

FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS (BACHARELADO)

CARLOS DANIEL LOPES DOS SANTOS
DANIELLA VIEIRA DA SILVA

**INVESTIGAÇÃO DOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASSOCIADOS À RESISTÊNCIA À
INSETICIDA DE *Aedes aegypti* NO MUNICÍPIO DE VOLTA REDONDA - RJ**

VOLTA REDONDA
2024

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS (BACHARELADO)**

**INVESTIGAÇÃO DOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASSOCIADOS À RESISTÊNCIA
À INSETICIDA DE *Aedes aegypti* NO MUNICÍPIO DE VOLTA REDONDA – RJ**

TCC apresentado à banca
examinadora do Curso de Ciências
Biológicas (Bacharelado), do
UniFOA, como parte dos requisitos para a
obtenção do título de Bacharel.

Aluno(s):

CARLOS DANIEL LOPES DOS SANTOS
DANIELLA VIEIRA DA SILVA

Orientador:

PROF. DR. PAULO ROBERTO DE
AMORETTY

VOLTA REDONDA

2024



FOLHA DE APROVAÇÃO

Trabalho de Conclusão de Curso intitulado: Investigação dos polimorfismos genéticos associados à resistência à inseticida de *Aedes aegypti*

Elaborado por Carlos Daniel Lopes dos Santos e Daniella Vieira da Silva apresentado publicamente perante a Banca Avaliadora, como parte dos requisitos para conclusão do Curso de Ciências Biológicas, modalidade Bacharelado.

Aprovada em 06 de novembro de 2024

Banca Avaliadora:

Professor Orientador

Paulo Roberto de Amoretty, Doutor, Centro Universitário de Volta Redonda - UniFOA

Professor Avaliador

Rodrigo Rocha Barbosa, Doutor, Centro Universitário de Volta Redonda - UniFOA

Professor Avaliador

Andre Barbosa Vargas, Doutor, Centro Universitário de Volta Redonda - UniFOA



FICHA CATALOGRÁFICA

Bibliotecária: Alice Tacão Wagner - CRB 7/RJ 4316

S586i Silva, Daniella Vieira da

Investigação dos polimorfismos genéticos associados à resistência à inseticida de *Aedes Aegypti* no Município de Volta Redonda – RJ. / Daniella Vieira da Silva; Carlos Daniel Lopes dos Santos. – Volta Redonda: UniFOA, 2024. 33 p. II.

Orientador (a): Prof. Dr. Paulo Roberto de Amoretty

Monografia (TCC) – UniFOA / Curso de Ciências Biológicas –
Bacharelado com ênfase em Biotecnologia, 2024.

1. Ciências Biológicas - TCC. 2. *Aedes Aegypti* – inseticida - resistência. 3. Mutações. I. Amoretty, Paulo Roberto de. II. Centro Universitário de Volta Redonda. III. Título.

CDD 570

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho para todos os nossos familiares e amigos que estavam conosco durante esta jornada da graduação. E também a nós mesmos por ter conseguido chegar até o final.

AGRADECIMENTO

Agradecemos ao Professor Paulo Roberto de Amoretty por orientar nosso TCC, nos ajudar na pesquisa e no conhecimento também.

Queremos agradecer também a nossa colega de curso que nos ajudou imensamente com alguns dados, Júlia Oliveira Mello.

Também agradecer a todos os nossos professores do curso de Ciências Biológicas do UniFOA, nos ajudaram em tudo seja conhecimento, curiosidades da vida e nos incentivarem.

E por último agradecer a todos nossos familiares e amigos.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES/FIGURAS

Figura 1 – Ciclo de vida do mosquito <i>Aedes aegypti</i>	14
Figura 2 – Principais sítios relacionados a resistência a piretróides	16
Figura 3 – Alinhamento dos polimorfismos <i>kdr</i> 410, 1016 e 1534	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Análise de Genótipos e Sítios	19
Tabela 2 – Análise qualitativa da Região Sudeste	21
Tabela 3 – Análise qualitativa dos estados do Rio de Janeiro	21
Tabela 4 – Análise qualitativa da Região Sudeste	22
Tabela 5 – Análise qualitativa da Região Sul	22
Tabela 6 – Análise qualitativa da Região Centro-Oeste	23
Tabela 7 – Análise qualitativa da Região Nordeste.....	23
Tabela 8 – Análise qualitativa da Região Norte	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RJ – Rio de Janeiro

VR – Volta Redonda

KDR – do inglês: knockdown resistance

NaV – Canal de sódio regulado por voltagem

DDT – (Dicloro-Difenil-Tricloroetano): Inseticida sintético

UniFOA – Centro Universitário de Volta Redonda Fundação Oswaldo Aranha

PCR – do inglês: Polymerase Chain Reaction (Reação em Cadeia da Polimerase)

SNP – do inglês: Single Nucleotide Polymorphism (Polimorfismo de Nucleotídeo Único)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	17
2.1 Objetivos Específicos	17
3. METODOLOGIA	17
3.1 Busca de dados secundários.....	17
3.2 Alinhamento de sequências.....	18
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
4.1 Estruturação genética das mutações <i>kdr</i> em <i>Aedes aegypti</i>	18
4.2 Polimorfismos <i>kdr</i> em diferentes bairros de Volta Redonda-RJ	20
4.3 História evolutiva dos polimorfismos genéticos	21
5. CONCLUSÃO	23
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

Investigação dos polimorfismos genéticos associados à resistência à inseticida de *Aedes aegypti* no município de Volta Redonda - RJ

The investigation of genetic polymorphisms associated with insecticide resistance in *Aedes aegypti* in the municipality of Volta Redonda - RJ

SANTOS, C. D. L.¹; SILVA, D. V.¹; AMORETTY, P. R.1.¹

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

Resumo: A dengue é caracterizada como uma arbovirose infecciosa aguda cuja transmissão do vírus é realizada pela fêmea infectada do mosquito *Aedes aegypti*. Os números de casos e de óbitos no Brasil estão em alta, em 2024, aumentou 400% em comparação ao ano passado. O controle químico dos insetos é um dos mais utilizados para o combate à dengue, nessa abordagem são utilizados inseticidas dos grupos dos organoclorados, organofosforados, carbamatos e piretróides, que agem no sistema nervoso central do mosquito induzindo sua morte. No entanto, o uso constante desses compostos levou a seleção de indivíduos resistentes. Nesse estudo serão investigados os polimorfismos *kdr* de resistência à inseticida em *Aedes aegypti* no município de Volta Redonda-RJ. Em um projeto realizado por nosso grupo no ano passado, evidenciamos a presença das mutações em cinco bairros do município. Assim, o conjunto de resultados esperados a partir deste estudo contribuirá não apenas para o entendimento local da resistência a inseticidas em *Aedes aegypti*, mas também fornecerá subsídios importantes para a formulação de políticas públicas e estratégias de controle mais adequadas à realidade de Volta Redonda e, possivelmente, para outras regiões com características epidemiológicas semelhantes.

Palavras-chave: *Aedes aegypti*. Resistência. Inseticidas. Mutações. Volta Redonda.

Abstract: Dengue is characterized as an acute infectious arboviral disease with transmission of the virus carried out by the infected female mosquito *Aedes aegypti*. Case and death numbers in Brazil are on the rise: in 2024, it increased by 400% compared to last year. Chemical control of insects is one of the most commonly used methods to combat dengue. This approach employs insecticides from the groups of organochlorines, organophosphates, carbamates and pyrethroids, which act on the mosquito's central nervous system, inducing its death. However, the constant use of these compounds has led to the selection of resistant individuals. This study will investigate *kdr* polymorphisms associated with insecticide resistance in *Aedes aegypti* in the municipality of Volta Redonda, RJ. In Project conducted by our group last year, we demonstrated the presence of mutations in five neighborhoods of the municipality. Thus, the expected results from this study will contribute not only to the local understanding of insecticide resistance in *Aedes aegypti*, but will also provide important insights for the formulation of public policies and control strategies more suited to the reality of Volta Redonda and possibly to other regions with similar epidemiological characteristics.

Keywords: *Aedes aegypti*. Pyrethroid. Resistance. Mutations. Volta Redonda.

1. INTRODUÇÃO

A dengue é caracterizada como uma arbovirose infecciosa aguda cujos sintomas são: febre alta, dor nas articulações e atrás dos olhos, manchas vermelhas no corpo, falta de apetite, dor de cabeça e mal-estar (DIAS *et al.*, 2010). A transmissão do vírus é realizada pela fêmea do mosquito *Aedes aegypti*, quando infectadas, sendo considerada uma doença muito importante para a saúde pública, principalmente em países de climas tropicais e subtropicais. O clima interfere diretamente para a manifestação da doença, devido ao sucesso do mosquito em realizar seu ciclo biológico, destacando as épocas de altas temperaturas e conseqüentemente períodos de chuvas.

Existem quatro sorotipos do vírus dengue, que pertencem à família Flaviviridae: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. A primeira epidemia de dengue comprovada no Brasil foram pelos sorotipos DENV-1 e DENV-4, e ocorreram entre 1981 e 1982, na cidade de Boa Vista – Roraima. O sorotipo DENV-2 foi registrado pela primeira vez no Brasil em 1990, em Nova Iguaçu, no Rio de Janeiro. Por fim, a introdução de DENV-3 ocorreu entre dezembro de 2000 e janeiro de 2001. Esse sorotipo foi o que gerou a epidemia de 2002 no país (BARRETO; TEIXEIRA, 2008).

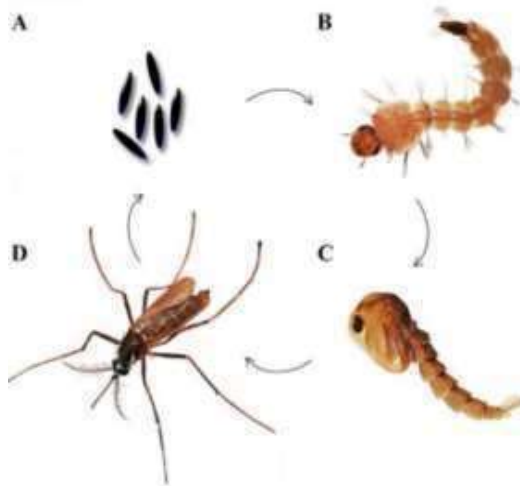
Até os dias atuais, não existem remédios específicos para o vírus da dengue, o tratamento para indivíduos infectados consiste na hidratação e alívio dos sintomas. Os medicamentos utilizados são paracetamol ou dipirona (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

Os números de casos e de óbitos relacionadas à dengue no Brasil são altos. Em 2023 o número de óbitos, por exemplo, foi o segundo maior registrado no século 21, com 920 mortes. Perdendo apenas para 2022, onde foram registradas 1053 mortes por dengue. O número total de casos registrados, no ano de 2023 possui o 3º maior do século, com 1.522.338 casos prováveis de dengue. Ficando atrás somente dos anos de 2015, com 1.688.688 casos, e 2019, com 1.545.462 casos registrados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

O *Aedes aegypti* é importante no contexto de saúde pública, por sua competência vetorial, pois além dos quatro sorotipos da dengue ainda transmite chikungunya, zika, mayaro e febre amarela. Em razão de sua característica antropofílica, esse mosquito tem grande relação com a urbanização, e conseqüentemente, aumento no número de casos de

arboviroses no mundo, devido às mudanças climáticas. A fase de desenvolvimento passa por quatro estágios: ovo (A), larva (B), pupa (C) e adulto (D) como representado na figura 1 (SOUZA, 2021).

Figura 1 – Ciclo de vida do mosquito *Aedes aegypti*



Fonte: (SOUZA, 2021)

A fêmea do mosquito deposita seus ovos próximo a coleções de água limpa e parada, assim, em ambientes urbanos, recipientes artificiais podem se tornar criadouros desses insetos. Com hábitos hematófagos, as fêmeas de *Ae. aegypti*, geralmente, apresentam maior atividade ao amanhecer (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994).

Os métodos de controle do *Aedes aegypti* podem ser físicos, químicos, biológicos ou alternativos. As barreiras físicas consistem na eliminação dos criadouros (TEIXEIRA; BARRETO; GUERRA, 1999). Nos métodos de controle químico, são utilizados inseticidas dos grupos dos organoclorados, organofosforados, carbamatos e piretróides, que agem no sistema nervoso central do mosquito induzindo sua morte (BRAGA *et al.*, 2007). Além dos inseticidas, usa-se biolarvicidas, que atuam diretamente inibindo a produção de quitina e atuando sob o hormônio juvenil, responsável pelo crescimento e desenvolvimento das larvas. Nessa fase larval, utiliza-se também espinosinas, que agem no sistema nervoso central das larvas (LEMOS *et al.*, 2021). Uma alternativa distinta aos inseticidas químicos é o controle biológico, onde predadores naturais se alimentam das larvas e pupas, como fazem alguns peixes e invertebrados. Ou patógenos que liberam toxinas capazes de levá-

las à morte, como o *Bacillus thuringiensis israelenses*, capaz de produzir endotoxinas proteicas (ZARA *et al.*, 2016).

Diante da dificuldade de combater esse mosquito tão adaptado ao ambiente urbano, têm surgido nos últimos anos diversos métodos alternativos de controle. Um deles acontece pela modificação dos mosquitos em laboratório, como é o caso do método por *Wolbachia*, um microrganismo não encontrado naturalmente em *Aedes aegypti*, mas capaz de reduzir a capacidade vetorial. Existe também a produção de machos estéreis em laboratório e a produção e transgênicos, com o objetivo de reduzir a população desses insetos (ZARA *et al.*, 2016).

Dentre os métodos supracitados, a aplicação de inseticidas piretróides são os mais utilizados, no entanto podem levar a um aumento de indivíduos resistentes. A resistência à inseticidas é o processo pelo qual o organismo é capaz de tolerar as substâncias que anteriormente causariam efeito tóxico e posteriormente sua morte. A utilização dos inseticidas a longo prazo tem aumentado as populações resistentes, contribuindo para a permanência das arboviroses transmitidas pelo mosquito (BRAGA; VALLE, 2007).

Os inseticidas utilizados atualmente para esse combate são os piretróides, de ação semelhante ao DDT, porém escolhidos pela baixa toxicidade a mamíferos, aves, meio ambiente e de rápida resposta (BRAGA; VALLE, 2007).

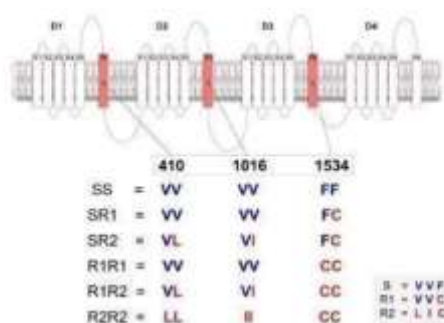
As alterações na produção de enzimas que auxiliam na desintoxicação, como as Mono-oxigenases dependentes do citocromo P450 (cyp P450), estão entre os mecanismos de resistência mais estudados no momento e esta pode ser classificada como resistência metabólica oxidativa (BRAGA; VALLE, 2007). Já as mutações *kdr*, como são chamadas, demonstram resistência através da ação dos piretróides no gene de regulação do sódio dependente de voltagem (NaV). São polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) que ocasionam a substituição de aminoácidos no segmento do sítio de ligação do neurônio com o objetivo de diminuir a afinidade da molécula com o receptor, conferindo resistência e impedindo a resposta (AKHIR *et al.*, 2022). O efeito *Knockdown*, onde diversos e intensos impulsos nervosos geram paralisia e morte, acontece após a interação com os canais de sódio dependentes de voltagem, alterando o potencial transmembrânico dos axônios. Após a mutação, o efeito *Knockdown* não se inicia (HERNANDEZ *et al.*, 2020). O processo de resistência aos piretróides é o principal desafio ao combate das arboviroses. Através de

estudos sobre a origem e dispersão dos haplótipos *kdr* em amostras de *Aedes aegypti* e sua distribuição mundial, as relações filogenéticas entre os segmentos amplificados, haplótipos IIS6 e IIS6 NaV de populações do mosquito, foram usados para concluir se as mutações *kdr* têm uma origem única ou múltipla. Após determinar as frequências dos haplótipos IIS6 e IIS6, foram encontrados 26 e 18 haplótipos, respectivamente, para os segmentos. Obtendo as mutações *kdr* conhecidas 989P, 1011M, 1016I e 1016G (IIS6), 1520I e 1534C (IIS6) (COSME *et al.*, 2020).

A fração decorrente dos haplótipos IIS6 + IIS6 indica duas origens distintas para a mutação 1534C *kdr*, evidenciando mutações que surgem em locais específicos, dentro da distribuição geográfica. Foram utilizadas algumas amostras do Brasil para avaliar mudanças nessas frequências, sendo possível observar cinco haplótipos em cada segmento. Com uma análise do período entre 2001 e 2015, é possível observar o aumento da resistência *kdr* em *Aedes aegypti* do Brasil na última década e apontar que o *kdr* 1534C de ambas as origens estão presentes no país (COSME *et al.*, 2020).

No Brasil, ao que parece, há a predominância de mutações *kdr* em dois códons distintos. No códon 1016 (V1016I) ocorre a substituição de Valina para Isoleucina, no sítio 1534 (F1534C), uma das mutações mais comuns ao redor do mundo, há a substituição de Fenilalanina por Cisteína. É possível, ainda, relacionar a mutação do sítio 410 (V410L) com a troca de Valina por Leucina, com as duas anteriormente citadas, como demonstrado na figura 2. A determinação dessas combinações é possível através das técnicas de genotipagem dos alelos específicos ou sequenciamento de fragmentos do gene sódio dependente de voltagem (NaV) (COSTA *et al.*, 2020).

Figura 2 – Principais sítios relacionados a resistência a piretróides (410, 1016 e 1534/1534)



2. OBJETIVOS

Avaliar a distribuição e estruturação genética das mutações *kdr* que afetam a suscetibilidade a piretróides em populações de *Aedes aegypti* no município de Volta Redonda.

2.1. Objetivos Específicos

- Analisar a estruturação genética das mutações *kdr* em *Aedes aegypti*.
- Avaliar os polimorfismos *kdr* nos mosquitos capturados em diferentes bairros do município de Volta Redonda-RJ.

3. METODOLOGIA

3.1. Busca de dados secundários

Os dados das tabelas foram obtidos através de trabalhos de iniciação científica e TCC realizados no UniFOA, nos anos de 2022 e 2023; além de artigos científicos publicados em periódicos.

Foram obtidos os seguintes trabalhos:

Nº	Título	Autor	Ano
01	ESTUDO DOS GENES DE RESISTÊNCIA A INSETICIDAS EM POPULAÇÕES DE <i>Aedes aegypti</i> NO MUNICÍPIO DE VOLTA REDONDA-RJ	YAN SOARES HORA RODRIGUES; MARIA LUIZA SOUSA E SILVA JEIDERSON NASCIMENTO SEPULVEDA GOMES	2022
02	<i>Kdr</i> genotyping in <i>Aedes aegypti</i> from Brazil on a nation-wide scale from 2017 to 2018	Monique Melo Costa, Kauara Brito Campos; Luiz Paulo Brito; Emmanuel Roux; Cynara Melo Rodovalho; Diogo Fernandes Bellinato; José Bento Pereira Lima; Ademir Jesus Martins	2020
03	Polimorfismos <i>Kdr</i> de resistência à inseticidas em <i>Aedes aegypti</i> no município de Volta Redonda - RJ	Hellen Cristine Barbosa Ventura; Sidney Adriano de Souza Sá	2023

04	Kdr genotyping in <i>Aedes aegypti</i> from Brazil on a nation-wide scale from 2017 to 2018	Monique Melo Costa; Kauara Brito Campo; Luiz Paulo Brito; Emmanuel Roux; Cynara Melo Rodvalho; Diogo Fernandes Bellinato; José Bento Pereira Lima; e Ademir Jesus Martins	2020
----	---	---	------

3.2. Alinhamento de sequências:

O alinhamento das sequências foi construído através do programa Clustal, que corresponde a uma família de programas de bioinformática largamente utilizada para o alinhamento de sequências de DNA, RNA e proteínas. Esse aplicativo compara múltiplas sequências biológicas, alinhando-as para encontrar regiões conservadas e evidenciar mutações e polimorfismos. Existem diferentes versões, como o Clustal Omega (mais recente e eficiente para grandes quantidades de dados), o ClustalW e o ClustalX (que fornece uma interface gráfica).

Nesse trabalho, foi utilizado a versão gratuita ClustalX2, disponível em <http://www.clustal.org/clustal2/> (arquivo: "clustalx-2.1-win.msi").

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Estruturação genética das mutações *kdr* em *Aedes aegypti*

As alterações mais comuns nas mutações *kdr* são as alterações 410, 1016, 1534, que modificam o alvo dos inseticidas, reduzindo a eficácia dos compostos em bloquear os canais de sódio e permitindo que o mosquito sobreviva à exposição.

Na tabela 1 são apresentadas informações sobre diferentes genótipos do mosquito *Aedes aegypti* e as substituições de aminoácidos em locais específicos, associadas a resistência a piretróides.

Tabela 1 – Análise de Genótipos e Sítios

Genótipo	Sítio	Substituição
S	410 e 1016	Valina - Valina
	1534	Fenilalanina - Fenilalanina
R1	1534	Fenilalanina - Cisteína
R2	410	Valina - Leucina
	1016	Valina - Isoleucina
	1534	Fenilalanina - Cisteína
R1R1	1534	Cisteína - Cisteína
R1R2	410	Valina - Leucina
	1016	Valina - Isoleucina
	1534	Cisteína - Cisteína
R2R2	410	Leucina - Leucina
	1016	Isoleucina - Isoleucina
	1534	Cisteína - Cisteína

Fonte: Melo Costa, M., Campos, K.B., Brito, L.P. et al. *Kdr* genotyping in *Aedes aegypti* from Brazil on a nation-wide scale from 2017 to 2018. *Sci Rep* **10**, 13267 (2020)

- ***Genótipo:** Representa os diferentes tipos genéticos identificados.
- ***Sítio:** Indica as posições específicas nos genes onde as substituições ocorrem.
- ***Substituição:** Descreve a mudança que cada de aminoácidos de cada sítio, mostrando quais aminoácidos estão sendo trocados.

O alinhamento das sequências dos polimorfismos *kdr* revela as posições nas quais ocorrem as mutações pontuais no gene que codifica o canal de sódio voltagem-dependente (Figura 3). Esse alinhamento permite comparar a sequência de nucleotídeos da população resistente com a da população suscetível, evidenciando as substituições específicas de bases que levam às mudanças nos aminoácidos. A análise dessas mutações fornece informações importantes sobre a dispersão geográfica da resistência, a frequência dessas mutações nas populações e o potencial de resistência cruzada entre diferentes tipos de inseticidas, ajudando a adaptar estratégias de controle mais eficazes. As sequências dos polimorfismos KDR forma obtidos através da busca no NCBI e o alinhamento foi realizado no programa CLUSTALX.

Figura 3. Alinhamento dos polimorfismos *kdr* 410,01016 e 1534.

```

MT233424.1      -----GGTGTTA--CGATCAGCTGGACCGTGGC--AC---ATGCTCTTCTTCAT---T
MT250050.1      ---GTGGAAAGCAGCCGATTTCGCGAGACCAACATCTAC---ATGTACCTCTACTT---T
MT250049.1      TTCCCGACAAAGACCTGCCACGGTGGAACTTCACCGACTTCATGCATCATTTCATGATC
*   *   *   ** *       **   *** *   *   *
MT233424.1      GTGATT---ATCTTCTTGGG---TTCGTTC---TACCTTTTAAATT---TGATCTTGGCC
MT250050.1      GTGTTCTTCATCATCTGCGG---GTCGTTC---TTCACGCTGAATC---TGTTTCATCGGT
    
```



```

MT250049.1      GTGTTCCGGGTATTATGCGGCGAGTGGATCGAATCCATGTGGGATTGTATGCTTGTGGGT      *** *
* * * * *      * * * * *      * *      * * * * *
MT233424.1      ATGTCGCCATGTCGTACGACG-----
MT250050.1      GTCATCATCGACAACCTTCAACGAGCAGAAGAAGAAAGCCGGTGGCTCACTGGAATGTTC
MT250049.1      GACGT-GTCCTGTATTCCGTTCTTTTGGCCACCGTAGTGATAGGAAATCTAGTA-ATAC      * *
* *
MT233424.1      -----
MT250050.1      ATGACGGAGGATCAGAAAAAGTACTACAACGCCATGAAAAAGATGGGCTCGAAGAAGCCG      MT250049.1
      TTAACCTTTTCTTAGCCTTGCTTTTGTCCAATTTTCGGTTCATCCTCGCTGTCGGCACCGA
MT233424.1      -----
MT250050.1      CTGAAAGCTATTCCACGGCCTAGGTGGCGACCACAAGCAATAGTATTGAAATAGTTACC
MT250049.1      CGGCCGACAACGAAACGAACAAGATCGCGGAGGCGTTCAATCGGATATCGCGCTTCTCCA
MT233424.1      -----
MT250050.1      AATAAG--AAGTTCGACATGATCATCATGTTGTTTCATCGGGTTCAACATGTTGACGATGA
MT250049.1      ACTGGATCAAGTCGAACATCGCCAACGCGCTCAAGTTCGTGAAAAACAAGTTAACAA---
      MT233424.1      -----
MT250050.1      CGCTCGATCACTACAAGCAGACG
MT250049.1      -----

```

4.2. Polimorfismos *kdr* em diferentes bairros de Volta Redonda-RJ

Como mencionado anteriormente, existem três polimorfismos genéticos associados a resistência à piretróides (410, 1016, 1534), que modificam o alvo dos inseticidas. A partir da análise de dados secundários, avaliamos qual deles ocorre com maior frequência em Volta Redonda.

A comparação entre os genótipos *kdr* de *Aedes aegypti*, entre Volta Redonda(VR) e Rio de Janeiro(RJ) revelam algumas diferenças (tabela 2). Os genótipos de VR R2R2: Indica uma homozigose para o genótipo R2, o que pode sugerir uma maior resistência a inseticida, uma vez que a presença predominante de um único genótipo pode indicar adaptação a condições específicas. E a presença apenas de genótipo R2 sugere uma uniformidade que pode facilitar o monitoramento, mas também um risco maior de resistência (tabela 2).

A presença do genótipo R1 junto com R2 em mosquitos do RJ pode indicar uma diversidade genética que poderia ser favorável em termos de controle, mas também aponta para a possibilidade de resistência mista. A presença R1 sugere diversidade, mas como está isolada pode indicar uma menor resistência em comparação a Volta Redonda.

Tabela 2 – Análise qualitativa VR x RJ

Volta Redonda x Rio de Janeiro		
Local	Volta Redonda	Rio de Janeiro
Genótipos	R2R2	R2
	R1R2	R1

Tabela 3 – Análise qualitativa das cidades do Rio de Janeiro

Estado do Rio de Janeiro				
Cidades	Volta Redonda	Rio de Janeiro	Campos dos G.	Angra dos Reis
Genótipos	R2	R2	R2	R2
	R1	R1	R1	R1
	S	////	S	////

Nesta tabela analisamos que todos os locais listados apresentam genótipos R1 e R2, indicando que esses são comuns na região. A presença com o genótipo S é variada umas apresentam outras não.

4.3. História evolutiva dos polimorfismos genéticos

Na região Sudeste, vemos que R1 e R2 estão presentes em todas as cidades listadas, sugerindo uma homogeneidade genética nas populações. O polimorfismo S não é presente em várias cidades. Como podemos ver a seguir:

Tabela 4 – Análise qualitativa da Região Sudeste

Região Sudeste										
Estados	Estado do Rio de Janeiro				Estado de Minas Gerais					
Cidades	Volta Redonda	Rio de Janeiro	Campos dos G.	Angra dos Reis	Belo Horizonte	Coronel	Gov. Valadares	Juiz de Fora	Montes Carlos	Patos de Minas
Genótipos	R2	R2	R2	R2	R2	R2	R2	R2	R2	R2
	R1	R1	R1	R1	R1	R1	R1	R1	R1	R1
	S	////	S	////	S	S	S	S	S	S
Estados	Estado do Espírito Santo				Estado de São Paulo					
Cidades	Vitória	Aracruz	Cachoeiro do Ita.	Nova Venécia	São Paulo	Pres. Prudente	Ribeirão Preto	São Sebastião	Sorocaba	////
Genótipos	R2	R2	R2	R2	R2	R2	R2	R2	R2	////
	R1	R1	R1	R1	R1	R1	R1	R1	R1	////
	S	S	S	S	S	S	////	////	S	////

Fonte: Melo Costa, M., Campos, K.B., Brito, L.P. et al. *Kdr* genotyping in *Aedes aegypti* from Brazil on a nation-wide scale from 2017 to 2018. *Sci Rep* **10**, 13267 (2020)

Podemos observar que na região Sul, temos predominância do genótipo R2: este é bastante comum nas cidades de Santa Catarina e no Rio Grande do Sul por exemplo, sugerindo uma resistência ou adaptação favorável em certas ocasiões. O R1 e o S, indica uma diversidade que pode ser importante para a resiliência das populações.

Tabela 5 – Análise qualitativa da Região Sul

Região Sul										
Estados	Estado de Santa Catarina				Estado do Paraná					
Cidades	Itajaí	São Miguel do Oeste	Xanxerê	Chapeó	Foz do Iguaçu	Francisco Beltrão	Londrina	Maringá	Paranavaí	IV
Genótipos	R2	R2	R2	R2	R2	R1	R2	R2	R2	IV
	R1	R1	S	S	R1	S	R1	R1	R1	IV
	S	S	R1	R1	S	R2	S	S	S	IV
Estados	Estado do Rio Grande do Sul				IV					
Cidades	Gravatá	Passo Fundo	Quaraí	Santa Maria	Santa Rosa	IV	IV	IV	IV	IV
Genótipos	R2	R2	R1	R2	R2	IV	IV	IV	IV	IV
	R1	S	S	R1	R1	IV	IV	IV	IV	IV
	S	R1	R2	S	S	IV	IV	IV	IV	IV

Fonte: Melo Costa, M., Campos, K.B., Brito, L.P. *et al.* *Kdr* genotyping in *Aedes aegypti* from Brazil on a nation-wide scale from 2017 to 2018. *Sci Rep* **10**, 13267 (2020)

No Centro-Oeste, observamos R2 é o genótipo mais frequente em Goiás, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul indicando um padrão de resistência forte nessas regiões. No entanto o Goiás apresenta uma diversidade maior com presença de R1, enquanto o Distrito Federal é mais homogêneo com presença predominante de R1 e S. No genótipo S, está presente de forma consistente em todas as cidades, sugerindo uma adaptação ou característica comum.

Tabela 6 – Análise qualitativa da Região Centro-Oeste

Região Centro-Oeste										
Estados	Distrito Federal	Estado de Goiás					Estado de Mato Grosso do Sul			
Cidades	Brasília	Goiânia	Cristalina	Iporã	Jatá	Morrinhos	Campo Grande	Corumbá	Dourados	Ponta Porã
Genótipos	R1	R2	R2	R1	R2	R1	R2	R2	R2	R2
	R2	R1	R1	R2	R1	R2	R1	R1	R1	R1
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Estados	Estado do Mato Grosso									
Cidades	Cuiabá	Água Boa	Alta Floresta	Berra do Garças	Confresa	Juíma	Pontes e Lacerda	Rondonópolis	Sinop	IV
Genótipos	R2	R2	R2	R2	R1	R2	R2	R2	R2	IV
	R1	R1	R1	R1	R2	R1	R1	R1	R1	IV
	S	S	S	S	S	S	IV	S	S	IV

Fonte: Melo Costa, M., Campos, K.B., Brito, L.P. *et al.* *Kdr* genotyping in *Aedes aegypti* from Brazil on a nation-wide scale from 2017 to 2018. *Sci Rep* **10**, 13267 (2020)

O genótipo R2 é forte em vários estados da Região Nordeste, principalmente a Bahia, Ceará e Sergipe. R1, aparece em vários estados, sugerindo uma diversidade. O genótipo S sugere uma aparição comum, mas menos presente.

Tabela 7 – Análise qualitativa da Região Nordeste

Região Nordeste											
Estados	Estado de Alagoas				Estado da Bahia						
Cidades	Maceió	Arapiraca	Del. Gouveia	IV	Salvador	Brumado	Irecê	Rabuna	Serrinha	Teixeira de Freitas	
Genótipos	R1 R2 S	R1 S R2	S R2 R1	IV IV IV	R2 R1 S	R2 R1 S	R2 R1 S	R2 R1 S	R1 R2 S	R2 R1 S	
Estados	Estado do Ceará				Estado de Paraíba			Estado do Maranhão			
Cidades	Fortaleza	Crateús	Icó	Juazeiro	João Pessoa	Alagoa Grande	Campina Grande	Souza	São Luiz	IV	
Genótipos	R2 R1 S	R1 R2 S	R1 S R2	S R1 R2	R2 R1 S	R2 R1 S	R2 R1 S	R1 S R2	R1 R2 S	IV IV IV	
Estados	Estado do Pernambuco				Estado de Piauí						
Cidades	Recife	Arapirina	Palmares	Sta. Cruz Capibaribe	Teresina	Floriano	São Raimundo	Parnaíba	Picos	IV	
Genótipos	R1 R2 S	R1 S R2	R1 S R2	R1 S R2	S R1 R2	S S R2	R1 S R2	S S R2	R2 R1 S	IV IV IV	
Estados	Estado do Rio Grande do Norte				Estado de Sergipe						
Cidades	Natal	Jardim Seridó	Mossoró	Pau dos Ferros	Araçajó	Itabiana	Lagarto	N. Sra. Da Glória	IV	IV	
Genótipos	R1 R2 S	S R1 R2	S R1 R2	R1 S R2	R2 R1 S	R2 R1 S	R2 R1 S	R2 R1 S	IV IV IV	IV IV IV	

Fonte: Melo Costa, M., Campos, K.B., Brito, L.P. et al. *Kdr* genotyping in *Aedes aegypti* from Brazil on a nation-wide scale from 2017 to 2018. *Sci Rep* 10, 13267 (2020)

E por último, ao analisarmos a Região Norte uma predominância do genótipo R1, com R2 também sendo significativo. Especialmente em áreas específicas. A presença constante do genótipo S sugere características adaptativas comuns na região.

Tabela 8 – Análise qualitativa da Região Norte

Região Norte											
Estados	Estado do Acre				Estado do Amazonas						
Cidades	Rio Branco	Brasileia	Cruzeiro do Sul	IV	Manaus	Coari	Humaitá	Parintins	S. Gabriel da Cachoeira	Tabatinga	
Genótipos	R1 R2 S	R1 R2 S	R1 R2 IV	IV IV IV	R1 R2 IV	R1 R2 IV	R1 R2 IV	R1 R2 IV	R1 IV IV	R1 R2 IV	
Estados	Estado do Amapá				Estado de Rondônia						
Cidades	Macapá	Calçoene	Oiapoque	IV	Porto Velho	Cacoal	Guajará Mirim	Jaru	Vilhena	IV	
Genótipos	R1 S R2	R2 S R3	R2 R1 S	IV IV IV	R1 R2 S	R2 R1 IV	R1 R2 IV	R1 R2 IV	R1 R2 S	IV IV IV	
Estados	Estado do Pará				Estado de Roraima						
Cidades	Belém	Altamira	Breves	Itaituba	Marabá	Redenção	Tucuruí	Xinguara	Boa Vista	Rorainópolis	
Genótipos	R1 R2 S	R1 S S	R1 S R2	R1 S R2	R1 S R2	R1 R2 S	R1 S IV	R2 R1 S	R1 R2 IV	R1 R2 IV	
Estados	Estado do Tocantins				IV						
Cidades	Palmas	Araguaína	Dianópolis	Gurupi	IV	IV	IV	IV	IV	IV	
Genótipos	R1 R2 S	R1 R2 S	R2 R1 S	R2 R1 S	IV IV IV	IV IV IV	IV IV IV	IV IV IV	IV IV IV	IV IV IV	

Fonte: Melo Costa, M., Campos, K.B., Brito, L.P. et al. *Kdr* genotyping in *Aedes aegypti* from Brazil on a nation-wide scale from 2017 to 2018. *Sci Rep* 10, 13267 (2020)

5. CONCLUSÃO

Ao longo deste projeto de pesquisa, espera-se contribuir para a compreensão da resistência à inseticidas em populações de *Aedes aegypti* no município de Volta Redonda, RJ.

Inicialmente, a identificação e mapeamento da presença do mosquito *Aedes aegypti* em diferentes bairros do município possibilitará uma visão da distribuição geográfica desse importante vetor. Este levantamento será fundamental para direcionar futuras ações de controle e prevenção de doenças transmitidas por este mosquito, como dengue, zika, Chikungunya e febre amarela.

Além disso, a detecção dos polimorfismos genéticos *kdr* nos mosquitos coletados permitirá a confirmação da presença ou ausência de mutações associadas à resistência a inseticidas piretróides. A partir dos dados coletados, espera-se identificar quais bairros apresentam maior prevalência desses polimorfismos, o que indicaria uma resistência mais significativa aos métodos de controle atualmente empregados.

Por fim, a análise da distribuição dos polimorfismos genéticos fornecerá dados relevantes sobre a dinâmica evolutiva das populações de *Aedes aegypti* em Volta Redonda. Com isso, será possível avaliar a eficácia dos inseticidas utilizados e sugerir alternativas ou estratégias complementares de controle que possam ser mais eficazes, levando em consideração o panorama genético das populações de mosquitos da região.

Assim, o conjunto de resultados esperados a partir deste estudo contribuirá não apenas para o entendimento local da resistência a inseticidas em *Aedes aegypti*, mas também fornecerá subsídios importantes para a formulação de políticas públicas e estratégias de controle mais adequadas à realidade de Volta Redonda e, possivelmente, para outras regiões com características epidemiológicas semelhantes.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKHIR, Mas Azlin M.; WAJIDI, Mustafa F. F.; LAVOUÉ, Sébastien; AZZAM, Ghows; JAAFAR, Izhan Shahrin; BESAR, Noor Aslinda Ummi Awang; ISHAK, And Intan H. **Knockdown resistance (*kdr*) gene of *Aedes aegypti* in Malaysia with the discovery of a novel regional specific point mutation A1007G**. Parasites & Vectors, Penang, p. 1-15, 2022.
- APONTE, Angélica; PENILLA, R. Patricia; RODRÍGUEZ, Américo D.; OCAMPO, Clara B. **Mechanisms of pyrethroid resistance in *Aedes (Stegomyia) aegypti* from Colombia**. Acta Tropica, v. 191, p. 146-154, mar. 2019. Elsevier BV.

BARRETO, Maurício L.; TEIXEIRA, Maria Glória. **Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa**. Estudos Avançados, v. 22, n. 64, p. 53-72, dez. 2008. FapUNIFESP (SciELO).
<http://dx.doi.org/10.1590/s010340142008000300005>.

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

BRAGA, Ima Aparecida; VALLE, Denise. **Aedes aegypti: inseticidas, mecanismos de ação e resistência**. Epidemiologia e Serviços de Saúde, Brasília, v. 16, n. 4, p. 179-293, dez. 2007. Instituto Evandro Chagas.
<http://dx.doi.org/10.5123/s167949742007000400006>.

BRAGA, Ima Aparecida; VALLE, Denise. **Aedes aegypti: vigilância, monitoramento da resistência e alternativas de controle no Brasil**. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, p. 295302, out. 2007.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa aprova nova vacina contra a dengue**. Brasília, 2023. Disponível em:
<https://www.gov.br/anvisa/ptbr/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-aprovanovavacinapara-a-dengue>. Acesso em:
12 out. 2023.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Situação Epidemiológica: série histórica - casos prováveis de dengue**. 2000-2023. Disponível em:
<https://www.gov.br/saude/ptbr/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dengue/situacaoepidemiologica>. Acesso em: 10 out. 2023.

BRASIL, Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro. **INFORME EPIDEMIOLÓGICO 002/2022**. Divisão de Dados Epidemiológicos e Ambientais. LIRAA Levantamento de Índice Rápido do Aedes aegypti (Incluindo levantamento sobre o Aedes albopictus). Acesso em: 08 out. 2023.



BRASIL, Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro. **INFORME EPIDEMIOLÓGICO 001/2023 LIRA JANEIRO**. Levantamento de Índice Rápido para o *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*: JANEIRO/2023. Acesso em: 08 out. 2023.

BRITO, Luiz Paulo; CARRARA, Luana; FREITAS, Rafael Maciel de; LIMA, José Bento Pereira; MARTINS, Ademir Jesus. **Levels of Resistance to Pyrethroid among Distinct *kdr* Alleles in *Aedes aegypti* Laboratory Lines and Frequency of *kdr* Alleles in 27 Natural Populations from Rio de Janeiro, Brazil**. Biomed Research International, Rio de Janeiro, v. 2018, p. 1-10, 11 jul. 2018. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2018/2410819>.

CHAPADENSE, Francesca Guaracyaba Garcia; FERNANDES, Everton Kort Kamp; LIMA, José Bento Pereira; MARTINS, Ademir Jesus; SILVA, Luana Carrara; ROCHA, Welington Tristão da; SANTOS, Adelair Helena dos; CRAVO, Pedro. **Phenotypic and genotypic profile of pyrethroid resistance in populations of the mosquito *Aedes aegypti* from Goiânia, Central West Brazil**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Goiânia, v. 48, n. 5, p. 607-609, out. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0046-2015>.

CHIELE, Andreina Heineck; FLORENTINO, Iara Natália Afonso; SCHULZ, Rafael Giordani; FIGUEIREDO, Elisson Furlan; LIBRELOTTO, Carina Sperotto; COLACITE, Jean. **Estudo da variabilidade genética e análise de possíveis mutações *kdr* no gene codificador dos canais de sódio relacionados à resistência do *Aedes aegypti* a inseticidas**. Acesso em: 03 set. 2023.

Acesso em: 03 set. 2023.

COLLET, M.L.; FRIZZO, C.; ORLANDIN, E.; RONA, L.D.P.; NASCIMENTO, J.C.; MONTANO, M.A.e.; MÜLLER, G.A.; WAGNER, G. **Frequency of the Val1016Ile mutation on the *kdr* gene in *Aedes aegypti* (Diptera: culicidae) in south Brazil**. Genetics And Molecular Research, v. 15, n. 4, p. 1-10, 2016. Genetics and Molecular Research. <http://dx.doi.org/10.4238/gmr15048940>.

CONSOLI, R. A. G. B.; OLIVEIRA, R. L. DE. **Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil**. 1ª edição. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1994. 228p.



COSME, Luciano Veiga; GLORIA-SORIA, Andrea; CACCONI, Adalgisa; POWELL, Jeffrey Robert; MARTINS, Ademir Jesus. **Evolution of *kdr* haplotypes in worldwide populations of *Aedes aegypti*: Independent origins of the F1534C *kdr* mutation.** 2020.

COSTA, Monique Melo; CAMPOS, Kauara Brito; BRITO, Luiz Paulo; ROUX, Emmanuel; RODOVALHO, Cynara Melo; BELLINATO, Diogo Fernandes; LIMA, José Bento Pereira; MARTINS, Ademir Jesus. ***Kdr* genotyping in *Aedes aegypti* from Brazil on a nation-wide scale from 2017 to 2018.** Scientific Reports, Rio de Janeiro, p. 1-12, 2020.

DE SIMONE, T. S.; NOGUEIRA, R. M. R.; ARAÚJO, E. S. M.; GUIMARÃES, F. R.; SANTOS, F. B.; SCHATZMAYR, H. G.; SOUZA, R. V.; TEIXEIRA, F. G.; MIAGOSTOVICH, M. P. **Dengue virus (DENV) surveillance: the co-circulation of DENV-1, 2 and 3 in the state of Rio de Janeiro, Brazil.** *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 98, p. 553-562, 2004.

DIAS, Larissa B. A.; ALMEIDA, Sérgio C.L. de; HAES, Tissiana M.De; MOTA, Letícia M.; RORIZ-FILHO, Jarbas s. **Dengue: Transmissão, Aspectos Clínicos, Diagnósticos e Tratamento.** Usp, Ribeirão Preto, v. 2, n. 43, p. 143-152, 2010.

DU, Yuzhe; NOMURA, Yoshiko; ZHOROV, Boris; DONG, Ke. **Sodium Channel Mutations and Pyrethroid Resistance in *Aedes aegypti*.** *Insects*, [S.L.], v. 7, n. 4, p. 1-12, 31 out. 2016. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/insects7040060>.

FAY, Jessica V.; ESPINOLA, Sonia L.; BOAGLIO, María V.; BLARIZA, María J.; LOPEZ, Karen; ZELAYA, Fabian; KULKARNI, Manisha A.; ARGÜELLES, Carina F.; FERRERAS, Julian A.; MIRETTI, Santiago M. **Detection and Frequency of Knockdown Resistance (*kdr*) Mutations in *Aedes aegypti* Populations across Different Regions of Argentina.** *Pathogens*, Córdoba, p. 1-15, 2022.

FIOCRUZ. **Conheça as vacinas contra a dengue disponíveis no Brasil.** Agência Fiocruz de Notícias. Disponível em:

<https://portal.fiocruz.br/noticia/conhecavacinascontradengue-disponiveis-no-brasil>. Acesso em: 15 out. 2023.

FLORIPES, Maria do Carmo, et al. **Estudo epidemiológico e entomológico sobre a infestação do *Aedes aegypti* e sua resistência ao *Temephos***. Revista brasileira de epidemiologia, v. 16, p. 7-15, 2013.

FUNASA. **Programa Nacional de Controle da Dengue: Diretrizes nacionais para a prevenção e controle de epidemias de dengue / Fundação Nacional de Saúde**. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

GADELHA, Pedro. **Caracterização de Mutações em Populações de *Aedes aegypti* no Estado do Ceará: Identificação e Monitoramento dos Fatores de Resistência**. Fortaleza, CE, 2019. 154 f. Dissertação de Mestrado — Universidade Federal do Ceará, 2019.

GADELHA, Pedro; MARTINS, A. J.; RODRIGUES, I.; MONTENEGRO, R. C.; LIMA, J. B. P.; FERREIRA, A. F.; MARTINS, M.; LIMA, J. B. P. **Caracterização de mutações e resistência a inseticidas em populações de *Aedes aegypti* no Ceará**. In: SIMPÓSIO DE MALÁRIA, 2017, Rio de Janeiro. Anais do XI Simpósio de Malária, 2017.

GARCÍA, G. P.; FLORES, A. E.; SOLIS-SÁNCHEZ, L. O.; FERNÁNDEZ-SALAS, I.; REYES-SOLÍS, G.; LOZANO-FUENTES, S.; FÁREZ, F.; DÍAZ-GONZÁLEZ, E. E.; MARTÍNEZRODRÍGUEZ, C. D. **Recent Rapid Rise of a Permethrin Knock Down Resistance Allele in *Aedes aegypti* in México**. Plos Neglected Tropical Diseases, México, v. 3, n. 10, p. e531, out. 2009. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0000531>.

GLOBO, G1. **Anvisa aprova nova vacina contra a dengue, a Qdenga, para todas as idades a partir de 4 anos**. Brasília, 2023. Disponível em:

<https://g1.globo.com/saude/noticia/2023/03/02/anvisa-aprova-nova-vacina-contra-adengue-para-todas-as-idades-a-partir-de-4-anos.ghtml>. Acesso em: 12 out. 2023.

GLOBO, G1. **Brasil registrou maior número de casos prováveis de dengue da história em 2022**. Brasília, 2023. Disponível em:

<https://g1.globo.com/saude/noticia/2023/01/19/brasil-registrou-maior-numero-de-casosprovaveis-de-dengue-da-historia-em-2022.ghtml>. Acesso em: 10 out. 2023.



GRYNSZPAN, Diane. **Combate ao mosquito da dengue: ciência, tecnologia e inovação**. In: Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde: Avanços e Perspectivas. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2010. p. 35-56. Disponível em:

<https://books.scielo.org/id/3w9pg/pdf/grynszpan-9788575414943-05.pdf>. Acesso em: 10 out. 2023.

HAMADA, S.; DIBO, M. R.; LIMA, J. W. O.; CLEBESON, L. P.; GIL, L. H. S. L.; ARAÚJO, A. P. **Diagnóstico da resistência de *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* ao Temephos na América Latina: reflexões e recomendações para sua prevenção e controle**.

Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, v. 20, n. 1, p. 125-130, mar. 2011. Ministério da Saúde. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742011000100013>.

HENGLIN, M.; SHAW, J. N.; SIMMONS, C. P.; MCCARTHY, J.; VIENNET, E.; FERAUD, G.; MUJICA, O. J.; MASPERO, A.; PRITCHARD, A. QDENGAR[®] (TAK-003) **Dengue Vaccine Efficacy Results in a Multi-Country Study: Integrated Results from Phase 3 Trials**. The Lancet Infectious Diseases, [S.L.], p. 301-313, 2023. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(23\)00271-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(23)00271-3).

IONUE, Thais; MIYAZAKI, Ryosuke; MINAKAWA, Noboru. **High prevalence of knockdown resistance (*kdr*) alleles, associated with pyrethroid resistance in *Aedes aegypti*, in major cities of the Democratic Republic of the Congo**. PLOS Neglected Tropical Diseases, Tóquio, p. 1-10, 2020.

LIMA, Emanuelle P. De et al. **Insecticide resistance in *Aedes aegypti* populations from Ceará, Brazil**. Parasites & Vectors, v. 4, p. 1-12, 2011.



MARTINS, Ana J.; LIMA, J.B.P.; BRAGA, I. A.; VALLE, D. **Prevalence of *kdr* mutations in the voltage-gated sodium channel gene of *Aedes aegypti* in 20 Brazilian cities.** Medical and Veterinary Entomology, v. 23, n. 2, p. 162-165, 2009.

MARTINS, Ana Jacinta; BRITO, Luana Patrícia; SILVA, Bruno Gurgel; LIMA, José Bento Pereira; VALLE, Denise. **Frequency of Val1016Ile mutation in the voltage-gated sodium channel gene of *Aedes aegypti* in 12 Brazilian States.** PLoS Neglected Tropical Diseases, v. 7, n. 3, p. e2252, 2013.

MARTINS, A. J.; VILLEGAS, L. M.; PIRES, E. P. I. V. E.; JUNIOR, A. L. S.; LIMA, J. B. P. **Efficacy of spinosad to control larvae of *Aedes aegypti* collected from municipalities in the State of Alagoas, Brazil.** Parasitology Research, Alagoas, v. 117, n. 12, p. 1-6, 2018.

MCGREGOR, B. L.; CONNELLY, C. R. **A review of the control of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in the continental United States.** Journal of Medical Entomology, [S.L.], v. 58, n. 1, p. 10-25, 2019. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jme/tjaa157>.

MONTELLI, Amanda C.; SALOMÃO, Edson L.; GUIMARÃES, Aline F. **Interações socioambientais no combate à dengue em Presidente Prudente (SP): problemas e perspectivas.** Revista Brasileira de Gestão Urbana, São Paulo, v. 7, n. 2, p. 237-253, 2015. Instituto de Ciências Humanas e Sociais – Universidade Federal de Minas Gerais. <http://dx.doi.org/10.1590/2175-3369.007.002.AO06>.

MORAN, Román E.; MARTINS, Ana J.; VEGA-ROA, Alejandro; ACEVEDO, Carolina; PIMIENTA, Daniela. **Distribution and frequency of *kdr* mutations associated with resistance to pyrethroid insecticides in *Aedes aegypti* populations from Colombia.** Acta Tropica, Bogotá, p. 1-9, 2023.



OLIVEIRA, N. J.; FONSECA-GONÇALVES, A.; BARROS, F. S. M. **Pyrethroid resistance in *Aedes aegypti* from the State of Espírito Santo, Brazil: Increased frequency of the Val1016Ile mutation during a three year period.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Espírito Santo, p. 123-127, 2017.

42. PAIXÃO, Eliane S.; TEIXEIRA, Maria Glória; RODRIGUES, Laura C. **Zika, chikungunya and dengue: The causes and threats of new and re-emerging arboviral diseases.**

BMJ Global Health, [S.L.], p. 1-4, 2018. BMJ.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh2018-000530>.

PANIZ-MONTEZANO, Vito J.; BUENO-MARÍ, Rubén. **Perspectives on the control of *Aedes aegypti* in Spain and new information regarding its recent invasion in Gran Canaria (Canary Islands, Spain).** Transboundary and Emerging Diseases, Gran Canaria, v. 70, p. 1-8, 2022.

RIVERO, Ana M.; VEGA, Carolina; MATEUS, Juan C.; PORTILLA, Alfonso; NORIEGA, Sandra; VALLE, Dennis; HERRERA, Bruno G.; ARIAS, Patricia M.; EIDT, Carlos J.; DUARTE, Sergio. **Pyrethroid resistance in *Aedes aegypti* from Colombia compromises the efficacy of vector control measures.** Plos Neglected Tropical Diseases, Bogotá, p. 120, 2019.

SAATH, Marina De Souza. **Avaliação da resistência de populações de *Aedes aegypti* ao inseticida cipermetrina e suas implicações na transmissão da dengue no município de Porto Alegre. Porto Alegre, 2015. 80f.** Dissertação (Mestrado em Epidemiologia) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

SANTOS, Leda Regis; LIMA, J. W. O. **Distribuição espacial e temporal de *Aedes aegypti* em Fortaleza, Ceará, Brasil.** Cadernos de Saúde Pública, Fortaleza, v. 18, n. 6, p. 15291536, 2002.



SIQUEIRA JÚNIOR, João Bosco, et al. *Dengue em adolescentes e adultos: aspectos clínicos e laboratoriais*, Porto Alegre, RS. Brasil. 2005.

SILVA, Maurício Sousa da. **Insecticide resistance mechanisms in *Aedes aegypti* populations from Paraíba, Brazil**. *Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine*, Paraíba, p. 1-9, 2021.

SOUZA, Wesley Sales de. **Conheça o mosquitinho solúvel em água que destrói larvas do *Aedes aegypti*, transmissor da dengue**. *Globo Rural*. Rio de Janeiro, 2023. Disponível em:

<https://g1.globo.com/economia/agronegocios/globorural/noticia/2023/02/27/conhecaomosq-uitinho-soluv-el-em-agua-que-destroi-larvas-doaedes-aegypti-transmissordadengue.ghtml>.

Acesso em: 20 out. 2023.

VAIS, Hana et al. **Knockdown resistance (*kdr*) alleles in *Aedes aegypti* (L.) populations in Ecuador, South America**. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, Quito, p. 1-12, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Operational guide: a tool for simplifying and standardizing entomological surveillance of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquitoes**. Geneva: World Health Organization, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Risk communication and community engagement readiness and response to coronavirus disease (COVID-19): interim guidance**.

Geneva: World Health Organization, 2020. Disponível em:

[https://www.who.int/publications/i/item/risk-](https://www.who.int/publications/i/item/risk-communicationandcommunityengagementreadiness-and-initial-response-for-novel-coronaviruses)

[communicationandcommunityengagementreadiness-and-initial-response-for-novel-](https://www.who.int/publications/i/item/risk-communicationandcommunityengagementreadiness-and-initial-response-for-novel-coronaviruses)

[coronaviruses](https://www.who.int/publications/i/item/risk-communicationandcommunityengagementreadiness-and-initial-response-for-novel-coronaviruses). Acesso em: 23 jul. 2023.



ZARA, Ana Lúcia de Azeredo Coutinho; SANTOS, Silvio Marcos de Almeida; FERNANDESOLIVEIRA, Emilene Souza; CARVALHO, Rosemeri Guimarães; COELHO, Glória Eliza.

Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. Epidemiologia e Serviços de Saúde, Brasília, v. 25, n. 2, p. 1-17, 2016.

<http://dx.doi.org/10.5123/S167949742016000200017>.