



**INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO  
TOCANTINS  
CAMPUS ARAGUATINS  
CURSO SUPERIOR LICENCIATURA EM BIOLOGIA**

**FLÁVIA DOS SANTOS SOUZA**

**CONTROLE BIOLÓGICO DO *Aedes aegypti* COM TÉCNICAS GENÉTICAS: Um  
estudo de revisão**

**ARAGUATINS  
2026**

**FLÁVIA DOS SANTOS SOUZA**

**CONTROLE BIOLÓGICO DO *Aedes aegypti* COM TÉCNICAS GENÉTICAS: Um estudo de revisão**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas do Campus Araguatins, do Instituto Federal do Tocantins, como exigência à obtenção do título de Licenciado em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dr<sup>a</sup>. Katia Paulino de Sousa  
Coorientador: Dr. Danilo Henrique da Matta

**ARAGUATINS  
2026**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**  
**Bibliotecas do Instituto Federal do Tocantins**

---

S719c Souza, Flávia Dos Santos  
Controle Biológico do *Aedes aegypti* com Técnicas Genéticas:  
Um estudo de revisão / Flávia Dos Santos Souza. – Araguatins, TO,  
2026.  
34 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Ciências  
Biológicas) – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do  
Tocantins, Campus Araguatins, Araguatins, TO, 2026.

Orientadora: Dra. Kátia Paulino de Sousa  
Coorientador: Dr. Danilo Henrique da Matta

1. *Aedes aegypti*. 2. Biotecnologia. 3. Organismos geneticamente  
alterados. I. Sousa, Kátia Paulino de. II. Matta, Danilo Henrique da.  
III. Título.

**CDD 570**

---

A reprodução total ou parcial, de qualquer forma ou por qualquer meio, deste documento é autorizada para fins  
de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.  
Elaborado pelo sistema de geração automática de ficha catalográfica do IFTO com os dados fornecidos  
pelo(a) autor(a).



Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Tocantins

## ANEXO XIII

### FOLHA DE APROVAÇÃO

TÍTULO: “**CONTROLE BIOLÓGICO DO *Aedes aegypti* COM TÉCNICAS GENÉTICAS: Um estudo de revisão**”

AUTOR (A): **Flávia dos Santos Souza**

ORIENTADOR (A): **Prof. Dra. Kátia Paulino de Sousa**

COORIENTADOR (A): **Prof. Dr. Danilo Henrique da Matta**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Tocantins, *Campus* Araguatins, como parte das exigências para a conclusão do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas.

Aprovado em 25 de fevereiro de 2026.



Documento assinado eletronicamente por **Katia Paulino de Sousa, Servidora**, em 25/02/2026, às 20:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Danilo Henrique da Matta, Servidor**, em 25/02/2026, às 20:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Patrick Assunção Mourão, Coordenador**, em 25/02/2026, às 20:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.ifto.edu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.ifto.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **3087646** e o código CRC **534969DE**.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, primeiramente, a Deus, pela força e sabedoria concedidas ao longo desta caminhada, permitindo que eu superasse os desafios e chegasse até aqui.

E em especial também meus pais e meus irmãos Fabiana e João Pedro, meu marido Junior e minhas amigas Thais, Mirian, Bianca e Gabriella pelo amor, apoio incondicional e incentivo constante, que foram fundamentais para a realização deste sonho. Vocês são minha base e minha maior inspiração.

A minha orientadora professora Kátia Paulino de Sousa e meu coorientador Professor Danilo Henrique da Matta, pela dedicação, paciência e ensinamentos compartilhados durante todo o desenvolvimento deste trabalho. Sua orientação foi essencial para meu crescimento acadêmico e profissional.

Aos professores do curso, pelos conhecimentos transmitidos ao longo da graduação, que contribuíram significativamente para minha formação.

Aos amigos e colegas, pelo companheirismo, apoio e momentos compartilhados, que tornaram essa jornada mais leve e especial.

A todos que, de alguma forma, contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho, meu sincero agradecimento.

## RESUMO

As estratégias genéticas têm se destacado por seu potencial em reduzir a população do mosquito *Aedes aegypti* e limitar a transmissão viral. No entanto, apesar dos avanços científicos, essas abordagens ainda enfrentam desafios técnicos, éticos, regulatórios e de aceitação pública. Assim, o presente estudo teve como objetivo analisar as principais estratégias genéticas propostas e aplicadas para o controle do *Aedes aegypti* e suas características inerentes. Para cumprir com estes objetivos, adotou-se a metodologia de uma pesquisa bibliográfica, qualitativa, exploratória e descritiva. Com uso das bases de dados SciELO, PubMed via Medline; *Cochrane Library*; *Web of Science*, com uso de palavras-chave combinadas com os DecS e operadores booleanos. Adotou-se o protocolo PRISMA 2020 para conduzir a revisão, obtendo um total de 49 estudos incluídos. Os resultados evidenciaram a existência de um conjunto amplo e heterogêneo de estratégias genéticas, classificadas em sistemas autolimitantes, autossustentáveis e híbridos, com mecanismos distintos de supressão ou modificação populacional. As abordagens autolimitantes, como a Técnica do Inseto Estéril, RIDL e fsRIDL, mostraram-se eficazes na redução temporária das populações do vetor, apresentando maior previsibilidade e controle operacional, embora dependam de liberações contínuas. As estratégias autossustentáveis, incluindo aquelas baseadas em *Wolbachia* e gene drives genéticos, demonstraram elevado potencial de impacto a longo prazo, porém associadas a riscos ecológicos, evolução de resistência genética e maior complexidade regulatória. Os sistemas híbridos, como os daisy chain gene drives, surgem como alternativas intermediárias, buscando conciliar eficiência e contenção, ainda que enfrentem limitações técnicas relevantes. De modo geral, as tecnologias genéticas analisadas representam ferramentas promissoras para o controle do *Aedes aegypti*, mas não constituem soluções isoladas ou definitivas para o enfrentamento das arboviroses. A efetividade dessas estratégias depende do contexto ecológico e epidemiológico, da integração com medidas tradicionais de controle vetorial e do fortalecimento de marcos regulatórios e ações de comunicação com a sociedade. Assim, conclui-se que a incorporação dessas tecnologias às políticas públicas de saúde deve ocorrer de forma gradual, responsável e baseada em evidências científicas sólidas, com monitoramento contínuo e avaliações de longo prazo.

**Palavras-chaves:** *Aedes aegypti*. Biotecnologia. Organismos geneticamente alterados. Vetores de doenças tropicais.

## ABSTRACT

Genetic strategies have stood out for their potential to reduce populations of the mosquito *Aedes aegypti* and limit viral transmission. However, despite significant scientific advances, these approaches still face technical, ethical, regulatory, and public acceptance challenges. Therefore, the present study aimed to analyze the main genetic strategies proposed and applied for the control of *Aedes aegypti*, as well as their inherent characteristics. To achieve this objective, a bibliographic, qualitative, exploratory, and descriptive study was conducted. Searches were performed in the SciELO, PubMed via Medline, Cochrane Library, and Web of Science databases, using keywords combined with Health Sciences Descriptors (DeCS) and Boolean operators. The review was conducted following the PRISMA 2020 protocol, resulting in a total of 49 included studies. The results revealed a broad and heterogeneous set of genetic strategies, classified into self-limiting, self-sustaining, and hybrid systems, with distinct mechanisms of population suppression or modification. Self-limiting approaches, such as the Sterile Insect Technique, RIDL, and fsRIDL, proved effective in temporarily reducing vector populations, offering greater predictability and operational control, although they require continuous releases. Self-sustaining strategies, including those based on Wolbachia and genetic gene drives, demonstrated high potential for long-term impact but were associated with ecological risks, the evolution of genetic resistance, and increased regulatory complexity. Hybrid systems, such as daisy-chain gene drives, have emerged as intermediate alternatives that seek to balance efficiency and containment, despite facing relevant technical limitations. Overall, the analyzed genetic technologies represent promising tools for the control of *Aedes aegypti*; however, they do not constitute isolated or definitive solutions for combating arboviral diseases. The effectiveness of these strategies depends on ecological and epidemiological contexts, their integration with traditional vector control measures, and the strengthening of regulatory frameworks and public engagement efforts. Thus, the incorporation of these technologies into public health policies should occur gradually, responsibly, and based on solid scientific evidence, with continuous monitoring and long-term evaluations.

**Keywords:** *Aedes aegypti*. Biotechnology. Genetically modified organisms. Vectors of tropical diseases.

## LISTA DE SIGLAS

CRISPR	Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespçadas ( <i>Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats</i> )
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DNA	Ácido desoxirribonucleico ( <i>Deoxyribonucleic Acid</i> )
fsRIDL	Liberação de insetos com gene letal dominante específico para fêmeas ( <i>Female-specific Release of Insects carrying a Dominant Lethal gene</i> )
HEGs	Genes de endonucleases de homing ( <i>Homing Endonuclease Genes</i> )
IIT	Técnica do inseto incompatível ( <i>Incompatible Insect Technique</i> )
PRISMA	Itens preferenciais para relatos de revisões sistemáticas e meta-análises ( <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> )
RIDL	Liberação de insetos portadores de gene letal dominante ( <i>Release of Insects carrying a Dominant Lethal gene</i> )
RNA	Ácido ribonucleico ( <i>Ribonucleic Acid</i> )
SciELO	Biblioteca Científica Eletrônica Online ( <i>Scientific Electronic Library Online</i> )
SIT	Técnica do inseto estéril ( <i>Sterile Insect Technique</i> )
WHO	Organização Mundial da Saúde ( <i>World Health Organization</i> )

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>2. METODOLOGIA.....</b>	<b>11</b>
<b>2.1 Fontes e Procedimentos de Busca .....</b>	<b>11</b>
<b>2.2 Processo de Seleção dos Artigos .....</b>	<b>11</b>
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>14</b>
<b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>25</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>26</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As arboviroses, como dengue, zika e chikungunya, representam atualmente um dos maiores desafios para a saúde pública mundial, especialmente em países tropicais e subtropicais como o Brasil. Essas doenças são causadas por vírus da família Flaviviridae, cuja transmissão ocorre por meio de artrópodes, tendo o *Aedes aegypti* como principal vetor urbano (Peña; Pamphile; Oliveira, 2022; OMS, 2022; Young, 2018). A maioria das doenças causadas por arbovírus são zoonoses, infecções que circulam primariamente entre animais vertebrados e que, ocasionalmente, podem ser transmitidas aos seres humanos. Contudo, há exceções importantes, como o vírus da dengue (DENV), no qual os humanos são os principais hospedeiros vertebrados (Power *et al.*, 2022).

Embora, por definição, os arbovírus sejam transmitidos por artrópodes, alguns vírus são agrupados nesta categoria mesmo sem associação confirmada com vetores artrópodes, devido à proximidade genética com outros arbovírus. A nomenclatura dos arbovírus é historicamente eclética, sem uma padronização taxonômica formal: alguns recebem nomes baseados na doença que causam (como Chikungunya e Dengue), outros pelo local de descoberta (Nilo Ocidental, Bwamba, Rio Ross, Zika) ou pela manifestação clínica característica (encefalite equina ocidental, febre amarela) (Young *et al.*, 2014).

Segundo dados atualizados do painel de monitoramento do Ministério da Saúde, o Brasil registrou, em 2024, um total de 5.968.224 casos prováveis de dengue, com 3.910 óbitos confirmados e outros 2.970 ainda em análise. A taxa de incidência da doença é de 2.939 casos por 100 mil habitantes. Em relação à chikungunya, foram notificados 220.828 casos prováveis, com 121 mortes confirmadas e 139 sob investigação, resultando em um coeficiente de 108,8 casos por 100 mil habitantes. Já a zika apresentou 8.466 casos prováveis no mesmo período, sem registro de mortes confirmadas ou em investigação, com incidência de 4,2 casos por 100 mil habitantes (Brasil, 2024; Brasil, 2025).

Mais de 500 arbovírus já foram identificados no mundo, dentre os arbovírus reconhecidos, cerca de 150 são sabidamente capazes de causar doenças em humanos. Muitos desses causam apenas infecções leves ou esporádicas, mas alguns têm relevância médica significativa, sendo responsáveis por epidemias de grande impacto (Shi *et al.*, 2016).

O *Aedes aegypti* é considerado o principal vetor de arboviroses nas Américas, porque apresenta elevada adaptação ao ambiente urbano, forte preferência por sangue humano (antropofilia), hábito de picar durante o dia e alta competência vetorial para transmitir vírus como dengue, zika e chikungunya. Além disso, seu ciclo de vida rápido, a capacidade dos ovos resistirem à dessecação e a facilidade de reprodução em recipientes artificiais favorecem sua ampla dispersão e manutenção em áreas densamente povoadas, tornando-o altamente eficiente na sustentação de epidemias. Estando presente em praticamente todos os países do hemisfério, com exceção do Canadá e do Chile continental. Trata-se de um mosquito adaptado ao ambiente urbano, que vive preferencialmente dentro ou nas proximidades das residências. Seu ciclo de vida, que vai do ovo ao mosquito adulto, pode ser concluído em um período curto, de 7 a 10 dias, desde que encontre água parada em recipientes naturais ou artificiais para se desenvolver. Os exemplares adultos geralmente vivem entre 4 e 6 semanas (Barreto, 2023).

O controle do vetor *Aedes aegypti* tem sido historicamente realizado por meio da eliminação de criadouros e da aplicação de inseticidas químicos. Entretanto, essas estratégias enfrentam limitações importantes, como o surgimento de populações resistentes aos inseticidas, a eficácia reduzida a longo prazo e os impactos negativos ao meio ambiente (Coelho; Paula; Espíndola, 2009; Zara *et al.*, 2016).

Andrade (2023) aponta que inseticidas químicos exerce uma forte pressão seletiva sobre as populações do vetor, favorecendo indivíduos com mutações genéticas que conferem resistência. Segundo relatório da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), a aplicação aérea de químicos pode atingir áreas não-alvo, contaminando corpos hídricos e afetando organismos não visados, como polinizadores e espécies aquáticas, promovendo desequilíbrios ecológicos (Fiocruz, 2020; Oxitec, 2015; Gantz *et al.*, 2015; Alphey, 2014; Moreira *et al.*, 2009).

As estratégias de controle genético aplicadas a *Aedes aegypti* baseiam-se na modificação hereditária de populações naturais de mosquitos com o objetivo de reduzir a transmissão de patógenos de importância em saúde pública. De forma geral, as estratégias de controle genético podem ser organizadas segundo dois eixos principais: o efeito pretendido sobre a população do vetor (supressão ou substituição populacional) e o grau de persistência da modificação genética após a liberação (sistemas autolimitantes ou autosustentáveis) (Alphey, 2014).

As estratégias de supressão populacional têm como objetivo principal reduzir o tamanho da população do *Aedes aegypti* até níveis em que a transmissão de doenças se torne improvável ou insustentável. Em contrapartida, as estratégias de substituição populacional visam modificar geneticamente a população do vetor de forma que os mosquitos continuem existindo no ambiente, porém com capacidade reduzida ou inexistente de transmitir patógenos. Independentemente do objetivo final, as estratégias de controle genético diferem profundamente quanto à persistência do elemento genético introduzido na população, sendo classificadas como autolimitantes ou autossustentáveis (Dutra, 2017).

A escolha deste tema se justifica pela necessidade de discutir as novas abordagens de controle do vetor *Aedes aegypti*, considerando a elevada incidência de arboviroses no Brasil e os avanços genéticos no controle do mosquito não universalizados nos estados brasileiros. Diante desse contexto, torna-se necessário investigar os limites e as potencialidades dessas abordagens no combate às arboviroses, considerando os avanços, os desafios e os riscos associados à sua aplicação. Assim, este estudo buscará responder à seguinte questão norteadora: quais são os avanços, os desafios e o potencial enfrentados no controle biológico do *Aedes aegypti* por meio de tecnologias genéticas?

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo analisar as principais estratégias genéticas propostas e aplicadas para o controle do *Aedes aegypti*, considerando seus mecanismos de ação, classificações operacionais (autolimitantes, autossustentáveis e híbridas), bem como os desafios técnicos, ecológicos, regulatórios e operacionais associados à sua implementação em contextos reais de controle entomológico.

## 2. METODOLOGIA

A presente pesquisa classifica-se como básica, de abordagem qualitativa, com objetivos exploratórios e descritivos, utilizando como procedimento técnico a pesquisa bibliográfica. Esse tipo de pesquisa tem como objetivo reunir, analisar e interpretar criticamente o conhecimento já produzido sobre determinado tema, permitindo uma visão ampla e atualizada das evidências científicas existentes (Gil, 2010). De acordo com Gil (2010), a pesquisa bibliográfica baseia-se na coleta e análise de materiais previamente publicados, como artigos científicos, livros, dissertações, teses e documentos oficiais.

### 2.1 Fontes e Procedimentos de Busca

A busca pelos estudos foi realizada nas bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online); PubMed via Medline; Cochrane Library; Web of Science. As estratégias de busca envolveram a utilização de palavras-chaves e Descritores em Ciências da Saúde (DecS): “*Aedes aegypti*”; “*Genetic Control*”; “*Genetic Technology*”; “*Genetic Engineering*”; “*Genetically Modified Mosquito*”; “*Transgenic Mosquito*”; “*Gene Drive*”; “*Sterile Insect Technique*”; “*Vector Control*”; “*Mosquito Control*” combinados com operadores booleanos (AND, OR) e filtros específicos aplicados nos campos “*title*”, “*abstract*” e “*keywords*”.

### 2.2 Processo de Seleção dos Artigos

Para conduzir esta revisão fez-se uso do protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), conforme recomendado por Page et al., (2021). O processo de seleção dos estudos seguiu quatro etapas: identificação, triagem, elegibilidade e inclusão. Na etapa de identificação, realizaram-se buscas nas bases de dados SciELO, *Cochrane Library* e PubMed, utilizando descritores previamente definidos, além de outras fontes, como editoriais e o Banco de Teses e Dissertações. Foram identificados 1.240 registros nas bases de dados e 30 registros adicionais provenientes de outras fontes. Antes da triagem, 532 registros foram removidos, sendo 206 duplicados, 232 por não atenderem aos objetivos da revisão e 94 por outros motivos.

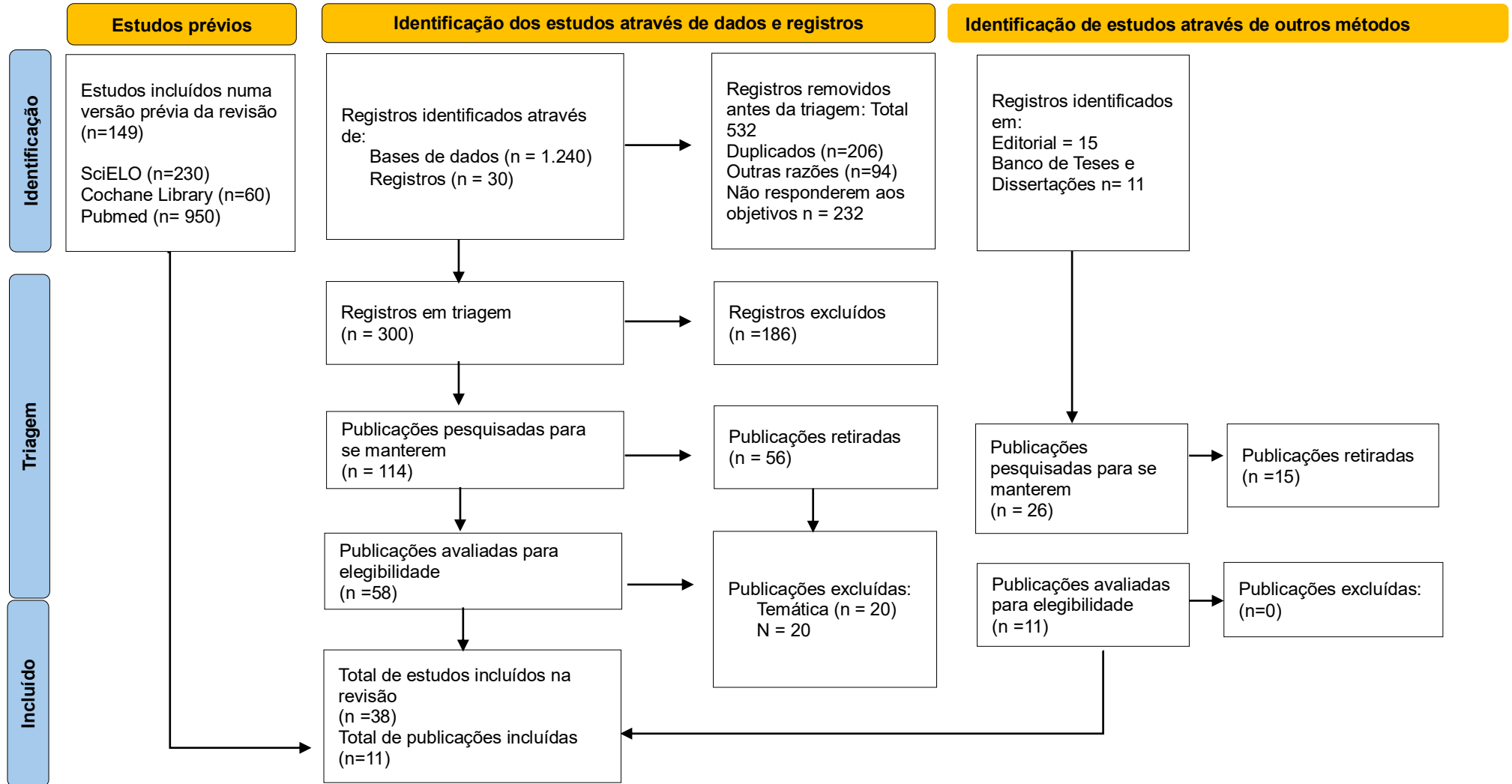
Na fase de triagem, os títulos e resumos dos 300 registros remanescentes foram avaliados, resultando na exclusão de 186 publicações por não apresentarem alinhamento com a temática proposta. Em seguida, na etapa de elegibilidade, 114 artigos foram analisados em texto completo, dos quais 58 passaram por avaliação detalhada. Nessa fase, 56 publicações foram excluídas, principalmente devido à inadequação temática.

Ao final do processo, 38 estudos científicos e 11 outras publicações atenderam a todos os critérios estabelecidos e foram incluídos na revisão, totalizando 49 publicações, conforme apresentado no Fluxograma 1.

Os critérios de inclusão adotados compreenderam estudos disponíveis na íntegra, publicados entre 2000 e 2025, nos idiomas português, inglês ou espanhol, que abordassem o uso de tecnologias genéticas aplicadas ao controle do *Aedes aegypti*. Foram excluídos estudos duplicados, publicações com texto incompleto, editoriais, cartas ao leitor, notícias, opiniões, documentos sem fundamentação científica e materiais que não abordassem diretamente a temática da pesquisa.

A análise dos dados foi realizada de forma qualitativa e interpretativa, conforme preconizado por Minayo (2010), a partir da leitura crítica dos estudos selecionados. Os resultados foram organizados em categorias temáticas, considerando os objetivos da pesquisa.

**Fluxograma 1 – Fluxograma PRISMA utilizado nesta pesquisa.**



Fonte: PRISMA (2020).

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A Tabela 1 apresenta uma síntese das principais estratégias genéticas abordadas nesta pesquisa para o controle do *Aedes aegypti*, essas tecnologias apresentam mecanismos distintos de supressão ou modificação populacional, todas associadas a desafios técnicos, ecológicos e operacionais que precisam ser considerados em sua aplicação.

**Tabela 1** – Estratégias genéticas abordadas nesta pesquisa utilizadas para o controle do *Aedes aegypti*.

<b>Categoria do sistema</b>	<b>Tecnologia / Exemplo</b>	<b>Mecanismo principal</b>	<b>Limitações / Riscos</b>
<b>Autolimitante</b>	SIT (Inseto Estéril)	Liberação de machos estéreis que geram descendência inviável	Redução da competitividade; necessidade de liberações contínuas
<b>Autolimitante</b>	RIDL (OX513A)	Gene letal dominante controlado por tetraciclina	Persistência limitada; dependência de liberações sucessivas
<b>Autolimitante (fêmea-específico)</b>	fsRIDL / OX5034	Morte seletiva de fêmeas ainda na fase larval	Dependência logística; efeito temporário
<b>Autolimitante</b>	IIT (Wolbachia – supressão)	Incompatibilidade citoplasmática gera embriões inviáveis	Risco de transição para sistema autossustentável
<b>Autossustentável</b>	Wolbachia (substituição)	Bloqueio viral e herança materna	Efeito variável; dependente da cepa e do contexto
<b>Autossustentável</b>	Gene drive (CRISPR/Cas9)	Herança supermendeliana de alelos modificados	Resistência genética; riscos ecológicos
<b>Autossustentável</b>	HEGs / X-shredder	Supressão populacional por viés sexual	Alto potencial invasivo; biossegurança
<b>Autolimitado híbrido</b>	Daisy-chain gene drive	Perda progressiva dos elementos do drive	Baixa eficiência; custos de aptidão
<b>Autossustentável</b>	Medea	Sistema toxina–antídoto com herança distorcida	Silenciamento transgênico; instabilidade evolutiva

Fonte: A pesquisa (2026).

Os sistemas autolimitantes são caracterizados pela perda progressiva da modificação genética ao longo das gerações, caso novas liberações não sejam realizadas. Essa dinâmica ocorre porque o elemento genético introduzido impõe um custo adaptativo elevado aos indivíduos que o carregam, fazendo com que seja eliminado pela seleção natural. Dessa forma, o efeito da intervenção depende diretamente da continuidade das liberações, conferindo maior previsibilidade e controle ao processo (Alphey, 2014).

A maioria das estratégias autolimitantes está associada à supressão populacional. O exemplo mais tradicional é a Técnica do Inseto Estéril (SIT), na qual machos esterilizados são liberados para competir com machos selvagens pelo acasalamento. As fêmeas que copulam com esses machos não produzem descendentes viáveis, resultando em declínio populacional (Martins, 2025).

Uma abordagem geneticamente mais refinada é o RIDL (*Release of Insects Carrying a Dominant Lethal*), no qual os mosquitos são modificados para carregar um gene letal dominante, cuja expressão é controlada durante a criação em laboratório por meio de um antídoto (Black; Alphey; James, 2011). A tecnologia *Release of Insects carrying Dominant Lethality* (RIDL) foi desenvolvida pela empresa britânica Oxitec, e possui a primeira geração denominada OX513A e a segunda geração a OX5034 (Gomes; Carvalho; Capurro, 2021). A RIDL baseia-se na liberação na natureza de machos transgênicos portadores, em homozigose, de um gene de letalidade dominante, como mencionado no parágrafo anterior. Após o acasalamento com fêmeas selvagens, esse gene é herdado pela descendência, provocando a morte dos indivíduos ainda nas fases iniciais do desenvolvimento, o que resulta na redução gradual da população alvo (Lee *et al.*, 2013).

Os machos são liberados na natureza e, ao se acasalarem com fêmeas selvagens, produzem filhotes que morrem ainda nas fases iniciais do desenvolvimento, geralmente durante o estágio larval ou pupal. O gene letal é ativado apenas em condições naturais, correndo apenas na ausência de um repressor químico utilizado para silenciar o gene efetor durante a criação em laboratório (Coleman; Alphey, 2004). A expressão do gene letal pode ser modulada pela presença de tetraciclina, cuja adição à dieta reduz a atividade do transgene e, conseqüentemente, a taxa de

mortalidade observada (Phuc *et al.*, 2017).

No Brasil, essa metodologia já foi aprovada pela Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), permitindo o desenvolvimento de linhagens de *Aedes aegypti* geneticamente modificadas que expressam um transgene dominante letal durante o estágio larval (Andrade *et al.*, 2016).

Especificamente, sistema RIDL fundamenta-se no uso de uma proteína de fusão denominada tTA, que combina a capacidade de ligação ao DNA da proteína TetR do transposon Tn10, sensível à tetraciclina, com o domínio de ativação transcricional VP16 do vírus herpes simples. Na ausência de tetraciclina, a proteína tTA liga-se à sequência reguladora ttO, ativando a transcrição de um promotor mínimo adjacente (Grether *et al.*, 1995). Uma ampla variedade de genes pode ser colocada sob o controle dessa sequência, desde que sua expressão resulte na morte do inseto (Fortini *et al.*, 1992).

Quando um promotor específico de fêmeas é associado ao sistema tTA, a expressão do gene letal ocorre exclusivamente nesse sexo. Assim, os machos atuam apenas como portadores do transgene e sobrevivem tanto na presença quanto na ausência de tetraciclina, enquanto as fêmeas morrem quando o repressor químico é removido. Durante a criação em massa, os insetos geneticamente modificados recebem uma dieta suplementada com tetraciclina, mantendo o gene letal inativo. A retirada desse composto resulta na eliminação seletiva das fêmeas, restando apenas machos aptos para liberação no ambiente. Esse processo representa um avanço na logística de produção, pois dispensa a separação sexual manual e facilita a criação em larga escala (Phuc *et al.*, 2007).

Em comparação à Técnica do Inseto Estéril (SIT), o RIDL apresenta como vantagens a competitividade dos insetos liberados, ausência de riscos associados à radiação, aplicabilidade em espécies sensíveis à irradiação, como os mosquitos, possibilidade de liberação em diferentes estágios de desenvolvimento e menores custos operacionais e logísticos (Wilke *et al.*, 2009).

Uma variação desse método é o fsRIDL (RIDL específico para fêmeas), no qual o gene letal é expresso apenas nas descendentes fêmeas. Como as fêmeas são responsáveis pela oviposição e pela transmissão de patógenos, sua eliminação tem impacto direto sobre a dinâmica populacional. Os machos sobreviventes podem herdar temporariamente o gene e transmiti-lo à geração seguinte, mas o elevado custo adaptativo associado à morte das fêmeas garante que o sistema continue sendo

autolimitante, ainda que com persistência ligeiramente maior que a dos sistemas bissexuais (Alphey, 2014).

A linhagem OX513A é resultado do cruzamento entre a linhagem Rockefeller e a malasiana de *Aedes aegypti*. No laboratório da Oxitec, os ovos dos mosquitos recebem, por microinjeção de DNA, dois genes: um marcador fluorescente vermelho (DsRed2), cuja função é identificar e monitorar os mosquitos transgênicos liberados em campo, e um gene letal, responsável por interromper o desenvolvimento normal do inseto, levando-o à morte antes da fase adulta (Carvalho, 2011).

De acordo com a Oxitec (2013), caso algum mosquito transgênico sobreviva até a fase adulta, ele será mais fraco do que o mosquito selvagem, e as fêmeas não viverão tempo suficiente para transmitir doenças. Na linhagem OX513A, a letalidade condicional é controlada pela presença ou ausência de tetraciclina. Na ausência desse antibiótico, a proteína tTA, produto do sistema ativador de transcrição tetraciclina-repressível (tTAV), liga-se ao elemento de resposta à tetraciclina (tRE), ativando o promotor teto (Oxitec, 2018). Esse processo gera um ciclo de retroalimentação positiva, aumentando a produção de tTA e levando à morte do mosquito antes da fase adulta. Em contrapartida, na presença de tetraciclina, a proteína tTA apresenta maior afinidade por esse composto do que pelo tRE, interrompendo o ciclo de retroalimentação e permitindo que o mosquito se desenvolva até a fase adulta (Carvalho, 2011).

O marcador fluorescente DsRed2, introduzido nos mosquitos, produz uma proteína fluorescente presente em larvas, pupas e adultos. Essa proteína não é tóxica nem alergênica e é herdada por todos os descendentes, permitindo o monitoramento em campo. A fluorescência sob luz especial facilita a identificação dos filhotes dos machos *Friendly™*, fornecendo dados fundamentais para avaliar o desempenho das liberações e ajustar o controle populacional de forma precisa (Oxitec, 2013).

O mecanismo genético do mosquito transgênico *Aedes aegypti* da linhagem OX5034 baseia-se no mesmo princípio do sistema RIDL, utilizado em seu antecessor (OX513A), porém com uma camada adicional de controle e especificidade. O gene letal condicional inserido no mosquito impede o desenvolvimento das larvas quando ativado, funcionando como um sistema de autolimitação populacional. O principal avanço dessa linhagem está na morte específica de fêmeas, pois o gene letal é ligado a um promotor que se expressa apenas nas fêmeas (Oxitec, 2018 b).

Assim, as larvas fêmeas, responsáveis pela picada e pela transmissão de

doenças, morrem ainda na fase larval, antes de atingirem a idade adulta. As larvas machos, por sua vez, sobrevivem, completam seu desenvolvimento e são liberadas no ambiente para acasalar com fêmeas selvagens. Segundo a Oxitec (2018 b), em campo, o objetivo do OX5034 é reduzir a população de *Aedes aegypti* de forma contínua e sustentável. O OX5034 também apresenta vantagens significativas em relação à eficiência e à segurança biológica quando comparado à linhagem OX513A. Um dos principais aprimoramentos é o aumento da eficiência na separação sexual. Na geração anterior, a separação de machos e fêmeas era realizada manualmente, com base no tamanho das pupas, o que poderia ocasionar a liberação acidental de uma pequena porcentagem de fêmeas transgênicas. Na nova linhagem, essa eliminação ocorre de forma genética e automática, evitando que fêmeas picadoras geneticamente modificadas sejam liberadas no ambiente (Oxitec, 2018 b).

Outra inovação é o fato do OX5034 pode ser comercializado na forma de ovos secos acondicionados em caixas, o que elimina a necessidade de biofábricas complexas para sua produção em larga escala. O usuário final, seja um órgão público ou até mesmo uma aplicação domiciliar, precisa apenas adicionar água para iniciar o ciclo de vida dos mosquitos, tornando o processo mais acessível, econômico e seguro para diferentes contextos de controle vetorial (Turco; Paiva, 2021).

Outro exemplo relevante de sistema é a Técnica do Inseto Incompatível (IIT), baseada na infecção dos mosquitos com a bactéria endossimbionte *Wolbachia*. Machos infectados produzem espermatozoides incompatíveis com óvulos de fêmeas não infectadas, resultando em embriões inviáveis devido à incompatibilidade citoplasmática. Como apenas machos são liberados, a bactéria não se estabelece na população, e o efeito de supressão desaparece com o fim das liberações. A liberação acidental de fêmeas infectadas, contudo, pode levar à transição do sistema para um comportamento autosustentável, o que representa um risco operacional importante (Alphey, 2014).

A infecção por *Wolbachia* é capaz de reduzir a infecção e/ou a transmissão de patógenos em mosquitos, especialmente vírus transmitidos por *Aedes aegypti*, como dengue, zika e chikungunya. Entretanto, esse efeito não é universal, havendo exceções documentadas em que o bloqueio viral é parcial, variável ou ausente, dependendo da combinação entre a variante de *Wolbachia*, a espécie hospedeira e o vírus envolvido (Ford *et al.*, 2019; Serejo *et al.*, 2024).

O grau de bloqueio viral observado em mosquitos transinfectados com

Wolbachia depende de múltiplos fatores. Entre os mais relevantes estão a linhagem bacteriana utilizada, o sorotipo e o título viral, a constituição genética do mosquito, além das condições experimentais e do método de infecção viral. A cepa wMel, atualmente a mais estudada e amplamente utilizada em liberações de campo, apresenta um bloqueio viral variável entre estudos, o que tem sido atribuído, em grande parte, a diferenças metodológicas e ambientais. Assim, embora a wMel seja capaz de reduzir a transmissão viral em nível populacional, seu efeito não é necessariamente homogêneo em todas as situações (Carrington *et al.*, 2018).

Em geral, maiores densidades bacterianas estão correlacionadas com maior inibição da replicação viral. No entanto, essa relação não é absoluta, uma vez que algumas variantes de alta densidade, como wAlbA quando transferida para *Aedes aegypti*, não demonstram bloqueio significativo. Além da densidade global, a distribuição tecidual da bactéria parece desempenhar papel central. Em mosquitos, acredita-se que altas densidades de Wolbachia no intestino médio e nas glândulas salivares sejam particularmente importantes para a redução da transmissão da dengue, uma vez que esses tecidos são cruciais para a replicação e disseminação do vírus no vetor (King *et al.*, 2018).

Os resultados de Shi *et al.*, (2018) sugerem que, no caso da cepa wMel, o bloqueio viral pode ser reduzido ou até mesmo inexistente quando a carga viral inicial é baixa, enquanto doses virais mais elevadas resultam em bloqueio mais robusto. Essa dependência da dose viral indica que a eficácia da Wolbachia pode variar de acordo com o contexto epidemiológico, mas ainda assim pode contribuir para a redução da transmissão em escala populacional, desde que essas variações sejam consideradas na avaliação do impacto da estratégia.

A eficácia do bloqueio viral também parece estar relacionada à novidade da associação entre Wolbachia e o hospedeiro. Em espécies naturalmente livres de Wolbachia, como *Aedes aegypti*, a introdução recente da bactéria está associada a forte bloqueio viral, possivelmente devido à ativação exacerbada de respostas imunes inatas do mosquito. Em contraste, espécies que naturalmente abrigam Wolbachia, como *Aedes albopictus* e *Aedes polynesiensis*, tendem a apresentar bloqueio viral fraco ou inconsistente com suas linhagens nativas. No entanto, quando essas espécies recebem novas transinfecções por variantes não nativas de Wolbachia, observa-se novamente um bloqueio significativo da transmissão de vírus, reforçando a importância da novidade evolutiva da associação (Terradas; McGraw, 2017).

Os sistemas autossustentáveis são projetados para persistir indefinidamente na população após a liberação inicial, sem necessidade de reforços contínuos. Esses sistemas baseiam-se em mecanismos de herança enviesada, que podem incluir gene drives genéticos propriamente ditos ou outros processos biológicos capazes de promover a propagação preferencial de um elemento na população, permitindo sua disseminação mesmo quando impõe custos adaptativos ao mosquito. Em razão dessa característica, tais sistemas apresentam elevado potencial de dispersão espacial e temporal, ao mesmo tempo em que impõem maiores desafios ecológicos e regulatórios (Alphey, 2014).

Nesse contexto, destacam-se os gene drives baseados em endonucleases, como os *Homing Endonuclease Genes* (HEGs), cujo princípio passou a ser amplamente explorado por tecnologias modernas de edição gênica, como o sistema CRISPR/Cas. Esses sistemas promovem a cópia do elemento genético para o cromossomo homólogo durante a gametogênese, resultando em herança supermendeliana (Ying *et al.*, 2023). Dependendo do gene-alvo, os HEGs podem ser empregados tanto para substituição populacional, por meio da introdução de genes refratários a patógenos, quanto para supressão populacional, ao afetar genes essenciais à fertilidade ou ao desenvolvimento (Ying *et al.*, 2023).

Um caso particular de gene drive voltado à supressão é o X-shredder ligado ao cromossomo Y, que destrói cromossomos X durante a formação dos espermatozoides, levando à produção quase exclusiva de descendentes machos. Esse tipo de sistema pode causar colapso populacional devido à escassez de fêmeas, mas apresenta elevado potencial de invasão, podendo se espalhar para populações adjacentes ou até espécies próximas, o que levanta preocupações significativas quanto à biossegurança (Gamez *et al.*, 2021).

A técnica de gene drives consiste na criação de organismos geneticamente modificados, os quais são liberados em determinado ecossistema, com o objetivo de disseminarem uma variação genética, prevalecendo sobre os organismos anteriormente presentes no ambiente. Destaca-se, entre essas tecnologias, a ferramenta de edição genética conhecida como CRISPR-Cas9. Essa ferramenta é formada por dois componentes: a) uma fita-guia de RNA, designada de *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (CRISPR), responsável por direcionar o complexo ao sítio-alvo do genoma; b) a enzima Cas9, uma endonuclease que promove a clivagem específica do DNA no local determinado pelo gRNA (Furtado,

2021).

A Cas9, originária de sistemas imunológicos bacterianos, assume o papel de tesoura molecular, executando clivagem precisa de DNA em locais-alvo específicos. Compreendendo dois domínios de nuclease responsáveis pela clivagem da fita de DNA e um domínio de reconhecimento que interage com o gRNA, o Cas9 sofre uma alteração estrutural quando se liga ao gRNA e à sequência de DNA alvo, culminando na criação de uma quebra de fita dupla (DSB) no local designado (Kues *et al.*, 2022; Lone *et al.*, 2018). O gRNA, servindo como um farol guia, direciona a proteína Cas9 para o local desejado dentro do genoma para edição. Essa molécula de RNA sintética apresenta uma região de andaime e uma sequência guia personalizável. A sequência guia é intrinsecamente projetada para complementar a sequência de DNA alvo, facilitando a ligação e a clivagem de DNA do Cas9 (Hiranniramol *et al.*, 2020; Butt *et al.*, 2017).

Primeiramente, os componentes CRISPR-Cas9 são introduzidos nas células-alvo, comumente por meio de vetores virais ou injeção direta. Dentro das células, Cas9 e o gRNA formam um complexo que navega pelo genoma, buscando a sequência de DNA alvo com base na complementaridade do gRNA (Hwang; Maxwell, 2023; Li *et al.*, 2022). Ao localizar o sítio alvo, a proteína Cas9 desencadeia uma quebra de fita dupla precisa (DSB) naquele locus. O reparo de DSB abrange duas vias primárias: união de extremidades não homólogas (NHEJ) e reparo direcionado por homologia (HDR). NHEJ, reconhecido por sua propensão a erros, frequentemente produz pequenas inserções ou deleções (indels) no local do DSB. Em contraste, HDR depende de uma molécula de DNA modelo para facilitar modificações precisas (Liu *et al.*, 2022; Huang *et al.*, 2022).

O modelo mais amplamente estudado é o gene drive baseado em homing, que utiliza o sistema CRISPR-Cas9 para copiar o alelo modificado para o cromossomo homólogo durante a gametogênese, resultando em taxas de herança superiores às mendelianas. Segundo Gantz *et al.*, (2015) a edição gênica CRISPR/Cas9 pode ser utilizada para tornar os mosquitos incapazes de transmitir vírus ou para alterar genes relacionados à fertilidade e ao desenvolvimento. Além desse modelo, outras estratégias vêm sendo desenvolvidas, como os sistemas Medea, baseados em toxina-antídoto, os drives por subdominância e os chamados daisy-chain gene drives, projetados para serem autolimitados espacial e temporalmente (Esvelt *et al.*, 2014).

Um dos principais desafios associados ao uso de gene drives é a evolução de

resistência genética nas populações-alvo. Essa resistência pode surgir, principalmente, a partir de reparos mediados pela via de união de extremidades não homólogas (NHEJ), que geram mutações no sítio de corte do Cas9, tornando-o irreconhecível pelo gRNA. Tais alelos resistentes podem ser favorecidos pela seleção natural, comprometendo a eficácia do gene drive ao longo do tempo. Além disso, a variabilidade genética pré-existente nas populações naturais e as pressões evolutivas impostas pela modificação genética podem acelerar o surgimento de mecanismos de escape, evidenciando a necessidade de estratégias de design que minimizem a formação de resistência (Aljabali; El-Tanani; Tambuwala, 2024).

A liberação de organismos portadores de gene drives no ambiente levanta preocupações significativas quanto aos possíveis impactos ecológicos. A modificação ou supressão de populações de insetos pode desencadear efeitos indiretos em cadeias alimentares, relações predador-presa e na dinâmica de ecossistemas inteiros. Ademais, a capacidade de dispersão transfronteiriça dos organismos modificados dificulta o controle geográfico da tecnologia, levantando questões sobre irreversibilidade e consequências não intencionais a longo prazo (Barbosa, 2023).

Com o objetivo de diminuir os riscos ambientais, diversas estratégias de contenção e segurança têm sido propostas para os sistemas de gene drive. Entre elas destacam-se os gene drives confináveis, como os *daisy drives*, que perdem eficiência ao longo das gerações, limitando sua disseminação. Outra abordagem envolve o desenvolvimento de *reversal drives*, projetados para reverter modificações genéticas previamente introduzidas. Além disso, medidas laboratoriais de biossegurança, como o uso de sistemas *split-drive*, nos quais os componentes do CRISPR são separados, têm sido empregadas para reduzir o risco de liberações acidentais, contribuindo para uma aplicação mais responsável da tecnologia (Tanya; Senjuti; Noor, 2021).

A regulação dos genes drives representa um desafio significativo, uma vez que esses sistemas transcendem fronteiras geográficas e categorias tradicionais de organismos geneticamente modificados. Organizações internacionais, como a Organização Mundial da Saúde e a Convenção sobre Diversidade Biológica, têm discutido diretrizes para pesquisa, testes em campo e possíveis liberações ambientais. No entanto, ainda há lacunas regulatórias, especialmente no que se refere à responsabilidade internacional e ao monitoramento de longo prazo. O desenvolvimento de marcos legais robustos e harmonizados é essencial para garantir que a aplicação dos gene drives ocorra de forma ética, segura e cientificamente

embasada (Barbosa *et al.*, 2022).

Os genes drives baseados em CRISPR representam uma abordagem promissora para enfrentar problemas ecológicos, ao promoverem uma herança enviesada de alelos geneticamente modificados, associados a efetores capazes de induzir tanto a modificação quanto a supressão populacional. No entanto, o risco de disseminação descontrolada desses sistemas limita sua aplicação em cenários reais. Nesse contexto, os chamados *daisy chain gene drives* têm recebido atenção significativa por constituírem uma alternativa potencialmente mais segura, uma vez que permitem uma disseminação inicial eficiente na população-alvo, mas são, em última instância, autolimitados (Guo, Chen, Champer, 2025).

Essa característica decorre da divisão de um gene drive clássico em múltiplos elementos geneticamente dependentes, nos quais cada componente favorece a herança do elemento subsequente, com exceção de um elemento inicial que não apresenta viés de herança. À medida que os elos da cadeia são progressivamente perdidos ao longo das gerações, a propagação dos transgenes desacelera e eventualmente cessa. Modelagens populacionais indicam que a eliminação populacional por meio de uma única liberação de *daisy chain gene drives* é teoricamente possível, porém desafiadora, exigindo alta eficiência do sistema e tamanhos de liberação relativamente elevados, sobretudo em modelos espaciais (Lamgmuller *et al.*, 2022).

Contudo, custos de aptidão mais elevados do que o esperado impediram a disseminação efetiva em populações confinadas, evidenciando que, embora os *daisy chain gene drives* sejam candidatos promissores, ainda persistem desafios técnicos significativos relacionados à sua construção, desempenho biológico e aplicação em larga escala (Guo, Chen, Champer, 2025). Nesse contexto, os sistemas do tipo Medea representam uma classe de elementos genéticos autosustentáveis baseados em mecanismos de herança distorcida. Um sistema semelhante ao Medea foi demonstrado experimentalmente em uma espécie de mosca denominada *Drosophila melanogaster* (Chen *et al.*, 2007), utilizando um desenho que, em princípio, é transferível para mosquitos vetores (Hay *et al.*, 2010).

Os sistemas Medea artificiais desenvolvidos em espécies de *Drosophila melanogaster* consistem em um microRNA materno, que atua como “toxina” ao silenciar genes embrionários essenciais em toda a prole, e em um gene-alvo recodificado que funciona como “antídoto”, expresso no estágio zigótico apenas nos

embriões que herdaram o elemento Medea (Chen *et al.*, 2007; Akbari *et al.*, 2014; Buchman *et al.*, 2018). Como consequência, apenas os descendentes portadores do sistema sobrevivem, levando ao aumento progressivo da frequência do elemento Medea na população e permitindo a disseminação de genes de carga associados, como genes de refratariedade a patógenos (Ward *et al.*, 2011; Akbari *et al.*, 2014).

Elementos genéticos egoístas utilizados ou propostos para esse tipo de direcionamento genético incluem sistemas naturais, como transposons, o próprio Medea identificado em besouros da farinha e bactérias intracelulares como *Wolbachia* (Wing *et al.*, 2023), bem como sistemas sintéticos, como Medea artificiais, genes de subdominância projetados e genes de *endonuclease* de *homing* (HEGs) (Sinkins; Gould, 2006; Hay; Oberhofer; Guo, 2021).

No entanto, a estabilidade desses sistemas pode ser comprometida pela seleção de alelos que reduzam os custos adaptativos associados ao Medea, suprimindo funções essenciais como o efeito materno letal ou a expressão de efetores, o que pode permitir o reaparecimento de indivíduos selvagens ou portadores do Medea com silenciamento dos genes de carga. Essa possibilidade é ilustrada por observações em *Aedes aegypti*, nas quais um transgene expressando um efector anti-dengue foi silenciado transcricionalmente ao longo de aproximadamente 17 gerações (Franz; Bourtzis; Cáceres, 2009; Franz, 2005).

De acordo com Serejo *et al.*, (2024), as perspectivas para o uso de estratégias genéticas são promissoras, visto que os resultados iniciais de projetos-piloto no Brasil e em outros países indicam quedas expressivas na população do vetor em áreas de liberação. Além disso, essas abordagens têm potencial para se integrar a programas de vigilância em saúde já existentes, fortalecendo a capacidade de resposta frente a surtos e epidemias. O desenvolvimento contínuo de tecnologias, abre caminho para estratégias cada vez mais específicas, seguras e sustentáveis, com possibilidade de adaptação às diferentes realidades epidemiológicas.

Embora alguns estudos mostrem reduções significativas na densidade de *Aedes aegypti* e até indícios de diminuição na transmissão de dengue em determinadas localidades, ainda faltam séries históricas mais longas e avaliações em larga escala para comprovar a eficácia a longo prazo. Além disso, fatores como a aceitação da comunidade, a regulação nacional e internacional e os custos de manutenção em grande escala são determinantes para a viabilidade dessas estratégias como política pública consolidada (Peixoto, 2023).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências analisadas ao longo deste estudo permitem concluir que as tecnologias genéticas aplicadas ao controle do *Aedes aegypti* representam um conjunto diversificado de estratégias, com mecanismos de ação, níveis de persistência e impactos ecológicos distintos, capazes de contribuir de forma complementar aos métodos tradicionais de controle vetorial.

Os resultados demonstraram que os sistemas autolimitantes, como a Técnica do Inseto Estéril, RIDL e fsRIDL, apresentam maior previsibilidade operacional e controle espacial, embora dependam de liberações contínuas e enfrentem desafios logísticos e econômicos. Em contrapartida, os sistemas autossustentáveis, incluindo estratégias baseadas em *Wolbachia* e gene drives genéticos, exibem elevado potencial de disseminação e impacto a longo prazo, mas estão associados a riscos relacionados à biossegurança, à evolução de resistência genética, à irreversibilidade e à complexidade regulatória. As estratégias híbridas, como os *daisy chain gene drives*, emergem como alternativas intermediárias, buscando equilibrar eficiência e contenção, embora ainda apresentem limitações técnicas que restringem sua aplicação em larga escala.

Ao discutir as vantagens, limitações e riscos dessas tecnologias, o estudo evidenciou que nenhum sistema isolado é capaz de resolver, de forma definitiva, o problema das arboviroses transmitidas pelo *Aedes aegypti*. A eficácia dessas estratégias depende fortemente do contexto ecológico, epidemiológico e social, bem como da integração com programas de vigilância em saúde já existentes.

Por fim, ao responder à questão norteadora da pesquisa, conclui-se que os avanços nas tecnologias genéticas oferecem oportunidades promissoras para o controle do *Aedes aegypti*, mas sua consolidação como política pública requer o enfrentamento de desafios técnicos, operacionais e regulatórios ainda persistentes. Estudos de longo prazo, avaliações em larga escala e abordagens integradas de controle vetorial são fundamentais para que essas estratégias possam contribuir de maneira efetiva e sustentável para a redução das arboviroses no Brasil.

## REFERÊNCIAS

- AKBARI, Omar S. et al. Novel synthetic Medea selfish genetic elements drive population replacement in *Drosophila*; a theoretical exploration of Medea-dependent population suppression. **ACS synthetic biology**, v. 3, n. 12, p. 915-928, 2014.
- ALJABALI, Alaa AA.; EL-TANANI, Mohamed.; TAMB UWALA, Murtaza M. Principles of CRISPR-Cas9 technology: Advancements in genome editing and emerging trends in drug delivery. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 92, p. 105338, 2024..
- ALKHAIBARI, A. M. *et al.* **Optimizing the application timing and dosage of *Metarhizium brunneum* (Hypocreales: Clavicipitaceae) as a biological control agent of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) larvae.** Journal of Medical Entomology, v. 60, n. 2, p. 339-345, 2023.
- ALPHEY, Luke. Genetic control of mosquitoes. **Annual Review of Entomology**, v. 59, p. 205–224, 2014.
- ANDRADE, Paulo Paes et al. Use of transgenic *Aedes aegypti* in Brazil: risk perception and assessment. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 10, p. 766, 2016.
- ANDRADE, Pedro Horta. **Perfil de resistência de *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae) de Contagem (Minas Gerais) aos inseticidas adotados nas atividades de rotina em saúde pública.** 123 f. 2023. Dissertação (Mestrado em Parasitologia) - Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais. 2023.
- ARAÚJO, H. R. C.; CARVALHO, D. O.; CAPURRO, M. L. ***Aedes aegypti* Control Programmes in Brazil.** Area-wide Integrated Pest Management, 1<sup>a</sup> ed., CRC Press, 2021. Disponível em: <https://www.taylorfrancis.com/chapters/oa-edit/10.1201/9781003169239-19/aedes-aegypti-control-programmes-brazil-ara%C3%BAjo-carvalho-capurro>. Acesso em: 29 maio 2025.
- ARAUJO, Marianna Oliveira de. **Cinamatos e tionocinamatos larvicidas: uma contribuição ao controle químico do *Aedes aegypti* L.** 353 f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal da Paraíba, 2022.
- BARBOSA, Anderson Henrique et al. ESTRATÉGIAS MOLECULARES UTILIZADAS NO CONTROLE DA TRANSMISSÃO DE ARBOVIROSES PELO AEADES AEGYPTI: REVISÃO DE LITERATURA. In: MEDEIROS, Jackson Andson. **Pesquisas e avanços em genética e biologia molecular.** p. 15-32, Rio Grande do Norte: Agronscience, 2023.
- BARBOZA, Vilmaria P.; PARANHOS, Beatriz AJ; JUNIOR, Juvenal C. Influência da recópula na técnica do inseto estéril em *Ceratitis capitata* (Diptera: Tephritidae): uma abordagem molecular. **Revista Caatinga**, v. 36, p. 553-560, 2023.
- BARRETO, Helton Patrick Monteiro. **Aspectos ecológicos de *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* e *Culex quinquefasciatus*.** uma revisão sistemática de literatura. 113 f. 2023. Monografia - (Licenciatura) Curso de Biologia, Instituto de

Ciências Exatas e da Natureza, Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Redenção-Ceará, 2023.

BELLINI, Romeo et al. Pilot field trials with *Aedes albopictus* irradiated sterile males in Italian urban areas. **Journal of medical entomology**, v. 50, n. 2, p. 317-325, 2013.

BITENCOURT, Ricardo de Oliveira Barbosa et al. Encapsulation of *Beauveria bassiana* conidia as a new strategy for the biological control of *Aedes aegypti* larvae. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 31894, 2024.

BUCHMAN, Anna et al. Synthetically engineered Medea gene drive system in the worldwide crop pest *Drosophila suzukii*. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 18, p. 4725-4730, 2018.

BLACK, William C.; ALPHEY, Luke.; JAMES, Anthony A. Why RIDL is not SIT. **Trends in parasitology**, v. 27, n. 8, p. 362-370, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. “**Meta é expandir Wolbachia para mais 40 cidades em 2025**”, diz secretário-adjunto de Vigilância em Saúde”. 2025. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2025/janeiro/meta-e-expandir-wolbachia-para-mais-40-cidades-em-2025-diz-secretario-adjunto-de-vigilancia-em-saude?utm\\_source](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2025/janeiro/meta-e-expandir-wolbachia-para-mais-40-cidades-em-2025-diz-secretario-adjunto-de-vigilancia-em-saude?utm_source). Acesso em: 30 set. 2025.

BRASIL. Agência Brasil. **Brasil se aproxima de 6 milhões de casos e 4 mil mortes por dengue**. 2024. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2024-06/brasil-se-aproxima-de-6-milhoes-de-casos-e-4-mil-mortes-por-dengue>. Acesso em: 22 mai. 2025.

BRASIL. **DENGUE - AGENTES DE COMBATE ÀS ENDEMIAS E AGENTES COMUNITÁRIOS DE SAÚDE NO ENFRENTAMENTO ÀS ARBOVIROSES**. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/cartilhas/2024/agentes-de-combate-as-endemias-e-comunitarios-de-saude-no-enfrentamento-as-arboviroses>. Acesso em: 11 mai. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa aprova primeira vacina para Chikungunya**. 2025. Disponível em: [https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2025/anvisa-aprova-primeira-vacina-para-chikungunya?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2025/anvisa-aprova-primeira-vacina-para-chikungunya?utm_source=chatgpt.com). Acesso em: 22 mai. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BUTT, Haroon et al. Efficient CRISPR/Cas9-mediated genome editing using a chimeric single-guide RNA molecule. **Frontiers in plant science**, v. 8, p. 1441, 2017.

CARVALHO, Danilo de Oliveira. **Estudo de dispersão de machos da linhagem transgênica OX513A de *Aedes aegypti***. 113 f. Dissertação (Mestrado) –

Universidade de São Paulo. Instituto de Ciências Biomédicas. Departamento de Parasitologia. São Paulo, 2012.

CARRINGTON, Lauren B. et al. Field-and clinically derived estimates of Wolbachia-mediated blocking of dengue virus transmission potential in *Aedes aegypti* mosquitoes. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 2, p. 361-366, 2018.

CHEN, Chun-Hong et al. A synthetic maternal-effect selfish genetic element drives population replacement in *Drosophila*. **science**, v. 316, n. 5824, p. 597-600, 2007.

COELHO, André AM.; PAULA, José E.; ESPÍNDOLA, Laila S. Atividade larvívora de extratos vegetais sobre *Aedes aegypti* (L.)(Diptera: Culicidae), em condições de laboratório. **BioAssay**, v. 4, 2009.

COLEMAN, Paul G.; ALPHEY, Luke. Genetic control of vector populations: an imminent prospect. **Tropical Medicine & International Health**, v. 9, n. 4, p. 433-437, 2004.

DUTRA, Heverton Leandro Carneiro. **Uso da cepa wMel de Wolbachia como forma alternativa de controle do vírus Zika**. 74 f. 2017. Tese (doutorado) – Tese para obtenção do título de Doutor em Ciências pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Pesquisas René Rachou, 2017.

ESVELT, Kevin M. et al. Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations. **elife**, v. 3, n. 17, p. e03401, 2014.

FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. **Impactos ambientais da aplicação aérea de inseticidas no controle do *Aedes aegypti***. Nota Técnica SES-RS/Fiocruz. 2020. Disponível em: <https://www.epsjv.fiocruz.br/sites/default/files/files/SES-RS.pdf>. Acesso em: 21 mai. 2025.

FORD, Suzanne A. et al. Selection on *Aedes aegypti* alters Wolbachia-mediated dengue virus blocking and fitness. **Nature Microbiology**, v. 4, n. 11, p. 1832-1839, 2019.

FORTINI, Mark E.; SIMON, Michael A.; RUBIN, Gerald M. Signalling by the sevenless protein tyrosine kinase is mimicked by Ras1 activation. **Nature**, v. 355, n. 6360, p. 559-561, 1992.

FRANZ, G.; BOURTZIS, K.; CÁCERES, C. **Practical and operational genetic sexing systems based on classical genetic approaches in fruit flies, an example for other species amenable to large-scale rearing for the sterile insect technique**. 2. Ed. CRC Press, 2021.

FRANZ, G. **Genetic sexing strains in Mediterranean fruit fly, an example for other species amenable to large-scale rearing for the sterile insect technique**. Dordrecht: Springer Netherlands, 2005.

FURTADO, Rafael Nogueira. Impactos ambientais da técnica de gene drive para o controle de epidemias: alcances e limites do princípio da precaução. **PERI**, v. 13, n. 2, p. 57-72, 2021.

GAMEZ, Stephanie et al. Exploiting a Y chromosome-linked Cas9 for sex selection and gene drive. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 7202, 2021.

GANTZ, Valentino M. *et al.* Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)**, v. 112, n. 49, p. E6736-E6743, 2015.

GIL, Antônio Carlos. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2010.

GOMES, Helena Corrêa de Araújo.; CARVALHO, Danilo Oliveira.; CAPURRO, Margareth Iara. *Aedes aegypti* control programmes in Brazil. In: **Area-Wide Integrated Pest Management**. CRC Press, 2021. p. 339-366.

GUO, Jialiang.; CHEN, Weizhe.; CHAMPER, Jackson. Experimental demonstration of daisy chain gene drive and modelling of daisy suppression systems. **bioRxiv**, p. 2025.09. 20.677490, 2025.

HAY, Bruce A.; OBERHOFER, Georg.; GUO, Ming. Engineering the composition and fate of wild populations with gene drive. **Annual Review of Entomology**, v. 66, n. 1, p. 407-434, 2021.

HAY, Bruce A. et al. Engineering the genomes of wild insect populations: challenges, and opportunities provided by synthetic *Medea* selfish genetic elements. **Journal of Insect Physiology**, v. 56, n. 10, p. 1402-1413, 2010.

HEINRICH, Jörg C.; SCOTT, Maxwell J. A repressible female-specific lethal genetic system for making transgenic insect strains suitable for a sterile-release program. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 97, n. 15, p. 8229-8232, 2000.

HIRANNIRAMOL, Kasidet et al. Generalizable sgRNA design for improved CRISPR/Cas9 editing efficiency. **Bioinformatics**, v. 36, n. 9, p. 2684-2689, 2020.

HUANG, Biyun et al. An efficient genetic transformation and CRISPR/Cas9-based genome editing system for moso bamboo (*Phyllostachys edulis*). **Frontiers in plant science**, v. 13, p. 822022, 2022.

HWANG, Sungwon.; MAXWELL, Karen L. Diverse mechanisms of CRISPR-Cas9 inhibition by type II anti-CRISPR proteins. **Journal of Molecular Biology**, v. 435, n. 7, p. 168041, 2023.

JADACH, Barbara; ŚWIETLIK, Weronika; FROELICH, Anna. Sodium alginate as a pharmaceutical excipient: novel applications of a well-known polymer. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 111, n. 5, p. 1250-1261, 2022.

KING, Jessica G. et al. Variation in *Wolbachia* effects on *Aedes* mosquitoes as a determinant of invasiveness and vectorial capacity. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, p. 1483, 2018.

- KUES, Wilfried A. et al. Applications of genome editing tools in stem cells towards regenerative medicine: An update. **Current Stem Cell Research & Therapy**, v. 17, n. 3, p. 267-279, 2022.
- LANGMÜLLER, Anna M. et al. Fitness effects of CRISPR endonucleases in *Drosophila melanogaster* populations. **Elife**, v. 11, p. e71809, 2022.
- LIU, Si-Cheng et al. Target residence of Cas9-sgRNA influences DNA double-strand break repair pathway choices in CRISPR/Cas9 genome editing. **Genome Biology**, v. 23, n. 1, p. 165, 2022.
- LEE, S. Seirin et al. Modelling *Aedes aegypti* mosquito control via transgenic and sterile insect techniques: Endemics and emerging outbreaks. **Journal of theoretical biology**, v. 331, p. 78-90, 2013.
- LONE, Bilal Ahmad et al. CRISPR/Cas9 system: a bacterial tailor for genomic engineering. **Genetics research international**, v. 2018, n. 1, p. 3797214, 2018.
- LI, Xuan et al. High-throughput and efficient intracellular delivery method via a vibration-assisted nanoneedle/microfluidic composite system. **ACS nano**, v. 17, n. 3, p. 2101-2113, 2022.
- MARTINS, Ana Clara de Pontes. **Estratégias espaço-temporal de controle biológico do mosquito *Aedes aegypti***. 56 f. Dissertação (mestrado em Biometria) – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Instituto de Biociências Bocatú, São Paulo, 2025.
- MINAYO, Maria Cecília de Souza. **O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde**. 12. ed. São Paulo: Hucitec, 2010.
- MOREIRA, Luciano A. et al. A *Wolbachia* symbiont in *Aedes aegypti* limits infection with dengue, chikungunya, and Plasmodium. **Cell**, v. 139, n. 7, p. 1268–1278, 2009.
- MOREIRA, Luciano A. et al. Robust gut-specific gene expression in transgenic *Aedes aegypti* mosquitoes. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 97, n. 20, p. 10895-10898, 2000.
- NOSKOV, Yuriy A. *et al.* Combined effect of the entomopathogenic fungus *Metarhizium robertsii* and avermectins on the survival and immune response of *Aedes aegypti* larvae. **PeerJ**, v. 7, p. e7931, 2019.
- OLIVEIRA, Juan Campos *et al.* Bacteria isolated from *Aedes aegypti* with potential vector control applications. **Journal of Invertebrate Pathology**, v. 204, p. 108094, 2024.
- OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Global Arbovirus Initiative**. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/initiatives/global-arbovirus-initiative>. Acesso em: 10 mai. 2025.
- OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. **Dengue**. 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/dengue>. Acesso em: 11 mai. 2025.

OXITEC a. **Oxitec aplica nova geração de tecnologia de mosquito auto-limitante aos mosquitos transmissores da malária.** 2018. Disponível em: <https://www.oxitec.com/br/noticiasbrazil/oxitec-aplica-nova-gerao-de-tecnologia-de-mosquito-auto-limitante-aos-mosquitos-transmissores-da-malria>. Acesso em: 08 jan. 2025.

OXITEC b. **Transição dos mosquitos auto-limitantes Oxitec Friendly™ para a plataforma de tecnologia de 2ª geração, pavimentando caminho para nova escalabilidade, desempenho e redução de custos.** 2018. Disponível em: <https://www.oxitec.com/br/noticiasbrazil/transio-dos-mosquitos-auto-limitantes-oxitec-friendly-para-a-plataforma-de-tecnologia-de-2-gerao-pavimentando-caminho-para-nova-escalabilidade-desempenho-e-reduo-de-custos>. Acesso em: 07 jan. 2026.

OXITEC. **Field trials of genetically engineered mosquitoes show promising results.** *Nature Biotechnology*, 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nbt.3099>. Acesso em: 05 abr. 2025.

OXITEC. **Tecnologia.** Disponível em: <https://www.oxitec.com/en/our-technology>. 2013. Acesso em: 08 jan. 2025.

PAGE, Matthew J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, 2021.

PEIXOTO, Marco Antonio de Melo. **Revisão de literatura: desafios no controle de Aedes aegypti e alternativas biológicas.** 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2023.

PEÑA, Lorena Carolina; PAMPHILE, João Alencar; OLIVEIRA, João Arthur Arthur. Mosquito *Aedes* spp. vetor de importantes arboviroses: do controle clássico ao biotecnológico, uma breve revisão. **Revista Valore**, v. 7, 2022.

PHUC, Hoang Kim *et al.* Late-acting dominant lethal genetic systems and mosquito control. **BMC biology**, v. 5, n. 1, p. 11, 2007.

POWER, Grace M. *et al.* Socioeconomic risk markers of arthropod-borne virus (arbovirus) infections: a systematic literature review and meta-analysis. **BMJ Global Health**, v. 7, n. 4, p. e007735, 2022.

RENUKA, Siddamegowda; VANI H, Chalageri; ALEX, Eapen. Entomopathogenic fungi as a potential management tool for the control of urban malaria vector, *Anopheles stephensi* (Diptera: Culicidae). **Journal of Fungi**, v. 9, n. 2, p. 223, 2023.

REYES, Jerica Isabel L. *et al.* Interações intracelulares entre arbovírus e *Wolbachia* em *Aedes aegypti*. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, p. 690087, 2021.

SALEM, Hend HA *et al.* Co-application of entomopathogenic fungi with chemical insecticides against *Culex pipiens*. **Journal of Invertebrate Pathology**, v. 198, p. 107916, 2023.

SEREJO, Ana Paula Muniz et al. Alternativas genéticas no controle das arbovirose: revisão sistemática. **Observatório de la economía latinoamericana**, v. 22, n. 5, p. e4452-e4452, 2024.

SHETTY, Vinaya; ADELMAN, Zach N.; SLOTMAN, Michel A. Effects of circadian clock disruption on gene expression and biological processes in *Aedes aegypti*. **BMC genomics**, v. 25, n. 1, p. 170, 2024.

SHI, Mang et al. No detectable effect of *Wolbachia* w Mel on the prevalence and abundance of the RNA virome of *Drosophila melanogaster*. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 285, n. 1883, p. 20181165, 2018.

SHI, Mang *et al.* Divergent viruses discovered in arthropods and vertebrates revise the evolutionary history of the Flaviviridae and related viruses. **Journal of virology**, v. 90, n. 2, p. 659-669, 2016.

SINKINS, Steven P.; GOULD, Fred. Gene drive systems for insect disease vectors. **Nature Reviews Genetics**, v. 7, n. 6, p. 427-435, 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA. **Vacinação contra Dengue**. 2025. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/perguntas-respostas-qdenga-230714-v2.pdf>. Acesso em: 22 mai. 2025.

SUKUPAYO, Punya Ram.; POUDEL, Ram Chandra.; GHIMIRE, Tirth Raj. Nature's solution to *Aedes* vectors: *Toxorhynchites* as a biocontrol agent. **Journal of Tropical Medicine**, v. 2024, n. 1, p. 3529261, 2024.

TANIYA, Masuma Afrin.; SENJUTI, Jessica Das.; NOOR, Rashed. CRISPR/Cas9-mediated gene drive to prevent the replication of dengue virus in the mosquito vectors to reduce the impact of dengue epidemic in Bangladesh. **Applied Microbiology: Theory & Technology**, v. 63, n. 8, p. 63-68, 2021.

TERRADAS, Gerard.; MCGRAW, Elizabeth A. *Wolbachia*-mediated virus blocking in the mosquito vector *Aedes aegypti*. **Current opinion in insect science**, v. 22, p. 37-44, 2017.

TURCO, Cláudia Santos.; PAIVA, Eduardo Nazareth. Normas e atribuições institucionais para avaliação de mosquitos modificados para o controle de arbovírus no Brasil. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, v. 9, n. 3, p. 49-57, 2021.

WARD, Catherine M. et al. *Medea* selfish genetic elements as tools for altering traits of wild populations: a theoretical analysis. **Evolution**, v. 65, n. 4, p. 1149-1162, 2011.

WILKE, André Barreto Bruno et al. Controle de vetores utilizando mosquitos geneticamente modificados. **Revista de Saúde Pública**, v. 43, n. 5, p. 869-874, 2009.

YING, Yan, et al. CRISPR-based genetic control strategies for insect pests. **Journal of Integrative Agriculture**, v. 22, n. 3, p. 651-668, 2023.

YOUNG, Paul R. Arboviruses: a family on the move. Dengue and Zika: control and antiviral treatment strategies. **Adv Exp Med Biol**, v. 1062, p. 1-10, 2018.

YOUNG, Paul R. et al. Infecção por arbovírus. In: FARRAR, Jeremy *et al.* **Doenças Tropicais de Manson**, 23. Ed. China: Elsevier Saunders, p. 129-161, 2014.

ZARA, Ana Lúcia Drumond de Sá Assis; SANTOS, Simone Monteiro dos; FERNANDES-OLIVEIRA, Edilene Silva; CARVALHO, Renata Gama de; COELHO, Gabriela Eufrásio. Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 2, p. 391–404, 2016.