

Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente Departamento de Doenças Transmissíveis Coordenação-Geral de Vigilância de Arboviroses

NOTA INFORMATIVA Nº 29/2024-CGARB/DEDT/SVSA/MS

1. **ASSUNTO**

1.1. Recomendações para o Manejo da Resistência do *Aedes aegypti* à inseticidas.

2. **CONTEXTUALIZAÇÃO**

- 2.1. O Ministério da Saúde monitora a susceptibilidade de populações de Aedes aegypti a inseticidas utilizados no Programa Nacional das Doenças Transmitidas pelo Aedes desde 1999. A partir dos resultados obtidos por bioensaios e testes em campo, são recomendadas as estratégias de manejo de insumos, quando necessário. Atualmente, o monitoramento da resistência a inseticidas (MRI) aparece entre os pilares do Plano Global de Respostas para o Controle de Vetores entre 2017 e 2030, lançado pela Organização Mundial da Saúde.
- 2.2. Entre 2017 e 2018, foram avaliados em laboratório a suscetibilidade dos produtos utilizados em campo até o ano de 2020 (malathion e Piriproxifeno), com populações de mosquitos de diferentes municípios representantes de todas as regiões do Brasil. Nos ensaios de susceptibilidade foi detectada resistência ao malathion em populações de mosquitos de campo em todas as regiões do país. Para o pyriproxifeno, somente estados da região Nordeste (Ceará e Bahia) apresentaram alteração de suscetibilidade ao larvicida. Nos testes genéticos foi detectada a permanência disseminada dos marcadores de resistência aos piretróides, mesmo estes não sendo preconizados pelo programa desde 2012.
- 2.3. Em maio de 2019 ocorreu Reunião com especialistas em entomologia e controle vetores, técnicos do Ministério da Saúde (MS), CONASS, FIOCRUZ, SUCEN/SES/SP, SES/MG, RELCOV e OPAS, quando foram elencados os critérios para subsidiar o programa nacional na tomada de decisão quanto à escolha dos novos insumos a serem utilizados na rotina do controle do vetor. Levando em consideração os critérios elencados durante a reunião, aliados às discussões sobre os resultados obtidos nos ensaios de susceptibilidade e o cenário posto, foram elencados para utilização o larvicida biológico com ação de toxina de *Saccharopolyspora spinosa* nas formulações granulada (G); pastilha (DT) e tablete (XRT); Adulticida residual: Combinação de moléculas (Clotianidina + Deltametrina) pó molhável; Adulticida espacial: combinação de moléculas (Praletrina + Imidacloprida) ultra baixo volume, sendo publicada a Nota Informativa 103/2019 CGARB/DEIDT/SVS/MS (0039780056).
- 2.4. Em 2022, o Ministério da Saúde adotou a utilização do larvicida à base de *Bacillus thuringiensis israelenses* Bti, composto de 3.000 UTI (Unidades Tóxicas Internacionais) por miligrama, cepa AM65-52, na formulação de grânulos dispersáveis em água na concentração 37,4% e disponível em embalagens com peso líquido de 500 mg, para o controle de *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, conforme a NOTA TÉCNICA Nº 39/2022-CGARB/DEIDT/SVS/MS (0041575794). A distribuição do larvicida teve início a partir de janeiro de 2023, para aqueles estados

que realizaram a solicitação por meio do Sistema de Insumos Estratégicos – SIES em substituição ao larvicida previamente preconizado.

- 2.5. Testes de resistência de populações brasileiras de *Aedes aegypti* aos insumos atualmente utilizados pelo Ministério da Saúde também foram realizados pelos laboratórios de referência (LAFICAVE/Fiocruz/RJ e LENA/Sucen/SP). Como demonstrado pelas análises moleculares, é alta a frequência de mutações *kdr* em *Ae. aegypti* de todas as regiões do país, sugerindo resistência a piretróides, ao menos por este mecanismo. Isso pode confundir a interpretação dos resultados de resistência a moléculas combinadas com piretróides, sendo uma limitação dos protocolos de ensaios da OMS. Desta forma, os pesquisadores consideraram que são necessários bioensaios complementares com ingredientes ativos separados e juntos, em linhagens de laboratório e de campo e com protocolos alternativos ao da OMS, para conclusão dos resultados.
- 2.6. Neste contexto, nos dias 15 e 16 de maio de 2024 ocorreu a Oficina para elaboração do Plano de enfrentamento para o período epidêmico 2024/2025 de dengue e outras arboviroses, que teve por objetivo identificar limitações e necessidades de aprimoramento na preparação e resposta para a próxima sazonalidade, visando a implementação de um plano de enfrentamento que contemple a discussão do modelo de vigilância, manejo clínico, organização dos serviços, controle vetorial, lacunas de conhecimento para financiamento de pesquisas, comunicação e mobilização social.
- 2.7. Dentre os objetivos propostos para o planejamento das ações de controle vetorial para o próximo período epidêmico, iniciou-se a discussão para subsidiar a "Revisão dos inseticidas para uso nos próximos 5 anos Atualização dos insumos para a próxima sazonalidade (atualização da Nota Informativa nº 103/2019 CGARB/DEIDT/SVS/MS)". Como encaminhamento, definiu-se que a discussão continuasse, virtualmente, com um grupo de especialistas nesta temática.
- 2.8. Em cumprimento ao encaminhamento da Oficina para elaboração do Plano de enfrentamento para o período epidêmico 2024/2025 de dengue e outras arboviroses, a CGARB convidou especialistas em entomologia e controle vetorial do *Aedes* com experiência em monitoramento da resistência, além de membros do Comitê Técnico Assessor de Arboviroses (CTA) para participarem de reunião virtual Monitoramento da resistência de populações de *Aedes aegypti* aos inseticidas atualmente preconizados pelo Ministério da Saúde no período de 2021-2024 e atualização da Nota Informativa nº103/2019 CGARB/DEIDT/SVS/MS, ocorrida em 29 de maio de 2024.
- 2.9. Nesta reunião, foram revisados os critérios para subsidiar o programa nacional na tomada de decisão quanto à escolha dos novos insumos a serem utilizados na rotina do controle químico do vetor. Após intensas discussões, baseadas em evidências científicas, normativas e expertise dos participantes, foram considerados como critérios de eleição de novos insumos para manejo da resistência os seguintes itens:
 - I Os produtos atualmente listados pela OMS (consultada em 09 de maio de 2024) https://extranet.who.int/prequal/vector-control-products/prequalified-product-list
 - II As recomendações da Nota Técnica N.º 088/2012 (CGPNCD/DEVEP/SVS/MS) (0041579173), que aborda sobre as metodologias de controle químico e estratégias de manejo da resistência a inseticidas;
 - III A recomendação de uso em água para consumo humano, conforme *Guidelines for Drinking-Water quality*.

- IV Os resultados obtidos nos ensaios realizados entre 2017-2018 para avaliação de resistência;
- V Os resultados obtidos nos estudos de efetividade em campo desde 2013;
- VI Questões operacionais que impactam nas atividades em campo (disponibilidade de formulação seca, granulada e/ou de pronto uso; facilidade no manuseio);
- VII Preferência por larvicida biológico para reduzir a pressão de seleção;
- VIII Preferencialmente, utilizar novos produtos com diferentes princípios ativos, em especial os adulticidas.
- IX Utilização de inseticidas em modelo de mosaico. Que consiste em uma estratégia de manejo de resistência de insetos que envolve o uso rotativo ou simultâneo de diferentes classes de inseticidas em diferentes áreas geográficas ou ao longo do tempo. O objetivo é retardar o desenvolvimento de resistência dos insetos aos inseticidas, garantindo assim a eficácia contínua dos produtos utilizados no controle de vetores de doenças, como os mosquitos que transmitem arboviroses.

3. **RECOMENDAÇÕES**

- 3.1. Portanto, levando em consideração os critérios de eleição de novos insumos para manejo da resistência, aliados às discussões sobre os resultados obtidos nos ensaios e os produtos pré-qualificados disponíveis no mercado, foram elencados para utilização os seguintes produtos:
 - I **Larvicida:** Larvicida biológico a base de *Bacillus thuringiensis israelenses* Bti, composto de 3.000 UTI (Unidades Tóxicas Internacionais) por miligrama, cepa AM65-52, na formulação de grânulos dispersáveis em água, na concentração 37,4% e disponível em embalagens com peso líquido de 500 mg.
 - II **Larvicida:** Larvicida Piriproxifeno, análogo ao hormônio juvenil que inibe a emergência do mosquito adulto, na formulação de disco de resina de liberação lenta e de longa duração em água para tratar recipientes não passíveis de remoção mecânica dos focos, entre 40 até 500 litros d'agua. Concentração de 2% peso/peso do princípio ativo piriproxifeno.
 - III **Adulticida residual:** Combinação de moléculas (Clotianidina + Deltametrina) pó molhável; e
 - IV **Adulticida espacial:** Combinação de moléculas (Praletrina + Imidacloprida) ultrabaixo volume.

4. **CONSIDERAÇÕES**

- 4.1. A resistência das populações de *Ae. aegypti* à combinação de moléculas utilizadas como adulticidas (Clotianidina + Deltametrina pó molhável e Praletrina + Imidacloprida ultrabaixo volume) será reavaliada, conforme recomendado pelo grupo de especialistas. Até a obtenção dos resultados dos novos testes, estas tecnologias permanecem vigentes para o fim indicado.
- 4.2. O uso da formulação de resina do larvicida Piriproxifeno, análogo ao hormônio juvenil e que inibe a emergência do mosquito adulto, tem como objetivo a liberação lenta e de longa duração em água do insumo. Essa tecnologia vem ao

encontro da necessidade de que o tratamento de criadouros seja menos dependente das visitas domiciliares, haja vista o elevado número de pendências notificadas pelos Agentes de Controle de Endemias. Evidências científicas da efetividade do produto obtidas no Camboja, no Sudeste Asiático, indicaram efeito residual do princípio ativo por seis meses em simulação de uso doméstico^{1,2}. No Brasil, a atividade residual foi demonstrada, independentemente das variações das condições climáticas das cidades onde os testes foram realizados. Foi demonstrada a inibição de emergência de adultos acima de 80% e atividade residual maior que 6 meses, o que permite que a reaplicação do produto em grandes criadouros de larvas não passíveis de remoção seja feita com intervalo maior, conforme observação do Agente³.

- 4.3. Estudo realizado por Costa *et al*, 2024⁴ (no prelo) sugere que esta alternativa complementar de controle, poderia ser utilizada principalmente em áreas com muitos depósitos com capacidade superior a 50 litros, tanto no nível do solo quanto suspenso. Outra sugestão é a realização de um tratamento anual ou bianual com este produto, de preferência antes do período de maior densidade do vetor⁵. A Coordenação-Geral de Vigilância de Arboviroses publicará Nota Informativa específica com os direcionamentos necessários para o uso da nova tecnologia de controle larvário, assim como, ofertará capacitação para esta alternativa complementar de controle vetorial.
- 4.4. Considerando todo o exposto, o Ministério da Saúde reitera a necessidade do uso racional do controle químico e ressalta aos responsáveis técnicos das Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde que busquem, cada vez mais, incitar a realização sistemática das demais medidas de controle preconizadas antes de utilizar o controle químico. Para os larvicidas, há indicação de aplicação somente naquelas situações onde não foi possível a adoção das outras estratégias, como a remoção mecânica ou vedação dos depósitos. Já as aplicações de adulticidas por Ultrabaixo Volume (UBV) devem ser empregadas nas atividades de bloqueio de transmissão. Para esclarecimentos sobre as atividades preconizadas pelo MS, recomenda-se sempre consultar os manuais e normativas vigentes.
- 4.5. Ressalta-se que informações detalhadas sobre os produtos elencados como procedimentos de segurança, doses preconizadas e formas de aplicação serão informadas no momento de sua adoção, para que os profissionais que trabalham diretamente com o controle vetorial, na gestão ou na execução das ações sejam devidamente orientados quanto às atividades com os novos produtos.
- 4.6. Por fim, as informações contidas nesta Nota servirão de subsídios para as aquisições de larvicidas e adulticidas para o controle do *Aedes*.

REFERÊNCIAS

- 1. Seng C.M, Setha T, Nealon J, Socheat D, Nathan M.B. Six months of *Aedes aegypti* control with a novel controlled-release formulation of Piriproxifeno in domestic water storage containers in Cambodia. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2008;39(5):822-6.
- 2. Seng C.M, Setha T, Chanta N, Socheat D, Guillet P, Nathan MB. Inhibition of adult emergence of *Aedes aegypti* in simulated domestic water-storage containers by using a controlled-release formulation of Piriproxifeno. J Am Mosq Control Assoc. 2006; 22(1):152-4.
- 3. Müller, J.N., Galardo, A.K.R., Corrêa, A.P.S.d. *et al.* Impact of SumiLarv[®] 2MR on *Aedes aegypti* larvae: a multicenter study in Brazil. *Parasites Vectors* 17, 88 (2024). https://doi.org/10.1186/s13071-023-06064-w

4. Costa et al. (no prelo) Avaliação de novas metodologias de controle de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) em Pará de Minas, Minas Gerais.

LIVIA CARLA VINHAL FRUTUOSO Coordenadora-Geral de Vigilância de Arboviroses

ALDA MARIA DA CRUZ Diretora do Departamento de Doenças Transmissíveis

ETHEL MACIEL Secretária de Vigilância em Saúde e Ambiente



Documento assinado eletronicamente por **Alda Maria da Cruz, Diretor(a) do Departamento de Doenças Transmissíveis**, em 27/06/2024, às 08:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do <u>Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020</u>; e art. 8º, da <u>Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017</u>.



Documento assinado eletronicamente por **Lívia Carla Vinhal Frutuoso**, **Coordenador(a)-Geral de Vigilância de Arboviroses**, em 27/06/2024, às 13:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do <u>Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020</u>; e art. 8º, da <u>Portaria nº 900 de 31</u> de Marco de 2017.



Documento assinado eletronicamente por **Ethel Leonor Noia Maciel**, **Secretário(a) de Vigilância em Saúde e Ambiente**, em 27/06/2024, às 15:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do <u>Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020</u>; e art. 8º, da <u>Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017</u>.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?
acesso_externo=0, informando o código verificador **0041298337** e o código CRC **E5DFCCCF**.

Brasília, 12 de junho de 2024.

Referência: Processo nº 25000.086358/2024-28 SEI nº 0041298337

Coordenação-Geral de Vigilância de Arboviroses - CGARB SRTVN Quadra 701, Via W5 Norte Edifício PO700, 6º andar - Bairro Asa Norte, Brasília/DF, CEP 70719-040 Site - saude.gov.br