

Artigo

As mutações *Kdr* em *Aedes aegypti* e a prevalência da Dengue e Roraima pré e pós-pandemia da Covid-19

Ramão Luciano Nogueira Hayd¹

¹ Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Roraima, Doutor em Ciências, (ORCID: 0000-0002-9079-1111, Boa Vista, Roraima, Brasil. lucianohayd@gmail.com

* Correspondência: lucianohayd@gmail.com

Abstract: This review work has the objective of discussing how *Kdr* mutations occur in *Aedes aegypti* from research and studies done in Brazil, as well as to define how they act in the states of Roraima in Brazil and Venezuela, since, due to the large gene flow and the geographical location of the border between the two countries, ends up making it a suitable place for the entry of new serotypes of dengue and new diseases, as well as defining which families of enzymes act in the process of resistance to insecticides pyrethroids.

Keywords: *Aedes aegypti*. Insecticides. Mutation *Kdr*. Brazil. Venezuela.

Citação: Hayd, R.L.N. As mutações *Kdr* em *Aedes aegypti* e a prevalência da Dengue em Roraima pré e pós-pandemia da Covid-19. *RBCA* 2023, 12, 4. p.1-16.

<https://doi.org/10.47209/2317-5729.v.12.n.4.p.1-16>

Editor de Seção: Paulo Vilela Cruz

Recebido: 01/07/2023

Aceito: 25/05/2023

Publicado: 31/12/2023

Nota do editor: A RBCA permanece neutra em relação às reivindicações jurisdicionais em sites publicados e afilições institucionais.



Copyright: © 2023 pelos autores. Enviado para possível publicação em acesso aberto sob os termos e condições da licença Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Resumo: Este trabalho de revisão tem como objetivo discutir como ocorrem as mutações *Kdr* no *Aedes aegypti* a partir de pesquisas e estudos realizados no Brasil, bem como definir como elas agem nos estados de Roraima no Brasil e na Venezuela, visto que, devido ao grande fluxo gênico e a localização geográfica da fronteira entre os dois países, acaba por torná-la um local propício para a entrada de novos sorotipos de dengue e novas doenças, além de definir quais famílias de enzimas atuam no processo de resistência aos inseticidas piretroides.

Palavras-chave: *Aedes aegypti*. Inseticidas. Mutação *Kdr*. Brasil. Venezuela.

1. Introdução

O controle químico utilizado nas estratégias de controle e monitoramento de vetores nos últimos anos responde por grande parte da existência de populações de mosquitos resistentes a inseticidas, mas sua maior contribuição vem da base genética (BELINATO, 2016).

Um desses aspectos que se beneficiam da base genética é a resistência a inseticidas piretróides, comumente denominadas mutações *Kdr*, presentes no mosquito *Aedes aegypti* (LINSS *et al.*, 2014).

Nessa perspectiva, avaliar o impacto dos controles químicos na seleção de populações resistentes, bem como a evolução da resistência presente nessas populações, requer considerar fatores biológicos e ambientais (BELINATO, 2016).

No entanto, observamos que há um grande fluxo gênico na fronteira Brasil/Venezuela, fato que pode aumentar a entrada da espécie no território brasileiro, já que na Venezuela *Ae. aegypti* nunca havia sido erradicado, tornando-se o principal ponto de partida de novos sorotipos do vetor para regiões limítrofes de alto tráfego e imigração (KOTSA-KIOZI, *et al.*, 2017; HAYD *et al.*, 2020).

Na Venezuela, além de ser o principal vetor da dengue é causador de doenças como febre amarela e Chikungunya (PONCE-GARCIA *et al.*, 2016; KOTSAKIOZI *et al.*, 2017).

Sua divulgação traz consigo o estudo para a construção de medidas de controle voltadas à prevenção de endemias. Vê-se que em todas as Américas, África e Ásia há uma resistência emergente às principais classes de inseticidas como piretroides, carbamatos, organoclorados e organofosforados, distribuídos por regiões geográficas devido a mutações em alelos e mutações *Kdr* no canal de sódio, o que acaba selecionando e tornando-os resistentes (MOYES *et al.*, 2017).

Assim, este trabalho visa proporcionar aos futuros pesquisadores, gestores e profissionais da área da saúde um melhor entendimento sobre o vetor *Ae. aegypti*, e como realmente ocorre a mutação *Kdr*, além de auxiliar no gerenciamento de pesquisas e projetos voltados para este conteúdo, como o controle de doenças causadas por este mosquito e conter futuras arboviroses endêmicas.

2. Materiais e Métodos

Este trabalho foi realizado a partir de uma revisão de literatura em busca de artigos científicos de bibliotecas digitais como *Scielo* e *PLOS (Public Library of Science)* para os últimos 10 anos em que se abordou a questão de resistência a inseticidas em *Aedes aegypti* e artigos relacionados em Roraima, Brasil. Foram selecionados a partir de buscas nas plataformas Bireme, Medline e Scholar google. Palavras-chave da pesquisa: *Aedes aegypti*; Dengue; Roraima; Resistência; América latina.

Também utilizamos dados da Secretaria Estadual de Saúde de Roraima através da CGVS Núcleo de Vigilância Epidemiológica.

Foram selecionados cerca de 45 artigos, dos quais excluímos os que repetiram os Estados, deixando apenas um para relatar a resistência. Finalizamos com 30 artigos que abordaram os diversos cenários da resistência a inseticidas em *Ae. aegypti*, focando em Roraima e Venezuela pois se trata de um país fronteiriço com o estado de Roraima e se torna a principal rota do vetor. Também evidenciamos a incidência da dengue no período de 5 anos em Roraima compreendendo o período pré e pós-pandemia da Covid-19.

O critério de inclusão foram os artigos que em seus bioensaios utilizaram mosquitos Rockefeller, que são considerados mosquitos suscetíveis aos inseticidas. O fator de exclusão fora utilizado para artigos em que não contextualizou a mutação *Kdr* em *Aedes aegypti* ou os que não contextualizaram Roraima ou Venezuela relacionados a resistência aos inseticidas em *Ae. aegypti*.

3. Resultados e discussão

As evidências também foram analisadas no estudo desenvolvido com populações naturais brasileiras de *Aedes aegypti*, no qual foi investigada a composição alélica nos sítios de mutação *Kdr*, respectivamente 1016 e 1534 do canal de sódio controlado por voltagem (AaNaV), com a descoberta da mutação no sítio Phe1534Cys (LINSS *et al.*, 2014).

A mutação *Kdr*

A resistência a inseticidas pode estar diretamente associada a mutações no sítio alvo do piretróide, que seriam mutações *knockdown (Kdr)* no Canal de Sódio Regulado por Voltagem (NaV) (MARTINS *et al.* 2009) ou reações metabólicas, sendo que o aumento dessa atividade compreende as três principais famílias de enzimas carboxilesterases, citocromo P450 monooxigenases e glutathione-S-transferases (GST) e são comumente superexpressas (YANOLA *et al.*, 2011; BELINATO & MARTINS, 2016).

O NaV é uma proteína transmembranar composta por quatro domínios (I-IV) homólogos, cada um com seis segmentos (S1-S6) e com um loop adicional entre os segmentos S5 e S6 (P-loop). Em *Ae. aegypti* são conhecidas pelo menos 11 mutações no NaV, no entanto está bem demonstrado que substituições nos segmentos IIS6 e IIIS6 parecem ser de fato *Kdr* (MOYES *et al.*, 2017). A mutação F1534C no segmento IIIS6 é encontrada em populações *Ae. aegypti* resistentes a piretroides em diversos continentes. Pode ainda ser

encontrada juntamente com a mutação V1016I ou V1016G no segmento IIS6, respectivamente nas Américas ou no sudeste asiático (COSME *et al.*, 2020).

Os piretroides e o DDT se ligam no NaV, mantendo o canal por mais tempo aberto, o que faz com o que o impulso nervoso seja disparado continuamente. O inseto sofre contrações musculares repetitivas, chegando à paralisia e morte, efeito conhecido como *knock-down*. Mutações no NaV podem levar resistência a este efeito e são, portanto, conhecidas como mutações *Kdr* (MARTINS *et al.*, 2009; VERA-MALOOF *et al.*, 2015; BELINATO E MARTINS, 2016).

Em populações de *Ae. aegypti* do Brasil há pelo menos duas mutações *Kdr* importantes: V1016I e F1534C, de forma que esta última pode ocorrer sozinha (alelo NaVR1: V1016+1534C) ou em conjunto com a primeira (alelo NaVR2: 1016I+1534C). Sabe-se ainda que o alelo NaVR2 fornece maiores níveis de resistência, quando em homozigose (LINSS *et al.*, 2014; BELINATO E MARTINS, 2016; BRITO *et al.*, 2018). Cosme *et al.*, (2020) apontam que após análise temporal em populações de *Ae. aegypti* do Brasil estão presentes o *Kdr* 1534Cys, onde o haplótipo V1016 + 1534Cys surgiu primeiro e mais recentemente, o duplo mutante 1016Ile + 1534Cys tem se expandido (COSME *et al.*, 2020; HAYD *et al.*, 2020).

Uma terceira substituição, V410L no segmento IS6, também ocorre em populações brasileiras, geralmente no alelo NaVR2 (COSME *et al.*, 2020).

Uma pesquisa de Brito *et al.*, (2018) confirmaram esse tipo de mutação com a reativação de reações cutâneas de alguns *Ae. aegypti* que tinham diferentes genótipos de Nav. O perfil de tempo *Kdr* define o tempo de *knockdown* dos insetos e o motivo dessa resistência, que então considerou Rockefeller (mosquitos suscetíveis aos inseticidas) como exemplo de tempo de *knockdown* (KdT) do laboratório *Ae. aegypti*, que possui genótipos NAV distintos. O tempo em minutos para derrubar 95% dos insetos (KdT95) de outras progênes e sua taxa de resistência (RR95), considerando Rockefeller (Suscetíveis) como referência.

Assim, fica comprovado que a mutação ocorre diretamente no canal de sódio (MONTTELLA *et al.*, 2012). No estudo de Brito *et al.*, 2013, foi estabelecida a caracterização de uma cepa homozigótica *Kdr*, que a partir de uma pesquisa com o cruzamento de mosquitos originais *Ae. aegypti* recrutado de um município brasileiro, foram observadas múltiplas alterações no sítio alvo do piretróide e a presença da relação das enzimas α -EST, pNPA-EST e GST com a resistência metabólica. Assim, retrocruzamentos CIT-32 e Rockefeller (Rock) foram realizados para definir o papel da mutação *KDR* nessa resistência, identificando os heterozigotos e também os homozigotos para a mutação no sítio.

A resistência aos inseticidas está relacionada à pressão seletiva, ou seja, aqueles que mesmo após a exposição aos inseticidas químicos conseguem sobreviver (BRAGA e VALLE, 2007). Essa exposição não gera alterações genéticas no inseto, porém seleciona os indivíduos menos suscetíveis ao inseticida. Segundo Batista (2012), não é possível calcular ou ter dados completos sobre o uso desse tipo de inseticida em domicílios, embora se acredite que esse meio seja a causa da resistência na população de mosquitos (Tabela 1).

Tabela 1. Estudos que investigaram a ocorrência de resistência a inseticidas pelo *Aedes aegypti* no Brasil

Referência	Local de estudo	Objetivo	Resultados
Batista (2012)	São Paulo	Avaliar a distribuição dos alelos das mutações Ile1016 e Met1011 do gene NavAv em populações de <i>Ae. aegypti</i> em SP nos anos de 2001 a 2011.	Inicialmente a resistência ao piretróide esteve presente em menor grau, em 2011 os resultados apontaram para um aumento do alelo Ile1016, o que pode ser

			resultado do uso doméstico de inseticidas.
Chapadense <i>et al.</i> , (2015)	Goiás	Para avaliar a tolerância à deltametrina em <i>Ae. aegypti</i> em três população da cidade de Goiânia.	As populações de <i>Ae. aegypti</i> foram altamente resistentes à deltametrina.
Garcia <i>et al.</i> (2018)	Em quatro regiões do Brasil: Santa-rém (PA), Região Norte/ Parnamirim, (RN) Região Nordeste/ Duque de Caxias (RJ), Região Sudeste/ Campo Grande (MS), Região Centro-Oeste.	Para avaliar a dinâmica de resistência de <i>Ae. aegypti</i> populações de quatro regiões brasileiras distintas e os principais inseticidas utilizados Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD).	Ele registrou altas taxas de resistência aos piretroides, que podem estar associadas ao uso indiscriminado de inseticidas comerciais.
Cavalcanti <i>et al.</i> , (2017)	Pernambuco (municípios de Arcoverde, Caruaru e Águas Belas)	Investigar os mecanismos que conferem resistência aos piretroides em populações de <i>Ae. aegypti</i> do Estado de Pernambuco, com ênfase em mecanismo de penetração reduzida, escassamente caracterizado em populações de campo deste tipo.	A espessura cuticular em fêmeas resistentes foi maior em populações com maiores níveis de resistência ao IP. Em Fernando de Noronha, as fêmeas foram susceptíveis aos piretroides, porém, espessamento cuticular também estava presente.
Kotsasoski <i>et al.</i> , (2017)	Grupo Norte e Grupo Sul	Descrever as afinidades genéticas com populações de regiões vizinhas, reconstruir a história do reaparecimento de <i>Ae. aegypti</i> no Brasil	Os resultados mostram uma clara diferenciação genética entre dois grupos de <i>Ae. aegypti</i> brasileiros. Os níveis de diversidade genética são comparáveis aos encontrados em amostras de países

			onde a erradicação, por exemplo, Venezuela.
Hayd <i>et al.</i> , (2020)	Estado de Roraima, Brasil	Identificar o perfil de resistência do <i>Aedes aegypti</i> em relação aos adulticidas organofosforados e piretroides.	Verificou a resistência <i>Kdr</i> presente nas populações de <i>Aedes aegypti</i> em Roraima. O organofosforado malathion ainda não apresentou resistência em populações de <i>Aedes aegypti</i> .

Panorama histórico do *Aedes aegypti* em Roraima

Quando criado em 1992, o estado de Roraima apresentava alguns dos melhores indicadores de renda e desenvolvimento humano na Amazônia e até do país. Ao longo dos anos de 1990, esses indicadores evoluíram para melhor em todas as regiões do país, e Roraima seguiu a tendência nacional. No entanto, os avanços realizados desde 2000 nos indicadores de educação, renda e longevidade foram menores, o que fez com que o estado caísse no Índice de Desenvolvimento Humano da 13ª para a 18ª posição nacional em 2005 e no Índice de Distribuição de Renda (GINI) da 2ª para a 5ª posição entre os estados da região norte. No mesmo período, a renda média mensal das pessoas ocupadas também caiu e Roraima passou da 3ª para a 16ª posição entre os estados brasileiros. Ao longo dos anos Roraima passou a ter o menor produto interno bruto (PIB) do país, mas não é o estado mais pobre. Quando se trata da soma da riqueza dividida pelo número de habitantes (PIB per capita), Roraima ocupa a 14ª posição entre as 27 unidades da federação (SANTOS, 2010; SEPLAN, 2011).

Quando analisamos a questão da saúde, descobrimos que a preocupação sempre foi sua faixa de fronteira com Venezuela e Guiana, e o livre trânsito terrestre de pessoas entre países. O Brasil, por possuir uma grande faixa de fronteira, com 569 municípios em 15.719 km, torna-se um grande alvo para os migrantes. Também digna de nota é a alta demanda por serviços de saúde por cidadãos das cidades dos países de fronteira (GUERRA, VENTURA, 2017).

Quando se trata da Venezuela e do Brasil, temos 2.199 km de fronteira, a maioria em áreas florestais ou em reservas biológicas e indígenas. Há interação social entre as populações dos dois países na região das cidades de Santa Elena de Uairén (Venezuela) e Pacaraima (Brasil), porque somente entre essas cidades existe uma estrada que permite a conexão entre os dois países e grande fluxo de pessoas (SILVA, 2017).

Geograficamente Roraima se encontra em local estratégico para a vigilância epidemiológica devido suas fronteiras internacionais. Entre 1981 e 1982, o sorotipo 1 e 4 da dengue causou uma incidência de aproximadamente 11 mil casos na capital Boa Vista, caracterizando a reintrodução da doença no Brasil, provavelmente importada da Venezuela, onde circulavam os 4 sorotipos da dengue (OSANAI, 1984; NAVECA *et al.*, 2011). A tabela 2 demonstra um panorama histórico das arboviroses em Roraima.

Tabela 2. Cronograma histórico da ocorrência de dengue, e outras arboviroses urbanas, e o controle do *Aedes aegypti* em Roraima

Período	Tipo de ocorrência
1981-1982	Ocorrência de epidemia de dengue sorotipos I e IV em Boa Vista, RR (Osanai, 1984).

1982-1986	Campanha intensa de combate ao <i>Aedes aegypti</i> (eliminação de criadouros, tratamento de água potável, nebulização espacial e vacinação contra febre amarela em Boa Vista, RR) (Carneiro & Carneiro, 2011).
1992-1996	Precariedades nas informações de monitoramento e controle do <i>Aedes aegypti</i> . Falha na gestão do sistema de vigilância entomológica e epidemiológica, levando à dispersão do vetor no Estado (Carneiro & Carneiro, 2011; Souza, 2012).
1999	Roraima enfrentou uma epidemia de dengue, afetando principalmente Boa Vista, que concentrou 98,3% dos casos de RR (Sesau-CGVs, 2019).
2001	Avaliando a distribuição temporal e espacial das notificações de dengue em Boa Vista entre 1999 e 2001, não encontraram correlação entre o número de casos notificados e as variáveis climáticas (Roraima, 2013). Os coeficientes de incidência da dengue mostraram que os três bairros mais afetados em 2000 e 2001 foram: São Pedro, Centro e 31 de março (1999); 31 de março, Piscicultura e Bairro dos Estados (2000), Buritis, São Vicente e São Francisco (2001). Taxas de infestação por <i>Ae. aegypti</i> , em 2001, mostrou que Santa Luzia, Paraviana e Buritis tiveram as maiores taxas (Roraima, 2013)
2006-2007	Observou-se uma correlação positiva entre a dispersão e o número de ovos e a precipitação, mostrando que a população de <i>Ae. aegypti</i> aumentou durante a estação chuvosa, provavelmente devido ao acúmulo de água em reservatórios naturais e / ou artificiais (Roraima, 2013).
2007-2009	Ocorrência dos sorotipos 1, 2 e 3 de dengue em Roraima (Carneiro & Carneiro, 2011; Roraima 2014).
2010	Depois de isolados em 1982 e erradicados do Brasil, Roraima sofreu uma grave epidemia de dengue com a reinsertão do sorotipo DENV4 (Naveca <i>et al</i> 2011), além dos casos dos sorotipos 1 e 2 da dengue circulando no país. Esse fato levou o governo a intensificar suas ações para combater o vetor, eliminando locais de reprodução, aplicação de larvicida diflubenzuron em possíveis locais permanentes de reprodução e pulverização de piretroide por fogging. No entanto, essas medidas não apenas não diminuíram as taxas de infestação de mosquitos, mas estimularam um aumento rápido e considerável nos níveis de resistência aos piretroides. Nesse caso, provavelmente devido à pressão

	seletiva adicional pelo uso de inseticidas domésticos (Carneiro & Carneiro, 2011; Maciel-de-Freitas <i>et al</i> 2014).
2000-2013	74.712 casos de dengue e 37.788 confirmados (50,5% dos casos) nesse período, com coeficiente de incidência variando entre 1.266,04 (4.107 / 324.397) por 100.000 habitantes em 2000 e 183,16 (894 / 488.072) em 2013 (Roraima 2013). Um total de 7.026 casos foi confirmado na epidemia de dengue em 2010 em Roraima (Roraima, 2015).
2014	A Chikungunya foi registrada pela primeira vez em Roraima em meados de 2014 e em novembro, no bairro de Pricumã, Boa Vista, com 10 pacientes brasileiros, além de seis e dois importados da Venezuela e Guiana, respectivamente (SESAU-CGVS, 2018).
2015	O vírus Zika foi relatado em Roraima em 2015, diagnosticado em 10 recém-nascidos com microcefalia. (SESAU-CGVS, 2018).
2017	Roraima registra sua primeira epidemia de Chikungunya com 3956 casos confirmados (SESAU-CGVS, 2018).
2020	Avaliado monitoramento da resistência a inseticidas em <i>Aedes aegypti</i> em Roraima (Hayd <i>et al.</i> , 2020).

Quando analisamos o contexto histórico da dengue em Roraima no período de 1990 a 2018, constatamos que existe um ciclo epidêmico bem descrito, possivelmente devido à introdução de um novo sorotipo e à suscetibilidade da população humana. Ao comparar os dados de incidência de dengue em Roraima durante o período do estudo (Figura 1) com a média brasileira, observamos que em alguns períodos houve taxas mais altas para Roraima, coincidindo com as epidemias de 1999, 2003 (Roraima, 2013) e 2010 com reentrada de sorotipo 4 (NAVECA *et al*, 2011).

série histórica incidência de dengue

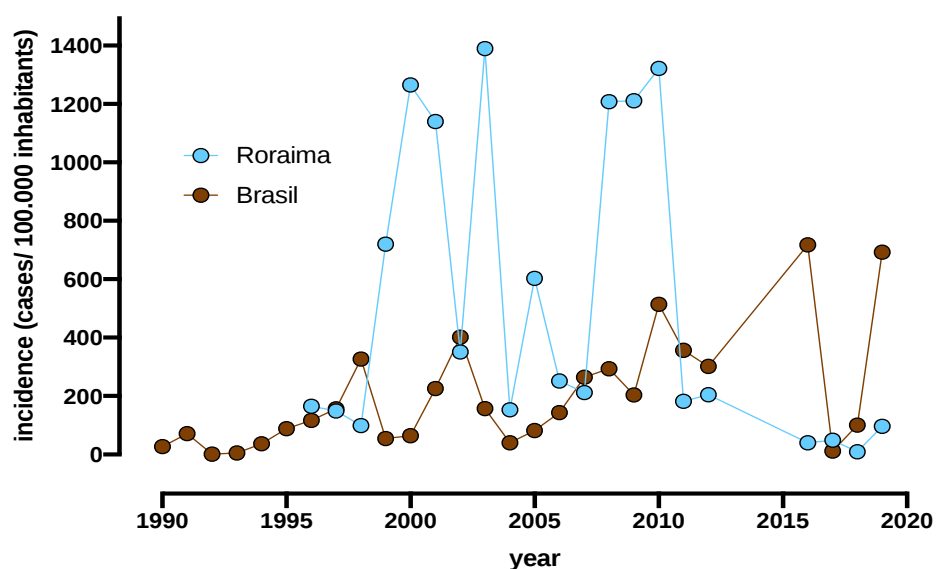


Figura 1. Série histórica da incidência de dengue em Roraima, de 1990 a 2018.

Fonte: gráfico do autor, com dados obtidos de BRASIL (2020).

Em Roraima, vários projetos de prevenção e controle foram implementados para reduzir a incidência de casos de arboviroses envolvendo o *Ae. aegypti*, incluindo a participação de contingentes do Exército Brasileiro em operações para prevenir a infestação de vetores, aconselhando os proprietários de imóveis sobre métodos para prevenir a proliferação de mosquitos, eliminando possíveis criadouros. A fragilidade dessas ações é que foram restritas apenas a períodos de aumento da incidência das doenças, diminuindo ou até mesmo interrompendo a frequência ao longo do ano (descontinuidade) (Carneiro & Carneiro, 2011; SESAUCGVS, 2019).

Com a detecção do DENV-4 em 2010 em Roraima, um vírus ausente do Brasil por três décadas (NAVECA *et al.*, 2011), foram intensificadas as ações de controle vetorial em Boa Vista (figura 1). Ainda como estratégia de enfrentamento para este período, Pacaraima, cidade fronteira com a Venezuela, foi eleita área prioritária de vigilância epidemiológica e entomológica em relação à dengue pelo Ministério da Saúde, com a instalação de uma unidade sentinela de vigilância epidemiológica. Um comitê de saúde bilateral composto pelas autoridades de saúde de ambos os países foi responsável por realizar ações simultâneas de combate à dengue (CARNEIRO & CARNEIRO, 2011; BRASIL, 2019).

Em Boa Vista, tais ações visavam evitar a disseminação do DENV-4 para o restante do país, que focava essencialmente na eliminação ou o tratamento de locais de criadouros de larvas com diflubenzuron e pulverização com o piretroide deltametrina contra mosquitos adultos. A eficácia dessa medida foi avaliada pela densidade de mosquitos antes e após a intervenção, monitorando o número de ovos coletados em uma área que abrange cerca de 80% das residências. Apesar de todos os esforços, o número de ovos permaneceu inalterado, sugerindo que as medidas não foram suficientes para diminuir a densidade do vetor. Além disso, um aumento nos níveis de resistência ao piretroide foi adquirido em população de *Ae. aegypti* de Boa Vista (MACIEL-DE-FREITAS *et al.*, 2014).

A Figura 2 mostra o índice de infestação predial (IP): levantar o percentual de edifícios positivos (com a presença de larvas de *Ae. aegypti*) nos 15 municípios de Roraima entre 2013 e 2019 (SESAUCGVS, 2019). O IP é considerado satisfatório quando está abaixo de 1%; situação de alerta quando estiver na faixa de 1% a 3,9%; e indica risco de surto quando superior a 4%. Para a média de pelo menos 13 municípios no geral vem apresentando risco médio de transmissão da dengue, Zika e Chikungunya. Em 2017, observamos um alto Índice de Infestação Predial pelo *Ae. aegypti* (IP) em praticamente todos os municípios de Roraima, coincidindo com o ano em que o estado enfrentou uma epidemia de Chikungunya (Figura 2). Naquele mesmo ano, o estado começou a enfrentar uma crise migratória venezuelana, que prejudicou o sistema de saúde, aumentando a demanda por atendimento (Roraima, 2018).

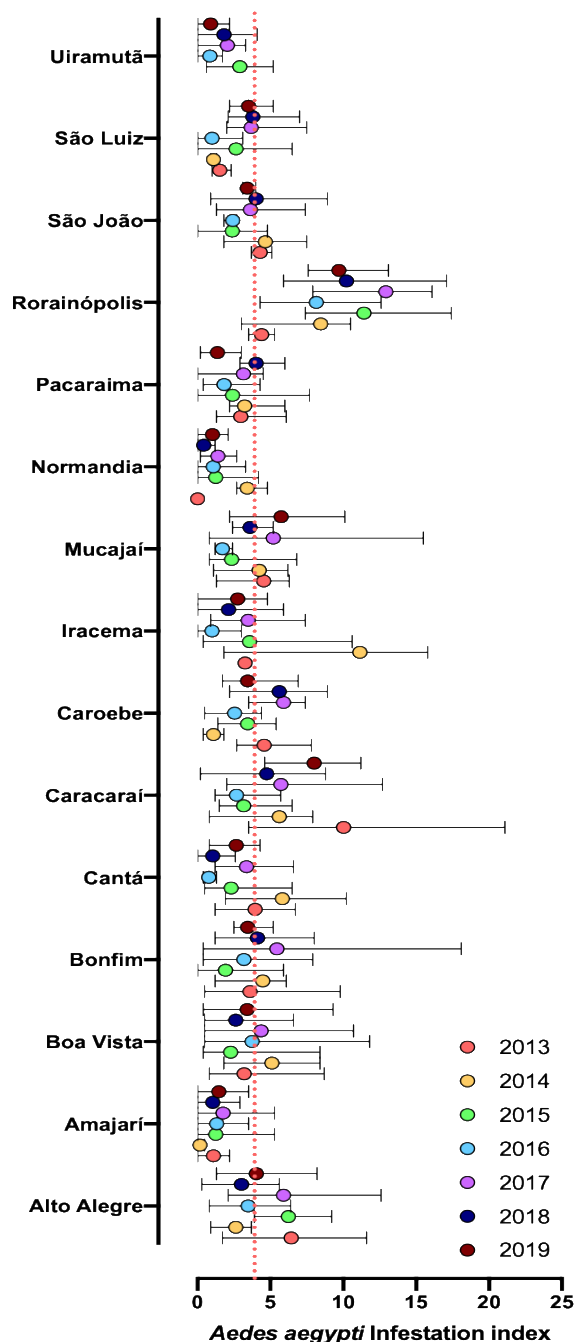


Figura 2. Índice de infestação de edifícios-IIP, para a média de todas as propriedades positivas nos municípios do estado de Roraima em 2013 a 2019. Fonte: SESAU- CGVS – Roraima.

Observamos que Rorainópolis apresentava a maior taxa de infestação com *Ae. aegypti* ao longo dos anos em estudo. Rorainópolis caracteriza-se por localizar-se cercada por áreas de transição entre bosques e planícies, a cidade cresceu de maneira desordenada o que dificulta um controle eficiente dos criadouros de *Ae. aegypti*. Bairros são formados nos arredores da cidade em áreas de ruas não pavimentadas e sem esgoto. Acreditamos que terras abandonadas e sujas podem ser um sinal de alarme para que as autoridades realizem o controle de vetores com eficiência, buscando eliminar esses locais potenciais de criação de *Ae. aegypti*. Como observado, vários municípios de Roraima têm falhado no controle de criadouros de *Ae. aegypti* o que contribui para a disseminação dessas

arboviroses urbanas. A partir de 2016, exemplares de *Aedes albopictus* foram identificados em coletas de Rorainópolis. Ressaltamos, no entanto, que estas foram feitas em dois distritos rurais denominados Vila do Equador e Vila do Jundiá, ambos localizados na fronteira com o estado do Amazonas, na rodovia que interliga os estados a mais de 80 km da área urbana de Rorainópolis (Figura 1).

Quando verificamos a questão do alelo selvagem em populações de *Ae. aegypti* das localidades de Boa Vista, Pacaraima, Rorainópolis e Bonfim no ano de 2018 evidenciamos a ausência do alelo selvagem. Destacamos aqui as cidades fronteira como Bonfim e Pacaraima onde o R2 prevalece visivelmente superior as demais localidades avaliadas. Hayd *et al.*, (2020) em seu estudo sobre a resistência ao inseticida piretroide em *Ae. aegypti*, do estado de Roraima, verificou que já era alto em avaliações anteriores. Maciel-de-Freitas *et al.*, (2014) encontrou registros foram feitos em 2007 e 2010, na capital Boa Vista, o *Aedes aegypti* foi detectado a resistência ao inseticida piretroide.

Em 2011, estudos realizados com *Ae. aegypti* coletados em Pacaraima, fronteira com a Venezuela, apresentaram a segunda razão de maior resistência (RR 95 = 60,3) detectada naquele ano em todo o país (ALVAREZ *et al.*, 2013).

Hayd *et al.* (2020) realizou testes de resistência com doses de 0,05 g/L e 1,2 g/L e em todas as localidades apresentaram resistência. A WHOPES, divisão da OMS que orienta sobre os testes com inseticidas, tinha definido uma dose diagnóstica para piretroide de 0,03 g/L.

Esses altos níveis de resistência aos piretroides em Roraima poderiam ser parcialmente justificados pela ausência do haplótipo NaVS do tipo selvagem, já observado em 2010 e 2011 em Boa Vista e Pacaraima (Linss *et al.*, 2014). Ainda a ausência do haplótipo NaVS do tipo selvagem, com predominância do *Kdr* NaVR2 duplo (1016Ile + 1534Cys), exceto em Rorainópolis, onde predomina o NaVR1 (1016Val + 1534Cys) (HAYD *et al.*, 2020).

Martins & Valle (2013) afirmam que o uso intensivo e fora de controle dos piretroides corrobora para selecionar populações resistentes em todo o mundo a estes inseticidas, e mais ainda este uso desenfreado pode acelerar essa seleção.

Análises anteriores mostraram que já entre 2010 e 2012 o alelo NaVS estava ausente de Roraima (Boa Vista e Pacaraima), o que era exceção nos estados da região norte do país avaliados naquele momento (LINSS *et al.*, 2014, BELLINATO *et al.*, 2016), indicando que a pressão de seleção com piretroide deve ter persistido, como corroboram os bioensaios, revelando resistência. Isto reforça que, apesar das campanhas governamentais não usarem mais piretroides contra o *Aedes*, a população deve fazer considerável uso do produto.

Além disso, o influxo do mosquito vindo das cidades além da fronteira, onde não existe um programa nacional de monitoramento da resistência, deve estar contribuindo para a resistência a inseticidas em Roraima (HAYD *et al.*, 2020)

Especulamos que o haplótipo de *Kdr* NaVR2 em populações de *Ae. aegypti* naquela região deveriam ter migrado principalmente da Venezuela, uma vez registrada no estado de Roraima pelo menos desde 2010, quando estava ausente ou em baixa frequência nos vizinhos estados do Amazonas e Pará (LINSS *et al.*, 2014).

Quando visualizamos a figura 3 podemos avaliar a questão dos casos de dengue em um período de 5 anos, compreendidos entre os anos de 2018 a 2022 em Roraima, Brasil. De acordo com a figura 3 verificamos uma sazonalidade a cada período de estudo onde após um número reduzido de casos no ano seguinte há um aumento significativo com o triplo do número de casos do ano anterior, demonstrando um possível descuido nas medidas de controle o que acarretou o aumento dos casos comparando com a figura 2 que demonstrou o Índice de infestação de edifícios-IIP.

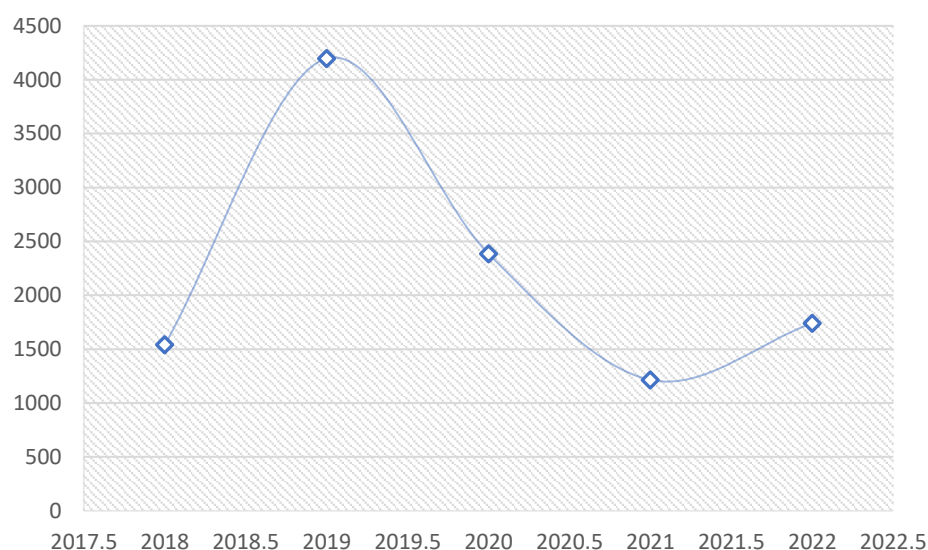


Figura 3. Casos de dengue em Roraima nos anos de 2018 a 2022.

Fonte: SESAU-RR-CGVS, 2023.

Com relação aos possíveis mecanismos selecionados para resistência a inseticidas em *Ae. aegypti*, foram detectadas alterações na atividade das enzimas GST e Esterase em Boa Vista (2007) e Pacaraima (2011). Atividade reduzida da enzima acetilcolinesterase também foi observada em Pacaraima (2011) (VALLE, *et al.*, 2019).

A expressão de genes relacionados à resistência metabólica foi detectada em populações de *Ae. aegypti* do Caribe, como a Guiana Francesa e das ilhas das Antilhas Francesas (GOIDIN *et al.*, 2017; DUSFOUR *et al.*, 2015). Esses mecanismos metabólicos relacionados, no entanto, são difíceis de associar a uma classe específica de inseticida. Por outro lado, os altos níveis de resistência aos piretroides em Roraima poderiam ser parcialmente justificados pela ausência do haplótipo selvagem do gene do canal de sódio regulado por voltagem NaVS, o que já tinha sido observado em populações coletadas em 2010 e 2011 de Boa Vista e Pacaraima (LINSS *et al.*, 2014; SAAVEDRA-RODRIGUEZ *et al.*, 2018).

No estudo de Hayd *et al.* (2020) evidenciaram que o alelo NaVS continua ausente nas populações avaliadas, com predominância do duplo *Kdr* NaVR2 (1016Ile+ + 1534Cys*Kdr*), exceto em Rorainópolis, onde predomina o NaVR1 (1016Val+ + 1534Cys*Kdr*).

O alelo NaVR2 confronta níveis mais altos de resistência ao piretroide (BRITO *et al.*, 2018), e nos resultados encontrados por Hayd *et al.* (2020) indivíduos homozigotos R2R2 estavam exclusivamente entre os sobreviventes em bioensaios com populações de *Ae. aegypti* de Roraima. Isto reforça que, apesar das campanhas governamentais não usarem mais piretroides contra o *Aedes spp*, a população deve fazer considerável uso do produto. Além disso, o influxo de mosquitos vindo das cidades além da fronteira, onde não existe um programa nacional de monitoramento da resistência, deve estar contribuindo para a resistência a inseticidas em Roraima.

Na fronteira entre Pacaraima (Brasil) e Santa Helena (Venezuela), há um intenso controle da malária, onde piretroides são empregados contra *Anopheles* mesmo na área urbana, submetendo também o *Ae. aegypti* a essa pressão de seleção (HAYD *et al.*, 2020). Kotsakiozi *et al.*, (2017), afirmam que o controle do *Ae. aegypti* só será possível através de uma colaboração de todas as nações, já que não adianta a doença estar controlada no Brasil e continuar nos seus países vizinhos como a Venezuela sem um controle efetivo.

4. Conclusão

Populações de *Ae. aegypti* do estado de Roraima continuam altamente resistentes a piretroide e mostram-se em desenvolvimento para resistência ao malathion. Alelos *Kdr*, que estão entre os principais mecanismos de resistência piretroides, estão provavelmente fixados nas populações de Roraima, parcialmente justificando os níveis de resistência a estes compostos.

Atenção especial deve ser dada a Roraima por se tratar de um Estado que faz fronteira com dois países (Venezuela e República da Guiana) e podem ser duas portas de entrada de populações resistentes a inseticidas.

Sugerimos um constante monitoramento da resistência nas populações de *Ae. aegypti* e correto manejo do uso de inseticidas no Estado para que se tenha potencial de reverter a resistência à esta classe mais facilmente, pois constatamos a ausência do haplótipo S do tipo selvagem (1016 Val+ + 1534 Phe+) em nossas populações de *Ae. aegypti* de Roraima.

Verificamos que os Alelos *Kdr*, que estão entre os principais mecanismos de resistência à piretroides, estão parcialmente fixados nas populações de Roraima, parcialmente justificando os níveis de resistência a estes compostos.

Sugerimos uso de campanhas efetivas de controle de vetores principalmente em educação em saúde nas escolas e nas comunidades acerca da promoção da saúde através da eliminação de criadouros.

Referência bibliográfica

- Adegas, M. G.; Barroso-Krause, C.; Lima, J. B. P.; Valle, D. Parâmetros de Biossegurança para Insetários e Infectórios de Vetores. Ministério da Saúde. Instituto Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro FIOCRUZ, 2005. 64p.
- Alvarez, L.C.; Ponce, G.; Oviedo, M.; Lopez, B.; Flores, A.E. Resistance to Malathion and Deltamethrin in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) From Western Venezuela. *Journal of Medical Entomology*, v. 50, n.5, Sept. 2013. Downloaded from <https://academic.oup.com/jme/article-abstract/50/5/1031/904290>
- Atlas do desenvolvimento humano no Brasil. Disponível em: <http://atlasbrasil.org.br/2013/pt/perfil_uf/roraima>. Acesso em: 19 nov. 2018.
- Azevedo, R. S. S.; OLIVEIRA, C. S.; VASCONCELOS, P. F. C. Risco do Chikungunya para o Brasil. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v. 49, n. 58, p. 6, set. 2015.
- Barbosa, R.I. Ocupação Humana em Roraima. I. Do histórico colonial ao início do assentamento dirigido. *Bol. Mus. Par. Emilio Goeldi*. 9 (1): 123-144p. 1993.
- Batista, E. Evolução de mutações no gene do canal de sódio associadas à resistência tipo *Kdr* em populações de *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti* do Estado de São Paulo. Dissertação (Programa de pós-graduação em saúde pública: Mestrado em Ciências). Universidade de São Paulo - Faculdade de Saúde Pública. São Paulo, 2012.
- Belinato T.A.; Martins A.J.; Valle D. Fitness evaluation of two Brazilian *Aedes aegypti* field populations with distinct levels of resistance to the organophosphate temephos. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012; 7:916–22.
- Bellinato, D.F.; Viana-Medeiros, P.F.; Araújo, S.C.; Martins, A.J.; Lima, J.B.P.; Valle, D. Resistance Status to the Insecticides Temephos, Deltamethrin, and Diflubenzuron in Brazilian *Aedes aegypti* Populations. *BioMed Research International Volume Único*. 12 p. 2016.
- Belinato TA, Martins AJ. Insecticide Resistance and Fitness Cost. In: Trdan S, editor. *Insecticides Resistance: InTech*; 2016. p. 243-61
- Brasil (2016). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Vigilância das doenças transmissíveis. *Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança*. 5 ed. Brasília: MS. 58 p.
- (2019). Ministério da Saúde. Controle de Vetores: Inseticidas recomendados. 2019.
- (2020). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Acessado em 07/10/2022.

- Brito, L.P.; Linss, J.G.B.; Lima-Camara, T.N.; Belinato, T.A.; Peixoto, A.A.; Lima, J.B.P.; Valle, D.; Martins, A.. Assessing the effects of *Aedes aegypti* *Kdr* mutations on pyrethroid resistance and its fitness cost. *PLoS One* 8 (4), e60878. 2013.
- Brito, L.; Carrara, L.; Maciel-de-Freitas, R.; Lima, J.B.P.; Martins, A.J.
Levels of Resistance to Pyrethroid among Distinct *Kdr* Alleles in *Aedes aegypti* Laboratory Lines and Frequency of *Kdr* Alleles in 27 Natural Populations from Rio de Janeiro, Brazil. *Brasil*. 2018.
- Braga, I. A., Valle, D., 2007. *Aedes aegypti*: inseticidas, mecanismos de ação e resistência. *Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília*, 16(4) . 16, 279-293.
- Brown JE, Evans BR, Zheng W, Obas V, Barrera-Martinez L, Egizi A, Zhao H, Caccone A, Powell JR 2014. Human impacts have shaped historical and recent evolution in *Aedes aegypti*, the dengue and yellow fever mosquito. *Evolution*, 68, 514-525.
- Brogdon, W. G; Chan, A.. Diretriz para avaliar a resistência a inseticida em vetores usando bioensaio com garrafa do CDC. Center for Disease Control and Prevention. Atlanta, EUA, 2012.
- Carneiro, I.; Carneiro, C.O. Plano de Contingência Para o Enfrentamento de Epidemia de Dengue no Município de Boa Vista – Roraima. Superintendente da Vigilância em Saúde/SMSA, Boa Vista – Roraima – 2011.
- Carvalho RG, Lourenço-de-Oliveira R, Braga IA. Updating the geographical distribution and frequency of *Aedes albopictus* in Brazil with remarks regarding its range in the Americas. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014 Sep;109(6):787-96.
- Cavalcanti, A. E. H. D. *et al.* Caracterização da resistência aos piretroides pelo mecanismo de penetração reduzida em populações de *Aedes aegypti* (diptera: culicidae), do Estado de Pernambuco. 2017. Tese de Doutorado.
- Chapadense, F.G.G.; Fernandes, E.K.K.; Lima, J.B.P.; Martins, A.J.; Silva, L.C.; Rocha, W.T.; Santos, A. H.; Cravo, P. Perfil fenotípico e genotípico da resistência a piretróides em populações de *Aedes aegypti* de Goiânia, Centro-Oeste do Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Goiás*, v.48, n.(5), p. 607-609, Sep-Oct, 2015
- da-Cunha MP, Lima JB, Brogdon WG, Moya GE, Valle D 2005. Monitoring of resistance to the pyrethroid cypermethrin in Brazilian *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) populations collected between 2001 and 2003. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 100, 441-444.
- Crow JF. Genetics of insect resistance to chemicals. *Annu Rev Entomol*. 1957;2:227-46. doi: Doi 10.1146/An-nurev.En.02.010157.001303. PubMed PMID: WOS:A1957WQ98000013.
- Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde (2019). Departamento de Vigilância epidemiológica. Núcleo de controle de Febre amarela e Dengue. Gastos NCFAD 2017 e 2018.
- Departamento de Vigilância Epidemiológica. (2019). Relatório Anual de Epidemiologia de Roraima 2018. Boa Vista, RR: DVE.
- Departamento de Vigilância Epidemiológica. (2018). Relatório Anual de Epidemiologia de Roraima 2017. Boa Vista, RR: DVE.
- Donalisio, M.R.; Freitas, A.R.R.; Zuben, A.P.B.V. Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a Clínica e implicações para a saúde pública. *Revista de Saúde Pública, [S. I.]*, v. 51, n. 30, p. 1-6, 2017.
- Dong K 2007. Insect sodium channels and insecticide resistance. *Invert Neurosci*, 7, 17-30.
- Dusfour I, Zorrilla P, Guidez A, Issaly J, Girod R, Guillaumot L, *et al.* Deltamethrin Resistance Mechanisms in *Aedes aegypti* Populations from Three French Overseas Territories Worldwide. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;
- Ferreira, K.C.; Moreira, E.S.; Hayd, R.L.N. Assistência à Saúde de Imigrantes: Um Foco na Enfermagem. *Revista Científica Mens Agitat*, v.12 p. 16-20. 2017.
- Forattini, O. P. 2002. Culicinae: Aedini. In: *Culicidologia Médica*. Volume 2. Editora da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. p. 403-484.
- Garcia, G. A., *et al.*, The impact of insecticide applications on the dynamics of resistance: The case of four *Aedes aegypti* populations from different Brazilian regions. *PLOS Neglected Tropical Diseases, Thailand*, v. 12, n. 2: February 12, 2018.
- Goindin, D.; Delannay, C.; Gelas, A.; Ramdin, C.; Gaude, T.; Faucon, F.; Jean-Philippe, D.; Gustave, J.; Vega-Rua, A.; Fouque, F. Levels of insecticide resistance to deltamethrin, malathion, and temephos, and associated mechanisms in *Aedes aegypti* mosquitoes from the Guadeloupe and Saint Martin islands French West Indies). *Infectious Diseases of Poverty*. 6:38. 2017.

- Guerra, K.; Ventura, M. Bioética, imigração e assistência à saúde: tensões e convergências sobre o direito humano à saúde no Brasil na integração regional dos países. Rio de Janeiro: Caderno de Saúde Coletiva, 2017.
- Guzman, C.; Calderon, A.; Mattar, S.; Tadeu-Figuereido, S.; Salazar-Bravo, J.; Alvis-Guzman, N.; Martinez, E. Z.; Gonzalez, M. Eco-epidemiology of Alphaviruses And Flaviviruses. Emerging and Reemerging Viral Pathogens. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12>
- Hayd, R.L.N., Carrara, L., de Melo Lima, J. *et al.* Evaluation of resistance to pyrethroid and organophosphate adulticides and *Kdr* genotyping in *Aedes aegypti* populations from Roraima, the northernmost Brazilian State. *Parasites Vectors* 13, 264 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04127-w> 2020.
- Hemingway J, Hawkes NJ, McCarroll L, Ranson H 2004. The molecular basis of insecticide resistance in mosquitoes. *Insect Biochem Mol Biol*, 34, 653-665.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2009). Uso da terra e a gestão do Território no Estado de Roraima. Rio de Janeiro, 46 p.
- Kasai, J.; Komagata, O.; Itokawa, K.; Shono, T.; Ching Ng, L.; Kobayashi, M.; Tomita, T. Mechanisms of Pyrethroid Resistance in the Dengue Mosquito Vector, *Aedes aegypti*: Target Site Insensitivity, Penetration, and Metabolism. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. Volume 8. Issue 6. June, 2014.
- Kotsakiozi, P.; Gloria-Soria, A.; Caccone, A.; Evans, B.; Schama, R.; Martins, A.J.; Powell, J.R. Tracking the return of *Aedes aegypti* to Brazil, the major vector of the dengue, chikungunya and Zika viroses. *PLoS Negl Trop Dis*, v.11, n.7, jul. 2017.
- Lima JB, Da-Cunha MP, Da Silva RC, Galardo AK, Soares Sda S, Braga IA, Ramos RP, Valle D 2003. Resistance of *Aedes aegypti* to organophosphates in several municipalities in the State of Rio de Janeiro and Espirito Santo, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*, 68, 329-333.
- Linhares, R.E.C.; Lopes, N.; Nozawa, C. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, v. 5, n. 3, p. 55-64, 2014.
- Linss JG, Brito LP, Garcia GA, Araki AS, Bruno RV, Lima JB, Valle D, Martins AJ 2014. Distribution and dissemination of the Val1016Ile and Phe1534Cys *Kdr* mutations in *Aedes aegypti* Brazilian natural populations. *Parasit Vectors*, 7, 25.
- Lourenço-de-Oliveira R, Vazeille M, de Filippis AM, Failloux AB 2003. Large genetic differentiation and low variation in vector competence for dengue and yellow fever viruses of *Aedes albopictus* from Brazil, the United States, and the Cayman Islands. *Am J Trop Med Hyg*, 69, 105-114.
- Maciel-de-Freitas, R.; Avendanho, F.C.; Santos, R.; Sylvestre, G.; Araujo, S. M.; Lima, J. B. P.; Martins, A. J.; Coelho, G. H.; Valle, D. Undesirable Consequences of Insecticide Resistance following *Aedes aegypti* Control Activities Due to a Dengue Outbreak. *PLOS ONE* | www.plosone.org 1 March 2014 | Volume 9 | Issue 3 | e92424.
- Maciel-de-Freitas, R.; Valle, D. "Challenges encountered using standard vector control measures for dengue in Boa Vista, Brazil," *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 92, no. 9, pp. 685–689, 2014.
- Martins, A.J.; Lima, J.B.P.; Peixoto, A.F.; Valle, D. Frequency of Val1016Ile mutation in the voltage-gated sodium channel gene of *Aedes aegypti* Brazilian populations. *Tropical Medicine and International Health*. volume 14 no 11 pp 1351–1355 november 2009.
- Martins, A.J.; Valle, D. The Pyrethroid *Knockdown* Resistance. Fundação Oswaldo Cruz/ Instituto Oswaldo Cruz/Laboratório de Fisiologia e Controle de Artrópodes Vetores. *Insecticides – Basic and Other Applications*. 2012.
- Martins, A.J.; Brito, L.P.; Linss, J.G.B.; Rivas, G.B.S.; Machado, R.; Bruno, R.V.; Lima, J.B.P.; Valle, D.; Peixoto, A.A. Evidence for gene duplication in the voltage-gated sodium channel gene of *Aedes aegypti*. *Evolution, Medicine, and Public Health*. 2013. pp. 148–160
- Monteiro FA, Shama R, Martins AJ, Gloria-Soria A, Brown JE, Powell JR 2014. Genetic diversity of Brazilian *Aedes aegypti*: patterns following an eradication program. *PLoS Negl Trop Dis*, 8, e3167. 2014

- Montella IR, Martins AJ, Viana-Medeiros PF, Lima JB, Braga IA, Valle D 2007. Insecticide resistance mechanisms of Brazilian *Aedes aegypti* populations from 2001 to 2004. *Am J Trop Med Hyg*, n.77, 2007. pp. 467-477.
- Montella, I. R.; Schama, R.; Valle, D. The classification of esterases: an important gene family involved in insecticide resistance--a review. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 107, n. 4, p. 437-449, 2012.
- Moyes, C.L.; Vontas, J.; Martins, A.J.; Ching NG, L.; Koou, S.Y.; Dusfour, I.; Raghavendra, K.; Pinto, J.; Corbel, V.; David, J.P.; Weetman, D. Contemporary status of insecticide resistance in the major *Aedes vectors* of arboviruses infecting humans. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, USA, v.11, n. (7), July 20, 2017.
- Naveca, F. G. *et al.*; Complete Genome Sequence of a Dengue Virus Serotype 4 Strain Isolated in Roraima, Brazil. *Journal of Virology* p. 1897-1898. October 18, 2011.
- Osanai, CH. A epidemia de Dengue em Boa Vista, território Federal de Roraima, 1981-1982 [dissertation]. Rio de Janeiro, Brazil: Escola Nacional de Saúde Pública; 1984.
- Ponce-Garcia, G.; Rio-Galvan, S.D.; Barrera, R.; Saavedra-Rodriguez, K.; Villanueva-Segura, K.; Felix, G.; Amador, M.; Flores, A. E. *Knockdown* Resistance Mutations in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) From Puerto Rico, *Journal of Medical Entomology*, 53(6), 2016.
- RORAIMA. Relatório Anual de Epidemiologia de Roraima 2013. Secretaria de Saúde do Estado de Roraima, 2013.
- RORAIMA. Relatório Anual de Epidemiologia de Roraima 2014. Secretaria de Saúde do Estado de Roraima, 2014.
- RORAIMA. Relatório Anual de Epidemiologia de Roraima 2015. Secretaria de Saúde do Estado de Roraima, 2015.
- RORAIMA. Relatório Anual de Epidemiologia de Roraima 2018. Secretaria de Saúde do Estado de Roraima, 2018.
- Roraima, 2017. Relatório anual de Epidemiologia de Roraima. Governo do estado de Roraima. Secretaria de Saúde do Estado de Roraima. Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica.
- Santos, A.J. Roraima - História Geral. Editora da UFRR. Boa Vista, RR. 2010
- Saavedra-Rodriguez, K.; Vera-Maloof, F.; Campbell, C. L.; Garcia-Rejon, J.; Lenhart, A.; Penilla, P.; Rodriguez, A.; Sandoval, A.A.; Flores5, A.E.; Ponce, P.; Lozano, S.; Black, W.C.; Parallel evolution of vgsc mutations at domains IS6, IIS6 and IIIS6 in pyrethroid resistant *Aedes aegypti* from Mexico. *SCIENTIFIC REPOrTS* | n.8v:6747, 2018.
- Silva, J.C.J. A Resolução do Conselho Nacional de Imigração – CNIG. P19 | Refúgio, deslocamento e migrações. In: 6º Encontro Nacional da Associação Brasileira de Relações Internacionais, 2017.
- SESAU-CGVS Secretaria de Estado da Saúde. de Roraima. Boletim Epidemiológico da Vigilância Entomológica. Volume 1. Jan. 2018.
- SESAU-CGVS Secretaria de Estado da Saúde. de Roraima. Boletim Epidemiológico da Vigilância Entomológica. Volume 1. Jan. 2019.
- SESAU-CGVS Secretaria de Estado da Saúde. de Roraima. Boletim Epidemiológico da Vigilância Entomológica. Volume 1. Jan. 2023.
- SEPLAN. Secretaria de Estado de Planejamento. Governo do estado de Roraima. Diversidade socioambiental de Roraima: subsídios para debater o futuro sustentável da região / [organização Ciro Campos]. -- São Paulo: Instituto Socioambiental, 2011.
- Souza, J.G. FRONTEIRA BRASIL-VENEZUELA: IMPLICAÇÕES PARA A REENTRADA DO VIRUS DEN 4 EM RORAIMA. Monografia apresentada para obtenção do Título de Bacharel em Medicina da Universidade Federal de Roraima. 2012.
- Souza-Neto, J.A.; Powell, J.R.; Bonizzoni, M. *Aedes aegypti* vector competence studies: A review. *Infection, Genetics and Evolution* N.67. pp. 191-209. 2019.
- Valle D.; Aguiar R.; Pimenta D. Lançando luz sobre a dengue. *Cienc Cult*. 2015 jul-set;67(3):4-5.
- Valle, D.; Pimenta, D.N.; Aguiar, R. Zika, Dengue e Chikungunya: desafios e questões. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, Brasília, v. 25, n. 2, p. 419 – 422, abr./jun. 2016.

- Vasconcelos, C.M. Abordagem eco-bio-social para o controle das doenças transmissíveis pelo *Aedes aegypti*: uma intervenção em larga escala no Brasil. Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual do Ceará. Fortaleza, Ceará. 2016. 163p.
- WHO 2006. Guidelines for testing mosquito adulticides for indoor residual spraying and treatment of mosquito nets. Vol. WHO/CDS/NTD/WHOPES/GCDPP/2006.3 World Health Organization, 60 pp.
- WHOPES: Pesticides and their application for the control of vectors and pests of public health importance (WHO/CDS/NTD/WHOPES/GCDPP/2006.1). Geneva: World Health Organization; 2006.
- WHOPES: Recommended Compounds and Formulations for Control of Mosquito Larvae, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2013, <http://www.who.int/whopes/Mosquito> 06 Mai 2016.pdf.
- WHO (2016). Test procedures for insecticide resistance monitoring in malaria vector mosquitoes - 2nd ed. Edited by Organization WH. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016: 48.
- World Health Organization. Chemical methods for the control of vectors and pests of public health importance [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1996 [cited 2016 nov. 21]. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/63504/1/WHO_CTD_WHOPES_97.2.pdf
- Yanola J, Somboon P, Walton C, Nachaiwieng W, Somwang P, Prapanthadara LA 2011. High-throughput assays for detection of the F1534C mutation in the voltage-gated sodium channel gene in permethrin-resistant *Aedes aegypti* and the distribution of this mutation throughout Thailand. Trop Med Int Health, 16, 501-509.