



Universidade de Brasília

FACULDADE DE CEILÂNDIA

SAÚDE COLETIVA

**POTENCIAIS ESTRATÉGIAS PARA O CONTROLE DE
POPULAÇÕES DE *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) NO BRASIL**

KLAUSS KLEYDMANN SABINO GARCIA

BRASÍLIA

2016

KLAUSS KLEYDMANN SABINO GARCIA

**POTENCIAIS ESTRATÉGIAS PARA O CONTROLE DE
POPULAÇÕES DE *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) NO BRASIL**

Monografia apresentada ao curso de Saúde Coletiva da Faculdade de Ceilândia como pré-requisito para a obtenção do título de Bacharel em Saúde Coletiva.

Orientador: Marcos Takashi Obara

Co-orientadora: Roberta Gomes Carvalho

BRASÍLIA

2016

FICHA CATALOGRÁFICA

GARCIA, Klauss Kleydmann Sabino.

Potenciais estratégias para o controle de populações de *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) no Brasil.

Orientação: Marcos Takashi Obara, Brasília 2016.

Coorientação: Roberta Gomes Carvalho, Brasília 2016.

Monografia (Bacharelado em Saúde Coletiva), Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

GARCIA, K. K. S. **Potenciais estratégias para o controle de populações de *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) no Brasil.** Monografia de Graduação. Universidade de Brasília. Faculdade de Ceilândia. Brasília, 2016. 58 p.

CESSÃO DE DIREITOS

Autoria: Klauss Kleydmann Sabino Garcia

Título: POTENCIAIS ESTRATÉGIAS PARA O CONTROLE DE POPULAÇÕES DE *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) NO BRASIL

Grau: Bacharel, 2016.

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta monografia e, ainda, emprestar e/ou vender cópias, somente que destinadas a propósitos acadêmicos ou científicos, desde que citada a fonte.

KLAUSS KLEYDMANN SABINO GARCIA

**POTENCIAIS ESTRATÉGIAS PARA O CONTROLE DE
POPULAÇÕES DE *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) NO BRASIL**

Esta monografia foi julgada e aprovada para obtenção do título de Bacharel em
Saúde Coletiva, no Curso de Saúde Coletiva, da Faculdade de Ceilândia.

Brasília, 30 de novembro de 2016.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Wildo Navegantes de Araújo/FCE/UnB

Prof. Me. Carlos Frederico Campelo de Albuquerque e Melo/OPAS

Prof. Dr. Marcos Takashi Obara

Orientador

**Dedico este trabalho a minha mãe,
meu pai e minha noiva, que me
apoiaram e incentivaram desde o
começo a dar o melhor de mim.**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela força e determinação que tem me dado.

Agradeço a meus pais, Maria Margarida Sabino da Silva e Claudemar Garcia, que me incentivaram a dar meu melhor e buscar o melhor desde minha infância. Agradeço-os por terem me guiado, me apoiado e por me levantarem quando eu caíra; por continuarem a acreditar em mim independente de quantas vezes eu falhara; a me incentivarem a estudar inglês pois diziam ser útil no meu futuro; por perguntarem como estavam meus dias a que passo estava meu trabalho de conclusão de curso; por me levarem café tarde da noite pois sabiam que eu iria continuar acordado quando fossem dormir e principalmente por acreditarem em mim.

Agraço a minha noiva, Amanda Amaral Abrahão por me incentivar a buscar o melhor de mim e por estar ao meu lado durante todo o caminho que tenho percorrido; por me aconselhar sobre minhas escolhas e trabalhar junto a mim a cada trabalho que realizo. Reconheço que sem ela eu não teria feito este trabalho, pois ela quem me introduziu nos estudos voltados a Dengue e ao mosquito *Aedes aegypti*.

Agradeço a meu colega Leonardo Lourenço que contribuiu para a construção deste trabalho, analisou e criticou sempre que eu busquei por sua opinião, principalmente na construção do projeto que levou a este produto.

Agradeço aos meus professores Wildo Navegantes de Araújo (UnB – Campus Ceilândia), Walter Massa Ramalho (UnB – Campus Ceilândia) e Carlos Frederico Campelo de Albuquerque e Melo (OPAS), pois sempre que os busquei para discutir sobre as temáticas eles me receberam e contribuíram imensuravelmente para minhas ideias e conclusões.

Agradeço às minhas preceptoras de estágio Alessandra Cardoso e Priscila Carvalho (Ministério da Saúde, SVS – CGDEP). A amizade desenvolvida e o respeito mútuo me propiciaram crescimento e resistência nesta fase final da minha graduação. As atividades delegadas a mim por elas permitiram maior contato com a temática de minha monografia. Além disso, suas opiniões, sugestões e incentivos para com o meu crescimento profissional me impulsionaram a fazer um trabalho de qualidade.

Agradeço a minha co-orientadora, Roberta Gomes Carvalho (Ministério da Saúde, SVS – CGPNCD), que me aceitou como seu monitor nas disciplinas de Epidemiologia Analítica e dessa forma me contextualizou sobre os planos para o controle da Dengue no Brasil. Ela me propiciou a experiência de participar da I Reunião internacional para implementação de alternativas para o controle do mosquito no Brasil no Ministério da Saúde. Suas rígidas correções e considerações também contribuíram para a lapidação de meu trabalho e sua conclusão.

Por fim, agradeço a meu orientador, Marcos Takashi Obara (UnB – Campus Ceilândia) que não apenas me orientou e sim trabalhou junto a mim neste trabalho. A confiança dele em mim me estimulou a fazer um bom trabalho. Os encontros para discutir o trabalho não foram apenas reuniões, mas sim aulas e partilha de experiências, sempre com sugestões e consultando a opinião um do outro. O tratamento como colegas de trabalho e a confiança foi o principal motivo para o sucesso deste trabalho.

“As circunstâncias do nascimento de alguém são irrelevantes. É o que você faz com o dom da vida que determina quem você é...”

Ken Sugimori

RESUMO

Introdução: A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que mais de 50 milhões de pessoas são infectadas pelo vírus da dengue por ano em todo o mundo, sendo o mosquito *Aedes aegypti* seu principal vetor. Essa espécie também transmite o vírus da chikungunya e zika, doenças que nos últimos anos têm mostrado aumento de casos humanos, principalmente devido a urbanização desorganizada, a falta de saneamento e ao grande crescimento populacional em diversas áreas do Brasil. Para reduzir o contato homem/vetor, as ferramentas utilizadas para o controle de mosquitos incluem aplicação de inseticidas, tanto para formas adultas quanto para formas imaturas (larvicidas). Porém, com o surgimento de resistência a inseticidas em populações de *Ae. aegypti* novas ferramentas têm sido desenvolvidas nos últimos anos, a fim de aprimorar as ações de controle dessa espécie. Os objetivos da pesquisa foram: Analisar as novas estratégias de controle para populações de *Ae. aegypti* que estão sendo utilizadas em território brasileiro nos últimos 12 anos. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada por meio de busca de artigos usando os seguintes descritores: “*Aedes aegypti*”, “Controle químico”. “Controle biológico” e “Controle físico” (em língua portuguesa e inglesa). As bases de dados pesquisadas foram: EMBASE, SCIELO, LILACS, PUBMED, Access Medicine, Dynamed e Epistemonikos. Foram filtrados resultados para artigos científicos na língua Inglesa, Portuguesa e Espanhola entre os anos de 2005 a 2016. A etapa de inclusão de artigos foi feita em 3 passos: 1) exclusão de duplicatas, 2) leitura de títulos e resumos, 3) leitura na íntegra dos artigos selecionados. Os textos incluídos na pesquisa subsidiaram a formulação de uma proposta de controle integrado do *Ae. aegypti*. **Resultados:** As buscas nas bases de dados resultaram em 2149 textos e um total de 44 artigos foram incluídos no estudo. As estratégias encontradas foram: *Wolbachia*, mosquitos transgênicos, pyriproxyfen – PPF, estações disseminadoras de PPF, *Bacillus thuringiensis var israelenses* – *Bti*, espinosade, repelente espacial, temephos, eco-bio-social e ovitrampa letal. As estratégias que apresentaram os melhores resultados para controle foram o uso de: insetos infectados por *Wolbachia*; mosquitos transgênicos; estações auto disseminadoras de PPF; *Bti* e; da abordagem eco-bio-

social. Propõe-se um modelo de controle do vetor por meio da integração das abordagens químicas, biológicas e físicas, no qual a rotatividade e integração permite maior alcance e durabilidade das ações. **Conclusão:** Segundo os achados na literatura, as estratégias que utilizam *Wolbachia*, mosquitos transgênicos e estações disseminadoras de pyriproxyfen têm mostrado resultados promissores para diminuir os níveis de infestação de *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus*, porém as duas primeiras necessitam de uma infra-estrutura complexa e adequada para sua implantação nos estados e municípios brasileiros. A forma mais eficaz de se realizar o controle de populações de mosquitos é a partir do manejo integrado de estratégias de controle, porém são necessários novos estudos para validar as estratégias propostas e investimentos financeiros para continuidade das ações de controle e capacitação de recursos humanos em saúde pública brasileira.

Palavras-chave: *Aedes*; Controle de Vetores; Controle de Mosquitos; Manejo Integrado de Vetores.

ABSTRACT

Introduction: The World Health Organization (WHO) estimates that more than 50 million people are infected with the dengue virus each year around the world, with the *Aedes aegypti* mosquito being its main vector. This species also transmits chikungunya and zika, diseases that in recent years have shown an increase in human cases, mainly due to disorganized urbanization, lack of sanitation and population growth in several areas of Brazil. To reduce man/vector contact the tools used to control mosquitoes are based on the application of insecticides, both for adult forms and for immature forms (larvicides). However, with the emergence of resistance in *Ae. aegypti* new tools have been developed in recent years in order to improve control actions of this species. The objective of this research was to analyse the new control strategies for the *Ae. aegypti* population that are being used in Brazilian territory in the last 12 years. **Methodology:** This is a bibliographical review carried out by search of articles using the following descriptors: "*Aedes aegypti*", "Chemical control", "Biological control" and "Physical control" (in Portuguese and English). The databases searched were: EMBASE, SCIELO, LILACS, PUBMED, Access Medicine, Dynamed and Epistemikos. Results were filtered for English, Portuguese and Spanish scientific articles from 2005 to 2016. The inclusion stage was done in 3 steps: 1) exclusion of duplicates, 2) reading of titles and abstracts, 3) reading in full of the selected articles. The texts included in the research subsidized the formulation of a proposal for integrated control of *Ae. aegypti*. **Results:** The searches in the databases resulted in 2149 texts and a total of 44 articles were included in the study. The strategies found were: *Wolbachia*, transgenic mosquitoes, pyriproxyfen – PPF, PPF disseminating stations, *Bacillus thuringiensis var israelenses* – *Bti*, spinosad, space repellent, temephos, eco-bio-social and lethal ovitrap. The strategies that presented the best results for control were the use of insects infected by *Wolbachia*; transgenic mosquitoes; Self-disseminating stations of PPF; *Bti* and; Of the eco-bio-social approach. We propose a model of vector control through the integration of chemical, biological and physical approaches, in which rotation and integration allows for greater reach and durability of actions. **Conclusion:** Strategies using *Wolbachia*, transgenic mosquitoes and pyriproxyfen dissemination stations have shown promising results to

decrease levels of *Ae. aegypti* and *Ae. albopictus* infestation, but the two first need a complex and adequate infrastructure for their implantation in the Brazilian states and municipalities. The most effective way to control mosquito populations is through the integrated management of control strategies, but studies are needed to validate the proposed strategies, also better investments in financial and human resources in public health to maintain progress of control actions.

Key words: *Aedes*; Vector Control; Mosquito Control; Integrated Vector Management.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxo de seleção e exclusão de artigos científicos obtidos em diferentes bases de dados entre o período de 2005 a 2016.

Figura 2 – Diferentes desenhos experimentais utilizados para avaliar as estratégias de controle de *Ae. aegypti*, entre 2005 a 2016.

Figura 3 – Distribuição dos estudos de campo realizados para o controle de populações de *Ae. aegypti*, entre 2005 a 2016.

Figura 4 – Distribuição da quantidade de publicações por ano entre 2005 e 2016.

Figura 5 – Proposta de modelo básico de estratégias de manejo integrado de *Ae. aegypti*.

LISTA DE TABELAS

Tabela I – Distribuição das estratégias de controle, com ênfase em populações de *Ae. aegypti* realizadas em diferentes países, entre 2005 a 2016.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Bti – *Bacillus thuringiensis israelenses*

CHIKV – Vírus Chikungunya

DENV – Vírus Dengue

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPAS – Organização Pan-americana da Saúde

PEAa – Plano Diretor de Erradicação do *Ae. aegypti*

PNCD – Plano Nacional de Controle da Dengue

PPF – Pyriproxyfen

RIDL – Release of Insects Carrying a Dominant Lethal (Liberação de Insetos portadores de Gene Letal)

SIT – Sterile Insect Technique (Técnica de Insetos Estéreis)

UBV – Ultra Baixo Volume

YFV – Vírus Febre Amarela

ZIKV – Vírus Zika

wMel – *Ae. aegypti* infectado por *Wolbachia*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Dengue, chikungunya e zika	1
1.2 Aspectos históricos do controle de <i>Ae. aegypti</i>	4
2 OBJETIVOS.....	9
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	9
3 METODOLOGIA	10
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
4.1 Potenciais estratégias de controle para <i>Ae. aegypti</i>	16
4.1.1 A bactéria <i>Wolbachia</i>	18
4.1.2 Mosquitos geneticamente modificados	20
4.1.3 Auto disseminação de pyriproxyfen por <i>Ae. aegypti</i>	23
4.1.4 <i>Bacillus thuringiensis var. israelensis</i>	25
4.1.5 Espinosade e repelente espacial.....	26
4.1.6 Eco-bio-social.....	27
4.1.7 Ovitrapa letal	28
4.2 Proposta de modelo de manejo integrado para <i>Ae. aegypti</i>	28
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	33
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

1 INTRODUÇÃO

O Brasil, no final do século XXI passou por profundas mudanças econômicas que propiciaram enorme crescimento populacional, principalmente nos grandes centros urbanos. Tais alterações, associadas ao processo de industrialização geraram modificações nas condições e determinantes de saúde da população, aumentando a carga de algumas doenças infecciosas e parasitárias, como por exemplo, as doenças transmitidas por insetos vetores (BRASIL, 2013; TAUIL, 2001).

Além disso, as modificações antrópicas no ambiente são cada vez mais frequentes, tais como, desmatamento, intensa urbanização, sistemas deficientes de dejetos e lixo, péssimas condições de moradia e formas inadequadas de armazenamento e escoamento de água. Essas alterações podem promover a adaptação e o desenvolvimento de diversas espécies de insetos que oferecem risco à saúde pública com a transmissão de diversas doenças ao ser humano (TAUIL, 2001).

Apesar do avanço no desenvolvimento de vacinas e nas inovações biotecnológicas para um diagnóstico rápido e preciso, destaca-se que a falta de saneamento básico e o crescimento desordenado são considerados importantes barreiras para reduzir a densidade populacional de *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) – principal vetor da dengue, chikungunya e zika (BRASIL, 2013; BRASIL, 2016c).

Nesse contexto, torna-se necessário um melhor entendimento das principais tecnologias empregadas para o controle de populações de *Ae. aegypti*, assim como suas vantagens e desvantagens, a fim de contribuir para o aprimoramento das potenciais estratégias de controle da dengue.

1.1 Dengue, chikungunya e zika

A dengue é uma doença que tem como agente etiológico um vírus do gênero Flavivírus que englobam os arbovírus (vírus transmitidos por artrópodes para animais vertebrados). Esses vírus podem ser identificados e mapeados geograficamente por

meio de associações com as características e comportamento de seus vetores (GOULD; SOLOMON, 2008). O vírus da dengue apresenta-se na forma de 4 sorotipos: DEN-1 (isolado pela primeira vez no Brasil em 1981 durante um surto em Boa Vista), DEN-2 (isolado em 1990), DEN-3 (isolado em 2000) e DEN-4 (isolado também durante o surto em Boa Vista em 1981) (TAUIL, 2001).

No Brasil, a partir da década de 1990, a dispersão do vírus da dengue ocorreu de forma rápida e intensa, o que aumentou consideravelmente as taxas de incidência da doença (ARAÚJO *et al.*, 2015). De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil, até o dia 17 de setembro de 2016 foram registrados 1.438.624 casos prováveis – casos clinicamente compatíveis, mas sem confirmação laboratorial (LAGUARDIA; PENNA, 1999) – de dengue em todo o Brasil. No Distrito Federal foram registrados 17.367 casos prováveis, com taxa de incidência de 595,8/100 mil habitantes, mostrando um aumento de aproximadamente 85% de casos de dengue para o mesmo período de 2015 (BRASIL, 2016b). A preocupação com a doença é devida as suas manifestações clínicas que se diferenciam de três formas: i) dengue; ii) dengue com Sinais de Alarme e; iii) dengue grave (WHO, 2012b). A doença também pode se apresentar de forma leve ou grave, podendo apresentar sintomas como febre, artralgia, cansaço e até hemorragia (TAUIL, 2001).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que anualmente ocorrem de 50 a 100 milhões de casos de dengue, produzidos pelos 4 sorotipos diferentes, principalmente nos países tropicais e subtropicais (WHO, 2012a). Atualmente, apesar do desenvolvimento de uma vacina para dengue pela Sanofi Pasteur, ressalta-se que a maioria da população ainda está sem proteção, pois a vacina é indicada para pessoas entre 9 e 45 anos e contraindicada para gestantes. Ainda, não confere imunização para infecções produzidas por vírus zika e chikungunya além de ter custo elevado para a maioria da população brasileira (WHO, 2016a).

Atualmente, observam-se recorrentes epidemias de dengue em todo o globo, na qual países de clima tropical, com temperatura e umidade favoráveis, têm apresentado elevados níveis de infestação por *Ae. aegypti*. Ressalta-se que as principais causas dessas epidemias têm sido a grande capacidade de adaptação do

vetor, que favorece a re-emergência da doença, após intensas ações de controle (TAUIL, 2002).

Nota-se também que a temperatura pode influenciar a longevidade e o período de incubação viral. As temperaturas entre 22°C e 32° C potencializam a transmissão viral, assim como o clima e a altitude (DONALÍSIO; GLASSER, 2002). Com as mudanças climáticas que ocorrem em todo o mundo é possível que o vírus da dengue continue se espalhando, uma vez que este também pode ser transmitido por outras espécies como a *Aedes albopictus* (Skuse, 1894) (LIMA *et al.*, 2015; GOULD; SOLOMON, 2008). Dessa forma, os principais vetores dos 4 sorotipos do vírus da dengue pertencem as espécies *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus*. No Brasil, o mosquito *Ae. aegypti* é o vetor predominante, enquanto o *Ae. albopictus* ainda não teve transmissão confirmada no país, mesmo tendo alta competência vetorial, no mundo (BOWMAN *et al.*, 2016).

Além do vírus da dengue (DENV), a espécie *Ae. aegypti* também transmite o vírus da febre amarela urbana (YFV), chikungunya (CHIKV) e zika (ZIKV). O vírus da febre amarela pertence a família Flaviviridae, gênero Flavivirus e tem caráter endêmico em regiões tropicais da África e da América Latina, representando um grave risco à saúde pública. Apesar da disponibilidade de vacina para a prevenção desta doença seu ressurgimento é significativo em algumas regiões da África e das Américas (MASCHERETTI *et al.*, 2013).

O vírus da febre chikungunya pertence à família Togaviridae, gênero Alphavirus e possui sintomas similares ao da dengue, porém esta doença tem caráter agudo e crônico com alta taxa de morbidade devido à artralgia prolongada. Sua recente presença nas Américas alerta os governantes para a execução de medidas preventivas já que ainda não há vacinas ou medicação específica para o tratamento. Além disso, as semelhanças clínicas entre febre chikungunya e dengue podem dificultar o diagnóstico em casos onde há infecção por ambas arboviroses (NSOENSIE *et al.*, 2016; DONALÍSIO; FREITAS, 2015).

Por último, têm-se as recentes epidemias ocasionadas pelo zika vírus (família Flaviviridae, gênero Flavivirus) em diversas regiões do mundo. O zika vírus foi isolado pela primeira vez em 1948 de um macaco da floresta Zika, na Uganda. Este

vírus teve sua emergência, em 2007, nas ilhas do pacífico e desde então tem se disseminado por todo o globo devido à grande facilidade de adaptação e migração do seu vetor – *Ae. aegypti*. O Brasil passou por uma epidemia de zika vírus ao final de 2015, o que foi inesperado para a sociedade pela falta de conhecimento acerca do vírus e da doença. Durante a epidemia houve a suspeita de que o zika vírus teria associação com os surtos de microcefalia e Síndrome de Guillain-Barré que ocorreram na mesma época. Ressalta-se que a infecção por zika vírus pode ser assintomática, o que oferece maiores riscos e dificuldades relacionadas ao diagnóstico e tratamento. Tal fato levou o Ministério da Saúde a declarar estado de emergência no país (BRASIL, 2015) e a OMS a declarar estado de emergência em saúde pública internacional no início de 2016 (OMS, 2016c). E deste então estudos têm sido desenvolvidos para melhor compreensão da doença e do vírus para novas opções de prevenção à doença (VOROU, 2016).

1.2 Aspectos históricos do controle de *Ae. aegypti*

Alguns estudos descrevem que a introdução da espécie *Ae. aegypti* no Brasil ocorreu no período colonial, entre os séculos XVI e XIX, devido ao intenso comércio de escravos. Consequentemente as alterações antrópicas no país intensificaram a disseminação do vetor e o seu processo seletivo para adaptação (ZARA *et al.*, 2016).

No Brasil, em meados do século XX, as ações governamentais para a erradicação do mosquito *Ae. aegypti*, promovidas pela Organização Pan-americana de Saúde (OPAS) possibilitaram o controle dessa espécie com base na eliminação de criadouros das formas imaturas do mosquito. Contudo o intenso fluxo migratório permitiu sua reintrodução no território brasileiro ao final da década de 1960. Nota-se que durante o período que a espécie *Ae. aegypti* foi erradicada do país as ações governamentais de controle eram verticalizadas e abrangentes a todo o território nacional (TAUIL, 2002).

O ressurgimento do vetor foi rápido e seguido da sua disseminação por todo o país. Tal acontecimento não foi previsto pela vigilância entomológica ou epidemiológica, tampouco contida pelas ações de controle do vetor. A reinfestação

junto ao avanço econômico brasileiro e a rápida expansão social e urbana elevou o risco de epidemias ao longo do país (BRAGA; VALLE, 2007).

Apesar da vacina contra os sorotipos de DENV já estarem sendo utilizadas, tendo o primeiro registro pela Sanofi Pasteur, no México, em dezembro de 2015, a OMS recomenda que o uso da vacina seja realizado em regiões geográficas que apresentam alto risco de incidência de dengue e funcione de forma integrada ao controle vetorial (WHO, 2016b).

Para que as ações de controle sejam direcionadas corretamente é necessário o entendimento da dinâmica dos criadouros preferenciais. Os tipos de criadouros são o natural e os artificiais variam de acordo com o nível socioeconômico da população já que o saneamento e a estruturação urbana são ligados a estas condições. É importante ressaltar que o baixo grau de escolaridade da população também influencia no desenvolvimento de criadouros, mas isso não exclui a responsabilidade de populações com alto grau de escolaridade e boas condições socioeconômicas (DONALÍSIO; GLASSER, 2002).

O controle do vetor é um desafio mundial principalmente nos países em desenvolvimento devido às discrepâncias socioeconômicas existentes dentre a população. Mesmo com recursos suficientes destinados ao controle vetorial é difícil executá-lo com sucesso incluindo o planejamento inadequado das ações (DONALÍSIO; GLASSER, 2002).

O conceito de controle vetorial é maleável e pode ser entendido como algo que deve ser executado durante um surto ou entre períodos endêmicos para conter a transmissão do vírus (ACHEE *et al.*, 2015). Com isso, é necessário a compreensão do papel da vigilância entomológica que trabalha com a avaliação e o monitoramento contínuo de informações advindas das características dos vetores em relação com as interações humanas e ambientais, podendo identificar novos perfis de transmissão de doenças. Além disso, cabe a ela identificar condições favoráveis para o desenvolvimento de doenças e trabalhar junto à vigilância sanitária, epidemiológica e ambiental para agir no controle de vetores (GOMES, 2002).

A vigilância entomológica é usada para o estudo e determinação da densidade populacional dos mosquitos e identificação de criadouros predominantes. A partir da

inspeção de locais com possíveis criadouros (depósitos abandonados, pneus a céu aberto, lixões, caixas d'água destampadas, etc) pode-se ter a confecção do índice de infestação predial – IIP e do índice de Breteau – IB que permitem o levantamento da quantidade de edifícios com presença de larvas e o nível de infestação de mosquitos (BRAGA; VALLE, 2007).

A coleta de ovos e larvas é feita através do uso de ovitrampas e larvitampas, que são extremamente importantes para a compreensão da dinâmica do vetor junto ao ambiente e permite a análise do impacto de ações de controle. Porém, mesmo que esta seja a metodologia mais usada não é suficiente para a predição da quantidade de adultos presentes no ambiente. Fay e Perry (1965) propõem uma metodologia que visa o monitoramento e coleta de ovos do vetor que pode ser utilizada para monitoramento do vetor adulto. As ovitrampas permitem a análise de presença de vetores fêmeas e do comportamento espacial e sazonal do mosquito. Observa-se também que a quantidade de adultos coletada não representa o número absoluto de vetores na região, apenas estima um valor, ainda assim podendo ser usado como ferramenta conjunta para a prevenção de epidemias (BRAGA; VALLE, 2007).

Em 1986 as ações de vigilância e controle da dengue tomaram força devido a sua rápida disseminação. Algumas das estratégias criadas e adotadas foram o Plano Diretor de Erradicação do *Ae. aegypti* (PEAa) junto ao Plano de Identificação das Ações de Controle de dengue e ao aumento do repasse de recursos aos municípios para maior independência nas formas de controle do vetor. Esse processo de descentralização permitiu o aumento de recursos para tais ações e disseminou o poder de decisão e execução das esferas governamentais (DONALÍSIO; GLASSER, 2002).

De acordo com o Plano Nacional de Controle da dengue (PNCD) as estratégias de controle do vetor são: i) controle químico, ii) biológico e iii) físico (BRASIL, 2009).

O controle químico persiste no uso de compostos químicos denominados inseticidas ou pesticidas, que podem atuar tanto para a fase larvária do vetor quanto para a fase adulta. Os inseticidas mais utilizados em ações são os grupos de piretróides e de organofosforados, mas as ações não se restringem a estes três (ERLANGER *et al.*, 2008). O uso descuidado de componentes químicos como

estratégia principal de controle do vetor fez com que o desenvolvimento de resistência dos mosquitos crescesse rapidamente em todo o território brasileiro, porém ressaltasse que o processo de aquisição de resistência pode ocorrer mesmo sem a presença de químicos no ambiente. As ações governamentais fazem grande uso de borrifação destes inseticidas em Ultra Baixo Volume (UBV), assim como aplicação destes compostos em criadores de mosquitos por meio dos agentes de endemia (BRAGA; VALLE, 2007).

Um dos motivadores ao uso destas estratégias é a aceitação da população, a facilidade do uso e a eficácia no combate ao *Ae. aegypti*, apesar da resistência desenvolvida. Pelo fato de componentes químicos oferecerem riscos a saúde humana e de outros mamíferos o uso de estratégias alternativas tem sido explorado, por exemplo, o uso de abordagens biológicas e físicas (BALLENGER-BROWNING; ELDER, 2009; BRAGA; VALLE, 2007).

O controle biológico faz o uso de agentes biológicos para a contenção do mosquito ou de suas larvas (DONALÍSIO; GLASSER, 2002). Este tipo de controle tem sido estudado para possíveis estruturações de estratégias que não usem compostos químicos, isso pode fornecer um caráter cíclico nas medidas de controle e até alternativo uma vez que o uso de químicos pode pôr em risco populações humanas e animais (ARAÚJO *et al*, 2015). O uso de organismos vivos como peixes ou bactérias pode ser uma forma palpável de se manejar o vetor (BALLENGER-BROWNING; ELDER, 2009).

O controle físico ou mecânico consiste em ações que não fazem uso de tecnologias como as citadas anteriormente e foca no manejo ambiental e social. O uso de pesticidas é dispensável e as principais medidas são focadas na eliminação e prevenção de possíveis criadouros do mosquito como caixas d'água, depósito de lixo e pneus, entre outros objetos ou locais que possam fazer o armazenamento de água parada. A principal ferramenta utilizada para esta forma de controle é a mobilização comunitária. Para a execução eficaz de ações desse molde é necessário conhecimento amplo dos locais de intervenções e as características dos criadouros e das intervenções. O trabalho comunitário tem papel fundamental para o manejo integrado de *Ae. aegypti* (ERLANGER *et al.*, 2008).

O controle integrado do vetor pode ser definido como “um processo racional de tomada de decisão visando ao uso ótimo dos recursos para controle de vetores” (OPAS, 2008) e permite melhoria na eficiência e eficácia das ações, do conhecimento e dos recursos empenhados no processo. Os estudos sobre estas estratégias tendem a apontar que a integração é a melhor e mais eficaz forma de combater a dengue. Além disso, a integração destas estratégias permite a prevenção de outras doenças que são transmitidas pelos mosquitos *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus* como a chikungunya e zika (MANJARRES-SUAREZ; OLIVERO-VERBEL, 2013; ERLANGER *et al.*, 2008; TEIXEIRA *et al.*, 2005; ZARA *et al.*, 2016).

Nesse contexto, novas alternativas têm sido propostas com a finalidade de reduzir a densidade populacional de mosquitos, principalmente em países atingidos por casos de dengue, chikungunya e zika. Algumas tecnologias já estão disponíveis para utilização e outras ainda estão em teste, essas tecnologias serão analisadas neste estudo (BRASIL, 2016a).

2 OBJETIVOS

Analisar as novas estratégias de controle para populações de *Ae. aegypti* que estão sendo utilizadas em território brasileiro, entre 2005 a 2016.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar as vantagens e limitações das novas estratégias utilizadas no controle de *Ae. aegypti*;
- Propor um modelo de controle integrado para *Ae. aegypti*, baseado nas novas ferramentas utilizadas no Brasil;
- Discutir possíveis impactos das novas estratégias para o controle de populações de *Ae. aegypti*, no cenário epidemiológico brasileiro.

3 METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão bibliográfica narrativa de artigos científicos relacionados às estratégias de controle da espécie *Ae. aegypti*. Para a execução da busca, utilizou-se o descritor “*Aedes aegypti*” combinado aos termos “Controle químico”, “Controle físico” e “Controle biológico” com suas respectivas variações em língua Inglesa (“Chemical control”, “Physical control” e “Biological control”, respectivamente), em buscas separadas.

A busca na literatura foi feita em sete bases de dados: EMBASE, SCIELO, LILACS, PUBMED, Access Medicine, Dynamed e Epistemonikos. Utilizaram-se os seguintes filtros: textos disponíveis; textos em Espanhol, Inglês ou Português; textos a partir de 2005; e textos em formato de artigo científico. O intervalo de data escolhido foi arbitrário.

A extração dos resultados foi realizada de forma automática em cada base de dados. Após a extração dos resultados foi realizada a separação de duplicatas entre as bases. Após esta etapa, realizou-se a seleção por meio da leitura em pares dos títulos e dos resumos dos artigos. Foram excluídos artigos cujo resumo não apresentou informações de interesse à pesquisa.

Na etapa seguinte foi realizada a busca pelos artigos na íntegra. Com a leitura completa de cada texto teve-se a exclusão de artigos que não seriam de interesse para a pesquisa por serem anteriores ao ano de 2005 ou por não terem objetivos e resultados de relevância para o objetivo do trabalho (artigos de opinião, de conteúdo estritamente bioquímico ou de artigos inconclusivos).

Os artigos que apresentaram tecnologias e estratégias com potencial inovador para o controle do mosquito *Ae. aegypti* foram incluídos na pesquisa enquanto tecnologias que não demonstraram progresso em sua efetividade ou dificuldades na sua inclusão dentro de um plano de manejo integrado não foram incluídas para o processo de revisão. Artigos de revisões bibliográficas fomentaram as discussões deste estudo.

Aspectos Éticos da Pesquisa

Os aspectos legais e éticos desta pesquisa obedeceram a Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde o Ministério da Saúde. A resolução traz termos e condições a serem seguidos e trata do Sistema CEP/CONEP, integrado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP/CNS/MS do CN) e pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) compondo um sistema que utiliza mecanismos, ferramentas e instrumentos próprios de inter-relação que visa à proteção dos participantes de pesquisa.

A pesquisa não precisou ser submetida ao Comitê de Ética, por se tratar de uma pesquisa por dados secundários, onde, não envolve seres humanos de forma direta ou indireta. Os custos que envolverem o estudo foram de responsabilidade do pesquisador.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca bibliográfica realizada nas bases de dados da EMBASE, SCIELO, LILACS e PUBMED revelaram 2142 resultados, Epistemonikos resultou em 7 artigos e as bases “Access Medicine” e “Dynamed” não apresentaram resultados. Após a identificação de textos duplicados entre as bases foram excluídos 916 resultados. Feito isso, os 1233 textos restantes tiveram a leitura de seus títulos e resumos com o intuito de selecionar textos para serem lidos na íntegra. Após esta leitura 63 artigos foram selecionados para leitura completa. Após esta etapa, 19 artigos foram excluídos por não possuírem objetivos ou resultados condizentes com o objetivo da pesquisa ou por serem artigos anteriores ao ano de 2005. Totalizou-se 44 artigos para produção da revisão.

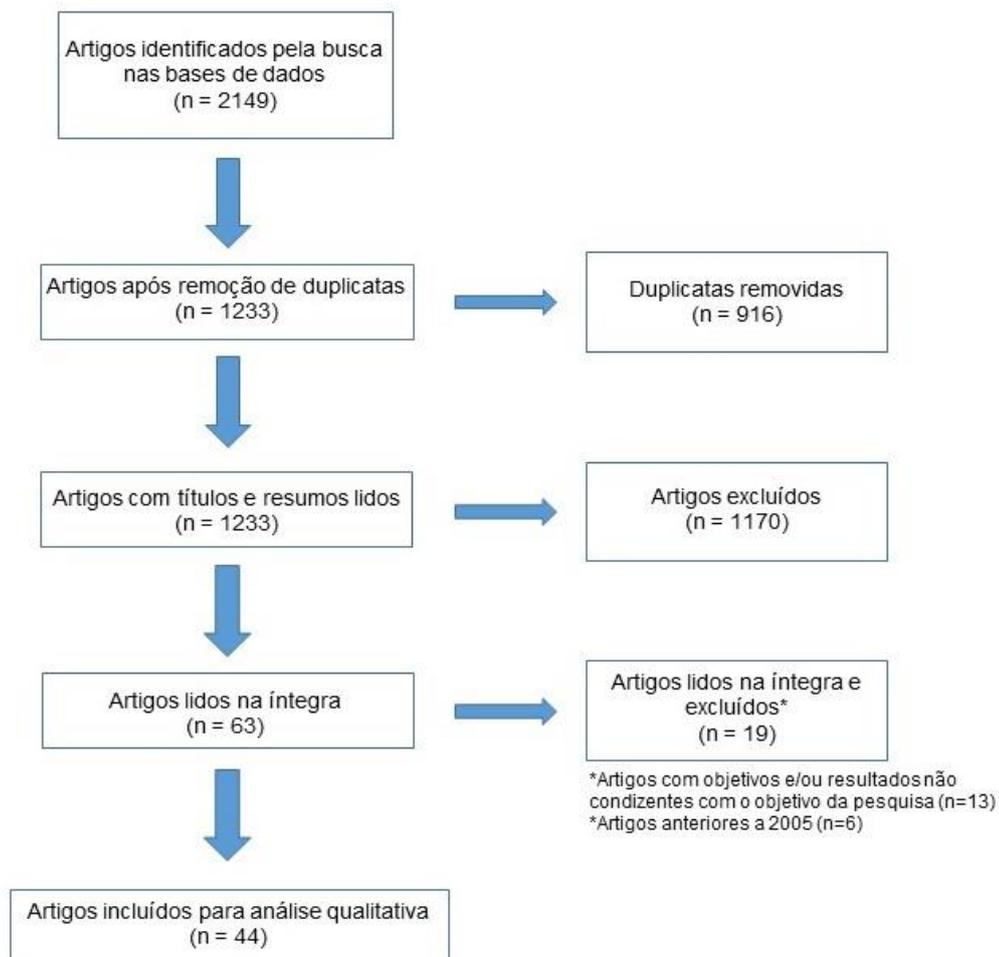


Figura 1. Fluxo de seleção e exclusão de artigos científicos obtidos em diferentes bases de dados entre o período de 2005 a 2016.

Tabela 1. Distribuição das estratégias de controle, com ênfase em populações de *Ae. aegypti* realizadas em diferentes países, entre 2005 a 2016.

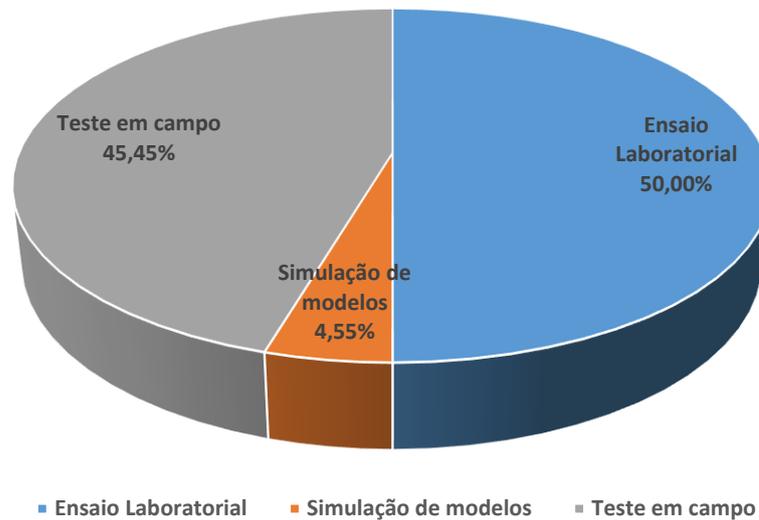
AUTOR	TIPO DE PROCEDIMENTO	OBJETO DE ESTUDO	TIPO DE CONTROLE	LOCAL DE DESENVOLVIMENTO DO ESTUDO	PERIÓDICO
ABAD-FRANCH <i>et al.</i> , 2015	Teste em campo	Estações disseminadoras	Químico	Brasil	Plos Neglected Tropical Diseases
ALARCÓN <i>et al.</i> , 2014	Teste em campo	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Biológico	Colômbia	Biomédica
ALIOTA <i>et al.</i> , 2016	Ensaio laboratorial	<i>Wolbachia</i>	Biológico		Plos Neglected Tropical Diseases
AMUZU <i>et al.</i> , 2015	Ensaio laboratorial	<i>Wolbachia</i>	Biológico		Parasites & Vector
ANDERSON <i>et al.</i> , 2015	Teste em campo	Eco-bio-social	Integrado	Nicaragua e México	BMJ
ARUNACHALAM <i>et al.</i> , 2010	Teste em campo	Eco-bio-social	Integrado	Índia, Indonésia, Myanmar, Filipinas, Sri Lanka, Tailândia	Bulletin of the World Health Organization
BARGIELOWSKI <i>et al.</i> , 2011	Ensaio laboratorial	<i>Wolbachia</i>	Biológico		Plos One
BARMAK <i>et al.</i> , 2012	Simulação de modelos	Modelamento de intervenções	Químico		Epidemiology & Infection
CAPUTO <i>et al.</i> , 2012	Teste em campo	Estações disseminadoras	Químico	Itália	Plos Neglected Tropical Diseases
CARAGATA <i>et al.</i> , 2014	Ensaio laboratorial	<i>Wolbachia</i>	Biológico		Microbial Ecology
CARVALHO <i>et al.</i> , 2014	Ensaio laboratorial	Mosquitos transgênicos	Transgênico		Journal of Visualized Experiments
CARVALHO <i>et al.</i> , 2015	Teste em campo	Mosquitos transgênicos	Transgênico	Brasil	Plos Neglected Tropical Diseases
CHOI <i>et al.</i> , 2016	Ensaio laboratorial	Repelente espacial	Químico		Plos Neglected Tropical Diseases
CURTIS <i>et al.</i> , 2015	Ensaio laboratorial	Mosquitos transgênicos	Transgênico		Plos Neglected Tropical Diseases
DEVINE <i>et al.</i> , 2009	Teste em campo	Estações disseminadoras	Químico	Peru	Proceedings of the National Academy of Sciences
DUTRA <i>et al.</i> , 2015	Teste em campo	<i>Wolbachia</i>	Biológico	Brasil	Plos Neglected Tropical Diseases
DUTRA <i>et al.</i> , 2016	Ensaio laboratorial	<i>Wolbachia</i>	Biológico		Cell Host & Microbe

AUTOR	TIPO DE PROCEDIMENTO	OBJETO DE ESTUDO	TIPO DE CONTROLE	LOCAL DE DESENVOLVIMENTO DO ESTUDO	PERIÓDICO
ENDERSBY; HOFFMAN, 2012	Ensaio laboratorial	<i>Wolbachia</i>	Biológico		Bulletin of Entomological Research
FERGUSON <i>et al.</i> , 2015	Ensaio laboratorial	<i>Wolbachia</i>	Biológico		Science Translational Medicine
FRENTIU <i>et al.</i> , 2014	Ensaio laboratorial	<i>Wolbachia</i>	Biológico		Plos Neglected Tropical Diseases
GAMA <i>et al.</i> , 2007	Ensaio laboratorial	Ovitrapa letal	Químico		Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical
GARZA-ROBLEDO <i>et al.</i> , 2011	Teste em campo	Espinosade e temephos	Químico	México	Journal of the American Control Association
GAUGLER <i>et al.</i> , 2012	Ensaio laboratorial	Estações disseminadoras	Químico		Medical and Veterinary Entomology
HARBURGER <i>et al.</i> , 2016	Ensaio laboratorial	Pyriproxyfen	Biológico e químico		Journal of Medical Entomology
HOFFMAN <i>et al.</i> , 2011	Teste em campo	<i>Wolbachia</i>	Biológico	Austrália	Nature
HOFFMAN; TURELLI, 2013	Ensaio laboratorial	<i>Wolbachia</i>	Biológico		Proceedings of the Royal Society of London B
JOUBERT <i>et al.</i> , 2016	Ensaio laboratorial	<i>Wolbachia</i>	Biológico		Plos Pathogens
KAY; VU, 2005	Teste em campo	Eco-bio-social	Integrado	Vietnam	The Lancet
LEE <i>et al.</i> , 2005	Ensaio laboratorial	<i>Bacillus thuringiensis</i> e pyriproxyfen	Biológico e químico		Journal of the American Control Association
LEE <i>et al.</i> , 2013	Simulação de modelos	Mosquitos transgênicos	Transgênico		Journal of Theoretical Biology
MALAVASI, 2013	Teste em campo	Mosquitos transgênicos	Transgênico	Brasil	BMC Proceedings
MARINA <i>et al.</i> , 2010	Teste em campo	Espinosade	Químico	México	Pest Management Science
MASUH <i>et al.</i> , 2008	Teste em campo	Ovitrapas	Monitoramento	Argentina	Parasitology Research
NGUYEN <i>et al.</i> , 2015	Teste em campo	<i>Wolbachia</i>	Biológico	Austrália e Vietnam	Parasites & Vectors

AUTOR	TIPO DE PROCEDIMENTO	OBJETO DE ESTUDO	TIPO DE CONTROLE	LOCAL DE DESENVOLVIMENTO DO ESTUDO	PERIÓDICO
PAZ-SOLDAN <i>et al.</i> , 2016	Teste em campo	Ovitampa letal	Biológico	Peru e Tailândia	Plos One
PONTES <i>et al.</i> , 2005	Ensaio laboratorial	<i>Bacillus thuringiensis</i> e temephos	Biológico e químico		Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical
RITCHIE <i>et al.</i> , 2013	Teste em campo	<i>Wolbachia</i>	Biológico	Austrália	Vector-Borne Diseases, Surveillance, Prevention
SOARES-DA-SILVA <i>et al.</i> , 2015	Ensaio laboratorial	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Biológico		Revista Brasileira de Entomologia
SUMAN <i>et al.</i> , 2014	Teste em campo	Estações disseminadoras	Químico	Estados Unidos	Acta Tropica
TUN-LIN <i>et al.</i> , 2009	Teste em campo	Modelamento de intervenções	Integrado	Venezuela, México, Peru, Quênia, Tailândia, Myanmar, Vietnam, Filipinas	Tropical Medicine and International Health
TURLEY <i>et al.</i> , 2013	Ensaio laboratorial	<i>Wolbachia</i>	Biológico		Parasites & Vector
VAN DER HURK <i>et al.</i> , 2012	Ensaio laboratorial	<i>Wolbachia</i>	Biológico		Plos Neglected Tropical Diseases
WINSKILL <i>et al.</i> , 2015	Teste em campo	Mosquitos transgênicos	Transgênico	Brasil	Plos Neglected Tropical Diseases
YE <i>et al.</i> , 2015	Ensaio laboratorial	<i>Wolbachia</i>	Biológico		Plos Neglected Tropical Diseases

Autoria própria

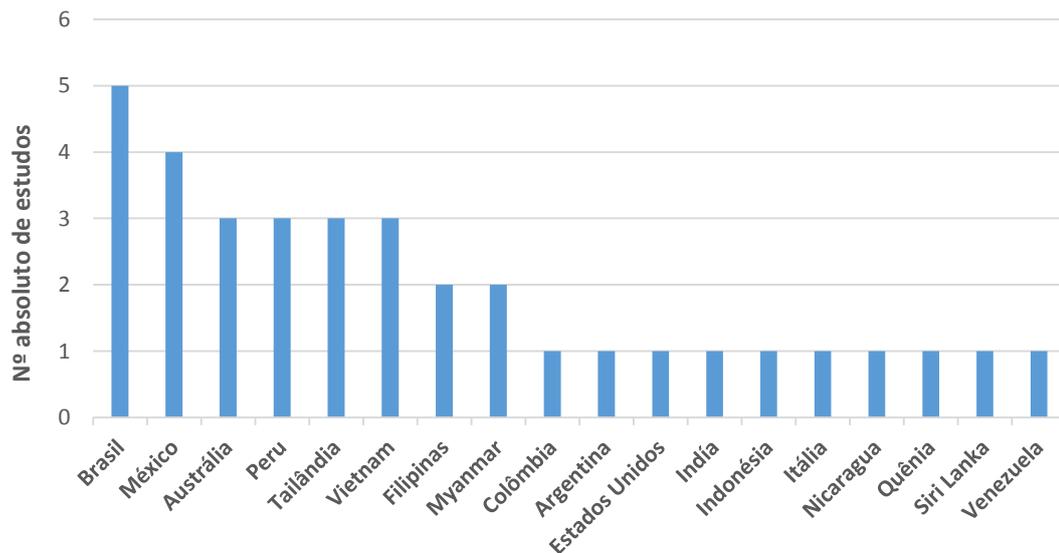
Os resultados mais representativos quanto ao objeto de estudo dos artigos analisados foram sobre o endossimbionte *Wolbachia* (38,6%) e mosquitos geneticamente modificados (13,6%). A figura 2 mostra que a maior parte dos estudos foi realizada sob condições laboratoriais.



Autoria própria.

Figura 2. Diferentes desenhos experimentais utilizados para avaliar as estratégias de controle de *Aedes aegypti*, entre 2005 a 2016.

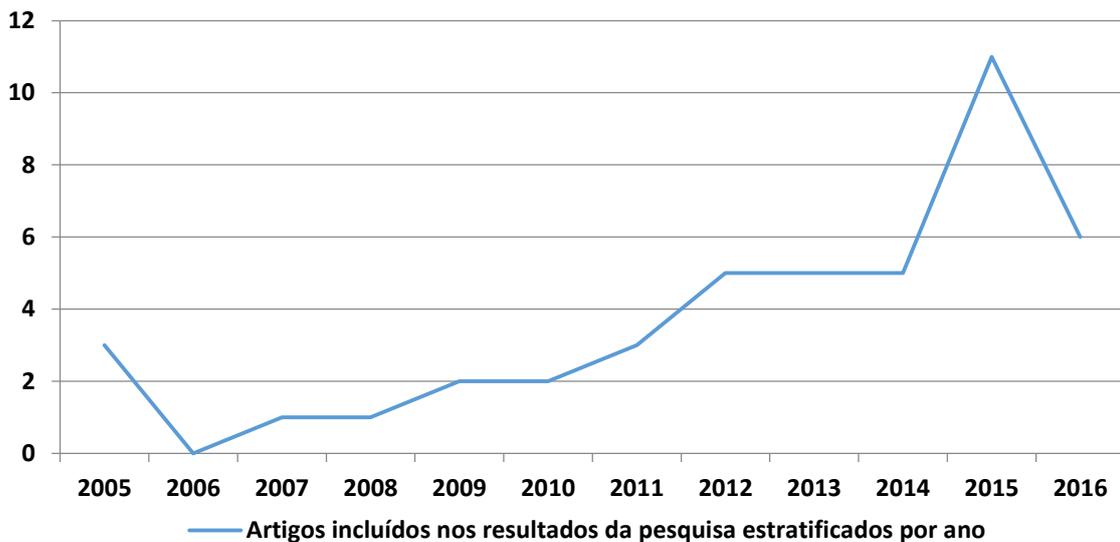
Os testes de campo para controle de populações de mosquitos foram realizados em diversos países, as quais podem ser observadas na figura 3.



Autoria própria.

Figura 3. Distribuição dos estudos de campo realizados para o controle de populações de *Ae. aegypti*, entre 2005 a 2016.

Os 44 artigos analisados foram publicados em 30 periódicos diferentes com destaque para a “Plos Neglected Tropical Diseases” com 11 publicações e os periódicos “Journal of the American Control Association”, “Parasites & Vector”, “Plos One” e a “Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical” cada um com 2 artigos inclusos na pesquisa, conforme mostra a tabela 1. Sendo os principais anos de publicação expressos a seguir (figura 4), que mostra a ascensão de publicações sobre o controle de vetores.



Autoria própria.

Figura 4. Distribuição da quantidade de publicações por ano entre 2005 e 2016.

*O ano de 2016 contabiliza resultados apenas até o mês de agosto.

A Tabela 1 apresenta a distribuição dos artigos utilizados na revisão, na qual se observa diferentes ferramentas preconizadas para o controle de *Ae. aegypti*, em várias partes do mundo. Os resultados obtidos mostram 23 artigos utilizando estratégias de controle biológico, 13 artigos que tratavam sobre controle químico, 6 artigos voltados ao controle com uso de mosquitos geneticamente modificados, 4 a respeito de controle integrado e 1 direcionado para monitoramento entomológico do vetor. Foram contabilizadas 10 estratégias para controle de vetor *Ae. aegypti*. Dentre elas podemos citar as estratégias que utilizam *Wolbachia*, mosquitos transgênicos, estações disseminadoras de pyriproxyfen (PPF), *Bacillus thuringiensis var israelenses* (*Bti*), pyriproxyfen, espinosade, repelente espacial, temephos, abordagem eco-bio-social e ovitrampa letal.

4.1 Potenciais estratégias de controle para *Ae. aegypti*

4.1.1 A bactéria *Wolbachia*

O controle biológico tem sido reforçado com a inserção das estratégias que utilizam a bactéria endossimbionte *Wolbachia pipientis*. Esta é uma bactéria presente entre 40 e 75% de todas as espécies de artrópodes (JOUBERT *et al.*, 2016), porém não é originalmente presente no mosquito *Ae. aegypti*. O manejo genético permite que esta bactéria se espalhe rapidamente pelo organismo do hospedeiro e que seja implantada dentro de mosquitos *Ae. aegypti* na tentativa de controlar a sua transmissão viral (HOFFMANN *et al.*, 2011).

Turley *et al.* (2013) mostraram que o nível de reprodução de fêmeas infectadas por *Wolbachia* (wMel) não sofre influência da infecção pelo vírus da dengue. Além disso, a cópula entre machos infectados por *Wolbachia* e fêmeas não infectadas ocasiona a morte de embriões devido a competição por fontes de nutrientes estabelecida pela *Wolbachia* (HOFFMANN *et al.*, 2011). Por outro lado, o cruzamento de mosquitos, na qual a fêmea está infectada por *Wolbachia* não mata o embrião, mas faz com que a prole seja portadora de *Wolbachia*. Assim sendo possível a supressão da população – redução dos níveis de infestação de mosquitos selvagens – de *Ae. aegypti* seguida pela substituição da população selvagem do vetor pela de uma população wMel. (HOFFMANN *et al.*, 2011).

A competição por nutrientes como colesterol e diversos aminoácidos (CARAGATA *et al.*, 2014) pode afetar a capacidade do hospedeiro em transmitir patógenos como os vírus da dengue, chikungunya e zika vírus (Ye *et al.*, 2016; ALIOTA *et al.*, 2016; DUTRA *et al.*, 2016). O estudo realizado por AMUZU *et al.* (2015) confirma que a alimentação do mosquito wMel não ocasiona aumento dos níveis da bactéria, tão menos influencia a capacidade de bloquear a transmissão viral.

Em 2011, Hoffman *et al.* testaram mosquitos wMel em campo, na Austrália. Seu trabalho resultou no estabelecimento da bactéria em populações selvagens do mosquito que demonstraram redução nos níveis de transmissão do vírus DENV. Corroborando com outros estudos, destaca-se que a bactéria não apenas influencia no bloqueio de sorotipos DENV (FRENTIU *et al.*, 2014; YE *et al.*, 2015), mas também de CHIKV e YFV (VAN DER HURK *et al.*, 2012).

Endersby e Hofmann (2012) analisaram a suscetibilidade de linhagens de *Ae. aegypti* infectados pela bactéria a pesticidas. No estudo foram utilizados Bifenthrin (piretróide), *Bti* e Temephos. Após a exposição a Bifenthrin alguns mosquitos apresentaram efeito *Knock down* (nocaute). Os grupos expostos ao *Bti* e ao temephos não apresentaram diferenças significativas quanto aos grupos não infectados. Dessa forma, foi demonstrado que a presença da *Wolbachia* não interfere nas ações com uso de pesticidas.

Hoffmann e Turelli (2013) sugerem que a estratégia de controle a partir de insetos *wMel* seja utilizada em conjunto com outras estratégias, por exemplo, ações de controle químico, pois isso facilitaria a substituição de população selvagem por população *wMel*. Ferguson *et al.* (2015) destacam em seu estudo a habilidade da bactéria em bloquear os quatro sorotipos de DENV e sugerem que o uso desta estratégia teria impactos extremamente positivos para a saúde pública.

A bactéria *Wolbachia* foi testada em campo no Brasil, Vietnam e Austrália (NGUYEN *et al.*, 2015). Contudo, Dutra *et al.* (2015) utilizaram dados coletados em campos para o desenvolvimento de modelos matemáticos para auxiliar no processo de compreensão de como os ambientes urbanos podem influenciar na operacionalização de campo. Os resultados obtidos pelos pesquisadores mostraram ser possível alcançar índices de substituição de população próximos a 100% relacionados a soltura de mosquitos e a disseminação da linhagem de insetos *wMel*.

Não se pode ignorar a necessidade de se conhecer a área da intervenção e a estimativa do tamanho da população selvagem de *Ae. aegypti* residente (que pode ser feita a partir de técnicas de soltura e recaptura de populações *wMel* em meio a população selvagem). A estimativa do tamanho da população pode ser realizada a partir de solturas de *wMel* como é descrito por Ritchie *et al.* (2013), assim também é possível estimar o tamanho da população de *wMel* necessária para concorrer com as linhagens selvagens. Dessa forma, Dutra *et al.* (2015) e Nguyen *et al.* (2015) comprovam que a técnica de insetos *wMel* é aplicável em localidades com níveis socioeconômicos diferenciados e alcançam elevados níveis de disseminação.

Nesse estudo foi possível observar que o uso da *Wolbachia* pode ser interpretado como uma tecnologia autossustentável no campo das doenças

transmitidas por *Ae. aegypti*. Porém, é de extrema importância analisar e avaliar a sua aplicabilidade no campo, principalmente quando se tratam de países subdesenvolvidos com extremas diferenças sociais e econômicas entre a população.

O Brasil apresenta muitos municípios com baixo investimento financeiro em saúde, logo, questiona-se quantos destes municípios teriam capacidade de aplicar a estratégia de mosquitos *wMel* para o controle de *Ae. aegypti* já que para a execução desta proposta são necessárias instalações apropriadas para a criação em massa de mosquitos com a bactéria *Wolbachia*, assim como a mão-de-obra especializada para a manutenção destes insetos de forma contínua e em grande escala. Porém, deve-se lembrar que a soltura desta linhagem deve ser massiva para sobrepor a população selvagem e que a aplicabilidade desta estratégia deve ser realizada com extrema cautela, obedecendo a protocolos específicos e padronizados. Além disso, a soltura de *wMel* pode ser realizada através de ovos desta linhagem, otimizando assim o processo de disseminação destes mosquitos (ZARA *et al.*, 2016).

O uso da *Wolbachia* tem sido amplamente estudado e cotado para utilização no Brasil, porém os testes em campo que de fato comprovam redução nos níveis de infecção do vírus da dengue na população humana são escassos (BOWMAN *et al.*, 2016), conforme pesquisas científicas publicadas por Ballenger-Browning e Elder, em 2009, e corroborada por Bowman *et al.* em 2016.

Braga e Valle (2007) destacam a questão do desenvolvimento de resistência a químicos por *Ae. aegypti* ao longo dos anos, devido principalmente ao uso desenfreado de piretróides. Sendo assim, é possível especular se há possibilidade do desenvolvimento de resistências a introdução de um endossimbionte não natural do organismo do mosquito ou novas formas do vírus se estabelecer dentro do organismo quando em presença de *Wolbachia*.

4.1.2 Mosquitos transgênicos e mosquitos estéreis

O controle genético de mosquitos da espécie *Ae. aegypti* mostra-se promissor para avanços das estratégias de controle. As estratégias de controle biológico têm avançado com os recentes estudos referentes ao uso da bactéria *Wolbachia*, ao

mesmo passo, há o desenvolvimento de testes com o uso de mosquitos geneticamente modificados, inclusive, em território brasileiro (MALAVASI, 2013). O desenvolvimento destas espécies transgênicas necessita de estruturas científicas aptas a comportar a criação e manutenção desta linhagem, pois além do manejo genético também se faz necessário o uso de aparelhos de sexagem (separação de machos e fêmeas) e de ferramentas que permitam a produção e armazenamento em massa destes mosquitos (CARVALHO *et al.*, 2014).

Bargielowski *et al.* (2011) descreveram as duas estratégias de controle transgênico que são: i) Técnica de Insetos Estéreis – SIT (Sterile Insect Technique) e ii) Liberação de Insetos portadores de Gene Letal – RIDL (Release of Insects Carrying a Dominant Lethal). Os mosquitos desenvolvidos são machos (liberação de mosquitos fêmeas aumentaria o número de picadas, podendo colocar a população em risco) e necessitam ter provisão de alta durabilidade em campo para que este possa exercer seu papel por tempo prolongado.

A técnica SIT faz o uso de mosquitos machos esterilizados por radiação (CARVALHO *et al.*, 2015) que quando liberados em campos irão copular com mosquitos fêmeas e potencialmente reduzir o nível de infestação uma vez que proles não serão produzidas (LEE *et al.*, 2013).

Já a técnica RIDL utiliza mosquitos desenvolvidos em laboratório sob a presença da molécula tetraciclina (molécula originalmente ausente na espécie *Ae. aegypti*). A tetraciclina pode ser introduzida como uma fonte de alimentação dos mosquitos quando em desenvolvimento laboratorial. Esta molécula não é facilmente encontrada em condições normais de campo. O mosquito desenvolvido em laboratório sob a nutrição com tetraciclina é solto em campo carregando um gene dominante letal que é reprimido com a alimentação de tetraciclina. Ao se reproduzir, o mosquito progenitor transfere o gene dominante à prole, que ainda em fase larvária ou de pupa morre por falta de tetraciclina uma vez que a falta desta ativa o gene letal (BARGIELOWSKI *et al.*, 2011; CURTIS *et al.*, 2015).

Esta estratégia mostra grande potencial para o controle do vetor, porém é necessário cuidado quanto à quantidade de tetraciclina exposta ao inseto para que tenha condições de sobreviver em campo e reproduzir (LEE *et al.*, 2013; CURTIS *et*

al., 2015). Em um estudo de modelagem, Lee *et al.* (2013) mostraram como seria a atuação destas duas técnicas em meio a um caso endêmico e a um surto epidêmico onde fêmeas invadiram novas localidades. Nos dois casos ocorre a soltura de ambas as linhagens para combater as epidemias, porém a quantidade necessária, a concentração por área e a necessidade de recursos humanos capacitados dificultaria a realização de tal procedimento. A liberação das linhagens ocasionaria grande supressão da população selvagem controlando a endemia. Porém, Lee *et al.* (2013) ressaltam que em condições reais estas solturas teriam de ser realizadas em larga escala e acarretariam em uma carga econômica grande ao governo executor da proposta, pois a utilização da técnica de supressão por RIDL necessita de uma instalação própria para a produção e liberação do inseto próximo a localidade alvo (CURTIS *et al.*, 2015).

Carvalho *et al.* (2015) realizaram testes de liberação de linhagem de RIDL no Brasil. Inicialmente, os pesquisadores ressaltaram que as atividades que mais apresentam desafios para a realização do estudo no Brasil foi a importação dos materiais e tecnologias necessárias para a produção dos insetos, além de analisar e otimizar as características desta linhagem para teste neste território. O estudo foi conduzido no estado da Bahia (Nordeste brasileiro). A produção em massa de mosquitos transgênicos foi alcançada e produziu uma proporção positiva de mosquitos transgênicos para cada mosquito selvagem. A supressão foi conferida como positiva a partir da vigilância entomológica por meio de ovitrampas instaladas na região. O estudo alcançou cerca de 82% de supressão da população de mosquitos da região. Corroborando ao desenvolvimento deste estudo, os dados obtidos por Winskill *et al.* (2015) mostram que a dispersão do mosquito na mesma região foi determinante para alcançar os níveis de supressão. A dispersão e densidade dos mosquitos mostraram-se diminuir após 33 metros da zona de soltura.

A utilização de técnicas estéreis, apoiada de boas condições de produção em massa (CARVALHO *et al.*, 2014), de conhecimento sobre o território (LEE *et al.*, 2013) e sobre o alcance da dispersão dos mosquitos (WINSKILL *et al.*, 2015) são de extrema importância para a supressão de populações de *Ae. aegypti* (CARVALHO *et al.*, 2015).

As estratégias SIT e RIDL são extremamente positivas para o controle por meio de substituição de populações de *Ae. aegypti* (ARAÚJO *et al.*, 2015). Porém, os principais questionamentos quanto ao uso dessas tecnologias são similares aos citados anteriormente para *Wolbachia*, ou seja, as instalações e ferramentas necessárias para a produção e liberação em massa das populações geneticamente modificadas não são de baixo custo, tão menos de fácil de execução. A aplicabilidade de mosquitos geneticamente modificados foi comprovada nos estudos de Carvalho *et al.* (2015) e Winskill *et al.* (2015).

4.1.3 Auto disseminação de pyriproxyfen por *Ae. aegypti*

O uso de estratégias de controle por meio de disseminação de partículas de PPF aderidas nas pernas do mosquito *Ae. aegypti* para outros criadouros também tem sido utilizada como potencial estratégia de controle. A ideia de auto disseminação consiste na montagem de uma estação disseminadora (ovitampa) impregnada com pyriproxyfen em suas bordas (CAPUTO *et al.*, 2012). A fêmea do mosquito *Ae. aegypti* é atraída e estimulada a realizar oviposição nesta ovitampa, desse modo o mosquito há de se manter na parede da armadilha durante esse processo e assim impregna-se de partículas de PPF. Por realizar diversas oviposições em seu período gonotrópico o vetor permite a contaminação de diferentes criadouros quando pousa nestes. O mosquito realiza a contaminação da água com PPF, o que exercerá sua atividade larvicida quando as larvas atingirem estágio de pupa (GAUGLER *et al.*, 2012; ABAD-FRANCH *et al.*, 2015).

Devine *et al.* (2009) realizaram um estudo no Peru utilizando 10 estações de auto disseminação e 40 estações não infectadas. Os resultados obtidos pelos pesquisadores apontaram disseminações extremamente eficientes, inclusive, com estações não infectadas com mortalidade de *Ae. aegypti* permitindo a inferência de que os vetores contaminaram as demais estações e que a disseminação não foi afetada pela distância entre as armadilhas.

Gaugler *et al.* (2012) afirmaram que para a auto disseminação ser considerada eficaz ela deve ser: i) eficaz na atração de vetores para a estação disseminadora; ii) ser adequada na transferência de inseticida ao mosquito e; iii) contaminar eficazmente

outros criadouros. Ressalta-se ainda que a estratégia de auto disseminação por meio de estações disseminadoras não conta com manutenção extensiva, possui baixo custo de aplicação, baixo risco, alta atratividade (extendida) e pode facilmente ser utilizada como ovitrampa letal (GAUGLER *et al.*, 2012). Por sua vez, Caputo *et al.* (2012) utilizaram estações sentinelas e estações controles para apresentar taxas de mortalidade superiores a 90% em estágios de pupa nas estações sentinelas. Os mesmos autores afirmaram que as taxas de mortalidade presentes em estações sentinelas são devido ao processo de auto disseminação.

Suman *et al.* (2014) e Abad-Franch *et al.* (2015) também realizaram testes com o uso de pyriproxyfen em campo nos EUA e Brasil, respectivamente. Suman *et al.* (2014) utilizaram sítios diferentes para instalação das estações, porém similares em características socioeconômicas. Houve o uso da técnica de UBV para disseminação do pyriproxyfen nas áreas de interesse que apresentaram resultados positivos quanto a mortalidade de mosquitos e a disseminação do pesticida. Abad-Franch *et al.* (2015) utilizaram estações sentinelas (100) espalhadas por um bairro em Manaus (estado do Amazonas). O estudo apresentou níveis de contaminação entre 75,5% e 100% durante 4 meses, com taxas de mortalidade de 100% em mais da metade das estações sentinelas. Ambos os autores, por fim, consideram a estratégia de auto disseminação de PPF por mosquitos uma estratégia viável e útil para o controle do vetor (SUMAN *et al.*, 2014; ABAD-FRANCH *et al.*, 2015).

O uso dessa estratégia é extremamente positivo para o controle integrado do vetor, principalmente pelo fato de ser de baixo custo e de fácil manutenção, permitindo a concomitância a outras estratégias. A grande vantagem desse tipo de estratégia consiste na contaminação de criadouros que não são detectáveis pelas buscas ativas dos agentes de controle de endemias ou agentes comunitários de saúde, nos grandes centros urbanos, do país.

O PPF utilizado na armadilha não oferece risco à população humana e isso contribui para a disseminação e aceitação desta abordagem. O uso de PPF não pode ser descontrolado, a concentração aplicada deve ser ideal para que exerça efeito de controle larval e não ofereça condições possíveis para o desenvolvimento de resistência pelos mosquitos.

A instalação das estações disseminadoras deve ser monitorada de forma sistemática e contínua para que a contaminação de outros criadouros possa ocorrer. A principal limitação desta estratégia é a sua abrangência, ou seja, o mosquito *Ae. aegypti* apresenta pouca mobilidade espacial (500m) o que dificultaria a contaminação de criadouros localizados em pontos distantes a estação disseminadora local. Não há estudos que mostram sua eficácia em grande escala ou em grandes reservatórios.

4.1.4 *Bacillus thuringiensis var. israelensis* e espinosade

Apesar do alto uso de inseticidas para o combate do vetor, o número de relatos sobre o desenvolvimento de resistência tem sido crescente nos últimos anos. A espécie *Ae. aegypti* tem mostrado resistência a inseticidas como temephos e malathion que são comumente usados pelo governo em estratégias de controle (BRAGA; VALLE, 2007). Dessa forma o controle químico tem encontrado barreiras para manter sua eficiência, dessa forma tem-se a alternativa do uso de *Bti* como alternativa de controle biológico já que este têm mostrado bons efeitos residuais – capacidade de manter efeito letal a organismos vivos (PONTES *et al.*, 2005; LEE *et al.*, 2005).

Esta bactéria compõe biopesticidas que podem substituir ou serem usados em conjunto com outros inseticidas (PONTES *et al.*, 2005). O uso desta bactéria em ovitrampas atrai mosquitos e não interfere com oviposição de mosquitos, o que permite a vigilância e monitoramento junto a estratégias de controle. Seu uso pode ser feito tanto em larga escala quanto em pontos focais de possíveis criadouros como pneus e caixas d'água (ALARCÓN *et al.*, 2014).

O uso de *Bti* foi relatado por Alarcón *et al.* (2014), Soares-da-Silva *et al.* (2015), Pontes *et al.* (2005) e Lee *et al.* (2005). O estudo desenvolvido por Alarcón *et al.* (2014) mostrou melhora nos indicadores entomológicos ao se instalar 519 ovitrampas ao longo da região de Apartadó e Carepa, na Colômbia. Soares-da-Silva *et al.* (2015) reforçaram a importância do uso de *Bti* como ferramenta de controle biológico, devido a possibilidade de uso em todo território brasileiro.

Como principal limitação nota-se que a renovação da água dos criadouros pode diminuir o efeito do produto. Além disso, pode haver decantação do produto em

criadouros profundos, diminuindo seu poder de mortalidade, uma vez que deve ser ingerido pelas formas larvárias do mosquito.

Ressalta-se que o uso deste biopesticida pode ser utilizado em ciclos intercalados com outros larvicidas, por exemplo, como temephos (PONTES *et al.*, 2005). Testes com *Bti* mostraram enorme potencial larvicida quando aplicados em ovitrampas, combinado com pyriproxyfen. O uso de *Bti* integrado ao pyriproxyfen diminuiu a emergência de mosquitos adultos (LEE *et al.*, 2005). Harburger *et al.* (2008) mostraram que o uso de ovitrampas com PPF na água é efetivo para atividade larvicida e possui efeito residual longo (cerca de 25 semanas em campo).

Outro larvicida indicado para o controle de mosquitos é o espinosade (composto natural derivado de bactérias de solo) que mostrou baixos níveis de toxicidade a mamíferos com elevada mortalidade para larvas (GARZA-ROBLEDO *et al.*, 2011). O uso de espinosade mostrou boa prevenção contra formas aquáticas da espécie *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus* em diferentes reservatórios de água. Seu uso foi eficaz para o controle destas espécies, em comparação com o *Bti*, em termos de efeito residual e durabilidade nos reservatórios expostos ao sol (MARINA *et al.*, 2010; PONTES *et al.*, 2005) Garza-Robledo *et al.* (2011) compararam o uso de espinosade com temephos mostrando que o uso do primeiro é tão eficaz quanto o segundo, porém menciona que o uso de espinosade oferece menor risco ao homem.

4.1.5 Repelente espacial

Ultimamente, o uso de repelentes acoplados a dispositivos automáticos de liberação periódica e gradativa de inseticidas tem tido grande visibilidade para evitar a picada de mosquitos dentro de casas. Choi *et al.* (2016) realizaram testes laboratoriais, a fim de quantificar as mudanças nas atividades vetoriais quando expostas a repelentes espaciais. Em seus resultados, relataram que a concentração de transfluthrin (repelente químico) pode diminuir a atividade do mosquito, acarretando mudanças nos padrões de oviposição, frequência de alimentação e em alguns casos podendo levar a morte do inseto.

A utilização de repelentes espaciais pode ser combinada com a pulverização UBV, principalmente durante as epidemias. As populações em risco de contrair

dengue, chikungunya e zika poderiam ser beneficiadas com a integração destas estratégias, uma vez que ambas apresentam baixo custo e boa cobertura. Para a estratégia de UBV veicular há necessidade de participação da população, no sentido de manter as janelas e portas abertas para que haja dispersão do produto químico no intradomicílio durante a nebulização. Dessa forma, o mecanismo de ação dos repelentes espaciais pode ser potencializado pela combinação com o UBV, com o aumento da probabilidade de diminuição do contato entre homem/mosquitos.

4.1.6 Eco-bio-social

A abordagem eco-bio-social tem sua base na exploração de fatores ecológicos, biológicos e com atuação da população, dispensando ou não a necessidade do uso de químicos (ARUNACHALAM *et al.*, 2010).

Kay e Vu (2005) relataram que a estratégia utilizando participação comunitária necessita de elementos chaves para ser realizada, tais como: i) estruturação e programação comunitária; ii) controle baseado em criadouros de mosquito; iii) uso de estratégias de controle biológico (por exemplo, uso de *Mesocyclops* – espécie de copépode); e iv) atuação comunitária (vigilância, campanhas, educação e mobilização). A estratégia relatada por Kay e Vu (2005) mostraram custo-benefício positivo relacionado à infraestrutura, administração de custos e vigilância. Além disso, também permitiu o controle do mosquito em diversas cidades participantes.

Andersson *et al.* (2015) trazem as experiências do projeto “*Camino Verde, the Green Way*” no México e na Nicarágua. Este estudo consistiu em um experimento controlado de grupos randomizados baseada na ação e mobilização comunitária sem o uso de pesticidas, na qual as estratégias foram escolhidas e executadas pela população. Os resultados apontaram resultados sorológicos negativos, seguidos por diminuição de índices entomológicos. Os autores consideram que o uso da estratégia de “*Camino Verde*” é sustentável, eficaz e capaz de diminuir os casos humanos de dengue por meio de ações contínuas desenvolvidas pela população, portanto, não demandando tanto custo e capacitação quanto outras estratégias.

Arunachalam *et al.* (2010), em um estudo multicêntrico voltado para a estratégia eco-bio-social, apontaram melhor conhecimento das áreas estudadas e quantificação

de possíveis criadouros, ressaltando que as respostas de saúde pública devem transpassar o uso de larvicidas e borrifação local e a interface entre ecologia, biologia e sociedade produz resultados extremamente positivos e adequados para diminuir a dengue.

A estratégia eco-bio-social é dependente do interesse dos residentes da região, assim como do estímulo dos agentes de endemia. A divisão de responsabilidades e trabalho em equipe são fundamentais para que esse processo se torne eficaz. O uso de estações disseminadoras de PPF instaladas na região com o uso de *Bti* em larga escala em pontos focais poderá ser considerada uma estratégia promissora para reduzir o contato homem/mosquito.

4.1.7 Ovitrapa letal

Masuh *et al.* (2008) reforçaram que o uso de ovitrapas é barato, eficaz, específico e sensível para a pesquisa de espécies de mosquito. Esse instrumento permitiu detectar redução no nível de infestação de *Ae. aegypti*, após a realização de tratamentos com UBV pelo governo local, nas residências localizadas nas províncias de Salta e Misiones, na Argentina.

A formação original de uma ovitrapa utiliza uma palheta de alcatex anexada a estrutura interna para coleta de ovos dos mosquitos. Gama *et al.* (2007), em um ensaio com condições de semicampo, utilizaram tiras de papel impregnadas com inseticida (deltametrina) no lugar das palhetas de coleta de ovos, sendo que os resultados mostraram mortalidade de fêmeas de *Ae. aegypti* de 100; 97,7; 70,5 e 77,7% ao longo de 1, 15, 30 e 45 dias, respectivamente.

Paz-Soldan *et al.* (2016) relataram o uso de ovitrapas letais no Peru e na Tailândia, onde para instalação foi necessária aceitação e participação da população local. Este estudo mostrou a necessidade da participação comunitária para que esta estratégia de controle seja efetiva e eficaz.

4.2 Proposta de modelo de manejo integrado para *Ae. aegypti*

O manejo integrado é apontado por diversos autores como condição necessária para obter sucesso no controle de vetores (ZARA *et al.*, 2016; BOWMAN *et al.*, 2016; BOURTZIS *et al.*, 2016; ARAÚJO *et al.*, 2015; BALDACHINO *et al.*, 2015; BALLENGER-BROWNING AND ELDER, 2009). No entanto, são poucos os estudos que realizam análises com diferentes estratégias de controle de forma integrada (ANDERSON *et al.*, 2015; ARUNACHALAM *et al.*, 2010; HARBURGER *et al.*, 2016; LEE *et al.*, 2005; PONTES *et al.*, 2005; TUN-LIN *et al.*, 2009).

De acordo com Zara *et al.* (2016), o Programa Nacional de Controle da dengue (PNCD) está propício a utilizar tecnologias como mosquitos geneticamente modificados (*wMel* e *SIT*), auto disseminação de PPF pelo vetor, abordagens eco-bio-social, entre outros. Além disso, existe a necessidade de uma avaliação contínua sobre a efetividade das intervenções quando utilizadas de forma integrada. Essas avaliações são o principal obstáculo do PNCD para recomendar as estratégias para estados e municípios de forma sistematizada e contínua, principalmente num cenário epidemiológico que engloba epidemias de dengue, chikungunya e zika, de forma concomitante e em larga escala, no país.

O Ministério da Saúde, em 2016, realizou Reunião Internacional para Implantação de Alternativas para o Controle do *Ae. aegypti*, na cidade de Brasília com diversos especialistas, na qual classificaram as tecnologias em diferentes categorias: i) Tecnologias para inclusão nas diretrizes do PNCD: abordagem eco-bio-social, mapeamento de risco, estações disseminadoras de inseticidas e pulverização residual intradomiciliar; ii) Tecnologias para inclusão nas diretrizes do PNCD para situação específica das gestantes: telas e cortinas impregnadas com inseticidas, pulverização de inseticida residual intradomiciliar e proteção individual com repelentes; iii) Tecnologias recomendadas para estudos e pesquisas prioritárias: controle biológico através de *Wolbachia*, controle por mosquitos transgênicos – RIDL, repelentes espaciais domiciliares e larvicidas biológicos. Parte das tecnologias mencionadas acima foram objeto de análise neste estudo, o que corrobora com as discussões relacionadas à aplicabilidade das estratégias e a falta de dados que comprovem redução nas taxas de incidência de dengue (BRASIL, 2016a).

Neste trabalho observa-se que com a análise das novas estratégias é necessário a produção de um modelo de ação integrada contra o mosquito *Ae. aegypti*, visando a redução de níveis de infestação do vetor e a continuidade das ações de vigilância entomológica, no Brasil.

Considerando que para a implantação das técnicas de insetos *wMel* (JEFFRIES; WALKER, 2016) e técnica de SIT e RIDL (CARVALHO *et al.*, 2014) há necessidades de estruturas físicas complexas e de grande porte, acompanhadas de elevado montante de recursos financeiros e técnicos altamente capacitados ressaltamos que existem limitações importantes no cenário brasileiro que se encontra em situação menos favorável em relação a sua econômica, nos últimos anos.

Tun-Lin *et al.* (2009) sugerem que as estratégias de maior custo sejam realizadas de forma direcionada, principalmente em áreas com elevado risco de transmissão e que apresentem elevados coeficientes de incidência. Nos próximos parágrafos seguem uma proposta de modelo básica para ações integradas de controle de *Ae. aegypti*, no Brasil:

- A identificação de áreas de risco e áreas endêmicas compõe os primeiros passos para a execução do modelo. O estudo do perfil demográfico e endêmico das regiões alvo deve ser realizado, seguido pela caracterização sócio econômica da população, da instalação de mecanismos de monitoramento entomológico e da realização de inquéritos sorológicos;
- As técnicas de auto disseminação descritas ao longo do trabalho permitiriam a redução de insetos adultos na região com a instalação de ovitrampas com PPF em pontos focais, assim o mosquito transportador de PPF poderá contaminar outros criadouros que não podem ser alcançados ou identificados pelos agentes ou pela população;
- As estações disseminadoras necessitam ser combinadas com o uso de *Bti* em larga escala para garantir a maior cobertura possível de criadouros, evitando assim a progressão de estágios larvários do mosquito;
- A abordagem eco-bio-social tem papel fundamento neste processo, já que tem potencial duradouro e de longo alcance. As ações mecânicas da população e

dos agentes endêmicos aperfeiçoariam o processo em tempo e cobertura de espaço assim que a população se encontrar engajada nas ações planejadas;

- Com a redução da população vetorial atestada pelo monitoramento dos indicadores entomológicos deve se dar início à utilização das técnicas de SIT e RIDL com a intenção de suprimir ainda mais a população vetorial para que a introdução de insetos *wMel* seja facilitada;
- Com a introdução da linhagem de insetos *wMel*, inicia-se o processo de substituição da população selvagem por uma população que mostra transmissão viral reduzida. Esta etapa deve ser contínua até ser comprovada predomínio da população de insetos *wMel* sobre populações selvagens.

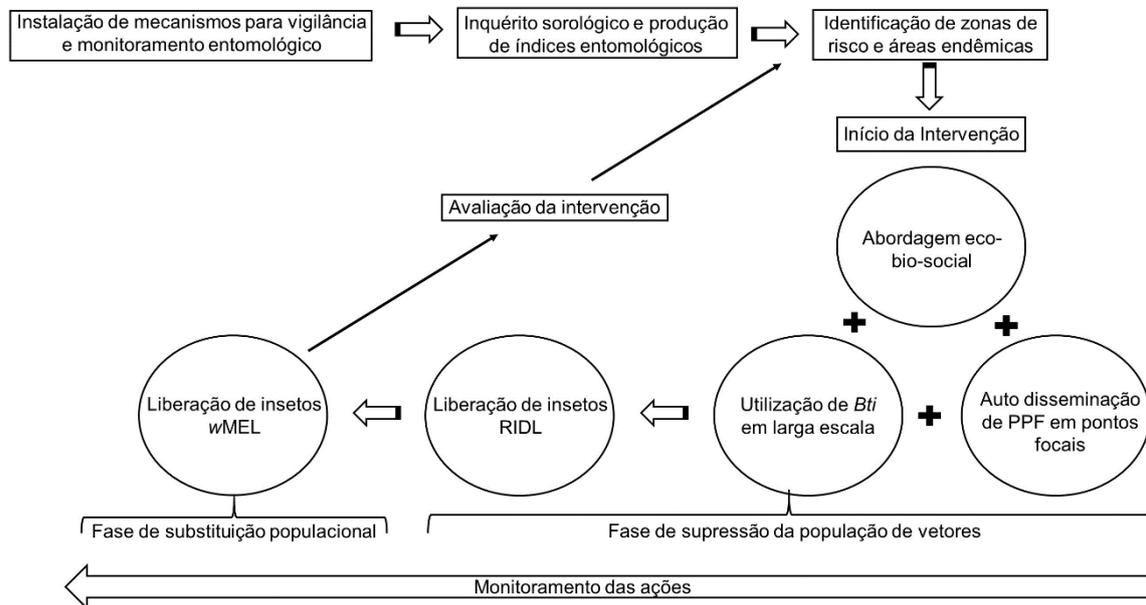


Figura 5. Proposta de modelo básico de estratégias de manejo integrado de *Ae. aegypti*.

Com a possível redução da população vetorial os custos para o manejo das técnicas de SIT, RIDL e insetos *wMel* seria reduzido, permitindo assim o investimento governamental no início da fase de substituição da população. Além da aprovação por comitês de ética e pesquisa, é necessário também aceitação e consentimento da comunidade. Dessa forma, o estabelecimento de populações *wMel* permitirá que o nível de transmissão viral da espécie *Ae. aegypti* seja reduzido (YE *et al.*, 2015; ALIOTA *et al.*, 2016; DUTRA *et al.*, 2016) e a população vetorial continuaria a se regular uma vez que a prole de um cruzamento entre uma fêmea não infectada por

Wolbachia e um macho wMel não é desenvolvida. As ações não teriam caráter cíclico, prezando pela continuidade em vigilância.

Obviamente, este modelo básico requer validação por meio de estudo em campo com uso em diferentes regiões do país, juntamente com áreas controle e indicadores que comprovem a diminuição de casos humanos. Para a execução deste modelo é necessário investimento governamental para a construção de instalações próprias para o desenvolvimento das estratégias de SIT, RIDL e insetos wMel assim como a capacitação de recursos humanos para manejo das técnicas.

Tal estratégia mostra-se positiva, pois está de acordo com o que é indicado por Zara *et al.* (2016) e Bowman *et al.* (2016) que preconizam pelo uso das estratégias de controle integrado, permitindo rotatividade das estratégias e evitando um possível desenvolvimento de resistência. Além disso, este modelo mostra-se benéfico não apenas para a redução da taxa de incidência de dengue (YE *et al.*, 2015) mas também para CHIKV, YFV e ZIKV (ALIOTA *et al.*, 2016; VAN DER HURK *et al.*, 2012; DUTRA *et al.*, 2016).

As principais limitações deste estudo foram a não incorporação de produções acadêmicas (literatura cinza) que poderiam estar em outras bases de dados, na qual não foram pesquisadas neste estudo, a baixa quantidade de artigos que comprovam a redução nos coeficientes de incidência, após as intervenções com as novas estratégias e a inexistência de avaliações econômicas ou quantificação de mão-de-obra necessária para a execução das novas estratégias de controle do mosquito *Ae. aegypti*.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As novas estratégias que utilizam *Wolbachia*, mosquitos transgênicos e auto disseminação (de pyriproxyfen) têm mostrado resultados promissores para diminuir os níveis de infestação de *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus*, porém necessitam de infraestrutura física complexa e adequada, mão de obra especializada e grande quantidade de recursos financeiros para sua implantação nos estados e municípios brasileiros.

O modelo básico de controle integrado proposto neste trabalho poderá ser útil para diminuir a infestação de larvas e adultos de *Ae. aegypti*, pois a técnicas de estações disseminadoras impregnadas com PPF e *Bti* impediriam a emergência de adultos e levariam a morte de larvas, a um custo relativamente baixo. Após isso, as linhagens SIT, RIDL e wMel seriam introduzidas para a substituição da população selvagem. As estratégias do modelo deverão ser validadas por futuros projetos de pesquisa que demonstrem redução significativa nos coeficientes de incidência das doenças transmitidas por *Ae. aegypti* para que haja interesse governamental na realização destas ações.

Os impactos da incorporação das novas tecnologias nas diretrizes do PNCD poderão resultar em mudanças como o aprimoramento e desenvolvimento de novas formulações de pesticidas, desenvolvimento de novas estratégias de integração de diferentes mecanismos de controle e maiores investimento financeiros e em recursos humanos da saúde pública brasileira. Portanto, intensificando as ações de prevenção e controle de doenças transmitidas pelo mosquito *Ae. aegypti* no Brasil.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABAD-FRANCH, F. et al. Mosquito-disseminated pyriproxyfen yields high breeding-site coverage and boosts juvenile mosquito mortality at the neighborhood scale. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 9, n. 4, p. e0003702, abr. 2015. ISSN 1935-2735. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25849040> >.

ACHEE, N. et al. A critical assessment of vector control for dengue prevention. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 9, n. 5, p. e0003655, maio, 2015. ISSN 1935-2735. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25951103> >.

ALARCON, E. et al. Evaluación de ovitrampas para vigilancia y control de *Aedes aegypti* en dos centros urbanos del Urabá antioqueño. **Biomédica**, Bogotá, v. 34, n. 3, p. 409-424, set. 2014. Disponível em: < http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572014000300011&lng=en&nrm=iso >. Acessado em: 10 de nov. 2016. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i3.2134>.

ALIOTA, M. et al. The wMel Strain of *Wolbachia* Reduces Transmission of chikungunya Virus in *Aedes aegypti*. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 10, n. 4, p. e0004677, abr. 2016. ISSN 1935-2735. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27124663> >.

AMUZU, H. et al. Effect of repeat human blood feeding on *Wolbachia* density and dengue virus infection in *Aedes aegypti*. **Parasit Vectors**, v. 8, p. 246, abr. 2015. ISSN 1756-3305. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25903749> >.

ANDERSSON, N. et al. Evidence based community mobilization for dengue prevention in Nicaragua and Mexico (Camino Verde, the Green Way): cluster randomized controlled trial. **BMJ**, v. 351, p. h3267, jul. 2015. ISSN 1756-1833. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26156323> >.

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. 576-94, jun. 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26463204> >.

ARUNACHALAM, N. et al. Eco-bio-social determinants of dengue vector breeding: a multicountry study in urban and periurban Asia. **Bull World Health Organ**, v. 88, n. 3, p. 173-84, mar. 2010. ISSN 1564-0604. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20428384> >.

BALDACCHINO, F. et al. Control methods against invasive *Aedes* mosquitoes in Europe: a review. **Pest Manag Sci**, v. 71, n. 11, p. 1471-85, nov. 2015. ISSN 1526-4998. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26037532> >.

BALLENGER-BROWNING, K.; ELDER, J. Multi-modal *Aedes aegypti* mosquito reduction interventions and dengue fever prevention. **Trop Med Int Health**, v. 14, n. 12, p. 1542-51, dez. 2009. ISSN 1365-3156. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19788717> >.

BARGIELOWSKI, I. et al. Comparison of life history characteristics of the genetically modified OX513A line and a wild type strain of *Aedes aegypti*. **PLoS One**, v. 6, n. 6, p. e20699, 2011. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21698096> >.

BARMAK, D. et al. Modelling interventions during a dengue outbreak. **Epidemiol Infect**, v. 142, n. 3, p. 545-61, mar. 2014. ISSN 1469-4409. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23800514>>.

BOURTZIS, K. et al. More than one rabbit out of the hat: Radiation, transgenic and symbiont-based approaches for sustainable management of mosquito and tsetse fly populations. **Acta Trop**, v. 157, p.

115-30, maio, 2016. ISSN 1873-6254. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26774684> >.

BOWMAN, L. et al. Is dengue Vector Control Deficient in Effectiveness or Evidence?: Systematic Review and Meta-analysis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 10, n. 3, p. e0004551, mar. 2016. ISSN 1935-2735. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26986468> >.

BRAGA, I.; 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.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742007000200006&lng=pt&nrm=iso >. Acessado em: 05 de nov. 2016. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742007000200006>.

BRAGA, I.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: vigilância, monitoramento da resistência e alternativas de controle no Brasil. **Epidemiol Serv Saúde**, Brasília, v. 16, n. 4, p. 295-302, dez. 2007. Disponível em: < http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742007000400007&lng=pt&nrm=iso >. Acessado em: 06 de nov. 2016. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742007000400007>.

BRASIL. Portaria nº 1.813, de 11 de novembro de 2015. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF. 12 de nov. 2015. Disponível em: < https://vigilanciasuscampinas.files.wordpress.com/2015/11/publicacoes_12-11-2015-ii.pdf >. Acessado em: 18 de nov. 2016

CAPUTO, B. et al. The "auto-dissemination" approach: a novel concept to fight *Aedes albopictus* in urban areas. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 8, p. e1793, 2012. ISSN 1935-2735. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22953015> >.

CAMPOS, G. et al. "zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil." *Emerg Infect Dis*. 21.10 (2015): 1885–1886. **PMC**. Web. 8 Jan. 2016. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3201/eid2110.150847> >. Acessado em: 12 de nov. 2016.

CARAGATA, E. et al. Competition for amino acids between *Wolbachia* and the mosquito host, *Aedes aegypti*. **Microb Ecol**, v. 67, n. 1, p. 205-18, jan. 2014. ISSN 1432-184X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24337107> >.

CARVALHO, D. et al. Mass production of genetically modified *Aedes aegypti* for field releases in Brazil. **J Vis Exp**, n. 83, p. e3579, jan. 2014. ISSN 1940-087X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24430003> >.

CARVALHO, D. et al. Suppression of a Field Population of *Aedes aegypti* in Brazil by Sustained Release of Transgenic Male Mosquitoes. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 9, n. 7, p. e0003864, 2015. ISSN 1935-2735. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26135160> >.

CHOI, D. et al. Effect of Spatial Repellent Exposure on dengue Vector Attraction to Oviposition Sites. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 10, n. 7, p. e0004850, jul. 2016. ISSN 1935-2735. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27428011> >.

CURTIS, Z. et al. Assessment of the Impact of Potential Tetracycline Exposure on the Phenotype of *Aedes aegypti* OX513A: Implications for Field Use. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 9, n. 8, p. e0003999, ago. 2015. ISSN 1935-2735. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26270533> >.

DEVINE, G. et al. Using adult mosquitoes to transfer insecticides to *Aedes aegypti* larval habitats. **Proc Natl Acad Sci**, USA, v. 106, n. 28, p. 11530-4, jul. 2009. ISSN 1091-6490. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561295> >.

DONALISIO, M.; FREITAS, A. chikungunya no Brasil: um desafio emergente. **Rev. Bras. Epidemiol**. São Paulo, v. 18, n. 1, p. 283-285, mar. 2015. Disponível em: <

- http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2015000100283&lng=en&nrm=iso >. Acessado em: 10 de nov. 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/1980-5497201500010022>.
- DONALISIO, M.; GLASSER, C. Vigilância entomológica e controle de vetores do dengue. **Rev Bras Epidemiol**, São Paulo, v.5, n.3, p.259-279, dez. 2002. <[Http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s1415-790x2002000300005&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s1415-790x2002000300005&lng=en&nrm=iso)>. Acessado em: 10 de nov. 2016.
- DUTRA, H. et al. From lab to field: the influence of urban landscapes on the invasive potential of *Wolbachia* in Brazilian *Aedes aegypti* mosquitoes. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 9, n. 4, p. e0003689, abr. 2015. ISSN 1935-2735. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905888> >.
- DUTRA, H. et al. *Wolbachia* Blocks Currently Circulating zika Virus Isolates in Brazilian *Aedes aegypti* Mosquitoes. **Cell Host Microbe**, v. 19, n. 6, p. 771-4, jun. 2016. ISSN 1934-6069. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27156023> >.
- ENDERSBY, N.; HOFFMANN, A. Effect of *Wolbachia* on insecticide susceptibility in lines of *Aedes aegypti*. **Bull Entomol Res**, v. 103, n. 3, p. 269-77, jun. 2013. ISSN 1475-2670. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23149015> >.
- ERLANGER, T. et al. Effect of dengue vector control interventions on entomological parameters in developing countries: a systematic review and meta-analysis. **Med Vet Entomol**, v. 22, n. 3, p. 203-21, set. 2008. ISSN 1365-2915. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18816269> >.
- FAY, R.; PERRY, A. Laboratory studies of ovipositional preferences of *Aedes aegypti*. **Mosquito news**. 1965; 25:270-281.
- FERGUSON, N. et al. Modeling the impact on virus transmission of *Wolbachia*-mediated blocking of dengue virus infection of *Aedes aegypti*. **Sci Transl Med**, v. 7, n. 279, p. 279ra37, mar. 2015. ISSN 1946-6242. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25787763> >.
- FRENTIU, F. et al. Limited dengue virus replication in field-collected *Aedes aegypti* mosquitoes infected with *Wolbachia*. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 2, p. e2688, fev. 2014. ISSN 1935-2735. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24587459> >.
- GAMA, R. et al. Efeito da ovitrampa letal na longevidade de fêmeas de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). **Rev Soc Bras. Med. Trop.** Uberaba, Brasil. v. 40, n. 6, p. 640-642, dez. 2007. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822007000600008&lng=en&nrm=iso >. Acessado em: 10 de nov. 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822007000600008>.
- GARZA-ROBLEDO, A. et al. Effectiveness of spinosad and temephos for the control of mosquito larvae at a tire dump in Allende, Nuevo Leon, Mexico. **J Am Mosq Control Assoc**, v. 27, n. 4, p. 404-7, dez. 2011. ISSN 8756-971X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22329273> >.
- GAUGLER, R. et al. An autodissemination station for the transfer of an insect growth regulator to mosquito oviposition sites. **Med Vet Entomol**, v. 26, n. 1, p. 37-45, mar. 2012. ISSN 1365-2915. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21689125> >.
- GOMES, A. Vigilância entomológica. **Inf Epidemiol SUS**. Brasília, Brasil. v.11, n.2, p. 79-90, jun. 2002. Disponível em < http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-16732002000200004&lng=pt&nrm=iso >
- GOULD, E.; SOLOMON, T. Pathogenic flaviviruses. **Lancet**, v. 371, n. 9611, p. 500-9, fev. 2008. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18262042> >.

HARBURGUER, L. et al. Biological and Chemical Characterization of a New Larvicide Ovitrap Made of Plastic With pyriproxyfen Incorporated for *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) Control. **J Med Entomol**, abr. 2016. ISSN 0022-2585. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27052297> >

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.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21866160> >.

HOFFMANN, A.; TURELLI, M. Facilitating *Wolbachia* introductions into mosquito populations through insecticide-resistance selection. **Proc Biol Sci**, v. 280, n. 1760, p. 20130371, jun. 2013. ISSN 1471-2954. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23576788> >.

JEFFRIES, C.; WALKER, T. *Wolbachia* Biocontrol Strategies for Arboviral Diseases and the Potential Influence of Resident *Wolbachia* Strains in Mosquitoes. **Curr Trop Med Rep**, v. 3, p. 20-25, 2016 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26925368> >.

JOUBERT, D. 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> >.

KAY, B.; VU, S. New strategy against *Aedes aegypti* in Vietnam. **Lancet**, v. 365, n. 9459, p. 613-7, 12-18, fev. 2005. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15708107> >.

LAGUARDIA, J.; PENNA, M. Definição de caso e vigilância epidemiológica. **Inf Epidemiol. Sus**, Brasília, v. 8, n. 4, p. 63-66, dez. 1999. Disponível em < http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-16731999000400005&lng=pt&nrm=iso >. Acessado em 12 de nov. 2016. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.5123/S0104-16731999000400005> >

LEE, S. et al. Modelling *Aedes aegypti* mosquito control via transgenic and sterile insect techniques: endemics and emerging outbreaks. **J Theor Biol**, v. 331, p. 78-90, ago. 2013. ISSN 1095-8541. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23608633> >.

LEE, Y. et al. Integration of *Bacillus thuringiensis* H-14 formulations and pyriproxyfen for the control of larvae of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. **J Am Mosq Control Assoc**, v. 21, n. 1, p. 84-9, mar. 2005. ISSN 8756-971X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825767> >.

LIMA, E. et al. Meta-analysis of studies on chemical, physical and biological agents in the control of *Aedes aegypti*. **BMC Public Health**, v. 15, p. 858, set. 2015. ISSN 1471-2458. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26341708> >.

MALAVASI, A. Project *Aedes* transgenic population control in Juazeiro and Jacobina Bahia, Brasil. **BMC**, Proc 2014;8 (Suppl. 4).

MANJARRES-SUAREZ, A; OLIVERO-VERBEL, J. Chemical control of *Aedes aegypti*: a historical perspective. **Rev Costarric Salud Pública**, San José, v. 22, n.1, p. 68-75, jun. 2013. Available from: < http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s1409-14292013000100012&lng=en&nrm=iso >. Acessado em: 09 de nov. 2016.

MARINA, C. et al. Spinosad as an effective larvicide for control of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti*, vectors of dengue in southern Mexico. **Pest Manag Sci**, v. 67, n. 1, p. 114-21, jan. 2011. ISSN 1526-4998. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21162151> >.

MASCHERETTI, M. et al. Febre amarela silvestre: reemergência de transmissão no estado de São Paulo, Brasil, 2009. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 47, n. 5, p. 881-889, out. 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102013000500881&lng=en&nrm=iso>. Acessado em: 24 de jun. 2016. < <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047004341> >.

MASUH, H. et al. *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae): monitoring of populations to improve control strategies in Argentina. **Parasitol Res**, v. 103, n. 1, p. 167-70, jun. 2008. ISSN 0932-0113. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18344071> >.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). **A saúde no Brasil em 2030**: prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro estrutura do financiamento e do gasto setorial. Fiocruz/Ipea /Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República, Rio de Janeiro, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). **Diretrizes Nacionais para a Prevenção e Controle de Epidemias de dengue. Secretaria de Vigilância em Saúde**. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). **Boletim Epidemiológico Nº 15 de 2016**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vol. 47. Brasília. 2016a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). **Boletim Epidemiológico Nº 34 de 2016**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vol. 47. Brasília. 2016b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). **Protocolo de Vigilância e resposta à ocorrência de Microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC)**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília. 2016c.

NGUYEN, T. H. et al. Field evaluation of the establishment potential of wMelPop *Wolbachia* in Australia and Vietnam for dengue control. **Parasit Vectors**, v. 8, p. 563, out. 2015. ISSN 1756-3305. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26510523> >.

NSOESIE, E. et al. Global distribution and environmental suitability for chikungunya virus, 1952 to 2015. **Euro Surveill**. 2016; 21(20).

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. 48th Directing council. 60th Session of the regional committee. Washington, D.C. USA. 29 set., 2008. Disponível em: < www1.paho.org/english/gov/cd/cd48-13-e.pdf?ua=1 >

PAZ-SOLDAN, V. et al. Design and Testing of Novel Lethal Ovitrap to Reduce Populations of *Aedes* Mosquitoes: Community-Based Participatory Research between Industry, Academia and Communities in Peru and Thailand. **PLoS One**, v. 11, n. 8, p. e0160386, 2016. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27532497> >.

PONTES, R. et al. Efeito residual de apresentações comerciais dos larvicidas temefos e *Bacillus thuringiensis israelensis* sobre larvas de *Aedes aegypti* em recipientes com renovação de água. **Rev Soc Bras Med Trop**, Uberaba, Brasil. v. 38, n. 4, p. 316-321, ago. 2005. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822005000400007&lng=en&nrm=iso >. Acessado em: 10 de nov. 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822005000400007>.

POPOVICI, J. et al. Assessing key safety concerns of a *Wolbachia*-based strategy to control dengue transmission by *Aedes* mosquitoes. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 105, n. 8, p. 957-64, dez. 2010. ISSN 1678-8060. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21225190> >.

RITCHIE, S. et al. Novel estimates of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) population size and adult survival based on *Wolbachia* releases. **J Med Entomol**, v. 50, n. 3, p. 624-31, maio, 2013. ISSN 0022-2585. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23802459> >.

SOARES-DA-SILVA, J. et al. Isolation of *Bacillus thuringiensis* from the state of Amazonas, in Brazil, and screening against *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae). **Rev Bras Entomol**, São Paulo, v. 59, n. 1, p. 1-6, mar. 2015. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0085-56262015000100001&lng=en&nrm=iso >. Acessado em: 10 de nov. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbe.2015.02.001>.

SUMAN, D. et al. Point-source and area-wide field studies of pyriproxyfen autodissemination against urban container-inhabiting mosquitoes. **Acta Trop**, v. 135, p. 96-103, jul. 2014. ISSN 1873-6254. Disponível em: < < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24713197> >

TAUIL, P. Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 3, p. 867-871, jun. 2002.

TAUIL, P. Urbanização e ecologia do dengue. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 17, supl. p. S99-S102, jan. 2001.

TUN-LIN, W. et al. Reducing costs and operational constraints of dengue vector control by targeting productive breeding places: a multi-country non-inferiority cluster randomized trial. **Trop Med Int Health**, v. 14, n. 9, p. 1143-53, set. 2009. ISSN 1365-3156. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19624476> >.

TURLEY, A. et al. Transinfected *Wolbachia* have minimal effects on male reproductive success in *Aedes aegypti*. **Parasit Vectors**, v. 6, p. 36, fev. 2013. ISSN 1756-3305. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23399027> >.

VAN DEN HURK, A. et al. Impact of *Wolbachia* on infection with chikungunya and yellow fever viruses in the mosquito vector *Aedes aegypti*. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 11, p. e1892, 2012. ISSN 1935-2735. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23133693> >.

VOROU, R. zika virus, vectors, reservoirs, amplifying hosts, and their potential to spread worldwide: what we know and what we should investigate urgently. **Int J Infect Dis**, v. 48, p. 85-90, jul. 2016. ISSN 1878-3511. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27208633> >. Acessado em: 24 de jun. 2016.

WHO. **Global Strategy for dengue prevention and control, 2012–2020**. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. ISBN 978 92 4 150403 4. 2012a. Disponível em: < http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75303/1/9789241504034_eng.pdf>. Acessado em: 06 de nov. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Handbook for clinical management of dengue. WHO Library cataloguing-in-Publication Data. Geneva. 2012b. Disponível em: < http://www.wpro.who.int/mvp/documents/handbook_for_clinical_management_of_dengue.pdf >

WHO. **Weekly epidemiological record**. Nº 30. 29 de jun. 2016a. ISSN 0049-8114. Disponível em: < <http://www.who.int/wer/2016/wer9130.pdf?ua=1> >. Acessado em: 18 de nov. 2016.

WHO. WHO Director-General summarizes the outcome of the Emergency Committee regarding clusters of microcephaly and Guillain-Barré syndrome. Media centre. 1 de fev. 2016b. Disponível em: < <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/emergency-committee-zika-microcephaly/en/> >. Acessado em: 12 de nov. 2016.

WHO. WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. Media centre. 1 de fev. 2016c. Disponível em: < <http://who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en/> >

WINSKILL, P. et al. Dispersal of engineered male *Aedes aegypti* mosquitoes. **PLoS Negl Trop Dis**. v. 9(11):e0004156. Nov de 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4640874/>.

YE, Y. et al. *Wolbachia* Reduces the Transmission Potential of dengue-Infected *Aedes aegypti*. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 9, n. 6, p. e0003894, 2015. ISSN 1935-2735. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26115104> >.

ZARA, A. et al. Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. **Epidemiol Serv Saúde**, Brasília, v. 25, n. 2, p. 391-404, jun. 2016. Disponível em <
http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742016000200391&lng=pt&nrm=iso>. Acessado em: 06 de nov. 2016.
<http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742016000200017>.