



INSTITUTO DE BIOLOGIA – CEDERJ



**USO DA BACTÉRIA *Wolbachia pipientis* (Hertig, 1936) NO
CONTROLE BIOLÓGICO DO *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) NO
CONTROLE DA DENGUE NO BRASIL: UMA REVISÃO**

PEDRO MENDES RODRIGUES DA SILVA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
POLO UNIVERSITÁRIO CEDERJ DUQUE DE CAXIAS

RIO DE JANEIRO, 2018



INSTITUTO DE BIOLOGIA – CEDERJ



**USO DA BACTÉRIA *Wolbachia pipientis* (Hertig, 1936) NO
CONTROLE BIOLÓGICO DO *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) NO
CONTROLE DA DENGUE NO BRASIL: UMA REVISÃO**

PEDRO MENDES RODRIGUES DA SILVA

Monografia apresentada à Universidade Federal do Rio de Janeiro para obtenção do grau de Licenciado no Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas – Consórcio CEDERJ, 2018.

Orientador: Leonardo da Silva Lima
Co-orientadora: Alessandra do Espírito Santo

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
POLO UNIVERSITÁRIO CEDERJ DUQUE DE CAXIAS

RIO DE JANEIRO, 2018

FICHA CATALOGRÁFICA

DA SILVA, Pedro Mendes Rodrigues

Uso da bactéria *Wolbachia pipientis* (Hertig, 1936) no controle biológico do *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) no controle da dengue no Brasil: uma revisão. Duque de Caxias, 2018. 46 f. il: 31 cm

Orientadores: Leonardo da Silva Lima

Alessandra do Espirito Santo

Monografia apresentada à Universidade Federal do Rio de Janeiro para obtenção do grau de Licenciado no Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas – Modalidade EAD. 2018

Referências bibliográficas: f. 36-46

1. *Aedes aegypti*, *Wolbachia pipientis*, Controle biológico, vetores de doenças

I. LIMA, Leonardo da Silva

SANTO, Alessandra do Espirito

II. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Licenciatura em Ciências Biológicas – Modalidade EAD

III. Uso da bactéria *Wolbachia pipientis* (Hertig, 1936) no controle biológico do *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) no controle da dengue no Brasil: uma revisão.



UNIVERSIDADE
DO BRASIL
UFRJ



instituto de **biologia**
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

| ATA - DEFESA DE MONOGRAFIA DE PROJETO FINAL | | |
|---|---------------|--|
| NOME DO GRADUANDO (A) Pedro Mendes Rodrigues da Silva | | MATRÍCULA 10214020322 |
| LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS – IB – UFRJ – EAD – POLO DUQUE DE CAXIAS | | |
| TÍTULO DA MONOGRAFIA | | |
| O uso da Bactéria <i>Wolbachia pipientis</i> (Hertig, 1936) no controle biológico do <i>Aedes aegyptis</i> (Linnaeus, 1752) no Brasil: uma revisão | | |
| NOME DOS MEMBROS DA BANCA | TÍTULO | ASSINATURA |
| Orientador Leonardo da Silva Lima | Mestre | |
| Cícero Augusto Prudencio Pimenteira | Doutor | |
| Verônica Leite de Holanda Gomes | Mestre | |
| | | Data: 23/02/2018 |
| <input checked="" type="checkbox"/> APROVADO (A) | | <input type="checkbox"/> REPROVADO (A) |
| HAVENDO SUGESTÕES NA DEFESA, COLOCAR TÍTULO MODIFICADO DA MONOGRAFIA | | |
| Uso da bactéria <i>Wolbachia pipientis</i> (Hertig, 1936) no controle biológico do <i>Aedes aegyptis</i> (Linnaeus, 1752) no controle da dengue no Brasil: uma revisão | | |
| Sr.(a) Coordenador (a): encaminho, em anexo, a versão revisada do Trabalho Final de Curso nos formatos impresso e digital . Atesto que tal versão contempla as sugestões e/ou observações feitas pela banca durante a defesa. | | |
| | | |
| ASSINATURA DO ORIENTADOR | | |
| Rio de Janeiro, 23 de fevereiro de 2018 | | |
| LOCAL E DATA | | |
| ASSINATURA DO COORDENADOR DO CURSO | | |
| LOCAL E DATA | | |

Dedico este trabalho a minha família e amigos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, primeiramente, pela oportunidade de realizar o meu sonho: ser um professor! Agradeço ao meu orientador professor Leonardo. A minha co-orientadora e professora Alessandra que me ajudou em grande parte do meu estágio. Ao meu pai pelo seu incentivo. A minha avó pelo seu constante encorajamento. Ao meu colega já falecido Seu Marcos, que não teve tempo de acabar o curso. A professora Ana Lúcia com a sua paciência e seus conselhos amigos. Ao gerente de comunicação do projeto Guilherme Costa da Fiocruz, por ter tirado as minhas dúvidas quanto ao tema escolhido. Aos colegas do curso de Biologia do polo de Duque de Caxias pela participação e convivência durante todos esses anos de estudo. Ao professor de Física, Eduardo, que sempre levantava o meu astral com o seu bom humor. A todas as pessoas que colaboraram direta ou indiretamente na conclusão deste trabalho.

SUMÁRIO

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 11 |
| 2 | OBJETIVO | 14 |
| 2.1 | OBJETIVO GERAL | 14 |
| 2.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 14 |
| 3 | METODOLOGIA | 15 |
| 3.1 | REVISÃO DE LITERATURA | 15 |
| 3.1.1 | A DENGUE NO MUNDO | 15 |
| 3.1.2 | A DENGUE NO BRASIL | 16 |
| 3.1.3 | CONTROLE DE DOENÇAS TRANSMITIDAS POR MOSQUITOS VETORES | 17 |
| 3.1.4 | O CONTROLE BIOLÓGICO | 20 |
| 3.1.5 | EFEITOS FENOTÍPICOS DA INFECÇÃO POR <i>Wolbachia pipientis</i> NO HOSPEDEIRO | 21 |
| 3.1.6 | EPIDEMIOLOGIA DA DENGUE | 25 |
| 3.1.7 | O PROJETO PARA ELIMINAR A DENGUE | 27 |
| 3.1.8 | TESTES DE CAMPO | 33 |
| 4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 35 |
| 5 | CONCLUSÃO | 38 |
| 6 | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 39 |

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Figura 1. Mapa da região de Tubiancanga | 30 |
| Figura 2. Mapa da região de Jurujuba | 31 |
| Figura 3. Autossustentabilidade do Projeto | 32 |
| Figura 4. Dispositivo de liberação de ovos | 33 |
| Figura 5. Tabela de artigos e monografias encontrados | 35 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-----------|---|
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| CHIKV | Vírus Chikungunya |
| CONEP | Comissão Nacional de Ética em Pesquisa |
| DENV | Vírus da dengue |
| DENV-1 | Sorotipo da dengue tipo 1 |
| DENV-2 | Sorotipo da dengue tipo 2 |
| DENV-3 | Sorotipo da dengue tipo 3 |
| DENV-4 | Sorotipo da dengue tipo 4 |
| FIOCRUZ | Fundação Instituto Oswaldo Cruz |
| IBAMA | Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis |
| IC | Incompatibilidade Citoplasmática |
| IP | Interferência de Patógenos |
| MAPA | Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento |
| MIV | Manejo Integrado de Vetores |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| TII | Técnica de insetos incompatíveis |
| Wmel | Cepa de <i>Wolbachia pipientis</i> extraída da mosca <i>Drosophila Melanogaster</i> |
| WmelBr | Linhagem de <i>Wolbachia pipientis</i> com fundo genético Brasileiro |
| Wmelpop | Cepa pipoca de <i>Wolbachia pipientis</i> extraída da mosca <i>Drosophila Melanogaster</i> |
| WmelWalbB | Cepa superinfectada de <i>Wolbachia pipientis</i> |
| WNV | Vírus do oeste do Nilo |
| YFV | Vírus da Febre Amarela |
| ZIKV | Vírus da Zika |

RESUMO

Este trabalho é uma revisão de literatura sobre o uso da bactéria *Wolbachia pipientis* no combate a doenças transmitidas por vetores, sendo a oportunidade aproveitada para divulgar a versão brasileira do Projeto Eliminar a Dengue, mostrando a sua dificuldade e urgência em se expandir visando o controle de doenças que reapareceram e estão se espalhando pelo Brasil. A bactéria *Wolbachia pipientis*, passou a ser mais conhecida em 2010 quando se iniciou a primeira versão deste projeto na Austrália. Foram extraídos da internet artigos científicos e monografias relevantes para a compreensão deste tema complexo. Foi escolhido o intervalo de tempo entre 2009 e 2017 tendo sido encontrado nesses três últimos anos justificativas de que a *Wolbachia pipientis* esta tendo resultados positivos no controle de doenças e que é capaz de, a longo prazo, impactar o cenário epidemiológico brasileiro. Este trabalho serve como elemento de consulta atualizado, sobre o emprego da *Wolbachia pipientis* como forma de controle biológico do *Aedes aegypti*.

Palavras-chave: *Wolbachia pipientis*, *Aedes aegypti*, controle biológico, vetores de doenças.

ABSTRACT

This work is a review of the literature on the use of *Wolbachia pipientis* bacterium in the fight against vector-borne diseases, and the opportunity was used to disseminate the Brazilian version of the Eliminate Dengue Project, showing its difficulty and urgency to expand for control of diseases that have reappeared and are spreading throughout Brazil. The bacterium *Wolbachia pipientis*, became better known in 2010 when the first version of this project began in Australia. Scientific articles and monographs relevant to the understanding of this complex topic have been extracted from the Internet. The time interval between 2009 and 2017 was chosen and, in the last three years, *Wolbachia pipientis* has been found to have positive results in disease control and is capable, in the long run, of impacting the brazilian epidemiological scenarium. This work serves as an updated query on the use of *Wolbachia pipientis* as a form of biological control of *Aedes aegypti*.

Key words: *Wolbachia pipientis*, *Aedes aegypti*, biological control, vectors of diseases.

1 INTRODUÇÃO

Na natureza existe uma imensa variedade de organismos microscópicos: bactérias, protozoários, fungos etc. Alguns deles são benéficos para o homem, outros são nocivos a nossa espécie causando-nos doenças, que dependendo das peculiaridades do organismo de cada um, podem comprometer a saúde de forma leve, grave ou até mesmo levando a morte. Esses organismos precisam ser controlados a fim de que os efeitos nocivos que nos causam sejam minimizados.

Os insetos agem como vetores de agentes etiológicos capazes de impactar a saúde pública. Tais são classificados em mecânicos e biológicos. Os vetores mecânicos são aqueles que acidentalmente podem transportar um agente etiológico. Ao pousarem ou se alimentarem de material infectado carregam o agente infeccioso nas suas patas, probóscide, asas ou trato-gastrointestinal, não ocorrendo multiplicação ou modificação do agente. São exemplos de vetores mecânicos: baratas, formigas, moscas, entre outros artrópodes, que podem carrear diversos patógenos até um hospedeiro potencial. Já os vetores biológicos representam a principal via de transmissão do agente, que nele fica protegido, se multiplica ou sofre transformações inerentes ao seu próprio ciclo. No Brasil inúmeras são as doenças transmitidas por vetores biológicos como: Dengue, Malária, Doença de Chagas, Leishmaniose e Febre Amarela (REY, 2008).

Os vírus que causam essas doenças são chamados de arbovírus e têm um ciclo próprio que compreende três hospedeiros: o vertebrado não humano, o mosquito e o homem. Os hospedeiros vertebrados não humanos são responsáveis por permitir a produção de uma viremia capaz de infectar o inseto hematófago vetor. Contudo, esse hospedeiro não é um bom reservatório para o vírus, pois os níveis de partículas virais circulantes baixam bruscamente à medida que anticorpos específicos vão sendo formados e, progressivamente, os insetos que se alimentarem no seu sangue vão deixando de se infectar. Os vertebrados suscetíveis aos arbovírus estão entre os mamíferos (roedores, preguiças, marsupiais, macacos etc.) e aves, as quais, devido a sua capacidade de deslocamento pelo vôo, espalham passivamente os arbovírus, muitas vezes de um continente para outro, nos períodos de migração (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994).

O inseto é o real reservatório dos arbovírus, além de desempenhar o papel de transmissor. Uma vez infectado, o inseto permanece infectado e infectante pelo resto de sua vida, sendo incapaz de controlar a invasão do vírus em todas as partes de seu corpo. Assim, os ovários também podem ser atingidos e, não raramente, certa proporção dos ovos produzirá adultos que já nascerão naturalmente infectados com o vírus (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994).

O homem é um hospedeiro vertebrado acidental para o arbovírus. Com raras exceções, como na febre amarela urbana e na dengue, em que o homem é o único hospedeiro vertebrado nas epidemias, situação agravada pelo fato dele introduzir modificações no ambiente que favorecem a proliferação dos insetos vetores (ampliando os criadouros e abrigos para os insetos) e a transmissão do agente etiológico em vilas e cidades (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994).

Por ter se adaptado a viver no domicílio e peridomicílio humano, o *Aedes aegypti* põe os seus ovos em recipientes com água, como tanques, barris, potes, latas, vasos de flores, pias, calhas e caixas de água, no telhado e em quaisquer outros lugares onde se acumule água limpa (REY, 2008).

Aedes aegypti é um culicídeo de origem africana trazido para as Américas logo depois do descobrimento do Novo Mundo, tornando-se cada vez mais urbano e doméstico, acompanhando o homem em suas viagens pelo mundo. O gênero *Aedes* possui mais de 500 espécies, distribuídas do equador às regiões polares, na faixa entre as latitudes de 40°N e 40°S (REY, 2008).

A espécie *Aedes aegypti* é o principal vetor da febre amarela urbana e da dengue. Esse vetor foi intensamente combatido em nosso território, tendo sido erradicado em 1955, mas alguns anos depois, foi reintroduzido, por não ter sido erradicado em países vizinhos e devido a sua dinâmica de deslocamento e resistência. A sua presença explica a ocorrência de mais de 177 mil casos de dengue em 1996, e de 251 mil em 1997 no Brasil (REY, 2008).

Dentro de 1 a 3 dias de nascidos, os adultos copulam e as fêmeas buscam sua primeira refeição sanguínea para poder ovipor alguns dias depois. Uma única fecundação serve para toda a vida do inseto. Os ovos são depositados nos criadouros, acima do nível da água, de maneira que após as chuvas, eles afundam e as larvas

eclodem depois de 3 dias numa temperatura entre 25°C e 30°C. Ao término do desenvolvimento larvário e pupal, que em condições favoráveis dura pelo menos uma semana, emerge o adulto, que reinicia o ciclo (REY, 2008).

As desovas se repetem com intervalos de 4 ou 5 dias com postura de cerca de 10 a 100 ovos por vez, sempre precedidas de um repasto sanguíneo, até alcançar um total entre 300 e 750 ovos por fêmea. Uma fêmea vive cerca de 2 meses, alimentando-se de sangue 12 vezes ou mais durante a sua vida; ela pica ao amanhecer e durante todo o dia, repousando nos cantos sombrios das casas, atrás de quadros, móveis etc. E se cada picada for em um indivíduo diferente, o vírus se dissemina facilmente na população, podendo passar do homem infectado para outros mosquitos e destes para outros indivíduos saudáveis (REY, 2008).

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão de literatura sobre os dados publicados entre os anos de 2009 e 2017 sobre a utilização da bactéria *Wolbachia pipientis* (Hertig, 1936) no controle biológico do mosquito *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conhecer a amplitude da utilização da bactéria *Wolbachia pipientis* (Hertig, 1936) no controle do mosquito *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) no Brasil.
- Difundir o uso desta nova possibilidade de controle biológico do *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) no Brasil.

3 METODOLOGIA

A pesquisa foi feita com base em publicações de artigos científicos e monografias que tratam da bactéria *Wolbachia pipientis*, tendo como referência os mosquitos *Aedes aegypti* transfectados em laboratório e que estão sendo utilizados para substituir a população selvagem transmissora de doenças, como Dengue, Zika, Chikungunya e Febre Amarela.

3.1 REVISÃO DE LITERATURA

3.1.1 A DENGUE NO MUNDO

As primeiras epidemias que foram atribuídas como dengue foram registradas no século XIX e no início do século XX em diversas partes do mundo: Zanzibar (1823; 1870), Calcutá (1824; 1853; 1871; 1905), Antilhas (1827), Hong Kong (1901), Estados Unidos (1922), Austrália (1925-26; 1942), Grécia (1927-28), Japão (1942-45). A circulação e perpetuação do vírus da dengue na natureza se deve ao hospedeiro humano infectado e ao vetor da enfermidade, os mosquitos *Aedes aegypti*, especialmente nos grandes centros urbanos onde a doença se mantém de forma endêmica e epidêmica. *Aedes aegypti* é provavelmente originário da África, região da Etiópia, acreditando-se que tenha sido introduzido na América em época precoce da colonização, por meio das embarcações provenientes daquele continente. Distribui-se amplamente nas regiões tropicais e subtropicais do globo terrestre, não se adaptando bem a grandes altitudes. Como o seu local de oviposição preferido são os depósitos artificiais, a concentração populacional advinda da urbanização, juntamente com a larga utilização desses depósitos, foi determinante na sua crescente proliferação (PONTES; RUFFINONETTO, 1994).

A primeira pandemia registrada nas Américas ocorreu nas Antilhas-Golfo do México-Atlântico em 1827-28. A partir daí, até a década de 1950, várias outras se sucederam na mesma área, intercaladas por longos anos de silêncio: pandemias de

1850-51, 1879-80, 1897-99, 1905-07, 1922, 1934-38, 1941-46. Depois da década de 50 até os dias atuais, observou-se intensificação da atividade da dengue no continente americano, verificando-se intervalos mais curtos entre os períodos pandêmicos, e o envolvimento de novas áreas geográficas anteriormente não atingidas, como a América do Sul. São momentos de grande atividade epidêmica nesse espaço de tempo, por exemplo, os anos de: 1963-64, 1968-69, 1977-80, 1981-82, 1986-91 (PONTES; RUFFINO-NETTO, 1994).

3.1.2 A DENGUE NO BRASIL

A dengue no Brasil constitui-se um problema de saúde pública, onde as condições ambientais favorecem o desenvolvimento e a disseminação do vetor. Esse problema é potencializado por macrofatores: socioeconômicos, políticos e sociais; e por microfatores: o genótipo do vírus circulante e as características biológicas dos vetores e da população afetada (OPAS, 2014). Em 1947, a Organização Pan-Americana da Saúde e a Organização Mundial da Saúde decidiram coordenar a erradicação do *Aedes aegypti* no continente, por intermédio do Programa de Erradicação do *Aedes aegypti* no Hemisfério Oeste. Eficientes programas contra o vetor foram implementados em todos os países latino-americanos, entre o final da década de 1940 e a década de 1950. Essa espécie foi eliminada em quase toda a América, com exceção dos Estados Unidos da América, Suriname, Venezuela, Cuba, Jamaica, Haiti, República Dominicana e uma pequena parte da Colômbia. O Brasil participou da campanha de erradicação continental do *Aedes aegypti* e teve êxito na primeira eliminação desse vetor em 1955. O último foco do mosquito foi extinto no dia 2 de abril daquele ano, na zona rural do Município de Santa Terezinha, Bahia. Em 1958, na XV Conferência Sanitária Pan-Americana, em Porto Rico, foi oficialmente declarado que o País conseguira erradicar o vetor (BRAGA; VALLE, 2007).

Em 1967 confirmou-se a reintrodução do *Aedes aegypti* no País, no Estado do Pará, e dois anos depois, em 1969, no Estado do Maranhão. Em 1973, um último foco foi eliminado e o vetor, novamente, considerado erradicado do território brasileiro. Em 1976, entretanto, o *Aedes aegypti* retornou ao Brasil, em função de falhas na vigilância

epidemiológica e de mudanças sociais e ambientais decorrentes da urbanização acelerada dessa época; foram confirmadas reinfestações no Estado do Rio de Janeiro e no Rio Grande do Norte e, desde então, o Ministério da Saúde tem implementado programas de controle. Na época, como ainda não havia o registro de casos de dengue, todas as ações eram focadas na erradicação do vetor (BRAGA; VALLE, 2007).

Mas a primeira evidência de ocorrência de epidemia de dengue no Brasil é de 1982, quando foram isolados os sorotipos DENV1 e DENV4, em Boa Vista (RR). Essa epidemia foi rapidamente debelada, e o vírus da dengue não se expandiu para outras áreas, pois o *Aedes aegypti* ainda não estava disperso no território brasileiro. O sorotipo DENV-1 foi reintroduzido no Brasil em 1986, tendo sido isolado em Nova Iguaçu, cidade que compõe a segunda maior Região Metropolitana do país, que se situa no Estado do Rio de Janeiro. A partir daí, a dengue passou a se disseminar com surpreendente força de transmissão para as cidades vizinhas, incluindo Niterói e Rio de Janeiro. Um recrudescimento da doença, de proporções consideradas vultosas na época, teve início em 1990, provocado pelo aumento da transmissão do DENV-1 e introdução do DENV-2, também em Nova Iguaçu. Em janeiro de 2001, foi confirmada a introdução no país do sorotipo DENV-3, isolado de indivíduo residente no Rio de Janeiro e que havia adoecido em dezembro do ano anterior. Esse sorotipo foi responsável pela epidemia de 2002 do Brasil, quando foram notificados aproximadamente 800 mil casos, ou seja, quase 80% das ocorrências do continente americano (BARRETO; TEIXEIRA, 2008).

3.1.3 O CONTROLE DE DOENÇAS TRANSMITIDAS POR MOSQUITOS VETORES

A transmissão do vírus da dengue envolve vários fatores, como a densidade populacional do vetor, o perfil imunológico da população humana, os sorotipos circulantes da dengue, o clima e as condições ambientais e a presença de outros potenciais vetores, como *Aedes albopictus*. Não existe uma vacina comercial em larga escala e eficaz contra todos os sorotipos da dengue. A estratégia mais importante para

reprimir a transmissão de doenças por arbovírus é o controle vetorial (ARAUJO et al. 2015).

Os métodos de controle vetorial podem ser divididos em mecânicos, biológicos e químicos. O controle mecânico consiste na remoção de potenciais locais de reprodução dos mosquitos, como pneus, calhas e vasos de planta, a fim de prevenir a oviposição de *Aedes aegypti* femininos. O controle biológico é projetado para eliminar principalmente larvas de mosquitos usando agentes biológicos. O controle químico é realizado usando compostos químicos chamados de inseticidas, que podem afetar tanto os estágios larvais como a forma adulta dos mosquitos. Na década de 1940, o controle de mosquitos envolveu o uso de inseticidas sintéticos, como DDT, clordano, hexacloro de benzeno e tetrafosfato de hexaetilo. Hoje em dia, os compostos químicos mais comuns utilizados no controle de mosquitos incluem piretróides, organoclorados e organofosforados. Essas moléculas interagem com o sistema nervoso do inseto, levando a morte. No entanto, como o controle químico faz parte de um esforço de controle integrado para combater o vetor, seu uso contínuo aumenta a seleção de indivíduos que são resistentes a essas moléculas. Além disso, essas mesmas moléculas podem ser tóxicas para outras espécies de animais ou podem contaminar o solo (ARAUJO et al. 2015).

O uso continuado dos inseticidas tem provocado o aparecimento de populações resistentes e ocasionado problemas para o controle de vetores. A resistência tem sido detectada para todas as classes de inseticidas, afetando, direta e profundamente, a re-emergência das doenças transmitidas por vetores, pois, apesar dos importantes avanços alcançados no desenvolvimento de métodos alternativos, os inseticidas químicos continuam sendo uma importante ferramenta dos programas integrados de controle. Nesse contexto, o monitoramento e o manejo da resistência, assim como o uso de substâncias com modos de ação diferentes dos inseticidas químicos convencionais, são elementos de suma importância em qualquer programa de controle de vetores (BRAGA; VALLE, 2007).

A resistência é definida pela OMS como a habilidade de uma população de insetos tolerar uma dose de inseticida que, em condições normais, causaria sua morte. A resistência a inseticidas pode ser pensada como um processo de evolução acelerada de uma população que responde a uma intensa pressão seletiva, com a consequente sobrevivência dos indivíduos que possuem alelos que conferem resistência. A

resistência é pré-adaptativa, resultado de mutações fortuitas. Assim, um pequeno número de indivíduos possui características que permitem sua sobrevivência sob doses de inseticidas normalmente letais. O próprio inseticida não produz uma mudança genética; seu uso continuado, entretanto, pode selecionar indivíduos resistentes (BRAGA; VALLE, 2007).

Uma abordagem integrada é a estratégia mais efetiva para superar a constante ameaça da dengue em áreas tropicais e subtropicais nas quais a existência de vetores principais e a circulação viral são uma realidade indesejável. Para garantir medidas eficazes de controle da dengue, é necessário manter programas educacionais e de controle que sejam prioridades governamentais. Além disso, problemas como a urbanização não planejada, o abastecimento de água inadequado e condições sanitárias precárias, devem ser considerados e abordados quando se procura a intervenção de longo prazo. Sendo assim, é importante notar o cenário de desenvolvimento da vacina contra a dengue, uma vez que a quimioterapia para esta doença não está atualmente disponível. Uma vacina ideal contra a dengue, precisa produzir imunização heterotípica; em outras palavras, a soroconversão precisa ser eficiente para os quatro sorotipos (ARAUJO et al. 2015).

Hoje em dia, várias vacinas contra dengue estão em estágios de desenvolvimento. Por exemplo, as vacinas de dengue Sanofi-Pasteur e TetraVax-DV estão em estágios avançados em ensaios de Fase 3, e os resultados preliminares de soroconversão são encorajadores, no entanto, mesmo que as vacinas comerciais de dengue estejam disponíveis logo após um processo de licenciamento bem-sucedido, o controle vetorial é fundamental para interromper a tríade epidemiológica da dengue e outros vírus transmitidos por mosquitos emergentes que o *Aedes aegypti* também pode transmitir. Assim, uma abordagem integrada focada no vetor de mosquito não pode ser contestada (ARAUJO et al. 2015).

O controle (ou manejo) integrado trata do planejamento unificado de controle, de acordo com as condições ambientais e a dinâmica populacional do vetor. São selecionados os métodos de controle apropriados e as populações do vetor são mantidas em níveis que não causam dano à saúde. Os componentes do controle integrado de vetores incluem vigilância, redução da fonte (ou manejo ambiental), controle biológico, controle químico com uso de inseticidas e repelentes, armadilhas e manejo da resistência a inseticidas. O manejo ambiental lança mão de medidas para eliminar o

vetor ou seus focos, ou, ainda, para impedir o contato homem-vetor, como a eliminação de criadouros, a drenagem e a instalação de telas em portas e janelas (BRAGA; VALLE, 2007).

3.1.4 CONTROLE BIOLÓGICO

Um método que se aproxima do controle biológico, consiste na utilização da *Wolbachia pipientis*, uma bactéria endossimbionte Gram-negativa transmitida pela mãe, que está se tornando uma ferramenta promissora contra doenças transmitidas por vetores. Ela pode ser encontrada em todo o mundo em numerosas espécies de artrópodes (em mais de 65% de todas as espécies de insetos). Possui a capacidade de manipular processos celulares e reprodutivos em invertebrados, comportando-se como um parasita reprodutivo que induz efeitos fenotípicos como: feminização de machos genéticos, partenogênese, matança masculina e incompatibilidade citoplasmática (IC). Embora os efeitos da infecção por *Wolbachia pipientis* na reprodução de vetores, sejam entendidos em algum nível, o mecanismo molecular exato da incompatibilidade citoplasmática, permanece desconhecido, apesar de uma quantidade substancial de pesquisa (ARAUJO et al. 2015).

Com relação ao vírus da dengue, foi descoberta uma peculiaridade da *Wolbachia pipientis*, ela impede que outros seres colonizem os insetos onde ela está instalada, isso significa que, quando um mosquito *Aedes aegypti* é infectado pela *Wolbachia pipientis* ele fica imune ao vírus da dengue. O controle biológico proposto baseia-se em contaminar o *Aedes aegypti* com uma cepa de *Wolbachia pipientis* e introduzi-lo no ambiente, de forma a substituir a população não contaminada pela contaminada em algumas gerações. A princípio esta é uma proposta promissora pois tem um impacto ambiental muito menor comparado ao uso de inseticidas, além de ser potencialmente mais rentável, porém os impactos da introdução desta população de mosquitos infectados pela bactéria sobre o ambiente e suas relações biológicas com outros animais é de difícil avaliação (MAIA, 2013).

A recente associação do vírus Zika com casos de microcefalia e com a síndrome de Guillain-Barré provocou uma crise global de saúde e destacou a necessidade de

mecanismos para combater o mosquito *Aedes aegypti* vetor da Zika. Segundo Dutra *et al*, 2016 o *Aedes aegypti* que abriga a *Wolbachia pipientis* é altamente resistente à infecção por dois isolados de ZIKV circulantes da epidemia brasileira de Zika ocorrida em 2015. Os resultados apresentados pela FIOCRUZ sugerem que a saliva do mosquito infectado com Wmel não contém vírus infeccioso e para mosquitos com um fundo genético selvagem, Wmel poderia reduzir significativamente a transmissão de ZIKV, reduzindo por sua vez a frequência da patologia associada a Zika em seres humanos o que indica que *Aedes aegypti* infectado com Wmel representa uma opção realista e efetiva para combater a carga de Zika no Brasil e potencialmente em outros países devendo ser parte integrante de futuros esforços de controle (DUTRA et al. 2016).

Experimentos foram realizados na Colômbia, em 2015 para verificar se o fenótipo da competência vetorial reduzida para CHIKV e ZIKV existia em colônias de *Aedes aegypti* colombiano de laboratório infectadas com a *Wolbachia pipientis* e após verificarem as taxas de disseminação, infecção e transmissão foi observado que o mosquito selvagem era muito mais suscetível ao vírus do que aquele que abrigava a *Wolbachia pipientis*. Esses estudos dão otimismo de que o biocontrole de *Wolbachia pipientis* representa um novo desenvolvimento significativo na luta contra a transmissão de arbovírus. Na verdade, porque DENV, CHIKV, YFV e ZIKV co-circulam em muitas partes do trópico este biocontrole poderia potencialmente ser usado como uma estratégia multivalente contra esses quatro vírus transmitidos por *Aedes aegypti* (ALIOTA et al. 2016).

3.1.5 EFEITOS FENOTÍPICOS DA INFECÇÃO POR *Wolbachia pipientis* NO HOSPEDEIRO

Na Austrália foram feitos experimentos para avaliar a replicação e transmissão de patógenos em insetos infectados com *Wolbachia pipientis*. Foram utilizados hospedeiros naturalmente infectados com *Wolbachia pipientis*, transinfectados estavelmente e transitoriamente infectados. Todos eles foram testados para os vírus DENV, WNV e *Plasmodium*. E os resultados indicaram que *Wolbachia pipientis* teve efeitos de bloqueio semelhantes nos modelos de infecção estável e transitória, sendo que

o efeito bloqueador da transmissão foi significativamente menor nos mosquitos infectados transitoriamente com *Wolbachia pipientis*. Esses estudos apoiam que os efeitos fenotípicos são fortemente influenciados pela interação hospedeiro-*wolbachia* e pelo modelo de infecção (JOUBERT; O'NEILL, 2017).

Esses efeitos tipicamente causam alterações fisiológicas na biologia do hospedeiro promovendo a sua própria sobrevivência e reprodução. Esses efeitos são diversos e diferem dependendo da cepa (linhagens genéticas de *Wolbachia pipientis* distintas tipicamente associadas a uma única espécie hospedeira) e da duração do tipo de associação hospedeiro-simbionte. Essas alterações podem ser benignas, mas muitas vezes estão associadas a um custo de aptidão, especialmente quando se afeta a reprodução do hospedeiro. Enquanto os efeitos mutualistas são comuns entre várias espécies, poucos foram observados entre mosquitos. As estirpes de *Wolbachia pipientis* que crescem até uma maior densidade bacteriana geralmente causam efeitos fenotípicos mais pronunciados. Isso pode ser vantajoso produzindo níveis mais fortes de manipulações benéficas do hospedeiro como a interferência de patógenos (IP) e incompatibilidade citoplasmática (IC) além de levar a custos de adaptação mais pronunciados (CARAGATA et al. 2015).

Dentre todas as alterações reprodutivas conferidas por *Wolbachia pipientis*, a incompatibilidade citoplasmática (IC) é a mais frequente. Ela consiste num efeito de letalidade dos embriões formados pelo cruzamento entre machos infectados e fêmeas não infectadas, enquanto que fêmeas infectadas podem acasalar com machos que abrigam ou não a bactéria sem que haja nenhum resultado deletério na prole. A IC acontece porque o esperma dos machos infectados se torna incompatível com os ovos de fêmeas que não carregam a bactéria, em decorrência de alterações na progressão da mitose que levam a eliminação dos cromossomos paternos e formação de um embrião haplóide (WERREN et al. 2008; BORDENSTEIN, 2013).

A capacidade de interferência a patógenos é mais um efeito benéfico conferido por *Wolbachia pipientis* a seus hospedeiros. Ela é definida como a capacidade de restringir a infecção por determinado patógeno, sem levar em consideração as alterações que tal fenótipo pode causar ao fitness (ZUG; HAMMERSTEIN, 2015). Este efeito foi primeiramente observado em moscas da fruta *Drosophila melanogaster* nas quais a bactéria foi capaz de reduzir a carga viral e a mortalidade induzida pelo *Drosophila C*

vírus. Foi demonstrado posteriormente que devido à presença de *Wolbachia pipientis* essas moscas apresentavam resistência a diversos outros vírus de RNA (HEDGES et al. 2008; TEIXEIRA et al. 2008; OSBORNE et al. 2009).

As descobertas baseadas em modelos de *Drosophila melanogaster* e o fato deste endossimbionte infectar naturalmente várias espécies de artrópodes despertaram o interesse na possibilidade dessa capacidade se estender a insetos vetores de doenças humanas. Curiosamente, *Wolbachia pipientis* não é encontrada em espécies de grande importância médica como a maioria dos mosquitos do gênero *Anopheles spp* ou no mosquito *Aedes aegypti*, esse último representa um importante exemplo onde a transinfecção com *Wolbachia pipientis* é capaz de induzir forte interferência a patógenos. Linhagens de *Aedes aegypti* infectadas com a cepa virulenta WMelPop, se mostraram altamente refratárias a infecção por vírus dengue; vírus Chikungunya e o *Plasmodium gallinaceum* (MCMENIMAN et al. 2009; MOREIRA et al. 2009). Outros trabalhos mostraram que a cepa WMelPop é capaz de levar a interferência ao vírus da febre amarela, e ao vírus do Oeste do Nilo em *Aedes aegypti*. Essa bactéria também pode ser usada no controle de doenças causadas por vermes nematóides, já tendo sido relatado seu efeito na interferência contra a infecção de mosquitos com microfilárias da espécie *Brugia pahangi* (KAMBRIS et al. 2009).

Através de vários experimentos de laboratório, Moreira et al, demonstraram a sua capacidade de limitar a infecção pelo vírus da dengue, chikungunya e pelo plasmodium causador da malária. A descoberta de que a cepa Wmelpop-CLA de *Wolbachia pipientis* reduz a capacidade desses patógenos de estabelecer infecções produtivas no mosquito mostra que o efeito da interferência de patógenos desta cepa é geral e fundamental. Os resultados destes pesquisadores sugerem que os genes efetores imunológicos são regulados positivamente no mosquito na presença da cepa Wmelpop-CLA e desempenham um papel mesmo que os principais componentes das vias de sinalização aceitas para esses efetores não pareçam ser modulados transcripcionalmente por *Wolbachia pipientis* (MOREIRA et al. 2009).

Um paradoxo relativo a infecção por *Wolbachia pipientis* e seus efeitos no vetor é a observação de que algumas espécies de mosquitos que carregam naturalmente infecções por *Wolbachia pipientis* como *Aedes albopictus*, são conhecidas por serem vetores competentes para uma variedade de agents patogênicos incluindo DENV e

CHIKV. Uma explicação para isso esta na descoberta de que espécies de mosquitos *Aedes fluviatillis* suportam altas cargas de oocistos apesar da presença de uma estirpe natural de *Wolbachia pipientis*. Sabe-se que diferentes cepas de *Wolbachia pipientis* exibem distribuição e densidade de tecido somático bastante variável (Dobson et al. 1999; Dutton; Sinkins, 2004; Miller; Riegler, 2006). A análise feita em *Aedes fluviatillis* mostra que a estirpe Wflu de *Wolbachia pipientis* possui um tropismo de tecido muito restrito em seu mosquito hospedeiro e as densidades globais de *Wolbachia pipientis* são muito menores (20 vezes) do que a infecção por Wmelpop-CLA em *Aedes aegypti*. Isso explica porque nenhum efeito de interferência de patógenos é observado nesta espécie e porque *Aedes albopictus* é conhecido por ser um vetor competente para arbovírus enquanto infectado naturalmente por *Wolbachia pipientis*. A cepa Wmelpop de *Wolbachia pipientis* em *Drosophila melanogaster* é conhecida por ser incomum na medida em que cresce a altas densidades e possui um grande tropismo de tecido em *Aedes aegypti*, o que pode sustentar sua capacidade de ser tão eficaz em interferir tanto na replicação do vírus quanto no desenvolvimento do parasita (MOREIRA et al. 2009).

O efeito de interferência observado parece ser suficientemente forte para atuar em conjunto com o efeito da redução na longevidade ajudando a controlar a transmissão de arbovírus. Os efeitos na redução da vida do mosquito tornam-se secundários agindo apenas em indivíduos que escapam do efeito de interferência viral direta. A ação combinada destes dois efeitos também deve reduzir o risco de formação de resistência à estratégia feita com a *Wolbachia pipientis* (MOREIRA et al. 2009).

Na Colômbia, a cepa Wmelpop da bactéria foi introduzida no *Aedes aegypti* com a intenção de controlar a transmissão do vírus, reduzindo a vida útil dos mosquitos femininos, o que poderia ter tido um grande impacto na redução da transmissão da doença, porque o número de fêmeas com idade suficiente para transmitir o vírus seria baixo; no entanto esta cepa já não está mais sendo considerada para o controle biológico, já que os seus hospedeiros infectados apresentaram baixo desempenho na competição com os mosquitos selvagens em liberações de campo de pequena escala (ALIOTA et al. 2016).

Assim, a bactéria deixou de fazer parte da população de mosquitos e passou a ser testada para o controle biológico, a cepa Wmel (deformação da cepa Wmelpop) que

bloqueia parcialmente a transmissão do vírus sem afetar muito o desempenho do *Aedes aegypti* no campo.

Se as cepas de *Wolbachia pipientis* avirulentas como a Wmel induzem os efeitos fenotípicos mais favoráveis para o estabelecimento em populações de mosquitos selvagens, deve-se considerar o potencial desenvolvimento de uma resistência a longo prazo dos efeitos inibitórios sobre o DENV. Assim foi gerado na Austrália um *Aedes aegypti* co-infectado com as estirpes Wmel e WalbB (esta última transfectada do *Aedes albopictus* é semelhante a Wmel). Os atributos de IC desta linha superinfectada denominada WmelWalbB, indicam que a superinfecção deve substituir qualquer infecção única em uma população, fornecendo um mecanismo potencial para resolver a resistência se ela se desenvolver. Além disso, a cepa superinfeccionada mostra os custos de aptidão compatíveis com uma implantação de campo bem-sucedida e a inibição do DENV que prevê um grande impacto na redução da transmissão da dengue em populações humanas (JOUBERT et al. 2016).

3.1.6 EPIDEMIOLOGIA DA DENGUE

Segundo a OMS, o número real de casos da dengue está subnotificado e muitos casos são mal classificados. Uma estimativa recente indica 390 milhões de infecções por dengue por ano, dos quais 96 milhões se manifestam clinicamente (com qualquer gravidade da doença). O número de casos relatados pelos estados membros da OMS aumentou de 2,2 milhões em 2010 para 3,2 milhões em 2015. Outras características da doença incluem seus padrões epidemiológicos, incluindo hiper endemicidade de múltiplos sorotipos do vírus da dengue em muitos países e o impacto alarmante na saúde humana e nas economias globais e nacionais (OMS, 2017).

Casos em toda a América, Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental ultrapassaram 1,2 milhão em 2008 e mais de 3,2 milhões em 2015 (com base em dados oficiais apresentados pelos Estados Membros). Recentemente, o número de casos relatados continuou a aumentar. Em 2015, 2,35 milhões de casos de dengue foram relatados apenas nas Américas, dos quais 10 200 casos foram diagnosticados como dengue grave, causando 1181 óbitos (OMS, 2017).

Surtos explosivos estão ocorrendo à medida que a doença se espalha para novas áreas. A ameaça de um possível surto de dengue agora existe na Europa, uma vez que a transmissão local foi relatada pela primeira vez na França e na Croácia em 2010 e casos importados foram detectados em outros 3 países europeus. Em 2012, um surto de dengue nas ilhas da Madeira em Portugal resultou em mais de 2 mil casos e casos importados foram detectados em Portugal continental e 10 países na Europa. Entre os viajantes que retornam de países de baixa e média renda, a dengue é a segunda causa mais diagnosticada de febre após a malária (OMS, 2017).

Em 2013, ocorreram casos na Flórida (Estados Unidos da América) e na província de Yunnan na China. A dengue também continua a afetar vários países da América do Sul, nomeadamente Costa Rica, Honduras e México. Na Ásia, Cingapura reportou um aumento nos casos após um lapso de vários anos e surtos também foram relatados no Laos. Em 2014, as tendências indicam aumentos no número de casos na República Popular da China, Ilhas Cook, Fiji, Malásia e Vanuatu, com Dengue Tipo 3 (DENV 3) que afeta os países da Ilha do Pacífico após um lapso de mais de 10 anos. A dengue também foi relatada no Japão após um lapso de mais de 70 anos (OMS, 2017).

Em 2015, Delhi, Índia, registrou seu pior surto desde 2006 com mais de 15 mil casos. A Ilha do Havaí, Estados Unidos da América, foi afetada por um surto com 181 casos reportados em 2015 e transmissão em curso em 2016. Os países insulares do Pacífico de Fiji, Tonga e Polinésia Francesa continuaram registrando casos (OMS, 2017).

O ano de 2016 caracterizou-se por grandes surtos de dengue em todo o mundo. A Região das Américas relatou mais de 2,38 milhões de casos em 2016, onde o Brasil só contribuiu com pouco menos de 1,5 milhão de casos, aproximadamente 3 vezes superior ao de 2014. Foram registrados 1032 mortes de dengue na região. A Região do Pacífico Ocidental relatou mais de 375 000 casos suspeitos de dengue em 2016, das quais as Filipinas relataram 176 411 e Malásia, 100 028 casos, representando um fardo semelhante ao ano anterior para ambos os países. As Ilhas Salomão declararam um surto com mais de 7000 suspeitas. Na região africana, Burkina Faso relatou um surto localizado de dengue com 1061 casos prováveis (OMS, 2017).

Em 2017 (a partir da Semana Epidemiológica 11), a Região das Américas relatou 50 172 casos de dengue, uma redução em relação aos períodos correspondentes

em anos anteriores. A Região do Pacífico Ocidental relatou surtos de dengue em vários Estados membros do Pacífico, bem como a circulação dos sorotipos DENV-1 e DENV-2 (OMS, 2017).

3.1.7 O PROJETO PARA ELIMINAR A DENGUE

Após essas descobertas, um programa baseado na soltura de mosquitos *Aedes aegypti* infectados com *Wolbachia pipientis* já vem sendo desenvolvido: o Eliminate Dengue Program (www.eliminatedengue.org). Ele foi iniciado com a soltura de uma linhagem de mosquitos infectados com a cepa Wmel, na região de Cairns na Austrália, onde a *Wolbachia pipientis* invadiu com sucesso as populações locais de *Aedes aegypti*, chegando a fixação em poucos meses (HOFFMANN et al. 2011). Dados posteriores comprovaram que a capacidade das populações em bloquear o vírus da dengue persiste após o processo de soltura, mostrando que o controle baseado no uso de *Walachia pipientis* tem grande potencial para reduzir a transmissão da dengue (FRENTIU et al. 2014).

A primeira soltura desses mosquitos ocorreu durante a estação úmida no mês de novembro de 2010, ao norte de Queensland, na Austrália, com a Biossegurança avaliada e aprovada pelo governo daquele País. A autorização foi obtida a partir da análise dos riscos associados ao lançamento, visando garantir que esta liberação não causasse mais danos que a população comum de *Aedes aegypti*. Foi preciso superar certos riscos como a conformidade regulamentar, a opinião pública, a saúde pública e a possibilidade de causar mais danos. A dificuldade em encontrar um órgão regulador que prescrevesse um quadro de risco apropriado teve como solução a *Wolbachia pipientis* ser considerada um substância química veterinária regida por uma legislação existente. Para enfrentar o risco da opinião pública se opor a liberação foi realizada uma pesquisa de longo prazo usando uma estratégia de engajamento e mídia específicos para o contexto sociopolítico das comunidades dos sítios de lançamento, essas comunidades foram envolvidas em cada etapa do projeto onde foram discutidas as tentativas passadas de controle da dengue, os fundamentos do projeto e seus possíveis resultados garantindo assim o

envolvimento da comunidade que é considerado vital para o sucesso do projeto (MURRAY et al. 2016).

Sobre causar mais dano a preocupação maior é manter o controle mecânico do mosquito por parte das famílias, já que estas podem considerar não haver mais nenhuma ameaça após a liberação dos mosquitos. Esta preocupação destaca a necessidade de educar a comunidade para garantir que a gestão contínua do mosquito seja mantida a nível doméstico (MURRAY et al. 2016).

A saúde pública também foi motivo de preocupação devido a possível evolução do vírus da dengue se tornar uma ameaça maior para a saúde pública. De acordo com Bennett et al. 2010 a evolução do vírus da dengue pode ocorrer rapidamente, mas a probabilidade de isso ocorrer foi considerada baixa pelos especialistas técnicos, especialmente porque a dinâmica evolutiva só pode ocorrer quando o vírus é transmitido com sucesso, e neste caso a própria infecção por *wolbachia pipientis* reduz a probabilidade de a transmissão ocorrer (MURRAY et al. 2016).

Sabe-se que a bactéria *Wolbachia pipientis* é um endossimbionte herdado maternalmente que induz a incompatibilidade citoplasmática em mosquitos e usa esse padrão de esterilidade para facilitar a sua disseminação em populações nativas e não-infectadas e que após ser introduzida no *Aedes aegypti*, vetor primário da dengue, está sendo usada como uma ferramenta biológica para controlar a transmissão da dengue em muitos países, incluindo o Brasil. Uma equipe de cientistas brasileiros da FIOCRUZ, realizaram uma série de ensaios laboratoriais e de campo juntamente com modelos matemáticos para compreender a capacidade invasiva da cepa Wmel de *Wolbachia pipientis* em populações de *Aedes aegypti* brasileiros. Para isso foi criada uma linhagem de *Wolbachia pipientis* em antecedentes genéticos brasileiros feita através de um backcrossing utilizando mosquitos brasileiros e australianos que foram cruzados durante nove gerações para obter a linhagem infectada chamada WmelBr. Foi demonstrado que esta cepa não teve efeitos prejudiciais sobre o seu novo hospedeiro brasileiro e tendo características como; alta taxa de transmissão materna, forte incompatibilidade citoplasmática e efeitos benéficos sobre a biologia do hospedeiro que ajudam a propagação da bactéria no campo, pode invadir com sucesso as populações de

mosquitos de cinco áreas urbanas distintas no Estado do Rio de Janeiro. São elas: Tubiacanga, Jurujuba, Amarin, Urca e Vila Valqueire (DUTRA et al. 2015).

Dado que poderia haver uma grande variabilidade nas condições presentes nesses sítios, é importante entender como as diferenças nas características físicas, fatores demográficos da população humana e características locais da população de mosquitos entre esses sítios podem afetar a probabilidade de invasão bem sucedida por *Wolbachia pipientis*. Se houvesse tal efeito, exigiria que os principais componentes do processo de liberação (por exemplo, números de liberação de mosquito, número de pontos de liberação, duração do período de liberação) sejam adaptados aos locais de lançamento individuais (DUTRA et al. 2015).

Quanto a taxa de sobrevivência os resultados indicaram que houve diferenças na probabilidade diária de sobrevivência para os mosquitos nos diferentes locais, sendo os sites mais desenvolvidos menos hospitaleiros. Foi observado que Wmel conseguiu se espalhar mais eficazmente numa população menor de mosquitos. Isso sugere que *Wolbachia pipientis* poderia se esforçar mais para se espalhar em sites melhor desenvolvidos que tenham populações de mosquitos mais abundantes como Vila Valqueire. Criticamente embora tenhamos uma diferença no potencial invasivo de Wmel entre os locais de campo, o número máximo de mosquitos necessários para libertações semanais foi de apenas 2000 e, na maioria das condições, o número foi muito menor. Esses dados sustentam a hipótese de que os lançamentos seriam mais efetivos durante a estação seca, quando a população de mosquitos é naturalmente menor (DUTRA et al. 2015).

Entre os meses de agosto de 2015 e janeiro de 2016 foram realizados os projetos-piloto no sub-bairro de Tubiacanga, na Ilha do Governador, no município do Rio de Janeiro, e Jurujuba, em Niterói. Nestas localidades foram liberados os *Aedes aegypti* com *Wolbachia pipientis*, cuja inserção no *Aedes aegypti* reduz a capacidade de transmissão da dengue, do zika e da chikungunya pelo mosquito. Até o momento, nessas áreas dos projetos-piloto, cerca de 80% da população de *Aedes aegypti* possui a bactéria *Wolbachia pipientis*, um resultado considerado, pela equipe do projeto, como satisfatório e muito positivo (FIOCRUZ, 2016).

Tubiacanga, região de risco para epidemias, está localizada na Ilha do Governador (RJ), circundada pela Baía de Guanabara e pelo Aeroporto Internacional do

Rio de Janeiro / Galeão – Antônio Carlos Jobim. Trata-se de um bairro de classe média baixa, cujas casas possuem, em média, dois quartos e quintal propício para a disseminação do *Aedes aegypti*, sendo que algumas residências possuem água encanada. As ruas são niveladas e parcialmente pavimentadas, há coleta de lixo e presença de grandes depósitos utilizados para o armazenamento de água. Tal situação favorece a prevalência de criadouros produtivos localizados em caixas d'água e tóneis (MACIEL-DE-FREITAS et al. 2007a).

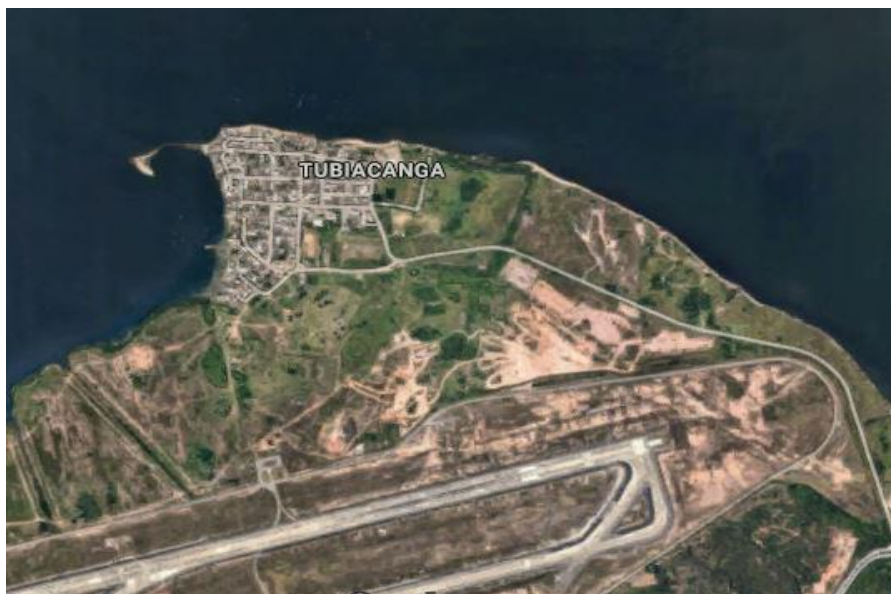


Figura 1: Mapa da região de Tubiacanga. Fonte: Google Maps.

O Bairro de Jurujuba, em Niterói, está localizado em parte na encosta de uma elevação local, com áreas muito íngremes as casas são pequenas, muito próximas e separadas por vielas parcialmente pavimentadas. Na outra parte, as casas são maiores inseridas em quarteirões regulares com ruas pavimentadas. Não há coleta de lixo e a distribuição de água é irregular, o que obriga os moradores a armazenarem água em baldes e tonéis, favorecendo o desenvolvimento das formas imaturas do *Aedes aegypti* (SANTOS, 2015).



Figura 2: Mapa da região de Jurujuba. Fonte: Google Maps.

Em janeiro de 2017, as equipes de comunicação e de engajamento comunitário começam a trabalhar para informar a população sobre as liberações de *Aedes aegypti* com a *Wolbachia pipientis* nos quatro bairros de Niterói. Após o engajamento da população, serão feitas as liberações dos *Aedes aegypti* com *Wolbachia pipientis* seguido do período de monitoramento para a verificação da presença de *Wolbachia pipientis* na população de mosquitos que deve perdurar por alguns meses (FIOCRUZ, 2016).

Os bairros de Charitas, Preventório, São Francisco e Cachoeira darão continuidade ao processo iniciado em Jurujuba. Em seguida, a fase de expansão do projeto chegará, ainda em 2017, a outros bairros de região de Praia de Baía e da Região Oceânica de Niterói, além de áreas do município do Rio de Janeiro (FIOCRUZ, 2016).

Durante a fase de expansão serão conduzidas avaliações epidemiológicas das arboviroses circulantes, em parceria com os municípios, na tentativa de verificar o impacto da liberação dos mosquitos *Aedes aegypti* com *Wolbachia pipientis* na redução do número de casos das doenças transmitidas pelo mosquito (FIOCRUZ, 2016).

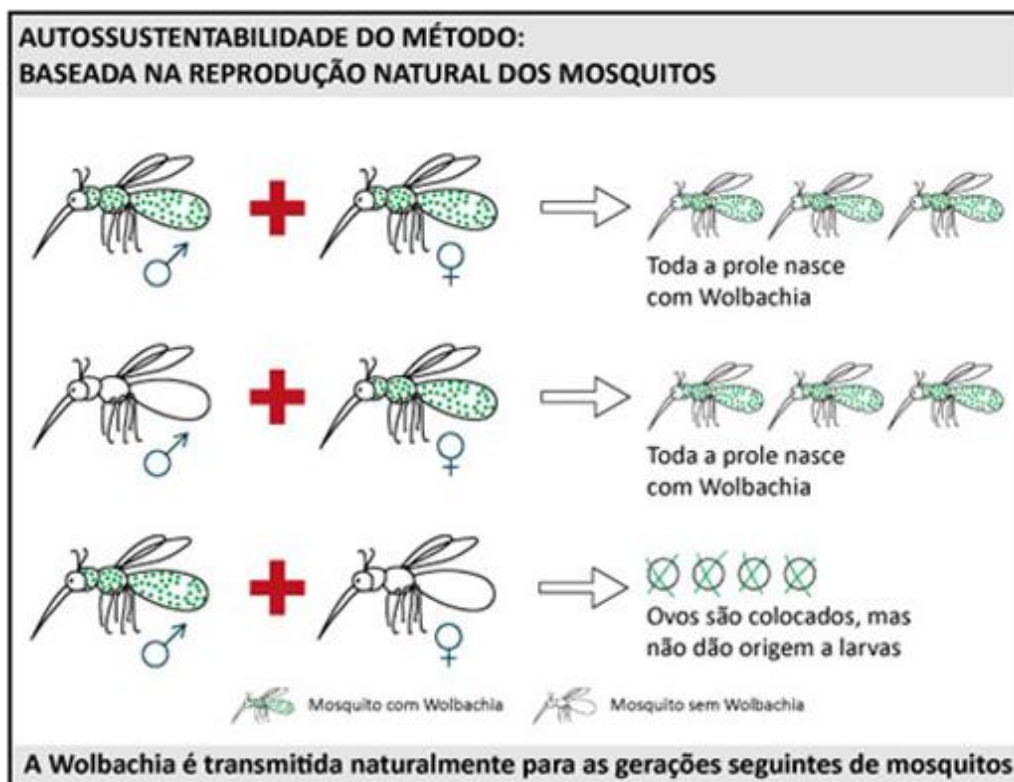


Figura 3: Autossustentabilidade do método. Fonte: Portal FioCruz.

Os projetos-piloto no Brasil foram aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), pelo Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e Recursos Naturais Renováveis (IBAMA), pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) após rigorosa avaliação sobre a segurança para saúde e para o meio ambiente (FIOCRUZ, 2016).

As metodologias de liberação são práticas e envolvem a relação custo x benefício. É possível liberar os mosquitos diretamente no ar abrindo o tubo de ensaio onde ficam guardados. Ou utilizando o dispositivo de liberação de ovos, dados aos anfitriões que colaboram com este projeto. No interior deste dispositivo existem ovos de *Aedes aegypti* com *Wolbachia pipientis*, água e alimento para as larvas que irão nascer. Cerca de sete a dez dias após a instalação, os mosquitos já estarão adultos e voarão para fora do recipiente por meio dos furos (FIOCRUZ, 2016).



Figura 4: Dispositivo de liberação de ovos. Fonte: Portal Fiocruz.

3.1.8 TESTES DE CAMPO

O caminho para a liberação de mosquitos infectados com *Wolbachia pipientis* começa no laboratório, com a geração de uma linhagem de mosquito infectada de forma estável. Essa linhagem pode então ser aplicada no campo visando substituir uma população alvo de mosquitos ou remover uma população de mosquitos de uma área alvo. A aplicação de *Wolbachia pipientis* no campo é um processo complicado, com várias etapas independente da estratégia (CARAGATA et al. 2015).

O caminho é dividido em três fases abrangendo a preparação laboratorial e caracterização de mosquitos infectados, preparações prévias, incluindo fatores sociais e regulatórios, e finalmente liberação e vigilância pós-liberação (CARAGATA et al. 2015).

A supressão da população através da técnica de insetos incompatíveis (TII) funciona de forma semelhante à técnica de insetos estéreis, mas utilizando cepas causadoras de incompatibilidade citoplasmática para reduzir o tamanho da população alvo restringindo, assim, a transmissão de patógenos. Esses programas envolvem a

liberação periódica de um grande número de mosquitos machos infectados, que irão copular com fêmeas selvagens e isto resulta na morte da prole e, por conseguinte, a queda da população. A TII se baseia na alta competitividade dos machos infectados e na prevenção da liberação de fêmeas infectadas, o que pode levar *Wolbachia pipientis* a se tornar estabelecida no local de campo tornando ineficaz as futuras versões do TII. O TII requer populações de mosquitos relativamente isolados, porque deixa um nicho vazio que pode ser preenchido através da imigração de mosquitos. Como tal, o controle persistente da população pode envolver lançamentos periódicos. O uso de transfecções de *Wolbachia pipientis* para o controle do TII é relativamente novo e exige potencial para atingir uma variedade de espécies de mosquitos usando diferentes cepas (CARAGATA et al. 2015).

O Controle persistente da dengue e de outros patógenos à base de *Wolbachia pipientis* depende da liberação de mosquitos infectados com a bactéria no campo para substituir as populações de mosquitos nativos por mosquitos infectados juntamente com *Wolbachia pipientis* e patógenos. Após a liberação de um grande número de mosquitos infectados espera-se que as taxas de infecção por *Wolbachia pipientis* em todos os mosquitos na área de liberação atinja um ponto de equilíbrio estável além do qual a infecção se torne auto-sustentável mas abaixo da qual *Wolbachia pipientis* será perdida da população. A tensão de controle ideal deve causar IP para limitar a transmissão DENV e IC forte para facilitar a propagação. No entanto, os custos de aptidão associados às cepas causadoras de IP afetam o ponto de equilíbrio estável e a probabilidade de disseminação o que torna a escolha da cepa e a caracterização dos efeitos físicos no hospedeiro críticos (CARAGATA et al. 2015).

Levar essa estratégia para o campo inclui várias considerações. As questões regulatórias são necessárias para avaliar os riscos associados a liberação do mosquito e encontrar órgãos reguladores apropriados para autorizar a liberação, o que pode se tornar um desafio considerando que a *Wolbachia pipientis* esteja afastada das estruturas de controle de doenças existentes. As questões sociais ocorrem quando a área de lançamento coincide com o habitat humano, porque os mosquitos liberados em estratégias de substituição da população morderão os moradores, exigindo a ética humana e a aprovação da comunidade para o projeto. Por esse motivo, há uma forte necessidade de construir e manter uma relação de transparência e respeito com as partes interessadas da área de divulgação, dos políticos locais até os membros individuais da

comunidade. Aos cientistas cabem oferecer oportunidades para as partes interessadas fazerem perguntas e dar acesso a materiais de comunicação como panfletos e sites, tirando a expectativa de que esses programas irão abolir imediatamente a transmissão da doença (CARAGATA et al. 2015).

Os fatores humanos, como a densidade populacional e o estilo habitacional, também contribuem para a sobrevivência dos mosquitos, bem como a chance de transmissão da doença. Tudo isso pode afetar o tamanho geral da população de mosquitos, o que é um fator crítico para determinar se *Wolbachia pipientis* pode se espalhar em uma determinada área (CARAGATA et al. 2015).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Realizou-se pesquisas em 7 trabalhos sendo duas para cada ano de 2015 e 2016 e uma para cada ano de 2011, 2012 e 2013. Alguns artigos científicos foram baixados das bases de dados *Fiocruz*, *Scielo*, *Plos* e *NCBI*. Foram selecionados 14 artigos. Os anos de 2009, 2010 e 2015 tiveram um artigo selecionado para cada um deles, dois artigos do ano de 2011, três do ano de 2017 e mais seis do ano de 2016. Totalizaram 21 publicações sobre o controle biológico na prevenção de doenças.

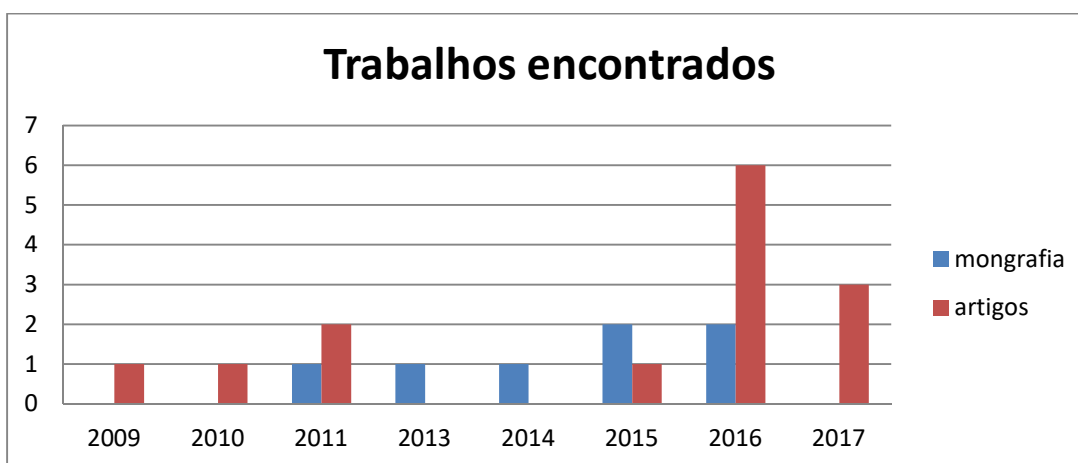


Figura 5: Tabela de artigos e monografias encontrados.

Merece destaque o ano de 2015 quando foi implantado esta técnica no Rio de Janeiro através dos projetos piloto de Tubiacanga e Jurujuba, ano em que os pesquisadores da Fiocruz fizeram um artigo científico e uma monografia sobre os

possíveis sítios de lançamento do *Aedes aegypti* com *Wolbachia pipientis* e o ano de 2016 quando foi aprovada a expansão do projeto para os bairros vizinhos, bem como, vários artigos sobre a prevenção de outras doenças que estão reaparecendo e que foram produzidos e publicados.

Com passar dos anos surgiram além da dengue, doenças que passaram a ser endêmicas no Brasil como Chikungunya e a Zika em face da falta de tomada de medidas de combate eficazes devido ao trânsito constante de pessoas infectadas vindas de lugares distantes.

Depois de vários anos convivendo com estas arboviroses, ninguém ainda achou um jeito de imunizar a população contra estes vírus, devido as suas peculiaridades, restando o combate aos vetores, como a única forma de defesa encontrada.

Mas recentemente, a Zika, acirrou os debates em escala Global sobre a urgência de se estabelecer o controle sobre vetores dos mosquitos transmissores, face o seu impacto na Saúde Pública, seja pela gravidade dos sintomas que atingem o indivíduo infectado, seja pelo fato de que o vírus, no tocante a gestante, é capaz de atingir a placenta, o líquido amniótico e o bebê, causando malformações neurológicas.

Em face a sua relevância, estes problemas levaram a Organização Mundial da Saúde (OMS) a recomendar que casais que moram em regiões onde haja zika, levem em consideração a possibilidade de adiar a gravidez. As malformações da síndrome congênita da zika incluem microcefalia, alterações cerebrais como calcificações e ventriculomegalia, e possíveis alterações nos olhos, na audição e no sistema musculoesquelético. Também existe a suspeita de risco à gestação.

A estratégia da *Wolbachia pipientis* é uma alternativa inovadora, entre várias outras que estão em processo de desenvolvimento e avaliação, que busca o controle do *Aedes aegypti* na sua forma adulta. Os resultados foram animadores na Austrália interrompendo a transmissão da dengue e suprimindo a população vetorial nativa em duas pequenas cidades. Esta bactéria é transmitida por herança materna para as sucessivas gerações, comprometendo a capacidade do mosquito em hospedar o vírus (NETO et al. 2016).

Nos artigos científicos publicados, o adjetivo “promissor” é largamente empregado pelos pesquisadores, o que denota preocupação no sentido de que a técnica

não seja entendida como uma solução definitiva. Uma visão mais ampla, expõem incertezas quanto ao seu uso. Nunca é demais lembrar, que os dados desta pesquisa sugerem que a *Wolbachia pipientis*, não pode ser considerada como única estratégia de controle vetorial de mosquitos, devido a efeitos colaterais que ainda não puderam ser previstos por ambientalistas e cientistas. Há possível geração de resistência do mosquito as cepas utilizadas, mutações genéticas do agente etiológico que está sendo combatido e impactos que podem ser causados ao meio ambiente devido a uma possível transmissão horizontal da bactéria. Desta forma, fica claro que o emprego de técnicas tradicionais de controle de vetores continuam sendo úteis.

O programa "Eliminar a Dengue: Nosso desafio" começou no Brasil, especificamente, em Jurujuba e Tubiacanga no ano de 2015, onde a FIOCRUZ implantou esta metodologia e liberou mosquitos *Aedes aegypti* com a bactéria para promover uma substituição gradual da população de mosquitos. O projeto conduzido pela Fiocruz, confirma sua nova taxa de sucesso em 90% de presença de *Aedes aegypti* com *Wolbachia pipientis* no Ponto Final, em Jurujuba, bairro de Niterói onde foi implementado o projeto-piloto. Neste momento, a fase de expansão avança para bairros da Região Oceânica do município. Com equipe presente nos bairros de Cafubá, Jacaré, Jardim Ibuí, Piratininga, Santo Antônio e Camboinhas.

Durante a realização de Estudo, não se constatou evidências de prejuízo ao meio ambiente ou a ocorrência de outros efeitos colaterais, no entanto, o Manejo Integrado de Vetores (MIV) é prudentemente proposto pela Organização Mundial de Saúde ao reunir um conjunto de estratégias que visam a otimização dos recursos para o controle de vetores. A abordagem visa melhorar a eficácia, a relação custo-efetividade e a sustentabilidade do controle de doenças transmitidas por arboviroses.

5 CONCLUSÃO

Pode-se utilizar os dados epidemiológicos da OMS referentes a dengue, para se estimar a expansão das Arboviroses pelo Mundo. Casos da doença identificados em toda a América, Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental, denotam cifras alarmantes. Enquanto isto, começam a despontar casos isolados na Europa, indicando a possibilidade da ocorrência de um surto.

Os resultados, promissores da utilização da *Wolbachia pipientis*, como forma de controle de vetores, sugerem a melhora dos dados epidemiológicos nas regiões onde foram implementadas a técnica. No entanto, não se deve esquecer a história recente, onde após se erradicar o *Aedes aegypti* como resultado de medidas para controle da febre amarela, por questão de mero relaxamento das políticas públicas, ocorreu a proliferação dos vetores.

A utilização da *Wolbachia pipientis*, não pode ser considerada como estratégia definitiva, em face dos já mencionados efeitos colaterais que ainda não puderam ser previstos por ambientalistas e cientistas ou ainda pelo risco da geração de resistência do mosquito as cepas utilizadas nos hospedeiros. Conforme as recomendações da OMS a técnica deve fazer parte do manejo integrado de vetores, não sendo de bom alvitre o desmantelamento das técnicas tradicionais já utilizadas, sob pena de graves riscos a Saúde Pública, uma vez que constituem importante arma contra as Arboviroses.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, Alessandra Lima de; MAGALHAES, Tereza; AYRES, Constância Flávia Junqueira. Alta prevalência e falta de diversidade de *Wolbachia pipientis* em populações de *Aedes albopictus* do Nordeste do Brasil. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, v. 106, n. 6, p. 773-776, setembro de 2011. Disponível em acesso em 26 set 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762011000600021>.

ALBUQUERQUE, A, L. **Diversidade genética de *Wolbachia pipientis* em populações de culicídeos vetores e no parasito *Wuchereria bancrofti***. 2011. 90p. Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia) Saúde Pública, FIOCRUZ, Recife, 2011 Disponível em: <http://www.cpqam.fiocruz.br/bibpdf/2011albuquerque-al.pdf> Acesso em: 12 July 2017.

ALIOTA, M. T. *et al.* (2016). A cepa WMel de *Wolbachia* reduz a transmissão do vírus Chikungunya em *Aedes aegypti*. PLoS Negl Trop Dis 10 (4): e0004677. Doi: 10.1371 / revista. Pntd.0004677 Disponível em:http://www.eliminatedengue.com/library/publication/document/scientifix_paper/journal_pntd_0004677_pdf > Acesso em: 3 may 2017.

ALIOTA, M. T. *et al.* (2016). A cepa wMel de *Wolbachia* reduz a transmissão do vírus Zika por *Aedes aegypti*. Sci. Rep. 6, 28792; Doi: 10.1038 / srep28792 Disponível em <http://www.eliminatedengue.com/library/publication/document/scientifix_paper/srep28792.pdf> Acesso em: 3 may 2017.

ARAÚJO, H *et al.* *Aedes aegypti* Control Strategies in Brazil: Incorporation of New Technologies to Overcome the Persistence of Dengue Epidemics. Insects, v. 6, n.2, p.576-594, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4553499/> Acesso em: 10 jun 2017.

BARRETO, M. L & TEIXEIRA, M. G. Dengue no Brasil : situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. Estudos avançados, v. 22, n. 64, p.53-72, 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142008000300005 Acesso em: 20 jun 2017.

BELINATO, T. A *et al.* Fitness evaluation of two Brazilian *Aedes aegypti* field populations with distinct levels of resistance to the organophosphate temephos. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 107, n. 7, p. 916 – 922, 2012. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762012000700013 Acesso em: 12 jun 2017.

BENNETT, S N *et al.* Epidemic dynamics revealed in dengue evolution. *Mol Biol Evol* (2010). 27:811–8.doi:10.1093/molbev/msp285. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2877535/> Acesso em: 16 jun 2017.

BRAGA, I. A & VALLE, D. *Aedes aegypti*: inseticidas, mecanismos de ação e resistência. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 16, n. 4, p. 279-293, 2007. Disponível em:http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742007000400006 Acesso em: 20 jun 2017.

BRAGA, I. A & VALLE, D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, v.16, n. 2, p. 113-118, jun. 2007. Disponível em <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742007000200006&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 28 feb 2018. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742007000200006>.

CARAGATA *et al*, 2015. Exploiting Intimate Relationships: Controlling Mosquito-Transmitted Disease with Wolbachia. Volume 32, Issue 3, p207–218, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2015.10.011>. Disponível em: [http://www.cell.com/trends/parasitology/fulltext/S1471-4922\(15\)00234-2](http://www.cell.com/trends/parasitology/fulltext/S1471-4922(15)00234-2) Acesso em: 14 nov 2017.

CHANG, X *et al.* Multiple resistences and complex mechanisms of *Anopheles sinensis* mosquito: a major obstacle to mosquito-borne diseases control and elimination in China. *PLoS neglected tropical diseases*, v. 8, n. 5, p. e2889, 2014. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002889> Acesso em: 10 nov 2017.

CONSOLI, R.A.G.B. e OLIVEIRA, R.L. *Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1994. 228 p. ISBN 85-85676-03-5. Available from SciELO Books. Disponível em: <https://static.scielo.org/scielobooks/th/pdf/consoli-8585676035.pdf> Acesso em: 01 mar 2018.

COURA, José Rodrigues. *Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias*. 2º Edição v.1 Rio de Janeiro Editora: Guanabara Koogan LTDA, 2013.

COURA, José Rodrigues. *Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias*. 2º Edição v.2 Rio de Janeiro Editora: Guanabara Koogan LTDA, 2013.

D'AMATO, C *et al.* DDT (Dicloro difenil tricloroetano): Toxicidade e contaminação ambiental – Uma revisão. *Química Nova*, v. 25, n.6 A, p. 995 – 1002, 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v25n6a/12776.pdf> Acesso em: 20 may 2017.

DOBSON, *et al.* (1999). *Wolbachia* infections are distributed throughout insect somatic and germ line tissues. *Insect Biochem. Mol. Biol.* 29, 153–160. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0965174898001192?via%3Dihub> Acesso em: 20 nov 2017.

DUTTON, T.J & SINKINS, S.P. (2004). Strain-specific quantification of *Wolbachia* density in *Aedes albopictus* and effects of larval rearing conditions. *Insect Mol. Biol.* 13, 317–322. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.0962-1075.2004.00490.x/abstract> Acesso em: 1 nov 2017.

DUTRA, H L C, *et al.* (2015). Do laboratório ao campo: a influência das paisagens urbanas no potencial invasivo de *Wolbachia* nos mosquitos *Aedes aegypti* brasileiros. *PLoS doenças tropicais negligenciadas*, 9 (4), e0003689. <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003689> Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4408005/>> Acesso em: 1 set 2017.

DUTRA, H L C, *et al.* (2016). A influência da competição larval sobre mosquitos *Aedes aegypti* infectados com *Wolbachia* no Brasil. *Parasitas e vetores*, 9, 282. <http://doi.org/10.1186/s13071-016-1559-5> Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4869337/>> Acesso em: 23 aug 2017.

DUTRA, H L C, *et al.* (2016). Blocos de *Wolbachia* atualmente circulam nos isolados de vírus Zika em mosquitos *Aedes aegypti* brasileiros. *Cell Host & Microbe*, 19 (6), 771-774. <http://doi.org/10.1016/j.chom.2016.04.021> Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4906366/> acesso em: 5 may 2017.

DUTRA, H, L C. **Aspectos biológicos da infecção pelas cepas *Wmel* e *Wmelpop* de *Wolbachia* sobre populações naturais de *Aedes aegypti* do rio de janeiro.** 2014. 98f. Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia) Biologia Celular e Molecular, FIOCRUZ, Belo Horizonte, 2014 Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/10014/2/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20finalizada%2015-05-14%20Heverton%20Leandro%20Carneiro%20Dutra.pdf> Acesso em: 5 set 2017.

Eliminar a dengue: Wolbachia foi transmitida para 90% dos *Aedes aegypti* em bairro de Niterói Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/pt-br/content/eliminar-dengue-wolbachia-foi-transmitida-para-90-dos-mosquitos-aedes-aegypti-em-bairro-de-niteroi-rj> Ano: 2017 Acesso em: 24 nov 2017.

Em nova fase, 'Eliminar a dengue' amplia área de atuação em Niterói (RJ). Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/pt-br/content/em-nova-fase-eliminar-dengue-amplia-area-de-atuacao-em-niteroi-rj> Ano: 2016 Acesso: 24 nov 2017.

Figura 1: Mapa da região de Tubiacanga. Fonte: Google Maps. Acesso em: 23 nov 2017

Figura 2: Mapa da região de Jurujuba. Fonte: Google Maps. Acesso em: 23 nov 2017.

Figura 3: <https://portal.fiocruz.br/pt-br/content/em-nova-fase-eliminar-dengue-amplia-area-de-atuacao-em-niteroi-rj> Ano: 2016 Acesso em: 15 out 2017.

Figura 4: <https://portal.fiocruz.br/pt-br/content/em-nova-fase-eliminar-dengue-amplia-area-de-atuacao-em-niteroi-rj> Ano:2016 Acesso em: 15 out 2017.

Figura 5: Tabela de artigos e monografias encontrados Autoria Própria.

Fiocruz libera *Aedes* com Wolbachia no Rio de Janeiro. Disponível em: <http://www.canal.fiocruz.br/destaque/index.php?id=4120> Ano: 2017 Acesso em: 23 nov 2017.

FREITAS *et al*, 2007a. Variation in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) container productivity in a slum and a suburban district of Rio de Janeiro during dry and wet seasons. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, v. 102, n. 4, p. 489-496, June 2007 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762007000400010&lng=en&nrm=iso>. access on 25 Nov. 2017. Epub May 17, 2007. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762007005000056>.

FREITAS *et al*, 2007b. Body size associated survival and dispersal rates of *Aedes aegypti* in Rio de Janeiro. Med Vet Entomol 21: 284-292. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2915.2007.00694.x/abstract;jsessionid=D90418A8E27D039D74F52A4C3C3641DE.f04t04?systemMessage=Wiley+Online+Library+usage+report+download+page+will+be+unavailable+on+Friday+24th+November+2017+at+21%3A00+EST+%2F+02.00+GMT+%2F+10%3A00+SGT+%28Saturday+25th+Nov+for+SGT+> acesso em: 23 set 2017.

FRENTIU, F. D *et al*. Limited Dengue Virus Replication in Field-Collected *Aedes aegypti* Mosquitoes Infected with Wolbachia. Plos Neglected Tropical Diseases, v.8, n.2, p. e2688, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3930499/> Acesso em: 21 out 2017.

GARCIA, K, K S. **Potenciais estratégias para o controle de populações de *Aedes aegypti* (linnaeus, 1762) no Brasil.** 2016. 58p. Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia) Saúde Coletiva, Universidade de Brasília, Brasília, 2016 Disponível em: http://bdm.unb.br/bitstream/10483/15532/1/2016KlaussKleydmannSabinoGarcia_tcc.pdf Acesso em: 3 set 2017.

GUBLER, D., J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Clinical microbiology reviews, v. 11, n. 3, p. 480–96, 1998 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC88892/> Acesso em: 10 July 2017.

GUY, B *et al*. Development of the Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine: One more step forward. Vaccine, 2015. Elsevier Ltd. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26475445> Acesso em: 16 July 2017.

HEDGES, L. M *et al.* Wolbachia and vírus protection in insects. *Science*, v. 322, n. 5902, p. 702, 2008. Disponível em: <http://science.sciencemag.org/content/322/5902/702.long> Acesso em: 7 aug 2017.

HOFFMANN, A. *et al.* Successful establishment of *Wolbachia* in *Aedes* populations to suppress dengue transmission. *Nature*, v. 476, n. 7361, p. 454-7, ago. 2011. ISSN 1476-4687. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature10356> Acesso em: 12 out 2017.

HONORIO, N. A.; *et al.* Spatial evaluation and modeling of dengue seroprevalence and vector density in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. Rio de Janeiro, v. 3, n. 11, November 2009a. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0000545> Acesso em: 23 out 2017.

HONORIO, N. A.; *et al.* Temporal distribution of *Aedes aegypti* in different districts of Rio de Janeiro, Brazil, measured by two types of traps. *J Med Entomol*. Rio de Janeiro, v. 46, n. 5, p. 1001-1014, Septiembre 2009b. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/1259/1/temporal_distribution_of.pdf Acesso em: 2 nov 2017.

JIGGINS, F M. (2017). A propagação de *Wolbachia* através de populações de mosquitos. *PLoS Biol* 15(6): e2002780. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2002780> Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5453404/> Acesso em: 8 aug 2017.

JOUBERT, D A *et al.* Establishment of a *Wolbachia* Superinfection in *Aedes aegypti* Mosquitoes as a Potential Approach for Future Resistance Management. *PLoS Pathog*, v. 12, n. 2, p. e1005434, fev. 2016. ISSN 1553-7374. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26891349> Acesso em: 22 nov 2017.

JOUBERT D A & O'Neill S L. (2017). Comparação de modelos de infecção de *Wolbachia* estáveis e transitórias em *Aedes aegypti* para bloquear a dengue e os vírus do Nilo Ocidental. *PLoS Negl Trop Dis* 11 (1): e0005275. Doi: 10.1371/journal.pntd.0005275 Disponível em: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005275> Acesso em: 4 may 2017.

KAMBRIS, Z. *et al.* Immune activation by life-shortening *Wolbachia* and reduced filarial competence in mosquitoes. *Science* (New York, N. Y.), v. 326, n. 5949, p. 134-6, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2867033/> Acesso em: 20 jun 2017.

LEPAGE, D & BORDENSTEIN, S. R. *Wolbachia*: Can we save lives with a great pandemic? *Trends in Parasitology*, v. 29, n. 8, p. 385-393, 2013. Elsevier Ltd. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3775348/> Acesso em: 25 aug 2017.

MAIA, L, J V. **Modelo para invasão biológica da *Wolbachia* em populações de mosquitos *Aedes aegypti*.** 2013. 78f. Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia) Ciência da Computação, UNIOESTE, Cascavel, 2013 Disponível em: <http://www.inf.unioeste.br/~tcc/2013/TCC%20-%20Leandro%20Jorge%20Vieira%20da%20Maia.pdf> Acesso em: 10 jun 2017.

MARCONDES, Carlos Brisola. *Entomologia médica e veterinária*. 2.ed. São Paulo Editora: Atheneu, 2011. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652011000600013 Acesso em: 15 July 2017.

MARTINS, Luciana; VIEIRA, Francisco. *Alternativas para o controle biológico do agente transmissor da dengue – Aedes aegypti L.*

MCGRAW, E. A. & O'NEILL, S. L. Beyond insecticides: new thinking on an ancient problem. *Nature Reviews Microbiology*, v.11, n.3, p. 181-193, 2013. Nature Publishing Group. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrmicro2968> Acesso em: 27 out 2017.

MCNAUGHTON D 2009. A importância da pesquisa social para o envolvimento público em liberações de bio-controle: o caso do Projeto Eliminar Dengue. Em andamento e perspectivas para o uso de mosquitos geneticamente modificados para inibir a transmissão da doença, OMS, Genebra, 48-49.

MILLER, W.J & RIEGLER, M. (2006). Evolutionary dynamics of wAu-like Wolbachia variants in neotropical *Drosophila* spp. *Appl. Environ. Microbiol.* 72, 826–835. Disponível em: [http://aem.asm.org/content/72/1/826.abstract?site = ApplEnvironMicrobiol&utm_source=TrendMDApplEnvironMicrobiol&utm_medium=TrendMDApplEnvironMicrobiol&utm_campaign=trendmdalljournals_0](http://aem.asm.org/content/72/1/826.abstract?site=ApplEnvironMicrobiol&utm_source=TrendMDApplEnvironMicrobiol&utm_medium=TrendMDApplEnvironMicrobiol&utm_campaign=trendmdalljournals_0) Acesso em: 20 nov 2017.

MOREIRA, L A *et al.* A *Wolbachia* symbiont in *Aedes aegypti* limits infection with dengue, Chikungunya, and *Plasmodium*. *Cell.* 2009 Dec;139(7) 1268-1278. doi:10.1016/j.cell.2009.11.042. PMID: 20064373. Disponível em: [http://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(09\)01500-1](http://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(09)01500-1) Acesso em: 20 jun 2017.

MURRAY, J V, *et al* (2016). Risco associado à liberação de mosquitos *Aedes aegypti* infectados com *Wolbachia* no meio ambiente em um esforço para controlar a dengue. *Frontiers in Public Health*, 4, 43. <http://doi.org/10.3389/fpubh.2016.00043> Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4802996/> Acesso em: 20 set 2017.

NETO *et al* 2016. *Rev Bras Promoç Saúde*, Fortaleza, 29(3): 305-308, jul./set., 2016 Disponível em: <http://www.redalyc.org/html/408/40849134001/index.html> Acesso em: 15 nov 2017.

NETO *et al* 2016. *Rev Bras Promoç Saúde*, Fortaleza, 29(4): 463-466, out./dez., 2016 Disponível em: https://www.Researchgate.net/publication/314223121_Dengue_zika_e_chikungunya_-_desafios_do_controle_vetorial_frente_a_ocorrencia_das_tres_arboviroses_-_parte_II Acesso em: 15 nov 2017.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. (OPAS). *Dengue*, 2014. Disponível em: http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=416:dengue&Itemid=463 Acesso em: 26 nov 2017.

OSBORNE, S. E. *et al.* Variation in Antiviral Protection Mediated by Different Wolbachia Strains in *Drosophila simulans*. *PLOS Pathogens*, v. 5, n. 11, p. e1000656, 2009. Disponível em: <http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1000656> Acesso em: 4 jun 2017.

PACIDÔNIO, E C. **Avaliação da influência da *wolbachia* na infecção e transmissão vertical do vírus dengue em mosquitos *Aedes aegypti*.** 2015. 97f. Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia) Biologia Celular e Molecular, FIOCRUZ, Belo Horizonte, 2015 Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/12300/2/PACID%C3%94NIO.pdf>> Acesso em: 20 July 2017.

PONTES, R. J. S & RUFFINO-NETTO, A. Dengue em localidade urbana da região sudeste do Brasil: aspectos epidemiológicos. Rev. Saúde Pública, São Paulo, v.28, n.3, p.218-227, June 1994. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89101994000300010&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 28 Feb 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89101994000300010>.

POPOVICI, Jean *et al.* Avaliando as principais preocupações de segurança de uma estratégia baseada em *Wolbachia* para controlar a transmissão da dengue pelos mosquitos *Aedes*. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, v. 105, n. 8, p. 957-964, dezembro de 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762010000800002&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 26 set 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762010000800002>.

REY, Luís. **Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais** (2008). 4º Edição. Volume único. Rio de Janeiro Editora: Guanabara Koogan S.A, 2008.

SANTOS, L, M B. **Estudo de aspectos biológicos de *Aedes aegypti* em áreas do Rio de Janeiro com previsão de liberação de mosquitos com *Wolbachia*.** 2015. 72f. Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia) Biologia Parasitária, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2015 Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/12915/1/lilha_santos_ioc_mest_2015.pdf Acesso em: 11 aug 2017.

SCHATZMAYR, H. G. Dengue Situation in Brazil by Year 2000. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 95, p. 179–181, 2000. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762000000700030 Acesso em: 20 nov 2017.

SCHMIDT T L, *et al.* (2017). Introdução local e disseminação espacial heterogênea da *wolbachia* que suprime a dengue através de uma população urbana de *Aedes Aegypti*. PLoS Biol 15 (5): e2001894. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2001894> Disponível em: < <http://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.2001894> > Acesso em: 4 may 2017.

SILVA, J, B L. **Capacidade de bloqueio a patógenos de cepas de *Wolbachia* em *Aedes sp.*** 2016. 98f. Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia) Biologia Celular e Molecular, FIOCRUZ, Belo Horizonte, 2016 Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/15088/2/Dissertacao_BCM_JessicaBarreto_CPqRR2015.pdf Acesso em: 25 jun 2017.

SIMMONS, C. P. *et al.* Dengue. The New England journal of medicine, v. 366, n. 15, p. 1423–32, 2012. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1110265> Acesso em: 21 nov 2017.

TEIXEIRA, L, *et al.* The Bacterial Symbiont *Wolbachia* induces Resistance to RNA Viral Infections in *Drosophila melanogaster*. PLOS Biology, v. 6, n. 12, p. e2, 2008. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1000002> Acesso em: 10 nov 2017.

VALLE, D *et al.* Controle químico do *Aedes aegypti*, resistência a inseticidas e alternativas. In: VALLE, D; PIMENTA, D.N; CUNHA, R.V. Dengue teorias e práticas. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2015. p 93 Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/pt-br/content/dengue-teorias-e-praticas> Acesso em: 22 jun 2017.

WAN, S.-W, *et al.* Current progress in dengue vaccines. Journal of Biomedical Science, v.20, n.1, p.37, 2013. Journal of Biomedical Science. Disponível em: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/1423-0127-20-37> Acesso em: 01 set 2017.

WERREN, J. H. *et al.* *Wolbachia*: master manipulators of invertebrate biology. Nature Reviews Microbiology, v. 6, n. 10, p. 741-751, 2008. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrmicro1969> Acesso em: 03 set 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva, 2009. Disponível em: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf> Acesso em: 20 out 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Dengue and severe dengue, 2017. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/> Acesso em: 1 nov 2017.

ZUG, R & HAMMERSTEIN, P. Bad guys turned nice? A critical assessment of Wolbachia mutualisms in arthropod hosts. *Biological Reviews*, v. 90, n. 1, p. 89-111, 2015. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/brv.12098/abstract> Acesso: 20 nov 2017.