços de controle de mosquitos – por um lado, os vetores continuam infestando as casas e se alimentando do sangue das pessoas; por outro lado, a densidade das populações desses vetores, embora reduzida, se mantém alta o suficiente para que a transmissão dos vírus continue.

6. AGRADECIMENTOS

Os dados usados neste trabalho foram produzidos por uma equipe coordenada por Elvira Zamora-Perea e Sérgio LB Luz (Instituto Leônidas e Maria Deane – Fiocruz Amazônia). Ricardo Mota e os agentes de controle vetorial da Secretaria Municipal de Saúde de Manacapuru deram apoio às atividades de campo e laboratório.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weaver SC, Reisen WK (2010) Present and future arboviral threats. *Antiviral Res* 85: 328–345.
2. Institute of Medicine (2008) *Vector-borne Diseases: Understanding the Environmental, Human Health, and Ecological Connections*. Washington, DC: The National Academies Press.
3. World Health Organization – TDR (2009) *Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*. Geneva: WHO/TDR.
4. Campbell GL, Marfin AA, Lanciotti RS, Gubler DJ (2002) West Nile virus. *Lancet Infect Dis* 2 519–529.
5. Pialoux G, Gaüzère B-A, Jauréguiberry S, Strobel M (2007) Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. *Lancet Infect Dis* 7: 319–327.
6. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA (2016) Zika virus. *N Engl J Med* 374: 1552–1563.

7. Reiter P, Gubler DJ (1997) Surveillance and control of urban dengue vectors, p. 425–462 In Gubler DJ, Kuno G, eds. *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*. London: CAB International.
8. Morrison AC, Zielinski-Gutierrez E, Scott TW, Rosenberg R (2008) Defining challenges and proposing solutions for control of the virus vector *Aedes aegypti*. *PLoS Med* 5: e68.
9. Bowman LR, Donegan S, McCall PJ (2016) Is dengue vector control deficient in effectiveness or evidence?: Systematic review and meta-analysis. *PLOS Negl Trop Dis* 10: e0004551.
10. FUNASA (2002) Programa Nacional de Controle da Dengue. Brasília: Ministério da Saúde/Fundação Nacional de Saúde.
11. Brasil (2009) Diretrizes Nacionais para a Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue. Brasília: Ministério da Saúde do Brasil.
12. Donalísio MR, Glasser CM (2002) Vigilância entomológica e controle de vetores do dengue. *Rev Bras Epidemiol* 5: 259–272.
13. Lima EP, Goulart MOF, Rolim Neto ML (2015) Meta-analysis of studies on chemical, physical and biological agents in the control of *Aedes aegypti*. *BMC Pub Health* 15: 858.
14. Padilla-Torres SD, Ferraz G, Luz SLB, Zamora-Perea E, Abad-Franch F (2013) Modeling dengue vector dynamics under imperfect detection: three years of site-occupancy by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in urban Amazonia. *Plos One* 8: e58420.
15. Garcia KKS, Versiani HS, Araújo TO, Conceição JPA, Obara MT, Ramalho WM, Minuzzi-Souza TTC, Gomes GD, Vianna EN, Timbó RV, Barbosa VGC, Rezende MSP, Martins LPF, Macedo GO, Carvalho BL, Moreira IM, Bartasson LA, Nitz N, Luz SLB, Gurgel-Gonçalves R, Abad-Franch F (2020) Measuring mosquito control: adult-mosquito catches vs. egg-trap data as endpoints of a cluster-randomized controlled trial of mosquito-disseminated pyriproxyfen. *Parasit Vectors* 13: 352.
16. Vontas J, Kioulos E, Pavlidi N, Morou E, della Torre A, Ranson H (2012) Insecticide resistance in the major dengue vectors *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti*. *Pestic Biochem Physiol* 104: 126–131.
17. Braga IA, Valle D (2007) *Aedes aegypti*: inseticidas, mecanismos de ação e resistência. *Epidemiol Serv Saude* 16: 279–293.
18. Braga IA, Valle D (2007) *Aedes aegypti*: vigilância, monitoramento da resistência e alternativas de controle no Brasil. *Epidemiol Serv Saude* 16: 295–302.

19. Chediak M, G Pimenta F Jr, Coelho GE, Braga IA, Lima JB, Cavalcante KR, Sousa LC, Melo-Santos MA, Macoris Mde L, Araújo AP, Ayres CF, Andrighetti MT, Gomes RG, Campos KB, Guedes RN (2016) Spatial and temporal country-wide survey of Temephós resistance in Brazilian populations of *Aedes aegypti*. Mem Inst Oswaldo Cruz 111: 311–321.
20. Lopes RP, Lima JBP, Martins AJ (2019) Insecticide resistance in *Culex quinquefasciatus* Say, 1823 in Brazil: a review. Parasit Vectors 12: 591.
21. Valle D, Bellinato DF, Viana-Medeiros PF, Lima JBP, Martins Junior AJ (2019) Resistance to Temephós and deltamethrin in *Aedes aegypti* from Brazil between 1985 and 2017 . Mem Inst Oswaldo Cruz 114: e180544.
22. Garcia GA, David MR, Martins AJ, Maciel-de-Freitas R, Linss JGB, Araújo SC, Lima JBP, Valle D (2018) The impact of insecticide applications on the dynamics of resistance: the case of four *Aedes aegypti* populations from different Brazilian regions. PLoS Negl Trop Dis 12: e0006227.
23. Moreira IM (2018) Avaliação da suscetibilidade de populações de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) do Distrito Federal à inseticidas e seu controle de qualidade químico. Dissertação de Mestrado, Universidade de Brasília, Brasil.
24. Abad-Franch F, Zamora-Perea E, Luz SLB (2017) Mosquito-disseminated insecticide for citywide vector control and its potential to block arbovirus epidemics: entomological observations and modeling results from Amazonian Brazil. Plos Med 14: e1002213.
25. Ministério da Saúde (2005) Diagnóstico Rápido nos Municípios para Vigilância Entomológica do *Aedes aegypti* no Brasil – LIRAA. Metodologia para Avaliação dos índices Breteau e Predial. Brasília: Ministério da Saúde.