

Estimativa do Valor de R_0 pelo Tamanho Final da Doença: Estudo de caso da Anemia Infecciosa Equina no Pantanal Brasileiro*

Marcelo Margon Rossi¹, Sonia Ternes¹

¹Laboratório de Matemática Computacional – Embrapa Informática Agropecuária
Caixa Postal 6041 – 13083-886 – Campinas – SP – Brazil

RESUMO

A Anemia Infecciosa Equina é uma doença transmitida por patógenos no sangue contaminado. As transmissões ocorrem durante ou pela alimentação interrompida de insetos hematófagos da família dos Tabanídeos ou por transmissão iatrogênica via seringas ou agulhas contaminadas. O controle da transferência viral da AIE na natureza ou pelo manejo dos animais necessita ser elaborado para reduzir o impacto da doença sobre o plantel, reduzindo o risco de transferência viral. A estimativa da incidência de novos contágios é uma ferramenta muito importante para minimizar os riscos de alastramento do vírus da AIE e auxiliar sistemas adotados para o controle da infecção. Este artigo providencia uma forma simples de calcular as estimativas de incidência de contágios e demonstra que o efeito iatrogênico tem o maior potencial de transmissão.

PALAVRAS-CHAVE: Epidemiologia Matemática, Anemia Infecciosa Equina, Controle da Infecção, Razão de Reprodução Básica.

ABSTRACT

Equine Infectious Anemia is a blood-borne disease. Transmission often occurs during or interrupted feeding of haematophagous insects of Tabanidae family or by iatrogenic transmission via contaminated needles or syringes. The control of EIA virus transfer in nature or handling of animals come into contact needs to be design to reduce the disease impact over the herd, reducing the risk of viral transfer. The estimative of new contagious incidence is a very important feature to minimizing the risks of spread of EIAV and to help the adopted systems of infection control. This paper provides a simple form to calculate the estimative of contagious incidence and demonstrate that iatrogenic has the highest transmission potential.

KEYWORDS: Mathematics Epidemiology, Equine Infectious Anemia, Infection Control, Basic Reproduction Number.

*Trabalho desenvolvido na Embrapa Informática Agropecuária em parceria com a Embrapa Pantanal.

1. INTRODUÇÃO

O uso de modelagem matemática ocorre em campos de estudos dos mais variados, desde avaliações em Ciências Sociais (KRUIJVER, MEESLER, SLOOTEN, 2014; HANLEY et al., 2014; RINALDI, ROSA, LANDI, 2013), até ramos de Ciências Aplicadas, como Cosmologia Quântica (ASHKETAR, SINGH, 2011). Geralmente, eles são elaborados quando necessitamos avançar ou aprofundar no conhecimento dos fatores que contribui para que determinado evento ou fenômeno ocorra.

No campo da Epidemiologia, por exemplo, a modelagem surge como uma ferramenta de auxílio nos estudos quantitativos de dados e avaliações de fatos correlacionados, onde a formalização dos fenômenos de interação entre doença e hospedeiro surge como propósito principal, com estimativas de parâmetros e abordagens de controle. Aqueles denominados modelos epidemiológicos são conjuntos de equações matemáticas elaborados com a intenção de representar, de maneira simples porém satisfatória, o processo saúde-doença sem excluir aspectos de importância da dinâmica da doença. São importantes ferramentas investidas na contribuição ao planejamento estratégico aplicado no controle de determinada epidemia, pois permitem a criação, simulação e testes de diferentes cenários. Desta forma, possuem a função de avaliar a história de determinada epidemia ou prever a prevalência da doença em diferentes cenários biologicamente testados *in silico* e confirmados experimentalmente.

1.1. Anemia Infeciosa Equina

A Anemia Infeciosa Equina (AIE) é uma doença que atinge equídeos e é causada por um retrovírus, com sua principal via de transmissão sendo a transferência de sangue de animais infectados (in)aparentes para sadios. A recomendação dos pesquisadores que atuam com a prevenção da AIE (DICHOFF, 2015) é evitar o contato de um equídeo com o sangue contaminado de outro equídeo, pois este sangue infectado é a principal forma de transmissão da enfermidade. Essa medida, além de evitar a disseminação da doença para o rebanho, previne o contágio por outras enfermidades que podem ser transmitidas pelo sangue infectado.

No Brasil, esta doença é de notificação obrigatória e seu controle é baseado no diagnóstico sorológico pela imunodifusão em gel de agarose e eutanásia dos infectados (SILVA, de ABREU, de BARROS, 2001). O sacrifício dos animais doentes (anêmicos) é determinado pela Normativa nº 45 do MAPA¹ para todas as regiões brasileiras, com exceção do Pantanal, que é livre desta prática devido à importância que o plantel possui na condução da atividade pecuária. Para essa região são adotadas exigências apropriadas para o manejo dos animais, como a separação dos animais soropositivos. Segundo a literatura, os principais métodos de prevenção da AIE são: a utilização de agulhas hipodérmicas e seringas estéreis, preferencialmente descartáveis, o uso de esporas não pontiagudas e a higienização de freios ou de quaisquer outros utensílios que possa ter tido contato com o sangue do animal (SILVA, de ABREU, de BARROS, 2001). Consi-

¹Instrução Normativa nº 45 de 15 de Junho de 2004.

derando a possibilidade de existência de animais soronegativos e soropositivos em uma mesma propriedade, o estudo matemático da dispersão do vírus da AIE e alastramento da doença torna-se uma ferramenta de grande importância para o monitoramento e auxílio na adoção de formas de manejo eficazes de controle e prevenção da AIE (SILVA et al., 2004).

1.2. Razão de Reprodução Básica, R_0 , e Risco de Infecção

Um conceito importante na Epidemiologia Matemática é a Razão de Reprodução Básica, R_0 , como um indicativo do número de prováveis casos secundários infectados que se originam da inclusão de um único indivíduo infeccioso em uma população inteiramente suscetível à doença (DIEKMANN, HEESTERBEEK, ROBERTS, 2010; LAU, YIP, 2008; ROBERTS, HEESTERBEEK, 2003; LOPEZ et al., 2002). O Risco da Infecção, outro conceito importante, pode ser definido como a probabilidade que os indivíduos de uma dada população possuem de desenvolver uma dada doença ou um possível evento relacionado à saúde em um período de tempo. De uma forma mais prática, o Risco é o correspondente epidemiológico do conceito matemático de probabilidade e se operacionaliza sob a forma de uma proporção, levando em conta três dimensões: ocorrência da doença, denominador da base populacional e tempo. As medidas mais usuais do Risco da Infecção são chamadas de Incidência e Prevalência.

Este artigo tem por objetivo apresentar uma forma de calcular a Razão de Reprodução Básica dos casos de equinos infectados pelo vírus da Anemia Infecciosa Equina no Pantanal Brasileiro, considerando o tamanho final da doença e as estimativas de incidência.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Expressão do R_0 para o modelo de transmissão da AIE pelo inseto-vetor *Mutuca* e devido ao efeito iatrogênico

A dinâmica de transmissão da infecção pelo vírus da AIE no Pantanal (VILAMIU et al., 2013, TERNES et al., 2013; MARQUES et al., 2012) pode ser representada pelo sistema de equações diferenciais ordinárias,

$$\begin{cases} \frac{ds_h}{dt} = \phi - bf_h s_h i_v - \mu s_h - \gamma i_h s_h \\ \frac{di_h}{dt} = bf_h s_h i_v - \mu i_h + \gamma i_h s_h \\ \frac{ds_v}{dt} = \rho + \epsilon i_v - (bf_v i_h - \epsilon) s_v \\ \frac{di_v}{dt} = bf_v i_h s_v - (\epsilon + \xi) i_v \end{cases} \quad (1)$$

A Tabela 1 relaciona os significados biológicos e respectivos valores e unidades de cada parâmetro do modelo (1). A relação matemática do R_0 foi elaborada com o uso da meto-

Tabela 1: Significado Biológico e Valores do conjunto de Parâmetros do Modelo (1).

| Parâmetros | Valores (unidades) | Significado Biológico | Referências |
|------------|---|--|-----------------------|
| ϕ | 1/335 (dias ⁻¹) | Taxa de recrutamento dos cavalos de serviço | Morel (2003) |
| b | 1/15 (dias ⁻¹) | Taxa de visitação do vetor | Barros (2003) |
| f_h | 0.14 - 1.4.10 ⁻⁶ | Prob. infecção do cavalo por mutuca infectiva | estimado ² |
| f_v | 1 | Prob. infecção de mutuca por cavalo infectado | estimado ³ |
| μ | 1/(12*365) (dias ⁻¹) | Taxa de mortalidade natural dos cavalos | Silva (2001) |
| ρ | 0.07 - 0.0476 (dias ⁻¹) | Taxa de transição ovo - adulto (Mutuca) | Foil (1987) |
| ϵ | 3 - 24 (dias ⁻¹) | taxa de perda de infectividade das mutucas | Barros (2009) |
| ξ | 1/60 (dias ⁻¹) | Taxa de mortalidade natural das mutucas | Rafael (1980) |
| γ | 2.8 .10 ⁻⁴ - 1.1 .10 ⁻² | Probab. de Infecção do cavalo por agulha contaminada | Zule (2012) |

dologia da matriz de Nova Geração (Next Generation Matrix) (DIEKMANN, HEESTERBEEK, ROBERTS, 2012). Esta técnica informa qual é a produção média de infecções sobre todos os possíveis contágios que ocorrem entre os hospedeiros e os agentes vetores. As "gerações", em modelos epidêmicos, são as chamadas "ondas" de infecções secundárias que fluem da infecção antecessora (JONES, 2007). Como o valor do R_0 é o maior autovalor (causa maior sensibilidade), a aplicação sobre o modelo (1) resultou na seguinte matriz,

$$\begin{pmatrix} T_{S \rightarrow H} & T_{V \rightarrow H} \\ T_{H \rightarrow V} & 0 \end{pmatrix}$$

onde,

$$T_{V \rightarrow H} = \frac{bf_h}{(\epsilon + \xi)\mu}, \quad T_{H \rightarrow V} = \frac{bf_v}{(\epsilon + \xi)\mu} \frac{N_v}{N_h} \quad \text{e} \quad T_{S \rightarrow H} = \frac{\gamma}{\mu} N_h. \quad (2)$$

Os termos a_{ij} , aqui denominados de $T_{S \rightarrow H}$, $T_{V \rightarrow H}$, $T_{H \rightarrow V}$, 0, representam as Transmissibilidades da Infecção entre as populações. O termo $T_{S \rightarrow H}$ descreve a ação de agulhas com resíduos de sangue contaminado e corresponde à Transmissibilidade Iatrogênica na população de cavalos suscetíveis; $T_{V \rightarrow H}$ corresponde ao número estimado de contatos infecciosos entre a população de insetos-vetores "Mutucas" infectantes e a subpopulação de cavalos sadios de acordo à Transmissibilidade durante o período de infectividade do inseto-vetor, considerando a vida média do equídeo; e $T_{H \rightarrow V}$, portanto, pode ser encarado como o número estimado de novos contatos infecciosos entre as subpopulações de inseto-vetor não-infectado e cavalos portadores do vírus da AIE, durante o tempo de vida destes animais portadores (in)aparentes.

A expressão matemática da Razão de Reprodução Básica (R_0) coincide com o valor máximo absoluto dos autovalores da matriz acima com os termos (3) (YANG, 2014) e sintetiza a infecção do vírus da AIE pelo agente infectante (inseto-vetor) "Mutuca" e pelo ser humano

²Risco médio próximo à 1% da aquisição viral devido o reuso de seringas contendo sangue contaminado, tomando como base os volumes do espaço morto da agulha e do aparelho bucal do inseto.

³Por hipótese, a probabilidade de aquisição viral por processo mecânico é extremamente alta.

(transmissão iatrogênica). A relação matemática final é:

$$R_0^{ser} = \frac{1}{2} \frac{\gamma}{\mu} N_h + \frac{1}{2} \sqrt{\left(\frac{\gamma}{\mu} N_h\right)^2 + 4 \frac{b^2 f_v f_h}{\mu(\epsilon + \xi)} \frac{N_v}{N_h}} \quad (3)$$

2.2. Transformadas de Laplace

A transformada é utilizada, geralmente, em estudos da Teoria de Controle quando se quer analisar e estudar o comportamento dinâmico do sistema, a análise de variáveis e o controle de processos (NUNES, MEDEIROS, ARAÚJO, 2010). Esta análise pode ser efetuada através de um sistema de equações diferenciais ordinárias (EDO's), deduzidas sob as leis da Física e Biologia.

Com a intenção de facilitar a obtenção da solução deste sistema, as EDO's do modelo (1) são transformadas em funções algébricas, de acordo à metodologia da Transformada de Laplace.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Utilizou-se o balanço populacional de indivíduos infectados, tanto de cavalos quanto inseto-vetores "Mutucas", cujas equações diferenciais que descrevem as dinâmicas de surgimento e morte foram elaboradas da seguinte forma,

$$\frac{di_h}{dt} = b f_h i_v s_h - (\mu_h - \gamma s_h) i_h \quad \text{e} \quad \frac{di_v}{dt} = b f_v i_h - (\epsilon + \xi) i_v \quad (4)$$

Aqui, as letras minúsculas indicam proporções das subpopulações de infectados em função do tempo da doença, e os índices h e v sinalizam as populações de cavalos e insetos-vetores, respectivamente. As equações (4) foram "linearizadas" com o uso da Transformada de Laplace, conforme as seguintes expressões,

$$s\mathcal{L}(i_h) - i_h(0) = b f_h s_h \mathcal{L}(i_v) - (\mu_h - \gamma s_h) \mathcal{L}(i_h) \quad (5)$$

$$s\mathcal{L}(i_v) - i_v(0) = b f_v \mathcal{L}(i_h) - (\epsilon + \xi) \mathcal{L}(i_v) \quad (6)$$

Através da relação matemática (6), obteve-se a expressão que correlaciona as duas subpopulações, isto é,

$$\mathcal{L}(i_v) = \frac{b f_v}{s + (\epsilon + \xi)} \mathcal{L}(i_h) \quad (7)$$

Do mesmo modo, obteve-se a seguinte expressão da relação matemática (5),

$$\mathcal{L}(i_h) = \frac{i_h(0)}{s + (\mu_h - \gamma s_h) + \frac{b f_v f_h}{s + (\epsilon + \xi)} s_h} \quad (8)$$

Quando a expressão (8) foi inserida no respectivo termo da relação (7), a Transformada da incidência estimada de insetos-vetores "carregando" o vírus AIE (9) pode ser representada por,

$$\mathcal{L}(i_v) = \frac{bf_v}{s + (\epsilon + \xi)} \frac{i_h(0)}{s + (\mu_h - \gamma s_h) + \frac{bf_v f_h}{s + (\epsilon + \xi)} s_h} \quad (9)$$

Para a estimativa do tamanho final da epidemia, tomaram-se os denominadores das expressões matemáticas (8) e (9), e considerando o tempo $t \rightarrow \infty$ e $s \rightarrow 0$, resultando em,

$$\mathcal{L}(i_h) = \frac{i_h(0)}{s + (1 - [R_0^{mut} + R_0^{ser}])} \quad \text{e} \quad \mathcal{L}(i_v) = bf_v \frac{i_h(0)}{s + \left(\frac{1 - R_0^{ser}}{1 - R_0^{mut}} \right)} \quad (10)$$

As expressões (10) foram checadas através de tabelas de Transformadas de Laplace diretas e inversas no "domínio s ", com as expressões acima sendo transformadas das seguintes expressões no domínio "tempo t ",

$$i_h(t) = i_h(0).e^{-t(1 - [R_0^{mut} + R_0^{ser}])} \quad \text{e} \quad i_v(t) = bf_v i_h(0).e^{-t \left(\frac{1 - R_0^{ser}}{1 - R_0^{mut}} \right)} \quad (11)$$

Aqui, $i_h(0)$ representa a proporção inicialmente adotada de cavalos anêmicos e bf_v a taxa de picadas realmente infectantes das "Mutucas"(ou das agulhas contendo sangue contaminado em seus espaços mortos) nos cavalos no processo de repasto. R_0^{ser} e R_0^{mut} correspondem às Razões Básicas de Reprodução de seringas e mutucas, respectivamente.

Supondo as hipóteses de que a incidência inicial de insetos-vetores contaminados com o vírus EIA seja muito próximo de zero, portanto $i_v(t = 0) \equiv i_v0 \sim 0$, e que a incidência de cavalos infectados ao longo da história da infecção tenderá ao valor do tamanho final da epidemia, isto é, $i_h(t = \infty) \rightarrow i_h(t)$, juntamente com a proporção inicial de suscetíveis como $s(t_0 = 0) \equiv s(0)$, partindo da expressão (12) é possível estimar o valor de R_0 para o tamanho final da infecção pelo vírus EIA, na ausência de efeito iatrogênico, como sendo

$$i_h(t) = (1 - s_h(0)).e^{-(1 - R_0)t} \rightarrow \ln \left[\frac{i_h(t)}{1 - s_h(0)} \right] = -(1 - R_0)t$$

$$\therefore R_0^{mut} = \frac{1}{t} \ln \left[\frac{i_h(t)}{1 - s_h(0)} \right] + 1 \quad (12)$$

3.1. Estudo de caso

Dados recentes (2015) da estimativa⁴ da incidência de novos casos de infecção pelo vírus da Anemia Infecciosa Equina, no Pantanal, informam que a proporção de animais chucros infectados é 29 % da tropa avaliada, aproximadamente. Supondo que a proporção inicial de suscetíveis, $s_h(0)$, seja aproximadamente 99%, o valor de R_0 da equação (12) é de $R_0=1.0073$ após um período de 460 dias.

Neste mesmo período, a incidência para os animais não-chucros foi de 49.7 % e, supondo a mesma proporção inicial de suscetíveis, então $R_0=1.0035$. Estes valores dizem respeito à infecção pelo inseto-vetor "Mutuca", não contabilizando o efeito iatrogênico no progresso da infecção.

Entretanto, quando o efeito do reuso de agulhas ou seringas com resíduo de sangue contaminado (efeito iatrogênico) foi considerado não desprezível, o termo R_0 da equação de $i_v(t)$ (11) possui uma nova relação matemática como sendo,

$$R_0^{ser} = 1 + (R_0^{mut} - 1) \cdot t \ln \left[\frac{i_v(t)}{b f_v i_h(0)} \right] \quad (13)$$

Inserindo os mesmos dados para os cavalos chucros fornecido pela Dr^a Furlan, a equação resulta em $R_0^{ser} = 6.0$, aproximadamente.

4. CONCLUSÕES

Os valores para os índices R_0 referentes à ação dos insetos-vetores "Mutucas" ($R_0^{mut}=1.0035$) e à ação iatrogênica ($R_0^{ser} = 6.0$) diferem entre si, indicando que a contribuição da transmissão viral pelo inseto pode ser ínfima perante o efeito causado pelo uso de agulhas carregando sangue contaminado. O sucesso da infecção contemplando somente "Mutucas" tende a manter o estado endêmico existente, ora elevando a taxa de incidência em poucos casos, ora decrescendo esta proporção, provavelmente devido a sazonalidade da população de insetos-vetores. Os modelos de incidência indicam que o reuso de agulhas contaminadas na população de equídeos resulta em uma incidência muito maior do que aquela apresentada pelo inseto-vetor, sugerindo que infecção iatrogênica seja a fonte do maior potencial de risco de transmissão viral da Anemia Infecciosa Equina.

5. AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi apoiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, processos (PNPD): 560461/2010-0, 105249/2014-9 e 107351/2015-3.

⁴Dados de Correspondência Pessoal da Dr^a Furlan M. F. (Embrapa Pantanal, abril de 2015).

REFERÊNCIAS

- KRUIJVER, M.; MEESLER, R; SLOOTEN, K. Optimal strategies of familial searching. *Forensic Science International: Genetics*, v. 13, p. 90-103, 2014.
- HANLEY, Q.S.; YOSEF, A.; DYER R.M. Fluctuation scaling, Taylor's law, and crime. *PLoS ONE*, v. 9, n. 10, p. e109004, 2014.
- RINALDI, S., DELLAROSA, F., LANDI, P. A mathematical model of "Gone with the Wind". *Physica A: Statistical Mechanisms and its Applications*. V. 392, n. 15, p. 3231-3239, 2013.
- ASHTEKAR A., SINGH, P. Loop quantum cosmology: a status report. *Classical and Quantum Gravity*, v.28, n. 21, p. 213001, 2011.
- Yang, H.M. The basic reproduction number obtained from Jacobian and Next Generation Matrices: A case study of dengue transmission modeling. *Biosystems*, v. 126, p. 52-75, 2014.
- NUNES, G.C.; MEDEIROS, J.L.; ARAÚJO, O.Q.F. Modelagem e Controle da Produção de petróleo: Aplicações em Matlab. Ed. Blucher, São Paulo – SP, 1ª ed., 2010.
- DICHOFF, N. Anemia infecciosa equina é discutida no Pantanal Norte. *EMBRAPA PANTANAL*, 2015. Disponível em <https://www.embrapa.br/busca-de-noticias/-/noticia/2587205/anemia-infecciosa-equina-e-discutida-no-pantanal-norte>. Acesso em 05/15.
- SILVA, R.A.M.S.; de ABREU, U.G.P.; de BARROS, A.T.M. Anemia infecciosa equina: Epi-zootiologia, prevenção e controle no Pantanal. *Circular Técnica*, n. 29, 2001.
- SILVA, R.A.M.S. et al. Programa de Prevenção e Controle da Anemia Infecciosa Equina no Pantanal Sul-Matogrossense. *Embrapa Pantanal, Comunicado Técnico*, v.68, 2004.
- DIEKMANN O., HEESTERBEEK J.A.P., ROBERTS M.G.. The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models. *J. R. Soc. Interface*, v. 7, p. 873-885, 2010. DOI: 10.1098/rsif.2009.0386.
- JONES, J.H. Notes on R_0 . Department of Anthropological Sciences. Stanford University, 2007.
- LAU E.H.Y., YIP P.S.F.. Estimating the basic reproduction number in the general epidemic model with an unknown initial number of susceptible individuals. *Scandinavian Journal of Statistics*, v. 35, p. 650-663, 2008.
- ROBERTS M.G., HEESTERBEEK J.A.P. A new method for estimating the effort required to control an infection disease. *Proceedings of Royal Society London B*, v. 270, p. 1359-1364, 2003.
- LOPEZ L.F. et al. Threshold conditions for infection persistence in complex host-vectors interactions. *C. R. Biologies*, v. 3215, p. 1073-1084, 2002.
- MARQUES, A.P.D.; TERNES, S.; VILAMIU, R.; NOGUEIRA, M.F. Mathematical Epidemiology of Equine Infectious Anemia. In: *International Symposium on Mathematical and Computational Biology - BIOMAT, 2012. Abstracts - ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY FOR MATHEMATICAL BIOLOGY*. Rio de Janeiro: BIOMAT Institute for Advanced Studies of Biosystems, 2012. v. 1.

TERNES, S.; VILAMIU, R.; SANTOS, E. H.; Siqueira, N. Um Modelo Baseado no Indivíduo para Estudo da Transmissão da Anemia Infecciosa Equina por Mutuca no Pantanal Brasileiro. In: IX Congresso Brasileiro de Agroinformática – SBIAgro, (UFMT) 2013, Cuiabá, MT.

VILAMIU R.G. d’A., TERNES S., MARQUES, A.P.D., FURLAN M. F. The role of horseflies in the prevalence of Equine Infectious Anemia (EIA) in the Brazilian Pantanal. In: International Conference on Mathematical Methods and Models in Biosciences. Sofia, Bulgaria, 2013.

MOREL, M.C.G.D. Equine reproductive physiology, breeding and stud management. CABI Publishing, Cambridge, MA, USA, 2003.

BARROS, A.T.M.; FOIL, L.D.; de SOUZA VAZQUES, S.A. Mutucas do Pantanal: Abundância relativa e sazonalidade na sub-região da Nhecolândia. Boletim de Pesquisa e Desenvolvimento, Embrapa Pantanal, 2003.

FOIL, L.D. et al. Bloodmeal residues on mouthparts of *Tabanus fuscicostatus* (Diptera: Tabanidae) and the potential for mechanical transmission of pathogens. J. Med. Entomol., v. 24, p. 613-616, 1987.

BARROS, A.T.M.; FOIL, L.D. Influência da distância na transferência de Tabanídeos (mutucas) entre equinos. Boletim de Pesquisa e Desenvolvimento, Embrapa Pantanal, 2009.

RAFAEL, J.A.; CHARLWOOD, J. Idade fisiológica, variação sazonal e periodicidade diurna de quatro populações de Tabanidae (Diptera) no campus universitário, Manaus, Brasil. Acta Amazônica, v.10, n. 8, p. 907-927, 1980.

ZULE, W.A. Low dead-space syringes for preventing HIV among people who inject drugs: Promise and barriers. Current Opinion in HIV/AIDS, v.7, n. 4, p. 369-375, 2012.