

Resistência das populações de *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus, 1762) (Insecta, Diptera, Culicidae) aos inseticidas utilizados para o controle: estado da arte do conhecimento

Resistance of Aedes (Stegomyia) aegypti (Linnaeus, 1762) (Insecta, Diptera, Culicidae) populations to insecticides used for control: art state of knowledge

Luciana Dias Lemes Vargas¹, Silvana Margarida Benevides Ferreira², Marcelo Dias Souza³, Cristhiane Almeida Leite da Silva⁴, Walkiria Shimoya-Bittencourt^{5*}

¹Mestre em Saúde e Ambiente, Universidade de Cuiabá – UNIC, MT; ²Pós-doutora em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Mato Grosso – UFMT, MT; ³Doutor em Engenharia Florestal – UNIC, MT; ⁴Doutora em Patologia – UNIC, MT; ⁵Doutora em Ciências – UNIC, MT

Resumo

Introdução: cerca de quatro bilhões de pessoas residem em áreas com risco de dengue, uma arbovirose transmitida pelo mosquito *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus, 1762) (Insecta, Diptera, Culicidae). Na tentativa de combater esse vetor e reduzir a disseminação da dengue, o meio de controle vetorial frequentemente utilizado são os inseticidas. Entretanto, o uso indiscriminado destes no controle do mosquito está relacionado aos mecanismos de resistência desse vetor. **Objetivo:** mapear as evidências científicas relacionadas à resistência do mosquito *A. aegypti* aos inseticidas utilizados para o controle populacional. **Metodologia:** revisão de escopo, segundo metodologia Instituto Joana Briggs, em bases de dados indexadas: PubMed, Embase, CINAHL, Web of Science, SCOPUS e Biblioteca Virtual em Saúde. Através do mnemônico PCC (população, conceito e contexto), elaborou-se a estratégia de busca utilizando descritores do Decs e Mesh. **Resultados:** foram encontrados 1.631 estudos sobre a temática. Após critérios de elegibilidade e seleção, foram incluídos 30 estudos específicos sobre resistência do *Aedes aegypti* a inseticidas foram incluídos na revisão. A maior parte tratou de forma experimental e 28 (93,3%) estudos trabalharam o controle químico. Em relação à resistência a inseticidas, em 20 estudos (66,6%) constatou-se resistência metabólica e em 9 (30%) a resistência mediada pela alteração da variabilidade genética. Os estudos que observaram mutação não deixam claro se a mutação gênica é especificamente devido à ação mutagênica aos inseticidas. **Conclusões:** o *A. aegypti* desenvolve adaptações que lhe conferem resistência aos inseticidas, sendo que esses mecanismos de resistência estão relacionados à variabilidade genética e a adaptações metabólicas, que são transmitidas a seus descendentes ao longo das gerações. Assim, torna-se necessário um avanço nos estudos visando não apenas identificar e explicar os mecanismos de resistência, mas encontrar meios alternativos de manejo que possam controlar o inseto sem ocasionar resistência aos mesmos.

Palavras-chave: Dengue. *Aedes aegypti*. Resistência a Inseticidas. Pesticidas.

Abstract

Introduction: about four billion people live in areas at risk of dengue, an arbovirus transmitted by the *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus, 1762) (Insecta, Diptera, Culicidae). To combat this vector and reduce the spread of dengue, the means of vector control often used are insecticides. However, their indiscriminate use in mosquito control is related to the resistance mechanisms of this vector. **Objective:** to map the scientific evidence related to the resistance of the *Aedes aegypti* mosquito to the insecticides used to control dengue. **Methodology:** scope review, according to the Joana Briggs Institute methodology, in indexed databases: PubMed, Embase, CINAHL, Web of Science, SCOPUS and Virtual Health Library. Using the mnemonic PCC (population, concept and context), a search strategy was developed using Decs and Mesh descriptors. **Results:** 1,631 studies on the subject were found. After eligibility and selection criteria, 30 specific studies on *Aedes aegypti* resistance to insecticide were included in the review. Most treated experimentally and 28 (93.3%) studies worked on chemical control. Regarding the resistance to insecticide, in 20 studies (66.6%) there was found metabolic resistance and in 9 (30%) resistance mediated by modification on the genetic variability. Studies that have looked at mutation do not make it clear whether the gene mutation is specifically due to mutagenic action of insecticides. **Conclusions:** *Aedes aegypti* develops adaptations that gives them resistance to insecticides, and these resistance mechanisms are related to genetic variability and to metabolic adaptations, which are transmitted to its descendants over generations. Thus, it is necessary to perform advance in studies aiming not only to identify and explain the resistance mechanisms, but to find alternative means of management that can control the insect without causing resistance to them.

Keywords: Dengue. *Aedes aegypti*. Insecticide Resistance. Pesticides.

INTRODUÇÃO

As alterações no meio ambiente provocadas pelas ações do homem podem favorecer mudanças no comportamento de espécies de mosquitos e, por menor que

Correspondente/Corresponding: *Walkiria Shimoya-Bittencourt – Secretaria de Pesquisa e Pós-graduação Stricto Sensu – End.: Avenida Manoel José de Arruda, nº 3100 – Jardim Europa Cuiabá/MT – CEP: 78065-900 – Tel: (65) 3363-1271 – E-mail: wshimoya@yahoo.com.br

sejam essas transformações ambientais, provocam mudanças ecológicas, podendo algumas serem irreversíveis (WERMELING, 2013).

Atualmente, existem no mundo milhares de microrganismos de diversas espécies, dentre os quais muitos são patógenos, causando doenças no homem e em outros animais (TAUIL, 2006), sendo muitos deles vetorizados por insetos, a exemplo do mosquito da dengue, *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus, 1762) (Insecta, Diptera, Culicidae), vetor do vírus da dengue em seus cinco sorotipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4 e DENV-5), uma das arboviroses mais importantes da América Latina.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que cerca de quatro bilhões de pessoas residam em áreas com risco de dengue. Dos 390 milhões de casos registrados anualmente em todo o mundo, 96 milhões apresentam sintomas clínicos (OMS, 2019). Na tentativa de conter a infestação do mosquito da dengue, a principal ferramenta utilizada atualmente para controle do vetor é o controle químico com uso de inseticidas. Destes, os mais utilizados são o Malathion e o Pyriproxifen. O Malathion é comumente usado no combate ao mosquito na fase adulta na forma de “fumacê” e o larvicida Pyriproxifen serve para eliminar o inseto na fase larval, inibindo o desenvolvimento das características adultas do inseto (LEFEVRE, 2003).

No entanto, o uso excessivo, constante e contínuo desses inseticidas numa população de mosquitos acaba por trazer consequências ao longo dos anos, como a resistência aos inseticidas e ainda a continuidade dessa resistência, que passa para as futuras gerações. O processo de resistência dos mosquitos ao inseticida é algo preocupante, uma vez que torna a erradicação de doenças como a dengue bem difícil. Esses vetores se adaptaram a novas condições do clima, ambiente e inseticidas. Isso dificulta tanto o combate aos vetores no presente, quanto nas gerações futuras, visto que muito dessas características de resistência são repassadas às novas gerações via DNA (LÓPEZ-SOLÍS *et al.*, 2020).

É importante ressaltar que o estudo dos mecanismos de resistência do vetor da dengue aos inseticidas é de grande importância, uma vez que a dengue é considerada um problema de saúde pública em diversos países. Embora sua transmissibilidade seja rotineira e seus sintomas evoluam muitas vezes de forma grave e letal, há possibilidade da quebra da cadeia de transmissão. Isso poderá proporcionar o desenvolvimento de mecanismos de controle vetorial eficazes para diminuir a transmissão da doença, com vistas a reduzir também sua prevalência.

Portanto, o objetivo deste estudo foi mapear as evidências científicas relacionadas à resistência do mosquito *A. aegypti* aos inseticidas utilizados para controle populacional.

METODOLOGIA

Trata-se de um levantamento do estado da arte do conhecimento a cerca da resistência das populações de

Aedes (Stegomyia) aegypti (Linnaeus, 1762) (Insecta, Diptera, Culicidae) aos inseticidas utilizados para seu controle, através da revisão de escopo (RE) sistematizada, exploratória, com a proposta de mapear, na produção científica existente, estudos que sejam relevantes especificamente sobre a resistência das populações de *Aedes aegypti* aos inseticidas utilizados para seu controle (ARMSTRONG *et al.*, 2011; AROMATARIS, MUNN, 2020; LEVAC; COLQUHOUN; O'BRIEN, 2010). Nesta revisão foi utilizado o mnemônico PCC (População, Conceito e Contexto) para elaboração da pergunta norteadora, uma vez que cada letra identifica os componentes necessários para a formulação da pergunta de revisão, de acordo com a metodologia do Instituto Joana Briggs (JBI) (AROMATARIS, MUNN, 2020). Dessa forma, os elementos-chave utilizados para a elaboração da pergunta norteadora desta revisão foram: P= Mosquito *Aedes aegypti*, C= resistência aos inseticidas, C= Comunidade urbana ou agrícola.

Considerando o objetivo da pesquisa, esta revisão de escopo visa abordar a seguinte questão norteadora: Quais são os fatores que interferem na resistência das populações de *Aedes aegypti* aos inseticidas utilizados no controle populacional?

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos realizados com populações de *A. aegypti*, com foco nos estudos que investigaram os fatores determinantes e condicionantes que interferem na resistência aos inseticidas, como também: Modificação Ambiental (transformações físicas para reduzir o habitat larval de vetores); Manipulação ambiental (mudanças em habitats vetoriais, controle biológico da reprodução da população dos insetos, manejo controlado na utilização de inseticida); e Comportamento humano (mudanças no comportamento humano que envolve ações para reduzir o contato humano-vetor). Também fizeram parte dos critérios de inclusão estudos que realizados tanto em ambiente urbano quanto rural, estudos qualitativos e quantitativos (descritivos, observacionais, experimentais), de forma abrangente para englobar o maior número de referências associadas ao objetivo da busca. A pesquisa foi realizada sem restrição ao ano de publicação e idioma. Foram excluídos estudos em animais, textos de opinião e cartas ao editor.

Estratégia de busca

Os descritores e as palavras-chave foram selecionados de acordo com os Descritores em ciências da saúde (DeCS), *Medical Subject Headings* (MeSH), encontrados na *Embase subject headings* (Emtree) e na *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL).

Foram pesquisados artigos publicados em bases de dados indexadas: PubMed, Embase, CINAHL, Web of Science, SCOPU e Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) no período de abril de 2019.

A busca pelos estudos seguiu o processo de três etapas recomendado pelo Instituto Joanna Briggs. O primeiro destes passos envolveu uma pesquisa preliminar nas fontes de informações para identificar estudos sobre o tema e possíveis descritores e/ou palavras-chave nos títulos e resumo visando ampliar a pesquisa.

O segundo passo foi a pesquisa usando todas as pala-

avras-chave e termos de índices identificados já conferidos nos bancos de palavras-chave, utilizando os operadores AND e OR para realizar a busca. O terceiro passo consistiu na listagem das referências de todos os artigos identificados e procura por estudos adicionais. A estratégia de busca realizada nas bases de dados (Quadro 1) foi realizada por uma bibliotecária especialista no assunto.

Quadro 1 – Estratégias de buscas utilizadas nas fontes de informação.

Fonte de informação	Estratégia utilizada	Referências recuperadas
BVS	("Aedes aegypti" OR Aedes) AND ("Resistência a Inseticidas" OR "Insecticide Resistance" OR "Resistencia a los Insecticidas") AND (Dengue).	304
PUBMED	("Aedes aegypti" OR Aedes) AND ("Insecticide Resistance" OR "Insecticide Resistances" OR "Resistance, Insecticide" OR "Resistances, Insecticide") AND Dengue	328
CINAHL	("Aedes aegypti" OR Aedes) AND ("Insecticide Resistance" OR "Insecticide Resistances" OR "Resistance, Insecticide" OR "Resistances, Insecticide") AND Dengue	07
EMBASE	"aedes aegypti" AND "insecticide resistance" AND "dengue"	187
Web of Science	("Aedes aegypti" OR Aedes) AND ("Insecticide Resistance" OR "Insecticide Resistances" OR "Resistance, Insecticide" OR "Resistances, Insecticide") AND Dengue	417
SCOPUS	("Aedes aegypti" OR Aedes) AND ("Insecticide Resistance" OR "Insecticide Resistances" OR "Resistance, Insecticide" OR "Resistances, Insecticide") AND Dengue	388

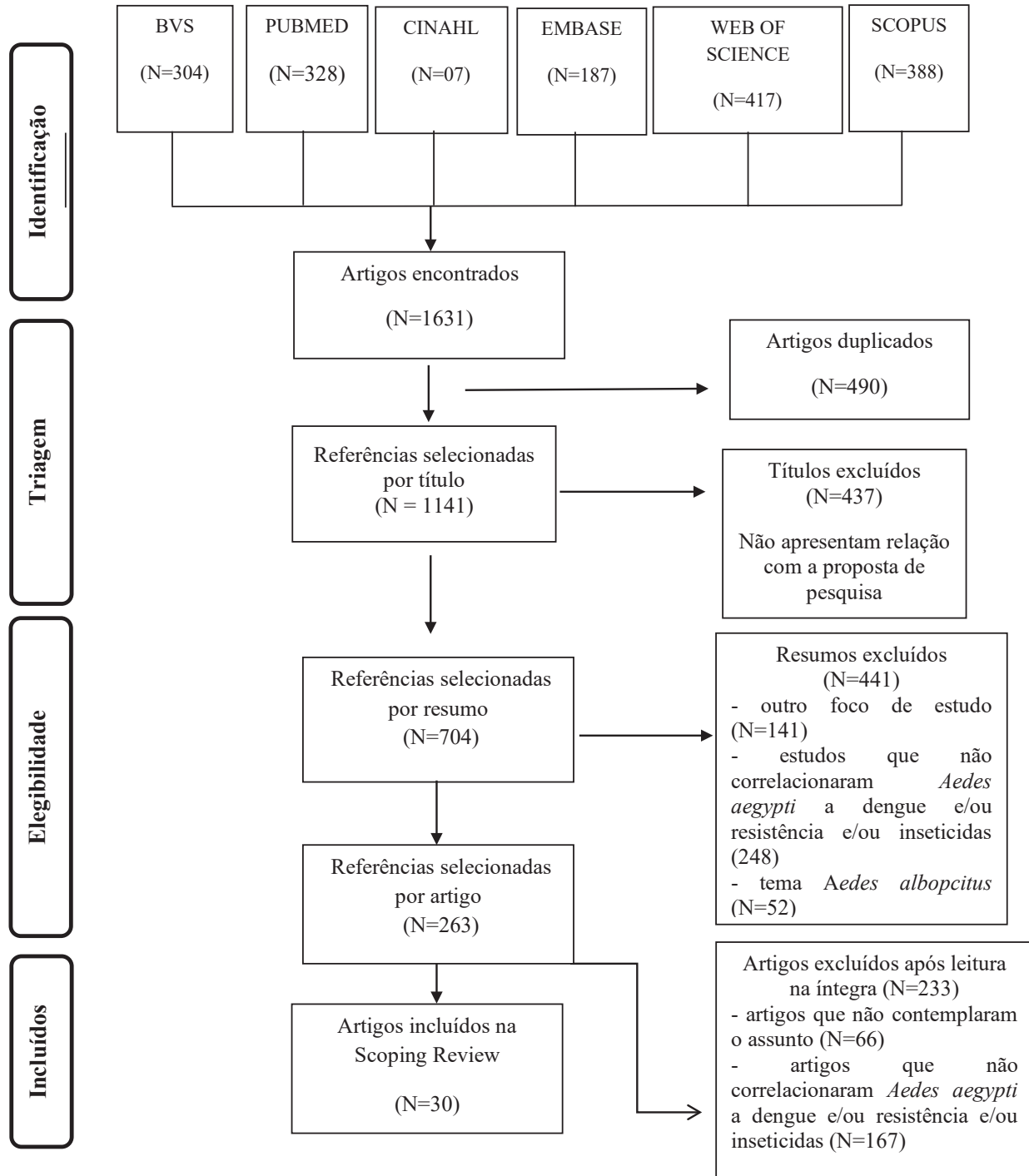
Fonte: Autoria própria

Seleção de estudos

Após a identificação dos estudos nas bases de dados, a seleção e inclusão dos estudos desta revisão foi realizado de acordo com a pergunta norteadora e os critérios de elegibilidade. A sequência dos passos desenvolveu-se da seguinte maneira: I – exclusão dos estudos duplicados (em mais de uma base de dados), II – seleção dos artigos pela leitura do título, III – seleção dos artigos pelo resumo, e IV – a leitura completa dos artigos incluídos na revisão (Figura 1). Para cada etapa do processo de seleção, foram listados os estudos incluídos e foram registrados os motivos das exclusões. O processo de seleção e inclusão dos estudos (título, resumo e leitura na íntegra) foi realizado por dois revisores independentes e por um terceiro quando havia discordância entre os pares.

De acordo com a estratégia de busca realizada nas bases de dados utilizadas foram encontrados 1631 estudos gerais sobre a temática. Foram retirados 490 estudos que estavam duplicados. A seguir, foram selecionados 1141 títulos e excluídos 437 por não apresentarem relação com a proposta de pesquisa, restando 704 estudos para análise do resumo. Após análise dos resumos foram excluídos 441 resumos que não relacionaram o *A. aegypti* com a resistência aos inseticidas, totalizando 263 estudos para serem lidos na íntegra; destes, excluiu-se 233 artigos, de forma que os estudos que não abordaram o *A. aegypti* e a resistência aos inseticidas foram excluídos. Dessa forma, foram incluídos na revisão de escopo apenas 30 estudos, apresentados no fluxograma do PRISMA (MOHER *et al.*, 2009) na figura 1.

Figura 1 – Fases do processo de identificação e seleção dos estudos incluídos na Revisão.



Fonte: Moher *et al.* (2009).

Extração dos dados

Para a extração dos dados foi utilizado uma ficha de coleta baseada nas recomendações do Instituto Joana Briggs, contendo informações sobre a identificação da publicação (título, autores, país, idioma e ano de publicação), e as características metodológicas dos estudos (delineamento da pesquisa, objetivos do estudo, caracte-

terização da população estudada, tratamento dos dados, inseticidas utilizados, mecanismos de resistência vetorial, experimentos realizados, resultados, conclusões) e o contexto/cenário em que a pesquisa foi realizada.

Os dados extraídos dos estudos incluídos nesta revisão foram sumarizados abordando a descrição da estratégia de busca e o processo de inclusão dos estudos

e os resultados encontrados apresentados em forma de figuras e tabelas. Não foi realizada avaliação crítica dos estudos, devido à pesquisa tratar-se apenas de um levantamento do estado da arte do conhecimento através da revisão do escopo.

RESULTADOS

Um número total de 30 artigos foi levantado para a presente revisão de escopo (tabela 1), dentre estes, 28 (93,3%) trabalharam com controle químico por meio de inseticida. Os inseticidas utilizados nos experimentos dos estudos incluídos pertencem às quatro classes principais de inseticidas (piretróides, organofosforados, organo-

clorados e carbamatos), sendo os piretróides presente em 11 (36,6%) dos estudos. Os piretróides e organofosforados foram utilizados sozinhos ou combinados com organoclorados e carbamatos nos experimentos. Em 20 (66,6%) estudos foram mapeados os tipos de resistência metabólica, em 9 (30,0%) foram mapeadas as alterações genéticas selecionadas em populações tratadas com inseticidas e apenas 1 (3,3%) estudo avaliou a resistência cruzada (tabela 2).

A tabela 1 representa um resumo dos trinta artigos incluídos na revisão quando do tipo de estudo, controle vetorial ou mecanismos utilizado, inseticida usado, resistência encontrada, os principais resultados e conclusão.

Tabela 1 – Caracterização e principais achados dos estudos incluídos na revisão.

Título do artigo/ Primeiro autor/ano de publicação	País	Idioma	Desenho de estudo	Controle vetorial ou mecanismo utilizado	Inseticida utilizado	Habitat/ local de estudo	Resistencia encontrada	Resultados	Conclusão
Pyrethroid Resistance in Malaysian Populations of Dengue Vector <i>Aedes aegypti</i> Is Mediated by CYP9 Family of Cytochrome P450 Genes. Intan H. Ishak, 2017	Malásia	Inglês	Experimental	Análise genética	Piretróide	Habitat urbano/ laboratorial/ Malásia	monooxigenases, carboxilesterases, S-transferases de glutationa e ligação a heme. alto nível de polimorfismo sugerindo uma seleção direcional limitada nesse gene.	204 genes foram geralmente superexpressos com os genes da monooxigenase P450 consistentemente os genes de desintoxicação mais regulados em todas as populações, indicando que eles possivelmente desempenham um papel importante na resistência.	ferramentas de controle baseadas em sinérgicas (PBO) podem ser utilizadas para melhorar o controle desse importante vetor de dengue na Malásia.
Evaluación de la resistencia a insecticidas en <i>Aedes aegypti</i> (Diptera: Culicidae) de Argentina Bisset Lazcano, 2014	Argentina	Espanhol	Experimental	Controle químico	organofosforados (temefós e fenitrotrion) e piretróides (deltametrina e cipermetrina)	Habitat urbano / laboratorial/ Argentina	O nível de resistência a inseticidas organofosforados (temefós e fenitrotrion) e piretróides (deltametrina e cipermetrina) foi determinado através de bioensaios da OMS.	Tanto as larvas quanto os adultos foram suscetíveis a todos os inseticidas avaliados.	O controle químico de <i>Ae. aegypti</i> das localidades estudadas (provincias de Misiones e Buenos Aires), podem ser realizadas de maneira eficaz, utilizando os inseticidas no controle de vetores: temefós (como larvicida, adulticidas e inseticidas), piretróides e organofosforados clorpirifós.
Mechanisms of pyrethroid resistance in the dengue mosquito vector, <i>Aedes aegypti</i> : target site insensitivity, penetration, and metabolism. Shinji Kasai, 2014		Inglês	Experimental	Controle químico	Permetrina	Habitat urbano / laboratorial/ Japão	Insensibilidade, penetração e metabolismo no local alvo.	Identificamos recentemente dois P450s, que têm a capacidade de desintoxicar o inseticida piretróide e são produzidos em excesso no <i>A. aegypti</i> resistente a tensão.	O estudo mostrou que quatro isoenzimas P450 associadas à resistência e insensibilidade ao local alvo. Essas descobertas podem levar ao desenvolvimento de sistemas de monitoramento mais precisos no campo e também ajudar a identificar novos locais-alvo para inseticidas eficazes contra insetos resistentes.

Resistência das populações de *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus, 1762) (Insecta, Diptera, Culicidae) aos inseticidas utilizados para o controle: estado da arte do conhecimento

Título do artigo/ Primeiro autor/ano de publicação	País	Idioma	Desenho de estudo	Controle vetorial ou mecanismo utilizado	Inseticida utilizado	Habitat/ local de estudo	Resistencia encontrada	Resultados	Conclusão
4. Identification of carboxylesterase genes implicated in temephos resistance in the dengue vector <i>Aedes aegypti</i> . Rodolphe Poupardin, 2014	Tailândia	Inglês	Experimental	Controle químico	Temefos	Habitat urbano/ Tailândia	Aumento das atividades da carboxilesterase (CCE) em conferir resistência ao temefos na população	Bioensaios em <i>Ae. larvas</i> de <i>aegypti</i> da Tailândia detectaram taxas de resistência ao temefos variando de 3,5 vezes em Chiang Mai a quase 10 vezes na província de Nakhon Sawan (NS). Ensaios sinérgicos e bioquímicos sugeriram um papel para o aumento das atividades da carboxilesterase (CCE) em conferir resistência ao temefos.	As carboxilesterases já foram implicadas em conferir resistência aos temefos em <i>Ae aegypti</i> , mas o (s) membro (s) específico (s) responsável por esse fenótipo não foi identificado. Essa identificação é um passo importante no desenvolvimento de novas ferramentas de diagnóstico molecular para o manejo de populações resistentes ao temefos e, assim, melhor controle da dengue.
Insecticide-driven patterns of genetic variation in the dengue vector <i>Aedes aegypti</i> in Martinique Island. Sébastien Marcombe, 2013	França	Inglês	Experimental	Controle químico	Temefos e Deltametrina	Habitat rural/ campo/ Martinica/ França	Padrões de variação genética	Correlações significativas entre estimativas de diversidade genética neutra e razão de resistência a inseticidas: a riqueza alélica foi negativamente correlacionada com a resistência à deltametrina, sugerindo que a redução da população após tratamentos com inseticidas leva à perda alélica. Significa que as populações mais resistentes são mais consanguíneas, um resultado esperado se apenas os indivíduos com alelos de resistência e a sua progênie podem sobreviver.	Diferentes mecanismos de resistência estão evoluindo nas populações naturais contra esses dois inseticidas comumente usados, sendo os temefos utilizados contra larvas e deltametrina contra adultos. Esses dois inseticidas têm alvos diferentes, a acetilcolinesterase e o canal de sódio, respectivamente, e a descoberta de diferentes genes envolvidos nos dois tipos de resistência não é surpreendente.
Temephos resistance in <i>Aedes aegypti</i> in Colombia compromises dengue vector control. Nelson Grisales, 2013	Colômbia	Inglês	Experimental	Controle químico	Temefos	Habitat urbano/ Colômbia	Acetilcolinesterase insensível (IACHÉ)	A eficácia da dose de campo de temefos na matança dessa população resistente de <i>Cucuta</i> foi bastante reduzida, com taxas de mortalidade <80% duas semanas após a aplicação e <50% após 4 semanas.	Devido o número limitado de inseticidas aprovados para controle de vetores, futuras estratégias de controle baseadas em produtos químicos devem levar em conta os mecanismos subjacentes à resistência para discernir quais inseticidas provavelmente levariam à maior eficácia de controle e minimizar a seleção adicional de fenótipos resistentes.
Pyrethroid resistance reduces the efficacy of space sprays for dengue control on the island of Martinique (Caribbean). Sébastien Marcombe, 2011	França	Inglês	Experimental	Controle químico	Piretróides	Habitat urbano/ Martinica/ França	Limitação na penetração dos inseticidas	Altas taxas de mortalidade de mosquitos suscetíveis tratados com deltametrina, enquanto mosquitos resistentes exibiram mortalidade muito baixa. Não houve redução de <i>Ae larval</i> ou adulto.	É a primeira evidência documentada de que a resistência ao piretróide impede o controle do vetor da dengue usando tratamentos baseados em piretróide.

Título do artigo/ Primeiro autor/ano de publicação	País	Idioma	Desenho de estudo	Controle vetorial ou mecanismo utilizado	Inseticida utilizado	Habitat/ local de estudo	Resistencia encontrada	Resultados	Conclusão
Exploring the molecular basis of insecticide resistance in the dengue vector <i>Aedes aegypti</i> : a case study in Martinique Island (French West Indies). Sébastien Marcombe, 2009	França	Inglês	Experimental	Controle químico	Organofosforados e Piretróides	Habitat urbano/ Martinica/ França	Mecanismos bioquímicos e moleculares associados à resistência: atividades elevadas significativas de monooxigenases do citocromo P450, glutatona S-transferases e carboxilesterases nos estágios larval e adulto.	A triagem molecular para mutações comuns (ocorridas previamente à exposição aos inseticidas) no local-alvo do inseticida mostrou uma alta frequência (71%) da mutação no canal de sódio 'knock down resistance' (kdr). A exposição dos mosquitos aos inibidores das enzimas de desintoxicação antes dos bioensaios induziu um aumento significativo da suscetibilidade dos mosquitos aos inseticidas, revelando a presença de mecanismos de resistência metabólicos.	Os resultados sugerem o alto nível de resistência a inseticidas encontrado em mosquitos <i>Ae aegypti</i> da ilha da Martinica são a consequência dos mecanismos de resistência baseados no metabolismo e no local-alvo. Esses achados têm implicações importantes para o controle do vetor da dengue na Martinica e enfatizam a necessidade de desenvolver novas ferramentas e estratégias para manter um controle efetivo das populações de mosquitos Aedes em todo o mundo.
<i>Aedes aegypti</i> : inseticidas, mecanismos de ação e resistência* / <i>Aedes aegypti</i> : inseticidas, mechanisms of action and resistance Ima Aparecida Braga, 2007.	Brasil	Português	Revisão	Controle químico	Organoclorados, Organofosforados, Carbamatos, Piretróides.	Não se aplica	Metabolismo do <i>aedes aegypti</i> frente aos inseticidas	A variedade de inseticidas disponíveis para o controle de vetores de importância médica é reduzida. Aliados a isso, a resistência a produtos convencionais e o potencial desenvolvimento de resistência a reguladores do desenvolvimento de insetos indicam a necessidade de um controle racional de vetores que considere os diferentes componentes do controle integrado.	A utilização de inseticidas deve ser vista como uma ferramenta complementar à vigilância e às ações de redução de criadouros. O levantamento de dados relativos à resistência das populações de vetores e de seus mecanismos é importante para que a aplicação de inseticidas no campo tenha a melhor relação custo-benefício.
Population dynamics of <i>Aedes aegypti</i> from a dengue hyperendemic urban setting in Colombia. Clara B Ocampo, 2004	Colômbia	Inglês	Experimental	Controle químico	Organofosforados, Piretróides e Reguladores de crescimento de insetos	Habitat urbano/ Colômbia	Níveis variáveis de oxidases de função mista e esterases inespecíficas	A competência vetorial mostrou heterogeneidade entre as populações vetoriais. Análise genética populacional demonstraram moderada diferenciação genética entre <i>Ae. aegypti</i> de quatro locais.	Resultados de todas as características avaliadas no estudo demonstraram variação espacial e temporal entre populações de <i>Ae. aegypti</i> . A qualquer momento específico, as populações locais de <i>Ae. aegypti</i> foram geneticamente diferenciados e únicos no que diz respeito à resistência a inseticidas e à competência do vetor.
A baseline of organophosphate susceptibility/resistance in Trinidad and Tobago strains of the dengue fever vector <i>Aedes aegypti</i> (Linnaeus) Sookhai Mahadeo, S. 2000	Trinidad e Tobago	Inglês	Experimental	Controle químico	DDT (diclorodifeniltricloroetano)	Habitat urbano/ Trinidad e Tobago	Resistência cruzada	Foram observados níveis baixos a moderados de resistência larval ao tenephos e bromofos. Níveis significativos de resistência cruzada foram encontrados entre pares de inseticidas.	Os níveis geralmente baixos de resistência a organofosforados mostrados neste estudo indicam que esses produtos químicos podem continuar sendo utilizados no combate a <i>Ae aegypti</i> e dengue, enquanto continuamos monitorando as tendências na mudança dos padrões de resistência.

Resistência das populações de *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus, 1762) (Insecta, Diptera, Culicidae) aos inseticidas utilizados para o controle: estado da arte do conhecimento

Título do artigo/ Primeiro autor/ano de publicação	País	Idioma	Desenho de estudo	Controle vetorial ou mecanismo utilizado	Inseticida utilizado	Habitat/ local de estudo	Resistência encontrada	Resultados	Conclusão
Biochemical basis of DDT-resistance in <i>Aedes aegypti</i> population from a dengue affected area in Shahjahanpur city. DT Mourya, 1994	Índia	Inglês	descritiva	Controle químico	DDT (diclorodifeniltrico-roetano)	Habitat urbano/ Índia	Mecanismos bioquímicos e moleculares associados à resistência: glutatona s-transferase	Os mosquitos <i>aegypti</i> eram resistentes ao DDT e tinham alguma tolerância ao malatião nos adultos e nas larvas.	Análises bioquímicas sugeriram que a resistência ao DDT estava relacionada à glutatona s-transferase elevada e a tolerância ao malathion se deviam a um pequeno aumento na atividade da esterase.
Pyrethroids Use: Threats on Metabolic-Mediated Resistance Mechanisms in the Primary Dengue Vector <i>Aedes aegypti</i> (Diptera: Culicidae). Zheng Hua Amelia – Yap, 2019b	Índia	Inglês	Experimental	Controle químico	Diclorodifeniltrico-roetano (DDT), Piretróide e Malatião.	Habitat urbano/ Indonésia	Mecanismos bioquímicos e moleculares associados à resistência: enzimas de Ae adulto. Aegyptico esterases (ESTs), glutatona-S-transferases (GSTs) e oxidases de função mista (MFOs).	A atividade MFO elevada foi correlacionada com o fenótipo de resistência, indicando o papel dessa enzima na contribuição para a resistência. No entanto, uma correlação significativa foi demonstrada entre os β -ESTs e o fenótipo de resistência aos piretróides.	Os níveis mais baixos de enzima nos GSTs indicaram que essa enzima não era predominante em causar resistência aos piretróides, apesar da presença de correlações significativas. <i>Ae. aegypti</i> , mecanismos adicionais, como locais alvo alterados no canal de sódio dependente de voltagem, também podem contribuir para a alta resistência ao piretróide em <i>Ae. aegypti</i> .
DNA barcoding as a complementary approach for species identification from dengue endemic regions of North East India. Monika Soni, 2018a	Índia	Inglês	Experimental	Mapeamento genético	Inespecífico	Habitat urbano/ Índia	Mapeamento genético e alterações ocorridas sem exposição prévia aos inseticidas	Os resultados encontraram <i>Aedes aegypti</i> como espécie de vetor dominante e abundante em áreas urbanas. A sequência de <i>Aedes albopictus</i> mostra 100% de similaridade, enquanto a sequência de <i>Aedes aegypti</i> mostra 99,77 – 100% de similaridade de genes da mesma espécie.	Embora a identificação morfológica ainda seja um método amplamente adotado de identificação de espécies, os recursos limitados e a ausência de conhecimentos taxonômicos podem afetar adversamente o resultado final. O presente estudo mostrou a resolução oferecida pelo código de barras de DNA na identificação de espécies.
Multiple insecticide resistance mechanisms in primary dengue vector, <i>Aedes aegypti</i> (Linn.) from dengue endemic districts of sub-Himalayan West Bengal, India. Minu Bharati, 2018b	Índia	Inglês	Experimental	Controle químico	Deltametrina Lambdachalotrina Propoxur Permetrina DDT.	Habitat urbano/ Índia	Enzimas carboxilesterases	Observou-se que a maioria das populações testadas possui resistência a mais de um inseticida. No bioensaio adulto, verificou-se que os níveis de toxicidade dos seis inseticidas testados diminuíram na seguinte ordem: deltametrina> lambdachalotrina> malatião> propoxur> permetrina> DDT.	O gerenciamento eficiente de doenças nessa região só pode ser alcançado através do gerenciamento adequado de vetores integrados, juntamente com ferramentas para minimizar a resistência a inseticidas. Este estudo pode ajudar as autoridades envolvidas na formulação de uma estratégia eficaz de controle de vetores em toda a região.

Título do artigo/ Primeiro autor/ano de publicação	País	Idioma	Desenho de estudo	Controle vetorial ou mecanismo utilizado	Inseticida utilizado	Habitat/ local de estudo	Resistencia encontrada	Resultados	Conclusão
Assessment of insecticide resistance in primary dengue vector, <i>Aedes aegypti</i> (Linn.) from Northern Districts of West Bengal, India Minu Bharati, 2018a	Índia	Inglês	Experimental	Controle químico	Organoclorados (DDT), Organofosfatos, Piretróides sintéticos e Carbamato	Habitat urbano/ Índia	Enzima desintoxicante de inseticida	Resistência moderada a severa à maioria das classes de inseticidas testadas. Na maioria das populações, a desintoxicação metabólica parecia desempenhar o papel subjacente ao desenvolvimento da resistência a inseticidas.	Este estudo parece ser o primeiro relatório que revela o padrão de resistência a inseticidas em <i>Ae. aegypti</i> do norte de Bengala Ocidental.
V1016G Point Mutation: The Key Mutation in the Voltage-Gated Sodium Channel (Vgsc) Gene of Pyrethroid-Resistant <i>Aedes aegypti</i> (Diptera: Culicidae) in Indonesia. Amelia-Yap, 2019a.	Índonésia	Inglês	Experimental	Controle químico	Piretróides	Não se aplica	Identificação de mutações no gene do canal de sódio sensível à tensão (gene Vssc), ocorridas previamente à exposição aos inseticidas, e que confere resistência aos inseticidas, mediada por metabolismo.	A genotipagem molecular de mutações usando ensaio de reação em cadeia e sequenciamento direto de DNA foram realizadas nas posições A genotipagem identificou genótipos predominantes em seis das nove populações de <i>Ae. aegypti</i> , estudadas. Interessantemente, identificou também a coocorrência de mutações. A genotipagem mostrou correlações significativas foram demonstradas entre as mutações e as taxas de sobrevivência, bem como as razões de resistência em bioensaios com piretróides.	Isso significa que alguns mosquitos eram mais propensos a sobreviver à exposição a piretróides. A identificação de mecanismos subjacentes que resultam em resistência a inseticidas é vantajosa no desenvolvimento de programas eficazes de controle de mosquitos na Indonésia
<i>Aedes aegypti</i> (Linnaeus) larvae from dengue outbreak areas in Selangor showing resistance to pyrethroids but susceptible to organophosphates. Cherng Shii Leong, 2018	Malásia	Inglês	Estudo transversal	Controle químico	Organoclorados, Carbamatos, Organofosforados e Piretróides	Habitat urbano/ Malásia	α -esterase, β -esterase, acetilcolinesterase, glutatona-S-transferase e mono-oxigenases.	<i>Aedes aegypti</i> foi suscetível ao temefós (organofosfato), embora possa estar desenvolvendo resistência. O status de suscetibilidade a inseticidas de <i>Ae. aegypti</i> foram encontradas hetero-gêneas entre os diferentes locais de estudo. Os resultados mostraram que <i>Ae. aegypti</i> de foram suscetíveis a todos os inseticidas testados. No entanto, outros locais de estudo exibiram baixa a alta resistência a todos os Piretróides.	O presente estudo fornece informações de linha de base para os programas de controle de vetores conduzidos pelas autoridades locais. O status de suscetibilidade de <i>Ae. aegypti</i> deve ser monitorado esporadicamente para garantir a eficácia da atual estratégia de controle de vetores em Selangor.
Spatial variation of insecticide resistance in the dengue vector <i>Aedes aegypti</i> presents unique vector control challenges. Regan Deming, 2016	México	Inglês	Experimental	Controle químico	Deltametrina, Bendiocarbe e Clorpirifos-etil	Habitat urbano/ México	Mutações kdr, ocorridas previamente à exposição aos inseticidas, que estão associadas à resistência dos mosquitos aos inseticidas.	Níveis altos, mas variáveis, de resistência ao choryprifos-etil foram detectados em todas as cidades estudadas, suscetibilidade completa ao bendiocarbe em todas, exceto uma cidade, e variações na resistência à deltametrina entre as cidades, variando de 63 a 88% da mortalidade. Associações significativas foram detectadas entre a resistência à deltametrina e a presença de ambos os alelos kdr.	Os resultados deste estudo sugerem que 3 anos após a troca de grupos químicos, a resistência à deltametrina e uma alta frequência de alelos kdr persistiram em populações <i>Ae. aegypti</i> . A variação espacial que foi detectada nos fenótipos e nos genótipos de resistência tem implicações práticas, tanto para operações de controle de vetores quanto para estratégias de gerenciamento de resistência a inseticidas.

Resistência das populações de *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus, 1762) (Insecta, Diptera, Culicidae) aos inseticidas utilizados para o controle: estado da arte do conhecimento

Título do artigo/ Primeiro autor/ano de publicação	País	Idioma	Desenho de estudo	Controle vetorial ou mecanismo utilizado	Inseticida utilizado	Habitat/ local de estudo	Resistencia encontrada	Resultados	Conclusão
Identification of a major Quantitative Trait Locus determining resistance to the organophosphate temephos in the dengue vector mosquito <i>Aedes aegypti</i> . Marcelo H. S. Paiva, 2016	Brasil	Inglês	Experimental	Controle químico	Temefos	Habitat urbano/ Brasil	Mecanismos bioquímicos e moleculares associados à resistência: Locus de Traço Quantitativo	Um único efeito principal de QTL foi identificado no cromossomo 2 de ambas as populações segregantes.	Mecanismos primários de resistência ao temefós podem variar entre populações de <i>Ae. aegypti</i> , mas também parecem apoiar descobertas anteriores, sugerindo que múltiplos genes de esterase ligados podem contribuir para a resistência ao temefós na cepa RecR, bem como em outras populações.
Identifying genomic changes associated with insecticide resistance in the dengue mosquito <i>Aedes aegypti</i> by deep targeted sequencing Frederic Faucon, 2015	Inglaterra	Inglês	Experimental	Controle químico	deltametrina	Habitat urbano/ laboratorial/ Tailândia	Amplificações e polimorfismos de genes, ocorridos previamente à exposição aos inseticidas, que estão associadas à resistência dos mosquitos aos inseticidas	A análise da variação do número de cópias (CNV) identificou 41 amplificações genéticas associadas à resistência. A análise do polimorfismo detectou mais de 30.000 variantes e pegadas fortes de seleção em regiões genômicas específicas. A combinação de abordagens de filtragem de frequência bayesiana e alélica identificou 55 variantes não sinônimas fortemente associadas à resistência.	Tanto CNVs quanto polimorfismos foram conservados nas regiões, mas diferiram entre os continentes, confirmando que as alterações genômicas subjacentes à resistência metabólica aos inseticidas não são universais. Ao identificar novos marcadores de DNA de resistência a inseticidas, este estudo abre caminho para rastrear alterações metabólicas desenvolvidas por mosquitos para resistir a inseticidas dentro e entre populações.
Relationship between insecticide resistance and kdr mutations in the dengue vector <i>Aedes aegypti</i> in Southern China. Chun-Xiao Li, 2015	China	Inglês	Experimental	Controle químico	Cipermetrina e Cialotrina	Habitat urbano/ laboratorial/ China	Mutações Kdr: mutações V1016G e F1534C, ocorridas previamente à exposição aos inseticidas, que estão associadas à resistência dos mosquitos aos inseticidas.	Todas as cepas selvagens expressaram resistência à cipermetrina e cialotrina e a expressão de resistência entre os dois inseticidas foi altamente correlacionada, sugerindo resistência cruzada entre esses dois piretróides. A técnica de AS-PCR efetivamente distinguiu genótipos individuais para as três mutações. Entre as cinco linhagens selvagens testadas, duas linhagens apresentaram as três mutações.	Essa metodologia se mostrou altamente confiável e ajudará na detecção futura de mutações no kdr. As três mutações no canal de sódio eram comuns nas cepas de <i>Ae. aegypti</i> amostradas no sul da China. A mutação V1016G parece ser a mutação kdr mais importante em cepas de <i>Ae. aegypti</i> no sul da China.
Susceptibility of natural populations of dengue vector to insecticides in Colombia. Liliana Santacoloma, 2012	Colômbia	Espanhol	Experimental	Controle químico	carbamato propoxur, malathion adulticida e temefós	Habitat urbano/ Colômbia	Enzimas monooxigenases do citocromo P450.	Todas as amostras demonstraram susceptibilidade a inseticidas malatião e propoxur. Quatro das 13 populações revelaram susceptibilidade ao larvicida temefós. Sete das 11 populações apresentaram um aumento limitado nos valores das enzimas esterase inespecíficas.	A susceptibilidade generalizada aos organofosforados utilizados como adulticidas indicou que o malatião, o inseticida mais utilizado na Colômbia, permanece eficaz na interrupção da transmissão da dengue. A resistência fisiológica a inseticidas que ocorre em comunidades de um único município provou ser um fenômeno localizado.

Título do artigo/ Primeiro autor/ano de publicação	País	Idioma	Desenho de estudo	Controle vetorial ou mecanismo utilizado	Inseticida utilizado	Habitat/ local de estudo	Resistencia encontrada	Resultados	Conclusão
Gene amplification, ABC transporters and cytochrome P450s: unraveling the molecular basis of pyrethroid resistance in the dengue vector, <i>Aedes aegypti</i> . Vassiliki Bariami, 2012	EUA	Inglês	Experimental	Controle químico	Piretróides	Laboratorial/ EUA	Mutações associadas à resistência aos inseticidas: Amplificação de genes, transportadores ABC e citocromo P450s	Aproximadamente 20% dos genes superexpressos em mosquitos resistentes foram super-regulados nas duas populações do Caribe (107 genes). Os genes com atividade de monooxigenase foram significativamente super-representados no subconjunto regulado.	O aumento na quantidade do citocromo P450 do CYP9J é um importante mecanismo de resistência ao piretróide em <i>Ae. aegypti</i> . No entanto, os resultados deste estudo pavimentam o caminho para o desenvolvimento de novos sinérgicos de piretróides e melhores diagnósticos de resistência.
Pinpointing P450s associated with pyrethroid metabolism in the dengue vector, <i>Aedes aegypti</i> : developing new tools to combat insecticide resistance. Bradley J Stevenson, 2012	Tailândia	Inglês	Experimental	Controle químico	Piretróides Permetrina e Deltametrina	Laboratorial/ Inglaterra	Mecanismos bioquímicos e moleculares associados à resistência: P450s associado ao metabolismo dos piretróides	Os P450s foram identificados com o potencial de conferir resistência aos piretróides em <i>Ae. aegypti</i> .	Recomenda-se que a superexpressão dessas enzimas seja monitorada como indicador de resistência onde os piretróides são utilizados.
Insecticide resistance in the dengue vector <i>Aedes aegypti</i> from Martinique: distribution, mechanisms and relations with environmental factors. Sébastien Marcombe, 2012	França	Inglês	Experimental	Controle biológico	Temefós e Deltametrina e Bti	Habitat urbano/ laboratorial/ Martinica/ França	Mecanismos bioquímicos e moleculares associados à resistência: enzimas de desintoxicação elevada de monooxigenases, carboxilesterases e glutatona S-transferases	Os bioensaios revelaram altos níveis de resistência ao temefós e deltametrina e susceptibilidade ao Bti nas 9 populações testadas. Ensaios bioquímicos mostraram atividade enzimática de desintoxicação elevada de monooxigenases, carboxilesterases e glutatona S-transferases na maioria das populações.	A resistência aos inseticidas é generalizada, mas não distribuída de maneira homogênea na Martinica. A influência de fatores ambientais e operacionais na evolução da resistência e mecanismos é discutida.
Potential development of temephos resistance in <i>Aedes aegypti</i> related to its mechanism and susceptibility to dengue virus. Pungasem Paeporn, 2003	Japão	Inglês	Experimental	Controle químico	Temefós	Laboratorial/ Tailândia	Monooxigenase ou acetilcolinesterase	Aumento significativo na atividade da esterase quando comparado com o grupo não selecionado. Não houve elevação das atividades monooxigenase ou acetilcolinesterase insensível. No entanto, quando um inibidor de esterase foi adicionado ao temefós e a susceptibilidade no grupo selecionado foi estudada, a taxa de resistência foi reduzida.	Não foi encontrada diferença estatística na susceptibilidade viral entre os dois grupos. Isso sugeriu que o baixo nível de resistência ao temefós pode não afetar a susceptibilidade oral. No entanto, isso precisa de mais estudos.
Alternative insecticides for larval control of the dengue vector <i>Aedes aegypti</i> in Lao PDR: Insecticide resistance and semi-field trial study Sébastien Marcombe, 2018	Lao	Inglês	Experimental	Controle biológico	<i>Bacillus thuringiensis israelensis</i> (Bti), Diflubenzuron, Piriproxi-fena e Espinosade.	Habitat urbano/ laboratorial/ Lao/ Ásia	Monooxigenases P450	A cepa selvagem de <i>Ae aegypti</i> foi moderadamente resistente ao temefós e espinosade e totalmente suscetível aos outros inseticidas. Os bioensaios de ensaios de campo simulados mostraram que todos os inseticidas testados permaneceram acima do limite aceitável de larvicidas da OMS após 28 semanas.	O Bti e o diflubenzuron podem ser larvicidas alternativos promissores para o controle de vetores da dengue em recipientes de armazenamento de água no Laos, especialmente contra populações de <i>Ae. aegypti</i> , nas quais foi detectada resistência ao temefós.

Resistência das populações de *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus, 1762) (Insecta, Diptera, Culicidae) aos inseticidas utilizados para o controle: estado da arte do conhecimento

Título do artigo/ Primeiro autor/ano de publicação	País	Idioma	Desenho de estudo	Controle vetorial ou mecanismo utilizado	Inseticida utilizado	Habitat/ local de estudo	Resistência encontrada	Resultados	Conclusão
Bioassay and molecular study for detection of insecticide resistance dengue causing mosquito vectors Monika Soni, 2018b	Índonésia	Inglês	Experimental	Controle químico	DDT, Malatião e Piretróides	Habitat urbano/ Índia	Mutações no gene do canal de sódio dependente de voltagem, ocorridas previamente à exposição aos inseticidas, que estão associadas à resistência dos mosquitos aos inseticidas	No método de bioensaio, 100% dos mosquitos <i>A. aegypti</i> foram resistentes ao DDT, 8% ao piretróide e 4% ao malatião.	Os mosquitos <i>Aedes</i> começaram progressivamente a desenvolver resistência a inseticidas comumente usados.
Pyrethroid resistance in the dengue vector <i>Aedes aegypti</i> in Southeast Asia: Present situation and prospects for management. YAP, Amélia, 2018.	Índia	Inglês	Experimental	Controle químico	Piretróides	Não se aplica	Enzimas monooxigenases, glutatona-S-transferases e esterases	O <i>Aedes aegypti</i> desenvolve resistência aos piretróides por aquisição de uma ou várias substituições de aminoácidos nesse gene Vssc. Foi relatado que as enzimas envolvidas na desintoxicação mediada pelo metabolismo (estão relacionadas à resistência aos piretróides, mas muitas enzimas contribuintes específicas não são completamente estudadas.	Uma quantidade inadequada de dados de alguns países indica uma necessidade urgente de mais estudos para preencher as lacunas de conhecimento.

Fonte: dados da pesquisa

Tabela 2 – Classe dos inseticidas, controle vetorial, inseticidas utilizados e resistência encontrada nos estudos incluídos na revisão.

Classe dos inseticidas	Principais princípios ativos	Mecanismo de ação no <i>A. aegypti</i>
Piretróides	Deltametrina, Piretrina, Cipermetrina.	Por ingestão e contato: Moduladores do canal de sódio.
Organofosforados	Malatião, Temefos	Por ingestão e contato: inibição enzimática da enzima acetilcolinesterase (AChE).
Organoclorados	DDT	Por ingestão e contato: Moduladores do canal de sódio.
Carbamatos	Propoxur	Por ingestão e contato: Inibição da AChE.
Variáveis	N	%
Tipo de Controle Vetorial		
Controle químico	28	93,3%
Controle químico e biológico	02	6,6%
Total	30	100%
Inseticida Utilizado (Controle Químico)		
Piretróides	11	36,6%
Organofosforados	05	16,6%
Piretróides, Organofosforados, Organoclorados e Carbamatos	04	13,3%
Piretróides e organofosforados	04	13,3%
Piretróides, Organofosforados e Organoclorados	02	6,6%
Organofosforados e Organoclorados	01	3,3%
Recursos utilizados no controle biológico		
Bti (<i>Bacillus thuringiensis</i> israelenses) associado aos Piretróides e Organofosforados.	02	6,6%
Total	30	100%
Tipo de resistência encontrada		
Resistência Metabólica	20	66,6%
Variabilidade Genética/ Mutações	09	30%
Resistência Cruzada	01	3,3%
Total	30	100%

Fonte: dados da pesquisa

Foram encontradas diversas enzimas relacionadas à resistência metabólica, como: 8 (26,6%) estudos identificaram enzimas esterases como carboxilesterase, 6 (20,0%) identificaram enzimas glutatina S-transferase, 4 (13,3%) com enzimas monooxigenases e 2 (6,6%) que

identificaram enzimas acetilcolinesterase. Na resistência mediada pelos genes foram encontrados 5 (16,6%) estudos com mecanismos de mutação relacionados ao canal de sódio e 4 (13,3%) que identificaram variabilidade genética (tabela 2).

Tabela 3 – Tipos de resistência encontrada nos vetores e mecanismo de ação.

Inseticida utilizado	Resistência	Mecanismo de ação	Nº de estudos	%
Organofosforados e Carbamatos	Resistência Metabólica		20	66,6%
	Enzimas Esterases (carboxilesterase) (CCE)	A hidrólise causa a quebra das moléculas dos inseticidas e os torna fracos.	08	26,6%
Organofosforados e Carbamatos	Enzima Glutathione S-transferases (GST)	Características multifuncionais capazes de eliminar grande número de toxinas do organismo dos insetos.	06	20,0%
Organofosforados e Carbamatos	Enzimas Monooxigenases	Causam aumento do metabolismo oxidativo, que conferem resistência aos inseticidas.	04	13,3%
Organofosforados e Carbamatos	Enzima Acetilcolinesterase (AChE)	Afinidade diminuída da AChE pelos inseticidas Organofosforados e Carbamatos, o que permite uma interrupção quase normal ou normal do estímulo nervoso.	02	6,6%
	Resistência genética		09	30,0%
Piretróides e Organoclorados	Mutações no gene do canal de sódio	A sensibilidade é reduzida do canal de sódio aos inseticidas piretróides e alguns organoclorados como DDT.	05	16,6%
Piretróides e Organoclorados	Variabilidade Genética	Disseminação de alelos de resistência, intensidade da seleção e fluxo gênico entre as populações de insetos.	04	13,3%
Associação dos Piretróides, Carbamatos, Organofosforados e Organoclorados	Resistência Cruzada	Diversos mecanismos de resistência atuando de forma individual, com o mesmo propósito, conferir resistência ao inseto.	01	3,3%

Fonte: dados da pesquisa

DISCUSSÃO

As dificuldades no combate ao mosquito *A. aegypti*, vetor da dengue, são muitas e despertam grande preocupação quanto ao seu controle. As facilidades para sua proliferação, as limitações para reduzir seus índices de infestação, geradas pela complexidade da vida urbana atual e sua resistência crescente aos inseticidas de uso habitual tornam seu controle difícil. Dessa forma, mapear as evidências científicas relacionadas à resistência do mosquito *Aedes aegypti* aos inseticidas utilizados para controle e redução da dengue permitiu identificar os diferentes mecanismos de controle vetorial utilizados, tipos de inseticidas e os tipos de resistência do vetor aos meios de controle.

Em relação aos mecanismos de controle vetorial, foi observado que a maioria dos estudos são experimentais, com coleta de ovos, larvas e cepas em habitat urbano, para serem desenvolvidos em ambiente controlado de laboratório. O objetivo era realizar experimento para estudo de controle químico nos insetos, através da aplicação de inseticida e posterior observação da reação metabólica/molecular do organismo dos insetos, para então realizar estudo das alterações genéticas e metabólicas que os insetos sofreram e que lhes conferiram resistência a determinados inseticidas.

Somente dois estudos trabalharam em seus experimentos o controle químico com inseticida associado ao controle biológico por meio da utilização do *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti) (MARCOMBE *et al.*, 2018). Os Bti são um tipo de bactérias entomopatogênicas que tem esporos que possuem cristais que produzem pró-toxinas. Então as larvas de *A. aegypti* ingerem esses cristais, que depois serão dissolvidos no intestino do inseto. As enzimas proteases digestivas clivam as pró-toxinas existentes nos cristais e a partir daí ativam o componente inseticida (BRAGA, VALLE, 2007).

Quanto à utilização de inseticidas, foi observado que seu uso ainda é um dos recursos mais utilizados para o controle do vetor *A. aegypti* (BRAGA; VALLE, 2007). Eles são amplamente utilizados pela população em geral, muitas vezes de forma indiscriminada, principalmente, pela facilidade de acesso para compra, assim como aplicação e uso (LASZCANO *et al.*, 2014), o que se refletiu no fato de que o método de controle vetorial investigado na maioria dos estudos levantados na presente revisão de escopo foi o controle químico com uso de inseticidas.

A partir do conhecimento dos métodos de controle vetorial utilizados, é possível se investigar quais são os mecanismos que desencadeiam o desenvolvimento da

resistência por parte dos insetos. Os estudos incluídos nesta revisão descrevem os mecanismos de resistência encontrados, o qual vai depender também do tipo de inseticida, pois cada um tem efeito diferente do outro. Porém, não explicam claramente os fatores que levaram à resistência, ou seja, se o inseticida de fato causou a resistência vetorial por meio da seleção natural ou pelo efeito mutagênico.

A resistência é considerada um fenômeno genético, que muitas vezes pode ocorrer através de seleção natural de mutações que alteram as proteínas, que são o foco dos inseticidas, ou pela alteração do seu metabolismo (LI; SCHULER; BERENBAUM, 2007). Na presente revisão, alguns estudos observaram a resistência relacionada à variabilidade genética associada à seleção natural (AMÉLIA-YAP *et al.*, 2018, 2019a, 2019b; BHARATI, 2018a, 2018b; LEONG 2018; MARCOMBE, 2009, 2011, 2012, 2013; 2018; OCAMPO, 2004; PAEPORN *et al.*, 2003; PAIVA *et al.*, 2016; SANTACOLOMA; CHAVES; BROCHERO, 2012; SOOKHAI MAHADEO; RAWLINS; OMAH MAHARAJ, 2000; STEVENSON *et al.*, 2012) e outros relacionados à resistência metabólica (BARIAMI *et al.*, 2012; DEMING, 2016; FAUCON *et al.*, 2015; GRISALES *et al.*, 2013; ISHAK, *et al.* 2017; KASAI *et al.*, 2014; LAZCANO, 2014; LI *et al.*, 2015; MOURYA, 1994; POUPARDIM, 2014; SONI *et al.*, 2018a, 2018b). No entanto, alguns estudos, descrevem de forma geral tanto a variabilidade genética quanto a metabólica, mas os autores não explicitam se os inseticidas possuem efeito mutagênico uma vez que, as alterações metabólicas já existiam em algumas parcelas de populações desses insetos, e são perceptíveis apenas quando os insetos são expostos aos inseticidas (BRAGA, VALLE, 2007).

Os insetos normalmente têm uma grande prole e isso estimula o aparecimento de diferentes características genéticas nas populações. Por meio da seleção natural, há a seleção dos organismos mais aptos a sobreviverem. No caso da resistência vetorial a compostos químicos de inseticidas, quando é utilizado determinado inseticida para eliminar uma população específica de insetos como *A. aegypti*, o objetivo é a morte dos insetos. O que ocorre é que alguns indivíduos dessa população que têm uma resistência maior aos inseticidas possuem um *pool gênico* dentro da população, e à medida que eles vão deixando descendentes os mais fracos morrem, e os mais fortes sobrevivem, como um fator de regulação. Dessa forma, a carga gênica é transferida de geração em geração, e a carga genética que confere essa resistência vai permanecendo, sofrendo variabilidade dentro da população desses insetos (MOREIRA *et al.*, 2009).

A continuidade da resistência aos inseticidas está relacionada ao quanto de inseticida é utilizada nessas populações, como as doses, e ainda devido às características genéticas herdadas ao longo das gerações (MOREIRA *et al.*, 2009).

Os mecanismos de resistência acabam garantindo uma menor sensibilidade destes aos inseticidas, como consequência do processo de seleção natural, evolução e

adaptação dos insetos aos meios e condições de existência. Nos estudos desta revisão de escopo dois mecanismos de resistência vetorial foram amplamente estudados: a resistência através do metabolismo e a resistência através da variabilidade genética; e pouco estudada foi a resistência cruzada. A maioria (66%) dos estudos encontrou a resistência metabólica, que decorre do aumento da capacidade metabólica dos insetos de metabolizar os inseticidas levando a menor toxicidade ao organismo do inseto (BRAGA, VALLE, 2007).

A resistência metabólica aos inseticidas piretróides, organoclorados, organofosforados e carbamatos está associada ao aumento da detoxificação, que é a eliminação de toxinas do organismo, que nos insetos representa a eliminação, por exemplo, de partículas ou moléculas desses inseticidas, em doses que podem ter efeitos letais ou sub-letais (BHARATI; SAHA, 2018a, 2018b). Esse processo é estimulado por enzimas, como glutatona-S-transferases (GSTs) e esterases (ESTs). A atividade dessas enzimas pode estar relacionada à elevação dos níveis de expressão dos genes que codificam estas enzimas, conferindo a resistência vetorial (BHARATI; SAHA, 2018b; LEONG *et al.*, 2018).

A resistência metabólica a inseticidas químicos no *A. aegypti* ocorre devido a consequência de dois processos diferentes, um é a alteração da resistência do local-alvo ao inseticida e o segundo é o aumento do metabolismo do inseto a esse inseticida. A resistência metabólica envolve biotransformação das moléculas do inseticida por enzimas do organismo do inseto. Esses dois processos podem resultar de dois eventos diferentes, mas que se somam resultando em uma mutação da enzima levando a um melhor metabolismo do inseticida, e uma mutação que conduz ao aumento de uma enzima que é capaz de metabolizar o inseticida (MARCOMBE *et al.*, 2009).

Nos estudos de Mourya *et al.* (1994), Marcombe *et al.* (2009), Ishak *et al.* (2017), Leong *et al.* (2018) e Amélia-Yap *et al.* (2018, 2019a), a resistência metabólica apontada foi aquela mediada pela enzima Glutathione S-transferases (GST), que possuem características multifuncionais capazes de eliminar um grande número de toxinas do organismo dos insetos. Enquanto os estudos de Ocampo e Wesson (2004), Marcombe *et al.* (2012), Santacoloma, Chaves e Brochero (2012), Poupardin *et al.* (2014), e Bharati e Saha (2018a) associaram a resistência metabólica à ação de enzimas esterases, como a Carboxilesterase, que atuam na reação de hidrólise. Esta reação causa a quebra das moléculas dos inseticidas e os torna fracos. Essa resistência é causada pelos inseticidas que contém éster na sua formulação, como organofosforados, carbamatos e Piretróides. Além disso, cabe ressaltar que os estudos não afirmam se a ação direta dos inseticidas causa alteração no DNA para a maior produção dessas enzimas, mas, possivelmente, apenas seleciona os insetos que já possuem a alteração, que causa uma maior síntese dessas enzimas específicas que atuam na resistência vetorial.

Acetilcolinesterase (AChE) é uma enzima responsável pela degradação de acetilcolina, que é um neurotransmis-

sor que estimula a propagação do impulso nervoso pela abertura dos canais de sódio nas células. Essa enzima (AChE) é o sítio-alvo dos carbamatos e organofosforados, pois esses inseticidas atuam inibindo a AChE e, como consequência, a acetilcolina continua na fenda sináptica e o impulso não termina, levando o inseto a morte. A resistência está relacionada com a afinidade diminuída da AChE pelo inseticida, o que permite uma interrupção quase normal ou normal do estímulo nervoso (GRISALES *et al.*, 2013; PAEPORN *et al.*, 2003).

A resistência metabólica também está associada às monoxigenases, pois observaram que o metabolismo oxidativo é o principal mecanismo de resistência para todas as classes de inseticidas, uma vez que quanto mais enzimas monoxigenases, maior a resistência. As monoxigenases dependentes de citocromo P450 que estão especificamente no intestino, no corpo gorduroso e nos túbulos de Malpighi dos insetos, conferem essa resistência aos inseticidas (AMÉLIA-YAP *et al.*, 2019^a; BARIAMI *et al.*, 2012; MARCOMBE *et al.*, 2018; PAEPORN *et al.*, 2003).

Alguns estudos trazem a resistência relacionada aos canais de sódio, que são os principais sítios-alvo de inseticidas piretróides e alguns organoclorados como DDT. Esse tipo de resistência a DDT e piretróides é mais conhecido como mecanismo *knockdown* (ou *kdr*). A ligação desses inseticidas é que mantém os canais de sódio abertos e por isso, ocorre à propagação contínua do impulso nervoso, que pode levar o inseto à morte. A resistência ocorre quando a sensibilidade é reduzida do canal de sódio a esses compostos (AMÉLIA-YAP *et al.*, 2019^b; DEMING *et al.*, 2016; LI *et al.*, 2015; SONI *et al.*, 2018^b).

Ademais, possivelmente, o inseticida seleciona os indivíduos que já possuem essa sensibilidade reduzida. Apesar dos estudos incluídos abordarem a seleção natural, não deixam claro se há efeito mutagênico direto dos inseticidas sobre os insetos, ou seja, se a ação dos inseticidas causa alteração no DNA para maior produção de enzimas na resistência metabólica, ou se a resistência encontrada foi devido à seleção dos indivíduos que já possuem as alterações que causam maior síntese das enzimas envolvidas na resistência vetorial.

Por outro lado, a redução da taxa de penetração do inseticida nos insetos, só é consistente se estiver associada a outros mecanismos de resistência desenvolvidos nos insetos (KASAI *et al.*, 2014; MARCOMBE *et al.*, 2011). Além disso, os mosquitos enfrentam múltiplas pressões seletivas, durante toda sua vida, incluindo mudanças climáticas, estágio larval, ambiente aquático obrigatório, e grande e intensa pressão dos inseticidas. Essa pressão levou mudanças na variabilidade genética, através da disseminação de alelos de resistência nos insetos, e os meios de controlar a resistência aos inseticidas se tornou um desafio ainda maior (PAIVA *et al.*, 2016).

Em 30% dos estudos da presente revisão, a resistência encontrada foi por alteração na variabilidade genética do *A. aegypti* cujo processo de seleção desencadeado pelos inseticidas conduz à resistência. Assim, como a resistência

aos inseticidas relaciona-se a padrões de variação genética (PAIVA *et al.*, 2016), a continuidade da propagação da resistência depende da variação genética permanente, intensidade da seleção e fluxo gênico entre as populações de insetos (MARCOMBE *et al.*, 2013; FAUCON *et al.*, 2015).

Marcombe *et al.* (2013), observaram em seus estudos correlações significativas entre as estimativas de diversidade genética neutra e a razão de resistência a inseticidas: a riqueza alélica foi negativamente correlacionada à resistência a deltametrina, o que sugere que a redução da população de insetos, após os tratamentos com inseticidas, leva à perda alélica. Chegou-se à conclusão de que as populações mais resistentes são mais consanguíneas, pois o inseticida acaba selecionando somente os mais resistentes, causando menor variabilidade, um resultado esperado se apenas indivíduos portadores de alelos de resistência e sua progênie pudessem sobreviver.

Um estudo de sequenciamento genético capturou e sequenciou em profundidade várias populações do mosquito *A. aegypti*, que exibiram origens genéticas distintas e níveis de resistência contrastantes ao inseticida deltametrina. A análise de variações do número de cópias (CNV) identificou 41 amplificações gênicas associadas à resistência aos inseticidas, a maioria afetando o citocromo P450s transcrito em excesso nas populações resistentes. A análise de polimorfismo detectou mais de 30.000 variantes e pegadas de seleção forte em regiões genômicas específicas. A combinação de abordagens de filtragem de frequência bayesiana e alélica identificou 55 variantes não sinônimas fortemente associadas à resistência (FAUCON *et al.*, 2015).

Tal fato mostra que existem padrões distintos de amplificação gênica entre populações resistentes de acordo com sua origem geográfica. O que justifica a ideia que a seleção de amplificações gênicas que conferem resistência depende do histórico genético das populações, de sua dinâmica populacional, das pressões de seleção que elas sofrem e do tipo de inseticida ao qual foram expostos. A maioria dos genes amplificados codifica enzimas de desintoxicação, sugerindo que a amplificação de genes está mais ligada à resistência metabólica do que à resistência conferida por um transporte / penetração de alteração do inseticida (FAUCON *et al.*, 2015).

O uso do mapeamento *Quantitative Trait Locus* (QTL) para avaliar a resistência ao inseticida temefós, em duas populações intercruzadas derivadas de cruzamentos entre *A. aegypti* resistente demonstrou que apenas um efeito principal QTL foi identificado no cromossomo 2 de ambas as populações. Também foi identificado um grupo de genes de carboxilesterase (CCE) que foram reguladas positivamente em indivíduos resistentes. Os mecanismos primários para resistência ao temefós podem variar entre populações de *A. aegypti*, sugerindo que vários genes de enzimas esterases ligados podem contribuir para a resistência ao temefós na cepa estudada, bem como em outras populações. O estudo ainda confirma que as amplificações gênicas que afetam as enzimas de desintoxicação

são também marcadoras de resistência metabólica nos mosquitos (PAIVA *et al.*, 2016).

A resistência cruzada foi foco de apenas um dos estudos (3,3%). A resistência cruzada é definida quando um único mecanismo de resistência presente no inseto confere resistência a dois ou mais compostos químicos geralmente relacionados, por exemplo, deltametrina e permetrina, que são piretróides (FRAGOSO, GUEDES, OLIVEIRA, 2007). Ela ocorre quando um mecanismo de resistência específico para um inseticida confere resistência à ação de outros inseticidas, que podem ser ou não da mesma classe química (SOOKHAI MAHADEO; RAWLINS; OMAH MAHARAJ, 2000).

Acredita-se que um dos mecanismos de resistência vetorial está relacionado a alterações estruturais no sítio – alvo e parecem estar relacionadas as mutações de genes que codificam proteínas para os canais de sódio, acetilcolinesterase e receptores GABA. Por outro lado, a atividade metabólica intensificada, também está relacionada a resistência vetorial (metabólica). Entretanto, muitas vezes torna-se complicado identificar as enzimas, o mecanismo de ação e as relações envolvidas na resistência aos inseticidas quanto aos diferentes meios de explicação da resistência vetorial encontrada dada sua complexidade. Assim sendo, mutações gênicas causam modificações genéticas dentro das populações do inseto, cujos genes já existentes são expressos e ativados no organismo e transferidos para seus descendentes, por meio da reprodução do macho e fêmea. O material genético que é transmitido de geração em geração torna-os resistentes-via seleção pelos inseticidas, chegando ao ponto em que haverá uma população de insetos *A. aegypti* na qual o inseticida não terá mais letalidade (FAUCON *et al.*, 2015; MARCOMBE *et al.*, 2013).

Ademais, os estudos de Faucon *et al.* (2015), Li *et al.* (2015), Ishak *et al.* (2017) e Amélia-Yap *et al.* (2019a) observaram a mutação de determinados genes relacionados a resistência vetorial quando previamente expostas aos inseticidas.

Faucon *et al.* (2015) e Li *et al.* (2015) encontraram que o uso contínuo dos inseticidas possibilita o desenvolvimento de resistência, cujo processo resulta de alterações e mudanças genômicas por meio do efeito seletivo de exposição que matam os indivíduos suscetíveis, sobrevivendo os mais resistentes.

Para Amélia-Yap *et al.* (2019a) a mutação genética causou alterações estruturais no sítio alvo do canal de sódio, pois o tornou menos sensível a ação dos inseticidas. Também identificaram correlações significativas entre mutação do canal de sódio e as taxas de sobrevivência, bem como as taxas de resistência em bioensaios com o uso de inseticida com o ingrediente ativo piretróide em *A. aegypti* adulto. Segundo os autores, a mutação no canal de sódio pode contribuir para sua insensibilidade aos inseticidas, uma vez que ela aparece em mosquitos ainda não expostos a bioensaios de resistência, o que sugere que as populações podem estar desenvolvendo naturalmente resistência aos inseticidas.

No estudo de Ishak *et al.* (2017) identificaram genes de desintoxicação superexpressos, especificamente relacionados aos genes da monooxigenase P450 (proteínas responsáveis por oxidar um grande número de substâncias) em todas as populações *A. aegypti*, indicando que eles possivelmente desempenham um papel importante na resistência aos inseticidas. Identificaram também a superexpressão de outras famílias de genes comumente associadas à resistência a inseticidas, tais como glutatona S-transferases e carboxilesterases. Para os autores a superexpressão de genes de desintoxicação mostra que é necessário o uso de substâncias eficientes e capazes de inibir essas enzimas, que são capazes de degradar as moléculas dos inseticidas, já que esses genes estão superexpressos mesmo antes da exposição aos inseticidas, pois é previsto no organismo dos insetos o metabolismo de inseticidas, como piretróides, DDT e bendiocarbe.

Por outro lado, os estudos não deixam claro se a mutação gênica observada nos experimentos é especificamente devido aos efeitos mutagênicos dos inseticidas, uma vez que o processo de seleção natural se encarrega de selecionar os resistentes. Entretanto, é importante frisar que os inseticidas desempenham um papel considerável nesse processo, selecionando os insetos resistentes.

De forma combinada, o aumento da população mundial ocorreu em conjunto com o aumento de pragas nos últimos anos, e a partir disso tem sido observado o uso de maior quantidade de pesticidas, dentre eles os inseticidas, utilizadas para a eliminação de insetos. Dessa necessidade, surgiram novas moléculas de inseticidas, com novos meios de ação e até princípios ativos. Porém, estudos levantados no presente trabalho mostram que o acesso fácil, o uso indiscriminado ou incorreto da dose, diluição de produtos, inseto alvo errado, entre outros, pode ocasionar ineficácia dos inseticidas disponíveis hoje no mercado, podendo selecionar populações de insetos cada vez mais resistentes às moléculas disponíveis.

Mesmo que existam cada vez mais tecnologias modernas e avançadas no combate aos insetos, o uso incorreto dos inseticidas inviabiliza a ação esperada do produto. Dessa forma, a ineficiência gerada pelo mau uso dos inseticidas dificulta o controle vetorial ampliando o número de insetos resistentes. Além disso, o aumento das condições favoráveis para sua reprodução e desenvolvimento proporcionado pelo mau comportamento das populações humanas, promove o crescimento de sua população. Como consequência desse aumento populacional relacionado aos insetos vetores de doenças, como a dengue, podem acabar aumentando o número de casos. A dengue é uma doença que já esteve erradicada em alguns países, e atualmente no século XXI novamente está presente em vários locais do mundo, com surtos frequentes, sem vacina ou medicação disponível, causando grande número de óbitos. Entretanto, os dois grandes problemas ainda são o controle do vetor e a resistência destes insetos aos inseticidas, que era menos expressivo, entretanto, atualmente se faz presente em todas as regiões do mundo.

Percebe-se que existem inúmeros estudos que refletem a preocupação com o estudo e esclarecimento dos meios de controle da resistência dos insetos, principalmente em relação aos inseticidas. No entanto, nota-se escassez de estudos que elucidem os meios de como vencer os mecanismos de resistência desenvolvidos pelos mosquitos, isto é, o que se pode fazer para que, os princípios ativos dos inseticidas hoje utilizados voltem a ter a eficácia de antes, como também desenvolver outros aparatos para combater a resistência vetorial encontrada.

Por outro lado, os estudos trouxeram recomendações importantes, que devem ser levadas em consideração quanto ao uso dos inseticidas, apesar de muitas serem desconhecidas da população em geral, sendo elas: identificação correta das espécies que se pretende eliminar e dos estágios de vida dos insetos; compreensão do hábito dos insetos nos diferentes estágios de desenvolvimento; aplicação de inseticidas nos estágios mais suscetíveis dos insetos; dose adequada de acordo com as recomendações do fabricante para evitar subdosagem e superdosagem; e ainda associação de outras práticas de controle além dos inseticidas.

CONCLUSÃO

Os estudos demonstraram que o *Aedes aegypti* desenvolve uma adaptação ou aprimoramento, que lhes confere resistência aos inseticidas. Esses mecanismos de resistência estão relacionados à variabilidade genética existente nas populações, sobre a qual o processo de seleção efetuado pelos inseticidas pode conduzir a diferentes alterações metabólicas (a depender do tipo de molécula do inseticida utilizado), que muitas vezes estão interligados e correlacionados, e que são transmitidas em cadeia para seus descendentes ao longo das gerações. A partir disso, o controle vetorial está atualmente focado na variabilidade genética e enzimática, a fim de entender a resposta que esses insetos têm quando entram em contato ao inseticida.

Preencher as lacunas sobre os meios de vencer os mecanismos de resistência desenvolvidos pelos mosquitos, bem como desenvolver outros mecanismos para o controle populacional sem ocasionar a resistência vetorial se faz necessário. Dessa forma, torna-se imprescindível um avanço nos estudos sobre como não apenas identificar e explicar os mecanismos de resistência, mas encontrar meios alternativos de controle de inseto sem ocasionar resistência deles, como por exemplo, em investimentos de estudos para o desenvolvimento de moléculas mais eficientes e específicas, além do controle biológico.

Percebe-se que a população em geral necessita de informações mais específicas sobre o uso de inseticidas, como forma de prevenir o desenvolvimento de resistência do *A. aegypti* aos inseticidas e o aumento das populações resistentes. Sugere-se o desenvolvimento de material explicativo do tipo folder ou folheto, além da propagação dessas informações através de veículos de

comunicação em massa (TV e rádio), que contemplem as seguintes informações: dose recomendada de inseticida para efetiva letalidade de insetos alvo, meio mais eficaz de uso desses inseticidas, alerta sobre os perigos de mistura de produtos, quais fatores interferem na ação do inseticida, quais práticas devem ser somadas à utilização de inseticidas para prevenção do desenvolvimento da resistência dos insetos aos inseticidas. Essas medidas precisam ser amplamente divulgadas e apoiadas pelos gestores da saúde e vigilância epidemiológica para que sejam amplamente distribuídos em serviços e unidades de saúde.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos imensamente a Fabiana Gulin Longhi Palacio, bibliotecária da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, Brasil, pela inestimável parceria e contribuições nas fontes de informação e na estratégia de busca dos estudos.

REFERÊNCIAS

- AMÉLIA-YAP, Z. H. *et al.* Resistência a piretróides no vetor da dengue *Aedes aegypti* no Sudeste Asiático: situação atual e perspectivas de manejo. **Parasit. vectors**, London, v.11, n. 332, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2899-0>.
- AMÉLIA-YAP, Z. H. *et al.* Pyrethroids use: threats on metabolic-mediated resistance mechanisms in the primary dengue vector *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). **J. med. entomol.**, Honolulu, v. 56, n. 3, p. 811-816, 2019b. DOI: <https://doi.org/10.1093/jme/tjz037>.
- AMÉLIA-YAP, Z. H. *et al.* V1016G point mutation: the key mutation in the Voltage-Gated Sodium Channel (Vgsc) gene of pyrethroid-resistant *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Indonesia. **J. med. entomol.**, Honolulu, v. 56, n. 4, p. 953-958, 2019a. DOI: <https://doi.org/10.1093/jme/tjz035>.
- ARMSTRONG, R. *et al.* 'Scoping the scope' of a cochrane review. **J. public health**, Oxford, v.33, n. 1, p.147-150, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdr015>.
- AROMATARIS, E.; MUNN, Z, (eds.). **JBIM Manual for Evidence Synthesis**. JBI, 2020. Disponível em: <https://wiki.jbi.global/display/MANUAL/About+this+Manual>. Acesso em: 02. Apr. 2021. DOI: <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01>.
- BARIAMI, V. *et al.* Gene Amplification, ABC Transporters and Cytochrome P450s: Unraveling the Molecular Basis of Pyrethroid Resistance in the Dengue Vector, *Aedes aegypti*. **Plos negl. trop. dis.**, San Francisco, v. 6, n. 6, p. e1692, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001692>.
- BHARATI, M.; SAHA, D. Assessment of insecticide resistance in primary dengue vector, *Aedes aegypti* (Linn.) from Northern Districts of West Bengal, India. **Acta trop.**, Basel, v. 187, p. 78-86, 2018a. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.07.004>.
- BHARATI, M.; SAHA, D. Multiple insecticide resistance mechanisms in primary dengue vector, *Aedes aegypti* (Linn.) from dengue endemic districts of sub-Himalayan West Bengal, India. **Plos ONE**, San Francisco, v. 13, n. 9, p. e0203207, 2018b. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203207>.
- BIASSOTI, A. V.; ORTIZ, M.A.L. Diagnóstico laboratorial da dengue. **Revista UNINGÁ**, Maringá, v. 29, n. 1, jan. 2017.
- BRAGA, I.A.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: inseticidas, mecanismos de ação e resistência. **Epidemiol. serv. saúde**, Brasília, v. 16, n.

- 4, p. 179-293, dez. 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742007000400006>.
- DEMING, R. *et al.* "A variação espacial da resistência a inseticidas no vetor da dengue *Aedes aegypti* apresenta desafios únicos para o controle do vetor." **Parasit. vectors**, London, v. 9, n. 67, fev. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1346-3>.
- FAUCON, F. *et al.* "Identificação de alterações genômicas associadas à resistência a inseticidas no mosquito da dengue *Aedes aegypti* por sequenciamento direcionado profundo." **Genome res.**, New York, v. 25, n.9, p. 1347-1359, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1101/gr.189225.115>.
- FRAGOSO, D. B.; GUEDES, R. N. C.; OLIVEIRA, M.G.A. Partial characterization of glutathione S-transferases in pyrethroid-resistant and -susceptible populations of the maize weevil, *Sitophilus zeamais*. **J. stored prod. res.**, Elmsford, v.43, n.10, p.167-170, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jspr.2006.04.002>.
- GRISALES, N. *et al.* A resistência a temefos em *Aedes aegypti* na Colômbia compromete o controle do vetor da dengue. **Plos negl. trop. dis.**, San Francisco, v.7, n. 9, p. e2438, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002438>.
- ISHAK, I. *et al.* "A resistência aos piretróides em populações da Malásia do vetor *Aedes aegypti* da dengue é mediada pela família CYP9 de genes do citocromo P450." **Plos negl. trop. dis.**, San Francisco, v. 11, n.1, p. e0005302, jan. 2017. DOI: [10.1371/journal.pntd.0005302](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005302).
- KASAI, S. *et al.* "Mecanismos de resistência aos piretróides no vetor do mosquito da dengue, *Aedes aegypti*: insensibilidade, penetração e metabolismo do local-alvo." **Plos negl. trop. dis.**, San Francisco, v. 8, n. 6, p. e2948, jun.2014. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002948>.
- LAZCANO, J. A. B. *et al.* Avaliação da resistência a inseticidas em *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) da Argentina. **Rev. cuba. med. trop.**, Havana, v. 66, n. 3, p. 360-369, dez. 2014.
- LEFEVRE, A. M. C. *et al.* Representações dos agentes de combate ao *Aedes aegypti* sobre a estratégia de retirada do inseticida nas ações de controle do vetor. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v. 6, n. 4, p. 359-372, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2003000400010>.
- LEONG, C-S. *et al.* Larvas de *Aedes aegypti* (Linnaeus) de áreas de surto de dengue em Selangor apresentando resistência a piretróides, mas suscetíveis a organofosforados. **Acta trop.**, Basel, v. 185, p.115-126, set. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.05.008>.
- LEVAC, D.; COLQUHOUN, H.; O'BRIEN, K.K. Scoping studies: avançando a metodologia. **Implement. sci.**, London, v.5 n. 69, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1186/1748-5908-5-69>.
- LI, C-X. *et al.* Relação entre resistência a inseticidas e mutações kdr no vetor da dengue *Aedes aegypti* no sul da China. **Parasit. vectors**, London, v.8 n. 325, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13071-015-0933-z>.
- LI, X.; SCHULER, M. A.; BERENBAUM, M.R. Molecular mechanisms of metabolic resistance to synthetic and natural xenobiotics. **Annu. rev. entomol.**, v. 52, n.[s.l.], p. 231-253, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.ento.51.110104.151104>.
- LÓPEZ-SOLÍS, A. D. *et al.* Resistência a inseticidas em *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) de Tapachula, Chiapas, México. **Salud Pública do México**, São Paulo, v. 62, n. 4, p. 439-446, June 2020.
- MARCOMBE, S. *et al.* Explorando as bases moleculares da resistência a inseticidas no vetor da dengue *Aedes aegypti*: um estudo de caso na Ilha da Martinica (Antilhas Francesas). **BMC genomics**, London, v.10, n. 494, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-10-494>.
- MARCOMBE, S. *et al.* Insecticide Resistance in the Dengue Vector *Aedes aegypti* from Martinique: Distribution, Mechanisms and Relations with Environmental Factors. **Plos ONE**, San Francisco, v. 7, n.2, p. e30989, Feb. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030989>.
- MARCOMBE, S. *et al.* Inseticidas alternativos para o controle larval do vetor da dengue *Aedes aegypti* no Laos PDR: resistência a inseticidas e estudo de ensaio em semicampo. **Parasit. vectors**, London, v.11 n.616, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13071-018-3187-8>.
- MARCOMBE, S. *et al.* Padrões de variação genética impulsionados por inseticidas no vetor da dengue *Aedes aegypti* na Ilha da Martinica. **Plos ONE**, San Francisco, v. 8, n. 10, p. e77857, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077857>.
- MARCOMBE, S. *et al.* "A resistência aos piretróides reduz a eficácia dos sprays espaciais para o controle da dengue na ilha da Martinica (Caribe)." **Plos negl. trop. dis.**, San Francisco, v. 5, n. 6, p. e1202, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001202>.
- MOHER, D. *et al.* The PRISMA Group preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Plos med.**, San Francisco, v.6, n. 6, p. e1000097, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>.
- MOREIRA, L.A. *et al.* A Wolbachia symbiont in *Aedes aegypti* limits infection with dengue, Chikungunya, and Plasmodium. **Cell**, [S.l.], v.139, n.7, p. 1268-1278, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.042>.
- MOURYA, D. *et al.* "Bases bioquímicas da resistência ao DDT na população de *Aedes aegypti* de uma área afetada pela dengue na cidade de Shahjahanpur." **Indian j. med. res.**, New Delhi, v. 99, p. 212-215, 1994.
- OCAMPO, C. B.; WESSON, D. Population dynamics of *aedes aegypti* from a dengue hyperendemic urban setting in Colombia. **Am. j. trop. med. hyg.**, Baltimore, v.71, n. 4, p. 506-513, 2004. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2004.71.506>.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Folha informativa** – Dengue e dengue grave. mar. 2019. Disponível em: <https://www.paho.org>. Acesso: 20 mar. 2019.
- PAEPORN, P. *et al.* "Potential development of temephos resistance in *Aedes aegypti* related to its mechanism and susceptibility to dengue virus." **Southeast Asian j. trop. med. public health**, Thailand, v. 34, n. 2 p. 136-141, 2003.
- PAIVA, M. H. S. *et al.* Identification of a major Quantitative Trait Locus determining resistance to the organophosphate temephos in the dengue vector mosquito *Aedes aegypti*. **Genomics**, San Diego, v. 107, n. 1, p. 40-48, Jan. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2015.11.004>
- POUPARDIN, R. *et al.* Identification of Carboxylesterase Genes Implicated in Temephos Resistance in the Dengue Vector *Aedes aegypti*. **Plos negl. trop. dis.**, San Francisco, v.8, n.3, p. e2743, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002743>.
- SANTACOLOMA, L.; CHAVES, B.; BROCHERO, H. L. Estado de la susceptibilidad de poblaciones naturales. **Biomédica**, Bogotá, v. 32, n. 3, p. 333-343, Sept. 2012. DOI: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v32i3.680>.
- SONI, M. *et al.* "Bioassay and molecular study for detection of insecticide resistance dengue causing mosquito vectors." **Indian j. med. microbial.**, Mumbai, v. 36, n. 3, p. 435-438, 2018b. DOI: https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_18_120.
- SONI, M. *et al.* DNA barcoding as a complementary approach for species identification from dengue endemic regions of North East India. **Int j. mosq. res.**, [s.l.], v. 5, n., p. 46-52, 2018a.
- SOOKHAI MAHADEO, S.; RAWLINS, S. C.; OMAH MAHARAJ, I. R. A baseline of organophosphate susceptibility/resistance in Trinidad and

Tobago strains of the dengue fever vector *Aedes aegypti* (Linnaeus). **West Indian med. j.**, Kingston, v. 49, n. 2, p.30, Apr. 2000.

STEVENSON, B. J. *et al.* Identificando P450s associados ao metabolismo piretróide no vetor dengue, *aedes aegypti*: desenvolvendo novas ferramentas para combater a resistência a inseticidas. **PLoS negl. trop. dis.**, San Francisco, v. 6 n.3, p. e1595, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001595>.

TAUIL, P.L. Perspectivas de controle de doenças transmitidas por vetores no Brasil. **Rev. soc. bras. med. trop.**, Uberaba, v. 39, n. 3, p. 275-277, jun. 2006. DOI: <https://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822006000300010>.

WERMELINGER, E. D. Métodos de controle de insetos vetores: um estudo das classificações. **Rev. Pan-Amaz. Saude**, Pará, v.4, n. 3, p. 49-54, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232013000300007>

Submetido em: 28/04/2021

Aceito em: 25/10/2021