

## Estratégias de controle ao *aedes aegypti*: implantação do método wolbachia no Brasil

### *Control strategies for aedes aegypti: implementation of the wolbachia method in Brazil*

Gabriela Vontobel Prediger<sup>1</sup>, Jorge Belém Oliveira Júnior<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Biomédica pelo Centro Universitário Maurício de Nassau/Recife-PE. Endereço: Rua Fernando Lopes, 752 - Graças, Recife/PE, 52011-220.

<sup>2</sup> Biólogo pela Universidade Federal de Alagoas, Mestre em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Pernambuco, Docente do Centro Universitário Maurício de Nassau/Recife-PE. Endereço: Rua Fernando Lopes, 752 - Graças, Recife/PE, 52011-220.

#### Palavras-chave

Arbovíruses  
Vetores de Doenças  
Monitoramento  
Educação em saúde

#### Keywords

Arboviruses  
Disease vectors  
Monitoring  
Health education

A incidência de casos de dengue, chikungunya e Zika está em exponencial crescimento nos últimos anos. Estas arbovíruses disseminam-se rapidamente, não somente devido à entomologia de seu principal vetor, o mosquito *Aedes aegypti*, mas também por serem inteiramente adaptadas às mudanças climáticas, ao crescimento urbano desordenado e à precariedade de condições de saneamento e infraestrutura. Por conseguinte, o objetivo desse estudo foi discutir o uso de *Wolbachia pipientis* como estratégia para o controle de arbovíruses. A presente pesquisa é caracterizada como revisão de literatura através da busca de artigos científicos publicados no período de 2015 a 2020 nos idiomas português, inglês e espanhol utilizando as bases de dados online Scientific Eletronic Library Online (SciELO), US National Institute of Health (PubMed), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e banco de dados do Ministério da Saúde brasileiro. Estudos mostraram resultados positivos visando o controle de arbovíruses a partir de seu vetor e estes se mostram promissores devido ao impacto epidemiológico ocasionado por *W. pipientis*. A bactéria possui vantagem evolutiva a partir da sua incompatibilidade citoplasmática que resulta em linhagens estéreis sem qualquer modificação genética que bloqueia a transmissão das arbovíruses e diminui a população do vetor naturalmente, segura, contínua e autossustentável.

The incidence of dengue, chikungunya and Zika cases has been grown exponentially in recent years. These arboviruses spread rapidly, not only because of the entomology of their main vector, *Aedes aegypti*, but also because they are fully adapted to climate change, disorderly urban growth and poor sanitation and infrastructure conditions. Therefore, the aim of this study was to discuss the use of *Wolbachia pipientis* as strategy to control arboviruses. This research is characterized as literature review by searching for scientific articles published in the period from 2015 to 2020 in Portuguese, English and Spanish using the online databases: Scientific Electronic Library Online (SciELO), US National Institute of Health (PubMed), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS) and Brazilian Ministry of Health database. Studies have shown positive results aimed at controlling arboviruses from their vector and these shows promise due to the epidemiological impact caused by *W. pipientis*. The bacterium has an evolutionary advantage from its cytoplasmic incompatibility that results in sterile strains without any genetic modification that blocks the transmission of arboviruses and reduces the vector population naturally, safe, continuous and self-sustainable way.

## INTRODUÇÃO

A incidência de uma doença é dita como o número de casos novos da doença com início no mesmo local e período. No Brasil, a incidência de casos de arbovíruses está em exponencial crescimento nos últimos anos (BRASIL, 2018; LAMBRECHTS et al., 2015). Devido a isso, elas vêm sendo alvo constante de uma das maiores campanhas realizadas pela saúde pública do país, a qual visa reduzir os casos e obter o controle de seu principal vetor, o mosquito *Aedes aegypti* (LAMBRECHTS et al., 2015). Segundo dados do Ministério da Saúde, estima-se que no ano de 2018 foram notificados 247.393 casos prováveis de dengue (DENV-1-4), 85.221 de chikungunya (CHIKV) e 8.024 de Zika (ZIKV) em todo país. Já em 2019, foram notificados 1.527.119 casos prováveis de dengue (DENV-1-4), 130.820 de chikungunya (CHIKV) e

10.741 de Zika (ZIKV) (BRASIL, Ministério da Saúde). A curva epidêmica dos casos prováveis no ano corrente já ultrapassa o número de casos no mesmo período do ano anterior (BRASIL, 2018; 2020b).

A interação dessas arbovíruses pode resultar em viremias intensas ou alterações imunológicas que desencadeiam doenças autoimunes (DONALISIO; FREITAS; ZUBEN, 2017). Embora a maioria das infecções tenda a ser assintomática, as manifestações clínicas iniciais possuem certa similaridade, como: cefaleia, no corpo, atrás dos olhos e articulações, febre acima de 38.5°C, coceiras e manchas avermelhadas na pele (BRASIL, 2018).

O ZIKV é associado a microcefalia e outras malformações fetais (NOBREGA et al., 2018). A CHIKV pode causar quadros neurológicos graves que geralmente deixam sequelas e a DENV por sua vez, na sua forma grave pode levar ao choque

hipovolêmico e à morte, sendo a arbovirose que mais causa morbidade e mortalidade. Não obstante, o quadro infeccioso gerado por tais arboviroses pode levar ao desenvolvimento da síndrome de Guillain-Barré, doenças neurológicas associadas à fraqueza e paralisia (LAMBRECHTS et al., 2015; DONALISIO; FREITAS; ZUBEN, 2017; MARQUES et al., 2017; TEICH; ARINELLI; FAHAM, 2017; BRASIL, 2018; FLORES; O'NEILL, 2018; EKWUDU et al., 2020).

Estas doenças podem se espalhar rapidamente, pois encontram-se inteiramente adaptadas à globalização, visto o crescimento urbano desordenado e as condições de saneamento doméstico e comunitário (ZARA et al., 2016; MARQUES et al., 2017). O ciclo de vida do mosquito *A. aegypti* beneficia sua fácil e rápida dispersão no meio urbano por estar diretamente associado às variações meteorológicas e raramente ser encontrado em ambientes que não há presença do homem, contribuindo de maneira significativa para a reprodução do vetor da doença e, conseqüentemente, da transmissão (BRASIL, 2020c).

A circulação das arboviroses e suas similaridades sintomáticas dificultam o gerenciamento clínico (BRASIL, 2018). Por não haver tratamento específico é realizado apenas o tratamento sintomático da doença e por isso torna-se imprescindível a adoção de estratégias e métodos adequados para o controle vetorial (BRASIL, 2018; 2020b). Diversas metodologias têm sido desenvolvidas utilizando-se diferentes mecanismos de ação, tais como: medidas sociais, mapeamento de riscos, monitoramento da infestação e reprodução do vetor, dispersão de inseticidas, procedimentos moleculares e novos agentes de controles biológicos (BRASIL, 2018; 2020c).

No âmbito nacional do Ministério da Saúde, Agentes Comunitários de Saúde (ACS) e Agentes de Combate a Endemias (ACE) trabalham com o objetivo principal o controle do vetor na atenção básica junto à comunidade, visitando residências com o intuito de não só eliminar focos e criadouros, mas também orientar e facilitar o acesso à saúde e prevenção de doenças (BRASIL, 2020d).

Além das medidas eco-bio-sociais e mapeamento e tratamento de riscos preconizados pelos ACS e ACE, tem-se um novo método de intervenção realizado pelo *World Mosquito Program* (WMP), sendo no Brasil conduzido pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), que traz como objetivo a substituição de mosquitos sadios por outros infectados com a bactéria *Wolbachia* (ALMEIDA et al., 2019; BRASIL, 2020b; 2020c; 2020e).

A *Wolbachia pipientis* possui uma vantagem evolutiva, que pode resultar em uma linhagem estéril (BRASIL, 2019;

2020f). Assim, as fêmeas dos vetores infectados geram filhotes infectados e quando as fêmeas não infectadas com *Wolbachia* se acasalam com machos infectados, os óvulos fertilizados morrem, sem modificação genética no mosquito ou na bactéria (LAMBRECHTS et al., 2015; ZARA et al., 2016; ALMEIDA et al., 2019; BRASIL, 2019; BRASIL, 2020c; EKWUDU et al., 2020).

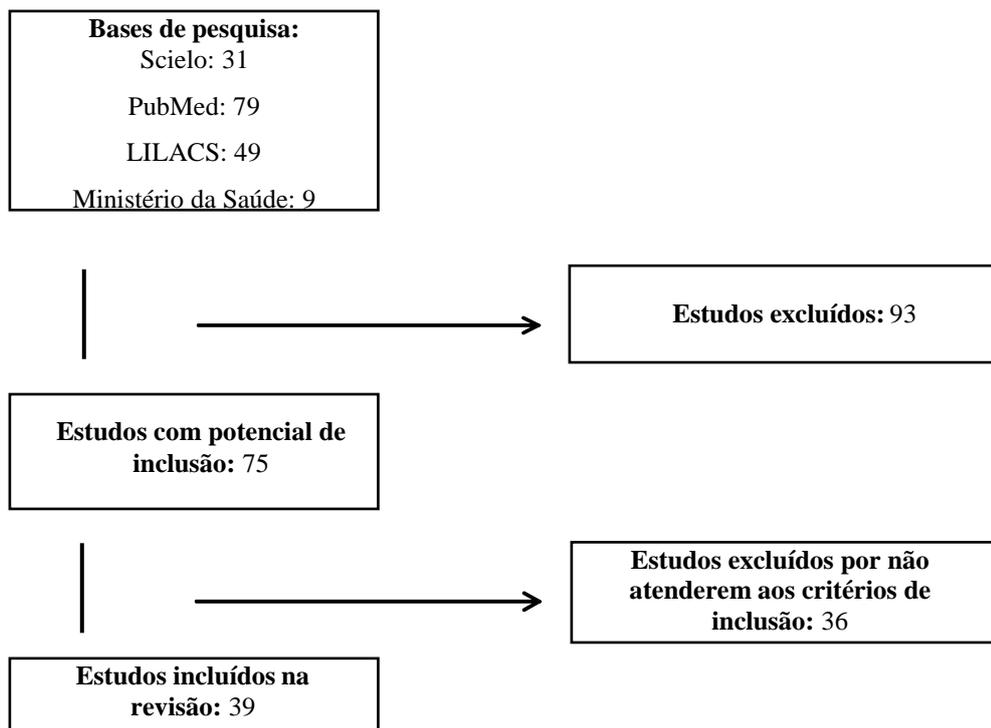
Em suma, para a vigilância e o controle de vetores, é necessário que a metodologia tenha eficácia, segurança, custos razoáveis para implementação, uso contínuo e risco mínimo para o meio ambiente e toda a população (BRASIL, 2020c). O método "Wolbachia" além de ter um grande potencial entomológico, proporciona abordagens e estratégias consistentes que são capazes de bloquear a transmissão de forma natural, contínua e autossustentável (POPOVICI et al., 2010; MACIEL-DE-FREITAS et al., 2012; URIBE-ÁLVAREZ; CHIQUETE FÉLIX, 2017). Diante do exposto, o objetivo desta pesquisa foi discutir o uso da bactéria *Wolbachia pipientis* como estratégia para o controle de arboviroses.

## MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi caracterizado como uma revisão integrativa de literatura, com a busca para levantamento bibliográfico realizada nas bases de dados online *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), *US National Institute of Health* (PubMed), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e banco de dados do Ministério da Saúde brasileiro. A busca nas bases de dados foi realizada a partir dos vocabulários: "método *Wolbachia*", "arboviroses", "*Aedes aegypti*" e "*Wolbachia pipientis*" e seus equivalentes nos idiomas inglês e espanhol.

Artigos científicos de pesquisa disponíveis e originais relacionados ao estudo, publicados entre 2015 e 2020, disponíveis nos idiomas português, inglês e espanhol relevantes ao tema proposto foram considerados. Os critérios de exclusão consistiram no veículo, artigos de opinião ou reflexão não relacionados ao tema proposto e ano de publicação com exceção dos clássicos, usados como referência. A partir dos resultados, foram elaborados três eixos intitulados: arboviroses e seu principal vetor, estratégia de controle ao *Aedes aegypti* por meio da *Wolbachia pipientis* e eficácia do método *Wolbachia* no controle de arboviroses (FIGURA 1).

**Figura 1:** Método de busca, inclusão ou exclusão utilizado no levantamento bibliográfico.



Fonte: Autores, 2020

## ARBOVIROSES E SEU VETOR

Os principais arbovírus circulantes no Brasil, dengue, Zika e Chikungunya, estão em ponderoso crescimento e desafiam a saúde pública do país (LAMBRECHTS et al., 2015; ZARA et al., 2016; BRASIL, 2018; 2020b). A interação destas arboviroses podem causar acentuadas viremias e desencadear doenças autoimunes provenientes de infecções associadas à síndrome de Guillain-Barré (FIGUEIREDO, 2000; DONALISIO; FREITAS; ZUBEN, 2017; BRASIL, 2018). A maioria destas infecções tende a ser assintomática; entretanto, as sintomatologias iniciais apresentam muitas similaridades que podem ser comumente confundidas como: febre, cefaléia, dor no corpo, atrás dos olhos e nas articulações que acabam por dificultar o diagnóstico clínico laboratorial e consequentemente o tratamento (VASCONCELOS, 2015; CASTRO; de LIMA; NASCIMENTO, 2016; MARQUES et al., 2017; BRASIL, 2018).

A primeira evidência laboratorial da dengue confirmou-se em 1982, em Roraima, onde foram constatados os sorotipos DENV-1 e DENV-4, rapidamente contidos até o ano de 1986, onde o vírus reemergiu no Rio de Janeiro e adquiriu importância epidêmica com a transmissão do sorotipo DENV-1. Em 1990, houve a introdução do sorotipo DENV-2 e anos depois, em 2001, foi confirmada a introdução do sorotipo DENV-3 no país (MANIERO et al., 2016; PESSOA et al., 2016).

Nestas duas décadas o Brasil passou por quatro grandes epidemias com os sorotipos DENV-1, DENV-3, DENV-2 e DENV-4, em 1998, 2002, 2008 e 2010, respectivamente. Desde então a rápida dispersão do vetor tem provocado ascensão da doença e a transformado na arbovirose de maior

incidência no Brasil e no mundo. Em 2019, registrou-se o segundo maior número de casos de DENV da história do país com 1.527.119 casos, perdendo apenas para 2015 onde foram registrados 1.649.008 casos (MANIERO et al., 2016; DONALISIO; FREITAS; ZUBEN, 2017; BRASIL, 2018). A transmissão autóctone da CHIKV foi detectada no país em 2014, no Amapá (HONÓRIO et al., 2015; DONALISIO; FREITAS; ZUBEN, 2017). Quase simultaneamente, a autotecnia da Zika iniciou-se no Nordeste em 2015 expandindo-se para todo país. Já no ano seguinte, a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou emergência em saúde pública em virtude dos frequentes casos de microcefalia a ela associados (ROTH et al., 2014; VASCONCELOS, 2015; ZANLUCA et al., 2015; MLAKAR et al., 2016; WHO, 2016; NÓBREGA et al., 2018). Paralelamente, pesquisadores do Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde (Cidacs) da Fiocruz Bahia confirmaram recentemente, em 2020, uma nova linhagem de ZIKV circulante, uma cepa africana até então inexistente no país, a qual pode resultar em uma nova onda epidêmica (ALMEIDA et al., 2019).

O agente etiológico do principal vetor destas arboviroses, o mosquito *Aedes aegypti*, favorece seu alto potencial de dispersão e adaptação a novos ambientes. A precariedade infraestrutural, das condições sanitárias, o desmatamento e as alterações climáticas como temperatura e pluviosidade decorrentes do clima tropical e sub-tropical do país, são responsáveis por tornar o ambiente adequado para a existência e a proliferação do vetor, de tal modo que, é raro encontrá-lo em ambientes onde não há presença do homem (FIGUEIREDO, 2000; VASCONCELOS, 2015; CASTRO; LIMA;

NASCIMENTO, 2016; ZARA et al., 2016; FLORES; O'NEILL, 2018).

O ciclo de vida do *A. aegypti* dura em torno de 30 dias e divide-se em 4 fases: ovo, larva, pupa e forma adulta (ZARA et al., 2016; DONALISIO; FREITAS; ZUBEN, 2017; BRASIL, 2020b). Após a copulação, a fêmea realiza a hematofagia para maturação dos ovos, se infectada, pode também infectá-los através da transmissão vertical. Os ovos são depositados próximos à superfície da água e tem um ciclo de duração médio de 48 horas, ademais, fora d'água podem permanecer inativos e ter duração de até um ano. A seguinte fase, larval, usufrui das substâncias orgânicas acumuladas na água como fonte de alimento, tendo duração de 4 a 5 dias até tornar-se pupa, fase de transição de 2 a 3 dias até a forma adulta onde o mosquito está apto à transmissibilidade das doenças a partir da sua saliva (BRASIL, 2020c).

## ESTRATÉGIA DE CONTROLE DO *Aedes aegypti* POR MEIO DA *Wolbachia pipiensis*

O controle de arboviroses traz certa complexidade por não depender apenas do setor da saúde, mas também de fatores externos a ele, como as condições sanitárias. No Brasil, a magnitude da transmissão e da disseminação das arboviroses obrigam o Ministério da Saúde a mobilizar cada vez mais políticas de intervenções para o fortalecimento da vigilância epidemiológica municipal e estadual em todo país (DONALISIO; FREITAS; ZUBEN, 2017).

Como suporte para o controle do vetor *A. aegypti*, os Agentes Comunitários de Saúde (ACS) e Agentes de Controle de Endemias (ACE) atuam junto à sociedade, proporcionando educação em saúde e ambiental. Desde o mapeamento geográfico são oferecidos três mecanismos de controle para tal vetor, sendo eles mecânicos, químicos e biológicos (PESSOA et al., 2016). O controle mecânico tem o homem como gestor da eliminação de focos e criadouros a partir da realização de visitas domiciliares e mutirões comunitários sob supervisão dos ACS e ACE com o intuito de impedir a procriação do vetor (DONALISIO; FREITAS; ZUBEN, 2017).

Não obstante, o mecanismo de ação químico se dá pelo uso de inseticidas e larvicidas. Estes são também, meios complementares à vigilância epidemiológica mecânica, basicamente por apresentarem resultados paliativos e pela possibilidade de causar eventuais impactos ambientais (DONALISIO; FREITAS; ZUBEN, 2017; URIBE-ÁLVAREZ; CHIQUETE FÉLIX, 2017). Já no controle biológico, são utilizados predadores tal como peixes que se alimentam do vetor quando presente nas fases de larvas e pupas, e também alguns patógenos produtores de endotoxinas proteicas que possuem ação larvicida como parasitas, fungos e bactérias como a *Wolbachia pipiensis* (DONALISIO; FREITAS; ZUBEN, 2017; URIBE-ÁLVAREZ; CHIQUETE FÉLIX, 2017).

Esta é uma bactéria endossimbionte presente em diversos artrópodes e demais insetos de forma natural (FLORES; O'NEILL, 2018). Estudos mostram que a *Wolbachia* possui uma vantagem evolutiva devido a incompatibilidade citoplasmática, podendo resultar em linhagem estéril, sem o envolvimento de qualquer modificação genética tanto no

mosquito, quanto na bactéria (LAMBRECHTS et al., 2015; ZARA et al., 2016; ALMEIDA et al., 2019; EKWUDU et al., 2020). Desse modo, as fêmeas dos vetores infectados com *Wolbachia* geram filhotes também infectados, seja ao se acasalar com machos infectados com a bactéria ou não. Quando as fêmeas não portadoras de *Wolbachia* se acasalam com machos infectados, os óvulos fertilizados tornam-se inviáveis, resultando também em uma diminuição da população de mosquitos (FLORES; O'NEILL, 2018; ALMEIDA et al., 2019).

No Brasil, o projeto chamado método *Wolbachia* foi implantado em 2012 pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) em parceria com o *World Mosquito Program* (WMP) e tem como objetivo a substituição de mosquitos *A. aegypti* por outros da mesma espécie, mas com a adição da respectiva bactéria (BRASIL, 2018; ALMEIDA et al., 2019; BRASIL, 2020b; 2020c).

A técnica é realizada através de uma microinjeção que transfere a bactéria *Wolbachia* para os ovos de *A. Aegypti*, onde uma vez dentro das células estabiliza-se em vários tecidos do mosquito (BRASIL, 2020c). Os métodos de dispersão são realizados ou com mosquitos adultos, colocados ainda na fase de pupa dentro de tubos para posterior liberação ou, é utilizado o dispositivo de liberação de ovos (DLO) que consiste em um dispositivo com água e alimento para as larvas até que se transformem em mosquitos adultos e voem para fora do dispositivo através de furos laterais (BRASIL, 2018; 2020e).

## EFICÁCIA DO MÉTODO *WOLBACHIA* NO CONTROLE DE ARBOVIROSES

O WMP, responsável pela iniciativa global à qual visa a redução de doenças transmitidas por mosquitos a partir do método *WOLBACHIA* (FIGURA 2), começou no ano de 2011 na Austrália, e atualmente atua em 11 países, nos quais a dengue é considerada endêmica: Austrália, Brasil, Colômbia, México, Indonésia, Vietnã, Sri Lanka, Fiji, Kiribati, Vanuatu e Nova Caledônia (BRASIL, 2020h). As liberações de mosquitos *A. aegypti* com a bactéria *Wolbachia* devem ser realizadas frequentemente até que a população de mosquitos portadores da bactéria se estabeleça no território (O'NEILL et al., 2019). Visto que a transmissão ocorre de forma vertical, dispensa-se qualquer intervenção adicional (ZARA et al., 2016; ALMEIDA et al., 2019; EKWUDU et al., 2020).

Um estudo realizado em Cairns e bairros vizinhos na Austrália, mostrou que uma vez estabelecido o método em determinada localidade, o monitoramento realizado por pesquisadores indica que os mosquitos continuam transmitindo a *Wolbachia* de forma natural para seus descendentes (O'NEILL et al., 2019; OPAS, 2020).

Na Indonésia, recentemente foi divulgado um estudo clínico randomizado controlado, realizado durante três anos, o qual apontou uma redução de 77% nos casos de dengue virologicamente confirmados em áreas que receberam os mosquitos portadores de *Wolbachia*, em comparação com áreas que ainda não receberam (ANDERS et al., 2020a; 2020b; BRADY et al., 2020).

No Brasil, o método *Wolbachia* é conduzido pela Fiocruz sob orientação do Ministério da Saúde, desde 2012, em algumas regiões do Rio de Janeiro e Niterói. Tem aprovação de segurança, proteção e saúde ambiental da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), do Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) que dita o protocolo dividido em três fases: engajamento comunitário, liberação dos mosquitos e monitoramento.

As primeiras liberações de mosquitos ocorreram de 2015 a 2016 e hoje, abrangem 29 bairros do Rio de Janeiro e 33 de Niterói (BRASIL, 2020h). Este último, apresenta dados preliminares divulgados em análises realizadas pela Organização Pan-Americana da Saúde com 75% de redução dos casos de chikungunya nas áreas em que o método se faz presente (DUROVNI et al., 2019).

**Figura 2.** Dados de estudos de mosquitos com *Wolbachia* realizados na Indonésia, Austrália e Brasil, respectivamente.

AUTOR/ANO	OBJETIVO	MÉTODO	RESULTADO/ CONCLUSÃO
Anders et al., 2018.	Teste negativo para analisar e medir a eficácia da <i>Wolbachia</i> em reduzir casos confirmados de dengue em Yogyakarta, Indonésia.	Estudo clínico randomizado controlado, durante 3 anos, com liberação de mosquitos por 7 meses.	Redução de 77% na incidência de casos de dengue virologicamente confirmados.
O'Neill et al., 2019.	Avaliar o estabelecimento da bactéria no vetor e a transmissão da dengue em Cairns e bairros vizinhos, na Austrália.	Mosquitos liberados no campo pela equipe e métodos assistidos pela comunidade.	Redução de 96% de incidência de dengue em locais com <i>Wolbachia</i> . Frequência de mosquitos portadores da bactéria estável desde a soltura em 2011.
Grupo de Avaliação Externa de Novas Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), 2020.	Comparar o número de casos de arboviroses em áreas com e sem liberação de mosquitos, em Niterói (RJ), Brasil.	Através do sistema de vigilância das arboviroses.	Redução de 75% nos casos de Chikungunya. ZICK e dengue.

Fonte: Autores, 2020.

Em 2019, o projeto entrou em expansão no país abrangendo Petrolina (PE), Campo Grande (MS) e Belo Horizonte (MG). Este último, em parceria com a Prefeitura, tornou-se o primeiro município do mundo a dispor de estrutura própria a partir da construção de uma biofábrica para produção dos mosquitos portadores da *Wolbachia*, os quais nas demais localidades são enviados da Fiocruz Rio de Janeiro (BRASIL, 2020i). A cidade mineira será também, a primeira das Américas a passar por um estudo clínico randomizado controlado similar ao realizado na Indonésia (DUROVNI et al., 2019; ANDERS et al., 2020a; 2020b; BRADY et al., 2020; BRASIL, 2020j).

## CONCLUSÃO

Este estudo revela que, além de ter um grande potencial entomológico, a bactéria *Wolbachia* possui uma vantagem evolutiva que resulta em progênies estéreis sem quaisquer modificações genéticas. Ademais, são capazes de bloquear a transmissão das arboviroses pelo vetor de forma segura, natural, contínua e autossustentável.

Os resultados positivos do impacto epidemiológico ocasionado por *W. pipiens* é alvo de cada vez mais estudos e é proposto pelo Ministério da Saúde que englobe rapidamente todas as regiões do País. Para tal proporção, se faz necessário o engajamento comunitário e parcerias com governos locais interessados em uma nova estratégia complementar à mecânica para o controle do vetor *A. aegypti*.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, L. *et al.* Mosquito population control strategies for fighting against arboviruses. **Math Biosci Eng.** 2019; 16(6): 6274-6297. doi:10.3934/mbe.2019313.
- ANDERS, K. L., *et al.* Update to the AWED (Applying Wolbachia to Eliminate Dengue) trial study protocol: A cluster randomised controlled trial in Yogyakarta, Indonesia. **Trials.** 2020a; 21(1): 1-16. doi:10.1186/s13063-020-04367-2.
- ANDERS, K. L., *et al.* Reduced dengue incidence following deployments of Wolbachia-infected *Aedes aegypti* in Yogyakarta, Indonesia: A quasi-experimental trial using controlled interrupted time series analysis. **Gates Open Res.** 2020b; 4 (May):1-16. doi:10.12688/gatesopenres.13122.1
- BRADY, O. J. *et al.* The cost-effectiveness of controlling dengue in Indonesia using wMel Wolbachia released at scale: a modelling study. **BMC Med.** 2020; 18(1): 1-12. doi:10.1186/s12916-020-01638-2
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico 2018.** Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/janeiro/02/2018-067.pdf>. Acesso em: 09 Mar. 2020.
- BRASIL(b). MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Combate ao Aedes aegypti: Prevenção e Controle da Dengue, Chikungunya e Zika.** Disponível em: <https://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/combate-ao-aedes>. Acesso em: 07 Mar. 2020.
- BRASIL(c). Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). **Dengue Vírus e Vetor.** Disponível em: <http://www.ioc.fiocruz.br/dengue/textos/opportunista.html>. Acesso em: 10 Abr. 2020.
- BRASIL(d). Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde (Bvsms). **Manual sobre medidas de Proteção à Saúde dos Agentes de Combates às Endemias.** Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_protecao\\_agentes\\_endemias.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_protecao_agentes_endemias.pdf). Acesso em: 09 Jun. 2020.
- BRASIL(e). World Mosquito Program (WMP). **Sobre a Wolbachia.** Disponível em: <http://www.eliminatedengue.com/brasil/wolbachia>. Acesso em: 27 Mar. 2020.
- BRASIL (f). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico 2019.** Disponível em: [https://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/sete\\_mbro/11/BE-arbovirose-22.pdf](https://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/sete_mbro/11/BE-arbovirose-22.pdf). Acesso em: 29 Mar. 2020.
- BRASIL(g). Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). **Como a Wolbachia atua no controle da dengue.** Disponível em: [http://www.fiocruz.br/ioc/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoi\\_d=1591&sid=32](http://www.fiocruz.br/ioc/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoi_d=1591&sid=32). Acesso em: 16 Abr. 2020.
- Brasil(h). Instituto Oswaldo Cruz (IOC) **Dengue: vírus e vetor.** Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/pergunta/como-e-o-ciclo-de-vida-do-mosquito-aedes-aegypti>. Acesso em: 27 Out. 2020.
- Brasil(i). World Mosquito Program (WMP). **Sobre o projeto.** Disponível em: <http://www.eliminatedengue.com/brasil/Sobre-o-projeto-new>. Acesso em: 29 Out. 2020.
- Brasil(j). Instituto Oswaldo Cruz (IOC). **Método Wolbachia contra arboviroses chega a Belo Horizonte.** Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/metodo-wolbachia-contra-arboviroses-chega-belo-horizonte>. Acesso em: 13 Nov. 2020.
- CASTRO, A. P. C. R. De; LIMA, R. A.; NASCIMENTO, J. dos S. Chikungunya: vision of the pain clinician. **Rev Dor.** 2016; 17(4): 299-302. doi:10.5935/1806-0013.20160093.
- ALMEIDA, P. R. *et al.* Detection of a novel African-lineage-like Zika virus naturally infecting free-living neotropical primates in Southern Brazil. **BioRxiv.** doi:10.1101/828871
- DONALISIO, M. R.; FREITAS, A. R. R.; VON ZUBEN, A. P. B. Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. **Rev Saude Publica.** 2017; 51: 30. doi:10.1590/S1518-8787.2017051006889.
- DUROVNI, B., *et al.* The impact of large-scale deployment of Wolbachia mosquitoes on arboviral disease incidence in Rio de Janeiro and Niterói, Brazil: study protocol for a controlled interrupted time series analysis using routine disease surveillance data. **F1000Research.** 2019;8:1328. doi:10.12688/f1000research.19859.1
- EKWUDU, O. *et al.* Wolbachia strain wAlbB blocks replication of flaviviruses and alphaviruses in mosquito cell culture. **Parasites and Vectors.** 2020; 13 (1):1-9. doi:10.1186/s13071-020-3936-3.
- FIGUEIREDO, L. T. M. The Brazilian flaviviruses. **Microbes Infect.** 2000 Nov; 2 (13): 1643-9. Doi: 10.1016/S1286-4579(00)01320-4.
- FLORES, H. A.; O'NEILL, S. L. Controlling vector-borne diseases by releasing modified mosquitoes. **Nat Rev Microbiol.** 2018;16(8):508-518. doi:10.1038/s41579-018-0025-0.
- HONÓRIO, N. A. *et al.* Chikungunya: Uma arbovirose em estabelecimento e expansão no Brasil. **Cad. Saude Publica.** 2015; 31(5): 906-908. doi:10.1590/0102-311XPE020515
- LAMBRECHTS, L. *et al.* Assessing the Epidemiological Impact of Wolbachia Deployment for Dengue Control. **Lancet Infect Dis.** 2015; 15 (7): 862-866. doi:10.1016/S1473-3099(15)00091-2.
- MACIEL-DE-FREITAS, R. *et al.* Why do we need alternative tools to control mosquito-borne diseases in Latin America? **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.** 2012; 107 (6): 828-829. doi: 10.1590/S0074-02762012000600021.
- MANIERO, V. C. *et al.* Dengue, Chikungunya e Zikavírus no Brasil: situação epidemiológica, aspectos clínicos e medidas preventivas. **Alm Multidiscip Pesq** 2016;1(1):118-45.

- MARQUES, C. D. L. *et al.* Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Parte 1 – Diagnóstico e situações especiais. **Rev Bras Reumatol.** 2017;57(S2):421-437. doi:10.1016/j.rbr.2017.05.004.
- MLAKAR, J. *et al.* ZikaVirus Associated with Microcephaly. **N. Engl. J. Med.** 2016; 374 (10): 951-958. doi:10.1056/nejmoa1600651
- NÓBREGA, M. E. B. da *et al.* Surto de síndrome de Guillain-Barré possivelmente relacionado à infecção prévia pelo vírus Zika, Região Metropolitana do Recife, Pernambuco, Brasil, 2015. **Epidemiol. e Serv. Saude.** 2018;27(2):e2017039. doi:10.5123/S1679-49742018000200016.
- O'NEILL, S. L. *et al.* Establishment of wMel Wolbachia in Aedes aegypti mosquitoes and reduction of local dengue transmission in Cairns and surrounding locations in northern Queensland, Australia. **Gates Open Res.** 2019;3. doi:10.12688/gatesopenres.13061.1
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). *Dados preliminares apontam redução de 75% dos casos de chikungunya após implementação do projeto Wolbachia em Niterói (RJ)*. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/24-8-2020-dados-preliminares-apontam-reducao-75-dos-casos-chikungunya-apos-implementacao>. Acesso em: 25 Out. 2020.
- PESSOA, R. *et al.* A investigação de um surto de dengue em Pernambuco, Brasil, revelou uma cocirculação de zika, chikungunya e dengue tipo 1. **Medicine.** 2016; 95 (12): e3201. doi: 10.1097/md. 000000000000 3201.
- POPOVICI, J. *et al.* Assessing key safety concerns of a Wolbachia-based strategy to control dengue transmission by Aedes mosquitoes. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.** 2010; 105(8): 957-964. doi:10.1590/S0074-02762010000800002.
- ROTH, A., *et al.* Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and zika virus infections — An unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012–2014. **Eurosurveillance.** 2014; 19 (41): 1-8. doi:10.2807/1560-7917.ES2014.19.41.20929.
- TEICH, V.; ARINELLI, R.; FAHHAM, L. *Aedes aegypti* e sociedade: o impacto econômico das arbovirose no Brasil. **J. Bras. Econ. da Saúde.** 2017; 9(3): 267-276. doi:10.21115/jbes.v9.n3.p267-76.
- URIBE-ÁLVAREZ, C.; CHIQUETE, F. N. Las enfermedades transmitidas por vectores y el potencial uso de *Wolbachia*, una bacteria endocelular obligada, para erradicarlas. **Rev la Fac Med.** 2017; 60(6): 51-55.
- VASCONCELOS, P. F. C. Doença pelo vírus Zika: um novo problema emergente nas Américas? **Rev Pan-Amazônica Saúde.** 2015; 6(2): 9-10. doi:10.5123/s2176-62232015000200001.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Zika: Public Health Emergency of International Concern.** 2016. Disponível em: [www.who.int/emergencies/zika-virus/en/](http://www.who.int/emergencies/zika-virus/en/). Acesso em: 17 Out. 2020.
- ZANLUCA, C. *et al.* First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz.** 2015;110(4):569-572. doi:10.1590/0074-02760150192
- ZARA, A. L. S. A. *et al.* Estratégias de controle do Aedes aegypti: uma revisão. **Epidemiol. e Serv. Saude.** 2016; 25(2): 391-404. doi:10.5123/S1679-49742016000200017.

Submissão: 30/07/2021

Aprovado para publicação: 10/08/2022