



## Resistência de mosquitos a inseticidas: mecanismo, implicações e estratégias de controle

Hellen Cristine Barbosa Ventura<sup>1</sup>; 0000-0002-3720-2031  
Sidney Adriano de Souza Sá<sup>1</sup>; 0009-0004-1026-2685  
Yan Soares Hora Rodrigues<sup>1</sup>; 0009-0007-6529-941X  
Luciana Heckert Cesar Rocha<sup>2</sup>; 0000-0001-5898-6050  
Paulo Roberto de Amoretty<sup>1</sup>; 0000-0003-4153-6058

1 – UniFOA, Centro Universitário de Volta Redonda, Volta Redonda, RJ.

2 – Centro de Controle de Zoonoses – Prefeitura de Volta Redonda-RJ  
sidneydesa.10@gmail.com

**Resumo:** O *Aedes aegypti* é um mosquito de grande importância no contexto de saúde pública, devido à sua grande capacidade de transmissão de arbovírus, como os que causam a dengue, Chikungunya, zika e febre amarela. Esses vetores obtiveram, ao longo dos anos, muito sucesso em países de clima tropicais e subtropicais, por serem favoráveis ao seu desenvolvimento e ciclo biológico. O controle de arboviroses é essencial para a saúde pública de maneira geral, porém os mecanismos de resistência dificultam a aplicação de dos métodos aplicados com essa finalidade. O objetivo desse trabalho foi construir uma revisão sobre a temática da resistência à inseticidas piretróides em *Aedes aegypti*. Para isso, foram realizadas consultas no Google acadêmico, PubMed e BioMed, que após aplicados os critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 10 artigos para compor esse trabalho. Foram criadas três categorias para melhorar a compreensão do tema: “Mecanismos de Resistência”; “Métodos de detecção e monitoramento”; “Estratégias de Controle e Mitigação”; analisadas e discutidas em seções. Os trabalhos sugerem que a utilização contínua de controles químicos tem selecionado polimorfismos genéticos relacionados à resistência a inseticidas piretróides. Desta forma, torna-se necessário um monitoramento constante das populações de *Aedes aegypti* para acompanhar a efetividade dos métodos empregados para seu controle.

**Palavras-chave:** Resistência. Mosquitos. Monitoramento. Inseticidas. Controle.

### INTRODUÇÃO

O *Aedes aegypti* é um mosquito de grande importância no contexto de saúde pública, devido a sua capacidade de transmissão de diversos arbovírus, entre eles quatro sorotipos do vírus da Dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4), Chikungunya (CHIKV), Zika (ZIKV) e Febre Amarela (Seixa *et al.*, 2018; Roundy *et al.*, 2017; Agha *et al.*, 2022). Essas viroses podem apresentar sintomas comuns, incluindo febre, dores musculares e articulares, dor de cabeça e erupção cutânea, por isso, o diagnóstico clínico torna-se um desafio, o que pode levar a diagnósticos incorretos e subnotificações das doenças (Muller *et al.*, 2017; COSTA *et al.*, 2020)





As principais formas de combate a essas arboviroses consistem na eliminação dos vetores, que tiveram sucesso adaptativo em países que possuem condições favoráveis ao desenvolvimento e ciclo biológico desses insetos (KUSHWAH *et al.*, 2020). As formas de combate ao *Aedes aegypti* podem ser físicos ou químicos. Os físicos consistem basicamente na eliminação de criadouros e ambientes que propiciem o desenvolvimento dos mosquitos. Já os químicos, se baseiam na aplicação de inseticidas, principalmente da classe dos piretróides. O maior problema na aplicação desse tipo de abordagem é a seleção de indivíduos resistentes.

Este trabalho busca realizar uma revisão sobre os polimorfismos genéticos que levam a resistência a inseticidas do tipo piretróides para o combate de *Aedes aegypti*, e como isso implica na saúde pública nos dias atuais.

## MÉTODOS

Foram realizadas buscas nas plataformas PubMed, Google acadêmico e BioMed Central. Os critérios de inclusão foram somente artigos que continham no título algum dos descritores. Foram excluídas teses, dissertações, monografias e artigos de revisão. Para as buscas foram utilizadas as seguintes palavras chave: “resistência à piretróides”; “*Aedes aegypti* AND resistência”; “*Aedes aegypti* AND kdr”.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a realização das buscas e a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram encontrados 25 artigos, dos quais 10 foram selecionados para compor essa revisão. Além disso, pós a leitura dos trabalhos, foram criadas as seguintes categorias para melhorar a compreensão do tema: “Mecanismos de Resistência”; “Métodos de detecção e monitoramento”; “Estratégias de Controle e Mitigação”.

### - MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

O mecanismo de ação dos piretróides consiste no que é denominado efeito *knockdown*, uma ação realizada nos neurônios, que bloqueia os receptores presentes



nos axônios, responsáveis pelos canais de sódio dependente de voltagem. Isso induz um excesso da atividade e dos impulsos nervosos fazendo com que o organismo afetado seja completamente paralisado (Aponte *et al.*, 2019; COSTA *et al.*, 2020). Porém, o uso excessivo de piretróides selecionaram indivíduos que carregam mutações conhecidas como polimorfismos *kdr* (COSTA *et al.*, 2020). Esse polimorfismo de resistência consiste na troca de bases nitrogenadas que alteram alguns aminoácidos no processo de tradução, fazendo com que a afinidade do piretróide com o receptor alvo do sódio dependente de voltagem seja afetada e não aconteça a ligação (KUSHWAH *et al.*, 2020). No Brasil, até o momento, foram encontradas mutações *kdr* em 3 *loci* distintos: V1016G, F1534C e V410L.

Existem 3 principais mecanismos de resistência de sítios de ligação alvo no sistema nervoso central dos mosquitos. Há o sítio de ligação dos canais de sódio, que foi citado anteriormente, o sítio alvo da acetilcolinesterase (AChE) e o sítio alvo dos receptores do ácido gama – aminobutírico (GABA). O AChE pode ser definido como o sítio alvo dos organofosforados e carbamatos, com o mecanismo de ação semelhante aos piretróides nos canais de sódio dependentes de voltagem. A acetilcolinesterase age inibindo a atividade do neurotransmissor acetilcolina quando há a necessidade de cessar a atividade dos impulsos nervosos na fenda sináptica, os carbamatos e organofosforados agem inibindo a acetilcolinesterase com o objetivo de manter a continuidade da atividade do neurotransmissor a fim de levar o mosquito à morte. Porém, o mecanismo de resistência faz com que a afinidade com esse receptor alvo seja perdida ou reduzida, perdendo sua função. Nos receptores alvo do ácido gama – aminobutírico (GABA) se ligam os ciclodienos e os organoclorados, agem impedindo a entrada de íons de cloro para o interior da célula, originando uma desregulação das sinapses, desde contrações musculares espontâneas a convulsões e morte por paralisia. Sabe-se, ainda, que essa resistência ocorre devido a uma troca de uma alanina por uma serina no processo de tradução (BRAGA; VALLE, 2007).

Existem outros diversos mecanismos de resistência desenvolvidos pelos mosquitos. Dentre eles podemos citar o exemplo da resistência metabólica, que é um processo bioquímico realizado a fim de reduzir a toxicidade da molécula xenobiótica (SMITH *et al.*, 2018).





## - MÉTODOS DE DETECÇÃO E MONITORAMENTO

Existem diversos métodos para detectar a presença de polimorfismos de resistência. Pode ser realizada por polimorfismo de comprimento de fragmentos de DNA (RFLP); por sequenciamento de amostras de DNA de mosquito coletados no campo; por bioensaios *in vitro* com adição de cipermetrina ou deltametrina ao meio de criação larval (OLIVEIRA *et al.*, 2019; CHIELE *et al.*, 2023; ). No entanto, a forma mais precisa e rápida é a genotipagem para cada sítio *kdr* utilizando qPCR (PCR em tempo real) com sondas específicas (sistema TaqMan) (Melo *et al.*, 2020).

## - ESTRATÉGIAS DE CONTROLE E MITIGAÇÃO

As estratégias de controle dos insetos, são de extrema importância para combater o vetor e prevenir as arboviroses. É possível utilizar métodos físicos como a eliminação de criadouros ou químicos, com uso de inseticidas e repelentes, que será o foco da análise a seguir.

Os inseticidas químicos, são os mais utilizados para o controle de vetores em Saúde Pública e podem apresentar origem orgânica ou inorgânica. O dicloro-difenil-tricloroetano (DDT), é um inseticida do grupo dos organoclorados, e foi o primeiro inseticida de efeito prolongado, agindo no controle dos vetores de malária, febre amarela e muitas outras doenças. Os compostos orgânicos pertencem, principalmente, aos grupos dos organofosforados, carbamatos ou piretróides. Esses grupos vêm sendo bastante utilizados no controle de vetores, pois eles agem no sistema nervoso central dos insetos, desencadeando um processo de paralisia que pode levar o inseto a morte (BRAGA & VALLE, 2007)

Além dos métodos citados, existem outros considerados alternativos, como o controle biológico, como o uso de bactérias patógenas efetivas contra insetos; e reguladores de crescimento que correspondem a compostos quimicamente relacionados ao hormônio juvenil natural de insetos (BRAGA; VALLE, 2007).

Pode-se também considerar as novas tecnologias propostas para controlar as populações de mosquitos vetores, como os mosquitos geneticamente manipulados,





para limitar a reprodução ou reduzir a sobrevivência dos mosquitos. O objetivo é eliminar, de forma sustentável, a reprodução do mosquito ou reduzir a capacidade de disseminação de infecções que gera impactos na saúde pública. (DANTES et al., 2019).

## CONCLUSÕES

Nesse trabalho foram apresentados alguns aspectos relacionados aos mecanismos de resistência à inseticidas em *Aedes aegypti*. Trata-se de um assunto de grande relevância para a saúde pública que afeta diretamente o controle de um mosquito que é um importante vetor de arboviroses. A utilização contínua de controles químicos tem selecionado polimorfismos genéticos relacionados à resistência a inseticidas piretróides. Desta forma, torna-se necessário um monitoramento constante das populações de *Aedes aegypti* para acompanhar a efetividade dos métodos empregados para seu controle.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao UNIFOA, pelo apoio logístico e financeiro ao projeto de pesquisa. Agradecem também, ao Dr. Ademir de Jesus Martins Junior, chefe do laboratório de Fisiologia e Controle de Artrópodes, da Fiocruz.

## REFERÊNCIAS

BRAGA, I. A.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: inseticidas, mecanismos de ação e resistência. Epidemiologia e serviços de saúde: revista do Sistema Único de Saúde do Brasil, v. 16, n. 4, 2007.

CHIELE, A. H.; FLORENTINO, I.N.A.; SCHULZ, R. G.; FIGUEIREDO, E.F.; LIBRELOTTO, C.S.; COLACITE, J. Estudo da variabilidade genética e análise de possíveis mutações kdr no gene codificador dos canais de sódio relacionados à resistência do *Aedes aegypti* a inseticidas. Acesso em: 03 set. 2023.

COSTA, M.M.; CAMPOS, K.B.; BRITO, L.P.; ROUX, E.; RODOVALHO, C.M.; BELLINATO, D.F.; LIMA, J.B.P.; MARTINS, A.J. Kdr genotyping in *Aedes aegypti* from



Brazil on a nation-wide scale from 2017 to 2018. *Scientific Reports*, Rio de Janeiro, p. 1-12, 2020.

DANTES, H.G.; RODRIGUEZ, M.H.; BETANZOS, A.R. Avaliações das estratégias inovadoras para o controle de *Aedes aegypti*: desafios para a introdução e avaliação do impacto dessas. Washington: Organização Pan-Americana da Saúde, 2019. 62 p.

KUSHWAH, R.B.S.; KAUR, T.; DYKES, C.L.; KUMAR, H.R.; KAPOOR, N.; SINGH, O.P. A new knockdown resistance (kdr) mutation, F1534L, in the voltage-gated sodium channel of *Aedes aegypti*, co-occurring with F1534C, S989P and V1016G. *Kushwah Et al. Parasites Vectors*, Dwark, p. 1-12, 2020.

OLIVEIRA, F.S. Detecção da mutação kdr-his (knockdown resistance), associada à resistência a inseticidas piretróides, e prospecção de novos polimorfismos de base única no gene dos canais de sódio de moscas-dos-estábulo (*Stomoxys calcitrans*). 2019. Disponível em: <https://www.alice.cnptia.embrapa.br/alice/handle/doc/1119454>. Acesso em: 03 set. 2023.

SCOTT, J.G. Cytochromes P450 and insecticide resistance. Pergamon, New York, p. 757-777, 8 dez. 1998.

SMITH, L.B.; TYAGI, R.; KASAI, S.; SCOTT, J.G. CYP-mediated permethrin resistance in *Aedes aegypti* and evidence for trans-regulation. *Plos Neglected Tropical Diseases*, Liverpool, p. 1-13, 19 nov. 2018.

TEIXEIRA, M.G.; BARRETO, M.L.; GUERRA, Z. Epidemiologia e Medidas de Prevenção da Dengue. Informe Epidemiológico do Sus, Bahia, p. 1-29, 1999.

Seixas G., Jupille H., Yen P.S., Viveiros B., et al. Potential of *Aedes aegypti* populations in Madeira Island to transmit dengue and chikungunya viruses. *Parasit Vectors* 2018; 11:509.

Agha SB, Tchouassi DP, Turell MJ, Bastos ADS, Sang R. Risk assessment of urban yellow fever virus transmission in Kenya: is *Aedes aegypti* an efficient vector? *Emerg Microbes Infect.* 2022 Dec;11(1):1272-1280. doi: 10.1080/22221751.2022.2063762. PMID: 35387573; PMCID: PMC9090368.



Roundy CM, Azar SR, Rossi SL, Huang JH, Leal G, Yun R, Fernandez-Salas I, Vitek CJ, Paploski IA, Kitron U, Ribeiro GS, Hanley KA, Weaver SC, Vasilakis N. Variation in *Aedes aegypti* Mosquito Competence for Zika Virus Transmission. *Emerg Infect Dis.* 2017 Apr;23(4):625-632. doi: 10.3201/eid2304.161484. Epub 2017 Apr 15. PMID: 28287375; PMCID: PMC5367433.

Muller DA; Depelsenaire AC; Young PR. Clinical and laboratory diagnosis of dengue virus infection. *J Infect Dis.* 2017; 215: S89-S95

Aponte A, Penilla RP, Rodríguez AD, Ocampo CB. Mechanisms of pyrethroid resistance in *Aedes (Stegomyia) aegypti* from Colombia. *Acta Trop.* 2019 Mar;191:146-154. doi: 10.1016/j.actatropica.2018.12.021. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30552882; PMCID: PMC6447284.

Melo Costa M, Campos KB, Brito LP, Roux E, Melo Rodovalho C, Bellinato DF, Lima JBP, Martins AJ. Kdr genotyping in *Aedes aegypti* from Brazil on a nation-wide scale from 2017 to 2018. *Sci Rep.* 2020 Aug 6;10(1):13267. doi: 10.1038/s41598-020-70029-7. PMID: 32764661; PMCID: PMC7414026.

