

NOTA TÉCNICA N.º 2/2011/IOC-FIOCRUZ/DIRETORIA

(versão 1, 6 de setembro de 2011)

Assunto: Recomendação técnica sobre a interrupção do uso de inseticidas piretróides no controle do *Aedes aegypti* no Brasil

Recomendação geral

Frente à situação atual das populações de *Aedes aegypti* dos diversos Estados brasileiros e aos conhecimentos científicos mais recentes sobre a resistência a inseticidas piretróides, conforme detalhado a seguir, recomenda-se que o uso de inseticidas piretróides para o controle de *Aedes aegypti* adultos seja interrompido nas localidades onde a mutação *kdr* tenha sido detectada.

Justificativa técnica

- 1) A literatura científica relata que determinadas mutações no gene que codifica o canal de sódio, alvo de ação de inseticidas piretróides no sistema nervoso de insetos, têm forte correlação com resistência a inseticidas piretróides e DDT.
- 2) Estas mutações, presentes em uma variedade de insetos, incluindo pragas da agricultura e mosquitos de importância sanitária são, de forma geral, conhecidas como “mutações *kdr*” (de “*knockdown resistance*”). Isto porque um dos efeitos dos inseticidas cujo alvo é o canal de sódio é o de “derrubar” (“*knockdown*”) o inseto depois de uma curta exposição.
- 3) Em *Aedes aegypti* foi detectada mutação “*kdr*” na posição 1016 do canal de sódio, relacionada a elevados níveis de resistência a inseticidas piretróides.
- 4) Altos níveis de resistência conferidos pela mutação na posição 1016 foram identificados em populações de *Aedes aegypti* em diversos Estados brasileiros. Quanto maior a frequência desta mutação nas populações do vetor, maior a razão de resistência a piretróides, como também foi observado em outros países da América Latina. O caráter recessivo da mutação foi comprovado cientificamente. Deste modo, o mosquito só será resistente se for homocigoto (ou seja, se tiver herdado a mutação dos dois progenitores).
- 5) Amostras criopreservadas, de populações de *Aedes aegypti* coletadas há pelo menos uma década, foram analisadas pela Rede Nacional de Monitoramento da Resistência de *Aedes aegypti* a Inseticidas, no esforço para acompanhar a introdução da “mutação *kdr*” em uma população, sua disseminação e dispersão pelo país. Destacamos a seguir algumas conclusões destas análises:
 - a. Amostras mais antigas revelaram que a mutação na posição 1016 do canal de sódio estava presente em maior frequência em populações de *Aedes aegypti* nas regiões Sudeste

- e Centro-Oeste. Nas regiões Norte e Nordeste (com exceção da Bahia) a mutação *kdr* não era observada ou estava em frequência muito baixa (porém, ver item 6e, abaixo).
- b. Nos últimos anos, no entanto, a mutação na posição 1016 tem avançado para localidades do Norte/ Nordeste. Na Região Sul também têm sido registradas frequências altas da mutação.
 - c. Sobre a velocidade de disseminação da mutação *kdr* cumpre observar que há situações em que a mutação estava ausente em amostragem anterior, aumentando rapidamente de frequência em apenas cinco anos. Há hoje localidades com frequência próxima a 100% de mutação na posição 1016. Não há registro na literatura de frequências tão altas em populações naturais de *Aedes aegypti* como as que observamos em populações da Região Sudeste do Brasil.
 - d. Modelagens de previsões sobre a variação temporal da frequência do alelo *kdr*, baseadas em dados reais de populações brasileiras naturais de *Aedes aegypti*, apontam para aumento exponencial da mutação a partir de frequências muito baixas. Frequências alélicas de 1% já poderiam, em dois anos, comprometer significativamente o controle por meio do uso de piretróides, o que representa uma pressão de seleção da resistência consideravelmente veloz.
 - e. Além da mutação na posição 1016, foi detectada, muito recentemente, mutação em outra posição do canal de sódio de populações brasileiras de *Aedes aegypti*. Esta nova mutação também confere altas taxas de resistência a piretróides. A presença desta mutação, que foi detectada na Região Norte do país, está sendo investigada em diferentes localidades. Em outras palavras, embora a constatação da presença da mutação na posição 1016 em populações do vetor seja comprobatória da resistência a piretróides, sua ausência não significa, necessariamente, indicação de susceptibilidade, uma vez que acaba de ser verificado em populações brasileiras do vetor que a modificação em pelo menos outra posição do canal de sódio pode também conferir resistência.
- 6) Ressalta-se que pelas características de herança genética deste tipo de resistência (fenótipo recessivo), a mutação só aumenta de frequência tão rapidamente se a pressão de seleção for intensa. Isto quer dizer que o uso acentuado de piretróides nos últimos anos tem selecionado populações de mosquitos resistentes, via mutação *kdr*, muito rapidamente.
 - 7) Por outro lado, observamos também que a resistência tem um custo evolutivo alto para o vetor. Em outras palavras, espera-se que, com a interrupção de uso de piretróide, a frequência da mutação diminua nas populações naturais e sua disseminação para populações vizinhas possa ser evitada. Desta forma, seria viável, no futuro, a volta desta ferramenta de controle.
 - 8) É importante ainda considerar que a pressão com piretróides continuará sendo demasiadamente forte, uma vez que esta classe de produtos tem sido utilizada por programas de controle de outros insetos vetores, e, principalmente, é o componente ativo da maior parte dos inseticidas disponíveis para uso doméstico.

Recomendações adicionais:

- a. maior integração das ações de combate aos vetores de diferentes agravos à saúde pública;
- b. maior sensibilização e fiscalização dos serviços privados de aplicação de inseticida em condomínios residenciais, clubes e empresas.
- c. intensificação de ações e campanhas de comunicação e informação que:
 - i. valorizem as atividades de prevenção, com a eliminação mecânica dos criadouros, como a principal ferramenta de controle de vetores;
 - ii. esclareçam sobre o valor relativo do controle químico, com potencial de selecionar populações resistentes (ao contrário do controle mecânico, que elimina tanto insetos sensíveis e resistentes aos inseticidas);
 - iii. privilegiem a eliminação das formas imaturas do vetor, as larvas, ressaltando para a necessidade de verificar novos criadouros com frequência mínima de uma semana (tempo médio de desenvolvimento biológico do mosquito, de ovo a adulto);
 - iv. estimulem ações de prevenção antes do verão, quando os índices de infestação são historicamente mais baixos e, portanto, mais facilmente controláveis;
 - v. enfatizem a necessidade da participação da sociedade, ressaltando que ações contra a dengue extrapolam a esfera da saúde e têm forte conexão com outros campos, como a limpeza de espaços públicos e privados.

Rio de Janeiro, 6 de setembro de 2011.

Esta Nota Técnica foi elaborada por Denise Valle e Ademir de Jesus Martins Junior, Pesquisadores do Instituto Oswaldo Cruz, do Laboratório de Fisiologia e Controle de Artrópodos Vetores – LAFICAVE; Denise Valle é chefe do LAFICAVE e coordena o Laboratório de Referência Nacional da Rede Nacional de Monitoramento da Resistência de *Aedes aegypti* a Inseticidas (Rede MoReNAa), e Referência Regional para o Mercosul.

Referências bibliográficas

- Martins AJ, Lima JB, Peixoto AA, Valle D (2009) Frequency of Val1016Ile mutation in the voltage-gated sodium channel gene of *Aedes aegypti* Brazilian populations. *Tropical Medicine & International Health* 14: 1351-1355.
- Martins AJ, Valle D (2011) The pyrethroid knockdown resistance. In: Larramendy M, Soloneski S, editors. *Insecticides / Book 2*. La Plata: Faculty of Natural Sciences and Museum, National University of La Plata.
- Ponce G, Saavedra K, Lozano S, Reyes G, Flores AE, et al. (2008) The Rise of a Kdr Mutation in *Aedes Aegypti* (L) in Mexico. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 79: 313-314.
- Prapanthadara LA, Yanola J, Somboon P, Walton C, Nachaiwieng W (2010) A novel F1552/C1552 point mutation in the *Aedes aegypti* voltage-gated sodium channel gene associated with permethrin resistance. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 96: 127-131.
- Ranson H, Harris AF, Rajatileka S (2010) Pyrethroid Resistance in *Aedes aegypti* from Grand Cayman. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 83: 277-284.

Saavedra-Rodriguez K, Urdaneta-Marquez L, Rajatileka S, Moulton M, Flores AE, et al. (2007) A mutation in the voltage-gated sodium channel gene associated with pyrethroid resistance in Latin American *Aedes aegypti*. *Insect Mol Biol* 16: 785-798.