

# *Aedes aegypti*: vigilância, monitoramento da resistência e alternativas de controle no Brasil\*

## *Aedes aegypti*: Surveillance, Resistance Monitoring, and Control Alternatives in Brazil

### **Ima Aparecida Braga**

Programa Nacional de Controle da Dengue, Diretoria Técnica de Gestão, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, Brasília-DF, Brasil

### **Denise Valle**

Laboratório de Fisiologia e Controle de Artrópodes Vetores, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro-RJ, Brasil

### **Resumo**

Na década de 1980, iniciou-se um processo de intensa circulação do vírus da dengue, com epidemias explosivas que têm atingido todas as regiões do Brasil. Este trabalho descreve as metodologias para vigilância do vetor atualmente utilizadas no país e contextualiza a criação da Rede Nacional de Monitoramento da Resistência de *Aedes aegypti* a Inseticidas em 1998, parte integrante do Programa Nacional de Controle da Dengue. São mencionadas, ainda, as medidas de controle desencadeadas pelo Ministério da Saúde em consequência das informações obtidas sobre o *status* de resistência aos inseticidas das populações de *Aedes aegypti*, incluindo a perspectiva de utilização de produtos alternativos, como os reguladores de desenvolvimento de insetos.

**Palavras-chave:** *Aedes aegypti*; vigilância entomológica; monitoramento da resistência; controle do vetor.

### **Summary**

*In the 1980's, initiates an intense dengue virus circulation with epidemic bursts all over Brazil. This study describes the current vector surveillance methodologies employed in the country and explains the context of the creation of Aedes aegypti Insecticide Resistance Monitoring Network, in 1998, part of Brazilian Dengue Control Program. It is also mentioned the control strategies adopted by the Ministry of Health as a consequence of the information obtained on the insecticide resistance status of Aedes aegypti populations. This includes the perspective of using alternative products, such as insect growth regulators.*

**Key words:** *Aedes aegypti*; entomologic surveillance; resistance monitoring; vector control.

\* Este trabalho contou com o apoio da Secretaria de Vigilância em Saúde e da Fundação Oswaldo Cruz do Ministério da Saúde, do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Ministério da Ciência e Tecnologia, e da Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro.

### **Endereço para correspondência:**

Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão, Programa Nacional de Controle da Dengue, Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício-sede, 1º Andar, Brasília-DF. CEP: 70058-900, Brasil  
E-mail: ima.braga@saude.gov.br; dvalle@ioc.fiocruz.br

## Introdução

O monitoramento de fatores de risco biológico relacionados aos vetores de doenças tem como finalidade o mapeamento de áreas de risco em determinados territórios. Para tanto, ele se utiliza da vigilância entomológica (presença do vetor, índices de infestação, características biológicas, tais como susceptibilidade aos inseticidas e aos vírus, avaliação da eficácia dos métodos de controle, etc.), das ações de controle – químico, biológico ou físico – e das relações com a vigilância epidemiológica quanto à incidência e prevalência dessas doenças e ao impacto das ações realizadas.<sup>1</sup>

Embora a aplicação do conceito venha sendo estimulada, no Brasil, a vigilância entomológica executada pelos programas de controle de vetores das doenças endêmicas, como febre amarela, malária e dengue, geralmente esteve dissociada do desenvolvimento de bases epidemiológicas. Nessa esfera de atuação, as metas administrativas e operacionais prescritas, por exemplo, pela Campanha de Erradicação do *Ae. aegypti* e pela Campanha de Erradicação da Malária (CEM), perduram até hoje.<sup>2</sup>

A seguir, são relatados alguns aspectos de vigilância e controle de *Aedes aegypti*, incluindo a avaliação crítica dos métodos disponíveis para coleta de vetor e o histórico da criação da Rede Nacional de Monitoramento da Resistência de *Aedes aegypti* a Inseticidas (MoReNAa), que representa um avanço no controle do vetor de dengue no país. Os resultados produzidos por essa Rede, que tem como característica uma forte interação entre a pesquisa acadêmica e a prestação de serviços em saúde, servem como subsídio às decisões do Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD) para o manejo da resistência e apontam para alternativas de controle do vetor.

## Vigilância entomológica de vetores de dengue

Nos programas de controle de dengue, a vigilância entomológica é feita, principalmente, a partir de coletas de larvas, de acordo com proposta de Connor & Monroe<sup>3</sup> para medir a densidade de *Ae. aegypti* em áreas urbanas. Essa metodologia consiste em vistoriar os depósitos de água e outros recipientes localizados nas residências e demais imóveis, como borracharias,

ferros-velhos, cemitérios, etc. (tipos de imóveis considerados estratégicos, por produzirem grande quantidade de mosquitos adultos), para cálculo dos índices de infestação predial (IIP) e de Breteau (IB).<sup>4,5</sup>

A coleta de larvas (ou pesquisa larvária, como é comumente chamada no Brasil) é importante para verificar o impacto das estratégias básicas de controle da doença, dirigidas à eliminação das larvas do vetor. Esse, entretanto, não é um bom indicador para se medir a abundância do adulto, ineficaz para estimar o risco de transmissão, embora venha sendo usado com essa finalidade.<sup>6-9</sup>

*A vigilância do Aedes aegypti é feita, principalmente, pela coleta de larvas para medir sua densidade em áreas urbanas. A coleta do mosquito adulto, custosa e demorada, é realizada apenas em situações específicas ou estudos mais aprofundados.*

Outra metodologia adotada é a coleta de mosquitos adultos, cuja operacionalização para a estimativa do risco de transmissão é custosa e demorada. Em função disso, a coleta de adultos nos programas de dengue só é realizada em situações específicas, ou em estudos mais aprofundados. Por sua vez, no contexto operacional, essa informação tem valor limitado para uma avaliação de risco de transmissão.<sup>8,9</sup> Primeiramente, porque a relação entre as coletas e os números absolutos de adultos é desconhecida: os mosquitos adultos repousam dentro e fora das casas, freqüentemente em locais pouco acessíveis, e o número deles coletado representa apenas uma estimativa do total. O segundo obstáculo ao uso desse índice para avaliação de risco é que a relação entre o número de adultos e a transmissão é desconhecida: a correlação entre o número de vetores coletados e o número de humanos na área de coleta, que poderia fornecer o número de vetores adultos por pessoa, não é suficiente para quantificar o risco. Contudo, essa correlação se aproxima mais da realidade que os índices larvários.<sup>9</sup>

Ainda para avaliação da densidade do vetor, instalam-se armadilhas de oviposição e armadilhas para coleta de larvas, que visam estimar a atividade de postura.

A armadilha de oviposição, também conhecida no Brasil como 'ovitrampa', é destinada à coleta de ovos. Em um recipiente de cor escura, adere-se um material áspero que permite a fixação dos ovos depositados. Em 1965, iniciou-se o uso das ovitrapas para a vigilância das populações adultas de *Ae. aegypti*.<sup>10</sup> Posteriormente, ficou demonstrada a superioridade dessas armadilhas em relação à pesquisa larvária para verificação da ocorrência do vetor.<sup>11</sup> As ovitrapas fornecem dados úteis sobre distribuição espacial e temporal (sazonal). Dados obtidos com essa metodologia também foram usados para monitorar o impacto de vários tipos de medidas de controle que envolvem a redução do vetor com inseticidas. Embora as ovitrapas sejam muito úteis para verificação da presença e distribuição de fêmeas do vetor, não devem ser usadas como ferramenta única para estimativa do risco de dengue.<sup>9,12</sup>

As armadilhas para coleta de larvas, ou 'larvitrapas', são depósitos geralmente feitos de seções de pneus usados. Nas larvitrapas, as flutuações de água da chuva induzem a eclosão dos ovos e são as larvas que se contam, ao invés dos ovos depositados nas paredes da armadilha. A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) recomenda seu uso para detecção precoce de novas infestações e para a vigilância de populações de *Aedes* com baixa densidade.<sup>4,5</sup> No Brasil, o PNCD recomenda que as larvitrapas sejam usadas em locais considerados como porta de entrada do vetor adulto, tais como portos fluviais ou marítimos, aeroportos, terminais rodoviários e ferroviários e terminais de carga, para verificação da entrada do vetor em áreas ainda não infestadas; e para monitoramento desses pontos em áreas infestadas. Em razão do grande fluxo de pessoas, é importante que esses locais estejam livres de *Aedes*.

Também no Brasil, confirmou-se a maior sensibilidade das ovitrapas, em relação à pesquisa larvária e às larvitrapas, para verificação da presença do vetor.<sup>13,14</sup> Com base nesses estudos, o PNCD introduziu o uso de ovitrapas de forma rotineira pelo programa. Ademais, as ovitrapas têm sido bastante úteis quando se deseja coletar grande quantidade de ovos para, por exemplo, iniciar uma colônia representativa de determinada localidade, para estudos biológicos. Verificou-se, ainda, que as ovitrapas constituem um instrumento eficaz quando se estuda a dispersão do vetor.<sup>15</sup>

No PNCD, atualmente, as ovitrapas servem para verificar a presença e a abundância de *Aedes* em áreas

com baixa densidade do vetor e em áreas sob vigilância. No caso do monitoramento da resistência de *Ae. aegypti* a inseticidas, as ovitrapas vêm sendo usadas para a coleta de ovos de forma amostral.<sup>16,17</sup>

## O monitoramento da resistência do *Aedes aegypti*

Durante os anos 1990, a incidência de dengue aumentou consideravelmente, como consequência da dispersão do *Ae. aegypti* no território nacional, que se intensificou a partir de 1994,<sup>18</sup> tornando cada vez mais evidente a necessidade de melhorar a vigilância do vetor. Nesse contexto, a avaliação do *status* de susceptibilidade aos inseticidas era uma importante ferramenta de controle.

Os primeiros resultados a registrar alteração da suscetibilidade do *Ae. aegypti* a inseticidas derivam de testes realizados pela Superintendência de Controle de Endemias (Sucen), do Governo do Estado de São Paulo.<sup>19</sup> Estudos efetuados pelo Núcleo de Entomologia do Estado do Rio de Janeiro e a Fundação Nacional de Saúde (Funasa), em 1998, detectaram diminuição da persistência de temefos em simulações de campo. Resultados dos dois laboratórios indicavam a premente necessidade de implementar o monitoramento da susceptibilidade do *Ae. aegypti* a inseticidas, principalmente ao temefos, malation e fenitroton, organofosforados que vinham sendo utilizados na rotina do programa de controle da dengue.

No segundo semestre de 1998, iniciaram-se discussões sobre a necessidade de avaliação da susceptibilidade dos vetores aos inseticidas utilizados para seu controle no Brasil. Um grupo de trabalho foi formado e, no I Seminário Internacional de Controle de Vetores e Reservatórios, realizado em outubro de 1998, formulou-se uma proposta para a implantação, em nível nacional, do monitoramento da resistência dos vetores a inseticidas. Como prioridade, optou-se pelo monitoramento do *Ae. aegypti*.<sup>20</sup>

Ainda em 1999, em função da falta de estrutura necessária à execução desses procedimentos no Brasil, foram enviados à Dra Janet Hemingway, de um laboratório da Universidade de Gales, Cardiff, ovos de *Ae. aegypti* coletados em algumas áreas do país, para avaliação de resistência. Naquele laboratório, ensaios biológicos, realizados de acordo com metodologia definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS),<sup>21</sup>

detectaram alteração da suscetibilidade a temephos em algumas populações do vetor no Estado de São Paulo (Municípios de Araçatuba, Campinas, Barretos, Ribeirão Preto e Santos) e a fenitrotion e malation em populações dos Municípios de Campinas e Santos (SP), Porto Velho (Rondônia), Vargem Grande/Rio de Janeiro (Rio de Janeiro) e Uberaba (Minas Gerais). Também foram realizados ensaios bioquímicos, de quantificação de atividade de Acetilcolinesterase (AChE), Glutathione S-transferases (GST), Esterases e Monooxigenases. Detectou-se alteração de AChE na população de *Ae. aegypti* coletada em Uberaba (MG), de GST nos mosquitos provenientes de Porto Velho (RO) e de Esterase (quando se utilizou acetato de p-nitro-fenil como substrato) em mosquitos coletados nos Municípios do Estado de São Paulo (Araçatuba, Campinas, Marília e Santos). Alguma alteração de Esterases também foi observada na população de Porto Velho (RO). Mosquitos provenientes de Araçatuba e Santos (SP) e de Porto Velho (RO) também apresentaram níveis elevados de Monooxigenases.

*O monitoramento da suscetibilidade das populações de Ae. aegypti a inseticidas, em diferentes regiões do país, contribuirá para a definição de estratégias racionais de controle fundamentadas no perfil da resistência do vetor e dos mecanismos envolvidos no nível local.*

Esses dados foram analisados entre 29 de junho e 2 de julho de 1999, quando a Funasa reuniu, em Brasília, técnicos do programa de controle de dengue e da área de entomologia e de controle de vetores com especialistas nacionais e internacionais em resistência de vetores a inseticidas. O grupo definiu orientações sobre o uso de inseticidas no país (piretróides, para controle de adultos; e temephos, para larvas) e recomendou a implantação do monitoramento da resistência do *Ae. aegypti* a inseticidas.<sup>20</sup> Na mesma reunião, a avaliação de formulações de bactérias patogênicas *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti) e de

methoprene para o controle do *Ae. aegypti* também foi recomendada.

A Rede Nacional de Monitoramento da Resistência de *Ae. aegypti* a Inseticidas – MoReNAa – foi instituída no mesmo ano, sob a coordenação da Gerência de Entomologia e Pesquisa Operacional (GTEPO) da Funasa, com a proposta de agregar 12 laboratórios para realização das provas biológicas. Três desses laboratórios atuariam também como referência para os ensaios bioquímicos. Durante o ano 2000, com a colaboração dos laboratórios de referência, técnicos de sete laboratórios dos Núcleos de Entomologia da Funasa foram capacitados para realizar provas biológicas.

No biênio 1999-2000, populações de *Ae. aegypti* de 67 Municípios do país foram avaliadas, tendo sido detectada resistência a temephos principalmente em Municípios das Regiões Sudeste e Nordeste. O trabalho consistiu, inicialmente, na exposição de larvas a uma dose diagnóstica de temephos, conforme recomendado pela OMS para detecção de resistência.<sup>21</sup> Posteriormente, realizaram-se ensaios do tipo dose-resposta, que objetivam quantificar a resistência detectada. Desde então, vêm sendo avaliados, periodicamente, cerca de 80 Municípios em todo o país. A resistência a temephos tem sido detectada em muitas das populações avaliadas.<sup>16,17,22</sup>

Em junho de 2003, foi criada a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS), que incorporou às atribuições do antigo Centro Nacional de Epidemiologia (Cenepi), até então de competência da Funasa, a coordenação dos programas nacionais de combate à tuberculose, hanseníase, hepatites virais, doenças sexualmente transmissíveis e aids, enfermidades até então supervisionadas por outras áreas do Ministério.<sup>23</sup> A partir da criação da SVS/MS, todas as ações de prevenção e controle de doenças, incluindo a MoReNAa, passaram a ser coordenadas por essa Secretaria.

Na estrutura da recém-criada SVS, a MoReNAa está incorporada ao PNCD. Essa rede conta, atualmente, com quatro laboratórios de referência, visto que, com o processo de descentralização, alguns laboratórios que, até então, participavam do monitoramento, passaram a realizar outras atividades.

Hoje, todos os laboratórios pertencentes à rede de monitoramento realizam provas de susceptibilidade do *Ae. aegypti* a temephos com a dose diagnóstica e com ensaios do tipo dose-resposta. Os laboratórios

localizados na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)/Rio de Janeiro-RJ e na Sucen/Marília-SP também avaliam a susceptibilidade de adultos a outros organofosforados e a piretróides [metodologia recomendada pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dos Estados Unidos da América, descrita por Brogdon e McAllister]<sup>24</sup> e realizam ensaios bioquímicos para detecção dos mecanismos de resistência.

Durante o monitoramento realizado em 1999-2000, o laboratório da Fiocruz/RJ foi responsável pelos testes de populações de *Ae. aegypti* provenientes dos Estados do Rio de Janeiro e do Espírito Santo, tendo realizado, ao todo, avaliação de dez Municípios. Foi encontrada resistência a temephos em todos os sete Municípios do Rio de Janeiro avaliados e em uma das três populações dos Municípios do Espírito Santo. Verificou-se, também, alteração do *status* de susceptibilidade dos adultos de várias populações aos organofosforados fenitroton e malation.<sup>16</sup>

Os dados obtidos pelos ensaios biológicos, conjugados com observações de campo, foram usados para definir novas estratégias de controle. A Funasa optou por substituir o temephos pelo biolarvicida Bti nos Estados do Rio de Janeiro e do Rio Grande do Norte, como também em alguns outros Municípios do país. Essa substituição foi efetivada entre dezembro de 2000 e janeiro de 2001.

Avaliação de populações de *Aedes aegypti* coletadas durante o ano de 2001, provenientes dos Estados do Rio de Janeiro, de Sergipe e de Alagoas, detectou resistência ao temephos em todos os 12 Municípios avaliados.<sup>17</sup> É importante ressaltar que, naquela ocasião, populações do vetor de diferentes bairros da cidade do Rio de Janeiro foram analisadas separadamente, visando determinar se diferenças entre bairros eram ou não significativas; a razão de resistência ( $RR_{90}$ ) verificada variou entre 7,4 e 16,8.

### Alternativas de controle e perspectivas

A primeira medida tomada pela Funasa para manejar a resistência de *Ae. aegypti* foi a substituição dos inseticidas organofosforados por piretróides, para o controle de adultos. Essa estratégia visava utilizar inseticidas com modos de ação distintos para larvas e adultos, fundamentada em estudos anteriores demonstrativos da rotação de dois ou mais inseticidas, com modos de ação diferentes, e seu poder de reduzir a

taxa de resistência ou postergar a seleção de indivíduos resistentes.<sup>25,26</sup>

A confirmação de resistência a temephos, detectada em vários Municípios brasileiros, motivou sua substituição por Bti em áreas consideradas críticas. A medida, embora pertinente, acarretou alguns problemas operacionais, visto que as formulações existentes de Bti são muito menos persistentes no ambiente, comparativamente ao temephos.<sup>27</sup> Quando a resistência é alta ( $RR > 10$ ), entretanto, a persistência de temephos é curta, uma vez que a concentração do produto diminui ao longo do tempo.

Era necessário, portanto, encontrar alternativas viáveis para a substituição de temephos. Outro larvicida indicado pela OMS para o controle de *Ae. aegypti* é o methoprene.<sup>28</sup> Uma tentativa inicial de seu uso no campo demonstrou que, apesar de sua eficácia, o modo de ação desse análogo de hormônio juvenil, que é diferente dos inseticidas convencionais, requer definição prévia dos parâmetros de avaliação de seus efeitos sobre o vetor. Esse requisito é necessário para sua introdução na rotina do PNCD no Brasil: o principal efeito de methoprene é a inibição da emergência de adultos (e não a indução de mortalidade) e sua eficácia não pode ser quantificada pelo uso de metodologias que estimam a densidade larvária, como é feito no país nos dias de hoje.

Braga e colaboradores<sup>29</sup> conduziram ensaios de laboratório com *Ae. aegypti* – cepa Rockefeller (cepa-padrão de susceptibilidade a inseticidas) – para avaliar a eficácia do methoprene. Nesses ensaios, seu efeito sobre a morfogênese, a mortalidade e a inibição da emergência dos adultos foi investigado e definiu-se uma metodologia para avaliação do efeito de análogos de hormônio juvenil em condições de laboratório. Posteriormente, o efeito do methoprene sobre populações de campo (sensíveis e resistentes a temephos) e o uso combinado de methoprene e temephos foram avaliados em condições de laboratório, com base em metodologia definida previamente.<sup>29,30</sup> Embora a resistência ao methoprene já tenha sido objeto de registro em algumas linhagens de culicídeos,<sup>31-33</sup> todas as populações de *Ae. aegypti* estudadas, originárias de diferentes localidades do país, mostraram-se susceptíveis a esse regulador de crescimento de insetos [*Insect Growth Regulator* (IGR)], apesar de possuírem diferentes mecanismos de resistência metabólica.



Esses resultados iniciais indicam que o methoprene pode vir a se tornar uma boa alternativa ao temephos, desde que acompanhada por avaliação em campo capaz de aferir as alterações dos níveis de infestação induzidas por esse IGR. Nesse sentido, a coleta de exúvias em criadouros, no campo, tem sido proposta como parâmetro de avaliação para os efeitos provocados pelo methoprene e outros reguladores de crescimento.<sup>34</sup>

Na perspectiva de alternativas de controle de mosquitos atualmente disponíveis, pode-se citar, além do methoprene, um dos mais antigos análogos de hormônio juvenil desenvolvidos, o pyriproxifen, também quimicamente relacionado ao hormônio juvenil natural (HJ), de grande eficácia.<sup>35</sup> Ambos são recomendados pela OMS para controle de *Aedes sp.* (espécies) em água potável.<sup>28,36,37</sup>

Existem outros compostos, os inibidores da síntese de quitina, que, apesar de não quimicamente relacionados ao HJ, produzem efeitos similares.<sup>36,38,39</sup> Os mais conhecidos são o diflubenzuron e o triflumuron, que atuam sobre as larvas ocasionando sua morte durante a ecdise. A larva não consegue eliminar a cutícula velha porque, aparentemente devido à inibição da deposição de quitina, não há rigidez suficiente para isso. As larvas ainda sobrevivem por algum tempo mas acabam por morrer.<sup>40</sup>

Embora eficazes, esses produtos não são recomendados para aplicação em água potável, o que restringe seu uso em áreas do país nas quais os criadouros

predominantes são recipientes de abastecimento de água para consumo humano, como tonéis, tambores e caixas d'água.

O maior conhecimento sobre a ação e a eficiência dos reguladores de crescimento é pré-requisito para sua adoção no controle do *Aedes aegypti*, assim como nas atividades de rotina dos programas de controle de dengue.

Outro aspecto importante a ser considerado é a contribuição do monitoramento da susceptibilidade das populações de *Ae. aegypti* a inseticidas, em diferentes áreas do país, na definição de estratégias racionais de controle com base em conhecimento detalhado sobre o perfil da resistência e dos mecanismos envolvidos no nível local. Por esse motivo, a manutenção da rede de monitoramento e, inclusive, o aumento do número de Municípios avaliados devem ser estimulados. Adicionalmente, a inclusão, na Rede de Monitoramento da Resistência de *Aedes aegypti* a Inseticidas, de avaliações da eficácia de análogos de hormônio juvenil, de Bti e de outros inseticidas alternativos sobre as populações resistentes aos inseticidas convencionais poderia colaborar com o controle dos níveis de infestação por *Ae. aegypti* no país. Essas medidas, em conjunto, seriam importantes para a redução, em última análise, dos casos de dengue. Finalmente, a adesão de outros laboratórios, com infra-estrutura adequada e capacitação técnica, seria fundamental para o fortalecimento do Programa Nacional de Controle da Dengue.

## Referências bibliográficas

1. Fundação Nacional de Saúde. Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD). Brasília: Funasa; 2002.
2. Gomes AC. Vigilância entomológica. Informe Epidemiológico do SUS 2002;1(2):79-90.
3. Connor ME, Monroe WM. *Stegomyia* indices and their value in yellow fever control. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1923;3:9-19.
4. Fundação Nacional de Saúde. Dengue – instruções para pessoal de combate ao vetor. Manual de normas técnicas. Brasília: Funasa; 2001.
5. Organização Panamericana de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control. Washington, DC: OPS; 1995.
6. Nelson M. The significance of indicators and indices. CTD/FIL(DEN)/IC/95 WP.3.4.1, 1995.
7. Tun-Lin W, Kay BH, Barnes A. The Premise Condition Index: a tool for streamlining surveys of *Aedes aegypti*. American Journal of Tropical Medicine & Hygiene 1995;53(6):591-594.
8. Focks DA. Epidemiology. In: Halstead Scott B, editor. Dengue. Geoffrey Pasvol & Stephen Hoffman; 1997.
9. Focks DA. A review of entomological sampling methods and indicators for dengue vectors [monografia na Internet] 2000. [citado 2003 May 5]. Disponível em: [www.ID-Analysis.com](http://www.ID-Analysis.com)

10. Fay RW, Perry AS. Laboratory studies of ovipositional preferences of *Aedes aegypti*. Mosquito News 1965;25:270-281.
11. Fay RW, Eliason DA. A preferred oviposition site as a surveillance method for *Aedes aegypti*. Mosquito News 1966;26:531-534.
12. Gomes AC. Medidas dos níveis de infestação urbana para *Aedes (Stegomyia) aegypti* e *Aedes (Stegomyia) albopictus*. Informe Epidemiológico do SUS 1998;7(3):49-57.
13. Braga IA, Gomes AC, Nelson MM, Mello RCG, Bergamaschi DP, Souza JMP. Comparative study between larval surveys and ovitraps to monitor populations of *Aedes aegypti*. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2000;33(4): 347-353.
14. Marques CC, Marques GR, de Brito M, dos Santos Neto LG, Ishibashi V de C, Gomes F de A. Comparative study of the efficiency of larval and ovitraps for the surveillance of dengue and yellow fever vectors. Revista de Saúde Pública 1993;27(4):237-241.
15. Honório NA, Silva W da C, Leite PJ, Goncalves JM, Lounibos LP, Lourenco-de-Oliveira R. Dispersal of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in an urban endemic dengue area in the State of Rio de Janeiro, Brazil. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 2003;98(2):191-198.
16. Lima JBP, Pereira da Cunha M, Silva Jr RCS, Galardo AKR, Soares SS, Braga IA, Ramos RP, Valle D. Resistance of *Aedes aegypti* to organophosphates in several municipalities in the states of Rio de Janeiro and Espírito Santo, Brazil. American Journal of Tropical Medicine & Hygiene 2003;68:329-333.
17. Braga IA, Lima JBP, Soares SS, Valle D. *Aedes aegypti* resistance to temephos during 2001 in several municipalities in the States of Rio de Janeiro, Sergipe, and Alagoas, Brazil. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 2004;99(2):199-203.
18. Barbosa da Silva J Jr, Siqueira JB Jr, Coelho GE, Vilarinhos PT, Pimenta FG Jr. Dengue in Brazil: current situation and control activities. Epidemiological Bulletin 2002;23(1):3-6.
19. Macoris MLG, Camargo ME, Silva IG, Takaku L, Andrighetti MT. Modificação da susceptibilidade de *Aedes (Stegomyia) aegypti* ao temephos. Revista de Patologia Tropical 1995;24(1):31-40.
20. Fundação Nacional de Saúde. Reunião técnica para discutir *status* de resistência de *Aedes aegypti* e definir estratégias a serem implantadas para monitoramento da resistência no Brasil. Brasília: Funasa; 1999.
21. World Health Organization. Instructions for determining the susceptibility or resistance of mosquito larvae to insecticides. Geneve: WHO; 1981. WHO/VBC/81.807.
22. Macoris MLG, Andrighetti MTM, Takaku L, Glasser CM, Garbeloto VC, Bracco JE. Resistance of *Aedes aegypti* from the state of São Paulo, Brazil, to organophosphates insecticides. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 2003;98(5):703-708.
23. Secretaria de Vigilância em Saúde. Conheça a Secretaria 2004 [dados na Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2004 [capturado 2004 mar 10]. Disponível em: <http://saude.gov.br/svs/info/info00.htm>
24. Brogdon WG, McAllister JC. Insecticide resistance and vector control. Emerging Infectious Diseases 1998;4(4):605-613.
25. Ferrari JA. Insecticide resistance In: The Biology of Disease Vectors. Colorado: University Press of Colorado; 1996.
26. Rodriguez RAD. Large scale field evaluation of rotations and mosaic spraying as resistance management strategies in the coastal plain of Chiapas, México [doctor of Philosophy]. Cardiff: University of Wales; 2000.
27. Lima JBP. *Aedes aegypti* e *Anopheles* neotropicais, vetores de importância médica no Brasil: aspectos básicos de biologia e controle [tese de Doutorado]. Rio de Janeiro (RJ): Instituto Oswaldo Cruz; 2003.
28. Chavasse DC, Yap HH. Chemical methods for the control of vectors and pests of public health importance. Geneve: WHO; 1997. WHO/CTD/WHOPES/97.2.
29. Braga IA, Melo CB, Peixoto AA, Valle D. Evaluation of methoprene effect on *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) development on laboratory conditions. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 2005;100(4):435-440.
30. Braga IA, Mello CB, Reis IM, Lima JBP, Viana-Medeiros PF, Valle D. Effect of methoprene, an insect growth regulator, over temephos-resistant *Aedes aegypti* populations from different Brazilian localities, in laboratory conditions. Journal of Medical Entomology 2005;42(5): 830-837.

31. Kadri ABH. Cross-resistance to an insect juvenile hormone analogue in a species of the *Anopheles gambiae* complex resistant to insecticides. *Journal of Medical Entomology* 1974;12:10-12.
32. Brown TM, Brown AWA. Experimental induction of resistance to a juvenile hormone mimic. *Journal of Economic Entomology* 1974;67:799-801.
33. Dame DA, Wichterman GJ, Hornby JA. Mosquito (*Aedes taeniorhynchus*) resistance to methoprene in an isolated habitat. *Journal of American Mosquito Control Association* 1998;14:200-203.
34. Becnel JJ, Garcia J, Johnson M. Effects of three larvicides on the production of *Aedes albopictus* based on removal of pupal exuviae. *Journal of American Mosquito Control Association* 1996;12(3):499-502.
35. Slama K, Romanuk M, Sorm F. *Insect Hormones and Bioanalogues*. New York: Springer Verlag; 1974.
36. Estrada JG, Mulla MS. Evaluation of two insect growth regulators against mosquitoes in the laboratory. *Journal of American Mosquito Control Association* 1986;2(1):57-60.
37. Mulla MS. Insect growth regulators for vector control of mosquito pests and disease vectors. *Chinese Journal of Entomology Special Publication* 1991;6:81-91.
38. Mulder R, Gijswijt MJ. The laboratory evaluation of two promising new insecticides which interfere with cuticle deposition. *Pesticide Science* 1973;4:737-745.
39. Wellinga K, Mulder R, van Daalen JJ. Synthesis and laboratory evaluation of 1-(2,6-disubstituted benzoyl)-3-phenylureas, a new class of insecticides I. 1-(2,6-dichlorobenzoyl)-3-phenylureas. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 1973;21:348-354.
40. Mulla MS. The future of insect growth regulators in vector control. *Journal of American Mosquito Control Association* 1995;11:269 -273.

Recebido em 20/11/2005

Aprovado em 04/06/2007