

MOSQUITO *Aedes* spp. VETOR DE IMPORTANTES ARBOVIROSES: DO CONTROLE CLÁSSICO AO BIOTECNOLÓGICO, UMA BREVE REVISÃO

Aedes spp. MOSQUITO VECTOR DE ARBOVIROSIS IMPORTANTES: DEL CLÁSICO AL CONTROL BIOTECNOLÓGICO, UNA BREVE REVISIÓN

Aedes spp. MOSQUITO VECTOR OF IMPORTANT ARBOVIROSES: FROM CLASSIC TO BIOTECHNOLOGICAL CONTROL, A BRIEF REVIEW

Lorena Carolina Peña*
lorencarol@gmail.com

João Alencar Pamphile**
prof.pamphile2@gmail.com

João Arthur dos Santos Oliveira**
joaoarthur_oliveira@hotmail.com

*Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba/PR, Brasil
**Universidade Estadual de Maringá, Maringá/PR, Brasil

Resumo

Arboviroses como Dengue, Zika, Chikungunya e Febre amarela têm sido um grande problema de saúde pública em regiões tropicais e subtropicais. O alto número de casos destas doenças é associado nessas regiões com a expansão geográfica do mosquito vetor que é pertencente ao gênero *Aedes*, em especial o *A. aegypti*. Com a falta de medicamento e principalmente de vacinas reconhecidas pela OMS, exceto a da Febre amarela, o controle populacional do mosquito vetor vem sendo a melhor forma de controle do avanço destas doenças. Realizamos uma breve revisão da literatura acerca destes métodos de controle tradicionais até os biotecnológicos para o controle do mosquito *Aedes*. Embora haja um esforço de aplicação dos métodos clássicos para controle do mosquito *Aedes*, os métodos biotecnológicos abrem novas perspectivas suprimindo as baixas eficácias destes. Entre os métodos biotecnológicos, além da produção de mosquitos geneticamente modificados, destacam-se os métodos de alteração do microbioma larval por inserção da bactéria *Wolbachia* nos mosquitos. Esses métodos bastante promissores atuam na redução da população de mosquitos e na redução da proliferação dos vírus nos vetores, sendo, portanto, alternativas mais sustentáveis e que trazem consequentemente uma diminuição da Dengue e outras arboviroses em regiões endêmicas com menores impactos ambientais.

PALAVRAS-CHAVE: Dengue. *Wolbachia*. Redução populacional. Mosquitos.

Resumen

Los arbovirus como el dengue, el zika, el chikungunya y la fiebre amarilla han constituido un importante problema de salud pública en las regiones tropicales y subtropicales. El elevado número de casos de estas enfermedades se asocia en estas regiones con la expansión geográfica del mosquito vector que pertenece al género *Aedes*, especialmente *A. aegypti*. Con la falta de medicamentos y especialmente de vacunas reconocidas por la OMS, a excepción de la fiebre amarilla, el control poblacional del mosquito vector ha sido la mejor forma de controlar el avance de estas enfermedades. Realizamos una breve revisión de la literatura sobre estos métodos de control tradicionales hasta los biotecnológicos para el control del mosquito *Aedes*. Si bien existe un esfuerzo por aplicar métodos clásicos para el control del mosquito *Aedes*, los métodos biotecnológicos abren nuevas perspectivas al suplir sus bajas eficiencias. Entre los métodos biotecnológicos, además de la producción de mosquitos modificados genéticamente, destacan los métodos de alteración del microbioma larvario mediante la inserción de la bacteria *Wolbachia* en los mosquitos. Estos muy prometedores métodos funcionan para reducir la población de mosquitos y reducir

la proliferación de virus en los vectores, siendo, por tanto, alternativas más sostenibles, que consecuentemente traen una disminución del Dengue y otros arbovirus en regiones endémicas con menor impacto ambiental.

Palabras clave: Dengue. *Wolbachia*. Reducción de población. Mosquitos.

Abstract

Arboviruses such as Dengue, Zika, Chikungunya, and Yellow Fever have been a major public health problem in tropical and subtropical regions. The high number of cases of these diseases is associated in these regions with the geographical expansion of the vector mosquito that belongs to the genus *Aedes*, especially *A. aegypti*. With the lack of medicine and especially vaccines recognized by the WHO, except for yellow fever, population control of the mosquito vector has been the best way to control the advance of these diseases. We carried out a brief literature review on these traditional control methods up to the biotechnological ones for the control of the *Aedes* mosquito. Although there is an effort to apply classical methods to control the *Aedes* mosquito, biotechnological methods open up new perspectives by supplying their low efficiencies. Among the biotechnological methods, in addition to the production of genetically modified mosquitoes, the methods for altering the larval microbiome by inserting the *Wolbachia* bacteria in the mosquitoes stand out. These very promising methods work to reduce the population of mosquitoes and reduce the proliferation of viruses in vectors, being, therefore, more sustainable alternatives, which consequently bring a decrease in Dengue and other arboviruses in endemic regions with less environmental impacts.

Keywords: Dengue. *Wolbachia*. Population reduction. Mosquitoes.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (PAHO), as primeiras 21^a semanas epidemiológicas do ano de 2020 houveram cerca de 1,6 milhões de casos de arboviroses notificadas, destes casos 97% foram referentes a Dengue, 2,2% de Chikungunya e 0,45% de Zika (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2020). No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde até outubro deste mesmo ano (2020), registrou-se mais de 924 mil casos de Dengue sendo a região Centro-Oeste com o maior número de ocorrências, seguida da região Sul e Sudeste (BRASIL, 2020).

Dengue e outras doenças como Chikungunya e Zika são caracterizadas como arboviroses, pois os vírus da família Flaviviridae são seus agentes etiológicos e sua transmissão está associada a artrópodes. Os casos destas arboviroses têm em comum o mosquito *A. aegypti* como o principal vetor, além de apresentam importância social de emergência para a saúde pública em regiões tropicais e subtropicais sendo assim, a ocorrência destas arboviroses nestes locais estão diretamente relacionadas a distribuição geográfica do mosquito vetor (MURRAY; QUAM; WILDER-SMITH, 2013; PAHO, 2020).

O controle do mosquito vetor é uma das melhores estratégias para prevenir essas doenças, contudo, algumas formas clássicas de controle como métodos químicos não estão sendo suficientes para evitar seu avanço (ZARA et al., 2016). Perante este cenário, é preciso avançar em outros métodos alternativos de controle para contribuir com a mitigação destas arboviroses. Doenças como Zika e Chikungunya ainda não tem vacinas ou medicamentos validados. Os pacientes acabam recebendo tratamento paliativo para aliviar os sintomas ocasionados pela doença (FERREIRA et al., 2019). A Febre amarela é uma das doenças que possui uma vacina segura denominada de 17DD (1937), que é acessível, e em dose única fornece imunidade que persiste por no mínimo 10 anos contra a doença (MONATH, 2001).

Já o desenvolvimento de uma vacina contra a Dengue enfrenta vários obstáculos. Primeiramente, o fato de a doença poder ser causada por quatro vírus distintos genética e sorologicamente (DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4) exigindo que a mesma seja tetravalente (HOMBACH, 2007), além disso, a

vacina deve conferir o mesmo grau de proteção contra os quatro sorotipos (GUZMAN; VAZQUEZ, 2010). A vacina para a Dengue desenvolvida pela empresa Sanofi Pasteur, denominada de Dengvaxia, apresenta tetravalência e utiliza genes que codificam as proteínas pré-membrana (prM) e envelope (E) do vírus da Dengue (DENV) dos 4 sorotipos (DENV 1–4). Embora a Dengvaxia foi licenciada em alguns países endêmicos de Dengue, ainda existem preocupações quanto à sua segurança e eficácia (ANDERSON; ENDY; THOMAS, 2018).

Considerando que os principais esforços para controle destas arboviroses ainda continuam sendo no controle do vetor, o mosquito do gênero *Aedes* (ANDERSON; ENDY; THOMAS, 2018), neste trabalho realizamos uma breve revisão da literatura acerca destes métodos de controle tradicionais como o controle mecânico ou químico, até os biotecnológicos como o emprego de ferramentas de biologia molecular para edição/inserção de genes no mosquito vetor ou o emprego de micr-organismos como agentes de biocontrole.

Este trabalho apresenta relevância quanto a divulgação da utilização de métodos de controle biológico e outras metodologias como a manipulação dos mosquitos com alteração no seu ciclo de vida e intervenção na microbiota intestinal do vetor, dessa forma diminuindo a proliferação dos vírus de arboviroses de interesse de saúde pública. O conhecimento destas ferramentas biotecnológicas são importantes uma vez que podem sanar a baixa eficácia dos métodos tradicionais quando utilizados.

MATERIAL E MÉTODOS

Para o levantamento bibliográfico, foram realizadas pesquisas durante os meses de setembro a dezembro de 2020 nas bases de dados Google Scholar e PubMed utilizando os seguintes descritores: (Vector control) OR (Controle de vetor) AND (*Aedes* spp.) OR (*Aedes aegypti*) OR (*Aedes* genus) AND (Arboviroses) OR (Vector borne diseases). Foram analisados trabalhos, em português e em inglês, preferencialmente a partir de 2010. Artigos, notas científicas e/ou matérias em *sites* de referência como da Organização Mundial da Saúde, Ministério da Saúde Brasileiro e Instituto Oswaldo Cruz que abordavam o ciclo de vida e transmissão de *Aedes*, os métodos clássicos de controle (mecânico, químico e/ou bioquímico) e métodos biotecnológicos (intervenções ambientais, biologia/ engenharia genética e interação vetor-microbiota) de controle foram selecionados.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O Vetor e o ciclo de transmissão

Diversas espécies do mosquito do gênero *Aedes* podem agir como vetor da Dengue como as espécies *A. albopictus*, *A. aegypti* e *A. polynesiensis*, sendo as duas primeiras encontradas em diversas regiões do Brasil e *A. aegypti* como principal vetor urbano da Dengue encontrado praticamente em toda América (WEAVER; BARRET, 2004). O vetor *A. aegypti*, pertence à família dos culicídeos, ordem Diptera e filo Arthropoda (LINNAEUS, 1762; BRUSCA; BRUSCA, 2007). O mosquito é pequeno normalmente preto com manchas de coloração branca nas patas traseiras e tem hábito diurno com ciclo de vida compreendendo as fases de ovo, quatro estágios larvais, pupa e o adulto alado (CONSOLI; LOURENÇO-OLIVEIRA, 1994).

Os primeiros estágios ocorrem em ambientes aquáticos ou próximos destes ambientes, já que as fêmeas depositam os ovos em substratos próximos à lâmina d'água (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994). Em condições ideais, em três dias os ovos eclodem dando início ao desenvolvimento da larva. Na fase adulta,

a umidade mais alta favorece os mosquitos, aumentando sua sobrevivência em campo. Porém, em condições ambientais adversas, como a ausência de água, os ovos podem entrar em dormência, dando interrupção do processo final de maturação dos ovos e permanecendo viáveis no ambiente por mais de um ano (TORRES, 2014).

No Brasil, o vetor é mais encontrado em zona urbana, onde a fêmea deposita seus ovos em recipientes contendo água limpa, parada, em lugares mais quentes que garantam as condições para o desenvolvimento do mosquito. Além disso, a fêmea do mosquito não deposita seus ovos de uma só vez, ela libera aos poucos e em lugares diferentes aumentando a probabilidade de nascimento de novos mosquitos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1997; ZARA et al., 2016).

Em seu ciclo de vida o mosquito não é diretamente um transmissor, mas sim um potencial transmissor dessas doenças. Para que o mosquito se torne o vetor do vírus da Dengue ou de qualquer outra arbovirose, precisa estar infectado com o vírus e estar infectivo. O mosquito transmissor são as fêmeas ao fazerem o repasto sanguíneo de alguém doente (VALLE, 2020). Caso a fêmea infectiva faça ovodeposição nessa situação e o vírus já tenha atingido seus órgãos reprodutores, os ovos depositados já estarão infectados (AGUIAR, 2006).

Controle do mosquito vetor

As arboviroses tem sua distribuição geográfica relacionada a expansão do mosquito vetor e os esforços de controle dos mesmos são o foco principal para parar o avanço da doença. A transmissão de doenças por vetores requer sucesso entre todas as interações possíveis, entre hospedeiro humano, patógeno e o inseto vetor (CONSOLI; LOURENÇO-OLIVEIRA, 1994).

A maior parte das pesquisas acerca do controle da Dengue tem sido realizadas entre (i) humanos e o patógeno visando a produção de vacinas e medicamentos, ou entre (ii) humanos e vetor por meio do controle químico (inseticidas) ou mecânico (educação ambiental das comunidades e fiscalização do estado). Porém, há também outra interação importante entre o (iii) vetor e o patógeno, onde pesquisas recentes tem se concentrado (GAO et al., 2020). A seguir, são abordadas estas formas de controle clássicas e também algumas abordagens biotecnológicas para inviabilizar a proliferação do mosquito vetor *Aedes*.

Controle mecânico e químico

O controle do mosquito vetor é a forma mais eficiente de controle da Dengue, uma vez eliminando o acesso a locais propícios para a ovodeposição e criadouros, dimiu-se a produção de novos mosquitos (TORRES, 2014). A fiscalização e controle dos possíveis criadouros são feitos pelos agentes de saúde pública no momento da visita as residências na população local e pelos moradores de forma contínua (BRASIL, 2009). No entanto, devido a uma cultura social, essa forma de controle não é eficaz pela falta de cuidados por parte da população em geral. Para um aumento da eficácia desse tipo de controle seria necessário que agentes governamentais, especialmente de locais de alto risco, realizassem mais trabalhos de educação social/ambiental para a conscientização da população (BRASIL, 2020).

O controle químico, utilizando larvicidas e inseticidas para matar as larvas e os próprios mosquitos adultos inclui os organoclorados, organofosfatos e carbamatos. No entanto, a errônea utilização destes inseticidas químicos, seja por uma quantidade exagerada durante a aplicação ou muitas aplicações seguidas em áreas com surtos da doença, podem deixar uma carga residual tóxica no ambiente, que pode gerar problemas ambientais como também causar uma seleção de vetores resistentes (BRAGA et al., 2004, MIRESMALLI; ISMAN 2014, ANHOLETI et al., 2015, MOYES et al., 2017).

Considerando os efeitos adversos destes compostos químicos sobre o meio ambiente e saúde humana, têm-se buscado o estudo de substâncias mais sustentáveis e não-nocivas aos organismos não alvos, como os metabólitos produzidos por microrganismos com diferentes atividades biológicas, notadamente inseticidas e larvicidas (LACEY et al., 2008, SANTRA; BANERJEE, 2020). Vários ensaios com a bactéria *Bacillus thuringiensis* e seus metabólitos tem se mostrado eficientes no combate ao mosquito *Aedes* (VALTIERRA-DE-LUIS et al., 2020, ACHARI; BARIK; ACHARYA, 2020). Os metabólitos secundários de fungos endofíticos, por exemplo, têm surtido efeitos larvicida positivos em algumas pesquisas, levando em consideração o tempo de exposição, concentração e a temperatura da aplicação (LACEY; NEVEN, 2006, LACEY et al., 2008; PINHEIRO et al., 2020).

Para a utilização destes compostos de origem natural, como micro-organismos ou plantas, há necessidade de estudos de eficácia e custo-efetividade em comparação ao controle químico convencional. Esses metabólitos ou óleos essenciais seriam mais viáveis na medida em que o princípio ativo deles pudesse vir a ser produzido sinteticamente em escala industrial (FURTADO et al., 2005; ZARA et al., 2016; PINHEIRO et al., 2020).

Intervenções ambientais e mudanças genéticas no vetor

Atualmente são encontradas diversas estratégias de controle biológico para os mosquitos do gênero *Aedes* sp. Uma das alternativas de controle é pensar em qual ambiente os mosquitos se reproduzem e quais poderiam ser os predadores ou parasitas naturais, desde que possam interromper o ciclo de vida destes insetos (FARENHORST et al., 2009, RODRÍGUEZ et al., 2020). No México, tem-se utilizado peixes para o controle dos mosquitos, especialmente das espécies *Gambusia affinis* e *Poecilia maylandi*, que são promissoras por serem consumidores eficiente de larvas de mosquito, bem como por sua abundância, alta capacidade reprodutiva e por estarem em diversos ecossistemas de água doce (RODRÍGUEZ et al., 2020).

Porém, esse tipo de controle biológico é voltado a áreas grandes e externas, não sendo aplicável, por exemplo em locais urbanos, onde justamente há maior incidência de Dengue, Zika e Chikungunya. Fungos entomopatogênicos, como *Beauveria bassiana*, também têm se mostrado um aliado no controle das larvas de mosquitos, pois ao infectar ovos e juvenis, acabam inviabilizando o desenvolvimento dos mesmos (FARENHORST et al., 2009).

A esterilização, ou seja, produção de machos estéreis do mosquito vetor por radiação, é outra das alternativas (ALPHEY et al., 2010, ZARA, et al., 2016). Empregando esta metodologia há uma redução grande na infestação de mosquitos, o que teria uma eficiência no controle destes quando forem introduzidos na natureza. A produção em laboratório de machos estéreis impede a fecundação das fêmeas que não produzirão ovos (ZARA, et al., 2016). Essa estratégia de controle já é usada em alguns lugares como em Piracicaba no estado de São Paulo considerada uma região endêmica (FERREIRA, 2016) .

A produção de mosquitos geneticamente modificados também é realizada. Neste processo, ocorre a inserção de genes letais na população, o que reduziria a população local ou por meio da introdução de gene que reduza/bloqueie a transmissão dos vírus (ZARA et al., 2016; PATIL et al., 2018). A estratégia de alteração genética já foi utilizada na Índia, com a inserção de dois genes, um deles para limitar a vida da prole apenas até o desenvolvimento larval e outro gene que codifica para uma proteína fluorescente (DsRed2), permitindo que haja o mapeamento e acompanhamento dos mosquitos adultos. Com essa estratégia o cruzamento dos mosquitos machos alterados geneticamente com as fêmeas de vida livre e selvagens no ambiente é esperado que a descendência produzida morra ainda na fase larval (MANIERO et al., 2016; PATIL et al., 2018).

No Brasil, na cidade de Piracicaba além de utilizarem a introdução de machos estéreis na natureza, também foi a primeira cidade do Estado de São Paulo a utilizar os mosquitos geneticamente modificados, os mosquitos carregam um gene que impedem o desenvolvimento dos mosquitos até a fase adulta. Dessa forma, a população é reduzida gradativamente (FERREIRA, 2016).

Interação microbiota e vetor

Na interação entre o vetor e o patógeno, é interessante analisar a microbiota intestinal do mosquito e quais os mecanismos que poderiam auxiliar ou não a replicação do patógeno. Assim, a microbiota intestinal do mosquito vetor está sendo estudada como uma estratégia para frear o ciclo de vida do mosquito, diminuindo a probabilidade do mosquito fazer o repasto sanguíneo de um doente e contaminar outras pessoas (SLOCARI et al., 2019).

A microbiota simbiótica do mosquito pode ajudar a estudar melhor o vetor e a sua interação com o patógeno, pois a microbiota desempenha papel fundamental na fisiologia e imunidade de um organismo (DENNISON et al., 2014). O primeiro estudo descrevendo a microbiota destes insetos foi publicado em 2001. Nesta ocasião, Patel (2001), fez um cultivo dos microrganismos simbióticos do interior das larvas e posteriormente a sua identificação por meio da morfologia e bioquímica de colônias. A partir de 2007, Gusmão et al. (2007), realizaram a caracterização das colônias associadas ao mosquito não apenas com métodos clássicos bioquímicos e morfológicos, mas com o sequenciamento da região 16S das bactérias.

A necessidade da compreensão da microbiota do mosquito como um todo foi vista como uma oportunidade de entender o funcionamento da mesma. Além disso, houve a necessidade da implementação de outras técnicas já que havia dificuldade de recriar em laboratório as condições fisiológicas do mosquito, necessária para cultivo da microbiota e para as colônias serem viáveis e confiáveis para a sua devida identificação (ZOUACHE et al., 2012, SCOLARI et al., 2019). Estratégias moleculares como sequenciamento metabarcoding de DNA e metagenômica começaram a ser essenciais para o trabalho com a microbiota dos mosquitos, tornando possível uma visão mais abrangente e informativa da fisiologia e biologia do mosquito vetor (CAPORASO et al., 2010; TABERLET et al., 2012; PIKE et al., 2017).

Pesquisas relataram que o ambiente onde o mosquito se desenvolve influencia diretamente na microbiota. Na fase larval, *Aedes* spp. tem a microbiota adquirida dependente da alimentação, da água do criadouro, e que essa microbiota inicial também pode influenciar nos microrganismos simbióticos na vida adulta limitando a sua variabilidade. Também foram encontradas mudanças de microbiota entre mosquitos selvagens e de criadouros urbanos, o que leva a entender que o contexto ecológico tem grande peso no desenvolvimento do mosquito (DICKSON et al., 2017).

Além disso, foi relatado que pode haver uma possível transmissão vertical, onde os adultos podem interferir na comunidade microbiológica dos criadouros ao fazer a ovodeposição. A utilização de técnicas avançadas como de bioinformática e sequenciamento de nova geração têm auxiliado nesse processo de caracterização destes ambientes para uma melhor compreensão do contexto ecológico (BRUNO et al., 2017).

Pequenas variações quanto a microbiota em machos e fêmeas já foi descrita, bem como já foi detectado diferenças interespecíficas na distribuição da microbiota nos tecidos dos mosquitos (MANCINI, et al., 2018; SCOLARI et al., 2019). Foi visto que em alguns casos, as bactérias intestinais poderiam estar associadas a longevidade, e que a microbiota pode impactar a transmissão de patógenos com resultados promissores no combate a doenças nas quais o mosquito é o vetor (SINKINS; O'NEILL, 2000; SCOLARI et al., 2019). Outros estudos sugerem que o papel principal da microbiota intestinal é na verdade a forma de fornecer nutrição essencial ao desenvolvimento larval. Neste sentido, mosquitos axênicos completam

o ciclo de vida até a forma adulta, porém apresentam um tempo de desenvolvimento atrasado e crescimento atrofiado em comparação com suas coortes colonizadas por bactérias (CORREA et al., 2018).

A utilização de bactérias endossimbióticas vêm se mostrando como uma proposta positiva no controle biológico dos mosquitos, por interferir na transmissão dos patógenos (GAO et al., 2020). A expectativa de sucesso desta estratégia está na vantagem reprodutiva, principalmente pelo mecanismo de incompatibilidade citoplasmática, onde fêmeas infectadas por bactérias *Wolbachia* sempre geram filhotes com a bactéria. Além disso, do acasalamento de fêmeas sem *Wolbachia* com machos com a presença da mesma os óvulos fertilizados morrem, dispensando a necessidade de intervenções adicionais (MANIEIRO et al., 2012).

A utilização da bactéria *W. pipientis*, em insetos é realizada desde meados de 2004. Numa avaliação com mosquitos infectados e não infectados com *Wolbachia*, observou-se que a presença da mesma causou uma drástica redução tanto na presença como no desenvolvimento de patógenos testados como o vírus da Dengue e Chikungunya (MOREIRA et al., 2009). Em laboratório utilizando *A. aegypti* infectados com *W. pipientis* foi demonstrado que a bactéria reduziu cerca de 50% no tempo de vida dos mosquitos adultos, o que pode significar uma redução na taxa de transmissão das fêmeas se infectadas com os vírus (YEAP et al., 2011).

Com os bons resultados dos trabalhos com *Wolbachia* e considerando que ao serem soltos na natureza se reproduzem com os mosquitos de campo e geram *A. aegypti* com as mesmas características, tornando o método autossustentável, a FIOCRUZ juntamente com o Ministério da Saúde, desenvolveram um projeto onde após a criação destes insetos com a bactéria em seu interior, estes mosquitos foram soltos em três cidades do Brasil, com alta incidência de Dengue para auxiliar no controle do mosquito vetor. Recentemente, em dezembro de 2020, uma biofábrica dos mosquitos com *Wolbachia* (“wolbitos”) foi inaugurado no Mato grosso do Sul, com intuito de atender a demanda da região e auxiliar no controle do mosquito e principalmente das arboviroses que é transmissor (BRASIL, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nossa revisão demonstra que embora haja um esforço de aplicação dos métodos clássicos para controle do mosquito *Aedes*, os métodos biotecnológicos abrem novas perspectivas suprimindo as baixas eficácias destes. Entre os métodos biotecnológicos, além da produção de mosquitos geneticamente modificados, especialmente em *A. aegypti*, destacam-se os métodos de alteração do microbioma larval por inserção da bactéria *Wolbachia* nos mosquitos e o uso de outros organismos no combate do vetor *Aedes* spp. Esses métodos bastante promissores atuam na redução da população de mosquitos e na redução da proliferação dos vírus nos vetores, sendo, portanto, alternativas mais sustentáveis e que trazem consequentemente uma diminuição da Dengue e outras arboviroses em regiões endêmicas com menores impactos ambientais.

Referências

ACHARI, T. S.; BARIK, T. K.; ACHARYA, U. R. Toxins of *Bacillus thuringiensis*: A Novel Microbial Insecticide for Mosquito Vector Control. In: BARIK T. K. (ed). **Molecular Identification of Mosquito Vectors and Their Management**. Singapore: Springer, 2020. p. 89-116

AGUIAR, R. O mosquito. Notícias do Instituto Oswaldo Cruz. **Instituto Oswaldo Cruz**, 25 jun. 2016. Disponível em:<<http://www.ioc.fiocruz.br/pages/informerede/corpo/hotsite/dengue/omosquito.htm>>. Acesso em: dezembro de 2020.

ALPHEY, L.; BENEDICT, M.; BELLINI, R.; CLARK, G.G.; DAME, D.A.; SERVICE, M.W.; DOBSON, S. Sterile-insect methods for control of mosquito-borne diseases: an analysis. **Vector Borne Zoonotic Disease**, v. 10, n. 3, p. 295–311, 2010.

ANDERSON, K. B.; ENDY, T. P.; THOMAS, S. J. The dynamic role of Dengue cross-reactive immunity: changing the approach to defining vaccine safety and efficacy. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 10, p. 333-338, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Biofábrica do Método *Wolbachia* é inaugurada em Campo Grande**. Disponível em:<<https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/12/biofabrica-do-metodo-wolbachia-e-inaugurada-em-campo-grande>>. Acesso em Dezembro 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. **Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo *Aedes Aegypti* (Dengue, chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 34, 2020**. Brasília : Ministério da Saúde, v. 51, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **O agente comunitário de saúde no controle da dengue**. Brasília : Ministério da Saúde, 2009.

BRUNO, A.; SANDIONIGI, A.; RIZZI, E.; BERNASCONI, M.; VICARIO, S.; GALIMBERTI, A.; COCUZZA, C.; LABRA, M.; CASIRAGHI, M. Exploring the under-investigated “microbial dark matter” of drinking water treatment plants. **Scientific Reports**, v. 7, p. 44350, 2017.

BRUSCA, R.C.; BRUSCA, G.J. **Invertebrados**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2007.

CAPORASO, J. G.; KUCZYNSKI, J.; STOMBAUGH, J.; BITTINGER, K.; BUSHMAN, F. D.; COSTELLO, E. K.; FIERER, N.; PEÑA, A. G.; GOODRICH, J. K. GORDON, J. I.; HUTTLEY, G. A.; KELLEY, S. T.; KNIGHTS, D.; KOENING, J. E.; LEY, R. E.; LOZUPONE, C. A.; MCDONALD, D.; MUEGGE, B. D.; PIRRUNG, M.; REEDER, J.; SEVINSKY, J. R.; TURNBAUGH, P. J.; WALTERS, W.; WIDMANN, J.; YATSUNENKO, T.; ZANEVELD, J.; KNIGHT, R. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. **Nature Methods**, v. 7, n. 5, p. 335–336, 2010.

CÔNSOLI, R. A. G. B.; OLIVEIRA, R. L. **Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil**. Rio de Janeiro: Editora da Fundação Oswaldo Cruz, 1994. 225 p.

CORREA, M. A.; MATUSOVSKY, B.; BRACKNEY, D. E.; STEVEN, B. Generation of axenic *Aedes aegypti* demonstrate live bacteria are not required for mosquito development. **Nature communications**, v. 9, n. 1, p.1-10, 2018.

DENNISON, N. J.; JUPATANAKUL, N.; DIMOPOULOS, G. The mosquito microbiota influences vector competence for human pathogens. **Current opinion in insect science**, v. 3, p. 6-13, 2014.

DICKSON, L. B.; JOLLE, D.; MINARD, G.; MOLTINI-CONCLOIS, I.; VOLANT, S.; GHOZLANE, A.; BOUCHIER, C.; AYALA, D.; PAUPY, C.; MORO, C.V.; AND LAMBRECHTS, L. Carryover effects of larval exposure to different environmental bacteria drive adult trait variation in a mosquito vector. **Science Advances**, v. 3, n. 8, p. 1-14, 2017.

FARENHORST, M.; MOUATCHO, J. C.; KIKANKIE, C. K.; BROOKE, B. D.; HUNT, R. H.; THOMAS, M. B.; KOEKEMOER, L. L.; KNOLS, B. G. J.; COETZEE, M. Fungal infection counters insecticide resistance in African malaria mosquitoes. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 106, n.41, p.17443-17447, 2009.

FERREIRA, A. C.; REIS, P. A.; DE FREITAS, C. S.; SACRAMENTO, C. Q.; HOELZ, L. V. B.; BASTOS, M. M.; MATTOS, M.; ROCHA, N.; QUINTANILHA, I. G. A.; PEDROSA, C. S. G.; SOUZA, L. R. Q.; LOIOLA, E. C.; TRINDADE, P.; VIEIRA, Y. R.; BARBOSA-LIMA, G.; FARIA NETO, H. C. C.; BOECHAT, N.; REHEN, S. K.; BRUNING, K.; BOZZA, F. A.; BOZZA, P. T.; SOUZA, T. M. L. Beyond members of the Flaviviridae family, sofosbuvir also inhibits chikungunya virus replication. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 63, n.2, p. e01389-18, 2019.

FERREIRA, F. D. Inside the Mosquito Factory That Could Stop Dengue and Zika. MIT technology Review, Massachusetts 17 fev. 2016. **MIT technology Review**. Disponível em:<<https://www.technologyreview.com/2016/02/17/162230/inside-the-mosquito-factory-that-could-stop-dengue-and-zika/>>. Acesso em: Fevereiro 2021.

GAO, H.; CUI, C.; WANG, L.; JACOBS-LORENA, M.; WANG, S. Mosquito microbiota and implications for disease control. **Trends in parasitology**, v. 36, n. 2, p. 98-111, 2020.

GUBLER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 3, p. 480-496, 1998.

GUSMÃO, D. S.; SANTOS, A. V.; MARINI, D. C.; RUSSO E. DE, S.; PEIXOTO, A. M.; BACCI, M. J. R.; BERBERT-MOLINA, M. A.; LEMOS, F. J. A. First isolation of microorganisms from the gut diverticulum of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae): new perspectives for an insect-bacteria association. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.102, p. 919–924, 2007.

GUZMAN, M.G.; VAZQUEZ, S. The Complexity of Antibody-Dependent Enhancement of Dengue Virus Infection. **Viruses**, v. 2, p. 2649-2662, 2010.

HOMBACH J. Vaccines against Dengue: a review of current Candidate vaccines at advanced development stages. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 21, n.4, p. 254-260, 2007.

INSTITUTO OSVALDO CRUZ (IOC). Conheça o comportamento do mosquito *Aedes aegypti*. Disponível em:<<http://www.ioc.fiocruz.br/dengue/textos/opportunista.html>>. Acesso em: julho 2021

MANCINI, M. V.; DAMIANI, C.; ACCOTI, A.; TALLARITA, M.; NUNZI, E.; CAPELLI, A.; BOZI, J.; CATANZANI, R.; ROSSI, P.; VALZANO, M.; SERRAO, A.; RICCI, I.; SPACCAPELO, R.; FAVIA, G. Estimating bacteria diversity in different organs of nine species of mosquito by next generation sequencing. **BMC Microbiology**, v. 18, n. 126, p. 1-14, 2018.

MANIERO, V. C.; SANTOS, M. O.; RIBEIRO, R. L.; DE OLIVEIRA, P. A.; DA SILVA, T. B.; MOLERI, A. B.; MARTINS, I. R.; LAMAS, C. C.; CARDOZO, S. V. Dengue, chikungunya e zika vírus no brasil: situação epidemiológica, aspectos clínicos e medidas preventivas. **Almanaque multidisciplinar de pesquisa**, v. 1, n.1, p. 118-145, 2016.

MIRESMAILLI, S.; ISMAN, M. B. Botanical insecticides inspired by plant–herbivore chemical interactions. **Trends in Plant Science**, v. 19, n. 1, p. 29-35, 2014.

MONATH, T. P. Yellow fever: an update. **The Lancet infectious diseases**, v. 1, n. 1, p. 11-20, 2001.

MOREIRA, L. A.; ITURBE-ORMAETXE, I.; JEFFERY, J. A.; LU, G.; PYKE, A. T., HEDGES; L. M.; ROCHA, B.C.; HALL-MENDELIN, S.; DAY, A.; RIEGLER, M.; HUGO, L. E.; JOHNSON, K.N.; KAY, B.H.; MCGRAW, E.A.; VAN DEN HURK, A.F.; RYAN, P.; NEILL, S.L. A *Wolbachia* symbiont in *Aedes aegypti* limits infection with Dengue, Chikungunya, and Plasmodium. **Cell**, v. 139, n. 7, p. 1268-1278, 2009.

MOYES, C. L.; VONTAS, J.; MARTINS, A. J.; NG, L. C.; KOOU, S. Y.; DUSFOUR, I.; RAGHAVENDRA, K.; PINTO, J.; CORBEL, V.; DAVID, J.P.; WEETMAN, D. Contemporary status of insecticide resistance in the major *Aedes* vectors of arboviruses infecting humans. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 1, p. e0009084, 2017.

MURRAY, N. E.A; QUAM, M.B.; WILDER-SMITH, A. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. **Clinical epidemiology**, v. 5, p. 299, 2013.

OLIVEIRA, S. L.; CARVALHO, D. O.; CAPURRO, M. L. Mosquito transgênico: do paper para a realidade. **Revista da Biologia**, v. 6, p. 38-43, 2011.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Epidemiological Update Dengue and other Arboviruses. Disponível em:<<https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-update-dengue-and-other-arboviruses-10-june-2020>>. Acesso em: setembro de 2020.

PATEL, J. B. 16S rRNA gene sequencing for bacterial pathogen identification in the clinical laboratory. **Molecular Diagnostics**, v. 6, n. 4, p. 313–321, 2001.

PATIL, P. B.; GORMAN, K. J.; DASGUPTA, S. K.; REDDY, K. V.; BARWALE, S. R.; ZEHR, U. B. Self-Limiting OX513A *Aedes aegypti* Demonstrate Full Susceptibility to Currently Used Insecticidal Chemistries as Compared to Indian Wild-Type *Aedes aegypti*. **Psyche**, v. 2018, p. 1-8, 2018.

PIKE, A.; DONG, Y.; DIZAJI, N. B.; GACITA, A.; MONGODIN, E. F.; DIMOPOULOS, G. Changes in the microbiota cause genetically modified *Anopheles* to spread in a population. **Science**, v. 357, p. 1396–1399, 2017.

PINHEIRO, J. B.; POLONIO, J. C.; ORLANDELLI, R. C.; PAMPHILE, J. A.; GOLIAS, H. C. Atividade larvicida de fungos endofíticos: uma revisão/Larvicidal activity of endophytic fungi: a review. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 6, p. 35761-35774, 2020.

RODRÍGUEZ, M. H.; GONZÁLEZ, J. M. R.; CONTRERAS-MACBEATH, T. **Producción de peces *Poecilia maylandi* y su implementación para el control biológico de *Aedes* spp.** México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2020, 37p.

SCOLARI, F.; CASIRAGHI, M.; BONIZZONI, M. *Aedes* spp. and Their Microbiota: A Review. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 1-9, 2019.

SINKINS, S. P.; O'NEILL, S. L. *Wolbachia* as a vehicle to modify insect populations. In: HANDLER, A.; JAMES, A. A. (eds.). **Insect Transgenesis: Methods And Applications**. Boca Raton: CRC Press, 2000. p. 271–287.

TABERLET, P.; COISSAC, E.; POMPANON, F.; BROCHMANN, C.; WILLERSLEV, E. Towards next-generation biodiversity assessment using DNA metabarcoding. **Molecular Ecology**, v. 21, p. 2045–2050, 2012

TORRES, C. M. DE MENEZES. **Avaliação do biolarvicida spinosad sobre a atratividade de *Aedes aegypti* (diptera: culicidae), viabilidade dos ovos e persistência em armadilhas de oviposição.** 2014. 60 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Animal), Universidade Federal de Pernambuco. Recife. 2014

VALLE, D. *Aedes* e Dengue: vetor e doença. 2020. Disponível em:<<http://www.ioc.fiocruz.br/Dengue/textos/aedesvetoredoenca.html>>. Acesso em: dezembro de 2020.

VALTIERRA-DE-LUIS, D.; VILLANUEVA, M.; BERRY, C.; CABALLERO, P. Potential for *Bacillus thuringiensis* and Other Bacterial Toxins as Biological Control Agents to Combat Dipteran Pests of Medical and Agronomic Importance. **Toxins**, v. 12, n. 12, p. 773, 2020.

WEAVER, S. C.; BARRET, A. D. T. Transmission cycles, host range, evolution and emergence of arboviral disease. **Nature reviews**, v. 2, p. 789-801, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control.** World health organization: Geneva, 1997, p.84.

WORLD HEATH ORGANIZATION. Yellow fever. Disponível em:<<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever>>. Acesso em: setembro de 2020.

WORLD HEATH ORGANIZATION. Yellow fever. Disponível em:<<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever>>. Acesso em: setembro de 2020.

YEAP, H. L.; MEE, P.; WALKER, T.; WEEKS, A. R.; O'NEILL, S. L.; JOHNSON, P., RITCHIE, S.A.; RICHARDSON, K.M.; DOIG, C.; ENDERSBY, N.M.; HOFFMANN, A. A. Dynamics of the “popcorn” *Wolbachia* infection in outbred *Aedes aegypti* informs prospects for mosquito vector control. **Genetics**, v. 187, n. 2, p. 583-595, 2011.

ZARA, A. L. D. S. A.; SANTOS, S. M. D.; FERNANDES-OLIVEIRA, E. S.; CARVALHO, R. G.; COELHO, G. E. Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, p. 391-404, 2016.

ZOUACHE, K.; RAHARIMALALA, F. N.; RAQUIN, V.; TRAN-VAN, V.; RAVELOSON, L. H.; RAVELONANDRO, P.; et al. Bacterial diversity of field-caught mosquitoes, *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti*, from different geographic regions of Madagascar. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 75, p. 377–389, 2011.

Recebido em: 01/08/2021

Aceito em: 23/08/2022

Endereço para correspondência

Nome: João Arthur dos Santos Oliveira

E-mail: joaoarthur_oliveira@hotmail.com



Esta obra está licenciada sob uma [Licença Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)