

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA NATUREZA, MATEMÁTICA E
EDUCAÇÃO

DÉBORA NAIARA DOS SANTOS

RESISTÊNCIA “KNOCKDOWN” EM MOSQUITOS *Aedes aegypti* NO
BRASIL E SUAS IMPLICAÇÕES NO CONTROLE DA DENGUE

ARARAS

2021

DÉBORA NAIARA DOS SANTOS

Resistência “knockdown” em mosquitos *Aedes aegypti* no Brasil e suas implicações no controle da dengue

Monografia apresentada no Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas da Universidade Federal de São Carlos para obtenção do título de Licenciada em Ciências Biológicas.

Orientação: Prof. Ane Hackbart de Medeiros

Araras - SP

2021

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, Rodrigo, que durante toda a minha trajetória na universidade e na vida me acompanhou, apoiou e acreditou em mim.

À minha mãe, Nadir, que proporcionou que o caminho até aqui fosse mais fácil e sempre me apoiou.

À minha irmã, Maiara, que me auxiliou em todas as minhas dúvidas e pedidos.

Ao meu namorado, Matheus, que sempre me apoiou em minha carreira e sempre me motivou a continuar na minha trajetória.

A todos os meus professores que contribuíram para me tornar uma profissional melhor e conseqüentemente uma pessoa melhor.

Aos meus amigos de faculdade que caminharam junto e me confortaram em momentos de desespero.

Aos meus amigos de trabalho que sempre me respeitaram e proporcionaram experiências profissionais incríveis.

À minha orientadora por todo apoio suporte e carinho.

RESUMO

A dengue é uma arbovirose que desde seu surgimento representa uma grande problemática para saúde pública mundial, principalmente no Brasil, que apresenta uma grande dificuldade para a erradicação dessa enfermidade. O seu principal vetor, *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762), foi disseminado para diversas localidades, através da expansão do trânsito populacional ocasionado pelos processos de globalização, se adaptando com sucesso ao meio humano. As condições climáticas e a falta de empenho da população colaboram para o grande crescimento populacional desses mosquitos e para o grande número de casos notificados em ritmo de crescimento contínuo durante os anos que conseqüentemente geram altos custos para a economia. A ausência de vacinas e o ciclo rápido de transmissão da dengue tornam o controle vetorial a opção mais viável para combater essa enfermidade visto a morte imediata do vetor provocada somente pela ação produtos. O Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD) é um projeto implementado pelo governo federal que institui estratégias para prevenção dessa doença, tendo o controle químico como um dos principais métodos de controle. Pelo frequente uso dos inseticidas, principalmente os piretróides, que atuam realizando uma abertura continuada no canal de sódio e potássio (CNa) caracterizando um período de hiperexcitação, seguida de morte da praga-alvo, tem gerado uma pressão de seleção de mosquitos resistentes a esse mecanismo de ação, fenômeno conhecido como resistência “knockdown”, na qual há uma alteração nos aminoácidos constituintes das cadeias de proteínas presentes no CNa que não permitem a atuação usual desses inseticidas, conseqüentemente diminuindo seu efeito sob o organismo. Esse cenário de resistência já está presente em todas as regiões brasileiras, tornando o Programa de Controle Vetorial, que possuem uma preferência por métodos tradicionais, um verdadeiro fracasso. Com isso, o presente trabalho, de revisão de literatura, tem como objetivo fornecer informações sobre o cenário atual da Dengue no Brasil e da resistência knockdown a fim de orientar novos projetos para conter o avanço dessa doença no país.

Palavras-chave: *Aedes aegypti*, “knockdown”, dengue, Brasil, piretróides, DDT, resistência.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura do vírus

Figura 2: Vírus da Dengue

Figura 3: Desenho esquemático de um vírus da família *Flaviviridae*

Figura 4: Aparelho digestivo, internamente, de mosquitos

Figura 5: Morfologia da probóscide de mosquitos

Figura 6: Dimorfismo da probóscide de mosquitos

Figura 7:– Fórmula estrutural do DDT, organoclorado

Figura 8: Fórmula estrutural dos organofosforados Fenthion, Fenitrothion, Malathion, Demeton-S

Figura 9: Fórmula estrutural do carbamato

Figura 10: *Chrysanthemum cinerariaefolium*

Figura 11: Fórmula estrutural da permetrina

Figura 12: Fórmula estrutural da cipermetrina

Figura 13: Esquema ilustrando os íons de sódio e potássio no citoplasma e no espaço extracelular

Figura 14: Esquema ilustrando a teoria de encaixe induzido

Figura 15: Municípios brasileiros com registro de resistência “kdr” nos alelos Val1016Ile e Phe1534Cys entre o período de 2017-2018

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Casos prováveis de dengue entre o período de 2017 (até a Semana 52) a 2020 (até a semana 38) no Brasil

Tabela 2 – Número de casos prováveis de Chikungunya entre o período de 2017 a 2020 no Brasil

Tabela 3 – Custos diretos, indiretos e de combate ao vetor da Dengue, Brasil, 2016.

Tabela 4 – Informações sobre a toxicidade de piretróides e organofosforados para mamíferos, pássaros e organismos aquáticos

Tabela 5 – Análise de resistência “kdr” em populações de mosquitos *A. aegypti* nas cinco regiões do Brasil

LISTA DE ABREVIACÕES

CNa – Cana de sódio e potássio

DNA – ácido desoxirribonucleico

RNA – ácido ribonucleico

PNCD – Programa Nacional de Controle da Dengue

DDT – Dicloro difenil tricloroetano

CN – α -ciano

PPDB – Pesticide Properties DataBase

DL50 – Dose Letal mediana

SN – Sistema nervoso central

SUS – Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO.....	9
2 – HISTÓRICO DE SURGIMENTO E DESCOBRIMENTO DA DOENÇA	9
3 – TAXONOMIA VIRAL	10
3.1 - CLASSIFICAÇÃO GERAL	10
3.2 – ARBOVÍRUS E O VÍRUS DA DENGUE	11
4 – BIOLOGIA ANIMAL.....	12
4.1 – ALIMENTAÇÃO E NUTRIÇÃO.....	12
4.2 – APARELHO DIGESTIVO.....	13
4.3 – ALIMENTAÇÃO SANGUÍNEA.....	15
4.4 – DIGESTÃO SANGUÍNEA.....	16
5 – O IMPACTO DA DENGUE NA ECONOMIA E NA SAÚDE PÚBLICA BRASILEIRA	16
5.1 – QUADROS DA DOENÇA NO BRASIL	16
5.2 – DADOS ECONÔMICOS	18
6 – PROGRAMAS DE CONTROLE E PREVENÇÃO DA DENGUE BRASIL.....	19
6.1 – CONTROLE VETORIAL.....	19
6.1.2 – CONTROLE MECÂNICO.....	20
6.1.3 - CONTROLE BIOLÓGICO	20
6.1.4 – ESTRATÉGIAS ALTERNATIVAS.....	21
6.1.5 - CONTROLE QUÍMICO	21
7 – PRINCIPAIS GRUPOS QUÍMICOS UTILIZADOS	22
7.1 – PIRETRÓIDE E SEU MECANISMO DE AÇÃO.....	23
.....	24
.....	26
8 –A RESISTÊNCIA “KNOCKDOWN”	27
8.1 – A RESISTÊNCIA “KNOCKDOWN” NO BRASIL	28
9 – DISCUSSÃO.....	32
10 – CONCLUSÃO.....	33
8 – REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	34

1 – INTRODUÇÃO

A dengue é uma arbovirose causada por um *Flavivirus* com quatro sorotipos conhecidos, atualmente, como DENV1, DENV2, DENV3, DENV4 e mais recente DENV5 e está presente nos principais planos da saúde pública em diversos países. A alta adaptabilidade do vetor associada as condições climáticas diversas, falta de engajamento social e condições sanitárias precárias colaboram para essa enfermidade persistir em nossa sociedade.

A dengue não apresenta tratamento ou vacina específica acessível pelo Sistema Único de Saúde, portanto, o principal meio para controle dessa patologia é a erradicação do seu principal vetor transmissor, o *Aedes aegypti*, através de diversas técnicas como controle químico e biológico, monitoramento e eliminação de criadouros de larvas, programas de educação ambiental que visam sensibilizar a população, implementação de armadilhas, transgenia, a “Wolbachia” entre outras ações.

Dentre estas, o controle químico, tem sido amplamente utilizado para conter o avanço da doença, devido às más práticas da aplicação desses domissanitários, surgem problemas recorrentes que afetam a eficiência do programa de controle de vetores da Dengue. Entre os principais problemas está a resistência do mosquito, associada a uma mutação genética, levando ao surgimento de indivíduos imunes ao modo de ação de substâncias.

A literatura mostra um crescente número de casos de resistência aos “knockdown” no Brasil e no mundo, ocasionada pela contínua e não alternada exposição aos piretróides. Para garantir um controle efetivo é necessário incluir nos programas oficiais de combate à dengue informações sobre o monitoramento de resistência dos vetores para guiar possíveis estratégias e contornar essa problemática e ainda se faz necessário a integração de diferentes técnicas que colaborem com a prevenção desta doença.

Para isso, o presente trabalho de revisão de literatura bibliográfica tem por finalidade contribuir com o fornecimento de informações sobre o cenário de resistência à piretróides e como esse padrão é manifestado em populações de *A. aegypti* do Brasil e ainda fornecer informações de métodos alternativos para o controle da Dengue.

2 – HISTÓRICO DE SURGIMENTO E DESCOBRIMENTO DA DOENÇA

A dengue é uma arbovirose que acomete humanos do mundo todo, sendo transmitida através da picada de fêmeas de mosquito, geralmente da espécie *A. aegypti*, (BRAGA; VALLE, 2007) contaminadas anteriormente pelo vírus em sua busca ativa por proteínas sanguíneas para a viabilização de sua prole.

Cientistas acreditam que o vírus da Dengue tenha se originado a partir de agentes virais presentes em primatas da península da Malásia, e que esta transmissão tenha sido estimulada pelo elevado crescimento populacional que obrigou aos humanos o estabelecimento de suas habitações próximas à floresta, facilitando o acesso dos mosquitos, contaminados, às pessoas. E que a partir de mutações ocorridas, nesse primeiro contato, surgiu os quatro tipos de sorotipos conhecidos atualmente (TIMMERMAN; NUNES; LUZ, 2012).

A expansão do comércio e das relações humanas impulsionou a dispersão do vetor da dengue, subitamente através dos meios de transporte onde o mosquito viaja longas distâncias acompanhando o trajeto realizado pelo homem.

O isolamento do vírus da dengue, até então não conhecido, só ocorreu na década de 40 pelos cientistas Kimura em 1943 e Otta em 1944, no ano seguinte dois outros cientistas Sabin e Schlesinger isolaram uma cepa no Havaí. No mesmo ano Sabin identificou um outro vírus na Nova Guiné e observou que as características genéticas eram diferentes do vírus estudados anteriormente e considerou que essas cepas pertenciam à dois sorotipos de um mesmo vírus, denominado sorotipo 1 e 2 (TIMMERMAN; NUNES; LUZ, 2012).

No ano de 1956, onze anos após a descoberta dos dois tipos de sorotipos, participantes do curso de “epidemia da dengue hemorrágica” descobriram mais dois sorotipos diferentes da dengue no sudeste asiático, denominando-os como sorotipo 3 e 4. Alguns anos depois esses sorotipos passaram a ser oficialmente chamados de complexo DENV1 – DENV2 – DENV3 – DENV4 (TIMMERMAN; NUNES; LUZ, 2012). No 2013, temos o descobrimento do quinto sorotipo, na Malásia, porém, ainda não identificado no Brasil.

3 – TAXONOMIA VIRAL

3.1 - CLASSIFICAÇÃO GERAL

A palavra vírus derivada do latim “virus”, significa veneno ou toxina, estes são pequenos agentes infecciosos (cerca de 20-400 nm) incapazes de se reproduzir sozinhos, por esse motivo, alguns cientistas não os consideram como seres vivos (STEPHENS et al., 2013).

Os vírus podem se apresentar em diversos formatos, desde formas simples à modelos mais complexos. Sua estrutura (Fig.1) é composta do material genético, podendo ser DNA (ácido desoxirribonucleico) e RNA (ácido ribonucleico), envolto por um conglomerado organizado de proteínas, a cápside (BRANDÃO, 2015). A família *Mimiviridae* é uma exceção

pois pode apresentar em sua constituição genômica os dois materiais genéticos (LA SCOLA *et al.*, 2003 apud STEPHENS *et al.*, 2013).

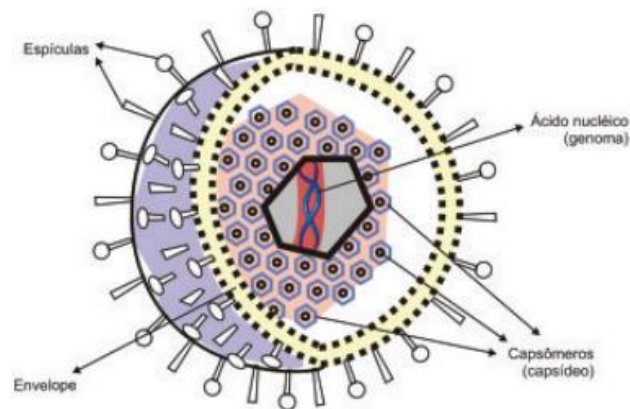


Figura 1: Estrutura do vírus. Fonte: CONCEITOS E MÉTODOS PARA A FORMAÇÃO DE PROFISSIONAIS EM LABORATÓRIOS DE SAÚDE, PÁGINA 132.

Alguns desses indivíduos podem apresentar, externo à cápside, uma bicamada fosfolipídica com proteínas aderidas, esse invólucro garante uma maior proteção ao vírus e facilita sua entrada na célula-alvo. Em indivíduos que possuem somente a cápside a infecção ocorre pela fusão de membranas e conseqüentemente introdução do seu material genético, já em indivíduos com o envoltório, a comunicação ocorre através de proteínas especializadas que “burlam” o sistema de proteção da célula hospedeira, conseguindo infectá-la (BRANDÃO, 2015).

3.2 – ARBOVÍRUS E O VÍRUS DA DENGUE

A dengue faz parte do grupo de enfermidade conhecida como arboviroses, recebe esse nome em razão da classificação de seu vírus causador, o arbovírus, que abrange todos os agentes virulentos transmissíveis pela picada de um artrópode hematófago. São 5 grandes famílias de importância médica: *Bunyaviridae*, *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Reoviridae* e *Rhabdoviridae* (LINHARES; LOPES; NOZAWA, 2014).

As arboviroses constituem uma problemática atual emergente, estima-se que existam 545 espécies de arbovírus associadas a zoonoses (LINHARES; LOPES; NOZAWA, 2014). As condições climáticas adversas, em consequência do aquecimento global, associadas ao não engajamento da população no combate e a adaptabilidade do mosquito agravam ainda mais essa situação.

A família *Flaviviridae*, da qual o vírus da dengue (Fig. 2) faz parte, é uma das famílias que mais estão relacionadas com enfermidades, sendo as principais, Febre Amarela (YFV), Dengue (DENV), Zika (ZIKV), todas presentes no Brasil. A partícula dos flavivírus mede em torno de 50 nm, com genoma constituído de uma fita simples de RNA positiva (PEREIRA, 2018).

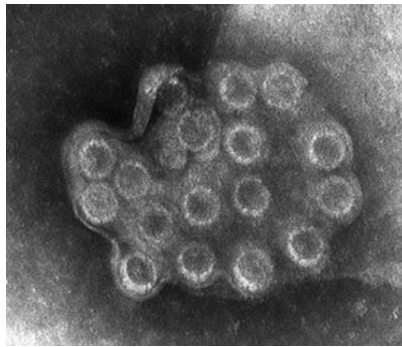


Figura 2: Vírus da Dengue. Fonte: INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Essa família de vírus apresenta ainda um envelope constituído de uma camada fosfolipídica com proteínas de membrana (M) e espículas glicoproteicas (E) (Fig. 3). A presença desses acessórios na superfície de membrana do vírus associadas a outros fatores externos como pH, temperatura influenciam no tropismo viral, capacidade de um vírus infectar um organismo, visto que essas estruturas atuam na comunicação com outras células (STEPHENS et al., 2013).

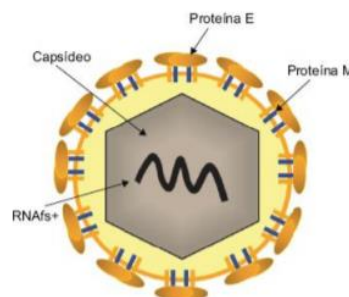


Figura 3: Desenho esquemático de um vírus da família *Flaviviridae*,

Fonte: ROMANOS; CAVALCANTI, 2015.

4 – BIOLOGIA ANIMAL

4.1 – ALIMENTAÇÃO E NUTRIÇÃO

A grande maioria das espécies de mosquitos possuem alimentação baseada na ingestão de carboidratos, baseando sua nutrição no consumo de seiva de plantas. E a hematofagia está relacionada com a viabilização dos embriões e um aspecto importante para a longevidade de fêmeas (CLEMENS, 1963; NAYAR & SAUERMAN, 1975; CONSOLI, 1982 apud CONSOLI, 1994), sendo está uma atividade realizada apenas pelas fêmeas.

Há ainda espécies que possuem não hematófaga, pertencentes ao gênero *Toxorhynchite*, que se alimentam exclusivamente de soluções açucaradas. (CONSOLI et. al., 1994). Há também relatos sobre o estabelecimento do repasto sanguíneo como sendo a única fonte de alimentação, de populações de *Aedes Aegypti*, na Tailândia. (EDMAN et al., 1992 apud CONSOLI, 1994)

4.2 – APARELHO DIGESTIVO

Os mosquitos possuem duas estruturas que possibilitam a sucção, a primeira delas é a bomba cibarial localizada sobre o clipeo, uma placa na região anterior presente na carapaça nos artrópodes, sustentada por uma “ponta” rígida na sua região posterior. O outro anexo é denominado de bomba faringiana responsável pela absorção do alimento por pressão negativa (Fig. 4) (CONSOLI et al., 1994).

O esôfago é um canal estreito terminado no esfíncter cardíaco, uma musculatura responsável pela abertura e fechamento de canais, seguidos de dois divertículos dorsal e ventral, responsável pelo armazenamento de alimentos, envoltos por uma camada de cutícula que os torna impermeável. (Fig. 4) (CONSOLI et al., 1994)

As glândulas salivares, responsáveis pela ação enzimática e metabolização nutricional, estão presentes no intestino anterior e estão categorizadas em 3 bolsas também denominadas de ácinos que transportam a saliva através de ductos até bomba salivar onde será, posteriormente, lançada na hipofaringe. (Fig. 4) (CONSOLI et al., 1994)

O estômago é flexível e possui revestimento interno que lhe confere adaptações para absorção e secreção, ele termina em um esfíncter que conecta aos tubos de Malpighi, estruturas responsáveis pelos processos de excreção e reabsorção de água. E por fim, temos o ânus. (Fig. 4). (CONSOLI et al., 1994)

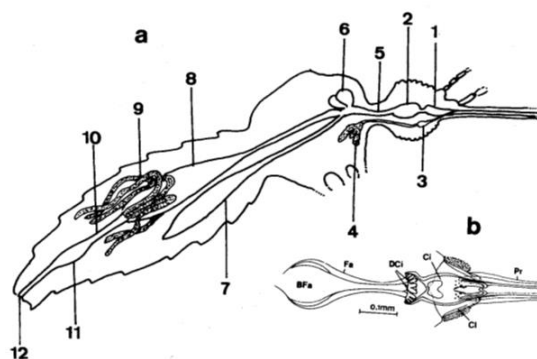


FIG. 12: Morfologia interna: a: Sistema digestivo de adulto. 1: bomba cibarial (CI); 2: bomba faringiana (BFa); 3: bomba salivar; 4: glândula salivar; 5: esôfago; 6: divertículos dorsais; 7: divertículo ventral; 8: estômago ou intestino médio; 9: tubos de Malpighi; 10: íleo/cólon; 11: reto; 12: ânus. b: Cibário e faringe - vista dorsal. Cl: clipeo; DCI: dentes do cibário; Fa: faringe; Pr: probóscide.

Figura 4: Aparelho digestivo, internamente, de mosquitos. Fonte: Biologia Animal, CONSOLI et al., 1994

Na região distal da probóscide das fêmeas temos uma estrutura chamada de labela (Fig. 5), utilizada pelas fêmeas dos mosquitos para conseguirem fazer repasto sanguíneo em seguida, sendo assim, os lábios não sofrem retração e os líquidos são sugados para os divertículos para serem consumidos mais tarde e assim o indivíduo consegue sugar sangue. Já para a sucção de sangue há a utilização das maxilas e mandíbulas que realizam o corte e abertura da pele para a perfuração dos vasos sanguíneos pelo labro, ocorre neste momento o dobramento da proteção existente na probóscide para a liberação desses anexos. (Fig. 5) (CONSOLI et al., 1994)

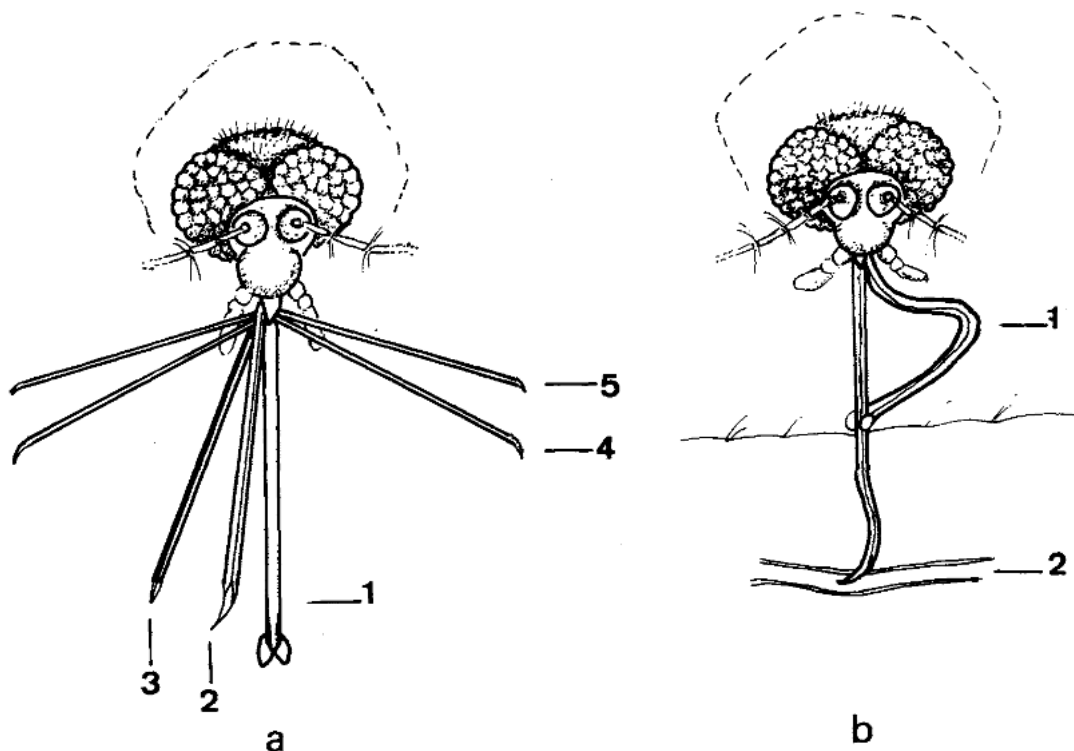


FIG. 3: a: Aparelho bucal. Peças bucais picadoras de fêmea. 1: lábio com labela; 2: labro; 3: hipofaringe; 4: maxila; 5: mandíbula. b: Fêmea sugando. 1: lábio; 2: capilar.

Figura 5: Morfologia da probóscide de mosquitos

Fonte: Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil, CONSOLI et al., 1994

Na imagem (Fig. 6) seguinte conseguimos observar que as morfologias diferentes nos aparelhos bucais de mosquitos fêmeas e machos. Nos aparelhos femininos temos o prolongamento da probóscide e conseqüente supressão dos palpos maxilares e além disso está presente as labelas. Enquanto nos machos temos um prolongamento dos palpos maxilares e supressão da probóscide e ausência de labelas.

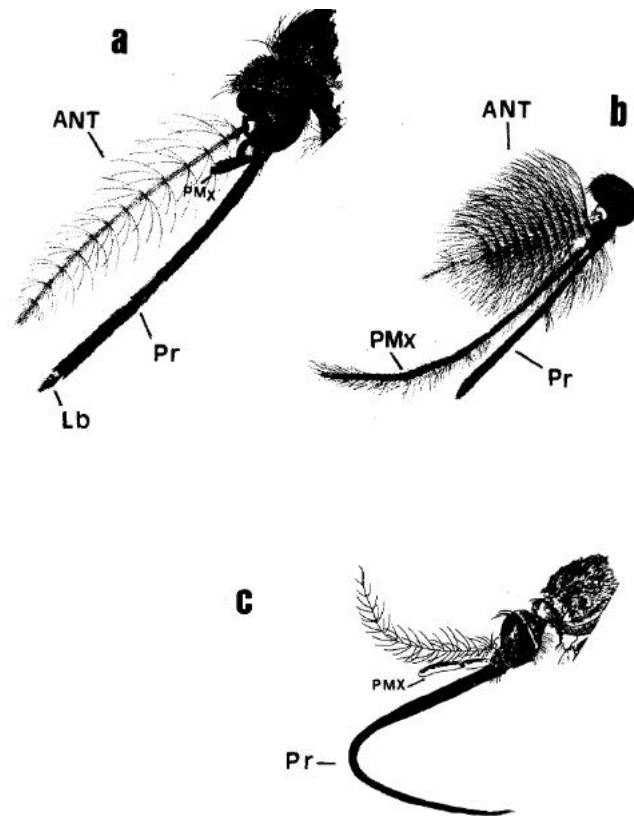


FIG. 2: Aspectos da morfologia externa do adulto — cabeça, vista lateral. a: fêmea de Culicinae; b: macho de Culicinae; c: fêmea de Toxorhynchitinae. ANT: antena; PMX: palpo maxilar; Pr: probóscide; Lb: labela.

Figura 6: Dimorfismo da probóscide de mosquitos

Fonte: Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil, CONSOLI et al., 1994

4.3 – ALIMENTAÇÃO SANGUÍNEA

A alimentação sanguínea é efetuada apenas pelas fêmeas de mosquito utilizando órgãos sensoriais, falaremos sobre eles a seguir, presentes na labela (CHRISTOPHERS, 1960 apud CONSOLI, 1994). Após localizar a área na qual será sugado o sangue ele introduz os estiletes na pele e salivas que impedem o sangue de coagular até o mosquito finalizar o repasto (CLEMENTS, 1963 apud CONSOLI, 1994), podendo ser realizado em até 3 minutos quando este é realizado diretamente através do capilar, um conjunto de vasos próximos a superfície da pele e até 10 minutos quando uma hemorragia é ocasionada pelas próprias peças bucais do mosquito (GRIFFITHS; GORDON, 1952; ROURKE, 1956; CONSOLI; WILLIAMS, 1981 apud CONSOLI, 1994). Sendo ingerido um volume de 1,5 a 4,2 mm pela espécie *A. Aegypti* (CHRISTOPHERS, 1960; FREITAS & GUEDES, 1961; CLEMENTS, 1963; KNAUS et al., 1993 apud CONSOLI, 1994).

4.4 – DIGESTÃO SANGUÍNEA

Após a ingestão sanguínea é sintetizada, pelas células estomacais, uma membrana grossa, viscosa e permeável a enzimas proteolíticas, denominada “peritrófica” que isola o sangue dos outros conteúdos intracelulares para posteriormente ser digerido. E ao final do processo de digestão a película torna-se fina (CONSOLI, 1994).

4.5 – NECESSIDADES NUTRICIONAIS

Com exceção de *A. Aegypti* da Tailândia (EDMAN et al., 1992 apud CONSOLI, 1994) as fêmeas de mosquito são indivíduos hematófagas, sendo assim, realizam repastos sanguíneos para a viabilização dos ovos. Estudos apontam a necessidade de 10 aminoácidos essenciais envolvidos no processo de fertilidade, são eles arginina, isoleucina, leucina, lisina, fenilalanina, treonina, triptofano, valina, histidina e metionina (CONSOLI, 1994). Ainda há indícios de que pode ocorrer aumento na produção de ovos de acordo com o sangue ingerido (CLEMETS, 1963; CONSOLI et al., 1981 apud CONSOLI, 1994).

O enxame pode ser construído por uma única espécie ou até mesmo com diversas espécies e dependem de fatores ambientais e físicos como intensidade luminosa, presença de correntes de ar e existências de objetos como postes, arbustos (BATES, 1949). Os cruzamentos são realizados de maneira frequente por mosquitos da mesma espécie, chamado de acasalamento interespecífico e também de maneira intraespecífica, quando esta é realizada por espécies diferentes, há relatos de cruzamento entre as espécies *A. Aegypti* e *Aedes Albopictus* (SKUSE, 1984) (NASCI et al., 1989 apud CONSOLI, 1994). Podendo este ser realizado momentos antes ou depois do repasto sanguíneo, sendo mais frequente o segundo modo (CONSOLI, 1994).

5 – O IMPACTO DA DENGUE NA ECONOMIA E NA SAÚDE PÚBLICA BRASILEIRA

5.1 – QUADROS DA DOENÇA NO BRASIL

A espécie *A. aegypti* é altamente adaptada a vida urbana, tendo como hábito a utilização de recipientes humanos contendo água parada como garrafas, latas de alumínio, pneus abandonados, bebedouros de animais domésticos, entre outros objetos, para realizar a ovoposição. Essa facilidade de adaptação e convivência com o ser humano permitiu um grande aumento dos casos de dengue no mundo (BRAGA; VALLE, 2007).

O SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) é uma ferramenta que permite às Vigilâncias Epidemiológicas dos municípios e dos estados divulgarem seus dados de notificações de doenças registradas por estes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002), a fim de

garantir subsídios para a tomada de decisões sobre a saúde pública no Brasil. Os dados divulgados por estas, por meio de boletim epidemiológico estão abaixo (Tab. 1 e 2).

Tabela 1 – Casos prováveis de dengue entre 2017 (até a Semana 52) a 2020 (até a semana 38) no Brasil

CASOS PROVÁVEIS* (N) DE DENGUE		
Região	2017	2020
Norte	21.638	19.823
Nordeste	83.602	142.560
Sudeste	52.667	300.627
Sul	2.519	278.571
Centro – oeste	78.963	190.376
Brasil	239.389	931.903

Fonte: BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO 2018 e 2020

*Casos prováveis incluem todos os dados notificados pelas Vigilâncias Epidemiológicas

De maneira geral os números de casos prováveis cresceram muito entre o período de 2017 a 2020, observamos que as regiões com maiores números de casos em 2020 foram Sul e Sudeste, seguidas das regiões Centro Oeste e Nordeste. Em termos gerais os dados nos mostram um aumento de quase 300% nas notificações totais para possíveis quadros de dengue, esse número pode ser ainda maior, pois restam 14 semanas de compilação de dados.

As arboviroses Zika e Chikungunya, que compartilham do mesmo vetor da dengue, apresentam um movimento contrário ao da dengue, vemos que no período de 2017 a 2020 há um declínio no número de casos (Tab. 2). Esse fato pode ser justificado pela incapacidade no diagnóstico, não contemplando as arboviroses em suas categorias e quantidades corretas e pelo atraso na inclusão dos dados perante a crise causada pelo Corona Vírus em 2020.

Tabela 2 – Número de casos prováveis de Zika e Chikungunya entre o período de 2017 a 2020 no Brasil

CASOS PROVÁVEIS* (N)				
	Zika		Chikungunya	
Região	2017	2020	2017	2020
Brasil	17.593	6.220	185.593	69.702

Fonte: BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO 2018 e 2020.

5.2 – DADOS ECONÔMICOS

As arboviroses como Febre amarela, Zíka, Chikungunya e, principalmente, a dengue, tem se tornado frequentes nos programas de saúde pública que tem como objetivo o tratamento de enfermidades e prevenção de epidemias (GOULD et al., 2017 apud TEICH; ARINELLI; FAHHAM, 2018).

O surgimento frequente dessas problemáticas são influenciadas pelo crescimento e expansão do trânsito de pessoas e mosquitos baseado na evolução dos meios de transportes (GOULD et al., 2017 apud TEICH; ARINELLI; FAHHAM, 2018). Um outro fator que contribuiu para o aumento dos casos é a resistência dos mosquitos a inseticidas, principalmente a piretróides, ocasionada pelo uso contínuo e incorreto de produtos empregados para combater o vetor.

Os prejuízos relacionados às arboviroses vão desde danos à saúde do paciente, até questões econômicas como despesas médicas, programas de controle e absenteísmo dos trabalhadores vítimas da enfermidade.

O Brasil apresenta um dos maiores custos, representando cerca de 42% do total de gastos para o combate à dengue nas Américas, este fator pode ser comprovado pelo altíssimo número de casos dessa doença registrados no país (SHEPARD et al., 2011 apud TEICH; ARINELLI; FAHHAM, 2018). Entre o período de 2000-2007 houve um gasto de US\$ 1,35 bilhão/ano somente com custos médicos e relacionados a ausência do trabalhador (SHEPARD et al., 2011 apud TEICH; ARINELLI; FAHHAM, 2018). Este número pode ser ainda maior se verificarmos as despesas dos programas de controle elaborados pelas prefeituras municipais.

A portaria nº 1.378 instituída pelo governo federal define critérios para o repasse de verbas para as ações de vigilância, controle e prevenção de doenças no Brasil que devem ser executados pelas esferas municipais, estaduais e federais. Na portaria estão contidos recursos realizados mensalmente de maneira fixa e contínua, são estes chamados de PFVS (Piso fixo de vigilância em saúde), além disso, temos os chamados PVVS (Piso variável de vigilância em saúde) que são capitais aplicados nos estados ou municípios de acordo com o grau da epidemiologia da região (TEICH; ARINELLI; FAHHAM, 2018).

Existem ainda recursos, previstos na portaria, destinados a capacitação e contratação dos ACEs (Agente de combate a endemias) que estão contidos no orçamento conhecido como

AFC (Assistência financeira complementar) designados para cada secretaria mensalmente. (TEICH; ARINELLI; FAHHAM, 2018).

Os custos no combate à dengue são os maiores em relação a outras arboviroses, os estados de São Paulo e Minas Gerais lideram o ranking, enquanto, os estados Roraima e Acre tem menores despesas. Os valores destinados a aquisição de equipamentos e produtos e contratação de agentes de vigilância, classificados na categoria Combate ao vetor são os maiores. Seguidos temos a categoria de custos indiretos que incluem os gastos gerados a ausência do trabalhador durante o período de infecção, e por fim, temos os custos médicos, totalizando um gasto total de R\$ 2.276.193.396 no ano de 2016 (Tab. 3).

Tabela 3 – Custos diretos, indiretos e de combate ao vetor da Dengue, Brasil, 2016.

UF	Combate ao vetor	Custo médicos diretos	Custos indiretos	Total
Roraima	R\$ 7.140.004	R\$ 125.462	R\$ 178.968	R\$ 7.444.434
Acre	R\$ 8.474.873	R\$ 379.141	R\$ 633.295	R\$ 9.487.220
Minas Gerais	R\$ 160.253.427	R\$ 61.540.205	R\$ 102.144.314	R\$ 323.937.946
São Paulo	R\$ 189.422.412	R\$ 24.819.719	R\$ 41.228.036	R\$ 255.470.166
Brasil	R\$ 1.470.990.760	R\$ 373.930.532	R\$ 431.272.105	R\$ 2.276.193.396

Fonte: [TEICH](#); ARINELLI; FAHHAM, [2018](#)

6 – PROGRAMAS DE CONTROLE E PREVENÇÃO DA DENGUE BRASIL

A primeira iniciativa governamental para o combate da dengue no Brasil foi o PEAa (Programa de erradicação do *A. aegypti*) que estabelecia metas para a eliminação do seu vetor, baseada apenas no controle químico. O fracasso do projeto fez com que as autoridades elaborassem o PNCD (Programa Nacional de Controle da Dengue), é um projeto mais viável e contou com a contratação e capacitação de agentes sanitários para fiscalização de imóveis, modernização das estruturas de laboratórios de diagnóstico, aquisição de equipamentos para pulverização de inseticidas e veículos e programas de educação ambiental (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

Como o planejamento é realizado de maneira generalizada, os estados e municípios podem realizar adequações que considerem as condições e limitações de cada um e assim prover um plano adequado e ainda sim enquadrado no PNCD (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

6.1 – CONTROLE VETORIAL

Atualmente não existem vacinas acessíveis aos SUS (Sistema Único de Saúde) ou até mesmo tratamentos específicos para essa enfermidade, portanto, controlar e eliminar o vetor se mantém como o único método eficaz (BRAGA; VALLE, 2007). O PNCD atua para combater

o vetor com três eixos principais que podem nortear os agentes no controle, são eles: controle mecânico, biológico e químico.

6.1.2 – CONTROLE MECÂNICO

Os Agentes Comunitários de Saúde (ACS) e Agentes de Combate a Endemias (ACE), em parceria com a população, são responsáveis por ações corretivas e preventivas com o objetivo de evitar e eliminar possíveis criadouros de mosquitos. Nessas ações os agentes aproveitam para fazer intervenções educativas que visem sensibilizar para conscientizar a população sobre práticas que colaboram com a produção de novos vetores (ZARA et al., 2016).

A escolas atuam como uma ferramenta de disseminação de conhecimento e ciência, portanto, tornou-se uma aliada no combate da dengue. O tema foi incluso nas disciplinas de ciências e biologia como uma forma de conscientizar os cidadãos que estão em fase de formação para atuar em sociedade. Apesar de ser um tema que poderia ser potencialmente discutido em sala de aula, pois as arboviroses estão presente no cotidiano do aluno e facilmente envolveriam os estudantes nas aulas, há um negligenciamento na abordagem do tema e até mesmo erros nos conteúdos (ASSIS; PIMENTA; SCHALL, 2013).

Aqui também se destaca o apoio social no controle da dengue. Ações como verificação e eliminação de condições favoráveis para o desenvolvimento de criadouros são fundamentais pois auxiliam os trabalhos de agentes comunitários que não conseguem fiscalizar todas as áreas. A divulgação de notícias falsas também tem contribuído negativamente nessas situações, portanto, é de suma importância que as pessoas verifiquem as fontes das notícias que são veiculadas nos meios midiáticos, sempre preferindo fontes oficiais, e não divulgando informações de fontes duvidosas.

6.1.3 - CONTROLE BIOLÓGICO

Essa técnica constitui a utilização agentes ou ativos biológicos que controlam ou atuam como predadores, principalmente, peixes e invertebrados aquáticos que utilizam as larvas dos vetores para sua alimentação. Além disso, existem métodos em que há a utilização de microorganismos como vírus, bactérias e fungos. Destaco aqui, dois principais, o biolarvicida *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti), que produz toxinas que causam a morte de larvas (ZARA et al., 2016).

E a mais recente utilização da *Wolbachia sp* (HERTIG; WOLBACH, 1924), bactéria presente em 70% dos artrópodes (ZUG, 2012 apud GUIMARÃES, 2017), impedindo o desenvolvimento viral no hospedeiro e podendo ser disseminado através de outros artrópodes

e de maneira parental, através do fenômeno de transmissão horizontal e vertical, respectivamente. É um projeto promissor e já está sendo testado, através da liberação de mosquitos inoculados com esse microrganismo, inclusive no Brasil.

Em 2010 foi aprovada a liberação de indivíduos geneticamente modificados pela empresa britânica Oxitec, no Brasil, os machos recebem um gene responsável por acúmulo de proteína durante o período larval que impedem que as larvas cheguem à fase adulta. Essa estratégia colabora para a diminuição de mosquitos e conseqüentemente transmissão da doença (REVISTA FAPESP, 2011).

6.1.4 – ESTRATÉGIAS ALTERNATIVAS

Pesquisas recentes tem sido conduzidas para estudar a ação de compostos naturais como larvicidas, um dos benefícios dessas substâncias é seu alto poder residual e baixa toxicidade, visto sua utilização em alimentos. A utilização de mosquitos para a disseminação de inseticidas também tem sido utilizada, a técnica consiste na impregnação dos mosquitos com o pó de produtos para que haja a dispersão deste nos criadouros (ZARA et al., 2016).

A utilização de dispositivos com inseticidas consiste em um método em que há a dispersão programada de pesticidas e que mata essas pragas ao entrarem em contato com o recipiente, análogo a este temos as ovitrampas, que simulam o ambiente de reprodução e contém substâncias com efeito larvicida. Há também a técnica de esterilização de machos por meio de raios gama ou raios x ou até mesmo a utilização de telas mosquiteiras com ação inseticida (ZARA et al., 2016).

6.1.5 - CONTROLE QUÍMICO

Consiste na utilização de produtos que possuem mecanismos de ação neurológica ou inibição de crescimento (ZARA et al., 2016), é um método alternativo quando o controle mecânico não é eficiente ou viável. O tratamento dessa área pode ser realizado de três maneiras focal, perifocal e aspersão aeroespacial.

O tratamento focal consiste na aplicação de um produto com ação larvicida que comprometerá o desenvolvimento larval desses indivíduos e impedirá que eles alcancem a maturidade. Na segunda técnica uma superfície próxima de um local com altos níveis de infestação é impregnada com um adulticida, responsável pela morte imediata do vetor, quando exposto. A aspersão aeroespacial consiste na nebulização desses produtos sobre casas e bairros, em períodos de epidemia e surtos de arboviroses em geral (ZARA et al., 2016).

Nos últimos anos houve o lançamento de produtos com dois ingredientes ativos, com mecanismos de ação diferentes entre si, dificultando o desenvolvimento de resistência, pois a praga-alvo não conseguiria possuir dois mecanismos de resistência simultaneamente, não é viável para o balanço energético do animal.

7 – PRINCIPAIS GRUPOS QUÍMICOS UTILIZADOS

A WHOPEPES (Word Health Organization Pesticide Evaluation Scheme) recomenda produtos para uso no controle de vetores, há 4 classes químicas que historicamente foram utilizados e continuam sendo empregadas, são eles os carbamatos, organofosforados, piretróides e organoclorados, este último teve seu uso proibido dentro do território brasileiro e em outros países.

Durante a Segunda Guerra Mundial (1939-1945) os soldados eram acometidos pela Malária, piolhos, tifo exantemático e os cientistas, motivados pelo propósito de amenizar essas doenças, criaram produtos para combater os vetores causadores dessas enfermidades. Temos nesse momento a primeira geração de inseticidas fabricados (MANSUR; MANSUR, MOREIRA, 2012).

Em 1942 houve o lançamento do DDT (dicloro difenil tricloroetano), organoclorado, liberado para o uso agrícola e domiciliar, possuem uma molécula de Cloro (Fig. 7) em sua composição química. Atuam por ingestão e contato e agem sob o Sistema Nervo (SN) do animal, causando uma hiperexcitação seguida de morte. São altamente tóxicos aos organismos, permanecem no ambiente por um longo período e apresentam alta afinidade por lipídios, fato este que pode provocar uma acumulação dessa substância nos tecidos adiposos dos animais (MANSUR; MANSUR, MOREIRA, 2012).

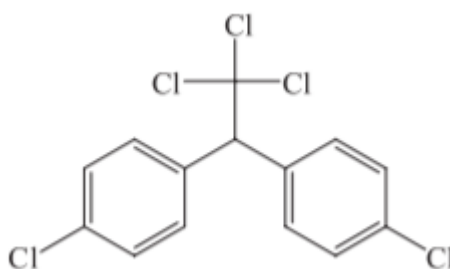


Figura 7 – Fórmula estrutural do DDT, organoclorado. Fonte: QUÍMICA NOVA ESCOLA, 2012

A problemática de bioacumulação e alta ação residual dessa categoria de agrotóxico promoveu um amplo debate sobre seu uso, principalmente, após a divulgação do livro

Primavera Silenciosa (1962) que denunciou seu uso e que gerou sua proibição em anos seguintes.

Nos anos de 1960 foram comercializados os organofosforados, em substituição ao uso dos organoclorados, possuindo em sua composição moléculas de carbono, fósforo (LINHARES, 2013 apud VINHAL; SOARES, 2018) (Fig. 8) lipossolúvel, são acumulados no tecido adiposo dos animais, além de causarem intoxicação através das vias orais e respiratórias, atuando no SN da praga alvo (BARTH; BIAZON, 2010; PARRA et al., 2017 apud VINHAL; SOARES, 2018).

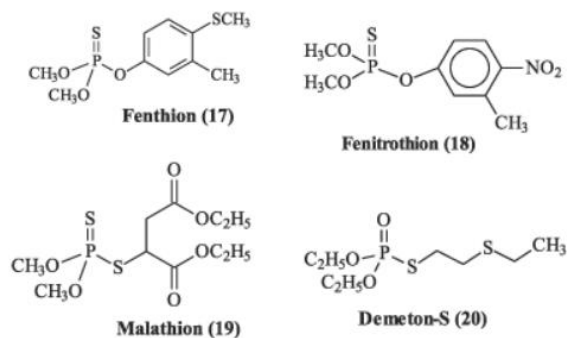


Figura 8 – Fórmula estrutural dos organofosforados Fenthion, Fenitrothion, Malathion, Demeton-S. Fonte: SANTOSET et al., 2007

A produção dos carbamatos se iniciou em 1950, são derivados do ácido carbâmico (Fig. 9) e possuem aplicação como inseticidas, herbicidas e fungicidas. Atuam por ingestão e contato e atuam no SN do inseto (MANSUR; MANSUR, MOREIRA, 2012).

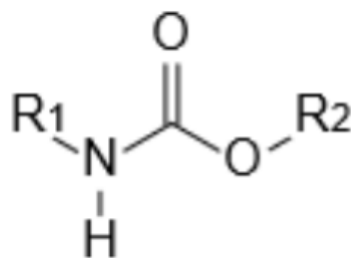


Figura 9 – Fórmula estrutural do carbamato. Fonte: OLIVEIRA, 2017.

7.1 – PIRETRÓIDE E SEU MECANISMO DE AÇÃO

O piretróide, extraído de folhas secas de plantas do gênero *Chrysanthemum* (Fig. 10), investigado pela primeira vez em 1949, a este evento chamamos de primeira geração na qual

os extratos retirados das folhas secas dessas espécies originavam os inseticidas naturais que possuíam propriedades repelentes à insetos (BBSRC; PALMQUIST K et al., 2012; SCHLEIER JJ E PETERSON RKD, 2011 apud FIGUEIREDO, 2014).



Figura 10 - *Chrysanthemum cinerariaefolium*. Fonte: FIGUEIRO, 2014.

As técnicas e estudos foram aprimorados e assim temos produtos mais eficazes, fotoestáveis, com tolerância a fatores luminosos sem a perda da eficiência e são utilizados apenas como domissanitários (Domingues VMF, 2005). Os piretróides são divididos em duas classes (I e II) a primeira refere-se a moléculas sem a presença do agrupamento α -ciano (CN) é exemplo deste a permetrina (Fig. 11). A segunda classificação contém substâncias com CN, que potencializam o efeito do químico, como a cipermetrina (Fig. 12) (FIGUEIREDO, 2014).

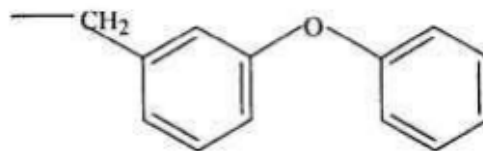


Figura 11: Fórmula estrutural da permetrina. Fonte: SASSINE, 2002

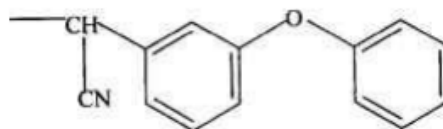


Figura 12: Fórmula estrutural da cipermetrina. Fonte: SASSINE, 2002

Os piretróides, em comparação a outras categorias de agroquímicos, apresentam uma menor toxicidade a mamíferos e aves. Podemos observar que grupos como os organofosforados são classificados, segundo as informações na tabela 4 retiradas do PPDB (Pesticide Properties

DataBase), com certa frequência como toxicidade moderada e alta, enquanto nos piretróides temos a DL50 (Dose Letal mediana) aparecendo mais vezes com categorizações mais amenas.

Tabela 4 – Informações sobre a toxicidade de piretróides e organofosforados para mamíferos, pássaros e organismos aquáticos

Toxicidade dos piretróides para mamíferos (M) e aves (A)			
Ingrediente ativo	DL50 oral/Interp. (M - mg Kg)	DL50 dermal/Interp. (M - mg Kg)	DL50/Interp. (A - mg Kg)
Deltrametrina	87/Alta	2000/Baixa	> 2250/Baixa
Ciflutrina	>16.2/Alta	5000/Baixa	>2000/Baixa
Bifentrina	54.5/Alta	2000/Baixa	1800/Moderada
Cipermetrina	287/Moderada	2000/Baixa	>9.520/Baixa
Toxicidade dos organofosforado para mamíferos (M) e aves (A)			
Ingrediente ativo	DL50 oral/Interp. (M - mg Kg)	DL50 dermal/Interp. (M - mg Kg)	DL50/Interp. (A - mg Kg)
Acefato	945/Moderada	10000/Baixa	350/Moderada
Diazinona	1139/Moderada	2000/Moderada	1.44/Alta
Malation	1778/Moderada	2000/Moderada	359/Moderada
Toxicidade dos piretróides para organismos aquáticos			
Ingrediente ativo	Aguda 96 horas (F - mg)	Crônica 21 dias (F - mg)	Invertebrados aquáticos
Deltrametrina	0.00015/Alta	<0.000032/Alta	0.00056/Alta
Ciflutrina	0.00047/Alta	0.00001/Alta	0.00016/Alta
Bifentrina	0.00026/Alta	0.000012/Alta	0.00011/Alta
Cipermetrina	0.00151/Alta	0.00003/Alta	0.00021/Alta

Fonte: PPDB, 1998.

Os piretróides irão atuar por meio da ingestão ou contato com o princípio ativo, causando alterações no SN central e periférico do inseto (Domingues VMF, 2005 apud FIGUEIREDO, 2014). Eles ligam-se aos canais de sódio e potássio causando uma

despolarização levando à um estado de hiperexcitação, seguida de convulsão e morte da praga-alvo (Burns CJ et al., 2013; Du Y et al., 2013 apud FIGUEIREDO, 2014).

As células neurais são envoltas à uma membrana de constituição fosfolipídica, a qual delimita os diferenciais iônicos do Sódio (Na^+) e Potássio (K^-) (Fig. 13), o movimento capaz de produzir um sinal elétrico. A quantidade de íons e sua polaridade que estão dentro ou fora da célula vão determinar o que chamamos de **potencial elétrico** (KREBS, WEINBERG & AKESSON, 2013).

O equilíbrio osmótico, é um fenômeno em que a célula busca por estabilidade, as cargas realizam o movimento em favor do gradiente de concentração. As cargas são repelidas quando oposta, portanto, quando há um grande acúmulo de íons com a mesma polaridade a célula interromperá o transporte de Na^+ e K^- , a esse fenômeno damos o nome de **potencial de equilíbrio** (KREBS, WEINBERG & AKESSON, 2013).

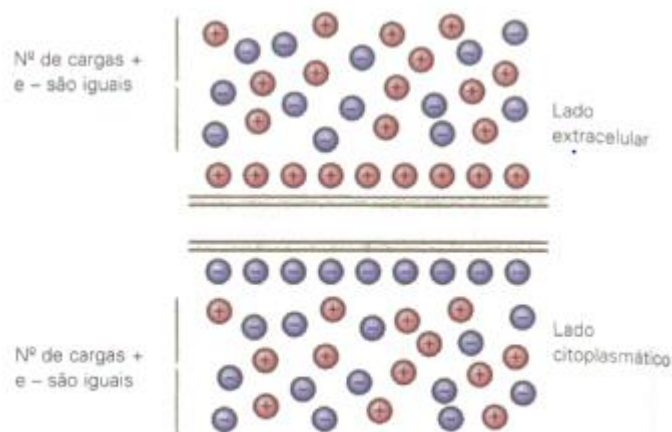


Figura 13: Esquema ilustrando os íons de sódio e potássio no citoplasma e no espaço extracelular. Fonte: CARELLI, 2008.

O transporte de íons são controladas através da ATPase que bombeia íons de Na^+ para fora da célula e íons de K^- para dentro da célula, através de canais iônicos, essa bomba é ativada através de uma molécula de ATP. O transporte acontece na proporção de 3 sódios e 2 potássios, a desproporção tem o propósito de criar um déficit de cargas positivas no interior da célula, causando assim uma **despolarização** (MOREIRA, 2013).

A abertura desses poros é facilitada através de quatro mecanismo, o **canal iônico voltagem-dependentes**, essa bomba irá realizar a abertura do poro quando houver um desequilíbrio iônico. O **canal iônico ligante-dependentes** esse tipo de canal é ativado quando há a detecção de uma molécula específica por um de seus receptores de membrana. O **canal**

iônico mecano-dependentes são abertos quando recebem um estímulo sensorial. Como o nome já sugere, o **canal iônico termo-dependentes** são estimulados a abertura e fechamento através de estímulos térmicos (KREBS, WEINBERG & AKESSON, 2013).

Quando é atingida a máxima despolarização a permeabilidade da membrana aumenta para o Na^+ e diminui para o K^- , esse movimento permanece até o canal atingir um equilíbrio de cargas, chamado de repolarização (MOREIRA, 2013).

A molécula do piretróide ao aderir no canal de sódio e potássio estimula sua abertura e causa um estado de hiperexcitabilidade, seguida de convulsão e morte ao organismo alvo (FIGUEIREDO, 2014). Suas características de fotoestabilidade, curto período de persistência no solo, baixa toxicidade são fatores que contribuem para o grande uso de piretróides no controle de vetores. O uso contínuo dessas substâncias estimula o surgimento da resistência desses organismos a esses inseticidas.

8 –A RESISTÊNCIA “KNOCKDOWN”

A resistência é uma alteração genética capaz de conferir ao indivíduo uma tolerância a exposição de um agente, nesse caso químico, que em uma situação normal seria capaz de matá-lo. Esse fenômeno ocorre quando há morte dos indivíduos suscetíveis e a reprodução dos organismos que apresentam resistência ao produto alterando assim a taxa de descendentes tolerantes no ambiente (BRAGA; VALLE, 2007).

A aplicação contínua e repetitiva de uma mesma substância química seleciona organismos resistentes tornando seu controle mais difícil. A resistência é conferida para um mesmo grupo químico do qual aquele produto faz parte, ou seja, a população não se torna resistente ao produto, mas sim a aquele modo de ação (BRAGA; VALLE, 2007).

Em organismos que possuem essa resistência, pode ocorrer sua paralisação momentânea e o inseto voltar ao estado de homeostase em seguida (CHAPADENSE, 2014). Atualmente diversos artigos científicos têm relatado um padrão de resistência denominada de “Knockdown” ou também “kdr” responsável por provocar alteração das proteínas constituintes dos canais de sódio, e uma conseqüentemente, dessensibilização do canal ao produto, inutilizando o seu efeito sob aquele inseto.

Os piretróides atuam de maneira rápida no SN, paralisando-o segundos após o contato com a molécula, esse efeito é conhecido como “knockdown”. Os organoclorados atuam no mesmo sítio de ação que os piretróides e o uso contínuo deste já havia realizado a pressão de

seleção para a alteração do mecanismo do sítio ativo e quando houve sua substituição, a resistência “kdr” já estava contido em diversos indivíduos (CHAPADENSE, 2014).

Como dito anteriormente o canal de sódio abre sob a presença de determinadas substâncias, como os piretróides, essa comunicação é feita a partir de proteínas presentes na membrana do CNa. As proteínas são constituídas por conjuntos de aminoácidos específicos que são responsáveis pelo seu formato e comunicação, ou seja, elas realizam comunicação com substâncias e outros aparatos biológicos de maneira específica.

O inseticida possui comunicação específica com essas proteínas e conseguem realizar a abertura do canal produzindo o efeito desejado, chamamos este de efeito encaixe induzido (Fig. 14). A resistência se dá através dos mecanismos de substituição dos aminoácidos que constitui as proteínas do canal, que por sua vez são controladas pela alteração das bases nitrogenadas presentes no seu material genético.

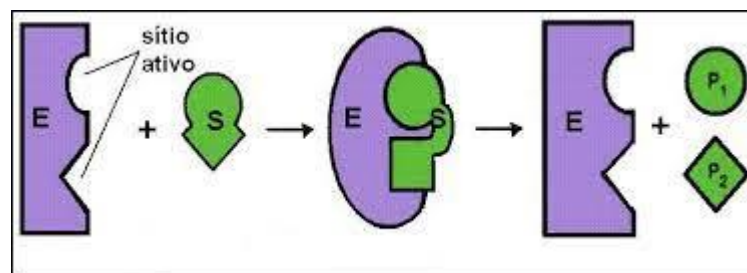


Figura 14: Esquema ilustrando a teoria de encaixe induzido. Fonte: UFG, 2011.

8.1 – A RESISTÊNCIA “KNOCKDOWN” NO BRASIL

A resistência “knockdown” é uma manifestação autossômica, não está relacionada a um cromossomo determinante do sexo do organismo, recessiva e para ser manifestada no indivíduo é necessário que ele seja homozigoto, ou seja, deve conter os genótipos iguais de alelo mutante.

A partir dos dados abaixo (Tabela 5) podemos observar que a resistência já é identificada nas cinco regiões do país entre 2011 e 2016 e ocorre com maior frequência no alelo Val1016Ile, na qual ocorre a substituição do aminoácido Valina por uma Isoleucina na posição 1016.

Tabela 5 – Análise de resistência “kdr” em populações de mosquitos *A. aegypti* nas cinco regiões do Brasil

Análise de Resistência Knockdown em populações de <i>Aedes aegypti</i>						
Localidade	Ano	Alelo	Nº de indivíduos	Homozigoto selvagem	Homozigoto mutante	Heterozigoto
Alvorada I (Manaus)	2012	Val1016Ile	28	0 (Val/Val)	26 (Ile/Ile)	2 (Val/Ile)
Coroado I (Manaus)	2012	Val1016Ile	30	0 (Val/Val)	22 (Ile/Ile)	8 (Val/Ile)
Monte das Oliveiras (Manaus)	2012	Val1016Ile	2	5 (Val/Val)	10 (Ile/Ile)	13 (Val/Ile)
Praça 14 de janeiro (Manaus)	2012	Val1016Ile	29	0 (Val/Val)	27 (Ile/Ile)	2 (Val/Ile)
Ipojuca (Pernambuco)	2013	Ile1011Met	17	(S) 3 (Ile/Ile)	(S) 0 (Met/Met)	(S) 5 (Ile/Met)
				(R) 6 (Ile/Ile)	(R) 0 (Met/Met)	(R) 3 (Ile/Met)
Santa Cruz do Capibaribe (Pernambuco)	2013	Ile1011Met	17	(S) 4 (Ile/Ile)	(S) 0 (Met/Met)	(S) 6 (Ile/Met)
				(R) 4 (Ile/Ile)	(R) 0 (Met/Met)	(R) 3 (Ile/Met)
Arcoverde (Pernambuco)	2013	Ile1011Met	24	(S) 4 (Ile/Ile)	(S) 0 (Met/Met)	(S) 0 (Ile/Met)
				(R) 13 (Ile/Ile)	(R) 0 (Met/Met)	(R) 7 (Ile/Met)
Ipojuca (Pernambuco)	2013	Val1016Ile	18	(S) 8 (Val/Val)	(S) 0 (Ile/Ile)	(S) 0 (Val/Ile)
				(R) 10 (Val/Val)	(R) 0 (Ile/Ile)	(R) 0 (Val/Ile)
Santa Cruz do Capibaribe (Pernambuco)	2013	Val1016Ile	16	(S) 10 (Val/Val)	(S) 0 (Ile/Ile)	(S) 0 (Val/Ile)
				(R) 6 (Val/Val)	(R) 0 (Ile/Ile)	(R) 0 (Val/Ile)
Arcoverde (Pernambuco)	2013	Val1016Ile	22	(S) 1 (Val/Val)	(S) 0 (Ile/Ile)	(S) 1 (Val/Ile)
				(R) 10 (Val/Val)	(R) 6 (Ile/Ile)	(R) 4 (Val/Ile)
Santos (São Paulo)	2011	Val1016Ile	50	3 (Val/Val)	39 (Ile/Ile)	8 (Val/Ile)
Campinas (São Paulo)	2011	Val1016Ile	50	10 (Val/Val)	27 (Ile/Ile)	13 (Val/Ile)
Bauru (São Paulo)	2011	Val1016Ile	50	20 (Val/Val)	17 (Ile/Ile)	13 (Val/Ile)
Marília (São Paulo)	2011	Val1016Ile	50	8 (Val/Val)	11 (Ile/Ile)	31 (Val/Ile)
Presidente Prudente (São Paulo)	2011	Val1016Ile	36	3,96 (Val/Val)	15,12 (Ile/Ile)	16,92 (Val/Ile)

São Miguel do Oeste (Santa Catarina)	2016	Val1016Ile	129	45 (Val/Val)	33 (Ile/Ile)	51 (Val/Ile)
Chapecó (Santa Catarina)	2016	Val1016Ile	154	60 (Val/Val)	44 (Ile/Ile)	50 (Val/Ile)
Concórdia (Santa Catarina)	2016	Val1016Ile	35	3 (Val/Val)	16 (Ile/Ile)	16 (Val/Ile)
Joaçaba (Santa Catarina)	2016	Val1016Ile	31	1 (Val/Val)	9 (Ile/Ile)	21 (Val/Ile)
Vila Finsocial (Goiânia)	2014	Phe1534Cys	28	0 (Phe/Phe)	1 (Cys/Cys)	0 (Phe/Cys)
Sudoeste (Goiânia)	2014	Phe1534Cys	26	0 (Phe/Phe)	1 (Cys/Cys)	0 (Phe/Cys)
Jardim América (Goiânia)	2014	Phe1534Cys	27	0 (Phe/Phe)	0,96 (Cys/Cys)	0,04 (Phe/Cys)
Vila Finsocial (Goiânia)	2014	Val1016Ile	30	0,30 (Val/Val)	0,23 (Ile/Ile)	0,47 (Val/Ile)
Sudoeste (Goiânia)	2014	Val1016Ile	30	0,16 (Val/Val)	0,60 (Ile/Ile)	0,23 (Val/Ile)
Jardim América (Goiânia)	2014	Val1016Ile	30	0,37 (Val/Val)	0,43 (Ile/Ile)	0,20 (Val/Ile)
R= resistente; S= susceptível						

Fonte: Autoria própria

Também observamos a presença da resistência Ile1011Met, na qual temos a troca de uma Isoleucina por uma Metionina na posição 1011, na região do Pernambuco. E por último conseguimos observar a Phe1534Cys, na qual temos a mudança de uma Phenilalanina por uma Cisteína na localização 1534.

As regiões de Manaus não apresentam controle vetorial do mosquito *A. aegypti* baseado no uso de piretróides, porém, eles são utilizados no controle de outros vetores como triatomídeos, os famosos barbeiros e até mesmo o *Anopheles sp.*, relacionados a transmissão da Malária. Mesmo não sendo alvos da campanha, entram em contato com esses produtos e essa proximidade gera uma pressão de seleção de mosquitos resistentes. Este fato explicaria o aumento na frequência de genótipos resistentes em Manaus.

Os estudos conduzidos em São Paulo apontam para a pressão de seleção gerada no uso de inseticidas piretróides em ambientes domésticos, portanto, as pessoas ao verem esses

mosquitos em suas residências realizam o uso indiscriminado e sem qualquer tipo de proteção desses produtos. Esses químicos possuem venda livre e precisam ser considerados nos programas de alternamento de produtos a fim de não selecionarem a resistência nesses vetores.

Na região do Pernambuco a população é classificada como resistente, mas ao observamos o genótipo vemos que não homozigotos mutantes, pensaríamos ser um equívoco, mas é preciso ter em mente que a resistência pode estar relacionada ao um outro tipo de alelo.

A resistência metabólica é um mecanismo em que enzimas glutathione-S-transferases, esterases e citocromo P450 realizam o processo de eliminação de substâncias que são nocivas para aquele organismo, chamado de detoxificação (HEMINGWAY, 2000; PERRY E COLS., 2011 apud MANSUR; MANSUR; MOREIRA, 2012). Portanto para esses casos em que há ausência de alelos recessivos mutantes temos a resistência relacionada à metabolização desses compostos ou até mesmo até outro tipo de alelo.

Estudos realizados entre o ano de 2017 a 2018 apontam um registro de resistência “knockdown” do tipo Val1016Ile associado à Phe1534Cys em 123 municípios do Brasil (Fig. 15). Foram detectados populações selvagens susceptíveis NavS (1016Val (S)+ 1534Phe(S)), resistente NavR1 (1016Val (S) + 1534Cys(R)) e NavR2 (1016Ile(R) + 1534Cys (R)).

Na região Norte, Sudeste e Centro-Oeste há a prevalência de populações R1 e R2 e algumas regiões não apresentam populações suscetíveis, como é o caso da cidade de São Gabriel da Cachoeira, no Amazonas, a população se apresentou como 100% R1. Na região Sul e Nordeste temos uma proporção maior de populações suscetíveis, no município de Jardim do Seridó, no Rio Grande do Norte, temos proporção de população NavS maior do que populações resistentes.

O genótipo mais frequente foi heterozigoto NavR1 em associação NavR2, seguido do homozigoto R2R2. Ainda podemos observar a ausência do alelo NavS em 17 localidades, dentro de uma amostragem de 123 localidades, e o NavR1 está presente em todas as localidades (COSTA, 2020).

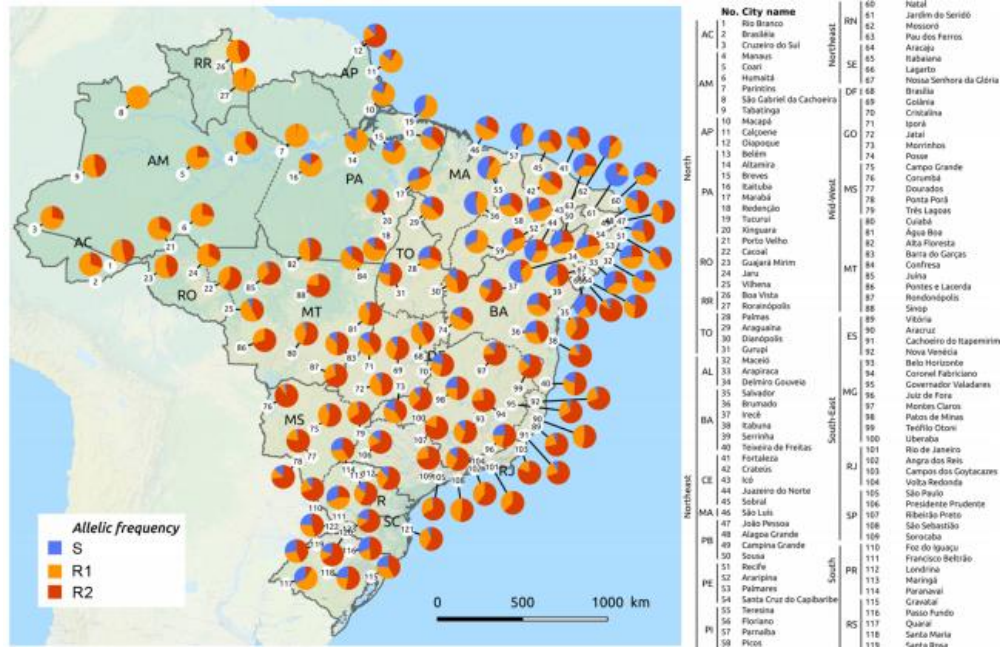


Figura 15: Municípios brasileiros com registro de resistência “kdr” nos alelos Val1016Ile e Phe1534Cys entre o período de 2017-2018. Fonte: COSTA, 2020.

9 – DISCUSSÃO

A dengue é uma arbovirose que representa um grande desafio para a saúde pública brasileira, com grande número de casos, devido à ausência de tratamento específicos e vacina acessível à população através do SUS e alta adaptabilidade de seu principal vetor, *A. aegypti*, o controle do vetor é uma estratégia que garante rápidos resultados e pouco investimento estando presente no PNCD.

Esse pensamento contribuiu para a utilização demasiada de inseticidas químicos para controle vetorial, que causam uma pressão de seleção de mecanismos de resistência nos mosquitos. O piretróide é uma classe recentemente e amplamente utilizada nos Programas de Controle, surgiu em substituição aos organofosforados, organoclorados e carbamatos, estes apresentam os mesmos mecanismos de ação de organoclorados que foram utilizados de maneira excessiva e gerando resistência.

Então, quando os piretróides começaram sua utilização já havia uma resistência “kdr” e a ampliação do uso deste acabou agravando o cenário anterior. Esse mecanismo é amplamente observado em diversas regiões brasileiras e em diversos outros países e apresentam uma grande ameaça aos programas de controle e erradicação da Dengue e outras arboviroses, que compartilham o mesmo vetor.

A resistência “knockdown” é manifestada pela substituição dos aminoácidos, 20 tipos, presentes no CNa podendo ser expressa com alelos mutantes combinados entre si e gerando diversas possibilidades, além disso, existe a resistência a resistência metabólica. Portanto, a eficiência à inseticidas piretróides é reduzida, constituindo um enorme problema para a erradicação dessa doença. Ainda são relatados casos de resistência cruzada, na qual há a seleção de mosquitos resistentes não alvos das campanhas que utilizam esses inseticidas e também uma pressão de seleção com a utilização desses grupos químicos em produtos domésticos.

A frequência dos genótipos mutantes apresentam tendência de crescimento contínuos nas cinco regiões brasileiras de maneira simultânea ao número de casos. Como a existência do vetor é um fator primordial para a transmissão da doença e o controle, da maneira como está sendo feito hoje, não consegue controlá-lo efetivamente, isso irá impactar no número de casos de dengue em nosso país.

10 – CONCLUSÃO

É evidente que os programas de controle e erradicação da dengue não são eficientes, devido ao cenário brasileiro preocupante com grande número de casos e da não utilização de métodos alternativos nas ações de combate ao vetor.

Os programas devem empregar diversas técnicas de maneira integrada, de forma que essas ações atuem de maneira complementar a outra. Há diversos métodos alternativos que auxiliam no controle vetorial e impedem a transmissão dessa enfermidade, disponíveis no mercado, que poderiam ser facilmente empregados em Programas de erradicação da dengue.

Para isso, é necessário que sejam reconhecidas os obstáculos existentes no Programas atuais como a resistência “knockdown”, analisadas através de programas de monitoramento, e sejam discutidas novas estratégias que tenham um ótimo custo-benefício e sejam mais seguras para o meio ambiente, fauna e flora.

8 – REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- AKESSON, E.; KREBS, C.; WEINBERG, J. Introdução ao Sistema Nervoso e à Neurofisiologia Básica. *In*: KREBS, C.; WEINBERG, J.; AKESSON, E. Neurociência ilustrada: Introdução ao Sistema Nervoso e à Neurofisiologia Básica. 1 ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. 433 p. cap.1. Disponível em: < <https://www.larpsi.com.br/media/>
- ARAÚJO, A. Análise da resistência a inseticidas químicos em populações de *Aedes aegypti* (Diptera: culicidae), de municípios do estado de Pernambuco. 2013. 121 p. Tese. – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2013.
- ASSIS, S.; PIMENTA, D.; SCHALL, V. Conhecimentos e práticas educativas sobre dengue: a perspectiva de professores e profissionais de saúde. Scielo. Brasília, 2013. 23 p. Acesso em: 18 mar. 2021.
- BARTH, M. *Aedes* e Dengue: vetor e doença. Instituto Fio Cruz. Disponível em: <http://www.ioc.fiocruz.br/dengue/textos/aedesvetoredoenca.html>. Acesso em: 11 mar. 2021.
- BATISTA, E. Evolução de mutações no gene do canal de sódio associadas à resistência tipo “Kdr” em populações de *Aedes (Stegomyia) aegypti* do Estado de São Paulo. 2012. 95 p. Dissertação – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.
- BELLINATO, D.; BRITO, L.; CAMPOS; COSTA, M.; LIMA, J.; MARTINS, A.; RODROVALHO, C.; ROUX, E. “Kdr” genotyping in *Aedes aegypti* from Brazil on a nation-wide scale from 2017 to 2018. *Sci Rep*, 2013. 1-12 p. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/44943/2/AdemirJesus_Martins_etal_IOC_2020.pdf.
- BRAGA, I.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: inseticidas, mecanismos de ação e resistência. *Epidemiol. serv. saúde*, Brasília, v. 16, n. 4, p. 179-293, dez. 2007. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s167949742007000400006&lng=pt&nrm=iso. Acesso em 10 abr. 2020.
- BRANDÃO, R. *Vírus e Retrovírus: contributo para a evolução das espécies*. 2015. 61 p. Trabalho de conclusão de curso – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015.
- BRASIL. Ministério da saúde. Programa nacional de controle de arboviroses. *Arboviroses Boletim epidemiológico*, Brasília, v.50, n.4, jan. 2019. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/setembro/11/be-arbovirose22.pdf>
- BRASIL. Ministério da saúde. Programa nacional de controle de arboviroses. *Arboviroses Boletim Epidemiológico*, Brasília, v. 51, n. 4, out 2020. Disponível em: >https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/outubro/23/boletim_epidemiologico_svs_41.pdf<. Acesso em: 21 mar. 2021.
- CAIXEIRO, J.; DACOSTA, J.; DONNICI, C.; SANTOS, V. Compostos organofosforados pentavalentes: histórico, métodos sintéticos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais. *Quím. Nova*, São Paulo, v. 30, n. 1, p. 159-170, Feb. 2007. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000100028>

- CARELLI, P. Modelagem estocástica de neurônios e sua interação em tempo real com neurônios biológicos. 2008. 117 p. Tese – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.
- CARVALHO, R; COELHO, G; SANTOS, S; OLIVEIRA, E.; ZARA, A. Estratégias de controle de *Aedes aegypti*: Uma revisão. *Epidemiol. Serv. Saúde*. Brasília, v. 25, jun. 2016, p. 391-404. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742016000200391. Acesso em: 17 abr. 2020.
- CHAPADENSE, F. Genotipagem do gene “kdr” e análise de resistência de larvas e adultos. de *Aedes aegypti* a inseticidas, em Goiânia – GO. 2014. 110 p. Dissertação – Universidade Federal de Goiás, Goiás, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/Epec/v15n1/1983-2117-epec-15-01-00131.pdf>
- COLLET, M.; FRIZZO, C.; MONTANO, M.; MULLER, G.; NASCIMENTO, J.; ORLANDINI, O.; RONA, L.; WAGNER, G. Frequency of the Val1016Ile mutation on the “kdr” gene in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in south Brazil. *Genetic and molecular research*, 2016. <https://doi.org/10.4238/gmr15048940>.
- CONSOLI, R.; OLIVEIRA, R. Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1994. 228 p.
- FIGUEIREDO, A. *Piretróides: Uma nova geração de inseticidas*. 2014. 33 p. Monografia – Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2014.
- FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. Programa nacional de controle da Dengue (PNCD). Brasília: Funasa; 2002.
- GUIMARÃES, M. Wolbachia: características gerais, interferências na reprodução de artrópodes e sua utilização contra o dengue vírus. 2017. 42 p. Trabalho de conclusão de curso – Universidade federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2017.
- LOPES, N.; LINHARES, R.; NOZAWA, C. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. *Rev pan-amaz. saúde, Ananindeua*, v. 5, 2014., p. 55-64, set. 2014. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232014000300007&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 29 mar. 2021.
- MOREIRA, M. F.; MANSUR, J. F.; MANSUR, J. F. Resistência e Inseticidas: Estratégias, Desafios e Perspectivas no Controle de Insetos. *In: SILVA-NETO, M. A. C.; WINTER, C.; TERMIGNONI, C (Org.)*. Tópicos avançados em entomologia molecular. Rio de Janeiro: INCT – EM, 2012. Cap. 15.
- MOREIRA, C. Neurônio. *Ciência Elementar*, Porto, 2013, v. 1, p. 3. Disponível em: <https://rce.casadasciencias.org/rceapp/pdf/2013/008/>. Acesso em: 27 de mar. 2021.
- OLIVEIRA, K. Desenvolvimento e validação de método multiresíduos de carbamatos em pimentão. 2017. 75 p. Dissertação – Universidade Federal do Rio Grande de Norte, Natal, 2017.
- PEREIRA, Aline. *Expressão de proteínas recombinantes dos vírus Dengue, Zika e Chikungunya para diagnóstico sorológico diferencial das viroses*. 2018. 27 p. Dissertação - Faculdade de ciências farmacêuticas de Ribeirão Preto. Ribeirão preto, 2018.
- ROMANOS, M.; CAVALCANTI, J. Febre Amarela e Dengue. *In: SANTOS, N.; ROMANOS, M.; WIGG, M. Virologia Humana*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

- SASSINE, A. Determinação de pesticidas piretróides em leite bovino por meio da cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas de armadilha iônica – gc/itms (“ion trap”). 2002. 144 p. Dissertação – Instituto de pesquisas energéticas e nucleares, São Paulo, 2002.
- SILVA, E. Suscetibilidade a inseticidas, análise do gene “kdr” (“knockdown” resistance) e de enzimas de detoxificação no mecanismo de resistência, em populações de *Aedes aegypti* da cidade de Manaus. 2012. 81 p. Dissertação – Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2012.
- SILVA, M. Estudo da bioeletrocatalise de oxidação de etanol utilizando extrato bruto de sementes de *Helianthus annuus* como fonte de álcool desidrogenase. 2011. 66 p. Dissertação – Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2011.
- SILVEIRA, E. Solução genética: mosquitos transgênicos serão soltos em Juazeiro, na Bahia, para combater a dengue. Revista Fapesp, p. 77-79, 2011. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2012/05/076-079-180.pdf>. Acesso em: 10 mar. 2021.
- STEPHENS, P. Virologia. In: AMENDOEIRA, M.; CAPUTO, L.; MOLINARO, E; STHEPHENS, P. Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde: virologia. 3. ed. Rio de Janeiro: epsjv., V. 3, 2013. 96 p. cap. 2, p. 125-132. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/13725/2/conceitos20e20metodos20v4_virologia.pdf. acesso em: 9 mar. 2021.
- TEICH, V; ARINELLI, R; FAHHAN, L. *Aedes aegypti* e sociedade: O impacto econômico das arboviroses no Brasil. J bras. Econ. saúde, São Paulo, v. 9, fev. 2018, P. 267-276. Disponível em: http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/04/883013/doi-1021115_Jbesv9n3p267-76. Acesso em: 16 abr. 2020.
- TIMERMAN, A. Dados históricos sobre aparecimento da dengue no mundo e no Brasil. In: TIMERMAN, A.; NUNES, E.; LUZ, K. Dengue no Brasil: Doença urbana. 1ª Ed. São Paulo: Limay Editora, v. 1, 2012. 182 p. p.11-37. Disponível em: <https://www.medlink.com.br/sites/default/files/artigos/dengue/livro-dengue-no-brasil.pdf>. Acesso em: 07 mar 2020.
- VINHAL, D.; SOARES, V. Intoxicação por organofosforados: uma revisão da literatura. Revista Científica FacMais. Goiás, 2018. 15 p. Disponível em: https://revistaCientifica.facmais.com.br/wp-content/uploads/2018/12/6.Intoxicacao_por_
- ZAPPE, J.; BRAIBANTE, M. A química dos agrotóxicos. Química Nova Escola, v. 34, p. 6, 06 janeiro 2011. Química e Sociedade.