

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO LEÔNIDAS E MARIA DEANE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CONDIÇÕES DE VIDA E SITUAÇÕES
DE SAÚDE NA AMAZÔNIA
(PPGVIDA)

JUAN CAMILO GRISALES NIETO

Vigilância entomo-viológica em *Aedes (Stegomyia) aegypti*, *Aedes (Stegomyia) albopictus* e *Culex* spp. nas cidades gêmeas de Leticia (Colômbia) e Tabatinga (Brasil)

Manaus - AM

2023

JUAN CAMILO GRISALES NIETO

Vigilância entomo-viológica em *Aedes (Stegomyia) aegypti*, *Aedes (Stegomyia) albopictus* e *Culex* spp. nas cidades gêmeas de Letícia (Colômbia) e Tabatinga (Brasil)

Dissertação de mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Condições de Vida e Situações de Saúde na Amazônia – PPGVIDA, como requisito parcial e obrigatório para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública, área de concentração Determinantes Socioculturais, Ambientais e Biológicos do Processo Saúde-Doença-Cuidado na Amazônia.

Orientador: Prof. Dr. JOSÉ JOAQUÍN CARVAJAL CORTÉS

Coorientador: Prof. Dr. SERGIO LUIZ BESSA LUZ

Manaus - AM

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

N677v

Nieto Grisales, Juan Camilo

Vigilância entomo-viológica em *Aedes (Stegomyia) aegypti*, *Aedes (Stegomyia) albopictus* e *Culex spp.* nas cidades gêmeas de Letícia (Colômbia) e Tabatinga (Brasil). / Juan Camilo Grisales Nieto. - Manaus: Instituto Leônidas e Maria Deane, 2023.

135 f.

Dissertação (Mestrado em Condições de Vida e Situações de Saúde na Amazônia) – Instituto Leônidas e Maria Deane, 2023.

Orientador: Prof^o. Dr. José Joaquín Carvajal Cortés.

Co-orientador: Prof^o. Dr. Sérgio Luiz Bessa Luz.

1. Arbovirose 2. Aedes 3. Vigilância em saúde I. Título

CDU 616.988 (043.3)

CDD 579.256 2

22. ed.

JUAN CAMILO GRISALES NIETO

Vigilância entomo-viológica em *Aedes (Stegomyia) aegypti*, *Aedes (Stegomyia) albopictus* e *Culex* spp. nas cidades gêmeas de Leticia (Colômbia) e Tabatinga (Brasil)

Dissertação de mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Condições de Vida e Situações de Saúde na Amazônia – PPGVIDA, como requisito parcial e obrigatório para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública, área de concentração Determinantes Socioculturais, Ambientais e Biológicos do Processo Saúde-Doença-Cuidado na Amazônia.

Aprovada em: 28 / 03 / 2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Joaquín Carvajal Cortés

Instituto Leônidas e Maria Deane- ILMD/FIOCRUZ

Prof. Dr. Emmanuel Roux

Instituto Francês de Pesquisa para o Desenvolvimento – IRD

Prof. Dr. Francisco Augusto da Silva Ferreira

Instituto Leônidas e Maria Deane- ILMD/FIOCRUZ

Dedico este trabalho em memória das minhas três velhinhas, Lilia, Marina e Cecília, sou imensamente grato por ter crescido ao lado delas e ser influenciado por seus conselhos. Agora que não estão mais neste mundo a saudade sempre baterá forte.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe Nancy, meu irmão Daniel e minha tia Alba, por seu amor, exemplo de perseverança e sempre estarem atentos no processo de migração e adaptação no Brasil, embora fisicamente longe, sempre no meu coração.

À Naty meu grande amor, por sua paciência, conselhos e ter me dado o empurrão que precisava para me aventurar a uma nova vida que no momento tinha mais angústias que certezas e hoje é uma realidade.

Aos “gordos” Frank, Cronos e Aisha, a vida com eles tem muitas cores, todos os dias com eles é um novo aprendizado, eles são meu polo a terra e cada um representa um pouco de mim.

À Joaquim, porque mais que ser o tipo de orientador que todo mundo deveria ter, foi a pessoa que me apresentou a FIOCRUZ, que me acolheu na chegada ao Brasil e me ensinou a me apaixonar por esse país maravilhoso, por sua paciência e dedicação neste processo de aprendizagem, sempre serei muito grato.

À Sergio, por suas orientações sempre tão acertadas, seus conselhos, as conversas, compartilhar seus conhecimentos, ter me aberto as portas do laboratório, dar apoio e força neste maravilhoso caminho da pesquisa na minha amada tríplice fronteira.

Ao pessoal da Secretaria de Saúde de Leticia e Tabatinga, em especial a Luzmi, Alejo, Alex, Mateo, Toledo, Olga, Liz, Jânio, Zeca, Felipe, Cosmo, Denio, Rosival, Klaus, por todo seu apoio, dedicação e disposição para colaborar no trabalho de campo e a todos os que de uma ou outra forma me apoiaram nesta etapa.

Ao pessoal do Laboratório de virologia do ILMD, ao Dr. Felipe, Val, Fer, Maty, Deja por me permitirem invadir seu laboratório em procura dos meus resultados, por sempre estar dispostos a me colaborar e me ensinar, muito obrigado.

À Gato e Xuan Pablo, por seus conselhos, e risadas sem fim, obrigado pela amizade que vai além das fronteiras.

Aos “wachuminos”, que me acompanham há mais de 10 anos, sempre comemorando as conquistas e sucesso de todos nós.

À meus colegas do laboratório núcleo PreV Amazônia, Samy, Karla, Silmara, Gabi, Endrick, Margareth, Jander, Ayrton, Felipe, Augusto e outros que se me escapam neste momento, obrigado por me suportar, por tantos momentos de alegria, troca de conhecimento e aprendizado juntos, vocês são feras

À Jacke minha colega de turma e viagem, obrigado por seus conselhos e ter se aventurado também nessa viagem deixando a metade da sua vida na Colômbia em procura dos seus sonos.

A todos os professores do ILMD e as outras instituições, que ao longo do mestrado, dispensaram, seus conhecimentos em benefício de todos.

Aos estudantes e funcionários do ILMD pela sua colaboração e recepção, sempre me senti em casa.

A Capes e ao ILMD pelo financiamento da bolsa do mestrado e sempre estar pendentes do meu processo de adaptação.

Quero agradecer de coração a todos os amigos, conhecidos, e pessoas que fizeram parte desse trabalho.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a dinâmica entomo-virológica de *Aedes (Stegomyia) aegypti*, *Aedes (Stegomyia) albopictus* e *Culex* spp., desde uma perspectiva de vigilância transfronteiriça nas cidades gêmeas de Letícia (Colômbia) e Tabatinga (Brasil). **Métodos:** Este é um estudo misto, observacional e ecológico transversal que visa avaliar possíveis associações entre indicadores epidemiológicos, entomológicos e virológicos das arboviroses, nas cidades gêmeas de Letícia e Tabatinga, com coleta de mosquitos adultos nas residências, detecção de vírus em soro e mosquitos, análises espaço-temporais de indicadores epidemiológicos e entomológicos. **Resultados:** Entre 2016 e 2022, foram confirmados 3.578 casos de dengue, dos quais 2.560 foram notificados no município de Letícia e 1.018 casos no município de Tabatinga; para os anos de avaliação 2021 e 2022, os 4 principais sintomas no perfil clínico de dengue foram febre, cefaleia, mialgia, artralgia. Letícia apresentou a maior incidência acumulada por bairro entre 2021 e 2022. Os mosquitos se distribuíram de forma heterogênea em Letícia e Tabatinga, enquanto a sua abundância, *Aedes aegypti* apresentou maior abundância em Letícia que em Tabatinga. *Aedes albopictus* somente foi capturado no município de Tabatinga. Além disso, *Culex* spp. em Tabatinga apresentou mais do dobro da abundância quando comparado com Letícia. Foi encontrado um caso de febre de Oropouche e 12 casos de Parvovírus humano B19, em amostras de soro de Letícia. Um *pool* de *Culex* spp., foi encontrado com presença de DENV. As análises espaço-temporais mostraram que existe uma relação espacial entre áreas de maior risco relativo para contrair dengue e a persistência de mosquitos adultos de *Aedes aegypti*. **Conclusão:** A distribuição espacial de mosquitos se apresentou de forma heterogênea nos municípios estudados e resultam em distintos perfis epidemiológicos. As análises espaço-temporais de mosquitos mostraram-se uma ferramenta útil que necessita ser integrada ao serviço rotineiro de vigilância transfronteiriça e auxiliam no planejamento de medidas de controle de arboviroses. A vigilância transfronteiriça precisa ser implementada formalmente, com fluxos de informação periódicos e constantes em Letícia e Tabatinga resultando em ações conjuntas de controle das arboviroses, a partir de indicadores de vigilância em saúde em comum.

Palavras-chave: Arboviroses, *Aedes*, *Culex*, vigilância entomo-virológica, Vigilância transfronteiriça.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the entomo-virological dynamics of *Aedes (Stegomyia) aegypti*, *Aedes (Stegomyia) albopictus* and *Culex* spp., from a cross-border surveillance perspective in the twin cities of Letícia (Colombia) and Tabatinga (Brazil). **Methods:** This is a mixed, observational and ecological cross-sectional study that aims to evaluate possible associations between epidemiological, entomological and virological indicators of arboviruses, in the twin cities of Letícia and Tabatinga, with adult mosquitoes collection in houses, detection of viruses in blood serum and mosquitoes, space-time analysis of epidemiological and entomological indicators. **Results:** Between 2016 and 2022, 3,578 cases of dengue were confirmed, of which 2,560 were reported in the municipality of Letícia and 1,018 cases in the municipality of Tabatinga; for the evaluation years, 2021 and 2022, the top 4 symptoms in the clinical profile of dengue were fever, headache, myalgia, arthralgia. Letícia had the highest cumulative incidence per neighborhood between 2021 and 2022. Adult mosquitoes were heterogeneously distributed in Letícia and Tabatinga, while in terms of abundance, *Aedes aegypti* was more abundant in Letícia than in Tabatinga. *Aedes albopictus* was only captured in the municipality of Tabatinga. *Culex* spp. in Tabatinga it presented more than twice the abundance when compared to Letícia. One case of Oropouche fever and 12 cases of human Parvovirus B19 were found in serum samples from Letícia. A pool of *Culex* spp. mosquitoes was found to contain DENV. Space-time analyzes showed that there is a spatial relationship between areas of greater relative risk for dengue transmission and the persistence of adult *Aedes aegypti* mosquitoes. **Conclusion:** There are different epidemiological profiles between the cities of Letícia and Tabatinga. The spatial distribution of mosquitoes is heterogeneous and is largely determined by local actions that differ in each municipality. Space-time analyzes of adult mosquitoes, of notified and confirmed cases, prove to be a useful tool that is routinely integrated into the cross-border surveillance service, and can help in the planning of control measures for different arboviruses. Cross-border surveillance needs to be formally implemented, with periodic and constant information flows from the two municipalities, which allow for the guarantee of joint control actions based on common health surveillance indicators.

Keywords: Arboviruses, *Aedes*, *Culex*, entomo-virological surveillance, Cross-border surveillance.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tríade epidemiológica das doenças.	20
Figura 2. Cadeia epidemiológica de um evento de interesse em saúde pública.	21
Figura 3. Países com transmissão de CHIKV, DENV e ZIKV.....	23
Figura 4. Estrutura do vírus da família Flaviridae.	24
Figura 5. Estrutura do vírus da família Togaviridae.	27
Figura 6. Estrutura do vírus do gênero Orthobunyavirus.....	29
Figura 7. Barreiras dentro do mosquito que o vírus deve enfrentar.....	31
Figura 8. Ciclo de vida do mosquito <i>Aedes aegypti</i> e <i>Aedes albopictus</i>	32
Figura 9. Mapa global da distribuição prevista de <i>Aedes aegypti</i>	33
Figura 10. Mapa global da distribuição prevista de <i>Aedes albopictus</i>	34
Figura 11. Ciclo de vida dos mosquitos <i>Culex</i> spp.....	35
Figura 12. Mapa global da distribuição prevista de <i>Culex quinquefasciatus</i>	36
Figura 13. Procedimento para coleta de mosquitos adultos no intra e peri domicílio..	44
Figura 14. Malha de pontos equidistantes nas cidades de Letícia e Tabatinga, pontos randomizados para a amostragem.....	44
Figura 15. Casos confirmados de Dengue desde 2016 até 2022 nos municípios de Letícia e Tabatinga.....	51
Figura 16. Diagrama de controle da incidência de Dengue no município de Letícia, ano 2021 e ano 2022.	52
Figura 17. Diagrama de controle da incidência de Dengue no município de Tabatinga, ano 2021 e ano 2022.	53
Figura 18. Distribuição total da população com dengue por sexo e idade. Letícia 2021-2022.	55
Figura 19. Distribuição de casos de dengue por faixa etária por ano. Letícia 2021-2022..	56
Figura 20. Distribuição total da população com dengue por sexo e idade. Tabatinga 2021-2022.	58
Figura 21. Distribuição de casos de dengue por faixa etária por ano. Tabatinga 2021-2022..	59
Figura 22. Distribuição de casos de dengue por bairro e por ano. Letícia 2021-2022	62

Figura 23. Distribuição de casos de dengue por bairro e por ano. Tabatinga 2021-2022.....	63
Figura 24. Distribuição da incidência de casos confirmados de Dengue por 1.000 habitantes em 2021 e 2022 nos municípios de Letícia e Tabatinga.....	65
Figura 25. Média e desvio padrão do índice de positividade de adultos de <i>Aedes aegypti</i> , <i>Aedes albopictus</i> , e <i>Culex</i> spp.....	68
Figura 26. MA= média de adultos, IDA= índice de densidade de adultos, IFA= índice de frequência de adultos de adultos de <i>Aedes aegypti</i> , <i>Aedes albopictus</i> , e <i>Culex</i> spp.	70
Figura 27. Distribuição espacial de adultos de <i>Aedes aegypti</i>	71
Figura 28. Distribuição espacial de fêmeas de <i>Aedes aegypti</i>	72
Figura 29. Distribuição espacial de adultos de <i>Aedes albopictus</i>	73
Figura 30. Distribuição espacial de fêmeas de <i>Aedes albopictus</i>	74
Figura 31. Distribuição espacial de adultos de <i>Culex</i> spp.	75
Figura 32. Distribuição espacial de fêmeas de <i>Culex</i> spp.	76
Figura 33. Análise de máxima verossimilhança dos segmentos do genoma M e S, do OROV isolado de um paciente em Leticia (Colômbia), em 2019.	77
Figura 34. Ubiquação espacial da amostra de OROV, de B19 e do Pool de <i>Culex</i> spp. com resultado positivo para DENV.....	79
Figura 35. Serie de tempo, utilizando os dados de notificação dos municípios de Leticia e Tabatinga de 2016 2022.	81
Figura 36. Persistência de casos notificados de Dengue por bairro nos municípios de Letícia e Tabatinga.....	83
Figura 37. Análise retrospectiva do espaço-tempo com modelo discreto de Poisson e persistência de mosquitos adultos de <i>Aedes aegypti</i>	88
Figura 38. Análise retrospectiva do espaço-tempo com modelo discreto de Poisson e persistência de mosquitos adultos de <i>Culex</i> spp.....	89

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Casos notificados de dengue por ano e classificação no município de Letícia (2021-2022).....	54
Tabela 2. Sinais e sintomas dos casos de dengue. Letícia 2021-2022	56
Tabela 3. Casos notificados de dengue por ano e classificação no município de Tabatinga (2021-2022).....	58
Tabela 4. Sinais e sintomas dos casos de dengue. Tabatinga 2021-2022	60
Tabela 5. Esforço amostral nos municípios de Letícia e Tabatinga em 2021 e 2022.	65
Tabela 6. Indicadores entomológicos por mês de inspeção nos municípios de Letícia e Tabatinga em 2021 e 2022.....	67
Tabela 7. Quantidade de Pools processados dos municípios de Letícia e Tabatinga.	78
Tabela 8. Intensidade da persistência na notificação de casos de dengue nos municípios de Letícia e Tabatinga desde 2021 até 2022.	83
Tabela 9. Resultados da análise retrospectiva do espaço-tempo com modelo discreto de Poisson municípios de Letícia e Tabatinga	87

LISTA DE ABREVIATURAS

aa	Aminoácidos
ACE's	Agente combate endemias
ACS	Agente comunitário em saúde
DANE	Departamento Administrativo Nacional de Estatística
DEVIT <i>et al.</i> ,	Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis e colaboradores
IB	Índice de breteau
IDA	Índice de densidade de adultos
IDA	Índice de densidade de adultos
IDO	Índice de densidade do ovos
IFA	Índice de fêmeas por residência
IIP	Índice de Infestação predial
IPO	Índice de positividade das ovitampas
IPA	Índice de positividade de adultos
IRP	Índice de recipientes positivos
IP	Índice pupal
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ILMD	Instituto Leônidas & Maria Deane
LAFRON	Laboratorio de Fronteira
LSPDA	Laboratorio de Salud Pública Departamental del Amazonas
MA	Média de adultos
mamsl	Metros acima do nível do mar
ONNV	Vírus O'nyong-nyong
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PCR	Reação em cadeia de polimerase
RT-q	Quantitative reverse transcription
RSI	Regulamento Sanitário Internacional
SE	Semana epidemiológica
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIG	Sistema de informações geográficas
SIVIGILA	Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública
CHIKV	Vírus Chikungunya
DENV	Vírus da dengue
YFV	Vírus da febre amarela
BFV	Vírus da floresta Barmah
WNV	Vírus do Nilo Ocidental
RRV	Vírus do rio Ross
MAYV	Vírus Mayaro
OROV	Vírus Oropouche

SUMÁRIO

1. Introdução	16
2. Justificativa	17
3. Objetivos	19
3.1. Objetivo Geral	19
3.2. Objetivos Específicos	19
4. Revisão de Literatura	20
4.1. Modelos epidemiológicos	20
4.2.1. Principais arboviroses de importância em saúde pública	22
4.2.2. Febre amarela (YFV)	23
4.2.3. Dengue (DENV).....	24
4.2.4. Zika (ZIKV).....	25
4.2.5. Chikungunya (CHIKV).....	26
4.2.6. Mayaro (MAYV)	27
4.2.7. Oropouche (OROV)	28
4.3. Vetores das arboviroses urbanas	29
4.3.1. <i>Aedes (Stegomyia) aegypti</i> (Linnaeus, 1762)	31
4.3.2. <i>Aedes (Stegomyia) albopictus</i> (Skuse, 1894)	33
4.3.3. <i>Culex</i> spp. (Linnaeus, 1758)	35
4.4. Vigilância em saúde pública	36
4.4.1. Vigilância ambiental	37
4.4.2. Vigilância entomológica	38
4.4.3. Vigilância entomo-virológica em mosquitos	39
4.5. Regulamento sanitário internacional	40
4.5.1. Vigilância em saúde transfronteiriça	40
4.5.2. Determinantes sócio-ambientais na fronteira.....	41
5. Estratégias Metodológicas	42
5.1. Tipo de Pesquisa	42
5.2. Local de realização da pesquisa e população de interesse	42
5.3. Coleta de mosquitos adultos	43
5.4. Detecção de vírus em soro e mosquitos	45
5.5. Dados epidemiológicos	46
5.6. Análises de dados	47
5.7. Aspectos éticos e legais da Pesquisa	48
6. Resultados	50

6.1 Situação epidemiológica de arboviroses nos municípios de Letícia e Tabatinga	50
6.2. Perfil epidemiológico dos casos	53
6.2.1 Letícia (Amazonas, Colômbia)	54
6.2.2 Tabatinga (Amazonas, Brasil).....	57
6.3. Distribuição espacial e temporal da dengue nos bairros de Letícia (Amazonas, Colômbia) e Tabatinga (Amazonas, Brasil).	60
6.4. Indicadores entomológicos	65
6.5. Distribuição espaço-temporal de mosquitos adultos	70
6.6. Detecção viral em amostras de soro e mosquitos	76
6.7. Serie de temporal de casos notificados	79
6.8. Análise de persistência de casos notificados	82
6.9. Análise espaço-temporal de casos de dengue e mosquitos adultos de <i>Aedes aegypti</i> e <i>Culex</i> spp.	86
7. Discussão	91
8. Conclusões	106
9. Limitações	107
10. Recomendações	108
11. Referências	109
Apêndice A TCLE em espanhol	135
Apêndice B TCLE em português	136

1. Introdução

Segundo a Organização Mundial da Saúde, um terço dos habitantes do mundo está sob o risco de desenvolver alguma forma de arbovirose transmitida por um dos vetores envolvidos. No caso da dengue a cada ano, cerca de 390 milhões de casos ocorrem em todo o mundo, dos quais 500 mil correspondem à dengue grave, com cerca de 25 mil mortes. A Zika, por outro lado, se expandiu como uma doença global emergente recentemente, com grandes surtos nas Américas. Situação semelhante à vivida com o surto de chikungunya que se distribuiu amplamente no continente americano em 2015 (WHO, 2020b).

Surtos de dengue, chikungunya e Zika são transmitidos principalmente pelo *Aedes aegypti* na região das Américas. O *Aedes albopictus* destaca-se como um potencial vetor desses três vírus nas Américas acima mencionados, no entanto é considerado vetor principal de dengue e *Dirofilaria immitis*, tanto na Europa quanto na Ásia. Além disso, é considerado um vetor experimentalmente competente de pelo menos 22 outras arboviroses, incluindo o vírus da febre amarela, o vírus da febre do Rift Valley, o vírus da encefalite japonesa, o vírus do Nilo Ocidental e outros (OVIEDO-FUYA, ARDILA-ROLDAN, 2019). Nas cidades gêmeas de Letícia e Tabatinga têm sido reportadas as espécies: *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Culex quinquefasciatus*, *Culex nigripalpus*, *Culex coronator*, *Limatus durhamii* (LSPDA, 2019).

Dinâmicas populacionais humanas favorecem a transmissão de doenças emergentes e reemergentes dado o crescimento habitacional descontrolado, a mobilidade de pessoas e mercancias sem controle, especialmente o internacional. Ademais, os condicionantes e determinantes sociais da saúde, como a receptividade dos domicílios ao vetor, educação, abastecimento de água e coleta de resíduos sólidos permitem a dispersão e o estabelecimento do vetor (DE LA MORA-COVARRUBIAS, JIMÉNEZ-VEGA, *et al.*, 2010).

Historicamente na região de fronteira Brasil-Colômbia-Peru, vários agentes patógenos têm ultrapassado as fronteiras, favorecendo o espalhamento ao interior dos países, como o *Vibrio cholera* em 1991, dengue em 2011 e Sars-CoV-2 em 2020. No município de Letícia (Colômbia), fronteira com Tabatinga (Brasil) foram registrados os primeiros casos de dengue, Três sorotipos de dengue oficialmente têm circulado

desde 2011, em 2014 foi registrada a circulação de chikungunya e em 2015 a circulação de Zika (SIVIGILA, 2019).

Para reduzir a incidência de arboviroses na população de Letícia e Tabatinga, se faz necessário a avaliação de um sistema de vigilância entomo-viológico que integre informações da vigilância epidemiológica e laboratorial (entomológica e virológica) para apoiar intervenções em saúde pública (PÉREZ-PÉREZ, SANABRIA, *et al.*, 2017), incluindo detecção de circulação, disseminação dos vírus e dinâmica populacional dos vetores no espaço-tempo (DE LA MORA-COVARRUBIAS, JIMÉNEZ-VEGA, *et al.*, 2010). Neste contexto, o uso de indicadores entomológicos aliados à técnicas moleculares para a detecção de diferentes arbovírus em *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* e *Culex* spp. (PÉREZ-PÉREZ, SANABRIA, *et al.*, 2017), poderia ser utilizado como um sistema de alerta para apoiar a adoção de medidas de controle de arboviroses.

2. Justificativa

A vigilância transfronteiriça é uma ferramenta de extrema importância para compreender a dinâmica dos diferentes eventos de interesse para a saúde pública que afetam a população. As cidades gêmeas de Letícia e Tabatinga são importantes para o estudo dos seguintes fatores: I - circulação das diferentes arboviroses; II - presença dos vetores incriminados na transmissão em outras regiões; III - diferentes situações de vulnerabilidade populacional; IV - deficiência dos serviços de saneamento básico e água potável; V - a heterogeneidade na distribuição espacial de domicílios e criadouros; VI - alto fluxo comercial; VII - alto fluxo de turistas e VIII - falta de controle sanitário. Além disso, nenhuma investigação foi realizada para detectar os diferentes arbovírus em mosquitos adultos em Letícia e Tabatinga até o momento, por isso é importante compreender a dinâmica entomo-viológica no espaço-tempo a partir do cenário epidemiológico em áreas de fronteira, que forneçam informações mais precisas e que auxiliem na tomada de decisões a os programas locais de controle, de vigilância entomológica e vigilância epidemiológica.

Atualmente as cidades gêmeas de Letícia e Tabatinga realiza esforços para a implementação de uma sala situacional binacional, integrada pelas Secretarias de

Saúde de Amazonas (Colômbia) e Tabatinga (Brasil) e recentemente com a expectativa de incluir localidades do município de Loreto (Perú). A iniciativa de vigilância transfronteiriça visa compartilhar informações entre os países localmente, favorecendo o fluxo de informações em tempo real entre as instituições, para a tomada de decisões. Apesar da dificuldade de realizar acordos ministeriais para a implementação destes instrumentos transfronteiriços, diferentes instituições como FIOCRUZ/ ILMD, IRD-França, Universidade Nacional de Colômbia, UFAM, UEA, UNAP, entre outras, atuam em projetos que objetivam gerar mecanismos e modelos de vigilância transfronteiriça, que auxiliem a implementação da futura sala bi- ou trinacional.

3. Objetivos

3.1. Objetivo Geral

- Avaliar a dinâmica entomo-virológica de *Aedes (Stegomyia) aegypti*, *Aedes (Stegomyia) albopictus* e *Culex* spp., em uma perspectiva de vigilância transfronteiriça nas cidades gêmeas de Letícia (Colômbia) e Tabatinga (Brasil).

3.2. Objetivos Específicos

- Avaliar a distribuição espaço-temporal de arboviroses e dos mosquitos *Aedes (Stegomyia) aegypti*, *Aedes (Stegomyia) albopictus* e *Culex* spp nas cidades gêmeas de Letícia e Tabatinga.
- Descrever a ocorrência de arbovírus em mosquitos e amostras sorológicas obtidas nas cidades de Letícia e Tabatinga, usando técnicas de biologia molecular (qRT-PCR)
- Identificar possíveis associações espaço-temporais entre a notificação de casos de arboviroses e a ocorrência de vírus nos vetores presentes nas cidades de Letícia e Tabatinga.

4. Revisão de Literatura

4.1. Modelos epidemiológicos

Quando se quer realizar algum tipo de estudo em saúde, se deve levar em conta as variáveis clássicas da epidemiologia que são tempo, lugar e pessoas: quando ocorrem? onde elas ocorrem? e que patógeno as causa? As respostas que podem ajudar a compreender estas perguntas são as características e comportamentos de diferentes doenças ou eventos de interesse em saúde pública a partir de sua dinâmica temporal, espacial e populacional, auxiliando a nortear a vigilância epidemiológica (OPAS, 2010).

Existem vários modelos epidemiológicos que visam explicar a causalidade das doenças transmissíveis que permitem orientar as medidas de intervenção adequadas e avaliar o custo-efetividade; a Tríade Epidemiológica (figura 1) é o modelo clássico de causalidade que pode explicar a ocorrência das doenças de transmissão vetorial e considera as interação entre: 1) o agente - que podem ser infecciosos ou não, e nem sempre suficientes para causar a doença; 2) o hospedeiro - suscetível que determina características como resposta imune, idade, sexo, grupo étnico, situação de vulnerabilidade social entre outros, e 3) o ambiente - que compreende o componente social, físico e biológico (GORDIS, 2010, OPAS, Organização Pan-Americana deSaude, 2010).

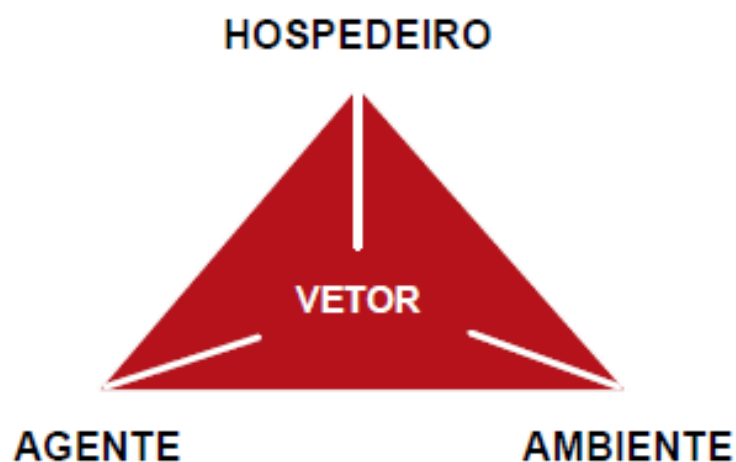


Figura 1. Tríade epidemiológica das doenças. Fonte: Gordis, 1996 com modificações OPAS, 2010.

Hill (1965), considera que existem vários fatores para que uma doença ocorra em uma população e que estes não ocorrem ao acaso e estão distribuídos de forma

heterogênea. Além disso, existem ainda fatores associados a critérios como: temporalidade, força de associação, consistência da ocorrência (observação), especificidade da causa, gradiente biológico e probabilidade biológica. No entanto, deve ser entendida a relação entre os diferentes elementos causais que levam à ocorrência de doenças, que é conhecida como cadeia epidemiológica (OPAS, Organização Pan-Americana deSaude, 2010).



Figura 2. Cadeia epidemiológica de um evento de interesse em saúde pública. Fonte: OPAS, 2010.

4.2 Arbovirus

O termo arbovirus é abreviação de vírus transmitidos por artrópodes, ou seja, esses vírus são transmitidos e mantidos na natureza por meio da interação entre um hospedeiro suscetível e um artrópode hematófago que geralmente são mosquitos (MUSSO, GUBLER, 2016). Trata-se de um grupo muito diversificado, que nos últimos 30 anos se apresentam como uma grande ameaça aos sistemas de saúde a nível global, apresentando grande expansão geográfica e surtos acentuados em diferentes lugares (YOUNG, 2018). Ademais, estes grupos virais compartilham muitas características em comum, o que dificulta a diferenciação de uns para os outros (GANJIAN, RIVIERE-CINNAMOND, 2020), gerando um grande impacto na saúde

pública e causando numerosos surtos a cada ano, envolvendo a população suscetível (hospedeira), um artrópode transmissor e um agente causador específico (vírus) (HUANG, HIGGS, *et al.*, 2019). Essa situação foi evidenciada há mais de 100 anos, quando foi possível incriminar um artrópode (*Aedes aegypti*) na transmissão do vírus da febre amarela (REED, 1902). Desde então, descobriu-se que essas arboviroses emergem e reemergem a causa da presença de populações de mosquitos e populações humanas suscetíveis, que geralmente têm baixas taxas de mortalidade, mas um alto nível de morbidade. As principais famílias de arbovírus que causam doenças em humanos são *Flaviviridae*, *Peribunyaviridae*, *Phenuiviridae* e *Togaviridae*. Atualmente, os arbovírus de maior importância em saúde pública nas regiões tropicais e subtropicais, são: vírus da febre amarela YFV, vírus da dengue (DENV), vírus Chikungunya (CHIKV), Zika vírus (ZIKV) (BLITVICH, BRAULT, 2018, HUANG, HIGGS, *et al.*, 2019), vírus Mayaro (MAYV) e vírus Oropouche (OROV) (MOURÃO, BASTOS, *et al.*, 2012, DIAGNE, BENGUE, *et al.*, 2020, GANJIAN, RIVIERE-CINNAMOND, 2020).

4.2.1. Principais arboviroses de importância em saúde pública

As arboviroses causadas por DENV, ZIKV, CHIKV, são endêmicas na região tropical, apresentando ampla distribuição geográfica. Em função disso, tendem a (re) emergir em novas regiões aumentando as probabilidades de múltiplas coinfeções em populações humanas; isto implica em um cenário preocupante, pois os aspectos clínicos e epidemiológicos de coinfeções não são bem conhecidos, assim como a exposição desses pacientes coinfectados aos mosquitos. Estas exposições podem ter implicações importantes na epidemiologia e evolução desses vírus (RÜCKERT, WEGER-LUCARELLI, *et al.*, 2017).

As recentes emergências de arboviroses como Zika e Chikungunya em diferentes países das Américas expõe a população suscetível ao risco de infecção e gera um potencial desafio para os sistema de saúde pública, já que pode ter como consequência epidemias acentuadas e simultâneas que podem durar semanas ou meses e interferir nas atividades ocupacionais dos indivíduos (LIMA-CAMARA, 2016). Estas epidemias podem ser influenciadas por fatores intrínsecos como a cepa viral circulante, a competência do vetor, a susceptibilidade do hospedeiro. As epidemias

podem ainda ser influenciadas por fatores extrínsecos como a temperatura ambiental, a precipitação e o uso do solo, estes fatores associados afetam diretamente a biologia do mosquito (KRAMER, EBEL, 2003). O mapa a seguir mostra países com transmissão autóctone passada ou atual de CHIKV, DENV e ZIKV, com base em dados fornecidos pelo CDC, OPAS, OMS, Instituto Nacional de Doenças Transmissíveis (NICD-NHLS).

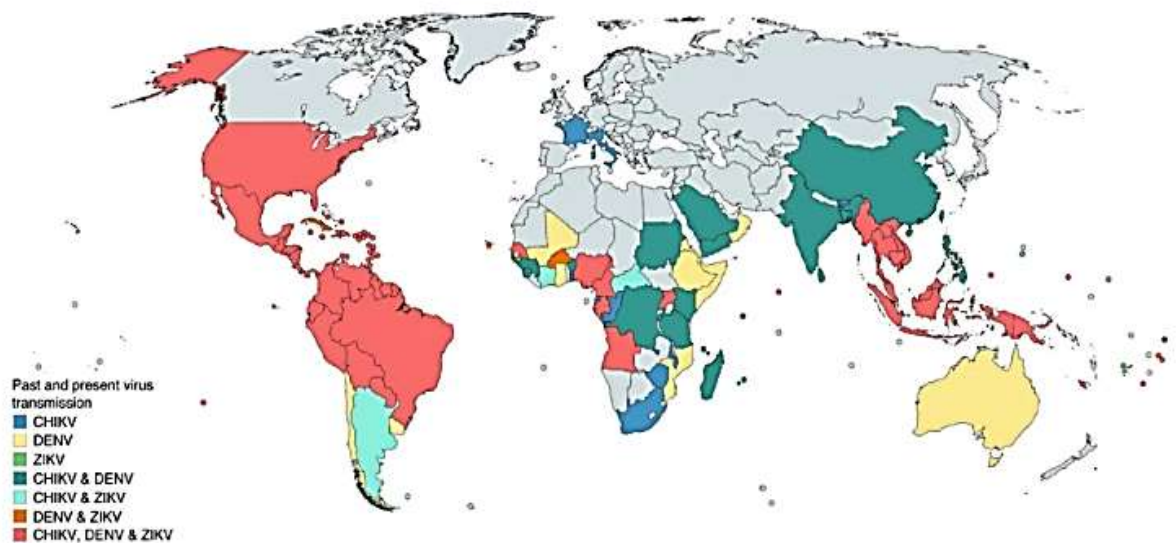


Figura 3. Países com transmissão de CHIKV, DENV e ZIKV. Fonte: (RÜCKERT *et al.*, 2017)

As infecções por arbovírus são geralmente assintomáticas e sua expressão clínica pode ser muito semelhante; com síndrome febril mais acentuada no caso de DENV e CHIKV, ou erupção cutânea no ZIKV; dor de cabeça, mialgias, artralgias também são frequentes. Das últimas duas, artralgias (DENV; CHIKV), mialgias (CHIKV) ou ambas estão geralmente presentes em (ZIKV); edema das extremidades (CHIKV-ZIKV) ou conjuntivite não purulenta (ZIKV) geralmente estão presentes. O diagnóstico clínico é complicado e a sensibilidade e especificidade dos algoritmos clínicos para distinguir entre infecções ainda não foram determinadas (OPS, 2016, ESPINAL, ANDRUS, *et al.*, 2019).

4.2.2. Febre amarela (YFV)

É uma doença potencialmente letal, endêmica nas regiões da África e América do Sul (WAGGONER, ROJAS, *et al.*, 2018). O agente etiológico é um vírus, da família

Flaviviridae, gênero *Flavivirus*, que deu nome à família *flavus* (amarelo em latim); é formado por uma fita simples de RNA, de sentido positivo sendo um pequeno vírus de 40 a 60 nm, com aproximadamente 11kb de comprimento, com envelope e capacidade de se replicar no citoplasma das células que infecta. Apenas um sorotipo é conhecido, que é geneticamente conservado (ABARCA, DABANCH, *et al.*, 2011, WAGGONER, ROJAS, *et al.*, 2018).

Atualmente, ocorrem cerca de 200 mil casos por ano, a maioria em pessoas que viajam sem a vacina para áreas endêmicas e contraem a doença, denominada como febre amarela silvestre. É transmitido em um ciclo selvagem envolvendo primatas não humanos e o principal vetor - *Haemogogus janthinomys*. No entanto, os seres humanos podem servir como hospedeiros. O ciclo intermediário e urbano pode ocorrer devido à expansão de grandes cidades de forma desorganizada, com aumento da distribuição e densidade populacional de *Aedes albopictus* e a introdução de *Aedes aegypti*, sobretudo em localidades onde não se tinha registros, gerando um risco para a transmissão urbana. Outro importante fator para o surgimento de novos surtos é o aumento das viagens para áreas endêmicas (MONATH, 2001, WHO, 2019).

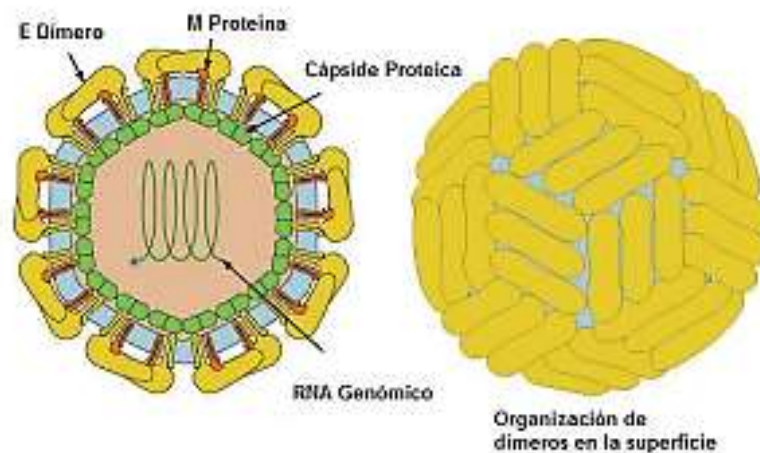


Figura 4. Estrutura do vírus da família Flaviviridae. Fonte: Rincón-Silva, Acevedo-Castro, (2020)

4.2.3. Dengue (DENV)

A dengue é o arbovírus com maior incidência no mundo, distribuído em mais de 100 países tropicais e subtropicais, com ocorrência de cerca de 390 milhões de

casos anualmente. Atualmente, são reconhecidos quatro sorotipos - DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4 - e sabe-se que, devido às suas diferenças antigênicas uma infecção com um sorotipo conferirá imunidade duradoura contra aquele sorotipo e proteção cruzada contra outros sorotipos de curta duração. Em países com alta endemicidade, foi demonstrado que dois ou mais sorotipos podem circular simultaneamente (MESSINA, BRADY, *et al.*, 2014, UNO, ROSS, 2018, WHO, 2020b).

A classificação da infecção viral grave foi modificada ao longo do tempo pela OMS. Em 1997, a dengue hemorrágica era caracterizada por febre alta, fenômenos hemorrágicos, hepatomegalia e insuficiência circulatória. Em 2009 foi reclassificado, no qual a infecção grave é caracterizada por vazamento de plasma, sangramento intenso e grave envolvimento de órgãos (SOO, KHALID, *et al.*, 2016, WHO, 2020b).

Os DENV são vírus da família *Flaviviridae*, envolto e esférico, com genoma de RNA de fita simples (ssRNA) de sentido positivo, com três proteínas estruturais: capsídeo, membrana precursora e envelope; também possui sete proteínas não estruturais (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b e NS5). O genoma tem aproximadamente 11.000 kb de comprimento, contém um limite tipo I na extremidade 5' e não possui uma cauda poli A na extremidade 3'. Ele tem uma estrutura externa bem organizada com uma simetria icosaédrica, bicamada lipídica e núcleo do nucleocapsídeo que envolve o genoma do RNA. (KUHN, ZHANG, *et al.*, 2002, UNO, ROSS, 2018).

4.2.4. Zika (ZIKV)

O vírus Zika (ZIKV) foi isolado pela primeira vez na selva do Zika em Uganda em 1947, depois foi isolado nos mosquitos *Aedes africanus* na mesma selva e, em 1954, os três primeiros casos de infecção humana foram relatados na Nigéria. No continente americano, inicialmente foi notificado em maio de 2015 no Brasil, gerando aproximadamente 1.300.000 casos até fevereiro de 2016. Em dois anos, 29 países nas Américas relataram transmissão autóctone do vírus, incluindo Porto Rico e as Ilhas Virgens dos Estados Unidos (PLOURDE, BLOCH, 2016). Esse surgimento nas Américas seguiu um padrão de distribuição conhecido em outras epidemias causadas por outros vírus, como DENV, porém se espalhou mais rapidamente e com

consequências importantes para os sistemas de saúde pública (WHITE, WOLLEBO, *et al.*, 2016).

As evidências científicas que relacionam o ZIKV às síndromes congênita e de Guillain-Barré em adultos revelou a importância desse arbovírus, no contexto da saúde pública. Em 2015, pesquisadores relataram o aumento de casos de microcefalia neonatal entre mulheres que deram à luz no Brasil e que tiveram o vírus isolado nos líquidos amniótico e cefalorraquidiano, confirmando a infecção pelo Zika (VENTURA, MAIA, *et al.*, 2016, WHITE, WOLLEBO, *et al.*, 2016). Também foi relacionado à síndrome de Guillain-Barré, causada pela ação do sistema imunológico que ataca a bainha de mielina do sistema nervoso periférico causando paralisia. Em um estudo de caso-controle foram analisados 42 pacientes, atendidos em um hospital na Polinésia Francesa com síndrome de Guillain-Barré, entre novembro de 2013 e fevereiro de 2014, onde verificou-se a presença de IgM ou IgG anti-Zika (CAO-LORMEAU, BLAKE, *et al.*, 2016, WHITE, WOLLEBO, *et al.*, 2016).

Trata-se de um vírus RNA da família *Flaviviridae* com uma única fita no sentido positivo, com genoma de 11 kb de comprimento, codificando 3.419 aa. Como outros flavivírus, é composto por duas regiões não codificantes (5' e 3'), forma um complexo com a proteína do capsídeo viral (C) dentro do nucleocapsídeo, enquanto a membrana externa do vírion é uma bicamada lipídica que contém a proteína de membrana viral (M) e a proteína do envelope (E) e 7 proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5) (KUNO, G., CHANG, 2007, PLOURDE, BLOCH, 2016).

4.2.5. Chikungunya (CHIKV)

O vírus Chikungunya é um vírus do velho mundo, causador de uma doença febril que se caracteriza principalmente por apresentar também mialgia e artralgia em sua fase aguda no quadro clínico (MATEO, ROURE, 2019). Apresenta baixa taxa de letalidade; porém, gera um grande desafio para os sistemas de saúde pelas manifestações incapacitantes que pode gerar, tais como: complicações cardiovasculares, respiratórias, oculares, renais e cutâneas. A dor nas articulações persiste por três ou mais meses, dando origem à forma crônica da doença denominada reumatismo inflamatório crônico pós-Chikungunya, que é a principal sequela da doença (CALVO, ARCHILA, *et al.*, 2021).

O CHIKV pertence à família *Togaviridae*, gênero *Alphavirus*; este grupo inclui outros vírus, como o vírus do rio Ross (RRV), o vírus da floresta Barmah (BFV), o vírus Mayaro (MAYV), o O'nyong-nyong (ONNV), que causam manifestações clínicas típicas, como febre, erupção cutânea, mialgias e artralgias. É um vírus de RNA de fita simples de sentido positivo de aproximadamente 11,8 kb. Ele codifica quatro proteínas não estruturais, três proteínas estruturais: C (capsídeo), E1 e E2, e dois pequenos peptídeos: E3 e 6K, dispostos em duas estruturas de leitura aberta de 7.424 e 3.732 nucleotídeos, separados um do outro por uma região não codificadora curta de 76 nucleotídeos (CALVO *et al.*, 2021).

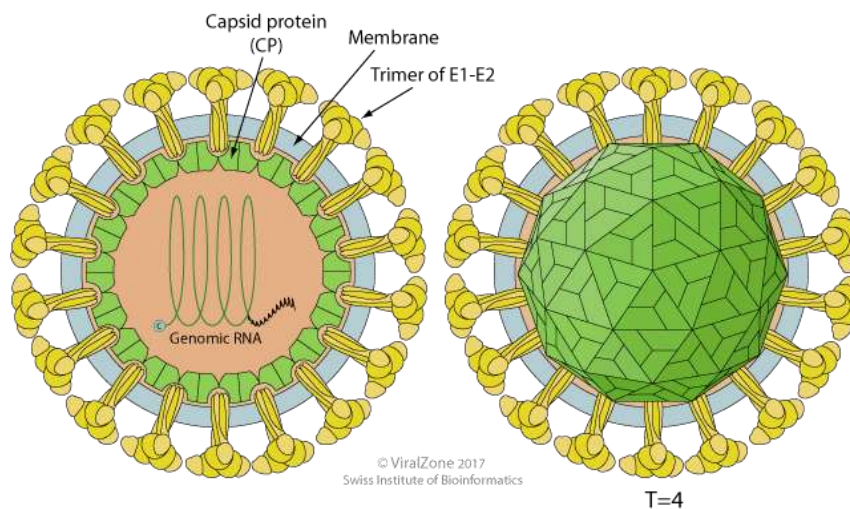


Figura 5. Estrutura do vírus da família *Togaviridae*. Fonte: (MENDOZA RODRIGUEZ, 2016)

4.2.6. Mayaro (MAYV)

O vírus Mayaro (MAYV) é o agente etiológico da febre Mayaro, detectado pela primeira vez em 1954 em Trinidad e Tobago no soro de trabalhadores em uma reserva florestal (DIAGNE, BENGUE, *et al.*, 2020). É um alfa-vírus de RNA de fita simples e está catalogado no complexo Semiliki, que é composto por oito vírus importantes nas áreas da medicina humana e veterinária, como: Bebaru, Chikungunya, Getah, Mayaro, O'nyong-nyong, Ross Rio, Floresta Semliki (ESPOSITO, FONSECA, 2017, GANJIAN, RIVIERE-CINNAMOND, 2020). Está fortemente relacionado com a circulação simultânea com os vírus da Encefalite Equina Venezuelana (EEVV) e Chikungunya.

O MAYV tem um ciclo de vida semelhante ao da febre amarela e até o momento está comprovado que a transmissão em humanos ocorre por meio da mudança de

ecossistemas (desmatamento) e do salto acidental do vírus para hospedeiros humanos; pois mantém seu ciclo enzoótico transmitido por mosquitos do gênero *Haemagogus* do dossel da floresta para primatas não humanos, roedores, marsupiais e pássaros (DIAGNE, BENGUE, *et al.*, 2020, GANJIAN, RIVIERE-CINNAMOND, 2020). Os desafios para os sistemas de saúde baseiam-se: I) na ampla distribuição global de vetores urbanos, II) no número crescente de viagens internacionais, III) Na subestimação dos casos notificados, IV) Na ocorrência de casos assintomáticos não notificados, V) Na falta de ferramentas suficientes para o diagnóstico, entre outros (DIAGNE, BENGUE, *et al.*, 2020).

Trata-se de uma das 28 espécies de *Alphavirus*, apresentando envelope de aproximadamente 70 nm com um capsídeo icosaédrico com um genoma de uma molécula de RNA de fita simples de sentido positivo linear de 11,8 kb que inclui oito genes, codifica proteínas não estruturais necessárias para a replicação viral, as proteínas estruturais são codificadas a partir de mRNA; A extremidade 5' do genoma tem um limite de 7-metilguanossina, enquanto a extremidade 3' é poliadenilado. Os produtos gênicos estruturais após a geração são incluídos em uma poliproteína que é processada para produzir uma proteína do capsídeo, duas glicoproteínas de superfície do envelope principais (E1 e E2) e dois pequenos peptídeos (MOURÃO, BASTOS, *et al.*, 2012).

4.2.7. Oropouche (OROV)

A febre de Oropouche causada pelo agente etiológico (OROV) é um vírus de RNA de fita simples, com três segmentos conhecidos como grande (L), médio (M) e pequeno (P), de polaridade negativa, codificando uma RNA polimerase dependente de RNA, glicoproteínas da superfície do envelope (Gn e Gc) e uma proteína do nucleocapsídeo, respectivamente. O vírus se replica no citoplasma, brota no aparelho de Golgi e é excretado pela célula (PINTO DE FIGUEIREDO, PIVOTO JOÃO, *et al.*, 2012, ELLIOTT, 2014, NASCIMENTO, SANTOS, *et al.*, 2020).

É um arbovírus transmitido por *Aedes serratus* e *Coquillettidia venezuelensis* ou maruins do gênero *Culicoides* spp a reservatórios como preguiças, marsupiais, primatas não humanos e aves. (CARDOSO, SERRA, *et al.*, 2015). No ciclo urbano que envolve o homem, é transmitida por *Culicoides paraensis*, principal vetor (SAKKAS, BOZIDIS, *et al.*, 2018, MARTINS-LUNA, DEL VALLE-MENDOZA, *et al.*,

2020, NASCIMENTO, SANTOS, *et al.*, 2020) e potencialmente por *Culex quinquefasciatus* (CARDOSO, SERRA, *et al.*, 2015, NASCIMENTO, SANTOS, *et al.*, 2020, WISE, MÁRQUEZ, *et al.*, 2020).

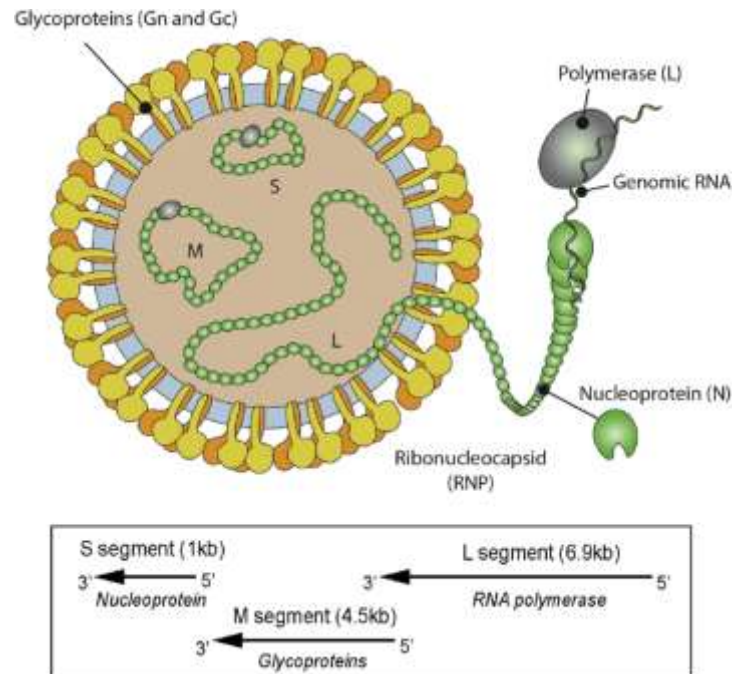


Figura 6. Estrutura do vírus do gênero Orthobunyavirus. Fonte:(ROMERO-ALVAREZ, ESCOBAR, 2018)

4.3. Vetores das arboviroses urbanas

As arboviroses são importantes causas de doenças humanas nas regiões tropicais e subtropicais, e especialmente os mosquitos do gênero *Aedes*. Estas doenças tem uma longa história de emergência e reemergência em localidades ~~em~~ ~~geral~~ ~~que~~ ~~são~~ caracterizadas por apresentar alta complexidade em territórios com um histórico de ocupação desordenado e falta de acesso a serviços básicos, que favorecem a proliferação de vetores (WERMELINGER, 2022). Essas emergências podem ser explicadas pelos seguintes fatores: i) transbordamentos de ciclos enzoóticos como no caso do vírus do Nilo Ocidental, ii) circulação em animais domesticados como no caso das encefalites japonesa, equina venezuelana e febre do Vale do Rift. Ressalta-se que novas epidemias causadas por estes grupos podem surgir a qualquer momento (WEAVER, CHARLIER, *et al.*, 2018, YOUNG, 2018).

Nesse processo, um pequeno percentual do total de ~3.500 espécies de mosquitos descritas até o momento, atuam como vetores. Para transmitir um

arbovirus, um mosquito deve ser geneticamente e ecologicamente competente o que é medido pela capacidade de ingerir o vírus durante o repasto de sangue, garantir a replicação viral e transmitir o vírus a um hospedeiro vertebrado adequado. (FAILLOUX, 2018, KRAMER, EBEL, 2003).

No caso da transmissão de arboviroses urbanas, a ocorrência está associada à combinação de vários fatores, entre os quais estão: o vetor, o hospedeiro humano, o vírus e o meio ambiente, os principais vetores envolvidos nessa dinâmica são: *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* (HONÓRIO, CASTRO, *et al.*, 2009), no entanto a participação de *Culex quinquefasciatus* na transmissão do OROV é presumida (CARDOSO, SERRA, *et al.*, 2015).

Para que um mosquito se torne infeccioso, é necessário que as partículas virais adquiridas durante a picada do hospedeiro infectado atinjam o epitélio do intestino médio, onde deve se replicar e cruzar essa barreira celular em direção à hemocele. Essa atividade de replicação ocorre célula por célula no corpo do mosquito, até que finalmente o vírus atinge o epitélio das glândulas salivares. Após a infecção dessas glândulas, o mosquito pode transmitir o vírus a um hospedeiro suscetível pelo resto de sua vida. Esse processo permite uma vantagem para o diagnóstico eficaz no mosquito, em qualquer período da vida após a infecção (CASTRO, NOGUEIRA, *et al.*, 2004, MALAVIGE, 2004, BONA, TWERDOCHLIB, *et al.*, 2011). No caso do vírus da Dengue, o período de incubação no mosquito é de aproximadamente dez dias, com um faixa entre 7-14 dias (LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 2015); embora essa infecção também possa ocorrer verticalmente de forma transovariana - onde a fêmea pode infectar sua progênie - ou venérea - onde o macho pode infectar a fêmea durante a cópula - sendo a primeira forma de manter os vírus na natureza (KOW, KOON, *et al.*, 2001, JOSHI, MOURYA, *et al.*, 2002, BONA, TWERDOCHLIB, *et al.*, 2011).

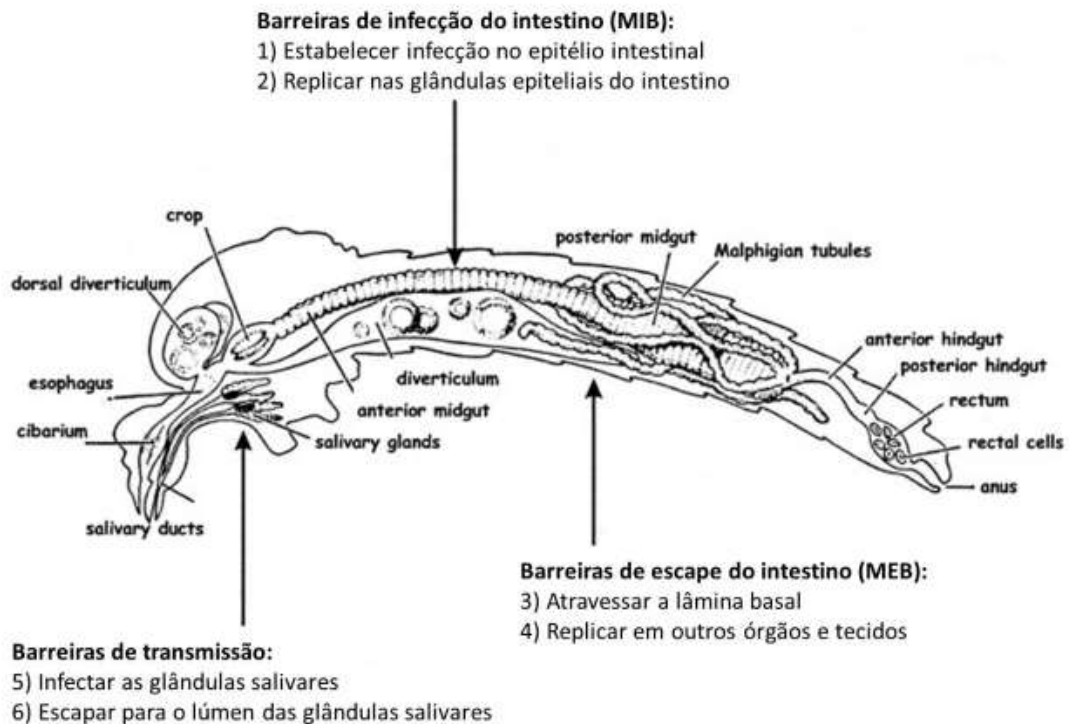


Figura 7. Barreiras dentro do mosquito que o vírus deve enfrentar. Fonte: (FORTES ARAGÃO, 2018).

4.3.1. *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus, 1762)

Aedes aegypti é um mosquito de origem Africana que se caracteriza morfológicamente pela presença de uma lira prateada e duas linhas centrais no tórax; em sua região original na África é de cor escura e coloniza criadouros de origem natural como árvores, buracos em rochas, entre outros. Em outras regiões do mundo pode ser encontrada colonizando ambientes artificiais como caixas de água, pneus, vasos de flores, entre outros, e é altamente antropófilo, seus hábitos hematófagos principalmente são diurnos com picos de maior atividade no amanhecer e pouco antes do crepúsculo, mais podem picar ao homem de maneira oportunista, se se aproximar no seu abrigo (CONSOLI, OLIVEIRA, 1994, FAILLOUX, 2018).

É uma espécie de metamorfose completa, o que significa que seu ciclo de vida vai desde o ovo, passando por quatro estádios larvais, seguindo com o estágio de pupa e seu último estágio é o adulto alado. As fêmeas põem seus ovos grudados nas paredes internas dos recipientes acima da linha da água, estes são resistentes a baixa umidade e podem ser viáveis após um ano de ovipostura (REZENDE, MARTINS, et

al., 2008). As larvas vivem na água e se alimentam de matéria orgânica presente no criadouro até se transformarem em pupas, estágio em que não se alimentam e amadurecem morfológicamente para a fase adulta. O mosquito apresenta dimorfismo sexual e diferentes estratégias de alimentação, pois os machos se alimentam carboidratos das plantas, enquanto que as fêmeas realizam a hematofagia, consumindo o sangue humano ou de outros animais para amadurecer os ovos. Geralmente não voam grandes distâncias e preferem viver dentro ou perto de casa, onde costumam se alimentar e colocar ovos (FORATTINI, 1986, CONSOLI, OLIVEIRA, 1994).

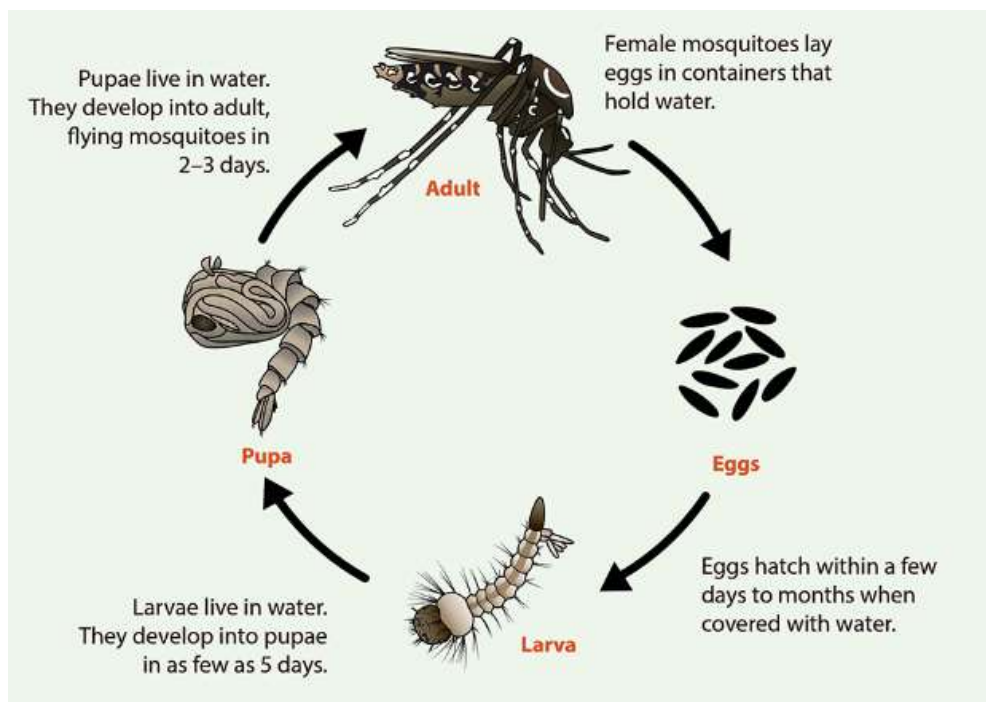


Figura 8. Ciclo de vida do mosquito *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. Fonte:(CDC, 2022).

É considerado o principal vetor de diferentes arbovírus de interesse para a saúde pública, entre os quais se destacam DENV, ZIKV, CHIKV. Este mosquito é adaptado para viver em habitats urbanos, apresenta hábitos alimentares antropófilo preferencialmente diurno, intensificando sua atividade de picada nas primeiras horas da manhã e antes de escurecer. A fêmea geralmente se alimenta com frequência, em várias ocasiões entre os diferentes períodos de oviposição. Após a oviposição, os ovos podem permanecer viáveis por vários meses e eclodir ao entrar em contato com a água pois resistem à dessecação (GARCIA DA SILVA, GARCIA DA SILVA, 1999,

SCOTT, AMERASINGHE, *et al.*, 2000, WHO, 2020). Atualmente, infestou todos os países do continente americano, com exceção do Canadá e locais com altitudes superiores a 2.200 mamsl. (figura 9), onde os fatores ambientais (temperatura, pluviosidade, altitude) impedem sua colonização e interferem no ciclo de vida, além da domiciliação, dispersão, repasto e reprodução (CARVAJAL CÓRTEZ, 2013, LAURA DE SENE AMÂNCIO ZARA, MARIA DOS SANTOS, *et al.*, 2016, SUÁREZ, NELSON, 1981).

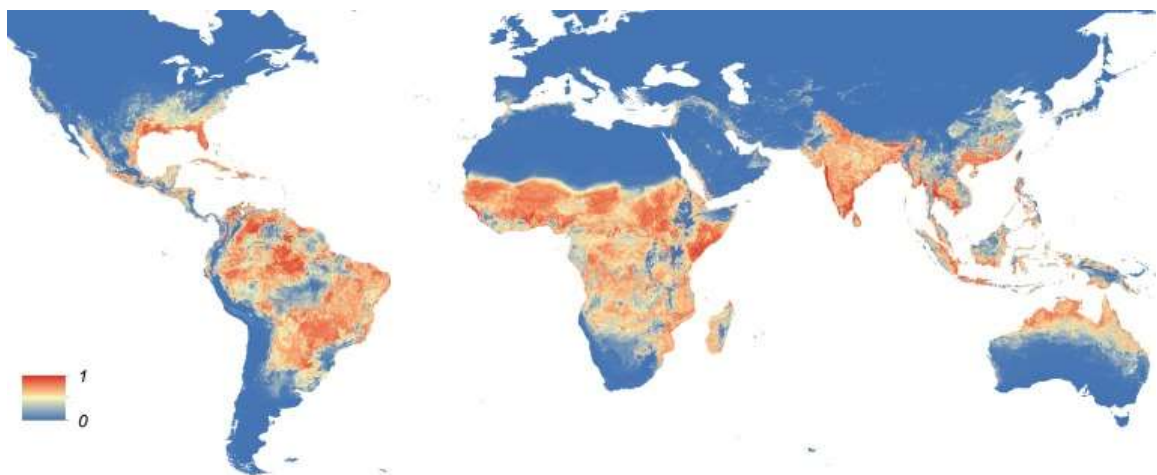


Figura 9. Mapa global da distribuição prevista de *Aedes aegypti*. Fonte:(KRAEMER, SINKA, *et al.*, 2015)

4.3.2. *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse, 1894)

O *Aedes albopictus* é conhecido popularmente como “Tigre Asiático” e nas Américas atua como vetor secundário ou potencial da dengue. Por outro lado, em algumas localidades na Ásia é o vetor primário da doença, podendo ainda transmitir a doença em surtos em que o *Aedes aegypti* não está presente ou em quantidades reduzidas. Atualmente, dispersa-se com grande facilidade para mais de 32 estados nos Estados Unidos da América e para mais de 25 países europeus (figura 10), em consequência do comércio internacional de pneus usados (que servem como criadouros de mosquitos) e outras mercadorias. Esta espécie invadiu o Brasil na década dos 80 e possui grande capacidade de adaptação (GRAINGER, *et al.*, 1980, MEDLOCK, AVENELL, *et al.*, 2006, METSELAAR, , PAUPY, OLLOMO, *et al.*, 2010, WHO, 2020).

Os ciclos de desenvolvimento são semelhantes aos observados e descritos para *Aedes aegypti* com metamorfose completa, o que significa que seu ciclo de vida vai desde o ovo, passando por quatro estágios larvais, seguindo com estágio de pupa e seu último estágio e o adulto (figura 8). As fêmeas depositam ovos em diversos tipos de recipientes artificiais próprios da atividade humana e depósitos naturais como os internódios de bambus, buracos de árvores, cascas de frutas. Apresenta fácil dispersão em ambientes rurais, semi-silvestres e silvestres, não dependendo de locais com grandes concentrações humanas como observado para *Aedes aegypti*, mas compartilhando os mesmos criadouros o que pode levar a uma competência favorável, pois a densidade desta espécie, costuma aumentar enquanto *Aedes aegypti* diminui. Tem hábito diurno, com comportamento eclético na hematofagia alimentando-se de sangue humano ou em aves de forma mais frequentes; visitando domicílios humanos, sendo mais comum no peridomicílio (CONSOLI, OLIVEIRA, 1994).

É uma espécie capaz de colonizar novas áreas geográficas devido a sua grande plasticidade ecológica, podendo se estabelecer em zonas temperadas, representando um risco para a introdução de arbovírus que podem transmitir, já que consegue sobreviver às baixas temperaturas em inverno e seus ovos são resistentes à dessecação além de entrar em diapausa, e que eclodirão durante as chuvas de primavera aumentando sua densidade populacional (HANSON, CRAIG, 1994, FAILLOUX, 2018).

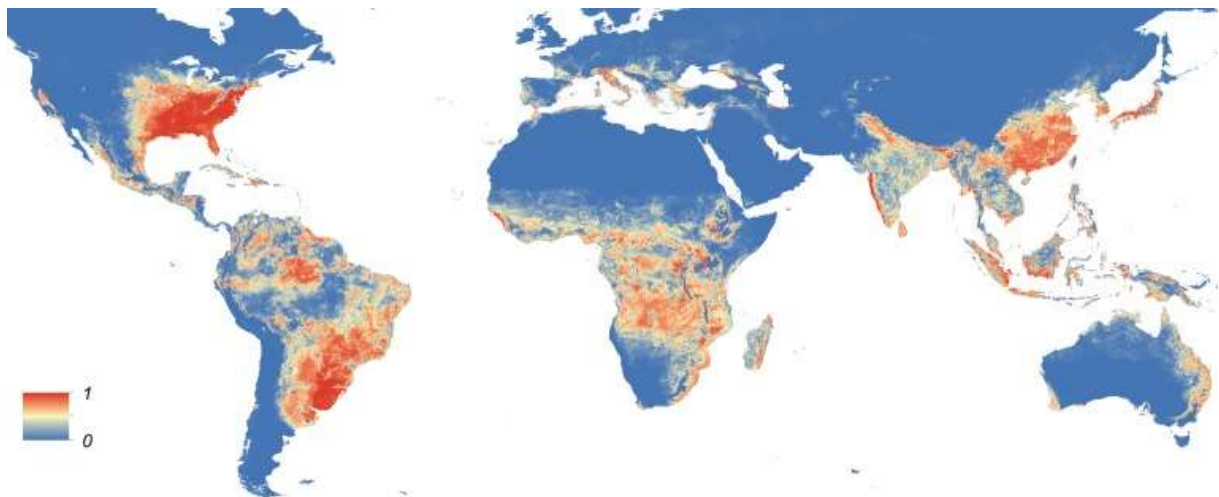


Figura 10. Mapa global da distribuição prevista de *Aedes albopictus*. Fonte:(KRAEMER, SINKA, *et al.*, 2015)

4.3.3. *Culex* spp. (Linnaeus, 1758)

Os mosquitos do gênero *Culex* variam de pequeno a grande porte com colorações geralmente marrom ou enegrecida; sem a presença de cerdas pré e pós espiraculares, com cerdas no remígio, antenas com segmentos flagelares cilíndricos (CONSOLI, OLIVEIRA, 1994). Apresentam ampla distribuição geográfica (figura 12), assim como o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus*. Dentre as espécies mais importantes de mosquitos desse gênero, encontramos *Culex pipiens* e *Culex quinquefasciatus*, principal vetor do vírus do Nilo Ocidental (WNV), e tem demonstrado competência vetorial para transmitir vírus da família *flaviviridae* (DIBO, MENEZES, *et al.*, 2011). Estudos realizados por Cardoso, Serra, *et al.*, (2015), que amplificaram o segmento S de OROV em populações naturais de *Culex quinquefasciatus* em Cuiabá e em Pernambuco, incriminaram esta espécie na transmissão do MAYV, assim como na China. Dessa forma, a capacidade vetorial desta espécie pode variar geograficamente, sendo necessário o estudos relacionados a competência vetorial em outras localidades (PEREIRA, CARVALHO, *et al.*, 2020). Suas formas imaturas têm sido encontradas em criadouros de ambientes poluídos (DIBO, MENEZES, *et al.*, 2011).

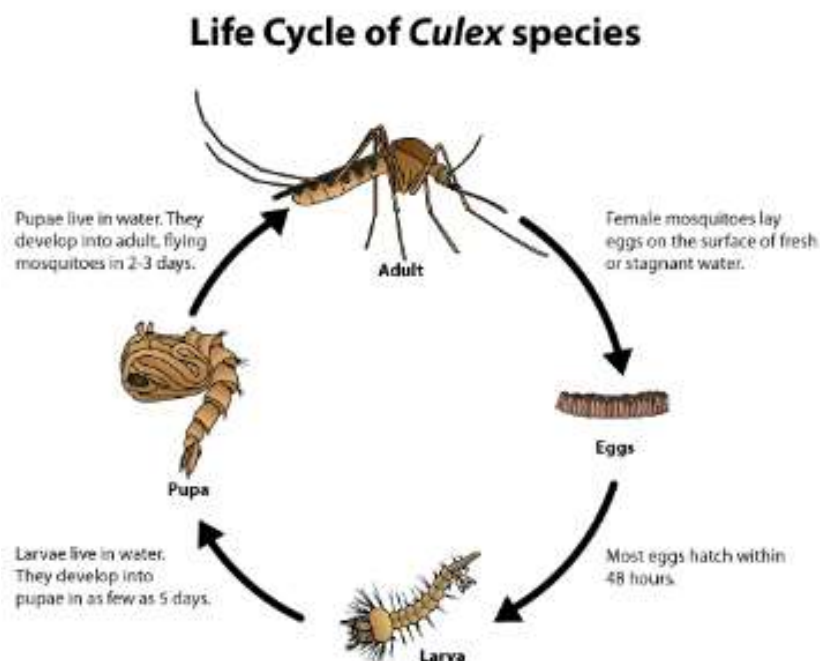


Figura 11. Ciclo de vida dos mosquitos *Culex* spp. Fonte:(CDC, 2022)

As fêmeas das espécies de *Culex* costumam colocar os ovos juntos formando jangadas que flutuam na água, aproximadamente de 100 a 300 ovos em água doce e estagnada, com grande quantidade de matéria orgânica. Os criadouros podem variar desde lagoas ornamentais, piscinas sem manutenção, poças de água, riachos, águas pantanosas, entre outros. Quando as larvas eclodem são ativas e se alimentam de resíduos orgânicos. A fase de pupa não se alimenta, pois não possuem peças bucais externas. O mosquito adulto apresenta dimorfismo sexual e os machos se alimentam de açúcares e água das plantas. As fêmeas são hematófagas e ecléticas quanto sua alimentação, tem comportamento noturno na maioria das suas espécies, com certa atração pelas aves, mamíferos e o homem. Algumas espécies de *Culex* são cosmopolitas e domésticas nas zonas menos frias dos continentes presente o ano todo e considerado praga, sendo mais frequente nos meses chuvosos já que utiliza a água das chuvas acumulada no solo e nos recipientes naturais e artificiais como criadouros (CONSOLI, OLIVEIRA, 1994).

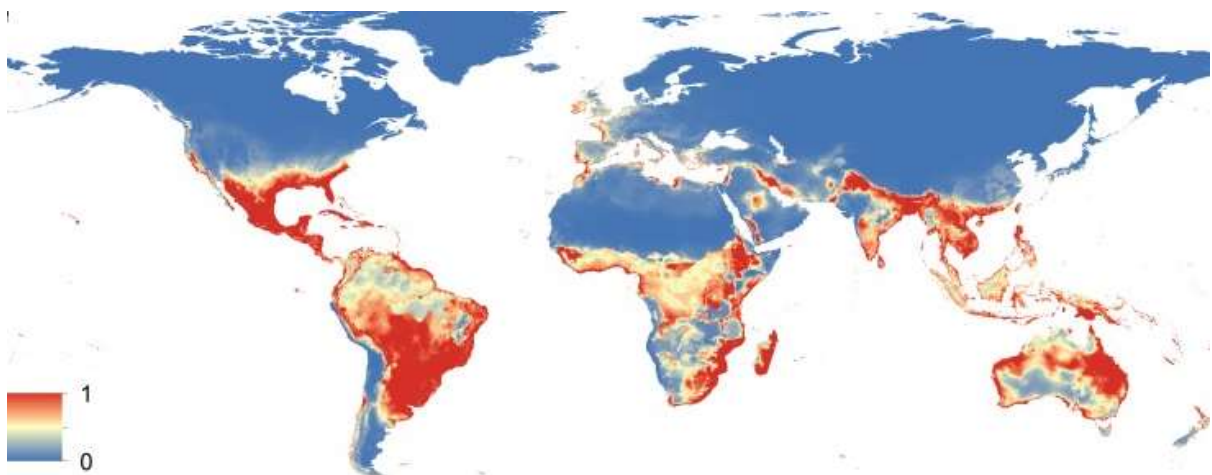


Figura 12. Mapa global da distribuição prevista de *Culex quinquefasciatus*. Fonte: (ALANIZ, CARVAJAL, *et al.*, 2019).

4.4. Vigilância em saúde pública

Diante da relação observada entre mosquitos e patógenos, causando surtos e epidemias ao redor do mundo, foi necessário o desenvolvimento de métodos de vigilância em saúde pública. Langmuir (1963), apresentou o conceito de vigilância em saúde pública como ...“aquela observação contínua e sistemática da distribuição de

tendências da incidência de doenças, consolidação e avaliação de informes de morbidade e mortalidade, assim como outros dados relevantes a regular a disseminação dessas informações a todos os que necessitam conhecê-la"... Esta vigilância deve ser conduzida levando em consideração cada uma das particularidades das doenças, e a complexidade técnica que condiciona os recursos disponíveis em cada país; levando em consideração uma série de objetivos que podem ser replicáveis em cada localidade, como identificar novos problemas em saúde pública, detectar epidemias, documentar a disseminação de doenças, estimar a magnitude da morbidade e mortalidade causadas por determinados agravos, identificar fatores de risco, realizar recomendações necessárias para prevenir ou controlar a ocorrência de agravos específicos a saúde baseados em observações objetivas e científicas, além de avaliar o impacto das medidas de intervenção (ALVES WALDMAN, DA COSTA ROSA, 1998).

A vigilância em saúde deve incluir as doenças transmissíveis; as doenças e agravos não transmissíveis; a situação de saúde, vigilância ambiental em saúde, vigilância da saúde do trabalhador. A vigilância sanitária está inserida em todos os níveis de atenção em saúde visando a integridade do cuidado da população (OPAS, 2010). O conceito epidemiológico está relacionado às pesquisas epidemiológicas como parte da vigilância em si - implica um processo de coleta de dados de diversas fontes, como registros de atendimento médico, análises laboratoriais, informes de surtos, analisando possíveis tendências e fazendo interpretações que permitam uma difusão de dados. Isto permite detectar mudanças na frequência e distribuição de doenças e avaliar a eficácia das medidas de controle e prevenção, além de desenvolver estratégias para melhorar a saúde pública (OPAS, 2010).

4.4.1. Vigilância ambiental

A vigilância ambiental se baseia em um conjunto de ações realizadas pelas autoridades de saúde pública em diferentes níveis hierárquicos (internacional, nacional, estadual, municipal), para monitorar e controlar os riscos à saúde relacionados ao meio ambiente, tendo como objetivo a proteção da saúde humana e a prevenção de doenças causadas por fatores ambientais. Além disso investiga a contaminação da água e do ar, substâncias químicas e a presença de vetores que

transmitem doenças a partir da inspeção de locais públicos ou privados e coleta de amostras. As informações coletadas pela vigilância ambiental são utilizadas para desenvolver políticas públicas e orientar medidas de controle, sendo uma ferramenta importante para garantir a saúde da população (FUNASA, 2002).

4.4.2. Vigilância entomológica

A vigilância entomológica dos principais vetores de arbovírus é realizada de acordo com as diretrizes nacionais de cada país e se baseia em modelos tradicionais, descritos e revisados pela equipe técnica da OPAS (2019), tais como: o **Índice de Infestação predial** (IIP): número de domicílios ou outros edifícios com larvas de *Aedes*/ número de domicílios inspecionados multiplicado por 100 domicílios ou residências, **índice de recipientes positivos** (IRP): número de recipientes com larvas de *Aedes*/ número de recipientes inspecionados multiplicados por 100, **Índice de Breteau** (IB): número de recipientes com *Aedes*/ número de domicílios inspecionados. Os índices larvários foram estabelecidos pela OMS para determinar o risco de transmissão da febre amarela e ao longo do tempo foram extrapolados para locais onde havia risco de transmissão da dengue. Também cita-se o **índice pupal** (IP): número de pupas / pessoa por hectare; **Produtividade**: estimativa da importância relativa de todos os tipos de criadouros, calculada a partir da porcentagem de pupas de *Aedes* sobre o total coletado por tipo de criadouro, o que não é utilizado em modelos de vigilância local.

Recentemente, foi implementada a amostragem de ovos com ovitrampas, que são altamente sensíveis para monitorar a distribuição espacial do vetor e também o impacto das intervenções de controle, para isso estima-se o **índice de positividade das ovitrampas** (IPO): número de domicílios com ovitrampas positivas para *Aedes* por 100 domicílios e o **Índice de Densidade do Ovos** (IDO): número de ovos totais por ovitrampas positivas para *Aedes*.

Por outro lado, os índices de adultos funcionam como uma medida direta da abundância de adultos, tem alto valor epidemiológico, principalmente quando realiza-se busca de vírus. Este índice recomenda-se para medir infestação, contato, infecção e risco de transmissão e proporcionam uma estimativa da população por unidade de área (domicílio), seus cálculos são realizados da seguinte forma: **índice de**

positividade de adultos (IPA): número de domicílios com adultos de *Aedes*/domicílios inspecionados por 100; **índice de densidade de adultos** (IDA): número de adultos de *Aedes*/domicílios inspecionados.

4.4.3. Vigilância entomo-viológica em mosquitos

Presume-se que as maiores taxas de infestação de *Aedes aegypti* estão associadas a bairros com alta densidade populacional, com falta de organização planejada, falta de saneamento básico, acesso à água potável e destinação final de resíduos sólidos, enquanto *Aedes albopictus* está associado a áreas de maior cobertura vegetal e bordas florestais; encontrados em folhas de plantas, bromélias, entrenós de plantas de bambu, porém muitas vezes são encontrados coexistindo nos mesmos criadouros gerando uma competição interespecífica entre essas espécies (HONÓRIO, CASTRO, *et al.*, 2009, MARTINS, ALENCAR, *et al.*, 2010).

Além de fatores ambientais e específicos da espécie, os vetores estão fortemente ligados às atividades antrópicas, o que influencia diretamente na sua distribuição espacial e temporal, uma vez que proporcionam criadouros artificiais que tendem a se tornar permanentes, gerando maior chance de encontro entre homem, vetor e o vírus (MONDINI, CHIARAVALLI NETO, 2007, TEIXEIRA, 2009, CARVAJAL CÓRTEZ, 2013); mas esses fatores relativos ao ambiente e dos mosquitos podem mudar no espaço e no tempo, o que fornece informações importantes para os programas de vigilância e controle vetorial (LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 2015).

Mecanismos patogênicos e modos de transmissão recentemente reconhecidos exigem o desenvolvimento de novas estratégias para controle e vigilância de doenças. O avanço das estratégias de controle de vetores no campo apresenta novas soluções para doenças endêmicas ou emergentes (HUANG, HIGGS, *et al.*, 2019). Por esse motivo, a vigilância entomológica e a vigilância virológica podem funcionar como uma ferramenta que forneça dados importantes sobre a circulação dos diferentes arbovírus, antes que ocorram epidemias, investigando a infecção em populações de mosquitos vetores usando RT-qPCR, que pode auxiliar na detecção de mosquitos infectados, servindo como um alerta para os sistemas de vigilância (COSTA, SANTOS, *et al.*, 2009).

4.5. Regulamento sanitário internacional

O regulamento sanitário internacional, aprovado pela 58ª Assembleia Geral da OMS, em 23 de maio de 2005, que entrou em vigor no 2007, é um instrumento jurídico internacional, o qual foi elaborado para ajudar os países contra a propagação internacional das doenças onde se incluem os riscos para saúde pública e as emergências de saúde pública, visando a prevenção, proteção, controle e dar uma resposta de saúde pública contra a propagação internacional de doenças. Este regulamento está relacionado aquelas que representam riscos para a saúde pública, exigindo as capacidades básicas do sistema de vigilância e resposta às emergências em cada país e estabelecendo as obrigações em termos de notificação desses eventos. A OMS é a entidade encarregada de monitorar e avaliar continuamente a implementação do regulamento em todos os países membros e fornece orientação e suporte técnico.

para ajudá-los a cumprir seus compromissos no âmbito do acordo funcionando como uma ferramenta importante para ajudar a prevenir a ocorrência nacional e internacional de doenças infecciosas como as arboviroses e sus vectores para garantir a segurança e a saúde da população (ANVISA, 2009, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

4.5.1. Vigilância em saúde transfronteiriça

Monitorar doenças transmissíveis em áreas de fronteira entre países e inclusive regiões geográficas, tem sido considerado um grande desafio para entender a dinâmica de disseminação, pois são áreas de alta mobilidade de população e de circulação de bens e serviços. As atividades nessas áreas envolvem a coleta, as análises e compartilhamento de informações entre as autoridades de saúde pública e as partes interessadas sobre a saúde das pessoas em ambos lados da fronteira, para que as medidas de controle necessárias sejam implementadas rapidamente (AIKES, RIZZOTTO, 2020, NUNES, GALINDO, *et al.*, 2022).

Além disso, pode ser incluído outras atividades como o monitoramento contínuo de doenças transmissíveis, a identificação precoce de surtos e epidemias, as medidas

preventivas de controle, a coordenação das atividades entre as autoridades de saúde pública, a comunicação à população, entre outras. A vigilância transfronteiriça se fundamenta em garantir a segurança sanitária entre fronteiras geográficas baseadas em cooperação internacional, incluindo a vigilância epidemiológica, a vigilância ambiental, a vigilância sanitária, além das capacidades técnicas e científicas existentes (ANVISA, 2009, AHMED, MAHMOUD, *et al.*, 2021, ARISCO, PETERKA, *et al.*, 2021, FAMBIRAI, CHIMBARI, *et al.*, 2022).

4.5.2. Determinantes sócio-ambientais na fronteira

As zonas de fronteira são consideradas níveis preliminares para a integração regional dos países vizinhos (SANTOS-MELO, ANDRADE, *et al.*, 2020), geralmente são locais de alta vulnerabilidade com limitações legais, políticas, técnicas e operacionais para controle de doenças, acesso a serviços de saúde e tratamento (PEITER, FRANCO, *et al.*, 2013). Atualmente, as cidades gêmeas de Letícia (Colômbia) e Tabatinga (Brasil) são consideradas cidades de alta conurbação, conectadas apenas às grandes cidades por via fluvial e aérea. As principais atividades econômicas são a pesca, extração de madeira, exploração de produtos naturais regionais, turismo que nos últimos anos tem adquirido grande importância (SUÁREZ-MUTIS, MORA CÁRDENAS, *et al.*, 2010); como parte do processo de migração dos habitantes da área de fronteira Brasil-Colômbia-Peru, essas migrações também são observadas em busca de oportunidades de trabalho de forma independente, em entidades governamentais ou de pesquisa científica (VERGEL-TOVAR, 2008), tráfico de drogas entre outros (SANTOS-MELO, ANDRADE, *et al.*, 2020), que intensificam a dinâmica sócio-temporal a nível local.

Alguns fatores como a permeabilidade da divisão política das cidades gêmeas, a dinâmica sociodemográfica, as diferenças administrativas na vigilância e controle dos fatores ambientais, favorecem o surgimento de doenças emergentes e reemergentes como as diversas arboviroses. A probabilidade de emergência e/ou re-emergência aumenta devido à falta de saneamento básico associada ao comportamento itinerante da população - estudantes, trabalhadores, motoristas, militares, comerciantes, turistas - que geram um elevado intercâmbio de doentes e suscetíveis (CARVAJAL CÓRTEZ, 2013, PEITER, FRANCO, *et al.*, 2013).

Este cenário torna-se um desafio para os sistemas de saúde fronteiriços, pois é necessário estudar como os processos de integração da saúde podem fortalecer os mecanismos de melhoria das necessidades da população (SANTOS-MELO, ANDRADE, *et al.*, 2020), já que o processo saúde-doença geralmente transcende os limites internacionais, afetando os habitantes de ambos os lados da fronteira e até mesmo se espalhando para outras regiões, tornando-se necessário compreender a cadeia de transmissão epidemiológica, a partir da dinâmica espacial e temporal das espécies analisadas e seu comportamento epidemiológico, que ajuda a nortear as ações de vigilância e controle no nível local (PEITER, 2005, OPAS, 2010, CARVAJAL CÓRTEZ, 2013).

5. Estratégias Metodológicas

5.1. Tipo de Pesquisa

Este é um estudo misto, observacional e ecológico transversal que visa avaliar possíveis associações entre indicadores epidemiológicos, entomológicos e virológicos das arboviroses espaço-temporalmente, nas cidades gêmeas de Letícia e Tabatinga. Essa proposta de projeto se vincula à linha 1 de pesquisa do Programa de Pós-Graduação em Condições de Vida e Situações de Saúde na Amazônia PPGVIDA: Fatores sócio biológicos no processo saúde-doença na Amazônia, a qual “realiza pesquisas integrando as áreas biológica e social, a partir das condições de vida e situação de saúde das populações amazônicas”. Na área temática de Biologia, Ecologia e Controle de Doenças Infecciosas na Região Amazônica, que trata sobre “aspectos relacionados ao diagnóstico, tratamento e controle de doenças transmitidas por vetores na região amazônica desde uma abordagem da ecoepidemiologia, integrando a biologia e ecologia dos principais vetores, o monitoramento ativo de patógenos em animais”.

5.2. Local de realização da pesquisa e população de interesse

Área de estudo: Letícia, município colombiano localizado na ponta sul do país (-4,212698; -69,942983), capital do Departamento do Amazonas, com uma área de

5.968 km² e uma população estimada de 42.844 habitantes de acordo com o último censo realizado em 2018 (DANE, 2018) e Tabatinga, um município brasileiro localizado no extremo oeste do estado do Amazonas, às margens do Rio Solimões, (-4,231526; -69,936909), na tríplice fronteira Brasil-Colômbia-Peru. Em 2015, sua população foi estimada em 61.028 habitantes (IBGE, 2020).

Esses dois municípios têm sido considerados de alto risco para a transmissão de arboviroses, devido a diversos fatores ambientais e populacionais como são: o elevado número de casos clínicos notificados nessas áreas nos sistemas de vigilância de cada país, refletido em suas altas taxas de incidência (SIVIGILA- SINAN), à presença de populações das espécies *Aedes aegypti* desde 2009, *Aedes albopictus* desde 1998 e de *Culex* spp. ao longo de vários anos de vigilância entomológica (LSPDA, 2019), a dinâmica populacional entre cidades gêmeas, deficiência de serviços públicos e saneamento básico (PEITER, FRANCO, *et al.*, 2013, CARVAJAL CORTÉS, 2018).

5.3.Coleta de mosquitos

Para a coleta de mosquitos adultos se utilizou aspirador mecânico tipo Nasci, o qual é um instrumento formado por um cilindro de PVC revestido de alumínio, um puçá (tecido translúcido) e uma hélice fixada a um motor alimentado por uma bateria de 12 volts. Se utiliza para aspirar exemplares em repouso, escondidos, em abrigos naturais, ou em pleno voo (ativos), mantendo-os presos no fundo do puçá. A aspiração foi realizada no intra e peridomicílio das residências aleatorizadas nos domicílios de Letícia e Tabatinga, registrando os minutos utilizados em cada um dos dois ambientes. Os locais de amostragem (casas) foram selecionados aleatoriamente a partir de uma malha de pontos equidistantes, para os quais foi proposto uma distância de 150 metros entre cada ponto e outro, tendo um total de 449 pontos nas duas cidades. A partir dessa malha, foram aleatorizados e escolhidos 132 pontos de coleta a partir do cálculo do tamanho de amostra baseado nos índices de infestação com um intervalo de confiança de 95%. A malha de pontos, foi construída com o programa Q-GIS 3.16.16 (Hannover) e à randomização dos pontos foi feita em Excel Microsoft Office Plus 2019, com a fórmula de hierarquia, seguido da randomização para evitar duplicidade de números.



Figura 13. Procedimento para aspiração de mosquitos nos diferentes pontos de amostragem, no intra e peridomicílio. Fonte: Arquivo pessoal.

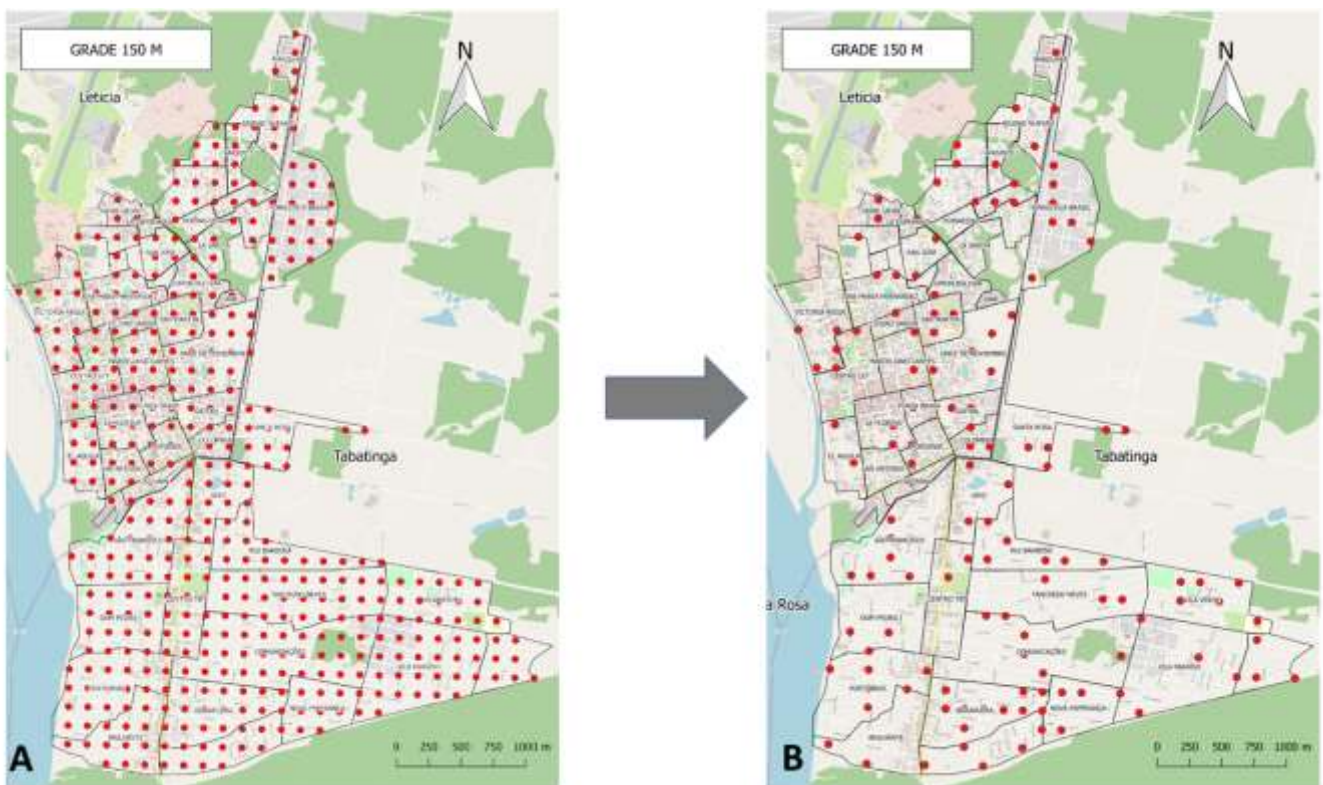


Figura 14. A) Malha de pontos equidistantes nas cidades de Leticia e Tabatinga, 150 metros entre cada ponto; B) pontos randomizados para a amostragem a partir da malha de pontos da figura A.

As seguintes variáveis foram levadas em conta para a seleção de domicílios: acessibilidade, segurança e aceitação dos residentes. Cada ponto de coleta foi georreferenciado com um GPS ou aplicativo móvel que permitiu a localização espacial do domicílio amostrado (DE LA MORA-COVARRUBIAS, JIMÉNEZ-VEGA, *et al.*, 2010).

Os mosquitos adultos foram coletados pela equipe de ACE's no município de Tabatinga e da equipe de entomologia do LSPDA no município de Letícia. Os mosquitos foram mantidos vivos em gaiolas entomológicas, a temperatura ambiente em uma caixa de isopor com uma capa de papel húmido para preservar as condições ambientais durante o transporte em campo. No laboratório, os mosquitos foram separados por espécie e por sexo, utilizando as chaves de identificação dicotômicas de Consoli & Oliveira, (1994); posteriormente foram armazenados até 20 indivíduos por ponto (CÁCERES, 2003), e armazenadas em temperaturas de -70~ -80°C no LSPDA ou no LAFRON, até o momento do processamento.

5.4.Detecção de vírus em soro e mosquitos

Devido a um acordo de cooperação para vigilância de arbovírus, vírus emergentes e reemergentes entre o Laboratório de Salud Pública Departamental del Amazonas e o Instituto Leônidas & Maria Deane - ILMD / Fiocruz Amazônia, onde participa este trabalho de investigação; no ano 2019, no LSPDA foram armazenadas amostras de soro para o diagnóstico de Dengue e que resultaram negativas para esse vírus por ensaio *NS1* no laboratório nacional de referência do Instituto Nacional de Saúde da Colômbia. No ILMD se realizaram 175 extrações de RNA do soro dessas amostras e foram testadas por ensaios RT-qPCR *multiplex* para detecção de Dengue/ Zika/ Chikungunya, Mayaro/ Oropouche e Parvovirus humano B19.

Para os mosquitos adultos, uma vez as amostras foram coletadas em campo, foram transportadas vivas para o laboratório em gaiolas entomológicas. Em cada ponto com captura positiva, os mosquitos foram separados por espécie e no máximo de 20 indivíduos por microtubo, porém quando se tinha mais de 20 mosquitos por ponto, foram repetidas as quantidades de microtubos necessárias para respeitar o armazenamento nas quantidades máximas; logo após foram armazenados e devidamente identificados os pools para os ensaios de RT- qPCR

Amostras de soro foram submetidas a extração total de RNA com o equipamento Maxwell® RSC, que utiliza o kit Maxwell® RSC Viral Total Nucleic Acid Purification (Promega), seguindo as instruções do fabricante. As amostras de mosquitos obtidas no campo foram submetidas a extração de RNA, usando protocolo de extração com Trizol® (LS REAGENT) de *pools* macerados, realizada de acordo com o protocolo do laboratório de virologia do Instituto Leônidas Maria Deane- ILMD.

Para os ensaios de RT- qPCR, foram analisadas as amostras aplicando o protocolo do laboratório de virologia do ILMD Taqman Fast Virus com ensaios *multiplex* para detecção de Dengue/ Zika/ Chikungunya e Mayaro/ Oropouche (NAVECA, NASCIMENTO, *et al.*, 2017), utilizando métodos simples para a detecção simultânea desses arbovírus usando uma reação em cadeia da polimerase em tempo real de transcrição reversa *multiplex* em uma única etapa (RT-qPCR), onde ao mesmo tempo um controle positivo interno é incluído para detectar falsos negativos devido à inibição de PCR ou mau funcionamento do equipamento.

A análise filogenética de OROV, se realizou com síntese de DNA complementar com o SuperScript IV Reverse Transcriptase e primers aleatórios (Thermo Fisher Scientific) de acordo com as instruções do fabricante; posteriormente, foi realizado fragmentos de direcionamento de PCR convencional S, M e L com primers publicados anteriormente e Platinum SuperFi II Green PCR Master Mix (2X) (Thermo Fisher Scientific). Para o sequenciamento de nucleotídeos, os produtos de PCR foram previamente purificados por PEG e a reação de sequenciamento foi realizada em um ABI3130 Genetic Analyzer na plataforma de genômica ILMD

5.5.Dados epidemiológicos

Foi realizada uma análise retrospectiva dos dados desagregados dos casos notificados e confirmados de 2016 até 2022, para avaliar o perfil epidemiológico e construir a curva de casos e diagramas de controle das arboviroses em Leticia e Tabatinga, obtidos nas bases de dados do Sistema de Vigilância Epidemiológica - SIVIGILA (Colômbia) e Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN

(Brasil). Para as análises de associação espaço-temporal de casos de arboviroses notificados nos sistemas de vigilância nos municípios de Letícia e Tabatinga, foi utilizado a agregação por bairro, os casos nos municípios, levando em consideração o local provável de infecção.

5.6. Análises de dados

Dados epidemiológicos: Foram realizadas análises descritivas e inferenciais dos indicadores epidemiológicos (R Studio) e dos indicadores entomológicos propostos, utilizando medidas de frequência e associação. Foram construídos mapas temáticos utilizando programa Q-GIS 3.16.16 (Hannover), com o sistema de referência de coordenadas EPSG: 3857 (WGS84 / Pseudo Mercator), em uma escala de 1: 50000, a partir de cluster de associação espaço-temporais no software SaTScan V10.1, usando o modelo discreto de Poisson.

Indicadores entomológicos: Os índices entomológicos foram construídos a partir das coletas realizadas por aspiração de mosquitos nos domicílios selecionados nos municípios de Letícia e Tabatinga (5,3 desenho amostral), como se descreve a continuação:

Índice de positividade de adultos (**IPA**)

$$IPA = \frac{\text{Residências positivas}}{\text{Residências inspecionadas}} \times 100$$

Média de adultos (**MA**), índice de densidade de adultos (**IDA**), índice de Fêmeas por Residência (**IFR**).

Foram padronizados o número de mosquitos por residência e área, utilizando a seguinte fórmula:

$$\text{Padronização} = \frac{\text{No. indivíduos}}{\text{No. min}} \times 15 \text{ min}$$

Posteriormente, foram feitos os cálculos dos seguintes índices

$$MA = \frac{\text{No. adultos}}{\text{Residências Inspeccionadas}}$$

$$IDA = \frac{\text{No. adultos}}{\text{Residências positivas}}$$

$$IFR = \frac{\text{No. fêmeas}}{\text{Residências Inspeccionadas}}$$

Mapas temáticos de mosquitos adultos: Foram construídos mapas temáticos para visualizar a distribuição espacial das populações de *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* e *Culex* spp. nos domicílios inspeccionados nos municípios de Letícia e Tabatinga, utilizando a frequência relativa de adultos, entre maio de 2021 e junho de 2022. As bases cartográficas digitais dos municípios foram obtidas de openstreetmap; sistema de referência de coordenadas EPSG: 3857 (WGS84 / Pseudo Mercator), em uma escala de 1: 50000 utilizando o programa Q-GIS 3.16.16 (Hannover). Para as análises espaciais e identificação dos padrões de distribuição e densidade das espécies gerando gradientes cromáticos de intensidade "pontos quentes", foi utilizado o estimador de Kernel a partir do número de indivíduos.

5.7. Aspectos éticos e legais da Pesquisa

Para a coleta de mosquitos no município de Tabatinga, foi feito o pedido ao ICMBio, que autorizou as atividades de coleta e transporte de mosquitos durante o projeto no território nacional sob licença nº 77317-1. No município de Letícia, a coleta de mosquitos foi realizada com a colaboração do Laboratório Departamental de Saúde Pública e sua área de entomologia no processo regular de vigilância de vetores de interesse em saúde pública, seguindo a resolução 008430 de 1993, artigo 4º do Ministério de Saúde: “a pesquisa para a saúde inclui o desenvolvimento de ações que contribuam para o conhecimento dos processos biológicos e psicológicos do ser humano, para o conhecimento e avaliação dos efeitos nocivos do meio ambiente sobre a saúde”.

Em todos os momentos prevaleceu o critério de respeito à dignidade e à proteção dos direitos previdenciários dos habitantes das moradias, foi solicitado o seu consentimento antes de fazer as capturas entomológicas. Da mesma forma, foram oferecidas informações claras e facilmente compreensíveis sobre os objetivos do estudo e a possibilidade de participar dela sob anonimato, para isso em cada domicílio

foi entregue um TCLE (apêndice A e B), o qual foi assinado uma vez finalizada a leitura do mesmo e autorizada a atividade pelo residente.

6. Resultados

Se apresentam os resultados obtidos a partir das análises de dados primários e secundários. A primeira seção, foi feita uma apresentação retrospectiva da situação epidemiológica das arboviroses nos municípios de Leticia e Tabatinga, considerando o intervalo entre 2016 - 2022 e os diagramas de controle para os anos 2021 e 2022. Na segunda seção, se faz uma descrição do perfil epidemiológico dos casos notificados nos sistemas de vigilância SIVIGILA (Leticia) e SINAN (Tabatinga) e da distribuição por bairro dos casos em 2021 e 2022.

A terceira e quarta seção, se apresentam os resultados das análises de indicadores entomológicos e a distribuição espaço-temporal de *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* e *Culex* spp., bem como os resultados das análises laboratoriais de RT-qPCR para amostras de soro e *pools* de mosquitos adultos.

A quinta seção, se realiza uma análise de serie temporal com a notificação de casos nos municípios de Leticia e Tabatinga. Para as associações espaço temporais entre a notificação de casos de arboviroses e os mosquitos vectores, foram realizadas análises de persistência, decomposição da série temporal, análises retrospectivas espaço-temporal e persistência de mosquitos nos municípios de Leticia e Tabatinga.

6.1 Situação epidemiológica de arboviroses nos municípios de Leticia e Tabatinga

No período entre 2016 e 2022, foram confirmados 3.578 casos de dengue, dos quais 2.560 (71,54%) foram notificados no município de Leticia e 1.018 (28,46%) casos no município de Tabatinga. O ano de 2019 apresentou a maior notificação com 2.014 casos, sendo 1.647 de Leticia e 367 de Tabatinga com um aumento de casos acima do esperado desde a semana epidemiológica (SE) 8 até a SE 4 de 2020, e com um pico acentuado entre a SE 32 de 2019 até a SE 4 de 2020, com um máximo de 176 casos notificados na SE 43. Já, em 2021 teve aumento de casos de dengue na SE 48, observando-se um incremento de casos e uma sustentabilidade na notificação até o ano 2022, que para esse ano apresentou um maior número de casos em Leticia (364 casos) em comparação com Tabatinga (79 casos) (figura 15).

No ano 2019, em Letícia foi observada uma maior incidência acumulada de dengue em comparação com Tabatinga, o bairro com a maior incidência foi o Mangueare com 409 casos por 1.000 habitantes, seguido do bairro Centro com 285 casos por 1.000 habitantes e no terceiro lugar ficou o bairro Costa Rica 1 com 111 casos por 1.000 habitantes; em Tabatinga o bairro que apresentou a maior incidência foi Nova Esperança com 15 casos por 1.000 habitantes, seguido de Portobras com 14 casos por 1000 habitantes e no terceiro lugar lugar se encontra o bairro Centro com 10 casos por 1.000 habitantes.

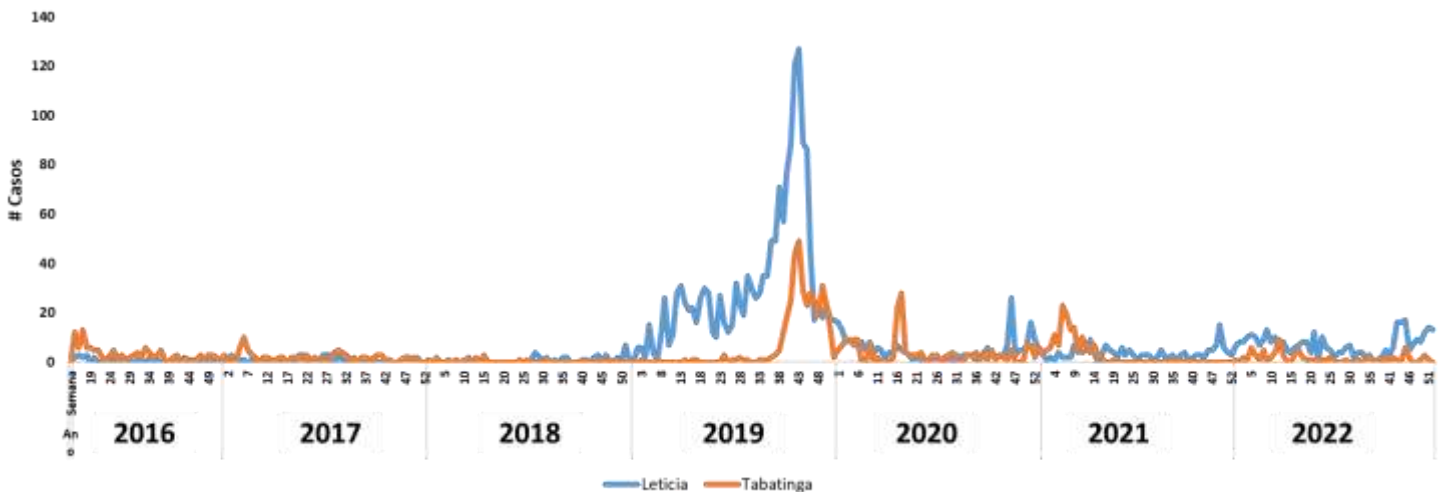


Figura 15. Casos confirmados de Dengue desde 2016 até 2022 nos municípios de Letícia e Tabatinga.

Para a construção do diagrama de controle, foram considerados os anos 2016, 2017, 2018 e 2020, e foi desconsiderado o ano de 2019 por ser ano hiperepidêmico. A figura 16 mostra a incidência acumulada dos casos notificados no município de Letícia, pode-se observar em linha preta o comportamento da doença para o ano 2021 (a) e o ano 2022 (b). Na SE 13, 17, 21, 24, 32, 35, 49 de 2021, a incidência estava acima do limiar epidêmico, já as outras semanas do ano estiveram abaixo do limiar epidêmico. Em 2022 a partir da SE 3, a incidência estava acima do limiar epidêmico, só nas semanas epidemiológicas 26,34,36,37 a incidência estava abaixo do limiar epidêmico.

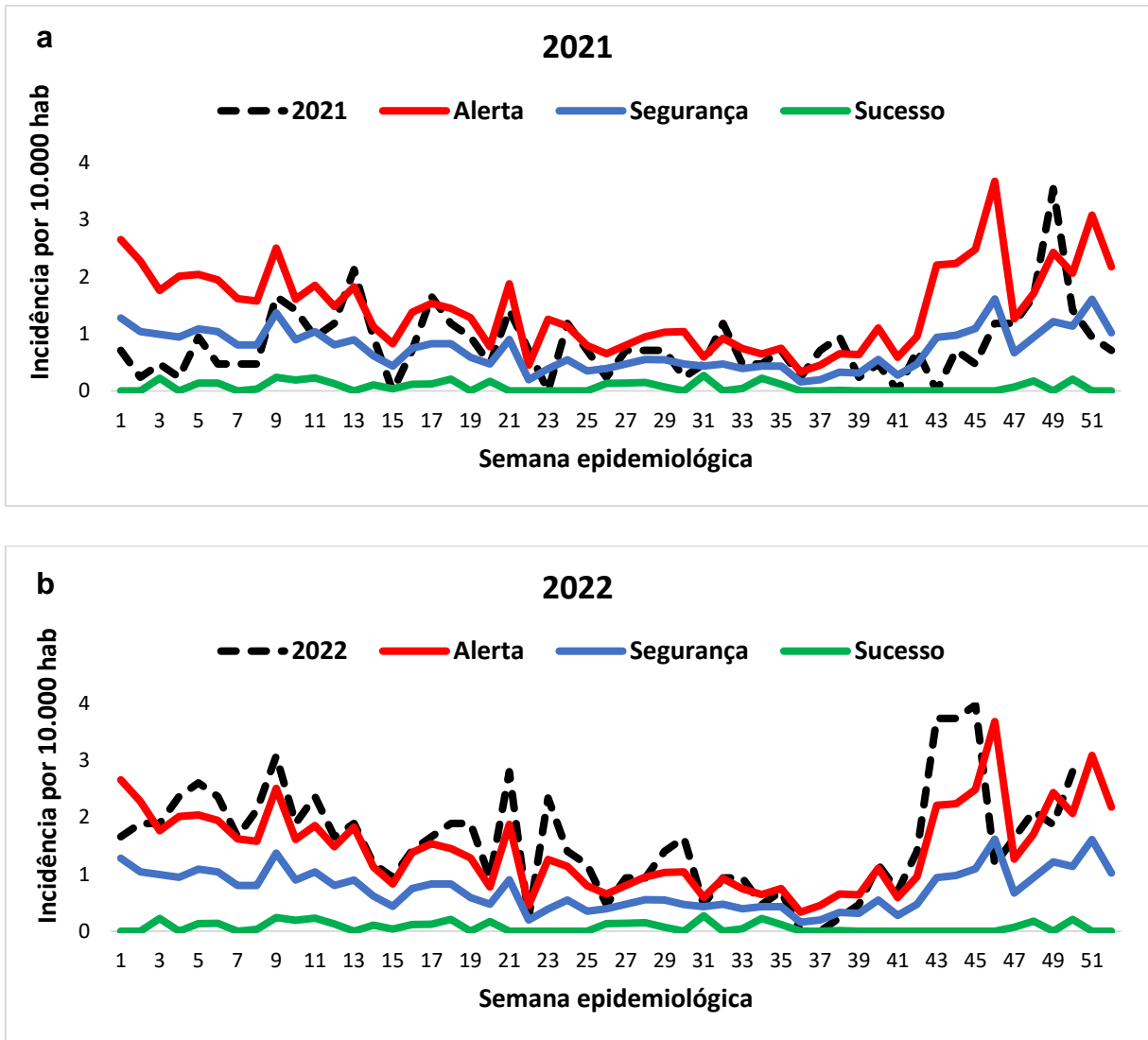


Figura 16. Diagrama de controle da incidência de Dengue no município de Leticia, ano 2021 e ano 2022. Linha verde= zona de Sucesso, linha azul= zona de Segurança; linha vermelha= zona de Alerta, linha preta= ano avaliado

O diagrama de controle para o município de Tabatinga (figura 17) mostra a incidência dos casos notificados, pode-se observar em linha preta o comportamento da doença para o ano 2021 (a) e o ano 2022 (b), na S.E. 3, até a S.E.14, o comportamento foi acima do limiar epidêmico. As outras semanas do ano estiveram abaixo do limiar epidêmico; no ano 2022 a partir da S.E. 12 e 45 o comportamento foi acima do limiar epidêmico, o restante de semanas teve flutuações abaixo do limiar epidêmico.

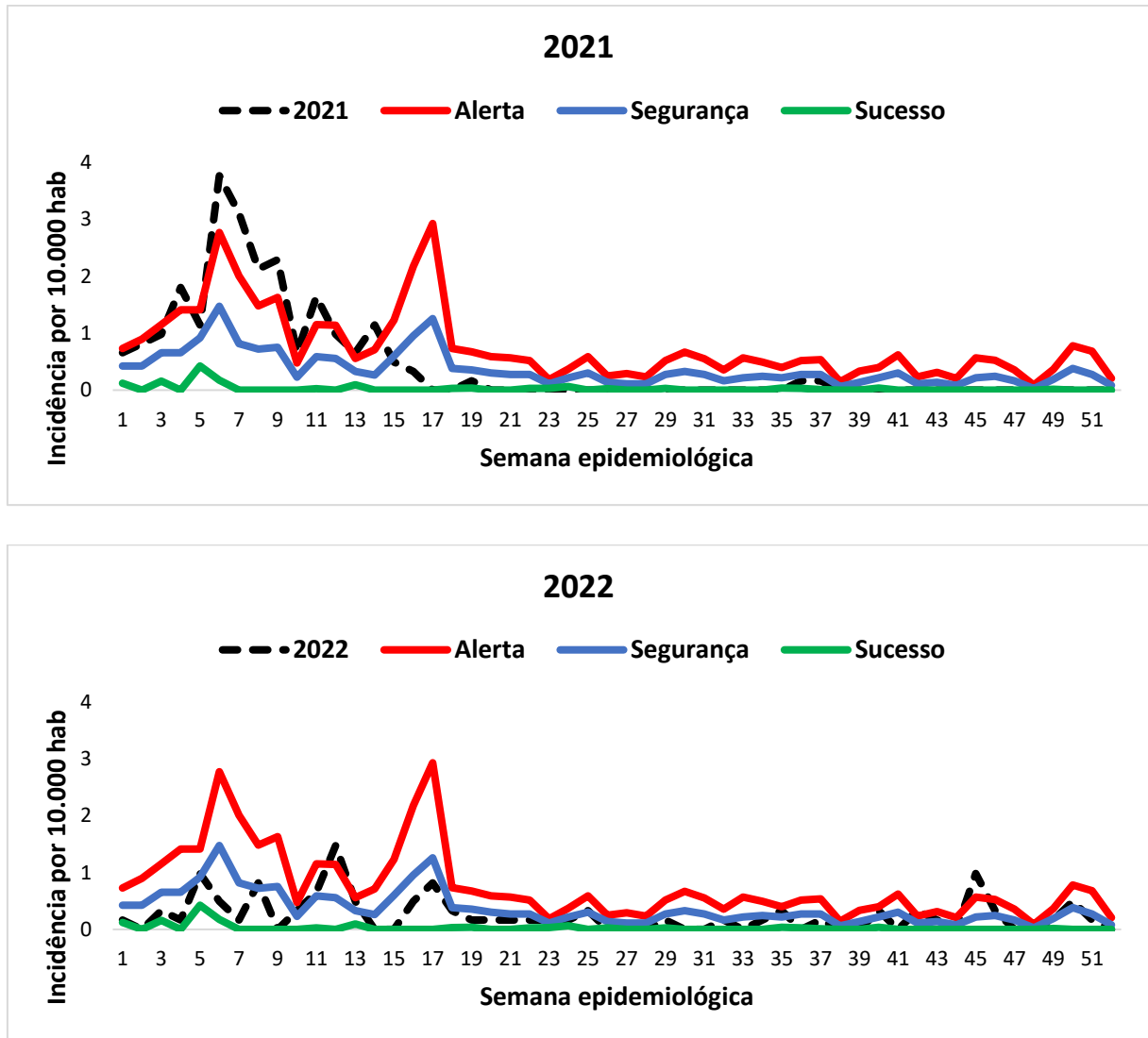


Figura 17. Diagrama de controle da incidência de Dengue no município de Tabatinga, ano 2021 e ano 2022. Linha verde= zona de Sucesso, linha azul= zona de Segurança; linha vermelha= zona de Alerta, linha preta= ano avaliado

6.2. Perfil epidemiológico dos casos

Foram realizadas análises descritivas dos casos confirmados de dengue de 2021 e 2022 notificados nos sistemas de vigilância epidemiológica SIVIGILA e SINAN por separado; os eventos como Zika e chikungunya não foram analisados no perfil de cada município devido a que no período de avaliação, somente se apresentaram três casos de chikungunya, sendo um descartado por análises de laboratório e os outros dois continuam em investigação. Não houve registro de casos de Zika no período analisado.

6.2.1 Leticia (Amazonas, Colômbia)

Foram notificados 545 casos de dengue no município de Leticia, sendo 182 (33,39%) em 2021 e 363 em 2022 (66,61%); desses o 64,8% (353) foram classificados como dengue sem sinais de alarme e o 35,2% (192) dengue com sinais de alarme. Um total de 358 notificações de casos foram descartados, por não atenderem aos critérios epidemiológicos para configurar caso provável de dengue, segundo os critérios da vigilância epidemiológica e que não fazem parte das análises realizadas; sendo 225 no ano 2021 e 133 no ano 2022.

Tabela 1. Casos notificados de dengue por ano e classificação no município de Leticia (2021-2022).

Ano	Provável	%	confirmado por laboratório	%	confirmado por nexos epidemiológico	%	Incidência acumulada (100.000hab)
2021	91	50,0%	89	48,9 %	2	1,1 %	424,80
2022	207	57,0%	156	43,0 %			847,26
Total	298		245		2		

A tabela 1, mostra os critérios para notificação e confirmação de casos de Dengue para o ano de 2021 e 2022 no município de Leticia; no ano 2021 dos 182 casos notificados no sistema de vigilância epidemiológica 91 ficaram como casos prováveis (50,0%), 89 foram confirmados por exame de laboratório (48,9%) e 2 casos por nexos epidemiológico (1,1%); em 2022 dos 363 casos notificados no sistema de vigilância, 207 casos ficaram como prováveis (57,0%) e 156 foram confirmados por exame de laboratório (43,0%).

Analisando a distribuição de casos por sexo e pirâmide etária nos anos 2021 e 2022, observamos que a maioria da população eram pessoas adultas 61,5% (20-59 anos; [homens= 56,4%; mulheres= 66,1%]) seguida de jovens 31,0% (0-19 anos; [homens=35,1%; mulheres= 27,3%]) e idosos 7,5% (>60 anos, [homens= 8,5%; mulheres= 6,6%]). Para mulheres a faixa etária que apresentou mais casos foi de 20-

29 anos (24,5%) já em homens a faixa etária de 20-29 anos apresentaram um 21,6% dos casos notificados (figura 18).

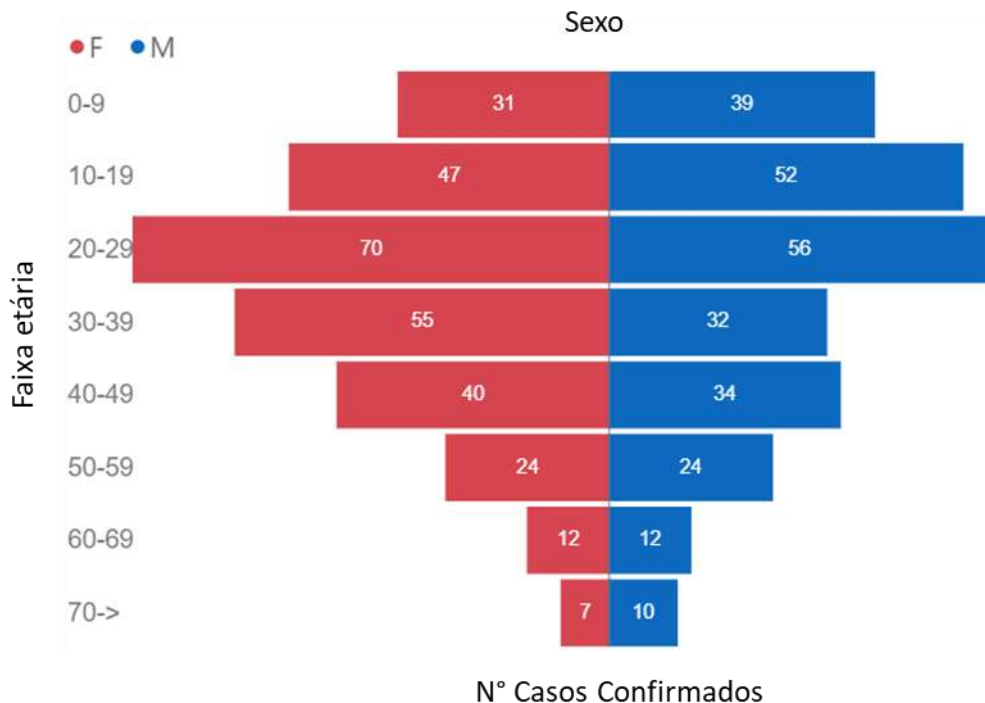


Figura 18. Distribuição total da população com dengue por sexo e idade em Letícia nos anos 2021-2022. Fonte: SIVIGILA 2022

Fazendo a distribuição de casos por ano de notificação, observamos que em 2021, para o sexo feminino a faixa etária de 20-29 anos apresenta um 25,6% dos casos notificados, em segundo lugar a faixa de 30-39 anos (22,2%) e, em terceiro lugar a faixa de 10-19 anos (20,0%), seguidos da faixa etária de 40-49 anos com 11,1%, de 50-59 anos com 7,8%, de 0-9 anos com 6,7%, 60-69 anos com 4,4% e 70-> com 2,2%. Para o sexo masculino a faixa etária de 20-29 anos (25,0%) apresentou a maior notificação de casos, em segundo lugar a faixa etária de 10-19 anos (19,6%) e, em terceiro lugar a faixa etária de 30-39 anos (14,1%), seguido da faixa de 0-9 anos (12,0%), de 40-49 anos com 10,9%, 50-59 anos com 9,8%; e as faixas de 60-69 anos e 70-> apresentaram um 4,3% da notificação respectivamente.

No ano 2022, observamos que para o sexo feminino, a faixa etária de 20-29 anos apresentou a maior notificação de casos (24,0%), em segundo lugar foi a faixa de 30-39 anos (17,9%), terceiro foi a faixa de 40-49 anos (15,3%); a faixa de 10-19 anos apresentou o 14,8%, 0-9 anos 12,8%, 50-59 anos 8,7%, e as faixas de 60-69 anos (4,1%) e 70-> um 2,6% respectivamente. Para o sexo masculino a faixa etária

de 10-19 anos apresentou a maior notificação de casos com um 20,4%, em segundo lugar foi a faixa de 20-29 anos (19,8%), em terceiro lugar a faixa de 0-9 anos (16,8%), a faixa de 40-49 anos apresentou uma notificação do 14,4%, a faixa de 50-59 anos apresentou um 9,0%, a faixa de 60-69 anos um 4,8% e a faixa de 70-> anos apresentou um 3,6% de casos notificados.

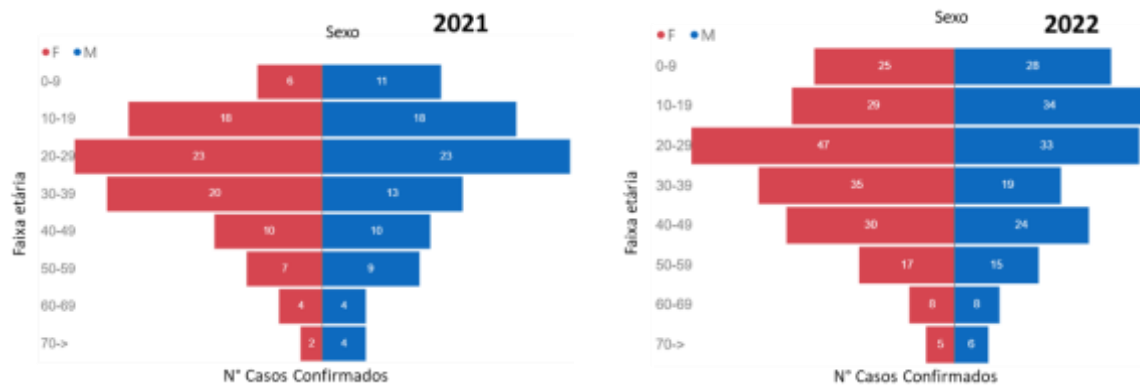


Figura 19. Distribuição de casos de dengue por faixa etária por ano em Letícia nos anos 2021-2022. Fonte: SIVIGILA 2022.

Para os anos de avaliação 2021 e 2022, os 4 principais sintomas no perfil clínico que tiveram frequência > 70% foram febre, cefaleia, mialgia, artralgia; entre 70% e 10% foram dor retro-ocular, exantema, dor abdominal, vômito, queda de plaquetas e diarreia; já os outros sintomas contemplados na ficha de notificação apresentaram uma frequência <10% o foram inexistentes, como se mostra na tabela 2. Quanto a ocupação dos casos notificados no município de Letícia no ano 2021 e 2022, não foi possível fazer uma análise representativa devido a que o 50,5% dos casos notificados não estavam preenchidos, 26,4% se declararam trabalhadores de ofícios vários, 2,2% policiais, 1,5% agricultores, 1,1% professores, 0,9% fisioterapeutas, e o 16,3% restante foram outras ocupações.

Tabela 2. Sinais e sintomas dos casos de dengue. Letícia 2021-2022

Fonte: SIVIGILA

Sinais e sintomas	2021	%	2022	%	Total	%
Febre	182	100,0%	363	100,0%	545	100,0%
Cefaleia	161	88,5%	327	90,1%	488	89,5%

Mialgia	159	87,4%	328	90,4%	487	89,4%
Altralgia	127	69,8%	267	73,6%	394	72,3%
Dor retro-ocular	91	50,0%	112	30,9%	203	37,2%
Exantema	45	24,7%	64	17,6%	109	20,0%
Dor abdominal	0	0,0%	107	29,5%	107	19,6%
Vômito	0	0,0%	86	23,7%	86	15,8%
Queda de plaquetas	0	0,0%	79	21,8%	79	14,5%
Diarreia	0	0,0%	64	17,6%	64	11,7%
Hipotensão	0	0,0%	6	1,7%	6	1,1%
Letargia	0	0,0%	4	1,1%	4	0,7%
Hepatomegalia	0	0,0%	1	0,3%	1	0,2%
Comprometimento grave de órgãos	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Hipotermia	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Aumento de hematócrito	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Choque	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Acúmulo de líquidos	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Extravasamento plasmático grave	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

6.2.2 Tabatinga (Amazonas, Brasil)

Foram confirmados 213 casos de dengue no município de Tabatinga, sendo 129 (60,56%) em 2021 e 84 em 2022 (39,44%); desses o 92,09% (163) foram classificados como dengue sem sinais de alarme e o 7,91% (14) como indeterminados. Um total de 559 notificações de casos foram descartados por não atenderem aos critérios epidemiológicos para configurar caso provável de dengue, segundo os critérios da vigilância epidemiológica e que não fazem parte das análises realizadas; sendo 238 no ano 2021 e 321 no ano 2022.

Ano	Laboratório	%	Clínico epidemiológico	%	Em investigação	%	Sem Classificar	%	Incidência acumulada (100.000hab)
2021	118	91,5%		0%	1	0,8%	10	7,8%	211,38
2022	79	94,0%	2	2,4%		0%	3	3,6%	137,64

Total | 197 | 2 | 1 | 13
Tabela 3. Casos notificados de dengue por ano e classificação no município de Tabatinga (2021-2022).

A tabela 3 mostra os critérios para notificação e confirmação de casos de Dengue para o ano de 2021 e 2022 no município de Tabatinga; no ano 2021 dos 129 casos notificados no sistema de vigilância epidemiológica 118 foram confirmados por exame de laboratório (91,5%), 10 ficaram sem classificar (7,8%) e 1 caso em investigação (0,8%); em 2022 dos 84 casos notificados no sistema de vigilância, 79 foram confirmados por exame de laboratório (94,0%), 3 sem classificar (3,6%) e 2 casos por critério clínico epidemiológico (2,4%).

Analisando a distribuição de casos por sexo e pirâmide etária nos anos 2021 e 2022, observamos que a maioria da população eram pessoas adultas 52,6% (20-49 anos; [homens= 56,0%; mulheres= 49,6%]) seguida pessoas adultas e idosos 24,9% (>50 anos, [homens= 20,0%; mulheres= 29,2%]) e jovens 22,5% (0-19 anos; [homens=24,0%; mulheres= 21,2%]). Para mulheres a faixa etária que apresentou mais casos foi de 40-49 anos (23,0%) já em homens a faixa etária de 30-39 anos apresentou um 24,0% dos casos notificados respectivamente (figura 21).

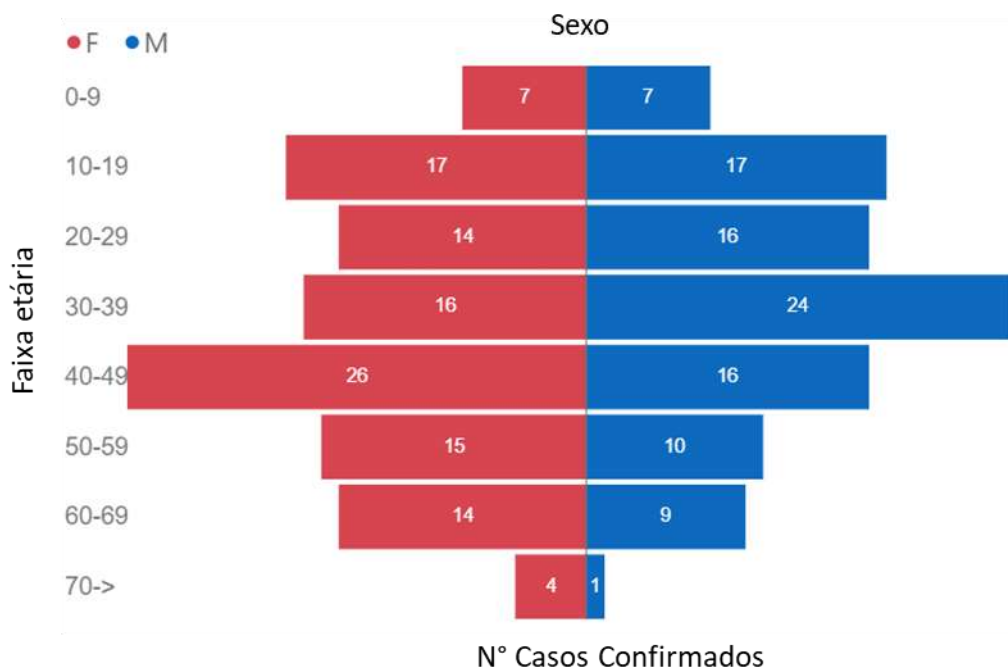


Figura 20. Distribuição total da população com dengue por sexo e idade em Tabatinga nos anos 2021-2022. Fonte: SINAN 2022.

Fazendo a distribuição de casos por ano de notificação, observamos que em 2021 para o sexo feminino a faixa etária de 40-49 apresentou um 22,7% dos casos notificados, em segundo lugar está a faixa de 10-19 com um 17,3% dos casos, seguido das faixas de 20-29 anos e 30-39 anos com um (16,0%) dos casos respectivamente, as faixas etárias de 50-59 anos e 60-69 anos, cada uma apresentou um 8,0% dos casos, de 0-19 anos um 6,7%, e 70-> um 5,3%. Para o sexo masculino a faixa etária de 40-49 anos (24,1%) apresentou a maior notificação de casos, em segundo lugar foi a faixa etária de 30-39 anos (22,2%), terceiro lugar foi para a faixa etária de 10-19 anos (18,5%), a faixa de 50-59 anos apresentou uma notificação do 11,1%; a faixa de 20-29 anos apresentou um 9,3%, as faixas de 0-9 anos e 60-69 anos apresentaram um 7,4% dos casos, e a faixa de 70-> anos não apresentou notificação de casos.

No ano 2022, observamos que para o sexo feminino, as faixas etárias de 40-49, 50-59 e 60-69 anos apresentaram uma notificação de 20,0% cada uma, seguido da faixa de 10-19 anos (15,0%), a faixa de 0-9 anos apresentou o 10,0%, 20-29 anos 5,0%, e 70-> não apresentou notificação de casos. Para o sexo masculino a faixa etária de 20-29 anos apresentou a maior notificação de casos com um 28,6%, em segundo lugar foi a faixa de 30-39 anos (21,4%), em terceiro lugar a faixa de 10-19 anos (17,9%), a faixa de 60-69 anos apresentou uma notificação do 14,3%, a faixa de 40-49 anos apresentou um 10,7%, as faixas de 50-59 anos e 70-> apresentaram um 3,6% dos casos respectivamente e a faixa de 0-9 anos não apresentou notificação de casos.

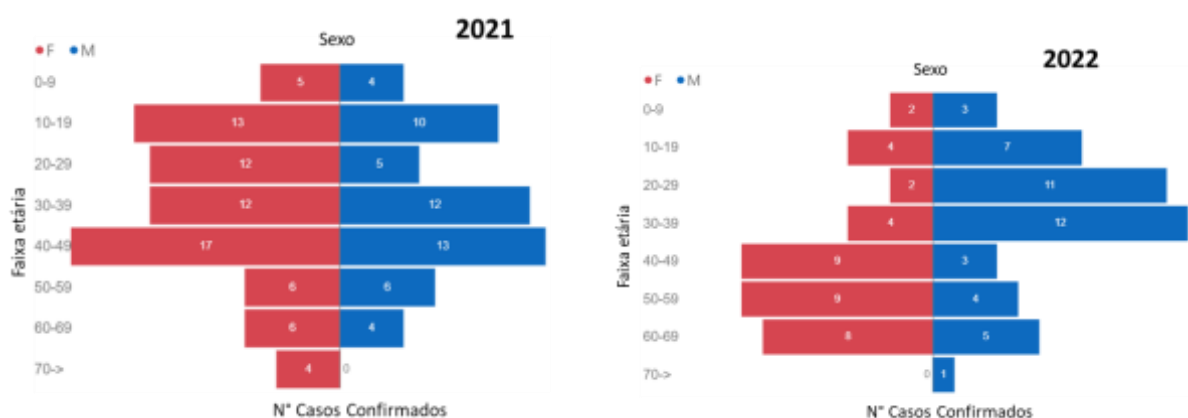


Figura 21. Distribuição de casos de dengue por faixa etária por ano em Tabatinga nos anos 2021-2022. Fonte: SINAN 2022.

Para os anos de avaliação 2021 e 2022, os sintomas mais frequentes (>60%) no perfil clínico foram febre, cefaleia; dor das costas, mialgia, dor retro-ocular, náuseas e vômito, tiveram uma frequência, entre o 60% e 10%; já os outros sintomas contemplados na ficha de notificação apresentaram uma frequência <10% o foram inexistentes, como se mostra na tabela 4. Não foi possível analisar o perfil clínico do 10,56% dos casos notificados devido a que não foram preenchidos os dados na ficha de notificação epidemiológica. Quanto a ocupação dos casos notificados no município de Tabatinga no ano 2021 e 2022, não foi possível fazer uma análise ampla devido a que o 69% dos casos notificados esse componente ficou em branco, só foi contestado que o 10,8% foram estudantes, o 6,1% dona de casa, 2,3% agricultor, 1,4% ACS, 0,9% enfermeiro, 0,9% professores, 0,9% pescadores; o restante 7,5% foram outras ocupações diferentes.

Tabela 4. Sinais e sintomas dos casos de dengue. Tabatinga 2021-2022

Fonte: SINAN.

Sinais e sintomas	2021	%	2022	%	Total	%
Febre	106	82,17%	56	66,67%	162	76,06%
Cefaleia	86	66,67%	52	61,90%	138	64,79%
Dor costas	69	53,49%	44	52,38%	113	53,05%
Mialgia	62	48,06%	18	21,43%	80	37,56%
Náuseas	48	37,21%	26	30,95%	74	34,74%
Vômito	22	17,05%	19	22,62%	41	19,25%
Dor retro-ocular	26	20,16%	10	11,90%	36	16,90%
Exantema	14	10,85%	2	2,38%	16	7,51%
Artralgia	13	10,08%	2	2,38%	15	7,04%
Conjuntivite	6	4,65%	2	2,38%	8	3,76%
Hipotensão	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Hepatomegalia	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%

6.3. Distribuição espacial e temporal da dengue nos bairros de Letícia (Amazonas, Colômbia) e Tabatinga (Amazonas, Brasil).

Nas figuras 21 e 23 se pode observar a distribuição da incidência acumulada de dengue nos bairros de Letícia e Tabatinga comparando os anos 2021 e 2022. Em Letícia no ano 2021 o bairro que apresentou a maior incidência, foi Costa Rica 2 com 28,81 casos por 1.000 habitantes, seguido de Marceliano Canyes com 19,72 casos

por 1.000 habitantes e em terceiro lugar se encontrou o Costa Rica 1 com 19,23 casos por 1.000 habitantes, sendo o primeiro e o terceiro bairros da linha de fronteira como o município de Tabatinga. Já no ano 2022, o bairro Jesus Maria Fajardo apresentou a maior incidência com 49,18 casos por 1.000 habitantes, seguido de Manguare com 48,67 casos por 1.000 habitantes e no terceiro lugar se encontrou o Yupati com uma incidência acumulada de 47,62 casos por 1.000 habitantes.



Figura 22. Distribuição de casos de dengue por bairro (provável de infecção) e por ano. Letícia 2021-2022. Fonte: SIVIGILA 2022.

Em Tabatinga no ano 2021 o bairro que apresentou a maior incidência acumulada foi Nova Esperança com 6,94 casos por 1.000 habitantes, em segundo lugar aparece Vila Verde com 4,67 casos por 1.000 habitantes e em terceiro lugar o bairro Centro com 4,54 casos por 1.000 habitantes. No ano 2022 Ibirapuera apresentou a maior taxa de incidência acumulada com 1,96 casos por 1.000 habitantes, seguido de Novo Progreso com 1,49 casos por 1.000 habitantes e em terceiro lugar Vila Verde com 1,27 casos por 1.000 habitantes.

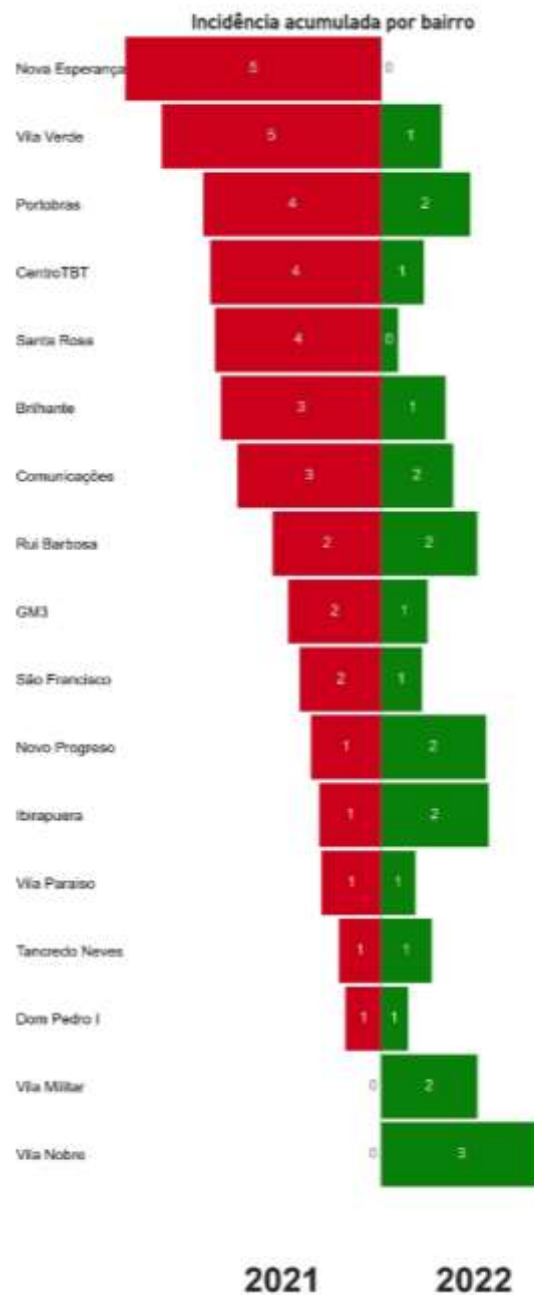


Figura 23. Distribuição de casos de dengue por bairro (provável de infecção) e por ano. Tabatinga 2021-2022. Fonte: SINAN 2022.

Para os anos 2021 e 2022 foram construídos mapas coropléticos da incidência acumulada de Leticia e Tabatinga, onde se pode observar a distribuição heterogênea de Dengue por bairro, os dados foram espacializados pelo local provável de infecção (Figura 24). Se observa que tem bairros no município de Leticia que mantem valores altos de incidência nos períodos comparados; no ano 2022, Leticia apresentou maior incidência acumulada por bairro em comparação com Tabatinga, observa-se que tem 2 focos de concentração da maior incidência, o Jesus Maria Fajardo (49,18 casos por 1.000 habitantes) e Yupati (47,62 casos por 1.000 habitantes) em áreas de expansão urbana e Manguare (48,67 casos por 1.000 habitantes) na linha de fronteira com Tabatinga. Em Tabatinga em 2022, o bairro com maior incidência acumulada foi Ibirapuera (1,96 casos por 1.000 habitantes) apresentando 47,22 casos por 1.000 habitantes menos que o bairro Jesus Maria Fajardo em Leticia, seguido de Novo Progresso e Vila Verde. No ano 2021, Leticia (424,80 casos por 100.000 habitantes) apresentou a maior incidência acumulada em comparação com Tabatinga (211,38 casos por 100.000 habitantes), quase a metade da incidência registrada em 2022, que em Leticia foi (847,26 casos por 100.000 habitantes) e Tabatinga foi (137,64 casos por 100.000 habitantes). Os bairros Costa Rica 2, Marceliano Canyes e Costa Rica 1 os de maior incidência acumulada por 1.000 habitantes; já em Tabatinga no ano 2021 o bairro Nova Esperança apresentou 4,98 casos por 1.000 habitantes mais que o bairro que teve a maior incidência acumulada para o mesmo município no ano 2022; Vila Verde, Centro e Portobras foram os seguintes bairros com maior incidência acumulada para esse ano.

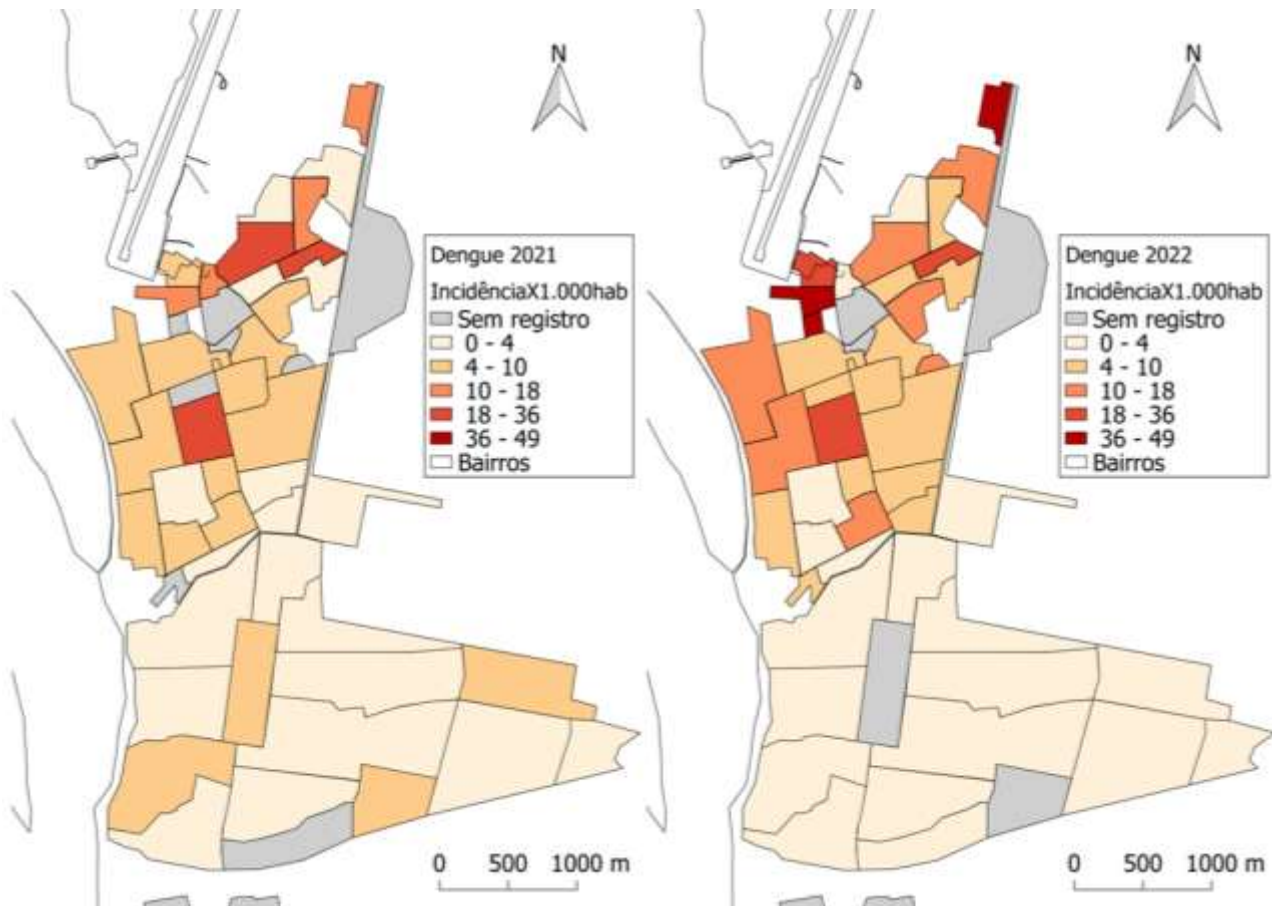


Figura 24. Distribuição da incidência de casos confirmados de Dengue por 1.000 habitantes em 2021 e 2022 nos municípios de Letícia e Tabatinga.

6.4. Indicadores entomológicos

As capturas foram feitas pelos os técnicos de entomologia do LSPD em Letícia e dos ACE's em Tabatinga nos meses de maio, junho, agosto, outubro de 2021 e março, abril e junho de 2022 (ver secção 5.3). Dos 132 domicílios selecionados, somente se conseguiu realizar coleta de adultos em 118 domicílios (51 Letícia e 67 Tabatinga), por acessibilidade e segurança das equipes de apoio. No total, em 3.002 minutos de aspirações, se capturaram 281 indivíduos de *Aedes aegypti* (3,45%), 11 indivíduos de *Aedes albopictus* (0,13%) e 7.861 indivíduos de *Culex spp* (96,42%). Além disso foram calculados os seguintes índices: IPA, MA, IDA, IFA seguindo o descrito nas análises de dados entomológicos (ver secção 5.6.2).

Tabela 5. Esforço amostral nos municípios de Letícia (n=7) e Tabatinga (n=4) em 2021 e 2022. Pontos inspecionados, tempo amostral em minutos, quantidade de mosquitos adultos por espécie.

	2021				2022			Total
	Maio	Junho	Agosto	Outubro	Março	Abril	Junho	
Inspeccionados								
Leticia	51	47	43	43	37	21	25	267
Tabatinga	35	67	43	46	--	--	--	191
tempo								
Leticia	390	207	254	137	233	125	233	1.579
Tabatinga	373	642	408	390	--	--	--	1.813
<i>Aedes aegypti</i>								
Leticia	27	19	78	102	5	3	11	245
Tabatinga	11	16	9	37	--	--	--	73
<i>Aedes albopictus</i>								
Leticia	0	0	0	0	0	0	0	0
Tabatinga	0	9	2	0	--	--	--	11
<i>Culex spp.</i>								
Leticia	401	161	719	320	48	35	60	1.744
Tabatinga	1428	3303	1386	250	--	--	--	6.367

Tabela 6. Indicadores entomológicos por mês de inspeção nos municípios de Letícia (n=7) e Tabatinga (n=4) em 2021 e 2022. IPA= índice de positividade de adultos; MA= média de adultos, IDA= índice de densidade de adultos, IFR= índice de Fêmeas por Residência; Let= Letícia, Tbt = Tabatinga.

	2021				2022			Média
	Maio	Junho	Agosto	Outubro	Março	Abril	Junho	
IPA								
<i>Aedes aegypti</i> (Let)	37,25	25,53	37,21	34,88	10,81	9,52	24,00	25,60
<i>Aedes aegypti</i> (Tbt)	20,00	16,42	13,95	19,57	--	--	--	17,48
<i>Aedes albopictus</i> (Let)	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Aedes albopictus</i> (Tbt)	0	10,45	2,33	0,00	--	--	--	3,19
<i>Culex</i> spp (Let)	76,47	36,17	32,56	27,91	10,81	14,29	40,00	34,03
<i>Culex</i> spp (Tbt)	88,57	82,09	79,07	17,39	--	--	--	66,78
MA								
<i>Aedes aegypti</i> (Let)	1,10	1,27	4,10	9,58	0,32	0,38	0,92	2,52
<i>Aedes aegypti</i> (Tbt)	0,44	0,33	0,31	1,33	--	--	--	0,61
<i>Aedes albopictus</i> (Let)	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Aedes albopictus</i> (Tbt)	0	0,22	0,10	0,00	--	--	--	0,08
<i>Culex</i> spp (Let)	16,75	8,57	25,36	40,07	3,20	3,86	5,71	14,79
<i>Culex</i> spp (Tbt)	46,97	70,67	52,57	8,37	--	--	--	44,64
IDA								
<i>Aedes aegypti</i> (Let)	2,95	4,98	11,01	27,45	2,95	4,00	3,82	8,16
<i>Aedes aegypti</i> (Tbt)	2,21	2,03	2,24	6,81	--	--	--	3,32
<i>Aedes albopictus</i> (Let)	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Aedes albopictus</i> (Tbt)	0	2,14	4,29	0,00	--	--	--	1,60
<i>Culex</i> spp (Let)	21,91	23,69	77,89	143,59	29,64	27,04	14,28	48,29
<i>Culex</i> spp (Tbt)	53,03	86,08	66,49	48,11	--	--	--	63,43
IFA								
<i>Aedes aegypti</i> (Let)	0,39	0,40	1,54	5,26	0,19	0,38	0,50	1,24
<i>Aedes aegypti</i> (Tbt)	0,32	0,18	0,17	0,40	--	--	--	0,27
<i>Aedes albopictus</i> (Let)	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Aedes albopictus</i> (Tbt)	0	0,20	0,10	0	--	--	--	0,08
<i>Culex</i> spp (Let)	7,62	4,12	10,04	15,23	1,33	2,91	3,05	6,33
<i>Culex</i> spp (Tbt)	17,89	28,86	23,13	4,13	--	--	--	18,50

A figura 25 mostrou que existem diferenças entre as médias, +/- desvio padrão do índice de positividade de adultos (IPA), nos meses de amostragem nos dois municípios para todas as espécies. O IPA de *Aedes aegypti* em Letícia (25,60%

IC95% [13,79-37,41]) é maior que o IPA de Tabatinga (17,48% IC95% [14,64-20,32]), *Aedes albopictus* só foi capturado no município de Tabatinga (3,19% IC95% [0-8,15]), contrário ao reportado por Carvajal-Cortés em 2018. Já *Culex* spp. em Tabatinga apresentou mais do dobro do IPA (66,78% IC95% [33,62-99,94]), quando comparado com Letícia (34,03% IC95% [12-39-55,67]). Além disso, *Culex* spp., mostrou a maior variação de positividade por mês em Letícia.

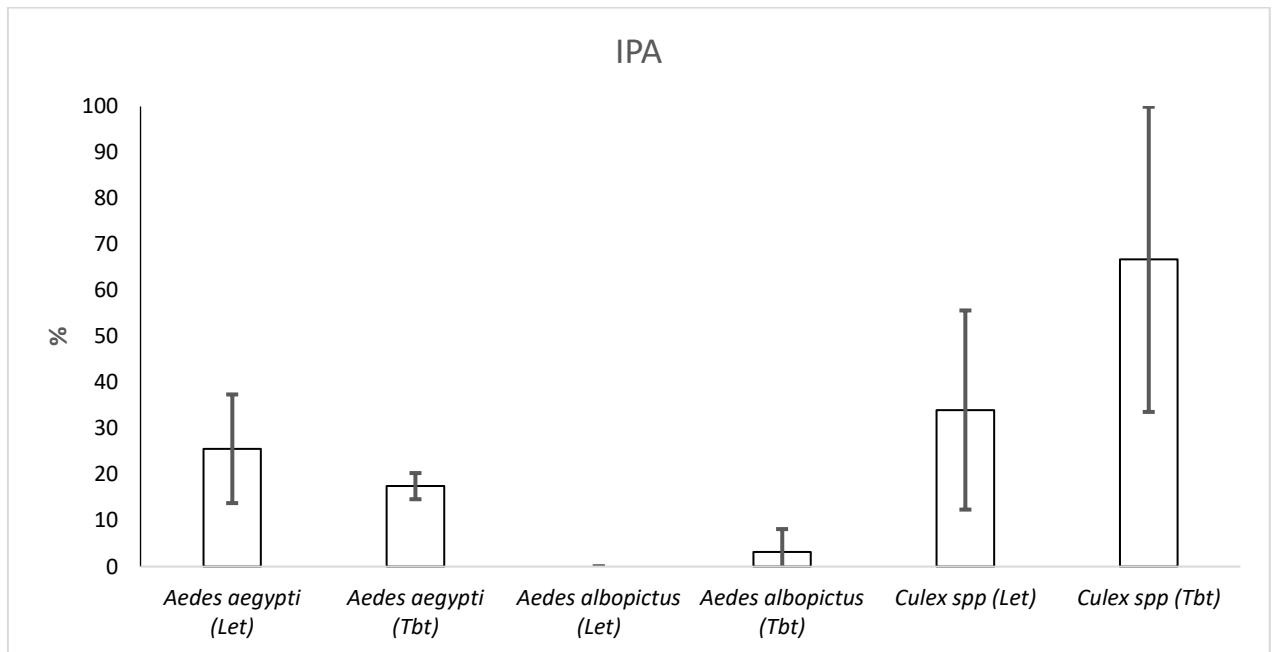


Figura 25. Média e desvio padrão do índice de positividade de adultos de *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, e *Culex* spp por mês em 2021 e 2022 nos municípios de Letícia e Tabatinga.

Se calcularam os índices entomológicos de adultos para as diferentes espécies tanto em Tabatinga como em Letícia (item 5.7- dados entomológicos), como se descreve a continuação: **MA= média de adultos** para *Aedes aegypti* (Letícia= 2,52 IC95% [0-5,88]; Tabatinga= 0,61 IC95% [0,12-1,1]), *Aedes albopictus* (Letícia= 0; Tabatinga= 0,08 IC95% [0-0,19]), *Culex* spp (Letícia= 14,79 IC95% [1,07-28,51]; Tabatinga= 44,64 IC95% [18,43-70,85]). **IDA= índice de densidade de adultos**, para *Aedes aegypti* (Letícia= 8,16 IC95% [0-17,11]; Tabatinga= 3,32 IC95% [0,99-5,65]), *Aedes albopictus* (Letícia= 0; Tabatinga= 1,61 IC95% [0-3,66]), *Culex* spp (Letícia= 48,29 IC95% [1,37-95,21]; Tabatinga= 63,43 IC95% [46,45-80,41]). **IFR= índice de Fêmeas por Residência** para *Aedes aegypti* (Letícia= 1,24 IC95% [0-3,06]; Tabatinga= 0,27 IC95% [0,16-0,38]), *Aedes albopictus* (Letícia= 0; Tabatinga= 0,08 IC95% [0-0,17]), *Culex* spp (Letícia= 6,33 IC95% [1,39-11,27]; Tabatinga= 18,50 IC95% [7,93-29,07]).

A figura 26, mostra uma diferença entre os dois municípios e as espécies, sendo que *Aedes aegypti* em Letícia tem uma maior infestação e maior receptividade domiciliar em comparação com Tabatinga. Nas coletas realizadas, *Aedes albopictus* foi menos abundante nos dois municípios e *Culex* spp. Apresentou o dobro de indivíduos comparado com Tabatinga; já em Letícia teve uma grande variação, possivelmente por valores muito altos registrados no mês de outubro de 2021, sendo o dobro do mês de agosto e sete vezes maior que o registrado nos meses de maio e junho do mesmo ano.

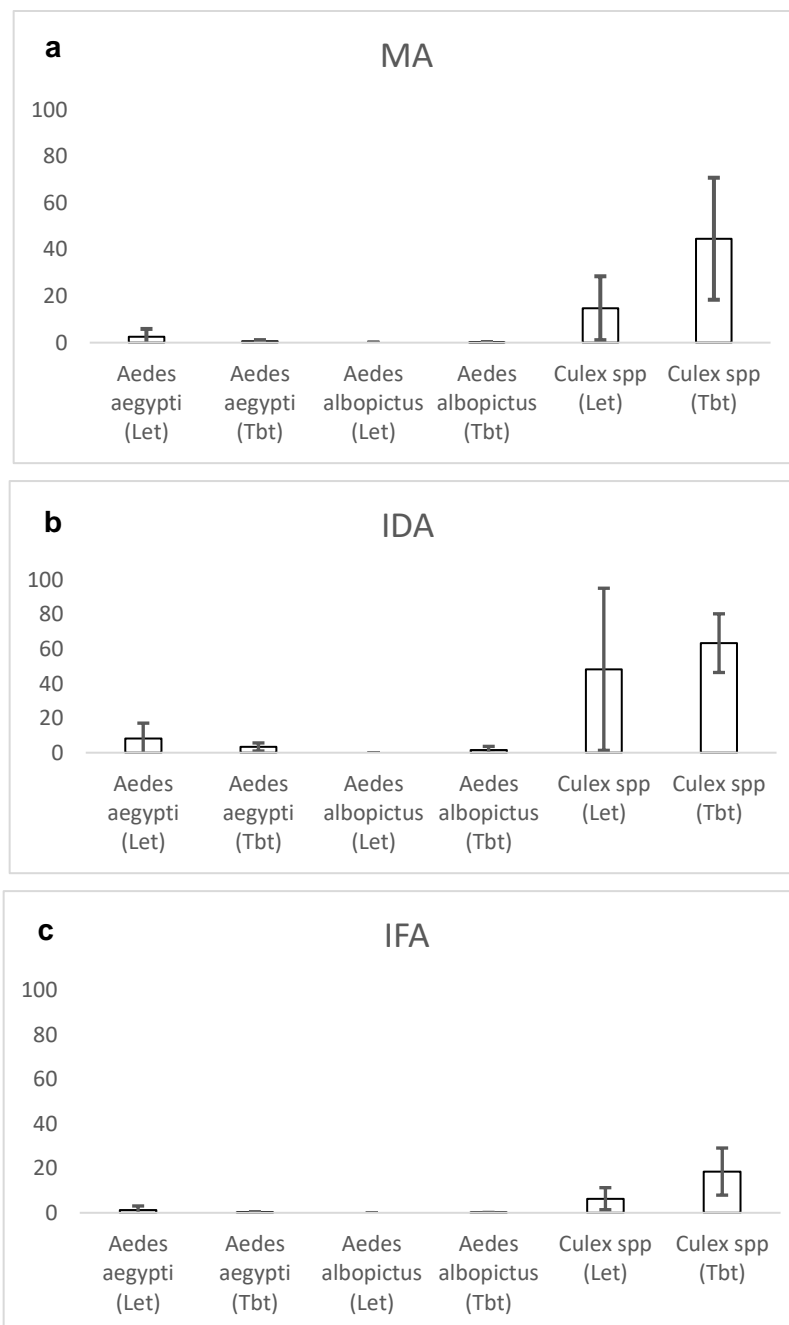


Figura 26. a) MA= média de adultos, b) IDA= índice de densidade de adultos, c) IFA= índice de frequência de adultos de adultos de *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, e *Culex* spp em 2021 e 2022 nos municípios de Letícia e Tabatinga.

6.5. Distribuição espaço-temporal de mosquitos

Com o propósito de analisar a distribuição espacial de *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* e *Culex* spp. nas áreas urbanas dos municípios de Letícia e Tabatinga, foram construídos mapas temáticos, com o estimador de kernel, utilizando o número de adultos para o cálculo das estimativas. As figuras 27,28,29,30,32 mostram a distribuição espacial das fêmeas capturadas por mês nos dois municípios; as áreas vermelhas indicam maior intensidade de mosquitos e as azuis uma menor intensidade.

A distribuição espacial de *Aedes aegypti* mostrou que a espécie se espalha de forma heterogênea em ambos municípios, apresentando maior concentração de adultos em Letícia no mês de outubro possivelmente pelo incremento de chuvas, os bairros que apresentaram maior captura de mosquitos foram: Barrio Nuevo-Manguare, Humarizal, San Martin- Simon Bolivar e Colômbia- Gaitán; em Tabatinga os bairros com maior abundancia de adultos foram Tancredo Neves, Ibirapuera, Portobras e Dom Pedro I, no bairro São Francisco a variação mensal da abundância foi maior (Figuras 27 e 28).

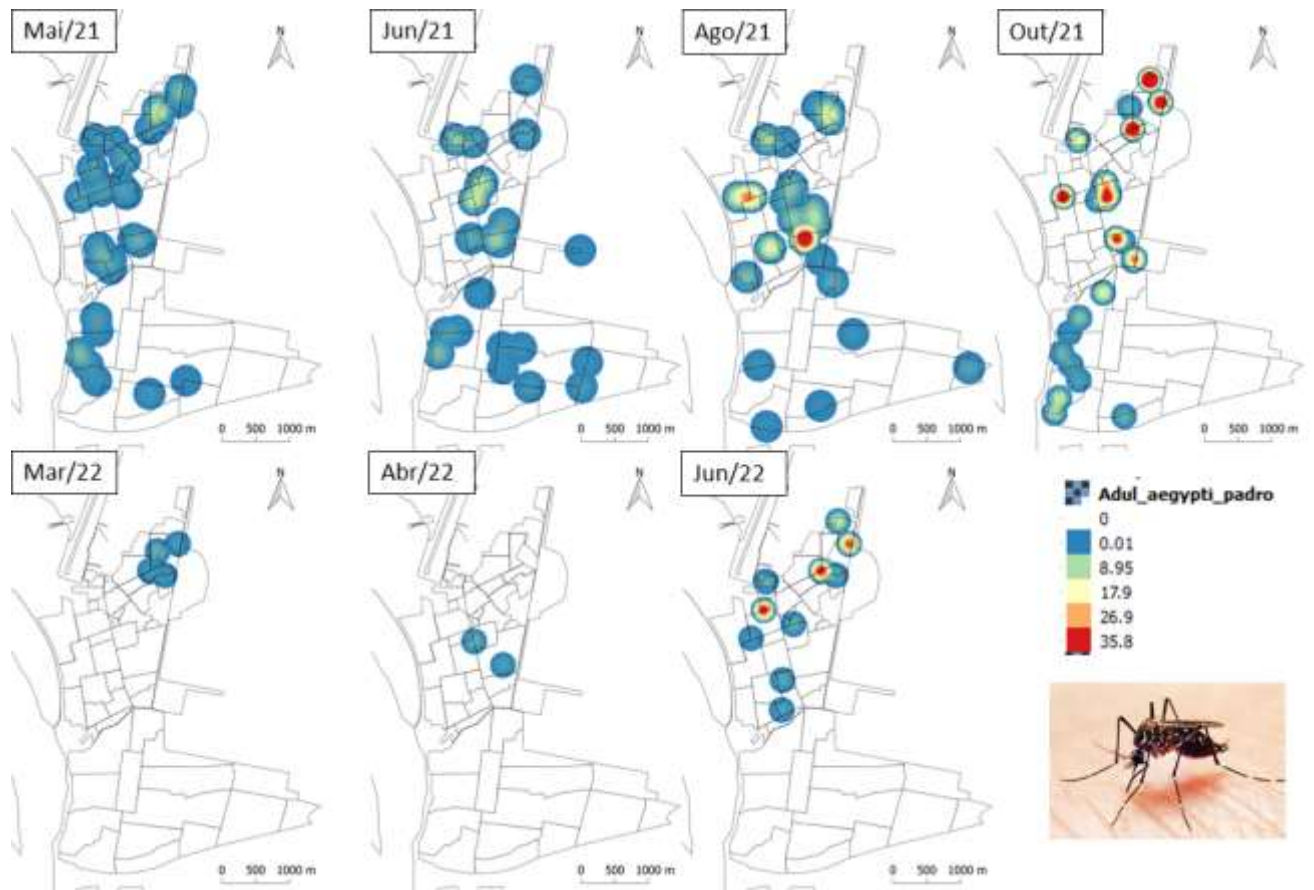


Figura 27. Distribuição espacial de adultos de *Aedes aegypti* nos meses de maio, junho, agosto e outubro de 2021 e março, abril e junho de 2022 no município de Letícia (n=7) e Tabatinga (n=4) nos meses de maio, junho, agosto e outubro de 2021. Adul_aegypti_padro=Adultos de *Ae. aegypti* por residência padronizado

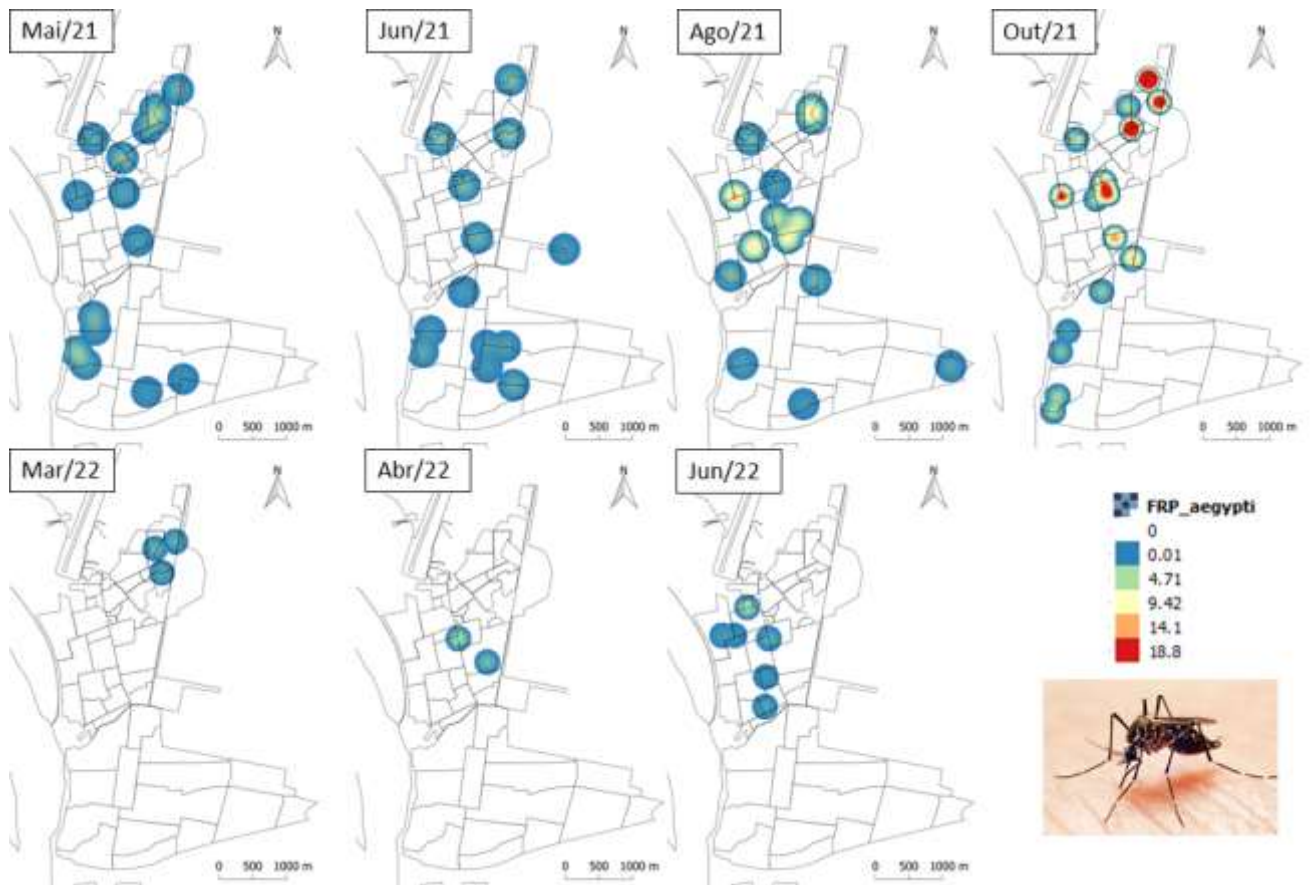


Figura 28. Distribuição espacial de fêmeas de *Aedes aegypti* nos meses de maio, junho, agosto e outubro de 2021 e março, abril e junho de 2022 no município de Letícia (n=7) e Tabatinga (n=4) nos meses de maio, junho, agosto e outubro de 2021. FRP_aegypti=Fêmeas de *Ae. aegypti* por residência padronizado.

A distribuição espacial de *Aedes albopictus* mostrou que a espécie se espalha de forma heterogênea em Tabatinga, e não teve registro no município de Letícia, apresentando concentração de adultos nos meses de junho e agosto de 2021 perto das zonas de maior cobertura vegetal e na zona do porto fluvial. Os bairros registro de adultos foram: Dom Pedro I, Ibirapuera, Rui Barbosa, Santa Rosa (Figuras 29 e 30).

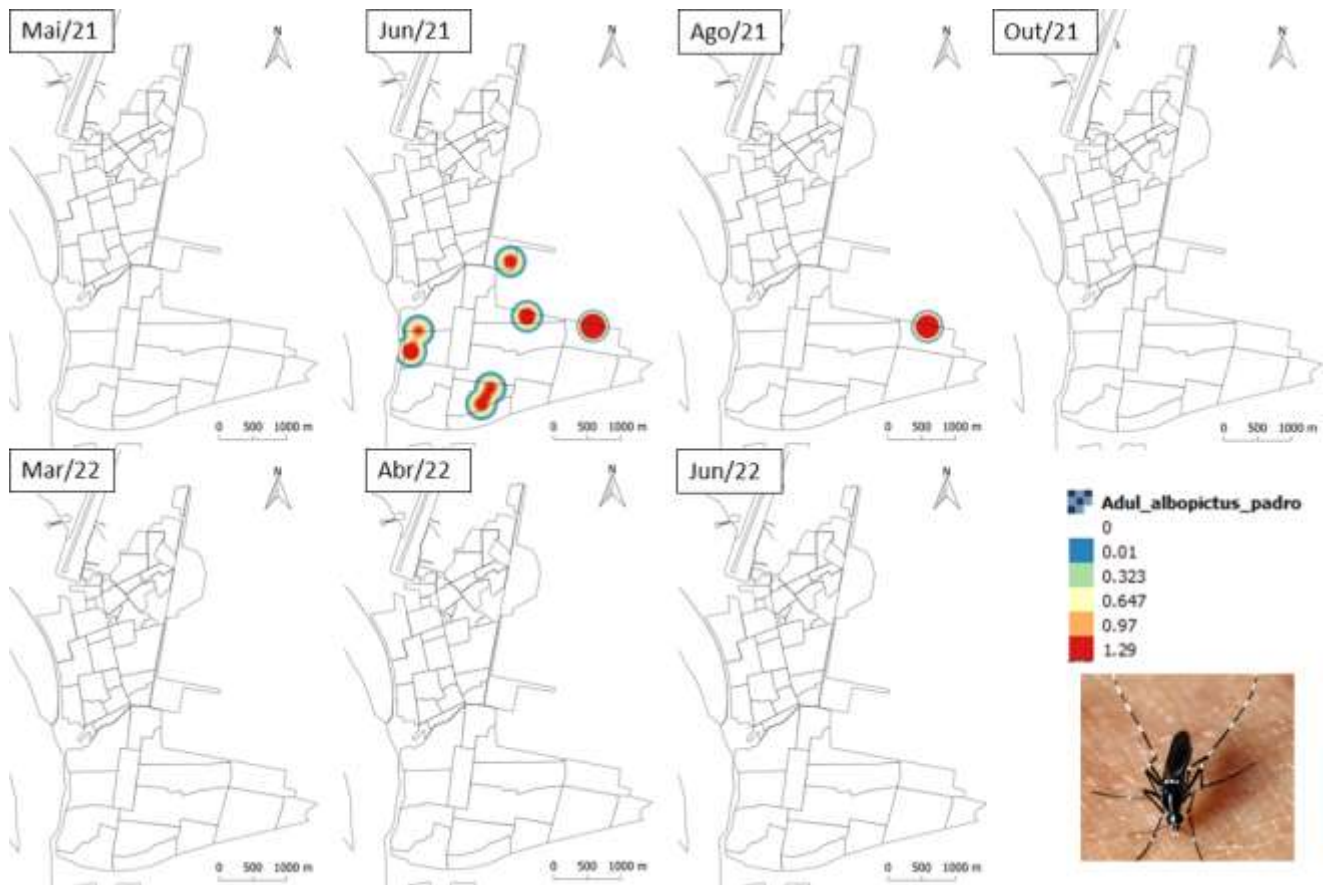


Figura 29. Distribuição espacial de adultos de *Aedes albopictus* nos meses de maio, junho, agosto e outubro de 2021 e março, abril e junho de 2022 no município de Letícia (n=7) e Tabatinga (n=4) nos meses de maio, junho, agosto e outubro de 2021. Adul_albopictus_padro=Adultos de *Ae. albopictus* por residência padronizado.

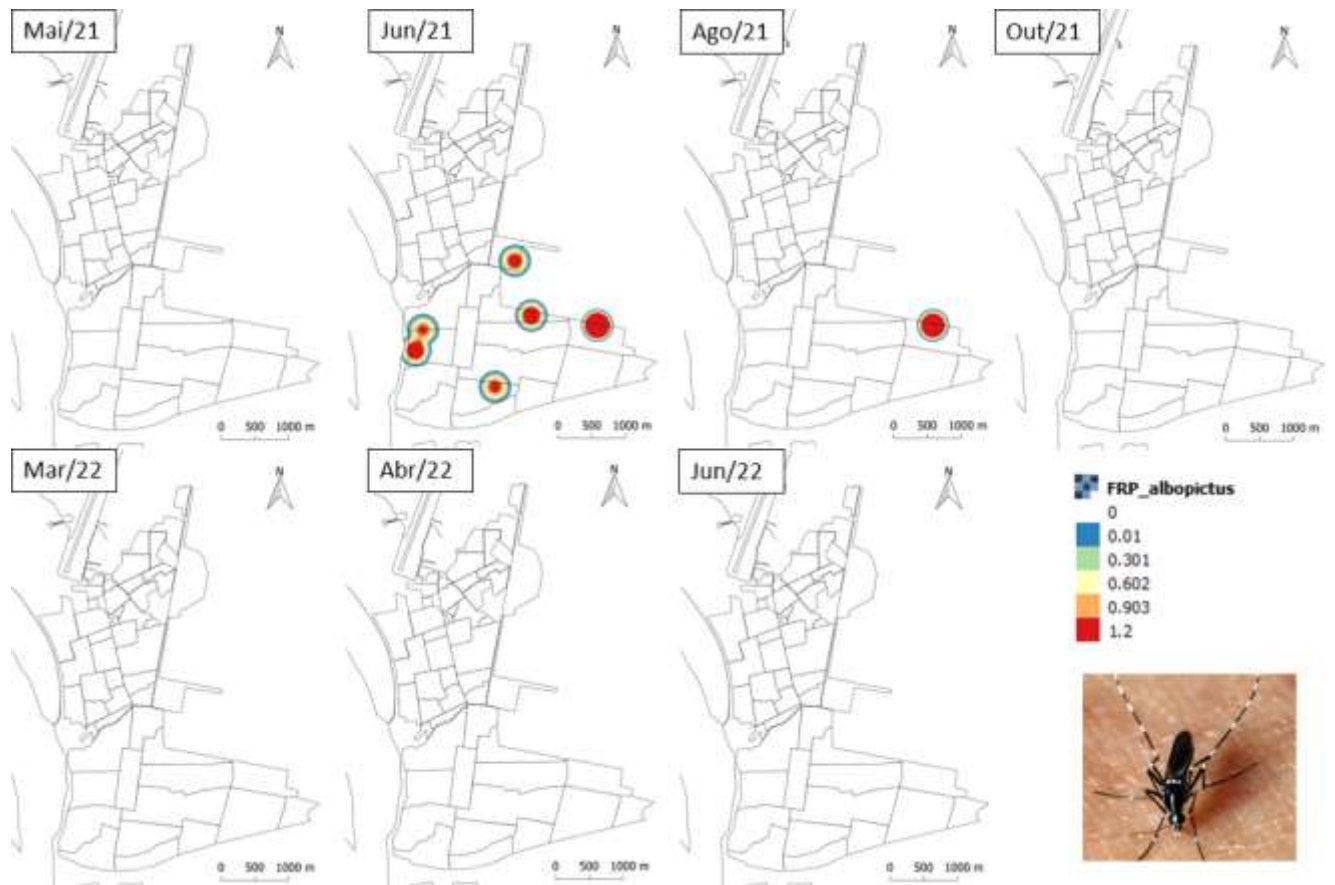


Figura 30. Distribuição espacial de fêmeas de *Aedes albopictus* nos meses de maio, junho, agosto e outubro de 2021 e março, abril e junho de 2022 no município de Letícia (n=7) e Tabatinga (n=4) nos meses de maio, junho, agosto e outubro de 2021. FRP_albopictus=Fêmeas de *Ae. albopictus* por residência padronizado.

A distribuição espacial de *Culex* spp. mostrou que os mosquitos se espalham de forma heterogênea em ambos municípios e com maior taxa de distribuição em comparação com *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. Em Letícia no mês de outubro de 2021 possivelmente pelo incremento de chuvas, nos bairros: Barrio Nuevo-Manguare, se apresentou uma maior densidade de mosquitos adultos. Já em Tabatinga, os bairros com maior abundância de adultos foram Vila Verde, Tancredo Neves, Ibirapuera, Comunicações e Nova Esperança nos meses de junho e agosto de 2021 (Figuras 31 e 32).

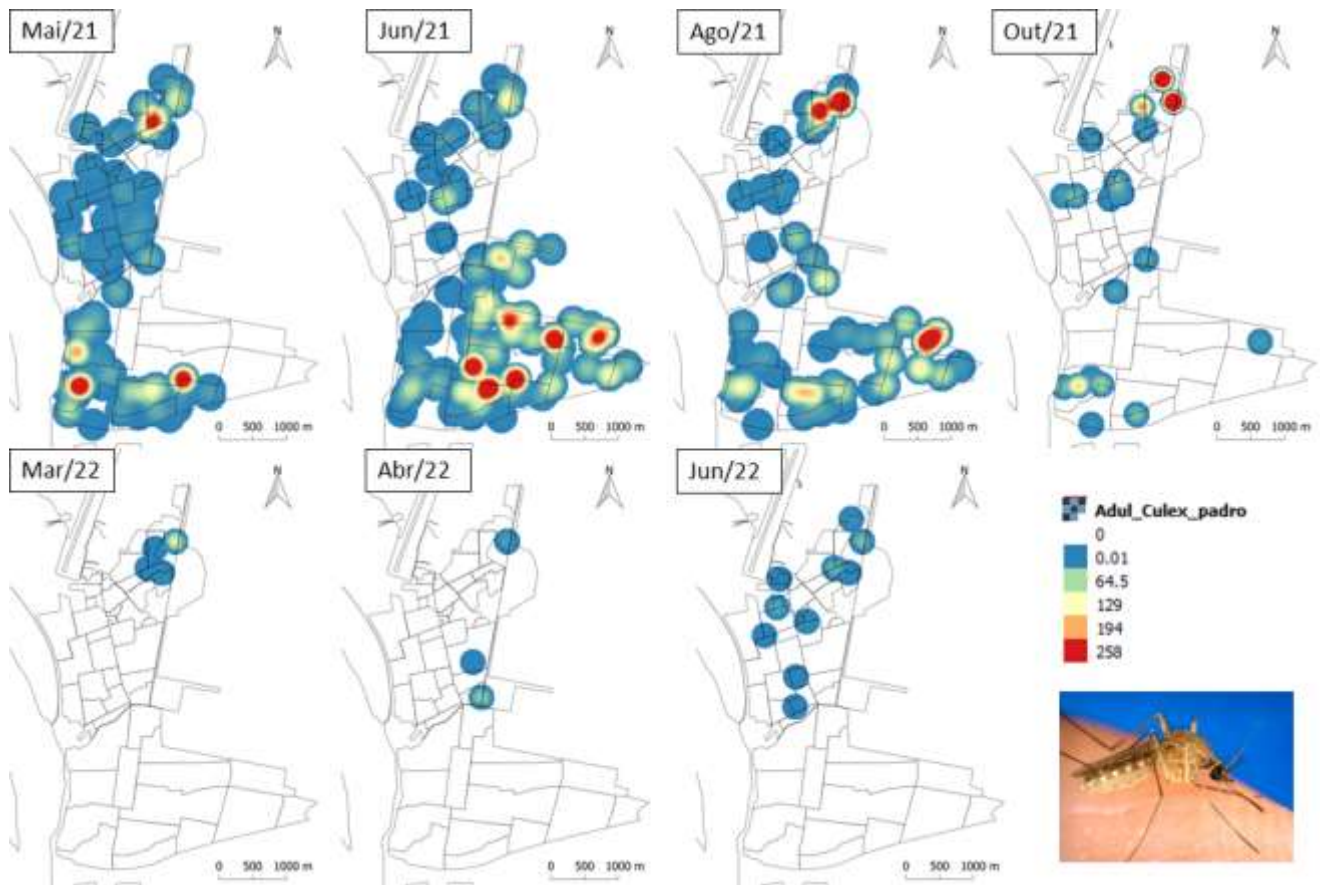


Figura 31. Distribuição espacial de adultos de *Culex* spp. nos meses de maio, junho, agosto e outubro de 2021 e março, abril e junho de 2022 no município de Letícia (n=7) e Tabatinga (n=4) nos meses de maio, junho, agosto e outubro de 2021. Adul_Culex_padro=Adultos de *Culex* spp. por residência padronizado.

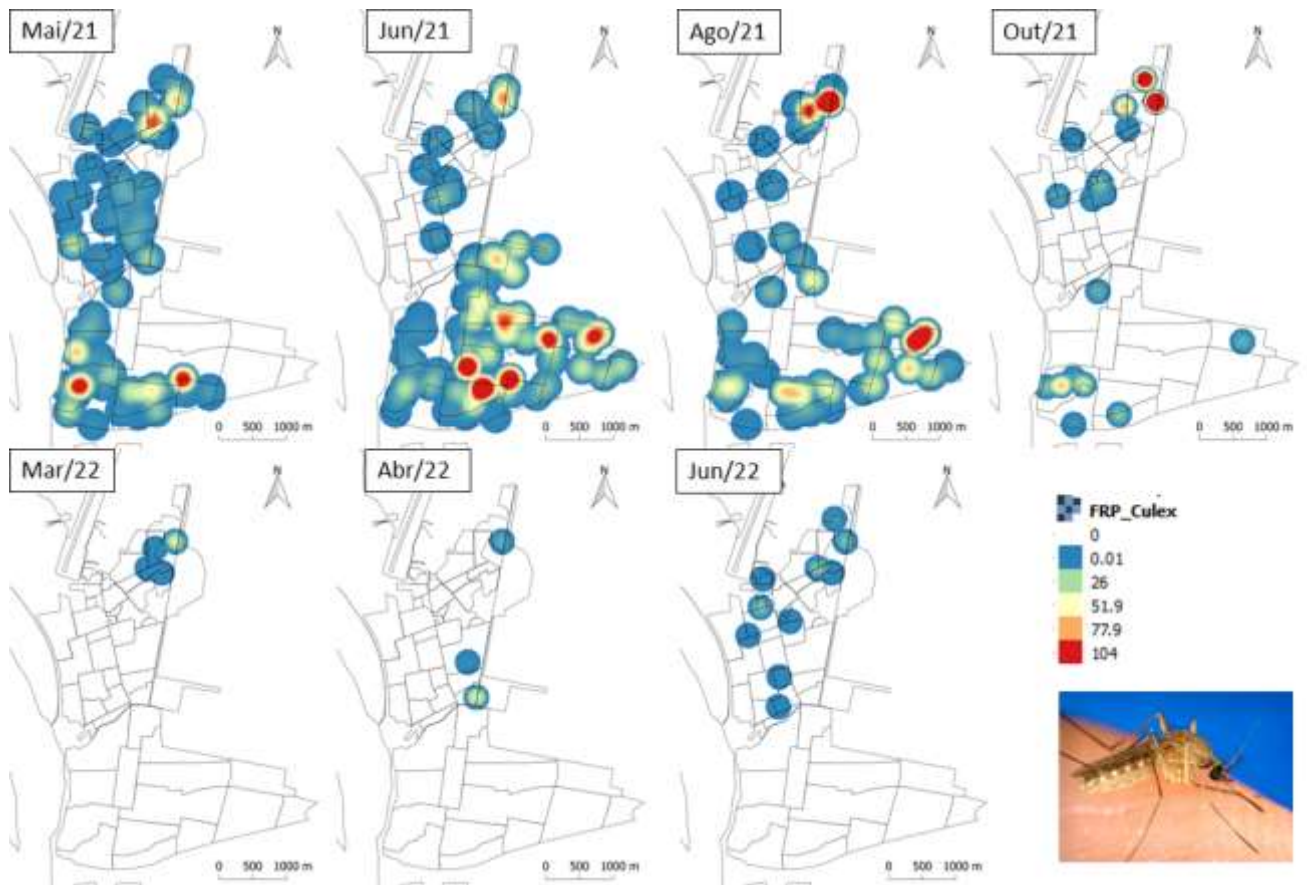


Figura 32. Distribuição espacial de fêmeas de *Culex* spp. nos meses de maio, junho, agosto e outubro de 2021 e março, abril e junho de 2022 no município de Letícia (n=7) e Tabatinga (n=4) nos meses de maio, junho, agosto e outubro de 2021. FRP_Culex=Fêmeas de *Culex* spp. por residência padronizado.

6.6. Detecção viral em amostras de soro e mosquitos

No bairro Simon Bolívar do município de Letícia em agosto de 2019 foi detectado um caso de febre de Oropouche (Ct= 26,6) com fecha de início de sintomas clínicos em agosto de 2019 e foram detectados 12 casos de Parvovírus humano (B19) com domicilio nos bairros Centro (2), Colombia (1), Gaitan (1), Humarizal (1), La Florida (1), Manguare (2), Once de Noviembre (1), Porvenir (1), San Martin (1), Simon Bolivar (1), com Ct variáveis (26,8 ~ 38,6) e início de sintomas de março até setembro de 2019 (figura 34). Foi realizado uma análise filogenética de máxima verossimilhança dos segmentos do genoma M e S, do OROV isolado de um paciente em Letícia (Colômbia) figura 33.

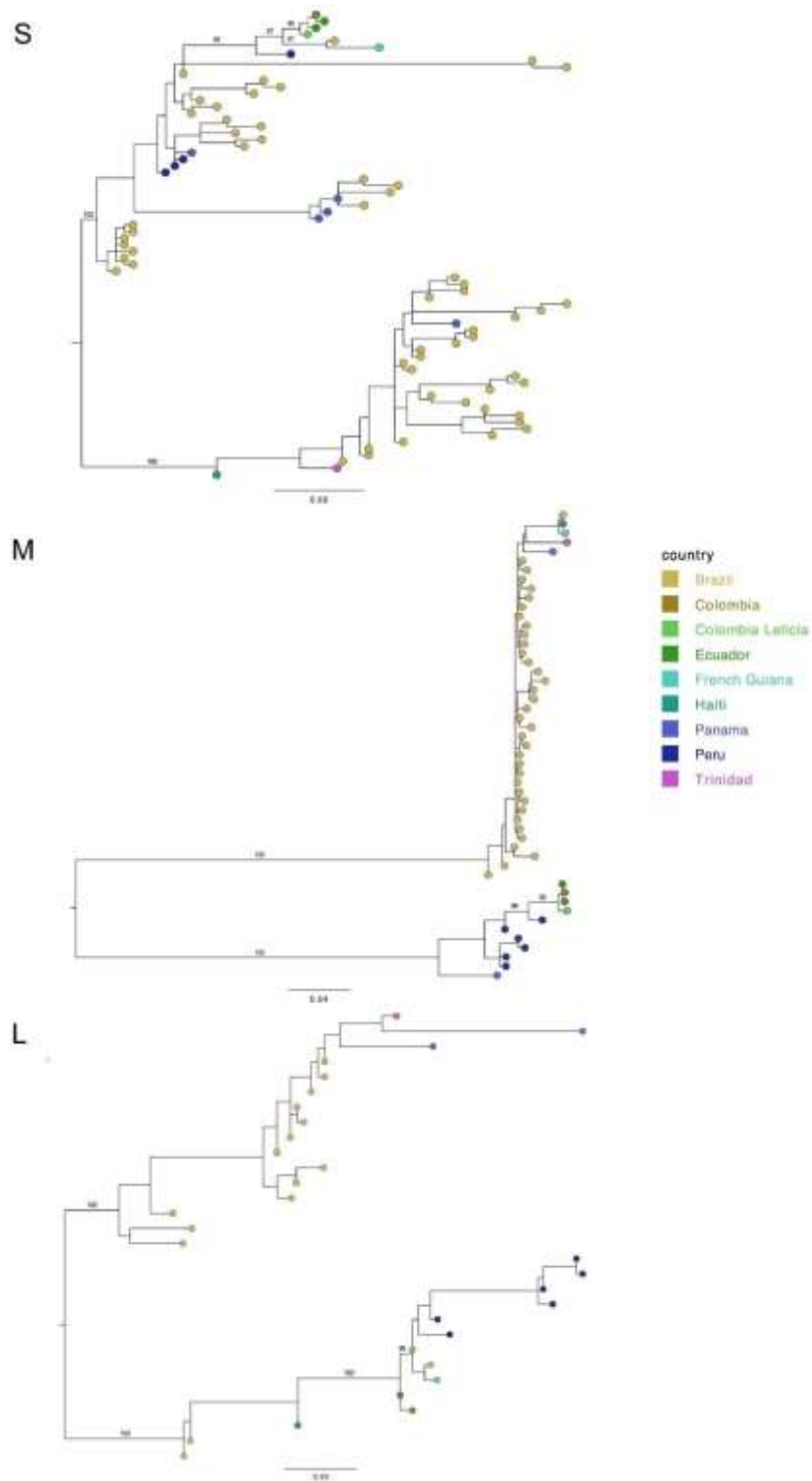


Figura 33. Análise de máxima verossimilhança dos segmentos do genoma M e S, do OROV isolado de um paciente em Leticia (Colômbia), em 2019.

Tabela 7. Quantidade de Pools processados dos municípios de Leticia e Tabatinga das amostras de mosquitos adultos obtidas em 2021 e 2022.

Pool	2021	%	2022	%	Total	%
<i>Aedes aegypti</i>	120	24,29%	30	49,18%	150	27,03%
<i>Aedes albopictus</i>	3	0,61%		0%	3	0,54%
<i>Culex spp.</i>	371	75,10%	31	50,82%	402	72,43%
Total Geral	494		61		555	

Foram analisados um total de 555 pools de mosquitos separados por espécie (tabela 7), *Aedes aegypti* (150), *Aedes albopictus* (3) e *Culex spp* (402) no período de captura de adultos de 2021 até 2022. Foram processados 260 pools (46,85%) procedentes do município de Leticia, 199 pools (40,28%) do ano 2021 e 61 pools (100%) do ano 2022. Do município de Tabatinga foram processados 295 pools (53,15%), 295 pools (59,72%) do ano 2021. Após as analisadas ensaios *multiplex* para detecção de Dengue/ Zika/ Chikungunya e Mayaro Oropouche; se encontrou um único *pool* positivo (0,18%) com DENV dos pools analisados, em mosquitos adultos de *Culex spp.* (Ct= 37,9), capturados no peridomicílio no mês de agosto de 2021 em Tabatinga (figura 34).

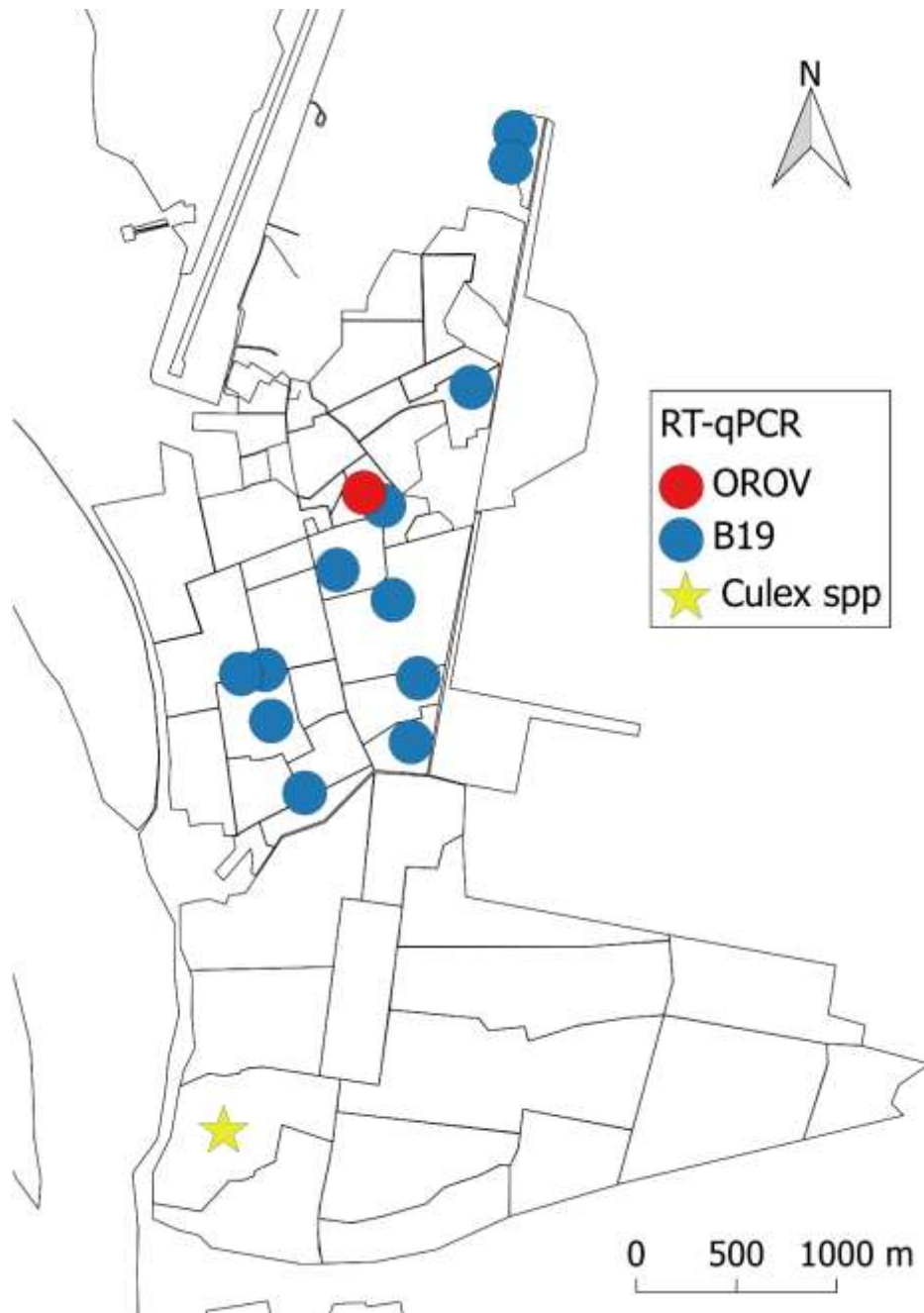
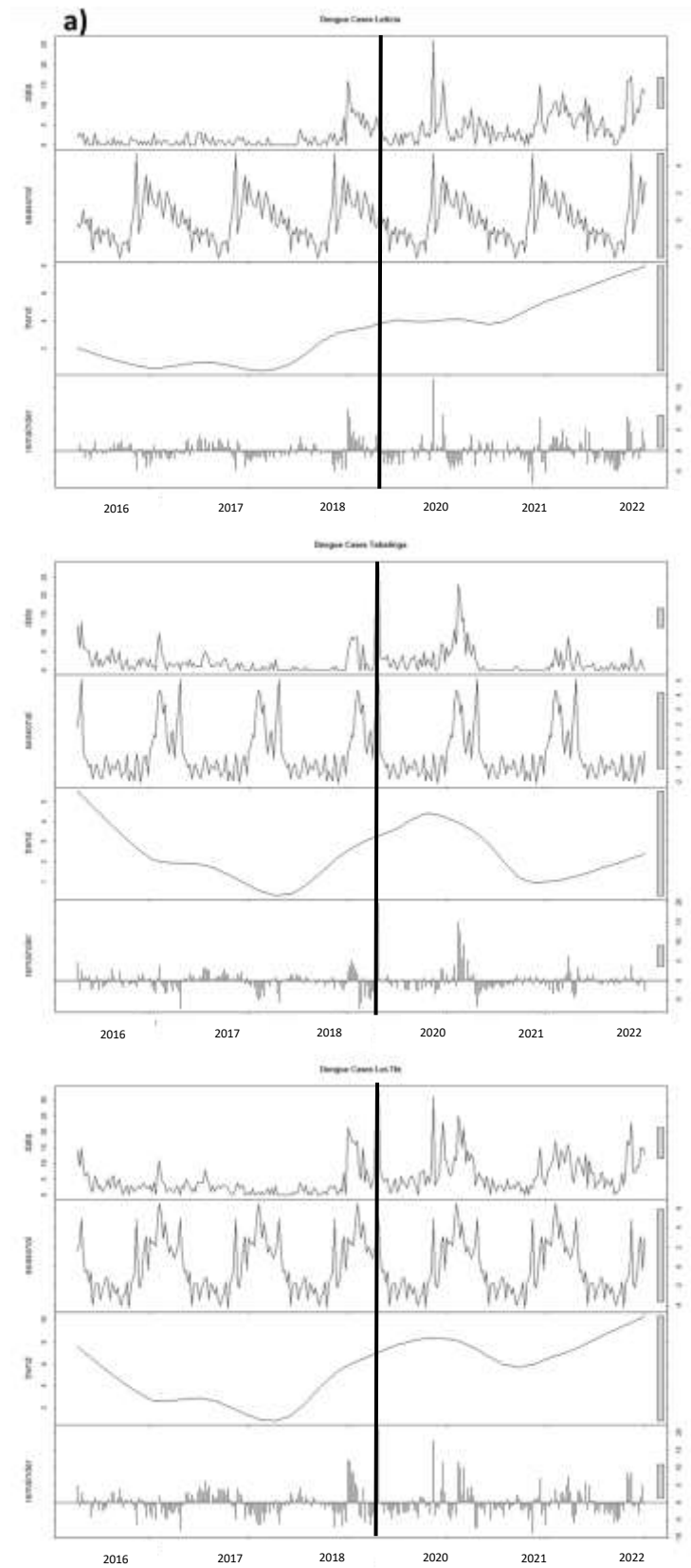


Figura 34. Ubiquação espacial da amostra de OROV no município de Leticia no ano 2019, das amostras de B19 no município de Leticia no ano 2019 e do Pool de *Culex spp.* com resultado positivo para DENV no município de Tabatinga em agosto de 2021.

6.7. Serie de temporal de casos notificados

Foi realizada uma decomposição e uma análise da série temporal no software R studio, com os dados notificados no sistema de vigilância nos municípios de Leticia e Tabatinga. Os dados foram analisados por cada município e com os municípios juntos (figura 35a), convertidos em uma série de tempo, compreendendo os anos 2016, 2017, 2018, 2020, 2021 e 2022; foram inclusas variáveis climáticas como:

temperatura média, umidade relativa e precipitação; o ano 2019 foi retirado dos análises da série temporal por ser considerado um ano hiperepidêmico (figura 35b).



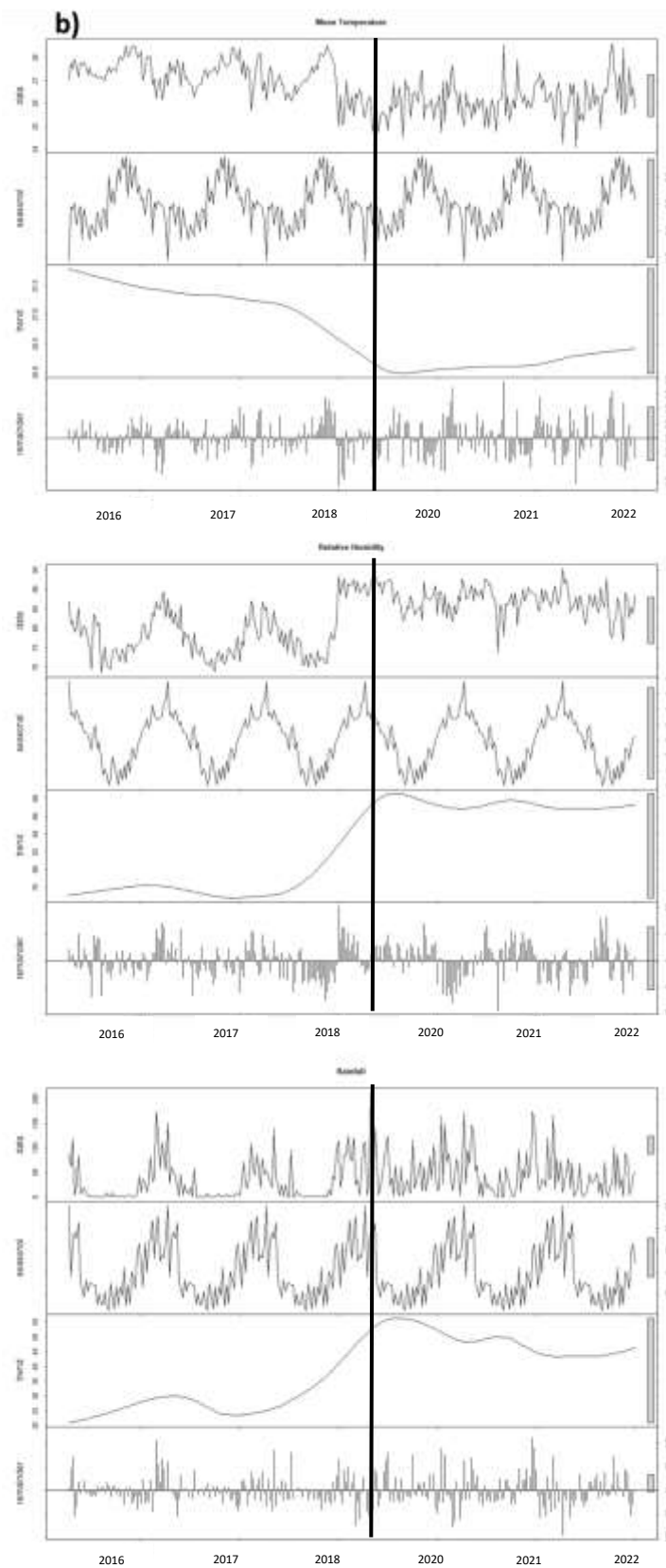


Figura 35. Serie de tempo, utilizando os dados de notificação dos municípios de Leticia e Tabatinga de 2016 2022 (a); variáveis climáticas: temperatura média, umidade relativa e precipitação (b).

6.8. Análise de persistência de casos notificados

Para o período compreendido entre a SE 1 de 2021 e SE 52 de 2022, foi realizado uma análise da ocorrência de casos de dengue para avaliar a persistência de notificação nos bairros; para isto se considerou bairro positivo, quando o bairro apresentou pelo menos um caso por mês nos 24 meses avaliados, considerando o grau de persistência pelo número de vezes que o bairro foi positivo. Em Leticia, o bairro Victoria Regia notificou o maior grau de persistência (20 meses), seguido de Jose Maria Hernandez (16 meses), Porvenir (16 meses), Once de Noviembre (15 meses) e Simon Bolívar (13 meses). Os demais bairros notificaram casos entre de 1 até 12 meses do período avaliado. Já no município de Tabatinga, os bairros que apresentaram maior persistência de notificação de casos foram: Comunicações (11 meses), Ibirapuera/ Portobras/ Rui Barbosa/ São Francisco (8 meses), Brilhante/ Tancredo Neves/ Vila Paraiso (7 meses) e os demais bairros notificaram casos entre de 1 até 6 meses do período avaliado como se pode observar na figura 35. Leticia apresentou os bairros com maior persistência, sendo que o bairro de Victoria Regia teve o dobro do valor do grau de persistência que o bairro Comunicações em Tabatinga.

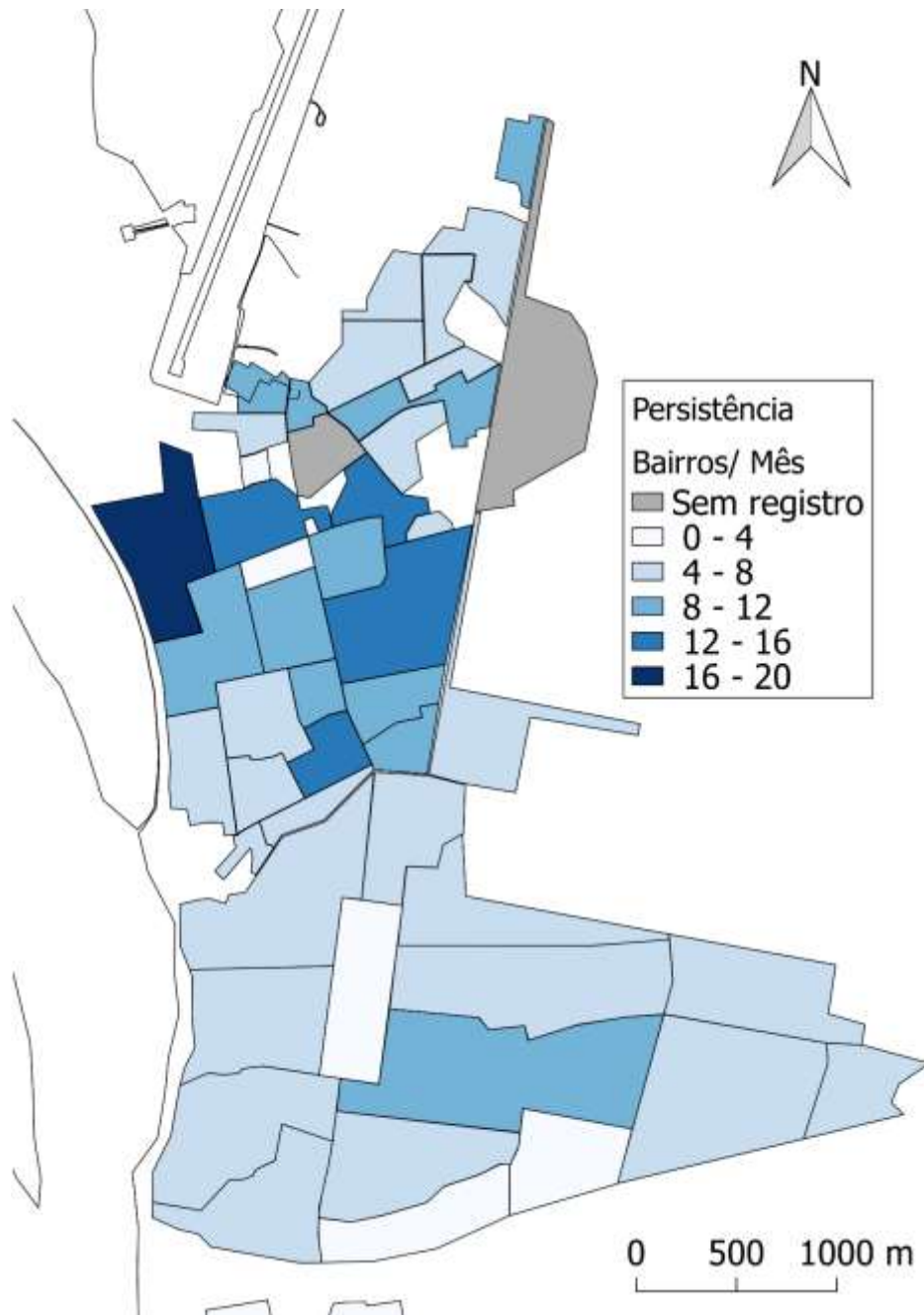


Figura 36. Persistência de casos notificados de Dengue por bairro nos municípios de Letícia e Tabatinga desde SE 01 de 2021 até SE 52 de 2022.

Tabela 8. Intensidade da persistência na notificação de casos de dengue nos municípios de Letícia (cor verde) e Tabatinga (cor laranja) desde a SE 01 de 2021 até SE 52 de 2022.

Município	Bairro	2021											2022											Total			
		jan	fev	mar	abr	mai	jun	jul	ago	set	out	nov	dez	jan	fev	mar	abr	mai	jun	jul	ago	set	out		nov	dez	
LETICIA	VICTORIA REGIA			X	X	X	X	X	X	X		X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	20		
LETICIA	JOSE MARIA HERNANDEZ			X	X	X		X	X			X	X	X	X	X	X		X	X	X			X	X	16	
LETICIA	PORVENIR				X	X		X	X	X		X		X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	16	
LETICIA	ONCE DE NOVIEMBRE						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X				X	X	X	15	
LETICIA	SIMON BOLIVAR				X	X	X		X		X		X	X	X	X		X	X				X		X	13	
LETICIA	MARCELIANO CANYES	X	X	X		X				X		X		X	X			X	X		X		X		X	12	
LETICIA	URIBE URIBE			X		X		X						X	X			X	X	X	X		X	X	X	12	
LETICIA	CENTRO LET				X							X		X	X		X	X	X	X			X	X	11		
LETICIA	COLOMBIA						X		X			X		X	X	X	X	X		X			X	X		11	
TABATINGA	COMUNICACOES	X	X	X	X										X	X	X		X	X			X	X		11	
LETICIA	GAITAN				X	X						X			X	X	X		X	X			X	X	X	11	
LETICIA	LA ESPERANZA				X	X	X		X	X	X				X				X	X	X			X		11	
LETICIA	MANGUARE							X	X	X				X	X	X	X		X				X	X	X	11	
LETICIA	SAN MARTIN			X	X			X	X		X		X	X		X		X			X			X		11	
LETICIA	HUMARIZAL				X		X	X						X	X			X					X	X		9	
LETICIA	ISLA DE LA FANTASIA			X								X						X	X		X	X	X		X	X	9
LETICIA	PUNTA BRAVA		X		X		X		X			X		X					X		X				X		9
LETICIA	CIUDAD NUEVA 2			X				X			X				X			X			X			X	X	8	
LETICIA	COSTA RICA 2				X			X	X		X								X				X	X	X	8	
TABATINGA	IBIRAPUERA	X	X	X										X	X	X	X								X	8	
LETICIA	LA SARITA							X			X	X				X	X	X	X						X	8	
TABATINGA	PORTOBRAS	X	X	X										X	X	X		X			X					8	
TABATINGA	RUI BARBOSA		X	X										X	X			X					X	X	X	8	
LETICIA	SAN ANTONIO		X	X			X	X						X		X							X	X		8	
TABATINGA	SAO FRANCISCO	X	X	X											X	X		X			X	X				8	
LETICIA	AFASINTE			X	X			X			X					X							X	X		7	
TABATINGA	BRILHANTE	X	X	X	X									X		X							X			7	

LETICIA	CIUDAD NUEVA 1						X	X		X			X		X				7
LETICIA	EL AGUILA				X	X		X	X					X		X			7
TABATINGA	TANCREDO NEVES	X	X		X				X	X	X		X						7
TABATINGA	VILA PARAISO	X	X	X	X						X	X						X	7
TABATINGA	GM 3	X	X	X							X	X	X						6
LETICIA	IANE								X		X	X	X	X	X			X	6
LETICIA	JESUS MARIA FAJARDO						X		X		X		X					X	6
LETICIA	COSTA RICA 1				X				X			X	X						5
TABATINGA	DOM PEDRO I	X	X	X						X					X				5
LETICIA	LA FLORIDA							X	X								X		5
LETICIA	LA UNION								X	X					X		X		5
TABATINGA	NOVO PROGRESSO	X			X				X	X					X				5
TABATINGA	SANTA ROSA	X	X	X	X						X								5
TABATINGA	VILA VERDE		X	X	X				X	X									5
TABATINGA	CENTRO TBT	X	X	X														X	4
LETICIA	CASTAÑAL					X	X			X									3
TABATINGA	VILA NOBRE										X				X			X	3
LETICIA	CASTAÑAL											X						X	2
LETICIA	CIUDAD JARDIN									X								X	2
TABATINGA	NOVA ESPERANCA		X	X															2
LETICIA	NUEVO JARDIN						X			X									2
TABATINGA	GUARDALUPE			X															1
TABATINGA	VILA MILITAR																X		1
LETICIA	YUPATI											X							1

Foi realizado uma análise da persistência contínua de notificação de casos de dengue, foi considerado positivo aquele bairro com pelo menos um caso notificado de dengue por mês no período de avaliação em 2021 e 2022 (tabela 8), onde os bairros com maior tempo contínuo de notificação se apresentaram no município de Leticia (verde), onde o bairro Victoria Regia notificou casos durante 11 meses contínuos, desde fevereiro até dezembro de 2022, seguido do bairro Once de Noviembre com 10 meses contínuos desde junho de 2021 até março de 2022 e em terceiro lugar o bairro Porvenir com 8 meses contínuos de notificação, desde dezembro de 2021 até julho de 2022. Já em Tabatinga os três bairros com maior intensidade (laranja) foram: Comunicações (janeiro- abril de 2021), Ibirapuera (janeiro- abril de 2022) e Brilhante (janeiro- abril de 2021), com 4 meses contínuos de notificação. Em geral pode-se observar que a maior intensidade da notificação nos dois municípios se apresentou no ano 2022 em comparação com o ano 2021.

6.9. Análise espaço-temporal de casos de dengue e mosquitos adultos de *Aedes aegypti* e *Culex* spp.

Para as análises retrospectivos espaço-temporais, foram utilizados os casos notificados nos sistemas de vigilância de saúde pública SIVIGILA e SINAN para os anos 2021 e 2022. Foram calculados os centroides dos 50 bairros e seus respectivos os dados populacionais. Usando o modelo discreto de Poisson; foram encontrados 5 clusters com maior incidência acumulada e classificados segundo o Risco Relativo (de maior a menor). Esses 5 clusters se formaram unicamente no município de Leticia com um alto nível de significância ($p < 0,001$) como se descreve na tabela 9.

Foram construídos mapas coropléticos com os bairros que apresentaram *clusters* no análise espaço-temporal, sobreposta à camada de persistência (maior número de meses sucessivos com presença de mosquitos) para *Aedes aegypti* figura 37 e *Culex* spp. figura 38 nos quatro períodos de coleta de mosquitos adultos nos municípios de Leticia e Tabatinga no ano 2021. Não foi realizado a análise para os mosquitos de *Aedes albopictus* já que solo foram capturados no município de Tabatinga em dos locais pontuais durante o período de vigilância entomológica.

Tabela 9. Resultados da análise retrospectiva do espaço-tempo com modelo discreto de Poisson municípios de Leticia e Tabatinga desde a SE 01 de 2021 até SE 52 de 2022.

Cluster	Bairros	Casos	Incidencia 100.000 hab	Risco Relativo	p-value
Cluster 1	MANGUARE	11	4870,5	13,29	0,00000017
Cluster 2	JESUS MARIA FAJARDO, YUPATI, URIBE URIBE	22	4002,7	11,1	0,000000000000063
Cluster 3	COLOMBIA, GAITAN, PORVENIR	52	1066,5	3,03	0,0000000041
Cluster 4	SAN MARTIN, NUEVO JARDIN, SIMON BOLIVAR, CIUDAD JARDIN, ONCE DE NOVIEMBRE, IANE, MARCELIANO CANYES, JOSE MARIA HERNANDEZ	85	993,4	2,92	0,000000000000059
Cluster 5	COSTA RICA 1, HUMARIZAL, AFASINTE, COSTA RICA 2, LA SARITA	25	990,4	2,73	0,0021

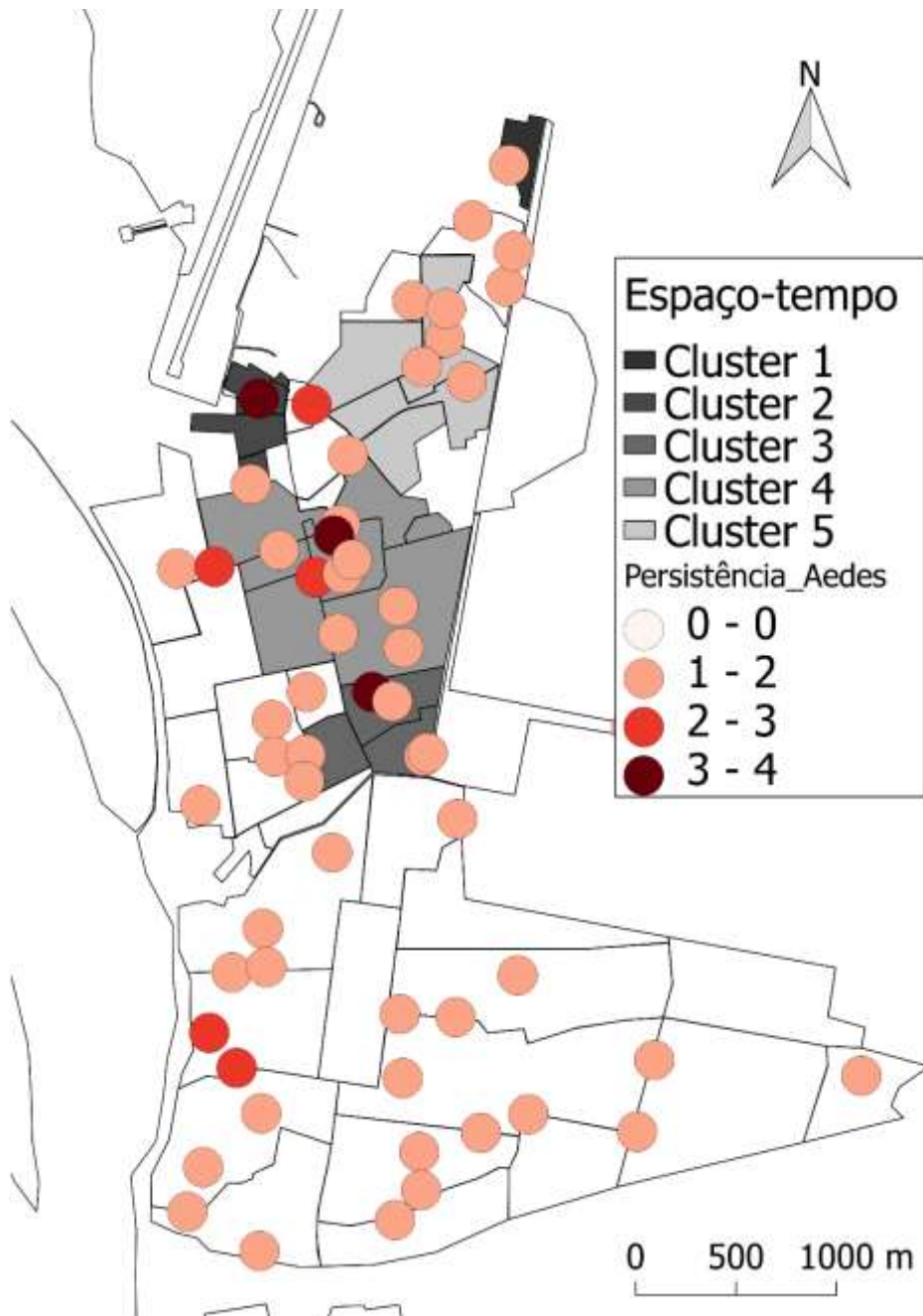


Figura 37. Análise retrospectiva do espaço-tempo com modelo discreto de Poisson desde SE 01 de 2021 até SE 52 de 2022 e persistência de aspiração de mosquitos adultos de *Aedes aegypti* nos meses de maio, junho, agosto e outubro de 2021 nos municípios de Letícia e Tabatinga.

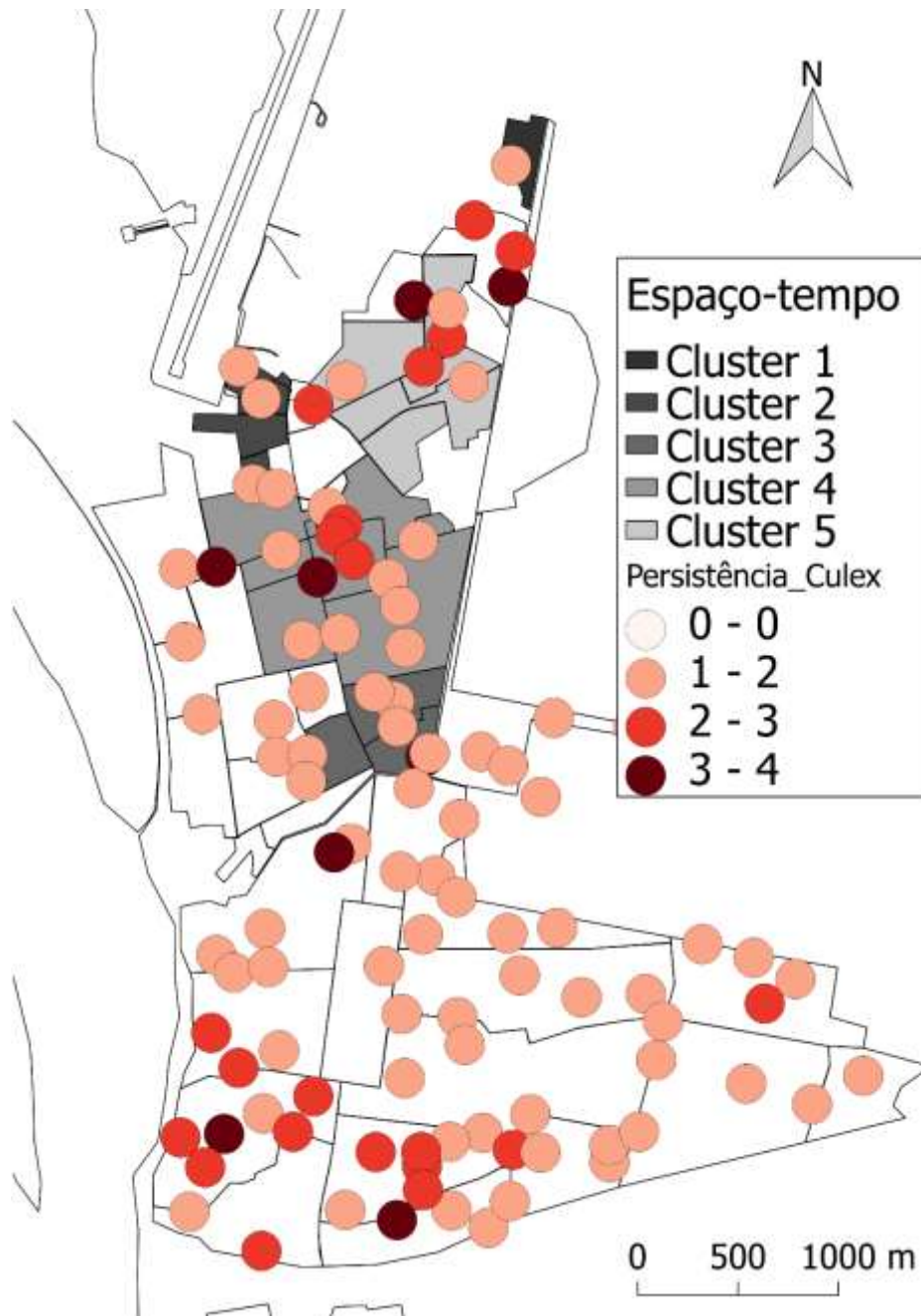


Figura 38. Análise retrospectiva do espaço-tempo com modelo discreto de Poisson desde SE 01 de 2021 até SE 52 de 2022 e persistência de aspiração de mosquitos adultos de *Culex* spp. nos meses de maio, junho, agosto e outubro de 2021 nos municípios de Letícia e Tabatinga.

Na análise espaço-temporal com a persistência de mosquitos de *Aedes aegypti* observa-se uma sobreposição dos pontos de maior persistência dos mosquitos adultos (4 meses) com os Clusters formados utilizando o modelo discreto de Poisson, nos bairros Rafael Uribe Uribe, San Martin e Jorge Eliecer Gaitan do município de Letícia. Os pontos em segundo lugar de maior persistência (3 meses) de mosquitos adultos de *Aedes aegypti* também se sobrepõe à os Clusters formados nos bairros

Costa Rica 2, Jose Maria Hernandez e San Martin do município de Leticia, diferindo dos pontos de segundo lugar em persistência de mosquitos adultos formados nos bairros Dom Pedro I e Portobras do município de Tabatinga onde não se formou nenhum Cluster com as análises retrospectivas espaço-temporais.

Mosquitos adultos de *Culex* spp em relação com a análise-espaço temporal de casos notificados, mostra uma distribuição mais heterogênea e que não tem uma relação direta com os clusters formados em comparação com o observado nos mosquitos de *Aedes aegypti*, porém a concentração de pontos de maior persistência no bairro Portobras coincidem espacialmente com o pool de mosquitos adultos encontrados com presença de DENV das análises de diagnóstico molecular com a localização espacial relatada na figura 34.

7. Discussão

As arboviroses são um grande problema de saúde pública na região tropical, com co-infecções, surtos e epidemias mais frequentes e intensas (Huang *et al.*, 2019). No caso da dengue, desde sua reintrodução na década dos 80, os quatro sorotipos (DENV 1-4) atualmente estão circulando na Região, e se notificam entre 50 e 100 milhões de casos anualmente, dos quais 500.000 se classificam como dengue grave e na maioria de casos demandam hospitalização (LIM, SEYDOU, *et al.*, 2019, SALLES, DA ENCARNAÇÃO SÁ-GUIMARÃES, *et al.*, 2018). Segundo e não menos importante, o vírus Chikungunya (CHKV) foi importado pela primeira vez no Caribe no ano 2013, espalhando-se aos países da Região das Américas e se tornou uma doença de transmissão endêmica (YAKOB, 2022). Em 2015, o vírus Zika se registrou pela primeira vez em Feira de Santana-PE no Brasil, com uma rápida disseminação nas Américas, com alterações no Sistema Nervoso Central (SNC), principalmente de mães infectadas ao feto, com a Síndrome Congênita do Zika e em adultos, com síndrome de Guillain-Barré (PLOURDE, BLOCH, 2016). Paralelamente, a redução de recursos para os serviços de vigilância e controle de arboviroses e a ausência de vacinas eficientes, faz necessário maximizar e direcionar ações e recursos para a vigilância contínua e o controle oportuno e eficiente dessas arboviroses.

As cidades gêmeas de Letícia e Tabatinga tem a particularidade de ser uma fronteira porosa seca e fluvial, que dificulta o controle e monitoramento dos fluxos migratórios e conseqüentemente de novos patógenos, especialmente pelas ameaças de emergência ou (re)emergência de agentes patógenos nos países limítrofes (GADELHA 2007, EUZÉBIO 2014). A tríplice fronteira amazônica entre Brasil, Colômbia e Peru é endêmica para dengue desde o ano 2011, quando se registraram os primeiros casos de transmissão autóctone, com um padrão sazonal com períodos interepidêmicos (CARVAJAL-CORTÉS, 2018), com alto risco para surtos de Zika e Chikungunya, com populações humanas suscetíveis, com uma alta procura por serviços de saúde; e com diferenças nas políticas públicas e de vigilância em saúde locais (CARVAJAL-CORTES, 2013, PEITER, FRANCO, *et al.*, 2013, SUÁREZ-MUTIS, MORA CÁRDENAS, *et al.*, 2010, VERGEL-TOVAR, 2008). Resultados observados por Carvajal-Cortes em 2018 e Suárez-Mutis e col. em 2010, corroboram

em grande medida às diferenças observadas no perfil epidemiológico da dengue nas duas cidades.

A características da paisagem urbana das cidades apresentam determinantes e condicionantes da transmissão e manutenção de arboviroses no ambiente urbano, tais como, deficiências na coleta de resíduos, abastecimento de água potável, esgoto ao ar livre e precário, desenvolvimento urbano descontrolado, resistência a inseticidas, e dificuldade histórica de controlar os vetores devido a deficiências metodológicas de vigilância e de controle, podem ser fatores importantes no estabelecimento e rápida disseminação de arbovírus e a intensidade de surtos das arboviroses que tem acontecido na região (FERNÁNDEZ-SALAS, DANIS-LOZANO, *et al.*, 2015, CARVAJAL-CORTES, 2018).

No período de análises, é possível observar que Dengue é a principal arbovirose notificada nos sistemas de vigilância de Leticia e de Tabatinga, apresentando a maior epidemia em 2019 desde o primeiro caso de dengue em 2011, o que coincidiu com o cenário observado na região das Américas superando um 13% a ocorrida no ano 2015. Segundo a OPAS (2020), em 2019, o Brasil notificou 2.248.570 casos, seguido de México com 268.458 casos, Nicarágua com 186.173 casos, Colômbia com 127.553 casos e Peru com 17.143 casos. Em relação à incidência de dengue nas Américas em 2019, Nicarágua apresentou a maior incidência acumulada (2.793 casos por 100.000 habitantes), seguido de República Dominicana (1.493 casos por 100.000 habitantes), Honduras (1.326 casos por 100.000 habitantes) e Brasil (1.601 casos por 100.000 habitantes). Já Colômbia apresentou uma incidência acumulada de 254 casos por 100.000 habitantes e Peru de 52 casos por 100.000 habitantes.

O cenário epidemiológico nas cidades gêmeas de Leticia e Tabatinga em 2021 e 2022 apresentou diferenças entre as duas cidades. Leticia notificou o dobro de casos em relação ao município de Tabatinga desde o ano 2019; pode-se observar que todas as faixas etárias foram atingidas nos anos 2021 e 2022; especialmente pela introdução de novos indivíduos, em idade produtiva que migraram do interior do país, e de crianças em idade escolar, que apresentaram a maior notificação, repondo os suscetíveis que não foram atingidos na epidemia do 2019 o em epidemias anteriores. LUE, *et al* (2022), mostraram que na Jamaica as crianças de 1 a 10 anos, 64,3% foram classificadas com dengue com sinais de alerta, e 2% com dengue grave, após as

epidemias de vírus Chikungunya (2014) e Zika (2016-2017), relacionado principalmente pela suscetibilidade dessas crianças ao vírus dengue.

Em Letícia as faixas etárias mais frequentes foram homens e mulheres com idades de 20-29 anos como foi reportado em outras epidemias por Lim, *et al.*, (2019); em Tabatinga a faixa etária mais frequente foram homens e mulheres na idade entre os 40-49 anos, diferendo dos dados encontrados por Carvajal-Cortés em 2018 nas mesmas localidades, possivelmente pela mudança no modo de vida durante essa epidemia de dengue, comparada com as anteriores e das medidas não farmacológicas que influíram na mobilidade e permanência da população nas suas residências.

Em ambos os municípios, analisando a notificação de casos por sexo se pode observar que as mulheres foram as que apresentaram maior notificação, Letícia com 52,5% e Tabatinga com 53,1%, similar ao encontrado por Awaydi, *et al.*, (2022), porém diferente ao reportado em outros estudos (VAIRO, MBOERA, *et al.*, 2016, WANG, LI, *et al.*, 2022). Em Letícia, as mulheres apresentaram maior notificação na faixa etária entre 20-39 anos (24%); em Tabatinga, em 2021 o comportamento foi mais irregular. Esses resultados podem estar relacionados ao conhecimento que tem as pessoas sobre as doenças e como o relatam durante a procura de ajuda médica, também porque as mulheres e crianças estarem expostas a mosquitos com maior frequência nas residências ou escolas durante suas atividades diárias ou estarem conscientes do autorrelato de exposição a mosquitos (AL AWADY, KHAMIS, *et al.*, 2022) e que provavelmente durante a pandemia da Covid-19, grande parte dessa população deixaram de procurar os centros de saúde por atendimento, além da baixa qualidade do preenchimento das informações na ficha de notificação.

Segundo o diagrama de controle, no município de Letícia, o comportamento da notificação dos casos de dengue reflete no comportamento epidêmico da doença em 2022. Os dados históricos mostraram que o comportamento sazonal da doença nas duas cidades tem uma tendência de aumento após a semana epidemiológica 44, começando no município de Letícia com uma queda gradativa até a semana epidemiológica 15 do ano seguinte em ambos municípios.

Dos casos notificados em 2021 e 2022 no município de Tabatinga, o 92,09% foram classificados como dengue sem sinais de alarme, já em Letícia dos casos notificados, o 35,2% se classificaram como dengue com sinais de alarme, e em nenhum dos municípios se apresentaram casos de dengue grave. Para o ano 2021 e

2022 o INS da Colômbia notificou a circulação de DENV-1 no ano 2021 e DENV-2 no ano 2021 e 2022 no município de Letícia (INS, 2022). Os principais sintomas caracterizados foram febre, cefaléia, artralgia e mialgia similares aos encontrados em outros perfis clínicos de dengue por Guo, *et al.*, (2017) e por Awaidy, *et al.*, (2022). Os pacientes com sinais de alerta devem ser hospitalizados para realizar o monitoramento e reduzir a evolução dos casos para dengue grave ou para óbito, isto devido a existência de agravantes como a idade, infecção secundária ou possíveis comorbidades pré-existentes como preditores de dengue grave, como diabetes, doença renal ou sinais clínicos como aumento do hematócrito com diminuição concomitante da contagem de plaquetas, dor abdominal, letargia, vômitos, hepatomegalia, derrame pleural (TSHETEN, CLEMENTS, *et al.*, 2021).

As diferenças encontradas nas informações contidas nas fichas de notificação de cada município, podem ser considerados próprias da particularidade de cada sistema de vigilância, como alguns sintomas clínicos, e variáveis demográficas ou formas de preenchimento dos dados, com dados mal preenchidos ou esquecidos no momento do atendimento ao paciente, dificultando as análises do perfil epidemiológico, como a ocupação e alguns sintomas. Vários estudos sugerem que a notificação pode ter alta variabilidade de sintomas e os pacientes assintomáticos não são captados pelos sistemas de vigilância, porém a deficiência dos serviços de diagnóstico, dificultam a confirmação laboratorial (MARTÍNEZ TORRES, 2008, VILLAR, ROJAS, *et al.*, 2015, TSHETEN, GRAY, *et al.*, 2021). Silva Rodrigues *et al.*, (2016) encontraram que no Brasil por cada 20 pacientes com dengue identificados, só um deles tinha sido notificado no SINAN. Compartilhar essas informações de forma sistemática e contínua pode auxiliar na focalização de atividades de controle, avaliar possíveis fluxos da doença, e direcionar ações e estratégias prévias de acordo ao perfil da população atingida, não durante a ocorrência de surtos ou epidemias, quando se adotam medidas emergenciais tradicionalmente.

Na região das Américas cada país tem suas próprias particularidades respeito aos programas de vigilância entomológica, mas o propósito comum é determinar as mudanças na distribuição geográfica dos vetores, medidas relativas da abundância das populações de mosquitos, cobertura e impacto das ações de controle e a recente iniciativa do monitoramento de arbovírus em mosquitos. Os indicadores são baseados na amostragem sistemática de todas as fases do desenvolvimento do vetor; por exemplo os indicadores larvários são empregados em primeira instância já que é a

fase mais vulnerável pelo tempo de desenvolvimento e permanência nos criadouros e porque não requerem maior adaptação técnica do pessoal. Os indicadores entomológicos de ovos são mais utilizados para monitorar presença/ausência dos mosquitos pela alta suscetibilidade das ovitrampas utilizadas, os indicadores entomológicos de pupas ou adultos são os mais desejáveis para medir o risco, pois os adultos (em especial as fêmeas) representam o último elo da cadeia de transmissão e têm alto valor epidemiológico (OPAS, 2010). Nas cidades gêmeas de Letícia e Tabatinga, o monitoramento entomológico se faz através de indicadores entomológicos tradicionais de larvas, em uma média de 2 a 4 vezes por ano, essa variabilidade na frequência acontece pela escassez de profissionais para realizar as atividades e a alta rotatividade do pessoal, o que leva a priorizar atividades de controle vetorial. Recentemente foram implementados indicadores de ovos, mas não de forma rotineira; no entanto essas informações geradas a partir desse monitoramento entomológico com ovitrampas em cada lado da fronteira, foram compartilhadas em reuniões locais e foram utilizadas para definir estratégias de intervenção em bairros de linha de fronteira.

Neste estudo baseado na distribuição espacial de mosquitos adultos de *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, e *Culex* spp., se utilizaram indicadores de vigilância entomológica de mosquitos adultos, a partir dos indicadores propostos por OPAS (2010). O índice de positividade de adultos (IPA) mostrou uma ampla distribuição espacial dos mosquitos adultos de *Aedes aegypti* em Letícia, com quase o dobro da positividade observada em Tabatinga. *Aedes albopictus* só foi capturado no município de Tabatinga possivelmente porque as aspirações de mosquitos adultos foram feitas em residências, o qual não permite capturar mosquitos periurbanos ou em locais com alta cobertura vegetal, dificultando assim, a detecção da introdução de vírus em áreas urbanas. Para *Culex* spp. se apresenta a situação contrária ao observado com *Aedes aegypti* entre ambas cidades, com uma distribuição espacial heterogênea. A distribuição espacial dos mosquitos pode estar relacionada em grande medida com a receptividade dos domicílios ao vetor. Ferreira & Chiaravalloil-Neto (2007), encontraram que em uma área urbana de São José do Rio Preto-SP, os níveis de infestação de *Aedes aegypti*, tinham relação com os níveis socioeconômicos, mas tem uma preponderância para saneamento básico, demonstrando que áreas com população pobre, mas com boas condições de saneamento básico, podem ter os

mesmos níveis de infestação de áreas mais ricas, bem, como áreas pobres e sem saneamento básico podem ter maiores níveis de infestação de mosquitos e riscos de ocorrência de dengue.

O índice de densidade de adultos (IDA) e o índice de fêmeas (IFR) por residência quando comparado com o índice de positividade (IPA) para cada espécie, mostraram um comportamento similar nos dois municípios, a exceção de *Culex* spp. no mês de outubro de 2021 onde os valores dos indicadores entre Letícia e Tabatinga foram opostos ao observado nos outros meses. O índice de positividade é útil para avaliar a dispersão espacial dos mosquitos urbanos; já os indicadores de densidade são propostos para medir a abundância de mosquitos, o que pode ter um alto valor epidemiológico relacionado com o risco de transmissão em uma área determinada, pois as fêmeas são as diretamente envolvidas na transmissão e os machos podem indicar criadouros perto dos locais de captura (GOMES, 1998, OPAS 2019). Cabe ressaltar que os resultados podem estar influenciados pelo esforço de amostragem devido a impossibilidade de acessar aos domicílios nos picos mais acentuados da pandemia pela Covid-19, e o redirecionamento dos técnicos de saúde em Letícia e os ACE's em Tabatinga, em momentos de alta transmissão para atividades de controle vetorial.

Câmara, *et al.*, (2022), realizaram monitoramento de mosquitos em uma área endêmica de dengue no Rio de Janeiro, mostrando que a estabilidade de *Aedes aegypti* pode estar relacionada à sua preferência de habitat por ambientes domésticos, ambientes relativamente protegidos proporcionando disponibilidade estável de criadouros ao longo do ano, contrastado pelo declínio de *Aedes albopictus* durante a estação seca, associado à natureza altamente endófila e endofágica de *Aedes aegypti* e altamente exófila e endofágica de *Aedes albopictus*, comportamento que também foi encontrado em outras localidades do Brasil, Panamá e Sri Lanka (PERICH, DAVILA, *et al.*, 2000, LIMA-CAMARA, HONÓRIO, *et al.*, 2006, (DALPADADO, AMARASINGHE, *et al.*, 2022). Características similares nas cidades gêmeas de Letícia e Tabatinga como deficiência no saneamento básico, receptividade dos vetores, cobertura vegetal, podem explicar a intensidade e a distribuição espacial de *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* e *Culex* spp. Ademais, outros fatores bióticos e abióticos podem estar influenciando, como o comportamento das fêmeas na oviposição, variáveis meteorológicas como temperatura, umidade, vento, chuva que também podem influenciar sobre a viabilidade dos ovos, desenvolvimento larval,

longevidade e dispersão de adultos, além dos fatores humanos como os socioeconômicos, urbanização desordenada, falta de saneamento básico, manejo incorreto de resíduos (CUSTÓDIO, NOGUEIRA, *et al.*, 2019, MOURA, OLIVEIRA, *et al.*, 2020, SOARES, SANTOS, *et al.*, 2019).

As diferenças nas ações de controle vetorial orientadas à diminuição das populações de *Aedes aegypti* realizadas em Tabatinga, influenciaram na densidade de mosquitos adultos, sendo mais baixos aos observados em Letícia, onde não se realizaram medidas de controle vetorial suficientes e se observaram pontos mais quentes de densidade de mosquitos. No caso de Tabatinga, as ações de controle químico de adultos feitas pelos agentes de combate às endemias de Tabatinga, podem explicar parcialmente esse cenário de menor abundância e intensidade de *Aedes aegypti* e *Culex* spp. Ante a notificação de algum caso de dengue no sistema de vigilância o município realizou bloqueio da transmissão com adulticidas UBV-Cielo nos quarteirões a 300 metros de raio do endereço do caso, e antes de aumentar os casos esperados no município a final de cada ano em 2021 e 2022 também realizaram bloqueio de transmissão com produtos químicos no município em geral, ação de resposta emergencial e última medida de controle dentro das ações preconizadas pelo MS no Brasil. Em Letícia essas ações de controle vetorial de mosquitos adultos não foram realizadas durante o período do estudo, e somado às deficiências de educação em saúde da população, podem explicar também em certa medida a maior infestação de *Aedes aegypti* em comparação com Tabatinga. Essas ações emergenciais de controle vetorial realizadas em Tabatinga, refletem consideravelmente sobre o cenário entomológico e epidemiológico do município, mas respondem à diminuição considerável de pessoal para ações rotineiras de vigilância entomológica e controle vetorial, o qual gera uma grande preocupação sobre a resistência à os inseticidas de uso em saúde pública, que por exemplo na região (Brasil, Colômbia, Peru) já tinha sido demonstrada a resistência a Temephos (GRISALES *et al.*, 2013, PALOMINO, PINTO, *et al.*, 2022), e piretróides com resistência conferida pelo alelo *kdr* (VALLE, BELLINATO, *et al.*, 2019, SILVA, *et al.*, 2021, GRANADA, *et al.*, 2021).

Aedes albopictus só foi capturado no município de Tabatinga, esses locais de captura são caracterizados por estar próximos a locais com cobertura vegetal. Quanto às *Culex* spp. foram os mosquitos mais capturados nos dois municípios sendo mais abundante em Tabatinga, e que apresentou a maior distribuição espacial em comparação com *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. Um estudo realizado por

Carvajal, (2013, 2018) em Letícia, mostrou a redução da abundância de *Aedes albopictus* após a chegada do *Aedes aegypti*, padrão mais acentuado nos bairros periféricos e fronteiriços de Letícia e Tabatinga, mostrando que *Aedes aegypti* desloca a *Aedes albopictus* para áreas de maior cobertura vegetal, o que pode explicar a presença de *Aedes albopictus* em áreas pontuais de maior cobertura vegetal no município de Tabatinga, restringido em locais pontuais, onde tem maior disponibilidade de depósitos naturais, criadouros preferidos de *Ae. albopictus*. Por outro lado, a vigilância entomológica não consegue monitorar *Aedes albopictus* em áreas com maior cobertura vegetal, especialmente na periferia das cidades, ou de maneira rotineira, como se comentou anteriormente. A coexistência de *Aedes albopictus* e *Aedes aegypti* é descrita em vários estudos, com cenários diferentes, por exemplo nas cidades de Medellín (Colômbia), Morretes-PA, Dourado-MS, Natal- RN *Aedes albopictus* foi mais abundante que *Aedes aegypti*, ou com flutuações na abundância de *Aedes albopictus* e *Aedes aegypti* como foi encontrado em Puerto Rico e em Texas-EUA, o que pode estar influenciado pela cobertura vegetal, disponibilidade de criadouros e a proximidade de zonas mais rurais, ou a mudanças drásticas de temperatura em certas épocas do ano, o que pode colocar *Aedes albopictus* em melhores condições bióticas e abióticas em relação com *Aedes aegypti* (CUSTÓDIO, NOGUEIRA, *et al.*, 2019, HERATH, ABEYASUNDARA, *et al.*, 2022, MOURA, OLIVEIRA, *et al.*, 2020, MYER, FIZER, *et al.*, 2020).

Quanto a ampla distribuição espaço-temporal de *Culex* spp, nos municípios de Letícia e Tabatinga, em comparação com *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, pode obedecer à ampla plasticidade de criadouros e ao comportamento ecológico (CONSOLI, OLIVEIRA, 1994). *Culex quinquefasciatus* é um mosquito bem conhecido, os habitats de reprodução são criadouros ricos em matéria orgânica, ou altamente poluídos como valas, poças de floresta e pântanos de água doce de natureza semi-permanente ou permanente, o que tem sido correlacionado com a manutenção e amplificação de diferentes arboviroses como o vírus do Oeste do Nilo em partes urbanas do Sul e Sudeste dos Estados Unidos de América (SALLAM, MICHAELS, *et al.*, 2017). Makate, *et al.*(2022) identificaram que a abundância dessas espécies deve ser avaliada com precaução porque diversas espécies de mosquitos são capturadas com eficiências diferentes dos métodos de captura, subestimando a abundância ou presença de *Aedes aegypti* nos locais amostrados, por isso é importante o

monitoramento contínuo, para re-avaliar a composição e persistência das espécies de mosquitos nos diferentes locais ao longo do tempo.

Balthazar, *et al.*, (2021) apontam que a vigilância de mosquitos *Culex* spp., tem grande utilidade para a detecção ou introdução de outros arbovírus, devido a que envolve importantes espécies de mosquitos já incriminados como vetores de diversos arbovírus no mundo, como a Encefalite Japonesa no Sudeste Asiático, Vírus do Nilo Ocidental na África do Sul e vírus da família *Bunyaviridae*, ou circulação do Oropouche (OROV) mediado por *Culex quinquefasciatus* (NASCIMENTO, SANTOS, *et al.*, 2020, SAKKAS, BOZIDIS, *et al.*, 2018, SCIANCALEPORE, SCHNEIDER, *et al.*, 2022, WISE, MÁRQUEZ, *et al.*, 2020). Por essa razão, a vigilância entomo-viológica pode ser utilizada na fronteira como um indicador para detecção de novos arbovírus, introdução de novos sorotipos, re-introdução de vírus; além de ser uma estratégia sentinela em um lugar com uma alta mobilidade humana, principalmente por turismo e outras atividades comerciais, tanto lícitas como ilícitas (GRISALES, 2005, QUIRÓS, RODRÍGUEZ GONZÁLEZ, *et al.*, 2011). Avaliar a infestação dos vetores e a presença de vírus em áreas periurbanas e de expansão populacional pode contribuir ao entendimento do impacto epidemiológico dessas doenças a nível local, no entanto devem ser propostos novos indicadores que ajudem a estimar o risco e não somente a presença e abundância das espécies, como os indicadores atuais.

Para o ano 2019 além da grande epidemia de Dengue em ambas localidades, refletindo o comportamento do evento nas Américas (ZAMBRANO, RODRIGUEZ, *et al.*, 2019, OPAS, 2020,), observamos a presença de outra arbovirose, Oropouche (OROV), que não tinha sido notificada nos sistemas de vigilância locais, em amostras de soro de pacientes com resultado negativo no diagnóstico laboratorial. Sakkas, *et al.*, (2018) consideram a febre de Oropouche como uma doença emergente negligenciada de incidência desconhecida, reservatórios e vetores possivelmente subestimados, que causam uma grande preocupação na região da América central e da América do sul, que não consegue ser detectada pelos sistemas de vigilância em saúde pública (AZEVEDO, NUNES, *et al.*, 2007, PINTO DE FIGUEIREDO, PIVOTO JOÃO, *et al.*, 2012, SAKKAS, BOZIDIS, *et al.*, 2018). OROV tem sintomatologia similar à Dengue, e tem sido implicada em grandes surtos em Brasil, Equador, Peru a partir de pesquisas mais não de forma rotineira, e se caracteriza por gerar um quadro clínico similar a outras arboviroses (SAKKAS, BOZIDIS, *et al.*, 2018, WISE, PULLAN, *et al.*, 2018).

De acordo com a análise de Máxima Verossimilhança dos segmentos do genoma M e S, o isolado OROV de Letícia, Colômbia, compartilha um ancestral comum com amostras obtidas em Esmeraldas, Equador (2016-04) e Turbaco, Colômbia (2017-09-09), indicando que o isolado OROV de Letícia pertence à linhagem 2 do segmento M, previamente descrita por Gutierrez, *et al.*, (2020). Um estudo posterior realizado por Ciuderis e colaboradores (2022), em Letícia, indicaram que o OROV chegou diretamente do Peru. Além disso, nossos resultados para a análise do segmento L mostraram que o isolado OROV de Letícia também se agrupa com sequências do Equador (2016-04) e Colômbia (2017-09-09), mas também com Brasil, Amazonas (2016-04-11), Guiana Francesa (17-09-2020) e Peru (1992 a 2008). No entanto, os resultados da filogenia ML do segmento L devem ser interpretados com cautela, pois um pequeno fragmento (396nt) foi usado para análise. Assim, o sinal filogenético pode ser mais fraco do que o observado nos outros conjuntos de dados (S e M), com perda na resolução da árvore filogenética.

Além da detecção do OROV, em esse estudo foram detectados 12 casos de parvovírus humano B19 com as outras amostras negativas para o diagnóstico inicial de Dengue, mas que tiveram resultado negativo do painel de qPCR *multiplex* de DENV/ZIKV/CHIKV e MAYV/OROV foi testado este vírus como diagnóstico diferencial. Esse vírus tem evidência de ocorrência no final da década de 80, é prevalente na população em geral como ciclos de ocorrência a cada 4-5 anos. É classificado dentro da Família *Parvoviridae*, gênero *Erythroparvovirus*, com tropismo por células progenitoras eritróides. A prevalência de anticorpos atinge 15 a 35% antes dos cinco anos de idade, aumentando para 50 a 80% na faixa de 15 a 20 anos, após os 20 anos é mais comum no sexo feminino, nas faixas etárias >50 anos é mais do 90% da população que vivem em cidades populosas, no entanto foi encontrado em apenas 4,7-10,7% em comunidades isoladas da bacia amazônica. No Brasil tem sido associado a eritema infeccioso; a queixas reumáticas, agudas ou crônicas; na gravidez é um risco potencial para o feto; em indivíduos imunocomprometidos pode produzir anemia crônica pela interrupção da eritropoiese. A infecção pode variar de uma condição assintomática a uma doença com risco de vida. Se acredita que o mecanismo de transmissão ocorra por via respiratória, depois que o vírus entra no trato respiratório, presume-se que se replique no tecido linfático nasofaríngeo aproximadamente uma semana após a inalação de gotículas infectadas; por meio de produtos derivados do sangue administrados por via parenteral, e verticalmente da

mãe para o feto (HEEGAARD, BROWN, 2002, LANDRY, 2016, GARCIA, LEON, 2021).

A presença desses vírus em circulação de forma silenciosa na fronteira em amostras de 2019, permite observar que em situações de epidemia de uma doença como dengue, outros vírus podem circular simultaneamente na população, gerando uma grande preocupação para os serviços de saúde e demonstrando que a vigilância transfronteiriça é uma ferramenta importante para a preparação ante futuras epidemias de outras doenças não detectadas anteriormente, já que até o momento não se tem métodos diagnósticos locais em funcionamento para sua detecção, e muitos agravos não são considerados problemas de saúde pública, sem acompanhamento dos sistemas de vigilância locais, dificultado as respostas do serviço. Além disso, as fraquezas na vigilância e no diagnóstico oportuno, continuam sendo um risco pela circulação local, expansão regional ou possível introdução em outra região de forma silenciosa, especialmente pela alta mobilidade da população e fluxos comerciais intensos entre os países, como as atividades turísticas.

As análises moleculares de vírus nos mosquitos capturados mostraram que somente 0,18% dos *pools* analisados, apresentaram indivíduos positivos para *Culex* spp., possivelmente pelo baixo número de *pools* de mosquitos de *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. COSTA, *et al.*, (2009), na cidade de Manaus encontraram uma prevalência do 53% do vírus da dengue em mosquitos de *Aedes aegypti*, enquanto em 2003 PINHEIRO, *et al.*, (2005) encontraram uma prevalência do 18% do mesmo vírus em essa espécie. CARDOSO *et al.*, (2015), indicaram que a competência vetorial dos mosquitos pode variar em diferentes regiões geográficas, o que está relacionado com as populações das espécies influenciadas por fatores ambientais, o que já foi relatado para outras espécies.

Culex spp., não tem sido competente para a transmissão de arboviroses como o ZIKV ou MAYV, em laboratório, nem em populações naturais de mosquitos de localidades com transmissão do vírus (AMRAOUI, ATYAME-NTEN, *et al.*, 2016, FERNANDES, CAMPOS, *et al.*, 2017, PEREIRA, CARVALHO, *et al.*, 2020), porém a detecção do DENV em um *pool* de mosquitos de *Culex* spp., em Tabatinga pode ser utilizado como um sensor para a vigilância entomo-virológica e circulação de arbovírus, já que eles podem entrar em contato com o vírus em cenários de transmissão ou pontos de alto fluxo populacional, e como tem uma maior abundância,

em localidades com alta densidade populacional, ou por o contato com os reservatórios. Assim, esse tipo de vigilância pode ser utilizada como uma ferramenta que detecta a circulação de arbovírus em mosquitos durante períodos epidêmicos e inter-epidêmicos, prever e auxiliar no planejamento das estratégias de controle vetorial (DONALÍSIO, GLASSER, 2002).

A variação no número de casos de dengue foi constante, nas duas localidades em conjunto, mas com tendência de aumento após o ano de 2019. Quando analisadas as localidades por separado, observa-se que no ano 2019, a maior notificação de dengue se iniciou no município de Letícia e continuou com uma tendência de aumento com picos acentuados até 2022. Já no município de Tabatinga esses picos acentuados ocorreram semanas após o início do pico em Letícia. Para o ano 2021 e 2022 o comportamento foi menor em Tabatinga com uma tendência menos acentuada. As estimativas da tendência do evento mostraram que a dinâmica de casos nas cidades gêmeas de Letícia e Tabatinga nos anos não epidêmicos, respondem a um comportamento sazonal, com flutuações moderadas, no entanto a decomposição das series temporais às vezes apresentam limitações como a falta de variação na frequência e identificação adequada de casos assintomáticos (NAHER, RABBI, *et al.*, 2022, THIRUCHELVAM, DASS, *et al.*, 2021). Por outro lado, os resíduos do modelo estimado podem ser explicados por variáveis climáticas como temperatura, umidade e precipitação. Estudos realizados na Malásia por Thiruchelvam *et al.*, (2021), e em Bangladesh por Naher, *et al.*, (2022), discutem que a urbanização, densidade de mosquitos fêmeas, e as estações do ano, são fatores que contribuem para o incremento dos casos de dengue, mas que variáveis climáticas podem melhorar ligeiramente a precisão da previsão da incidência, que em nossos resultados mostraram que variáveis como umidade relativa e precipitação tiveram um incremento por semana a partir do ano 2019 e se mantiveram altos até 2022 em comparação com os anos anteriores (2016-2018).

Sistemas de informação geográfica são utilizados em serviços de vigilância e controle de arboviroses, para identificar áreas intensas de transmissão, áreas mais densas de infestação do vetor, que permitam o planejamento de ações de controle mais eficientes; porém deve-se potencializar essas análises, visando otimizar as atividades de vigilância epidemiológica e entomológica e acompanhar novas alternativas de integração da vigilância entomo-viológica (BARCELLOS, PUSTAI, *et al.*, 2005, OPAS, 2019). Quanto a persistência de casos, podemos observar que em

Letícia, bairros como Victoria Regia e José Maria Hernández tem notificação permanente no tempo, devido possivelmente à proximidade de locais de alta circulação de pessoas, que também podem ser identificados como locais prováveis de infecção, pois são também locais de trabalho onde as pessoas permanecem no período de maior atividade dos vetores, como são o hospital público municipal, entidades estatais (comando de polícia, centro penitenciário, bombeiros, exército) e moradias com alta vulnerabilidade com deficiência no serviço de esgoto e abastecimento de água potável. Os outros bairros de maior persistência como Once de Noviembre e Porvenir, historicamente tem apresentado alta notificação de casos de dengue e entre as maiores particularidades que apresentam é que estão perto da linha de fronteira com Tabatinga, de difícil controle pela sua proximidade com o município vizinho, facilitando sua disseminação. Em Tabatinga a baixa persistência de casos notificados pode estar relacionada às ações de controle vetorial e a mudança na estrutura da vigilância em saúde permitindo a integração mais eficiente da vigilância ambiental e epidemiológica, que já foram discutidas anteriormente. Por outro lado, o abandono das agendas conjuntas entre Tabatinga e Letícia para o controle vetorial, as variações climáticas pelo Niño y a Niña, o direcionamento de recursos para o enfrentamento da pandemia de covid-19, e a redução de ações de controle nesse período podem ter influenciado no cenário entomológico e epidemiológico em Letícia, principalmente.

As análises da distribuição espaço-temporal de casos confirmados de dengue nos municípios de Letícia e Tabatinga no ano de 2021 e 2022, identificaram 5 *clusters* de maior risco de transmissão de dengue, sendo todos eles em Letícia. Ao realizar a sobreposição de persistência de mosquitos *Aedes aegypti*, é possível observar que a maior abundância de mosquitos adultos tem uma relação espacial com os *clusters* de casos notificados. Para *Culex* spp., não se apresentou relação espacial notória como com *Aedes aegypti*, porém os bairros com maior abundância de *Aedes aegypti* no município de Tabatinga foram próximos espacialmente com os de maior concentração de *Culex* spp., onde se encontrou o *pool* positivo com DENV. As análises de relação espaço-temporal, podem ser utilizadas como uma ferramenta nos serviços de vigilância locais, direcionando as ações de intervenção nos bairros de maior risco, mas esses resultados devem ser interpretados com cautela, devido a que a periodicidade das capturas de mosquitos, não foi suficiente e robusta para inferir essa

associação, diferente as observações epidemiológicas que foram periódicas e robustas (LIAN, WARNER, *et al.*, 2007).

Estudos realizados por Sindato, *et al.*, (2014) na Tanzânia encontraram áreas vulneráveis a surtos periódicos de febre do Vale do Rift, a partir do padrão espacial e temporal dos casos, facilitando o planejamento e priorizando a implementação de medidas estratégicas de controle. Barcellos, *et al.*, (2005), utilizaram técnicas de geoprocessamento para a identificação de locais com potencial de transmissão de dengue em Porto Alegre, concluindo que a partir de análises espaço-temporais de casos e domicílios com a presença do vetor, foi possível identificar com maior precisão áreas de risco, porém os resultados são condicionados a atualização permanente das bases de dados de casos notificados, bem como da vigilância contínua do vetor. Silva, *et al.*, (2020), realizaram análises espaciais da distribuição casos de dengue e a relação com fatores ambientais em Paraíba, demonstrando também a importância da aplicação de técnicas de geoprocessamento como um instrumento prático para monitoramento de dengue, associada à combinação de fatores sócio-econômicos e ambientais, como saneamento básico, índice de desenvolvimento humano e índice de Gini. Essa abordagem multidimensional da dengue pode auxiliar os serviços de vigilância epidemiológica e controle vetorial, para monitorar indicadores sociais e ambientais associados ao risco de transmissão rachando que a transmissão no estado, o que pode ser incluído em futuras avaliações nos municípios de Letícia e Tabatinga e fazer outro tipo de comparações.

Amoa-Bosompem *et al.*, (2020), indicaram que a vigilância ativa é uma ferramenta importante no controle e prevenção da propagação de doenças, em áreas endêmicas, a vigilância de eventos em humanos serve para indicar a transmissão ativa, mas em áreas pouco endêmicas pode ser considerado um método invasivo e pouco eficaz para o controle de arboviroses. A vigilância entomológica e o monitoramento de mosquitos adultos estão sendo cada vez mais explorados como uma ferramenta para avaliar o risco de infecção. A transmissão local pode ser interrompida se essas ações de vigilância e controle incluem investigações entomológicas e epidemiológicas, busca ativa de casos em locais de transmissão, entre outros (AL AWAIIDY, KHAMIS, *et al.*, 2022). Somado às análises espaciais que podem ser uma ferramenta importante para os tomadores de decisões, que mostram as áreas que requerem atenção no espaço-tempo de forma permanente já que esses eventos podem mudar ou persistir (IMPOINVIL, SOLOMON, *et al.*, 2011).

A vigilância transfronteiriça funciona como uma ferramenta muito útil para aumentar a detecção precoce de suspeitos de doenças, e facilita uma resposta rápida e eficaz a surtos, diminuindo o impacto na saúde pública. Estudos realizados por Fall, Rajatonirina, *et al.*, (2019), indicaram que o aprimoramento para detecção precoce e a notificação de casos suspeitos de eventos prioritários, facilitou a resposta rápida e eficaz a surtos e outras emergências de saúde pública. No caso das cidades gêmeas de Letícia e Tabatinga, a conurbação entre elas, faz necessário a plasticidade ou novas medidas legais para ações concretas em saúde (ROCHA ANDRADE, MACHADO GRANZIERA, 2021), que no passado tem funcionado de forma pontual para atenção do surto de Cólera em 1991, as intervenções conjuntas com adulticidas UBV costal em bairros da linha de fronteira no surto de dengue em 2013 e 2019, o fortalecimento da vigilância e notificação de casos suspeitos de sarampo em 2018, e o fortalecimento das ações binacionais que foram realizadas durante a pandemia de Covid-19 em 2020 para aumentar o diagnóstico laboratorial, análises de cadeias epidemiológicas e vigilância genômica do vírus em parceria com instituições aliadas. Sendo necessário o compartilhamento de informações que auxiliem análises de dados, a padronização de fluxos de informação entre os gestores e a sociedade civil, pode ser facilitado pela institucionalização de estruturas de vigilância transfronteiriça, como a sala binacional, dando maior formalidade e praticidade a esses intercâmbios de informação que se vem adiantando com anterioridade.

Quirós, *et al.*, (2011) e Jhonston, *et al.*, (2015) indicaram que na zona de fronteira de Brasil, Colômbia e Peru, há uma necessidade de manter e fortalecer instrumentos para detectar e comunicar eventos sanitários de importância internacional, fazendo inspeções sistemáticas e atividades de controle sanitário em portos, aeroportos e fronteiras terrestres, porém devem ser somados setores como ambiente, agricultura, transporte e a sociedade civil, além do setor saúde. Esta integração da vigilância transfronteiriça tem que enfrentar os desafios logísticos e políticos pensando na integração da vigilância para que seja eficiente e oportuna e que garanta as ações de saúde pública locais, visando mitigar a morbidade e mortalidade de doenças, no marco do Regulamento Sanitário Internacional (SUÁREZ-MUTIS *et al.* 2010).

Enfim, uma proposta de vigilância entomo-virológica transfronteiriça deve incluir esforços multissetoriais para analisar informações intra- e transfronteiriça, com indicadores comuns de vigilância em saúde entre os dois municípios. Também, é

necessário o fortalecimento das redes de diagnóstico laboratorial dos diferentes níveis de resposta a nível municipal, estadual/departamental e nacional, especialmente para conservação e transporte de amostras biológicas em condições mínimas de biossegurança, para a confirmação da qualidade do diagnóstico e monitoramento genômico das cepas, visando a detecção precoce e eficaz de medidas de controle locais, com impacto a nível regional e nacional, especialmente na introdução de agentes patógenos emergentes ou (re)emergentes. No entanto, é necessário o fortalecimento dos mecanismos de cooperação transfronteiriça, periodicidade e seguimento aos compromissos pactuados das agendas multilaterais de cooperação em vigilância e controle vetorial.

8. Conclusões

A distribuição de casos notificados e confirmados de dengue desde 2016 até 2020, foi heterogênea, com período sazonal, e picos acentuados desde 2019 até 2022, sendo Letícia a que superou anualmente o limiar epidêmico, semanas antes que o município de Tabatinga. Chikungunya e Zika apresentaram casos esporádicos nos dois municípios durante esse período.

Os mosquitos adultos se distribuíram de forma heterogênea em Letícia e Tabatinga, sendo *Aedes aegypti* em Letícia quem apresentou a maior abundância quando comparado com Tabatinga. *Aedes albopictus* só foi capturado no município de Tabatinga, com a menor abundância das três espécies. Já *Culex* spp. em Tabatinga apresentou mais do dobro da densidade quando comparado com Letícia.

A distribuição espacial de mosquitos se apresenta de forma heterogênea e foi determinada em grande medida por ações locais de controle, que diferem em cada município, fatores bióticos e abióticos e receptividade dos mosquitos nos domicílios.

Das amostras de soro de pacientes com diagnóstico negativo para dengue em Letícia, foram encontradas amostras positivas para febre de Oropouche (1 amostra) e Parvovírus humano B19 (12 amostras), reforçando a necessidade de melhorar as capacidades laboratoriais para auxiliar no diagnóstico diferencial de agentes patógenos circulantes na fronteira.

Dos mosquitos capturados no município de Tabatinga, um *pool* de mosquitos de *Culex* spp., se detectou DENV. *Culex* spp. podem ser úteis para alerta precoce de arbovirus circulantes, e não apenas *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, pois pode funcionar como sensor de circulação viral. No entanto, são necessários estudos mais aprofundados e com amostragem mais robustas, dado o baixo percentual de detecção.

As análises espaço-temporais mostraram que existe uma correlação espacial entre os bairros: *cluster* 1 (Manguare), *cluster* 2 (Jesús Maria Fajardo, Yupati, Uribe Uribe), *cluster* 3 (Colombia, Jorge Eliecer Gaitan, Porvenir), *cluster* 4 (San Martin, Nuevo Jardin, Simon Bolivar, Ciudad Jardin, Once de Noviembre, lane, Marceliano Canyes, Jose Maria Hernandez), *cluster* 5 (Costa Rica 1, Humarizal, Afasinte, Costa Rica 2, La Sarita), com maior risco relativo para contrair dengue.

A estratificação de áreas de risco de mosquitos adultos, de casos notificados e confirmados, é uma ferramenta promissora para o planejamento de ações no serviço de vigilância, e pode ser incorporado de forma rotineira nas ações de controle das diferentes arboviroses.

A vigilância transfronteiriça é uma ferramenta útil para os serviços locais e necessita ser implementada formalmente, com fluxos de informação periódicos e constantes, que permitam pactuar ações de controle conjuntas, incluindo os esforços multissetoriais com indicadores comuns de vigilância em saúde.

9. Limitações

Foram observados perfis epidemiológicos diferentes entre as cidades gêmeas de Letícia e Tabatinga, com grandes lacunas nas fichas de notificação, que poderiam ter dado uma melhor caracterização do perfil epidemiológico.

Os problemas administrativos na contratação de pessoal técnico, tem um grande impacto nas atividades de vigilância e controle vetorial, além dos materiais e insumos para realizar essas atividades.

Problemas logísticos para o deslocamento da equipe técnica aos diferentes bairros interferem nos cronogramas de vigilância, e o acesso em áreas geográficas com problemas de segurança pública impossibilitam ter dados de determinados bairros.

O transporte de material biológico refrigerado tem sido um grande desafio para evitar a perda e qualidade do material biológico, porém o diagnóstico *in situ* continua sendo a melhor opção, com aprimoramento do treinamento do pessoal do LSPDA e LAFRON.

10. Recomendações

Manter as agendas de cooperação transfronteiriça, de forma periódica, com seguimento aos compromissos pactuados nas agendas multilaterais de cooperação em vigilância e controle vetorial.

A vigilância transfronteiriça é uma ferramenta útil para os serviços locais e necessita ser implementada formalmente, com fluxos de informação periódicos e constantes, que permitam pactuar ações de controle conjuntas, mediadas pela sala situacional Bi-Tri-Nacional.

A rede genômica de vigilância de arbovírus na Amazônia, em parceria com instituições de pesquisa como o IOC e ILMD/Fiocruz no Brasil, e UCC e Universidad del Rosario na Colômbia, podem auxiliar nas análises de sequenciamento genético, para identificar a entrada de novos arbovírus na região e determinar possíveis fluxos migratórios dos vírus.

11. Referências

ABARCA, K., DABANCH, J., GONZÁLEZ, C., *et al.* "Fiebre amarilla", **Rev Chil Infect**, v. 18, n. 1, p. 64–68, 2011. Disponível em: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v18n1/art09.pdf>.

AGARWAL, A., PARIDA, M., DASH, P. K. "Impact of transmission cycles and vector competence on global expansion and emergence of arboviruses", **Reviews in Medical Virology**, v. 27, n. 5, p. e1941, set. 2017. DOI: 10.1002/rmv.1941. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.1941>.

AHMED, A., MAHMOUD, I., ELDIGAIL, M., *et al.* "The Emergence of Rift Valley Fever in Gedaref State Urges the Need for a Cross-Border One Health Strategy and Enforcement of the International Health Regulations", **Pathogens**, v. 10, n. 7, p. 885, 13 jul. 2021. DOI: 10.3390/pathogens10070885. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-0817/10/7/885>.

AIKES, S., RIZZOTTO, M. L. F. "A saúde em região de fronteira: o que dizem os documentos do Mercosul e Unasul", **Saúde e Sociedade**, v. 29, n. 2, 2020. DOI: 10.1590/s0104-12902020180196. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12902020000200304&tlng=pt.

AL AWAIIDY, S. T., KHAMIS, F., AL-ZAKWANI, I., *et al.* "Epidemiological and Clinical Characteristics of Patients with Dengue Fever in a Recent Outbreak in Oman: A Single Center Retrospective-cohort Study", **Oman Medical Journal**, v. 37, n. 6, p. e452–e452, 30 nov. 2022. DOI: 10.5001/omj.2023.57. Disponível em: <https://omjournal.org/articleDetails.aspx?coType=1&ald=3274>.

ALANIZ, A. J., CARVAJAL, M. A., BACIGALUPO, A., *et al.* "Global spatial assessment of *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus* : a scenario of Zika virus exposure", **Epidemiology and Infection**, v. 147, p. e52, 26 nov. 2019. DOI: 10.1017/S0950268818003102. Disponível em: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0950268818003102/type/journal_article.

ALVES WALDMAN, E., DA COSTA ROSA, T. E. **Vigilância em Saúde Pública**. São Paulo, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 1998. v. 7.

AMOA-BOSOMPEM, M., KOBAYASHI, D., MUROTA, K., *et al.* "Entomological Assessment of the Status and Risk of Mosquito-borne Arboviral Transmission in Ghana", **Viruses**, v. 12, n. 2, p. 147, 27 jan. 2020. DOI: 10.3390/v12020147. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/12/2/147>.

AMRAOUI, F., ATYAME-NTEN, C., VEGA-RÚA, A., *et al.* "Culex mosquitoes are experimentally unable to transmit Zika virus", **Eurosurveillance**, v. 21, n. 35, 1 set. 2016. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.35.30333. Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.35.30333>.

ANVISA. "Regulamento Sanitário Internacional - RSI 2005.", p. 1–79, 2009. .

ARISCO, N. J., PETERKA, C., CASTRO, M. C. "Cross-border malaria in Northern Brazil", **Malaria Journal**, v. 20, n. 1, p. 135, 6 dez. 2021. DOI: 10.1186/s12936-021-03668-4. Disponível em: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-021-03668-4>.

AZEVEDO, R. do S. da S., NUNES, M. R. T., CHIANG, J. O., *et al.* "Reemergence of Oropouche Fever, Northern Brazil", **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 6, p. 912–915, jun. 2007. DOI: 10.3201/eid1306.061114. Disponível em: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/6/06-1114_article.htm.

BALTHAZAR, T. D., MAIA, D. A., OLIVEIRA, A. A., *et al.* "Entomological surveillance of mosquitoes (Diptera: Culicidae), vectors of arboviruses, in an ecotourism park in Cachoeiras de Macacu, state of Rio de Janeiro-RJ, Brazil", **PLOS ONE**, v. 16, n. 12, p. e0261244, 23 dez. 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0261244. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0261244>.

BARCELLOS, C., PUSTAI, A. K., WEBER, M. A., *et al.* "Identificação de locais com potencial de transmissão de dengue em Porto Alegre através de técnicas de geoprocessamento", **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 38,

n. 3, p. 246–250, maio 2005. DOI: 10.1590/S0037-86822005000300008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822005000300008&lng=pt&tlng=pt.

BLITVICH, B. J., BRAULT, A. C. "Chikungunya and Zika Viruses: Global Emerging Health Threats", **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 99, n. 4, p. 1105–1106, 3 out. 2018. DOI: 10.4269/ajtmh.18-0613. Disponível em: <https://ajtmh.org/doi/10.4269/ajtmh.18-0613>.

BONA, A. C. D., TWERDOCHLIB, A. L., NAVARRO-SILVA, M. A. "Detecção do vírus da dengue em populações naturais de mosquitos", **Bol Mal Salud Amb**, v. v. 51, p. 107–116, 2011. .

CÁCERES, O. "Detecção rápida dos serotipos do vírus da dengue no mosquito *Aedes aegypti*", **Revista Peruana de Medicina Experimental e Saúde Pública**, v. 20, p. 156–158, 2003. .

CALVO, E. P., ARCHILA, E. D., LÓPEZ, Lady, *et al.* "Rediscovering the chikungunya virus", **Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud**, v. 41, n. 2, p. 353–373, 2021. DOI: 10.7705/biomedica.5797. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34214275>.

CÂMARA, D. C. P., CODEÇO, C. T., AYLLÓN, T., *et al.* "Entomological Surveillance of *Aedes* Mosquitoes: Comparison of Different Collection Methods in an Endemic Area in RIO de Janeiro, Brazil", **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 7, n. 7, p. 114, 22 jun. 2022. DOI: 10.3390/tropicalmed7070114. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2414-6366/7/7/114>.

CAO-LORMEAU, V.-M., BLAKE, A., MONS, S., *et al.* "Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study.", **Lancet (London, England)**, v. 387, n. 10027, p. 1531–1539, 9 abr. 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00562-6. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26948433>.

CARDOSO, B. F., SERRA, O. P., HEINEN, L. B. da S., *et al.* "Detection of Oropouche virus segment S in patients and in *Culex quinquefasciatus* in the state of Mato Grosso, Brazil", **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 6, p. 745–754, set. 2015. DOI: 10.1590/0074-02760150123. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762015000600745&lng=en&tlng=en.

CARVAJAL CORTÉS, J. J. Determinantes e condicionantes sociais e ambientais da distribuição espaço temporal do dengue e seus vetores - *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) e *Aedes albopictus* (Skuse, 1894) – na tríplice fronteira amazônica (Brasil-Colômbia-Peru). **Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz**, 2018.

CARVAJAL CÓRTEZ, J. J. Variação espacial e temporal dos vetores do Dengue *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse, 1894) e *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus, 1762) na área urbana do município de Letícia, (Amazonas-Colômbia) e sua associação com a transmissão do Dengue na tríplice. 2013. **Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz**, 2013.

CASTRO, M. G. de, NOGUEIRA, R. M. R., SCHATZMAYR, H. G., *et al.* "Dengue virus detection by using reverse transcription-polymerase chain reaction in saliva and progeny of experimentally infected *Aedes albopictus* from Brazil", **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 99, n. 8, p. 809–814, dez. 2004. DOI: 10.1590/S0074-02762004000800005. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762004000800005&lng=en&tlng=en.

CIUODERIS, K. A., BERG, M. G., PEREZ, L. J., *et al.* "Oropouche virus as an emerging cause of acute febrile illness in Colombia", **Emerging Microbes & Infections**, v. 11, n. 1, p. 2645–2657, 31 dez. 2022. DOI: 10.1080/22221751.2022.2136536. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2022.2136536>.

CONSOLI, R. A., OLIVEIRA, R. L. **CLASSIFICAÇÃO E PRINCIPAIS ESPÉCIES DE IMPORTÂNCIA SANITÁRIA**. Rio de Janeiro, [s.n.], 1994. Disponível em: <https://books.scielo.org/id/th/pdf/consoli-9788575412909-05.pdf>. Acesso em: 8 dez.

2021.

COSTA, C. A. da, SANTOS, I. G. C. dos, BARBOSA, M. da G. "Detecção e tipagem de vírus dengue em *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) na Cidade de Manaus, Estado do Amazonas", **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 6, p. 677–681, dez. 2009. DOI: 10.1590/S0037-86822009000600013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822009000600013&lng=pt&tlng=pt.

CUSTÓDIO, J. M. de O., NOGUEIRA, L. M. S., SOUZA, D. A., *et al.* "Abiotic factors and population dynamic of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in an endemic area of dengue in Brazil", **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 61, 2019. DOI: 10.1590/s1678-9946201961018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652019005000207&tlng=en.

DALPADADO, R., AMARASINGHE, D., GUNATHILAKA, N., *et al.* "Bionomic aspects of dengue vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* at domestic settings in urban, suburban and rural areas in Gampaha District, Western Province of Sri Lanka", **Parasites & Vectors**, v. 15, n. 1, p. 148, 27 abr. 2022. DOI: 10.1186/s13071-022-05261-3. Disponível em: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-022-05261-3>.

DANE, D. A. N. de E. **Población de Leticia**. 2018. Disponível em: dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/censo-nacional-de-poblacion-y-vivenda-2018. Acesso em: 23 out. 2020.

DE LA MORA-COVARRUBIAS, A., JIMÉNEZ-VEGA, F., TREVIÑO-AGUILAR, S. M. "[Geospatial distribution and detection of dengue virus in *Aedes (Stegomyia) aegypti* mosquitos in Ciudad Juárez, Chihuahua, Mexico].", **Salud pública de Mexico**, v. 52, n. 2, p. 127–33, 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20485869>.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20485869>.

DIAGNE, C. T., BENGUE, M., CHOUMET, V., *et al.* "Mayaro Virus Pathogenesis and Transmission Mechanisms", **Pathogens**, v. 9, n. 9, p. 738, 8 set. 2020. DOI: 10.3390/pathogens9090738. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-0817/9/9/738>.

DIBO, M. R., MENEZES, R. M. T. de, GHIRARDELLI, C. P., *et al.* "Presença de culicídeos em município de porte médio do Estado de São Paulo e risco de ocorrência de febre do Nilo Ocidental e outras arboviroses", **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 4, p. 496–503, ago. 2011. DOI: 10.1590/S0037-86822011000400019. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822011000400019&lng=pt&tlng=pt.

DONALÍSIO, M. R., GLASSER, C. M. "Vigilância entomológica e controle de vetores do dengue", **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 5, n. 3, p. 259–279, dez. 2002. DOI: 10.1590/S1415-790X2002000300005. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2002000300005&lng=pt&tlng=pt.

ELLIOTT, R. M. "Orthobunyaviruses: recent genetic and structural insights", **Nature Reviews Microbiology**, v. 12, n. 10, p. 673–685, 8 out. 2014. DOI: 10.1038/nrmicro3332. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/nrmicro3332>.

ESPINAL, M. A., ANDRUS, J. K., JAUREGUI, B., *et al.* "Emerging and Reemerging Aedes -Transmitted Arbovirus Infections in the Region of the Americas: Implications for Health Policy", **American Journal of Public Health**, v. 109, n. 3, p. 387–392, mar. 2019. DOI: 10.2105/AJPH.2018.304849. Disponível em: <https://ajph.aphapublications.org/doi/10.2105/AJPH.2018.304849>.

ESPOSITO, D. L. A., FONSECA, B. A. L. da. "Will Mayaro virus be responsible for the next outbreak of an arthropod-borne virus in Brazil?", **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 21, n. 5, p. 540–544, set. 2017. DOI: 10.1016/j.bjid.2017.06.002. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1413867017301630>.

EUZÉBIO, E. F. "A fluidez territorial na fronteira ocidental da Amazônia: as cidades gêmeas Tabatinga (Brasil) e Leticia (Colômbia)", **Confinns**, n. 21, 20 jun. 2014. DOI: 10.4000/confins.9659. Disponível em: <http://journals.openedition.org/confins/9659>.

FAILLOUX, A.-B. "Les moustiques vecteurs d'arbovirus : une histoire sans fin", **Biologie Aujourd'hui**, v. 212, n. 3–4, p. 89–99, 11 abr. 2018. DOI: 10.1051/jbio/2018026. Disponível em: <https://www.biologie-journal.org/10.1051/jbio/2018026>.

FALL, I. S., RAJATONIRINA, S., YAHAYA, A. A., *et al.* "Integrated Disease Surveillance and Response (IDSR) strategy: current status, challenges and perspectives for the future in Africa", **BMJ Global Health**, v. 4, n. 4, p. e001427, 3 jul. 2019. DOI: 10.1136/bmjgh-2019-001427. Disponível em: <https://gh.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjgh-2019-001427>.

FAMBIRAI, T., CHIMBARI, M. J., NDARUKWA, P. "Global Cross-Border Malaria Control Collaborative Initiatives: A Scoping Review", **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 19, p. 12216, 26 set. 2022. DOI: 10.3390/ijerph191912216. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/19/12216>.

FERNANDES, R. S., CAMPOS, S. S., RIBEIRO, P. S., *et al.* "Culex quinquefasciatus from areas with the highest incidence of microcephaly associated with Zika virus infections in the Northeast Region of Brazil are refractory to the virus", **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 8, p. 577–579, 26 jun. 2017. DOI: 10.1590/0074-02760170145. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762017000800577&lng=en&tlng=en.

FERNÁNDEZ-SALAS, I., DANIS-LOZANO, R., CASAS-MARTÍNEZ, M., *et al.* "Historical inability to control Aedes aegypti as a main contributor of fast dispersal of chikungunya outbreaks in Latin America", **Antiviral Research**, v. 124, p. 30–42, dez. 2015. DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.10.015. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166354215300164>.

FERREIRA, A. C., CHIARAVALLOTI NETO, F. "Infestação de área urbana por *Aedes aegypti* e relação com níveis socioeconômicos", **Revista de Saúde Pública**, v. 41, n. 6, p. 915–922, dez. 2007. DOI: 10.1590/S0034-89102007000600005. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000600005&lng=pt&tlng=pt.

FORATTINI, O. P. "Identificação de *Aedes (Stegomyia) Albopictus* (Skuse) no Brasil", **Revista de Saúde Pública**, v. 20, n. 3, p. 244–245, jun. 1986. DOI: 10.1590/S0034-89101986000300009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89101986000300009&lng=pt&tlng=pt.

FORTES ARAGÃO, C. **Investigação de Infecção por Arbovírus (Dengue Vírus, Zika Vírus e Chikungunya Vírus) em *Aedes Aegypti* (Linnaeus, 1762) e *Aedes Albopictus* (Skuse, 1894) (Diptera: Culidae) no Estado do Maranhão**. 2018. UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ, 2018.

FUNASA, F. N. de S. **Vigilância Ambiental em Saúde**. Brasília/DF, 2002.

GADELHA, C. A. G., COSTA, L. "Integração de fronteiras: a saúde no contexto de uma política nacional de desenvolvimento", **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. suppl 2, p. S214–S226, 2007. DOI: 10.1590/S0102-311X2007001400011. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2007001400011&lng=pt&tlng=pt.

GANJIAN, N., RIVIERE-CINNAMOND, A. "Mayaro virus in Latin America and the Caribbean", **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 44, p. 1, 11 fev. 2020. DOI: 10.26633/RPSP.2020.14. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/51857>.

GARCIA DA SILVA, H. H., GARCIA DA SILVA, I. "Influência do período de quiescência dos ovos sobre o ciclo de vida de *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera, Culicidae) em condições de laboratório", **Revista da Sociedade Brasileira**

de Medicina Tropical, p. 349–355, ago. 1999. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/Yn54GJrbCTPYKcYymz6Bzwf/?lang=pt&format=pdf>.
Acesso em: 2 dez. 2021.

GARCIA, R. de C., LEON, L. "Human parvovirus B19: a review of clinical and epidemiological aspects in Brazil", **Future Microbiology**, v. 16, n. 1, p. 37–50, jan. 2021. DOI: 10.2217/fmb-2020-0123. Disponível em:
<https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fmb-2020-0123>.

GOMES, A. de C. "Medidas dos níveis de infestação urbana para aedes (stegomyia) aegypti e aedes (stegomyia) albopictus em Programa de Vigilância Entomológica", **Informe Epidemiológico do Sus**, v. 7, n. 3, p. 49–57, set. 1998. DOI: 10.5123/S0104-16731998000300006. Disponível em:
http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-16731998000300006&lng=en&nrm=iso&tlng=en.

GORDIS, L. **Epidemiologia**. 4. ed ed. Rio de Janeiro, REVINTER, 2010.

GRANADA, Y., MEJÍA-JARAMILLO, A. M., ZULUAGA, S., *et al.* "Molecular surveillance of resistance to pyrethroids insecticides in Colombian Aedes aegypti populations", **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 12, p. e0010001, 14 dez. 2021. DOI: 10.1371/journal.pntd.0010001. Disponível em:
<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0010001>.

GRISALES, G. "¿Amerita la frontera de Colombia, Brasil y Perú una zona de integración trinacional?", **Aldea Mundo**, 2005. Disponível em:
<https://www.redalyc.org/comocitar.oa?id=54301807>.

GRISALES, N., POUPARDIN, R., GOMEZ, S., *et al.* "Temephos Resistance in Aedes aegypti in Colombia Compromises Dengue Vector Control", **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 9, p. e2438, 19 set. 2013. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002438. Disponível em:
<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002438>.

GUO, C., ZHOU, Z., WEN, Z., *et al.* "Global Epidemiology of Dengue Outbreaks in

1990-2015: A Systematic Review and Meta-Analysis.", **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 7, p. 317, 2017. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00317.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28748176>.

GUTIERREZ, B., WISE, E. L., PULLAN, S. T., *et al.* "Evolutionary Dynamics of Oropouche Virus in South America", **Journal of Virology**, v. 94, n. 5, 14 fev. 2020.

DOI: 10.1128/JVI.01127-19. Disponível em:

<https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.01127-19>.

HANSON, S. M., CRAIG, G. B. "Cold Acclimation, Diapause, and Geographic Origin Affect Cold Hardiness in Eggs of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae)", **Journal of Medical Entomology**, v. 31, n. 2, p. 192–201, 1 mar. 1994. DOI:

10.1093/jmedent/31.2.192. Disponível em: <https://academic.oup.com/jme/article-lookup/doi/10.1093/jmedent/31.2.192>.

HEEGAARD, E. D., BROWN, K. E. "Human Parvovirus B19", **Clinical Microbiology Reviews**, v. 15, n. 3, p. 485–505, jul. 2002. DOI: 10.1128/CMR.15.3.485-505.2002.

Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.15.3.485-505.2002>.

HERATH, J. M. M. K., ABEYASUNDARA, H. T. K., DE SILVA, W. A. P. P., *et al.*

"Weather-Based Prediction Models for the Prevalence of Dengue Vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*", **Journal of Tropical Medicine**, v. 2022, p. 1–10, 27 dez. 2022. DOI: 10.1155/2022/4494660. Disponível em:

10.1155/2022/4494660. Disponível em:

<https://www.hindawi.com/journals/jtm/2022/4494660/>.

HILL, A. B. "THE ENVIRONMENT AND DISEASE: ASSOCIATION OR CAUSATION?", **Proceedings of the Royal Society of Medicine**, v. 58, p. 295–300, maio 1965. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14283879>.

HONÓRIO, N. A., CASTRO, M. G., BARROS, F. S. M. de, *et al.* "The spatial distribution of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in a transition zone, Rio de Janeiro, Brazil", **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 6, p. 1203–1214, jun. 2009. DOI: 10.1590/S0102-311X2009000600003. Disponível em:

10.1590/S0102-311X2009000600003. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-

311X2009000600003&lng=en&tlng=en.

HUANG, Y.-J. S., HIGGS, S., VANLANDINGHAM, D. L. "Emergence and re-emergence of mosquito-borne arboviruses", **Current Opinion in Virology**, v. 34, p. 104–109, fev. 2019. DOI: 10.1016/j.coviro.2019.01.001. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1879625718301056>.

IBGE, I. B. de G. e E. **População judicial do município de Tabatinga-AM**. 2020. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/am/tabatinga.html>. Acesso em: 23 out. 2020.

IMPOINVIL, D. E., SOLOMON, T., SCHLUTER, W. W., *et al.* "The Spatial Heterogeneity between Japanese Encephalitis Incidence Distribution and Environmental Variables in Nepal", **PLoS ONE**, v. 6, n. 7, p. e22192, 21 jul. 2011. DOI: 10.1371/journal.pone.0022192. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0022192>.

INS, I. N. de S. **Boletín Epidemiológico Semanal**. . Bogotá, D.C., [s.n.], 2022. Disponível em: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2022_Boletin_epidemiologico_semana_12.pdf.

JHONSTON, E., BRAVO-ESPINOZA, J., MEZA SÁNCHEZ, G. "EXPERIENCIA DE LA VIGILANCIA CENTINELA EN LA FRONTERA DE PERU, COLOMBIA Y BRASIL", **Rev Peru Med Exp Salud Publica**, v. 32, 2015. .

JOSHI, V., MOURYA, D. T., SHARMA, R. C. "Persistence of dengue-3 virus through transovarial transmission passage in successive generations of *Aedes aegypti* mosquitoes.", **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 67, n. 2, p. 158–161, 1 ago. 2002. DOI: 10.4269/ajtmh.2002.67.158. Disponível em: <https://ajtmh.org/doi/10.4269/ajtmh.2002.67.158>.

KOW, C. Y., KOON, L. L., YIN, P. F. "Detection of Dengue Viruses in Field Caught Male *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in Singapore by Type-Specific PCR", **Journal of Medical Entomology**, v. 38, n. 4, p. 475–479, 1 jul. 2001.

DOI: 10.1603/0022-2585-38.4.475. Disponível em:
<https://academic.oup.com/jme/article-lookup/doi/10.1603/0022-2585-38.4.475>.

KRAEMER, M. U., SINKA, M. E., DUDA, K. A., *et al.* "The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*", **eLife**, v. 4, 30 jun. 2015. DOI: 10.7554/eLife.08347. Disponível em: <https://elifesciences.org/articles/08347>.

KRAMER, L. D., EBEL, G. D., "Dynamics of Flavivirus Infection in Mosquitoes". [S.l.: s.n.], 2003. p. 187–232. DOI: 10.1016/S0065-3527(03)60006-0. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065352703600060>.

KUHN, R. J., ZHANG, W., ROSSMANN, M. G., *et al.* "Structure of dengue virus: implications for flavivirus organization, maturation, and fusion.", **Cell**, v. 108, n. 5, p. 717–25, 8 mar. 2002. DOI: 10.1016/s0092-8674(02)00660-8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11893341>.

KUNO, G., CHANG, G.-J. J. "Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses", **Archives of Virology**, v. 152, n. 4, p. 687–696, 3 abr. 2007. DOI: 10.1007/s00705-006-0903-z. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00705-006-0903-z>.

KUNO, Goro, MACKENZIE, J., JUNGLEN, S., *et al.* "Vertebrate Reservoirs of Arboviruses: Myth, Synonym of Amplifier, or Reality?", **Viruses**, v. 9, n. 7, p. 185, 13 jul. 2017. DOI: 10.3390/v9070185. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/9/7/185>.

LANDRY, M. L. "Parvovirus B19", **Microbiology Spectrum**, v. 4, n. 3, 6 maio 2016. DOI: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0008-2015. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0008-2015>.

LANGMUIR, A. D. "The Surveillance of Communicable Diseases of National Importances.", **New Engl. J. Med.**, v. (4), n. 268, p. 182–192, 1963. .

LAURA DE SENE AMÂNCIO ZARA, A., MARIA DOS SANTOS, S., SYNTHIA

FERNANDES-OLIVEIRA, E., *et al.* "Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão", **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 2, p. 1–2, jun. 2016. DOI: 10.5123/S1679-49742016000200017. Disponível em: http://www.iec.pa.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742016000200391&scielo=S2237-96222016000200391.

LIAN, M., WARNER, R. D., ALEXANDER, J. L., *et al.* "Using geographic information systems and spatial and space-time scan statistics for a population-based risk analysis of the 2002 equine West Nile epidemic in six contiguous regions of Texas", **International Journal of Health Geographics**, v. 6, n. 1, p. 42, 2007. DOI: 10.1186/1476-072X-6-42. Disponível em: <http://ij-healthgeographics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-072X-6-42>.

LIM, J. K., SEYDOU, Y., CARABALI, M., *et al.* "Clinical and epidemiologic characteristics associated with dengue during and outside the 2016 outbreak identified in health facility-based surveillance in Ouagadougou, Burkina Faso", **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 12, p. e0007882, 6 dez. 2019. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007882. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0007882>.

LIMA-CAMARA, T. N. de, HONÓRIO, N. A., LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R. "Frequência e distribuição espacial de *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (Diptera, Culicidae) no Rio de Janeiro, Brasil", **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, n. 10, p. 2079–2084, out. 2006. DOI: 10.1590/S0102-311X2006001000013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2006001000013&lng=pt&tlng=pt.

LIMA-CAMARA, T. N. "Emerging arboviruses and public health challenges in Brazil", **Revista de Saúde Pública**, v. 50, 2016. DOI: 10.1590/S1518-8787.2016050006791. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102016000100602&lng=en&tlng=en.

LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R., "Transmissão vetorial". In: EDITORA FIOCRUZ (Org.), **Dengue Teorias e Práticas**, Rio de Janeiro, 2015. p. 127–146.

LSPDA, L. de salud pública departamental de A. **Vigilancia entomológica en el municipio de Leticia**. . Leticia, 2019.

MAKATE, N., RAMATLHO, P., KGOROEBUTSWE, T. K., *et al.* "Mosquito vector diversity and abundance in southern Botswana, in a global context of emerging pathogen transmission", **Journal of Public Health in Africa**, v. 13, n. 3, 21 set. 2022. DOI: 10.4081/jphia.2022.2029. Disponível em: <https://www.publichealthinafrica.org/jphia/article/view/2029>.

MALAVIGE, G. N. "Dengue viral infections", **Postgraduate Medical Journal**, v. 80, n. 948, p. 588–601, 1 out. 2004. DOI: 10.1136/pgmj.2004.019638. Disponível em: <https://pmj.bmj.com/lookup/doi/10.1136/pgmj.2004.019638>.

MARTÍNEZ TORRES, E. "Dengue", **Estudos Avançados**, v. 22, n. 64, p. 33–52, dez. 2008. DOI: 10.1590/S0103-40142008000300004. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142008000300004&lng=es&tlng=es.

MARTINS-LUNA, J., DEL VALLE-MENDOZA, J., SILVA-CASO, W., *et al.* "Oropouche infection a neglected arbovirus in patients with acute febrile illness from the Peruvian coast", **BMC Research Notes**, v. 13, n. 1, p. 67, 10 dez. 2020. DOI: 10.1186/s13104-020-4937-1. Disponível em: <https://bmcresearchnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-020-4937-1>.

MARTINS, V. E. P., ALENCAR, C. H. M. de, FACÓ, P. E. G., *et al.* "Distribuição espacial e características dos criadouros de *Aedes albopictus* e *Aedes aegypti* em Fortaleza, Estado do Ceará", **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 1, p. 73–77, fev. 2010. DOI: 10.1590/S0037-86822010000100016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822010000100016&lng=pt&tlng=pt.

MATEO, L., ROURE, S. "Artritis crónica en la infección por virus de Chikunguña", **Reumatología Clínica**, v. 15, n. 2, p. 113–116, mar. 2019. DOI: 10.1016/j.reuma.2017.06.012. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X17301717>.

MEDLOCK, J. M., AVENELL, D., BARRASS, I., *et al.* "Analysis of the potential for survival and seasonal activity of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in the United Kingdom.", **Journal of vector ecology : journal of the Society for Vector Ecology**, v. 31, n. 2, p. 292–304, dez. 2006. DOI: 10.3376/1081-1710(2006)31[292:aotpfs]2.0.co;2. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17249347>.

MENDOZA RODRIGUEZ, E. R. "Prevalencia del chikungunya en Sudamérica", **Dominio de las ciencias**, v. 2, p. 66–77, 2016. Disponível em: <http://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/index>.

MESSINA, J. P., BRADY, O. J., SCOTT, T. W., *et al.* "Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history", **Trends in Microbiology**, v. 22, n. 3, p. 138–146, mar. 2014. DOI: 10.1016/j.tim.2013.12.011. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0966842X13002734>.

METSELAAR, D., GRAINGER, C. R., OEI, K. G., *et al.* "An outbreak of type 2 dengue fever in the Seychelles, probably transmitted by *Aedes albopictus* (Skuse).", **Bulletin of the World Health Organization**, v. 58, n. 6, p. 937–43, 1980. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6971192>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, M. **Programa Vigilância Em Saúde**. [S.l: s.n.], 2010. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/bvs>.

MONATH, T. P. "Yellow fever: an update.", **The Lancet. Infectious diseases**, v. 1, n. 1, p. 11–20, ago. 2001. DOI: 10.1016/S1473-3099(01)00016-0. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11871403>.

MONDINI, A., CHIARAVALLOTTI NETO, F. "Variáveis socioeconômicas e a transmissão de dengue", **Revista de Saúde Pública**, v. 41, n. 6, p. 923–930, dez. 2007. DOI: 10.1590/S0034-89102007000600006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000600006&lng=pt&tlng=pt.

MOURA, M. C. B. de M., OLIVEIRA, J. V., PEDREIRA, R. M., *et al.* "Spatio-temporal dynamics of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* oviposition in an urban area of northeastern Brazil", **Tropical Medicine & International Health**, v. 25, n. 12, p. 1510–1521, 9 dez. 2020. DOI: 10.1111/tmi.13491. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tmi.13491>.

MOURÃO, M. P. G., BASTOS, M. de S., DE FIGUEIREDO, R. P., *et al.* "Mayaro Fever in the City of Manaus, Brazil, 2007–2008", **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, v. 12, n. 1, p. 42–46, jan. 2012. DOI: 10.1089/vbz.2011.0669. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/vbz.2011.0669>.

MUSSO, D., GUBLER, D. J. "Zika Virus", **Clinical Microbiology Reviews**, v. 29, n. 3, p. 487–524, jul. 2016. DOI: 10.1128/CMR.00072-15. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00072-15>.

MYER, M. H., FIZER, C. M., MCPHERSON, K. R., *et al.* "Mapping *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) and *Aedes albopictus* Vector Mosquito Distribution in Brownsville, TX", **Journal of Medical Entomology**, v. 57, n. 1, p. 231–240, 9 jan. 2020. DOI: 10.1093/jme/tjz132. Disponível em: <https://academic.oup.com/jme/article/57/1/231/5545953>.

NAHER, S., RABBI, F., HOSSAIN, M. M., *et al.* "Forecasting the incidence of dengue in Bangladesh—Application of time series model", **Health Science Reports**, v. 5, n. 4, 8 jul. 2022. DOI: 10.1002/hsr2.666. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hsr2.666>.

NASCIMENTO, V. A. do, SANTOS, J. H. A., MONTEIRO, D. C. da S., *et al.* "Oropouche virus detection in saliva and urine", **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 115, 2020. DOI: 10.1590/0074-02760190338. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762020000100401&tIng=en.

NAVECA, F. G., NASCIMENTO, V. A. do, SOUZA, V. C. de, *et al.* "Multiplexed reverse transcription real-time polymerase chain reaction for simultaneous detection

of Mayaro, Oropouche, and Oropouche-like viruses", **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 7, p. 510–513, jul. 2017. DOI: 10.1590/0074-02760160062. Disponível em:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762017000700510&lng=en&tlng=en.

NUNES, M., GALINDO, E., GATTI, F. "Iniciativas de cooperação transfronteiriça em matéria de saúde", **boletim regional, urbano e ambiental**, 2022. DOI:
<http://dx.doi.org/10.38116/brua27art9>. Disponível em:
https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/11620/11/BRUA_27_iniciativas.pdf.

OPAS, O. P.-A. da S. "Documento técnico para a implementação de intervenções baseado em cenários operacionais genéricos para o controle do *Aedes aegypti*", 2019. Disponível em: www.paho.org. Acesso em: 3 dez. 2021.

OPAS, O. P.-A. deSaude. **Casos de dengue nas Américas ultrapassaram 3 milhões em 2019**. 2020. Disponível em:
https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15722:cases-of-dengue-in-the-americas-exceeded-3-million-in-2019&Itemid=0&lang=en#:~:text=In 2019%2C more than 1500,%2C and Honduras%2C 112%2C708 cases.

OPAS, O. P.-A. deSaude. **Módulo de Princípios de Epidemiologia para o Controle de Enfermidades (MOPECE)**. 2010.

OPS, O. P. de la S. **Instrumento para el diagnóstico y la atención a pacientes con sospecha de arbovirosis**. 2016. Washington, D.C. Disponível em:
https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/31448/9789275319369_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y. Acesso em: 2 dez. 2021.

OVIEDO-FUYA, O., ARDILA-ROLDAN, S. **Lineamientos de vigilancia entomológica de *Aedes sp.*** . Bogotá, 2019.

PALOMINO, M., PINTO, J., YAÑEZ, P., *et al.* "First national-scale evaluation of

temephos resistance in *Aedes aegypti* in Peru", **Parasites & Vectors**, v. 15, n. 1, p. 254, 11 jul. 2022. DOI: 10.1186/s13071-022-05310-x. Disponível em: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-022-05310-x>.

PAUPY, C., OLLOMO, B., KAMGANG, B., *et al.* "Comparative role of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* in the emergence of Dengue and Chikungunya in central Africa.", **Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)**, v. 10, n. 3, p. 259–66, abr. 2010. DOI: 10.1089/vbz.2009.0005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19725769>.

PEITER, P. C. **A Geografia da saúde na Faixa de Fronteira internacional do Brasil na Passagem do Milênio**. 2005. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2005.

PEITER, P. C., FRANCO, V. da C., GRACIE, R., *et al.* "Situação da malária na tríplice fronteira entre Brasil, Colômbia e Peru", **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, n. 12, p. 2497–2512, dez. 2013. DOI: 10.1590/0102-311X00042213. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2013001200014&lng=pt&tlng=pt.

PEREIRA, T. N., CARVALHO, F. D., DE MENDONÇA, S. F., *et al.* "Vector competence of *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, and *Culex quinquefasciatus* mosquitoes for Mayaro virus", **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 4, p. e0007518, 14 abr. 2020. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007518. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0007518>.

PÉREZ-PÉREZ, J., SANABRIA, W. H., RESTREPO, C., *et al.* "Virological surveillance of *Aedes (Stegomyia) aegypti* and *Aedes (Stegomyia) albopictus* as support for decision making for dengue control in Medellín", **Biomédica**, v. 37, p. 155, 29 mar. 2017. DOI: 10.7705/biomedica.v37i0.3467. Disponível em: <https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3467>.

PERICH, M. J., DAVILA, G., TURNER, A., *et al.* "Behavior of Resting *Aedes aegypti* (Culicidae: Diptera) and Its Relation to Ultra-low Volume Adulticide Efficacy in Panama City, Panama", **Journal of Medical Entomology**, v. 37, n. 4, p. 541–546, 1 jul. 2000. DOI: 10.1603/0022-2585-37.4.541. Disponível em: <https://academic.oup.com/jme/article-lookup/doi/10.1603/0022-2585-37.4.541>.

PINHEIRO, V. C., TADEI, W. P., BARROS, P. M., *et al.* "Detection of dengue virus serotype 3 by reverse transcription-polymerase chain reaction in *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae) captured in Manaus, Amazonas", **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 100, n. 8, p. 833–839, dez. 2005. DOI: 10.1590/S0074-02762005000800003. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762005000800003&lng=en&tlng=en.

PINTO DE FIGUEIREDO, R. M., PIVOTO JOÃO, G., NAVECA, F. G., *et al.* "Identification of Oropouche Orthobunyavirus in the Cerebrospinal Fluid of Three Patients in the Amazonas, Brazil", **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 86, n. 4, p. 732–735, 1 abr. 2012. DOI: 10.4269/ajtmh.2012.11-0485. Disponível em: <https://ajtmh.org/doi/10.4269/ajtmh.2012.11-0485>.

PLOURDE, A. R., BLOCH, E. M. "A Literature Review of Zika Virus", **Emerging Infectious Diseases**, v. 22, n. 7, p. 1185–1192, jul. 2016. DOI: 10.3201/eid2207.151990. Disponível em: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/7/15-1990_article.htm.

QUIRÓS, H. M., GONZÁLEZ RODRÍGUEZ, H., VALDERRAMA VERGARA, J. F. "Armonización de la vigilancia sanitaria interfronteriza: una propuesta vinculante en salud internacional", **Rev Panam Salud Publica**, p. 48–52, 2011. .

REED, W. "Recent Researches concerning the Etiology, Propagation, and Prevention of Yellow Fever, by the United States Army Commission", **Journal of Hygiene**, v. 2, n. 2, p. 101–119, 15 abr. 1902. DOI: 10.1017/S0022172400001856. Disponível em:

https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0022172400001856/type/journal_article.

REZENDE, G. L., MARTINS, A. J., GENTILE, C., *et al.* "Embryonic desiccation resistance in *Aedes aegypti*: presumptive role of the chitinized Serosal Cuticle", **BMC Developmental Biology**, v. 8, n. 1, p. 82, 13 dez. 2008. DOI: 10.1186/1471-213X-8-82. Disponível em: <https://bmcdevbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-213X-8-82>.

RINCÓN SILVA, N. G., ACEVEDO CASTRO, D. A. "Análisis general del brote epidemiológico causado por los virus Zika y chikunguña en Colombia", **Revista Med**, v. 27, n. 2, p. 47–62, 1 jul. 2020. DOI: 10.18359/rmed.3606. Disponível em: <https://revistas.unimilitar.edu.co/index.php/rmed/article/view/3606>.

ROCHA ANDRADE, L. de N., MACHADO GRANZIERA, M. L. "ABORDAGENS PARADIPLOMÁTICAS NA TRÍPLICE FRONTEIRA AMAZÔNICA: BRASIL, COLÔMBIA E PERU", **revista tempo do mundo**, 2021. .

ROMERO-ALVAREZ, D., ESCOBAR, L. E. "Emergent viruses in America: The case of Oropouche virus", **International Journal of Infectious Diseases**, v. 73, p. 98, ago. 2018. DOI: 10.1016/j.ijid.2018.04.3644. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971218337287>.

RÜCKERT, C., WEGER-LUCARELLI, J., GARCIA-LUNA, S. M., *et al.* "Impact of simultaneous exposure to arboviruses on infection and transmission by *Aedes aegypti* mosquitoes", **Nature Communications**, v. 8, n. 1, p. 15412, 19 ago. 2017. DOI: 10.1038/ncomms15412. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/ncomms15412>.

SAKKAS, H., BOZIDIS, P., FRANKS, A., *et al.* "Oropouche Fever: A Review", **Viruses**, v. 10, n. 4, p. 175, 4 abr. 2018. DOI: 10.3390/v10040175. Disponível em: <http://www.mdpi.com/1999-4915/10/4/175>.

SALLAM, M., MICHAELS, S., RIEGEL, C., *et al.* "Spatio-Temporal Distribution of

Vector-Host Contact (VHC) Ratios and Ecological Niche Modeling of the West Nile Virus Mosquito Vector, *Culex quinquefasciatus*, in the City of New Orleans, LA, USA", **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 14, n. 8, p. 892, 8 ago. 2017. DOI: 10.3390/ijerph14080892. Disponível em: <http://www.mdpi.com/1660-4601/14/8/892>.

SALLES, T. S., DA ENCARNAÇÃO SÁ-GUIMARÃES, T., DE ALVARENGA, E. S. L., *et al.* "History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: a review", **Parasites & Vectors**, v. 11, n. 1, p. 264, 24 dez. 2018. DOI: 10.1186/s13071-018-2830-8. Disponível em: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-018-2830-8>.

SANTOS-MELO, G. Z. dos, ANDRADE, S. R. de, MEIRELLES, B. H. S., *et al.* "Integration in health: cooperation at triple international border Amazon", **Revista de Saúde Pública**, v. 54, p. 5, 21 jan. 2020. DOI: 10.11606/s1518-8787.2020054001306. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/165860>.

SCIANCELEPORE, S., SCHNEIDER, M. C., KIM, J., *et al.* "Presence and Multi-Species Spatial Distribution of Oropouche Virus in Brazil within the One Health Framework", **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 7, n. 6, p. 111, 20 jun. 2022. DOI: 10.3390/tropicalmed7060111. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2414-6366/7/6/111>.

SCOTT, T. W., AMERASINGHE, P. H., MORRISON, A. C., *et al.* "Longitudinal Studies of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Thailand and Puerto Rico: Blood Feeding Frequency", **Journal of Medical Entomology**, v. 37, n. 1, p. 89–101, 1 jan. 2000. DOI: 10.1603/0022-2585-37.1.89. Disponível em: <https://academic.oup.com/jme/article-lookup/doi/10.1603/0022-2585-37.1.89>.

SILVA, E. T., DA OLINDA, C., ALVES, R., *et al.* "Análise espacial da distribuição dos casos de dengue e sua relação com fatores socioambientais no estado da Paraíba, Brasil, 2007-2016", **Saúde em Debate**, v. 44, n. 125, p. 465–477, jun. 2020. DOI: 10.1590/0103-1104202012514. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-11042020000200465&tlng=pt.

SILVA, J. J., KOUAM, C. N., SCOTT, J. G. "Levels of cross-resistance to pyrethroids conferred by the Vssc knockdown resistance allele 410L+1016I+1534C in *Aedes aegypti*", **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 7, p. e0009549, 12 jul. 2021. DOI: 10.1371/journal.pntd.0009549. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0009549>.

SILVA, M. M. O., RODRIGUES, M. S., PAPLOSKI, I. A. D., *et al.* "Accuracy of Dengue Reporting by National Surveillance System, Brazil", **Emerging Infectious Diseases**, v. 22, n. 2, p. 336–339, fev. 2016. DOI: 10.3201/eid2202.150495. Disponível em: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/2/15-0495_article.htm.

SINDATO, C., KARIMURIBO, E. D., PFEIFFER, D. U., *et al.* "Spatial and Temporal Pattern of Rift Valley Fever Outbreaks in Tanzania; 1930 to 2007", **PLoS ONE**, v. 9, n. 2, p. e88897, 25 fev. 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0088897. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0088897>.

SIVIGILA, V.-A. **Casos de dengue reportados en el departamento del Amazonas**. Leticia, 2019.

SOARES, E. N. L., SANTOS, M. A. B., MACEDO, L. O. de, *et al.* "Spatial distribution of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in vulnerable areas for the transmission of arboviruses", **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, 2019. DOI: 10.1590/0037-8682-0341-2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822019000100667&tlng=en.

SOO, K.-M., KHALID, B., CHING, S.-M., *et al.* "Meta-Analysis of Dengue Severity during Infection by Different Dengue Virus Serotypes in Primary and Secondary Infections", **PLOS ONE**, v. 11, n. 5, p. e0154760, 23 maio 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0154760. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0154760>.

SUÁREZ-MUTIS, M. C., MORA CÁRDENAS, C. M., PEREZ REYES, L. D. P., *et al.* "Interacciones transfronterizas y salud en la frontera Brasil-Colombia-Perú", **Mundo Amazonico**, v. 1, 6 fev. 2010. DOI: 10.5113/ma.1.10268. Disponível em: <http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/imanimundo/article/view/10268>.

SUÁREZ, M. F., NELSON, M. J. "Registro de altitud del Aedes Aegypti en Colombia", **Biomédica**, v. 1, n. 4, p. 225, 1 dez. 1981. DOI: 10.7705/biomedica.v1i4.1809. Disponível em: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1809>.

TEIXEIRA, T. R. de A. **Análise espacial e temporal da dengue no contexto sócio-ambiental do município do Rio de Janeiro, 1996 - 2006**. 2009. Fundação Oswaldo Cruz, 2009.

THIRUCHELVAM, L., DASS, S. C., ASIRVADAM, V. S., *et al.* "Determine neighboring region spatial effect on dengue cases using ensemble ARIMA models", **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 5873, 12 mar. 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-84176-y. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-84176-y>.

TSHETEN, T., CLEMENTS, A. C. A., GRAY, D. J., *et al.* "Clinical predictors of severe dengue: a systematic review and meta-analysis", **Infectious Diseases of Poverty**, v. 10, n. 1, p. 123, 9 dez. 2021. DOI: 10.1186/s40249-021-00908-2. Disponível em: <https://idpjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40249-021-00908-2>.

TSHETEN, T., GRAY, D. J., CLEMENTS, A. C. A., *et al.* "Epidemiology and challenges of dengue surveillance in the WHO South-East Asia Region", **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 115, n. 6, p. 583–599, 2 jun. 2021. DOI: 10.1093/trstmh/traa158. Disponível em: <https://academic.oup.com/trstmh/article/115/6/583/6067384>.

UNO, N., ROSS, T. M. "Dengue virus and the host innate immune response", **Emerging Microbes & Infections**, v. 7, n. 1, p. 1–11, 1 dez. 2018. DOI: 10.1038/s41426-018-0168-0. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1038/s41426-018-0168-0>.

VAIRO, F., MBOERA, L. E. G., DE NARDO, P., *et al.* "Clinical, Virologic, and Epidemiologic Characteristics of Dengue Outbreak, Dar es Salaam, Tanzania, 2014", **Emerging Infectious Diseases**, v. 22, n. 5, p. 895–899, maio 2016. DOI: 10.3201/eid2205.151462. Disponível em: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/5/15-1462_article.htm.

VALLE, D., BELLINATO, D. F., VIANA-MEDEIROS, P. F., *et al.* "Resistance to temephos and deltamethrin in *Aedes aegypti* from Brazil between 1985 and 2017", **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 114, 2019. DOI: 10.1590/0074-02760180544. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762019000100322&lng=en.

VASCONCELOS, P. F. C., TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A., RODRIGUES, S. G., *et al.* "Inadequate management of natural ecosystem in the Brazilian Amazon region results in the emergence and reemergence of arboviruses", **Cadernos de Saúde Pública**, v. 17, n. suppl, p. S155–S164, 2001. DOI: 10.1590/S0102-311X2001000700025. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2001000700025&lng=en&tlng=en.

VENTURA, C. V, MAIA, M., BRAVO-FILHO, V., *et al.* "Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly.", **Lancet (London, England)**, v. 387, n. 10015, p. 228, 16 jan. 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00006-4. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26775125>.

VERGEL-TOVAR, C. E. "Ciudades gemelas en fronteras amazónicas: estudio de caso Leticia y Tabatinga", **Cuadernos de vivienda y urbanismo**, v. Vol.1, No., p. 348–393, 2008. Disponível em: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/cvyu/article/view/5497>.

VILLAR, L. A., ROJAS, D. P., BESADA-LOMBANA, S., *et al.* "Epidemiological Trends of Dengue Disease in Colombia (2000-2011): A Systematic Review", **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 3, p. e0003499, 19 mar. 2015. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003499. Disponível em:

<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003499>.

WAGGONER, J. J., ROJAS, A., PINSKY, B. A. "Yellow Fever Virus: Diagnostics for a Persistent Arboviral Threat", **Journal of Clinical Microbiology**, v. 56, n. 10, out. 2018. DOI: 10.1128/JCM.00827-18. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.00827-18>.

WANG, X., LI, T., SHU, Y., *et al.* "Clinical Characteristics and Risk Factors for Severe Dengue Fever in Xishuangbanna, During the Dengue Outbreak in 2019", **Frontiers in Microbiology**, v. 13, 10 mar. 2022. DOI: 10.3389/fmicb.2022.739970. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2022.739970/full>.

WEAVER, S. C., CHARLIER, C., VASILAKIS, N., *et al.* "Zika, Chikungunya, and Other Emerging Vector-Borne Viral Diseases", **Annual Review of Medicine**, v. 69, n. 1, p. 395–408, 29 jan. 2018. DOI: 10.1146/annurev-med-050715-105122. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-med-050715-105122>.

WERMELINGER, E. D. "Interdisciplinaridade na estratégia de controle dos vetores urbanos das arbovirose: uma dimensão necessária para o Brasil", **Cadernos de Saúde Pública**, v. 38, n. 1, 2022. DOI: 10.1590/0102-311x00243321. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2022000100301&tlng=pt.

WHITE, M. K., WOLLEBO, H. S., DAVID BECKHAM, J., *et al.* "Zika virus: An emergent neuropathological agent", **Annals of Neurology**, v. 80, n. 4, p. 479–489, out. 2016. DOI: 10.1002/ana.24748. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.24748>.

WHO. **Dengue y dengue grave**. 2020a. 24/06/2020. Disponível em: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>. Acesso em: 2 set. 2021.

WHO. **Fiebre amarilla**. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever>. Acesso em: 20 jun. 2021.

WHO, W. H. O. **Dengue: Prevention and control**. 2020b. Disponível em: https://www.who.int/denguecontrol/control_strategies/en/. Acesso em: 21 out. 2020.

WISE, E. L., MÁRQUEZ, S., MELLORS, J., *et al.* "Oropouche virus cases identified in Ecuador using an optimised qRT-PCR informed by metagenomic sequencing", **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 1, p. e0007897, 21 jan. 2020. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007897. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0007897>.

WISE, E. L., PULLAN, S. T., MÁRQUEZ, S., *et al.* "Isolation of Oropouche Virus from Febrile Patient, Ecuador", **Emerging Infectious Diseases**, v. 24, n. 5, p. 935–937, maio 2018. DOI: 10.3201/eid2405.171569. Disponível em: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/24/5/17-1569_article.htm.

YAKOB, L. "Predictable Chikungunya Infection Dynamics in Brazil", **Viruses**, v. 14, n. 9, p. 1889, 26 ago. 2022. DOI: 10.3390/v14091889. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/14/9/1889>.

YOUNG, P. R., "Arboviruses: A Family on the Move". 2018. p. 1–10. DOI: 10.1007/978-981-10-8727-1_1. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-981-10-8727-1_1.

ZAMBRANO, L. I., RODRIGUEZ, E., ESPINOZA-SALVADO, I. A., *et al.* "Dengue in Honduras and the Americas: The epidemics are back!", **Travel medicine and infectious disease**, v. 31, p. 101456, 2019. DOI: 10.1016/j.tmaid.2019.07.012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31326532>.

Apêndice A TCLE em espanhol



Formulario de consentimiento informado (FCI)

Acceso a la vivienda para la recolección de adultos con Aspirador Mecánico Proyecto: "Control de *Aedes aegypti* y *Ae. albopictus* con estaciones de disseminadores larvicidas"

El colaborador _____ pide su autorización para capturar mosquitos adultos *Aedes aegypti* en su residencia utilizando el aspirador mecánico, que tiene un tubo cilíndrico de aluminio que mide 90 cm, alas laterales, motor, hélice y bolsa de tela Voll para la convulsión de mosquitos adultos. Su funcionamiento se activa mediante una batería recargable de 12 voltios. Las colecciones de aspiraciones se realizarán mensualmente durante 15 minutos en el intradomicilio y peridomicilio, es decir, dentro de las habitaciones, sala, baños y zonas externas. Esta trampa está destinada a monitorear la infestación por *Aedes aegypti*. Así, contribuirá a evaluar el uso de esta estrategia en el control de estas enfermedades, que son comunes en las zonas urbanas de las ciudades y son transmitidas por mosquitos. Estas principales enfermedades son causadas por virus llamados: dengue, zika, chikungunya o fiebre amarilla (que causa fiebre, dolor de cabeza, dolor corporal, dolor en las articulaciones y a veces manchas en la piel). Usted no tendrá ningún gasto y también ninguna remuneración. Incluso después de la autorización tendrá el derecho y la libertad de retirar su consentimiento en cualquier etapa de la investigación, independientemente de la razón y sin perjuicio del servicio prestado por el equipo. Al ayudar en la realización de este estudio, usted ayudará a proporcionar información para la prevención de las enfermedades estudiadas. Los resultados serán analizados y difundidos en informes y artículos científicos; el equipo del proyecto también llevará a cabo actividades para difundir los resultados en la propia comunidad. Sin embargo, su identidad se mantendrá confidencial para siempre, y no aparecerá en ningún informe, artículo o cualquier otro medio de divulgación. Si desea conocer más detalles de la investigación y sus resultados, puede comunicarse con el investigador Dr. Sérgio Luz por teléfono (92) 3621-2405, con el Dr. José Joaquín Carvajal Cortés (92) 3621-2413, Biólogo Juan Camilo Grisales Nieto (92)988549004, en FIOCRUZ (Rua Teresina 476, Adrianópolis, Manaus/AM) o en el Laboratorio de Salud Pública Departamental (Calle 10 # 6-63 Leticia - AM).

Yo, _____ C.C. _____ me considero debidamente informado sobre el contenido de este documento y la investigación a desarrollar, libremente doy mi consentimiento para utilizar mi residencia, participar en la investigación y dar fe de que me han entregado una copia de este documento.

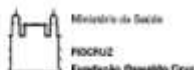
Ubicación: _____

Fecha: _____

Firma del técnico

Firma del participante directo

Apêndice B TCLE em português



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Acesso a moradia para coleta de adultos com Aspirador Mecânico Projeto: "Controle do *Aedes aegypti* e *Ae. albopictus* com estações disseminadoras de larvicida"

O(A) colaborador(a) _____ pede sua autorização para realizar a coleta de mosquitos adultos do *Aedes aegypti* em sua residência utilizando o aspirador mecânico, o qual possui um tubo cilíndrico em alumínio medindo 90 cm, alças laterais, motor, hélice e saco em tecido voil para apreensão dos mosquitos adultos. Seu funcionamento é acionado por uma bateria de 12 volts recarregável. As coletas por aspiração serão realizadas mensalmente, durante 15 minutos no intradomicílio e peridomicílio, ou seja, dentro dos quartos, cômodos, banheiros e áreas externas. Essa armadilha tem o intuito de monitorar a infestação pelo *Aedes aegypti*. Assim, você estará contribuindo para avaliar o uso dessa estratégia no controle destas doenças, que são comuns nas áreas urbanas das cidades e são transmitidas pelos mosquitos. Essas principais doenças são ocasionadas por vírus chamados: Dengue, Zika, Chikungunya ou da Febre Amarela (que causa febre, dor de cabeça, dor no corpo, dor nas juntas e, às vezes, manchas na pele). Você não terá nenhuma despesa e também nenhuma remuneração. Mesmo após a autorização terá o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, independentemente do motivo e sem prejuízo do atendimento fornecido pela equipe. Ao auxiliar na realização deste estudo, você ajudará no fornecimento de informações para a prevenção das doenças estudadas. Os resultados serão analisados e divulgados em relatórios e artigos científicos; a equipe do projeto também realizará atividades de divulgação dos resultados na própria comunidade. Contudo, sua identidade será mantida em sigilo para sempre, e não aparecerá em nenhum relatório, artigo ou qualquer outro meio de divulgação. Se você quiser saber mais detalhes da pesquisa e os seus resultados, pode fazer contato com o pesquisador Dr. Sérgio Luz pelo telefone (92) 3621-2405, Dr. José Joaquín Carvajal Cortés (92) 3621-2413, Biólogo Juan Camilo Grisales Nieto (92) 98854-9004 na FIOCRUZ (Rua Teresina 476, Adrianópolis, Manaus/AM) ou na Secretaria de Saúde Municipal (R. Mal. Malet, -Tabatinga- AM).

Eu, _____, RG _____ por me considerar devidamente informado e esclarecido sobre o conteúdo deste documento e da pesquisa a ser desenvolvida, livremente dou meu consentimento para utilizar minha residência, participar da pesquisa e atesto que me foi entregue uma cópia deste documento.
Local: _____ Data: ____/____/____

Assinatura do(a) colaborador(a)

Assinatura do(a) participante direto(a)