

## **Parecer Técnico de Pedido de Vistas apresentado na 171ª Reunião Plenária da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), realizada no dia 10 de abril de 2014**

Processo: 01200.002919/2013-77

Requerente: Oxitec do Brasil Participações Ltda.

### **1. Apresentação**

A Oxitec do Brasil Participações Ltda. (CQB 357/13) solicita autorização para liberação comercial da linhagem OX513A de *Aedes aegypti*, geneticamente modificada para controle - por redução populacional- de mosquito selvagem vetor do vírus da dengue (DENV).

Protocolado em 03/07/2013; Próton 28300/2013; Extrato Prévio 3676/2013 publicado em 15/07/2013. O processo recebeu pareceres favoráveis dos relatores Mário Hiroyuki Hirata, João Santana da Silva e Odir Antônio Dellagostin (nas Subcomissões Setoriais Permanentes de Saúde Humana e Animal) e Francisco José Lima Aragão e Fernando Hercos Valicente (nas Subcomissões Setoriais Permanentes das Áreas Vegetal e Ambiental).

O presente relato corresponde a pedido de vistas ao processo de liberação comercial, solicitado na 170ª Reunião Ordinária da CTNBio de 13 de março de 2014, sendo de responsabilidade de Leonardo Melgarejo e Antônio Inácio Andrioli. Pela Assessoria da CTNBio, respondem Allan Edver (Subcomissões Setoriais Permanentes de Saúde Humana e Animal) e Orlando Cardoso (Subcomissões Setoriais Permanentes das Áreas Vegetal e Ambiental);

### **2. Comentários iniciais**

A importância do tema é inequívoca. O avanço dos casos de dengue no país, o surgimento de resistências – entre os vetores – aos inseticidas em uso, os prejuízos para a saúde da população, os custos econômicos sociais e ambientais e a necessidade de métodos inovadores ao combate da doença são por demais relevantes e pressionam no sentido de uma rápida aceitação de propostas alternativas.

O projeto é bem instruído e os três estudos de caso nele referidos em Cayman, Malásia e Brasil (Juazeiro, Estado da Bahia, durante os anos de 2012 e 2013) apresentam resultados preliminares interessantes a ponto de sugerir a

possibilidade de que esta possa vir a ser uma alternativa para enfrentamento do problema da dengue.

Entretanto, os dados são insuficientes para um posicionamento consistente, conforme será demonstrado a seguir. Nesta perspectiva, o presente relatório recomenda que o processo seja colocado em DILIGÊNCIA, até que as lacunas aqui referidas sejam solucionadas de maneira consistente.

Dentre os pontos de destaque, considere-se que:

### **2.1. O tratamento concedido pela CTNBio, a este caso, se distingue pela excepcionalidade, merecendo revisão**

Os processos de Liberação Planejada no Meio Ambiente (LPMA) que antecedem o pedido de liberação comercial, ainda não foram concluídos. A rigor, é possível afirmar que o ineditismo desta situação, e o precedente aí revelado, ameaçam a credibilidade da CTNBio. As LPMAs são instrumentos que oferecem subsídios aos processos de liberação comercial e devem ser conduzidas em todos os ecossistemas relevantes para avaliação do risco e em todos os biomas brasileiros para atender à legislação vigente.

Que motivos justificariam a aceitação precipitada de resultados preliminares por parte da CTNBio, nesse caso, configurando uma avaliação antecipada dos relatórios finais, contrariando a prática até então utilizada e recomendada por esta comissão? Ademais, que circunstâncias justificariam o fato de representantes da proponente da tecnologia terem sido convidados a participar de reunião onde ela estaria sendo avaliada e, mais do que isso, a realizar exposição de mérito que poderia ser confundida com marketing institucional com possibilidade de induzir os membros da CTNBio à aprovação de sua demanda?

Se estas condições não fossem, por si só, suficientes para suspender a presente avaliação, considere-se o impacto destas concessões, no que se refere à isonomia de tratamento, considerando todos os processos em avaliação e a serem avaliados no futuro, encaminhados pelas demais proponentes de tecnologias inovadoras no campo da engenharia genética. A partir de agora, os pedidos de liberação comercial estarão dispensados de incluir os relatórios de conclusão dos pedidos de LPMA que os sustentam?

Que argumentos justificam o desprezo à Lei de Biossegurança que exige estudos de LPMA em todos os biomas brasileiros? Seria aceitável que informações assumidamente “preliminares”, coletadas na Bahia, atendam peculiaridades do Pampa, da Amazônia ou do Pantanal, onde as condições ambientais que afetam a dinâmica das populações de mosquitos são claramente distintas? E, nesse caso, seria prudente que a CTNBio continuasse descumprindo essa exigência quando a justiça brasileira recentemente suspendeu decisão de liberação do milho transgênico T-25, com base no argumento de que não foram realizados estudos nos biomas do Norte e do Nordeste e proibindo seu cultivo naquelas regiões?

## **2.2. Há uma flagrante inadequação dos protocolos da CTNBio para avaliação de insetos alados**

As implicações deste pormenor são evidentes: na indisponibilidade de normas adequadas à avaliação de insetos alados, a CTNBio está propensa a decidir sobre a possibilidade, inédita em escala planetária, de autorizar a liberação de um ser vivo transgênico que não possui restrições efetivas ao deslocamento, com base em normas criadas para avaliar riscos associados a plantas cultivadas. Não é menos grave o fato de que o vetor a ser controlado pelos mosquitos transgênicos, que estaria erradicado do Brasil nos anos 1970, hoje esteja presente em todo território nacional, em que pese sua capacidade de vôo autônomo não ultrapassar 200 metros. Também não é irrelevante o fato de que os sistemas básicos de controle (liberação de machos e esterilidade) possuam falhas reconhecidas. Mesmo a mortalidade de larvas, na ausência de tetraciclina, apresenta índice de fracasso da ordem de 5%, nas condições ideais de pesquisa laboratorial.

Portanto, não parece suficientemente segura a consideração de que as normativas vigentes tenham sido atendidas. Elas simplesmente não se aplicam aos problemas em pauta. A própria proponente reconhece o grave fato de que a Resolução Normativa 5 da CTNBio não contempla as peculiaridades do caso, não oferecendo anexo para avaliação específica sobre temas de riscos para a saúde e ambiente, relacionados a insetos transgênicos. Cabe destacar que estão previstos apenas casos relacionados a “organismos consumidos como alimento” e “microrganismos utilizados como vacinas”, no que diz respeito à avaliação do risco para a saúde humana e animal.

Neste sentido, dada a completa ausência de instruções normativas para avaliações do organismo transgênico proposto pela Oxitec, é surpreendente o

fato de que um dos pareceres aprovados no âmbito das Subcomissões Setoriais Permanentes de Saúde Humana e Animal afirme, relativamente a riscos para animais que eventualmente consumam aquele mosquito, que “a avaliação destes parâmetros foi consequência do atendimento aos requisitos da avaliação de saúde humana e animal, constantes da Resolução Normativa 5 da CTNBio”. Em respeito ao Princípio da Precaução seria recomendável estabelecer normativas robustas, com antecedência, capazes de orientar o processo de avaliação de insetos transgênicos, com condições efetivas de decidir sobre suas implicações para a saúde humana e o meio ambiente.

É grave o fato de todos os pareceres que apoiam o pedido de liberação comercial (inclusive o consolidado) considerarem o mosquito OX513A como sendo de **Classe de Risco I**, quando a própria empresa requerente entende de forma distinta e merecedor de maior cautela. Na página 67 do dossiê apresentado pela proponente lê-se que “a classificação de risco do *Aedes aegypti* OX513A foi avaliada de acordo com a Resolução Normativa 2 de 27 de novembro de 2006 e foi determinada como **Classe de Risco II**: moderado risco individual e baixo risco para a coletividade”.

Este ponto deve ser esclarecido antes de qualquer decisão. Em que pese sua constatação de que trabalha com eventos de risco Classe II, a empresa se beneficiou de um Certificado de Qualidade em Biossegurança de classe NB-1 (conforme consta no resumo do parecerista Mário Hiroyuki Hirata) e desenvolveu a liberação planejada no meio ambiente com base na Resolução Normativa 7 da CTNBio, restrita aos organismos geneticamente modificados de Classe de Risco I. Ora, se o mosquito transgênico é classificado como sendo Classe de Risco II, a LPMA seguiu, no mínimo, orientações de uma Resolução Normativa "inadequada".

### **3. Avaliação do risco associado à introdução de grandes quantidades de OX513A no meio ambiente**

O dossiê apresentado pela empresa requerente apresenta um amplo conjunto de dados científicos, complementados por farta revisão bibliográfica, cobrindo aspectos da biologia do *A. aegypti*, riscos associados à inclusão do OX513A em cadeias tróficas e consequências potenciais da liberação indesejada de fêmeas geneticamente modificadas. Entretanto, o processo é pobre no que se refere a determinados aspectos de biossegurança:

### **3.1. A ocupação do nicho ecológico do *A. aegypti* por *A. albopictus* não mereceu suficiente atenção por parte do dossiê e dos demais pareceristas**

A liberação em larga escala do OX513A, alterando o desempenho reprodutivo do *Aedes aegypti*, pode desencadear uma explosão populacional de outros vetores, com implicações sobre mecanismos adaptativos do vírus da dengue em termos epidemiológicos e reflexos para a saúde pública. Nesse sentido, é importante verificar a possibilidade de alterações em hospedeiros, vetores, ou mesmo os perfis infecciosos.

Os dados apontados como preliminares, que foram colhidos nas três localidades avaliadas em escala planetária, sugerem alta eficácia da tecnologia. De fato, impressiona a redução de 95% da população local de *A. aegypti* após tratamento da área durante seis meses, alcançada no Brasil (população adulta estimada com estatística de marcação-liberação-recaptura, conforme página 36 do dossiê apresentado pela empresa). Estes resultados de campo, em que pesem as adversidades de estudos deste tipo, teriam superado inclusive aqueles obtidos em condições controladas de laboratório. Tamanho êxito também deveria ser percebido como motivo adicional para repetição dos testes.

As alterações provocadas pela liberação de centenas de milhares de mosquitos transgênicos, com a característica de letalidade aos descendentes do *Aedes aegypti*, beneficiaram outros insetos. Se populações locais de *A. aegypti* competem com populações locais de *A. albopictus* (espécie reconhecida como tendo características ecológicas invasoras) a supressão da primeira não favoreceria uma explosão populacional da segunda?

Referências disponíveis sustentam que, assim como o *A. aegypti*, o *A. albopictus* está adaptado ao ambiente peridoméstico onde se alimenta do sangue de humanos e animais, ovopositando em ampla variedade de recipientes naturais e artificiais que acumulam água (Hawley, 1988, citado em Lambrechts et al., 2010). Relatos científicos sustentam que até os séculos XVIII e XIX, o *A. albopictus* era a espécie picadora diurna mais freqüente na maior parte das cidades da Ásia (Gilotra et al., 1967 citado em Lambrechts et al., 2010), tendo perdido espaço em função de condições que beneficiaram seu principal concorrente. Com a expansão da indústria naval (comércio e depois turismo) o *A. aegypti* passou a dominar nichos ecológicos ocupados pelo *A. albopictus*, tornando-se, gradualmente, a principal espécie picadora diurna das cidades asiáticas. As condições de urbanização e a maior adaptação do *Aedes*

*aegypti* ao ambiente urbano (Macdonald, 1956 citado em Lambrechts et al., 2010) foram decisivos para tanto e tendem a ser erodidas diante de liberações massivas do OX513A.

A inclusão do *A. albopictus* na lista das 100 espécies mais invasivas do mundo não permite dúvidas quanto à sua agressividade e potencial para ocupação daquele nicho ecológico. Em outras palavras: a supressão quase total de populações locais de *A. aegypti* pelo OX513A tenderá a provocar fluxos de migração de populações locais de *A. albopictus*, comprometendo os objetivos de redução da doença da dengue pelo simples fato de que um novo vetor da doença ocupará o nicho ecológico abruptamente abandonado pelo principal competidor.

### **3.2. O desequilíbrio ecológico causado pela introdução em larga escala do OX513A pode trazer implicações sobre o perfil epidemiológico do vírus da dengue, além de trazer outras doenças virais humanas, animais e zoonóticas**

No dossiê e nos pareceres favoráveis à demanda da Oxitec encontramos a tese de uma menor capacidade/eficiência do *A. albopictus* em transmitir o vírus da dengue de modo epidêmico (comparativamente ao *A. aegypti*). Assim, não se considera literatura científica que descreve casos de adaptação/mutação de vírus para outros hospedeiros e vetores. Uma interpretação mais cautelosa considera que as forças evolutivas em jogo, com destaque especial para pressões de mutação-seleção, tendem a estimular respostas do vírus da dengue à ausência de seu vetor principal (*A. aegypti*).

Alguns casos estudados demonstram que os arbovírus podem alterar rapidamente suas associações com hospedeiros/vetores. Considere-se, por exemplo, epidemias causadas pelo vírus da Encefalite Equina Venezuelana (EEV), em meados dos anos 1990, em vários países da América Central e do Sul. Segundo Brault e colaboradores a epidemia de 1993-1996, no México, foi desencadeada em decorrência da adaptação do vírus a um vetor alternativo (com maior capacidade epizootica) com base na substituição de um único aminoácido do envelope de uma glicoproteína (Brault et al., 2002 e 2004). Já segundo Anishchenko et al. (2006), o caractere epidêmico/epizootico da EEV teria sido adquirido/desencadeado por meio de uma única mutação em cepas virais até então presentes apenas na sua forma enzoótica. Em qualquer uma das hipóteses percebe-se que aqueles estudos apontam para a alta probabilidade de alteração do perfil infeccioso de tais vírus (a partir de uma

única mutação), alcançando capacidade de transmissão da doença numa forma epizootica/epidêmica.

Como exemplo adicional, considere-se a epidemia do chikungunya ocorrida em 2005-2006 na ilha de La Réunion na qual o vetor principal passou a ser o *A. albopictus*, enquanto normalmente é o *A. aegypti*. De fato, Tsetsarkin et al. (2007 e 2009) concluíram que uma mutação no vírus CHIKV foi diretamente responsável por um aumento significativo da infectividade do patógeno, através de um vetor até então pouco envolvido na transmissão da doença, o *A. albopictus*. Essa mutação teria permitido ao vírus maior eficiência de disseminação da carga viral nos órgãos secundários do mosquito e, conseqüentemente, maior eficácia na transmissão da doença para o hospede definitivo.

Portanto, considerando-se a hipótese de que a liberação em larga escala do mosquito OX513A ocasionará a ocupação massiva do nicho ecológico do *A. aegypti* por *A. albopictus*, poderá haver mudanças no perfil epidemiológico da dengue e outras doenças virais (humanas, animais e zoonóticas). Assim cabem algumas questões que não foram examinadas pelo dossiê.

Seria de esperar que, num primeiro momento, houvesse redução no número de casos de dengue detectados. Eles passariam a ser esporádicos e não mais epidêmicos, em função da lenta ocupação dos nichos liberados e à menor competência do *A. albopictus* (comparativamente ao *A. aegypti*) na transmissão da doença. Em seguida, a supressão do principal vetor epidêmico do vírus exercerá pressão seletiva potencialmente favorável a mutações genéticas nas cepas locais do vírus da dengue, com implicações sobre o perfil epidemiológico da doença. Nestas condições, em consideração à literatura científica disponível, podemos formular pelo menos duas hipóteses:

- a) Hipótese baseada na experiência com o vírus da Encefalite Equina Venezuelana

Poderiam ocorrer mutações nas cepas do vírus da dengue, hoje presentes em *A. albopictus*, mas sem capacidade para desencadear epidemias. Estas mutações poderiam levar o vírus a infectar outros vetores, mais habilitados a causar epidemias. Teoricamente, qualquer uma das inúmeras espécies de mosquitos vetores de patologias arbovirais presentes no Brasil (seja do gênero *Aedes* ou de configuração geneticamente próxima) poderia assumir este papel.

Sendo competitiva em zonas urbanas, a ponto de coexistir com *A. albopictus*, aquela espécie se tornaria um novo vetor epidêmico para a dengue.

- b) Hipótese baseada na experiência adquirida com as epidemias recentes causadas pelo chikungunya

Poderiam ocorrer mutações nas cepas de dengue que permitissem ao *A. albopictus* realizar-se como vetor de transmissão altamente eficiente, contornando as propriedades imunológicas fornecidas pela bactéria simbiote *Wolbachia* (como foi o caso com o CHIKV). Nesse caso, o *A. albopictus* se tornaria o principal vetor epidêmico de dengue.

Em ambos os casos, um novo vetor epidêmico de dengue substituiria o *A. aegypti*, estando acompanhada de novos riscos. Em tais condições, a mudança de vetor deflagraria alterações nos mecanismos de infectividade da própria dengue, complexificando seu controle pelos serviços de saúde.

Além disto, a liberação em grande escala do OX513A em zonas urbanas pode favorecer a entrada nesses locais de outras doenças virais humanas, animais e zoonóticas, que hoje não ocorrem graças à ocupação do nicho ecológico por *A. aegypti*, que não é vetor dessas doenças. Considerando apenas o *A. albopictus*, nas condições atuais, cabe especular sobre riscos envolvendo todo o conjunto de doenças virais, animais e humanas, zoonóticas ou não, que aquela espécie hospeda.

Considerando a hipótese previsível de que alguns membros da CTNBio tomarão a ocorrência de processos de mutação-seleção como altamente especulativa, chamamos a atenção para o fato de que a maior parte dos vírus à base de RNA possuem uma frequência de mutação tão elevada que poderia chegar a  $10E-4$  (0,0001) mutante por nucleotídeo, conforme Weaver et al. (1993). No caso da epidemia de EEV, Anishchenko et al. (2006) estimaram que o mutante capaz de iniciar uma amplificação epidêmica (tendo sofrido apenas uma única mutação – como também no caso da epidemia de chikungunya já referido) poderia ser produzido a partir do momento em que a população total de VEEV alcançasse  $10E4$  (10.000) indivíduos (o que representa uma população relativamente pequena para os arbovírus).

Esses riscos foram abordados de modo superficial no dossiê e são pouco comentados nos pareceres favoráveis à liberação comercial do OX513A. A solicitante e os pareceristas da CTNBio favoráveis à demanda da proponente



concentraram atenções na biologia do *A. aegypti* (capacidade de adaptação do DENV e outras doenças virais, em especial), deixando de avaliar os riscos associados à colonização de áreas urbanas tratadas com o OX513A por *A. albopictus* e outras espécies vetoras.

Sabe-se que o *A. albopictus* é suscetível à infecção e capaz de transmitir a maior parte dos vírus para os quais foi testado. Essa lista inclui 8 alfaviroses, 8 flaviviroses e 4 bunyaviroses, representando os três principais gêneros de arbovírus que incluem patógenos humanos (revisado em Paupy et al., 2009). Nesse sentido, além de transmitir a dengue, o *A. albopictus* também transmite a febre amarela e o chikungunya (Hochedez et al., 2006), entre outras doenças virais. Cabe lembrar que as recentes epidemias de chikungunya nas ilhas do Oceano Índico (La Réunion, em especial), na África Central (Gabão entre outros países) e na Itália foram devidas ao vetor *A. albopictus* (Lambrechts et al., 2010).

Além disso, alimentando-se do sangue de uma ampla variedade de espécies animais, o mosquito *A. albopictus* é reconhecido como sendo um vetor com alto potencial para transmissão de patógenos zoonóticos (do animal para seres humanos), sendo exatamente por sua presença que os vírus de La Crosse e da Encefalite Equina do Leste (EEL) representam preocupações de saúde pública nos EUA (Lambrechts et al., 2010). Os autores citados também alertam que o *A. albopictus* - por ser vetor dos vírus da febre amarela e da Encefalite Equina Venezuelana (EEV) – merece atenção especial na América do Sul e América Central. Neste ponto, cabe lembrar que os vírus da EEL, da EEV e da EEO (Encefalite Equina do Oeste) estão presentes no Brasil (Kotait et al., 2006; Figueiredo, 2007). E, embora menos alarmante pelo fato de jamais ter causado epidemia no Brasil, cabe mencionar o vírus do Oeste do Nilo (já detectado no Brasil, como informado no dossiê p.350), responsável por uma zoonose que também é transmitida a seres humanos pelo *A. albopictus*.

Portanto, diante das evidências apresentadas em estudos científicos, é necessário examinar a possibilidade de que o esvaziamento abrupto do nicho ecológico ocupado por *A. aegypti* tende a fortalecer a capacidade invasiva de populações locais de *A. albopictus*. Suas implicações não são restritas à dengue, pois se estendem a outras doenças arbovirais e várias zoonoses que poderiam ser trazidas das zonas periurbanas para as zonas urbanas. Nesse sentido, considerando a perspectiva do Princípio da Precaução, esta questão merece uma prospecção mais cautelosa.

### **3.3. O dossiê apresentado pela proponente e os pareceres favoráveis tendem a minimizar as consequências de perturbações ecológicas para a saúde pública**

A solicitante considera que a “espécie alvo do controle biológico” é o *A. aegypti* e, nesta perspectiva elabora respostas para o item E 1 do Anexo IV da RN5 (p.560). Entretanto, a relevância do problema está no fato de que a dengue constitui doença viral de conotações dramáticas. Assim, a espécie alvo do controle biológico só adquire sentido prático na medida em que aponte para o controle do vírus da dengue, sendo então *Flavivirus sp. (DENV)* a espécie alvo do controle biológico.

Portanto, a empresa forneceu respostas que abordam o problema real de forma indireta, e que resultaram equivocadas para grande parte dos quesitos apresentados no item E. Nestas condições, o processo é frágil, senão omissivo, relativamente aos riscos para a saúde, associados à ocupação do nicho ecológico do *A. aegypti* por *A. albopictus*, bem como sobre as possíveis consequências deste fato, em termos de eventuais adaptações virais (do DENV e outros vírus humanos e animais) e seus desdobramentos, como novas epidemias/epizootias e a complexificação dos sistemas de tratamento.

Por outro lado, a requerente abordou parcialmente esta questão no item 2.5 do dossiê, onde se refere à “avaliação do potencial de substituição do nicho por outros vetores patogênicos” (p.338). Naquele momento, a requerente distorce o problema, minimizando sua probabilidade de ocorrência e desdobramentos potenciais. Literalmente, afirma que: “contudo, ainda existe um pequeno risco de que o *A. albopictus* tome o nicho ecológico abandonado pelo *A. aegypti*.”, p.340. Mas, conforme explicitamos anteriormente, a probabilidade de ocupação do nicho ecológico de *A. aegypti* por *A. albopictus*, no contexto em foco, parece ser de alta a moderada. Merece ser observado que o grupo de especialistas criado no âmbito do projeto *Capacity Building for Implementation of Malaysia’s Biosafety Act 2007* apontou o risco associado à ocupação do nicho ecológico por *A. albopictus* como sendo médio (Beech et al., 2009).

A empresa afirma ainda que “o *Aedes aegypti* é uma espécie invasiva no Brasil; foi erradicado e retornou na década de 1970. Em consequência, como o inseto não possui longa história no país, sua supressão ou eliminação local pode ser considerada simplesmente uma reversão ao estado pré-introdução da espécie” (p.338). Obviamente esta assertiva é falha. Ela não apenas

desconsidera o conjunto de mudanças socioambientais ocorridas ao longo dos últimos 40 anos, com suas implicações em termos de alterações no habitat das espécies, como passa ao largo da expansão geográfica de *A. albopictus*. Da mesma forma, é ignorada a revolução na urbanização, nos transportes, nos sistemas de criações de animais, nas agroindústrias do entorno de centros urbanos, na padronização de rações e na explosão no uso de tetraciclinas, entre outros fatores relacionados a este caso de epidemiologia viral. Seria ingênuo pressupor que a exclusão específica e abrupta das populações locais de *A. aegypti*, nos tempos de hoje, simplesmente reconstruiria aquelas condições observadas nos anos 1970, em termo de risco epidemiológico de doenças virais, inclusive da dengue.

A empresa afirma ainda que “os possíveis efeitos adversos da remoção do *A. aegypti* não são específicos ao uso de OX513A, e se aplicariam a qualquer método eficaz de controle do mosquito. Portanto, este não é um problema novo”. Mais uma vez, estamos diante de afirmação claramente equivocada. Não parece haver precedente, em termos de história da epidemiologia, de circunstância em que tenha sido aplicada uma tecnologia capaz de eliminar 95% dos indivíduos de populações locais de uma determinada espécie (*A. aegypti*) no curto período de 6 meses. Os métodos de controle usados, até então, eram inespecíficos, atingindo de forma sistêmica todas as populações de mosquito da maioria (se não da totalidade) das espécies presentes na área tratada.

No que diz respeito às possíveis conseqüências da ocupação massiva do nicho ecológico de *A. aegypti* por *A. albopictus* nos locais de liberação em larga escala do mosquito OX513A, a empresa afirma que “uma importante revisão recente concluiu que o *A. albopictus* é muito menos eficaz como vetor da dengue do que o *A. Aegypti*” e que “Lambrechts et al. (2010) esclareceram vários aspectos, observando, por exemplo, que as linhagens de *A. albopictus* parecem se tornar mais suscetíveis ao vírus da dengue após várias gerações de criação em laboratório, e que, portanto, os estudos laboratoriais têm a tendência de superestimar a conseqüência desta espécie como vetor da dengue”. Nesse aspecto, a bibliografia científica disponível sugere que a menor capacidade de transmissão do DENV para os seres humanos (de parte do *A. albopictus*) pode ser decorrente da presença de uma bactéria simbiótica - do gênero *Wolbachia* - que se hospeda nos indivíduos de *A. albopictus*. Representando uma barreira à infecção desses indivíduos pelo DENV e outros arbovírus, aquela condição reduz seu potencial de transmissão das doenças na forma epidêmica, para os seres humanos. As epidemias recentes de

chikungunya mostraram a capacidade de arbovírus contornar barreiras imunológicas de *A. albopictus*, - que se tornou o vetor principal da doença nesses casos específicos, substituindo o inseto até então reconhecido como tal: o *A. aegypti*.

No mesmo tópico, a requerente se apressa em concluir que “tanto o *A. albopictus* como o *A. aegypti* são capazes de transmitir outros vírus e patógenos, mas não há motivo para pensar que a substituição do *A. aegypti* pelo *A. albopictus* possa ter qualquer efeito negativo relevante sobre a saúde humana ou o meio ambiente (Gratz, 2004; Lambrechts et al., 2010; Moore and Mitchell, 1997)”. Percebe-se, neste ponto, um desprezo a conhecimentos proporcionados pelas epidemias de chikungunya – e alterações no perfil de transmissão epidemiológica– contradizendo inclusive referências citadas no dossiê para apoiar essa conclusão. De fato, Lambrechts et al. (2010) concluem – a respeito do aumento natural da zona de repartição de *A. albopictus* – que essa espécie pode apresentar riscos menores em relação à transmissão do DENV, na sua forma epidêmica, em comparação à *A. aegypti*. Mas, concluem também que “entretanto, não podemos excluir, em momentos futuros, que a ocupação dos territórios de *A. aegypti* por *A. albopictus* irá se acompanhar de uma adaptação de vírus a essa espécie de mosquito vetor [*A. albopictus*], invasiva e em constante aumento de efetivos, seguida por uma reemergência global de chikungunya e outras doenças arbovirais”. Cabe destacar que a expressão “em momentos futuros” (“at some future date”) deve ser interpretada no contexto aqui descrito, onde se analisa a tomada de territórios de *A. aegypti* por *A. albopictus* em condições “naturais”, onde há competição intensa das duas espécies, e não num contexto onde 95% dos indivíduos de *A. aegypti* de populações locais seriam suprimidos em 6 meses.

Portanto, mais uma vez: a liberação em larga escala de OX513A irá favorecer, de um modo inédito, o estabelecimento de populações grandes e perenes de *A. albopictus* nas zonas urbanas, normalmente áreas de competição com o *A. aegypti*. Alterações tão profundas do fitness da principal espécie competidora irão, sem dúvida, modificar a dinâmica das populações de *A. albopictus*. Em paralelo, a alteração do fitness do principal vetor de determinadas doenças também irá alterar a dinâmica das populações virais, impossibilitadas de completar seus ciclos reprodutivos, favorecendo qualquer mutação capaz de reequilibrar seus níveis de infestação nessas áreas. Os exemplos do VEEV e do CHIKV ilustram a alta capacidade (em termos evolucionistas, a “probabilidade”) dos arbovírus em mudar de hospede e/ou alterar a competência vetorial de determinadas espécies, incluindo *A. albopictus*.

Enfim, cabe salientar que, em nenhum momento, o dossiê avalia o potencial de transmissão de zoonoses e de epizootias para as populações humanas e animais locais, respectivamente, por meio de *A. albopictus*. Essa espécie constitui uma ponte eficiente para conectar doenças virais das zonas periurbanas com áreas urbanas a serem por ela ocupadas.

Os riscos para a saúde pública da liberação em larga escala do OX513A nas áreas urbanas devidas à ocupação do nicho ecológico de *A. aegypti* parecem também não ter sido adequadamente considerados nos pareceres favoráveis submetidos à análise da CTNBio. O doutor Fernando Hercos Valicente, por exemplo, descarta esses riscos, afirmando que “a tomada de nichos deixados vazios por uma espécie diferente, no caso o *Aedes albopictus*, que também pode ser vetora, é difícil de ocorrer”. Isto porque “o *A. albopictus* é essencialmente silvestre e só aparece na cidade nas proximidades de matas ou jardins grandes muito arborizados. Ele nunca invade áreas extensas da cidade, longe de cobertura vegetal importante”. Essas afirmações podem ser facilmente rejeitadas com base no conhecimento atual sobre a ecologia de *A. albopictus*. Conforme Lambrechts et al., 2010 e referências citadas por eles, o *A. albopictus* pode ocupar extensas áreas urbanas, em especial na ausência de *A. aegypti*. As afirmações também negligenciam as consequências ecológicas, em termo de dinâmica das populações, da supressão abrupta e rápida da principal espécie competidora de *A. albopictus*.

Por outro lado, a empresa requerente dá ênfase aos riscos associados à ocupação do nicho ecológico de *A. aegypti* por *A. albopictus*, recomendando o monitoramento dessas populações. Entretanto, sugere que este monitoramento aconteça somente após a aprovação da liberação comercial do OX513A. Mas, qual seria a justificativa para que análise de tamanha relevância, sobre as consequências de uma liberação comercial, venha a ser realizada somente após sua concessão?

Na perspectiva destes relatores é inaceitável protelar, para após a decisão, a coleta de informações que deveriam resultar dos estudos de campo solicitados pela Lei de Biossegurança, em todos os biomas relevantes. Estes dados deveriam ser informados à CTNBio no corpo do dossiê que solicita aprovação do evento. Dentre as omissões, necessárias para uma decisão sustentada, destacamos que não são informados/conhecidos a taxa e o perfil de recolonização das áreas onde foi/será liberado o OX513A, tanto para as populações de *A. aegypti* quanto de *A. albopictus*.

Surpreende a estes relatores o fato de que nesta solicitação para liberação comercial de um inseto transgênico, a presença qualitativa e quantitativa da segunda espécie a ser a mais impactada – *A. albopictus* – deixou de ser analisada, não havendo referências bibliográficas nem ensaios de campo abordando essa problemática. Percebe-se que estas omissões revelam uma falha estrutural nesse processo de liberação comercial: a ausência de normas da CTNBio coerentes com os riscos envolvidos neste tipo de liberação.

Por último, e não menos relevante, estes relatores consideram que o dossiê falha ao não apresentar informações relativas ao potencial de adaptação epidemiológica das principais doenças virais humanas, animais e zoonóticas em *A. albopictus*, considerando ainda o contexto em foco, quando o principal vetor tende a desaparecer quase totalmente das áreas tratadas, em intervalo de tempo extremamente reduzido.

#### **4. Conclusão**

Num primeiro momento, cabe refletir sobre as conseqüências potenciais dos erros administrativos que ocorreram ao longo do trâmite desse processo de liberação comercial, destacando:

- a) a ausência de Relatórios de Conclusão de Liberação Planejada no Meio Ambiente (LPMA);
- b) a contradição com a RN2 em considerar o OX513A como sendo de Classe de Risco I nos processos de LPMA e Certificado de Qualidade em Biossegurança;
- c) a contradição com a Lei de Biossegurança, em ter sido submetido a apenas duas LPMAs no Brasil, enquanto a referida lei exige a realização de, pelo menos, uma LPMA em cada bioma.

Num segundo momento, cabe salientar o conjunto de dificuldades inéditas que a CTNBio teve que enfrentar na avaliação desse primeiro inseto transgênico. De fato, o avaliador não dispõe de normativas específicas para a análise dos riscos relacionados à saúde. Além disto, a empresa errou em considerar a espécie alvo do controle biológico como sendo o inseto alvo da transgenia (ou da liberação comercial), o que prejudicou também a avaliação ambiental.

Ademais, a introdução em larga escala do mosquito OX513A ilustra a dificuldade de socialização de conhecimentos entre áreas (de expertise) consideradas estanques na CTNBio. A posição dos relatores das Subcomissões Setoriais Permanentes de Saúde Humana e Animal parece lhes conferir maior “legitimidade” ou “competência” na avaliação de alterações do perfil epidemiológico de transmissões virais, após perturbação da dinâmica das populações locais do principal vetor e do principal competidor deste. De outro lado, as Subcomissões Setoriais Permanentes das Áreas Vegetal e Ambiental parece dotada de maior legitimidade ou competência para avaliar as questões de dinâmica populacional de insetos. E, no limite, as decisões técnicas serão mimetizadas em conclusões que independem dos conhecimentos e argumentos envolvidos, pois serão baseadas em maioria de votos.

Destacamos que este tipo de decisão se torna mais frágil à medida que foi influenciado pelos procedimentos, pela não apresentação dos estudos prévios, pela admissão da parte interessada em argumentações conduzidas diante de alguns (e não outros) membros e na ausência do contraditório. Pareceristas das Subcomissões Setoriais Permanentes de Saúde Humana e Animal informam que não se debruçaram sobre aspectos ambientais pelo fato de haver duas outras subcomissões para tal. Os pareceristas das Subcomissões Setoriais Permanentes das Áreas Vegetal e Ambiental, por sua vez, informam que não se debruçaram sobre aspectos de saúde humana e animal pelo fato de haver outras duas subcomissões para tal. Assim, fica claro que há uma espécie de acordo facilitador de decisões, distorcendo os procedimentos analíticos e fugindo do escopo das responsabilidades atribuídas à CTNBio.

Enfim, contrariamente aos pareceristas favoráveis à solicitação de liberação comercial do OX513A, examinamos uma rota de dano provável, não tratada adequadamente no processo. Trata-se de dano que poderá ser concretizado através da reemergência de epidemias virais humanas e/ou animais, de origem zoonótica (ou não), preexistentes (ou não) à liberação em larga escala do OX513A, com degradação significativa da saúde pública nessas áreas e potenciais conseqüências socioeconômicas negativas para os municípios atingidos. A rota será concretizada pela ocupação do nicho ecológico de *A. aegypti* por *A. albopictus* – resultado da liberação em larga escala do OX513A – associada a mudanças no perfil epidemiológico de vírus animais, humanos e zoonóticos, fornecendo a estes maior infectividade, por meio da troca de vetor e/ou contorno das barreiras imunológicas de vetores secundários.

Neste contexto, em circunstância agravada pelo não cumprimento da legislação vigente; pela inexistência de protocolos de avaliação adequados à análise de riscos envolvendo insetos voadores; pela insuficiência dos estudos apresentados, pela não inclusão de resultados finais de estudos de campo aprovados pela CTNBio, e considerando que a liberação comercial do OX513A, nestas condições, apresenta riscos relevantes e irreversíveis para a saúde e o ambiente, cuja probabilidade de ocorrência nos parece alta a moderada, recomendamos que o processo seja colocado em DILIGÊNCIA para complementação, e que retorne à análise em conformidade com normativas a serem estabelecidas pela CTNBio.

## 5. Encaminhamentos

Uma vez aprovada a diligência, a empresa requerente deverá:

- a) anexar os Relatórios de Conclusão de LPMAs realizadas no Brasil;
- b) cumprir a Lei de Biossegurança em realizar LPMAs em todos os biomas do Brasil;
- c) fornecer argumentação aprofundada, baseando-se na literatura científica publicada e nas informações obtidas em LPMAs, a respeito da taxa de recolonização do nicho ecológico deixado vazio por *A. aegypti*, monitorando as espécies *A. aegypti* e *A. albopictus*, e outras espécies vetores de arbovírus humanos, animais e zoonóticos comuns na região;
- d) fornecer argumentação aprofundada, quantitativa e qualitativa, a respeito da capacidade de adaptação epidemiológica dos arbovírus - principalmente com perfil epidêmico e epizootico - aos principais vetores secundários presentes em zonas urbanas e periurbanas no Brasil.

Em paralelo, solicitamos à Presidência da CTNBio que encaminhe ao Conselho Nacional de Biossegurança (CNBS) um pedido de avaliação do risco socioeconômico relacionado à tecnologia OX513A, levando em conta o fato de que informações contidas no processo sugerem custo-benefício negativo/moderado para os municípios e os serviços de saúde pública em geral. Salientamos que o comportamento humano se destaca entre os fatores que desencadeiam doenças. Estudos recentes associam epidemias a casos de infecções assintomáticas, envolvendo sorotipos não epidêmicos, onde o papel dos reservatórios humanos de dengue não é bem entendido na dinâmica da



doença. Nesse sentido, vários autores consideram que populações humanas podem disseminar os vírus da dengue de modo mais eficiente do que os próprios mosquitos (Morrison et al., 1998; Harrington et al., 2005; Morrison et al., 2010; Honório et al., 2009), o que levanta questões científicas sobre as reais vantagens em controlar apenas o principal vetor em determinadas áreas. Nesse sentido, cabe informar que o chefe da Unidade das Doenças Raras, Tropicais e Transmitidas por Vetores da Organização Pan-americana da Saúde (OPS), Luis Gerardo Castellano, manifestou não existirem evidências científicas suficientes para esclarecer o conjunto de benefícios e desvantagens que o mosquito geneticamente modificado poderá trazer ao nosso país (Castellano, 2014).

Brasília, 24 de março de 2014.



Leonardo Melgarejo



Antônio Inácio Andrioli

### **Referências bibliográficas:**

Anishchenko, M., Richard A. Bowen, Slobodan Paessler, Laura Austgen, Ivorlyne P. Greene, and Scott C. Weaver, 2006. Venezuelan encephalitis emergence mediated by a phylogenetically predicted viral mutation. 4994–4999 \_ PNAS \_ March 28, 2006 \_ vol. 103 \_ no. 13.

Beech, C. J., J. Nagaraju, S.S. Vasan, Robert I. Rose, Rofina Yasmin Othman, Vilasini Pillai, and T.S Saraswathy (on behalf of the Working Groups) 2009. Risk analysis of a hypothetical open field release of a self-limiting transgenic *Aedes aegypti* mosquito strain to combat dengue. *AsPac J. Mol. Biol. Biotechnol.* Vol. 17 (3) : 99-111.

Brault, A. C., Powers, A. M. & Weaver, S. C. (2002). Vector Infection Determinants of Venezuelan Equine Encephalitis Virus Reside within the E2 Envelope Glycoprotein. *J. Virol.* **76**, 6387–6392.

Brault, A. C., Ann M. Powers, Diana Ortiz, Jose G. Estrada-Franco, Roberto Navarro-Lopez, and Scott C. Weaver, 2004. Venezuelan equine encephalitis

emergence: Enhanced vector infection from a single amino acid substitution in the envelope glycoprotein. 11344–11349 \_ PNAS \_ August 3, 2004 \_ vol. 101 \_ no. 31.

Castellano, L. G. PANAMÁ: Eficacia de vector inglés es discutible. La Prensa 06/03/2014.

Figueiredo, L.T.M. (2007). Emergent arboviruses in Brazil. . Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 40(2), 224-229.

Gilotra SK, Rozeboom LE, Bhattacharya NC (1967) Observations on possible competitive displacement between populations of *Aedes aegypti* Linnaeus and *Aedes albopictus* Skuse in Calcutta. Bull World Health Organ 37: 437–446.

Harrington LC, Scott TW, Lerdthusnee K, Coleman RC, Costero A, et al. (2005) Dispersal of the dengue vector *Aedes aegypti* within and between rural communities. Am J Trop Med Hyg 72: 209–220.

Hawley WA (1988) The biology of *Aedes albopictus*. J Am Mosq Control Assoc Suppl 1: 1–39.

Hochedez, P.; *et al.*, S; Debruyne, M; Bossi, P; Hausfater, P; Brucker, G; Bricaire, F; Caumes, E (2006). "[Chikungunya Infection in Travelers](#)". *Emerging Infectious Diseases* 12(10): 1565–1567. doi:10.3201/eid1210.060495.

Honório NA, Nogueira RM, Codeço CT, Carvalho MS, Cruz OG, Magalhães Mde A, de Araújo JM, de Araújo ES, Gomes MQ, Pinheiro LS, da Silva Pinel C, Lourenço-de-Oliveira R (2009). Spatial evaluation and modeling of Dengue seroprevalence and vector density in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 3(11):e545.

Kotait, I. ;Paulo E. Brandão; Maria Luiza Carrieri, 2006. Vigilância Epidemiológica das Encefalites Equinas. Boletim Epidemiológico Paulista. Maio, 2006 Ano 3 Número 29. Disponível em [http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa29\\_encefa.htm](http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa29_encefa.htm). Acesso em 27/03/14.

Lambrechts, L., Scott, T.W., and Gubler, D.J. (2010). Consequences of the expanding global distribution of *Aedes albopictus* for dengue virus transmission. *PLoS Negl Trop Dis* 4, e646.

Macdonald WW (1956) *Aedes aegypti* in Malaya. I. Distribution and dispersal. Ann Trop Med Parasitol 50: 385–398.

Morrison AC, Getis A, Santiago M, Rigau-Perez JG, Reiter P (1998) Exploratory space-time analysis of reported dengue cases during an outbreak in Florida, Puerto Rico, 1991-1992. *Am J Trop Med Hyg* 58: 287–298.

Morrison AC, Minnick SL, Rocha C, Forshey BM, Stoddard ST, Getis A, Focks DA, Russell KL, Olson JG, Blair PJ, Watts DM, Sihuincha M, Scott TW, Kochel TJ (2010). Epidemiology of dengue virus in Iquitos, Peru 1999 to 2005: interepidemic and epidemic patterns of transmission. *PLoS Negl Trop Dis*. 4(5):e670.

Paupy C, Delatte H, Bagny L, Corbel V, Fontenille D (2009) *Aedes albopictus*, an arbovirus vector: From the darkness to the light. *Microbes Infect* 11: 1177–1185.

Tsetsarkin KA, Vanlandingham DL, McGee CE, Higgs S (2007) A single mutation in Chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. *PLoS Pathog* 3(12): e201.

Tsetsarkin KA, McGee CE, Volk SM, Vanlandingham DL, Weaver SC, et al. (2009) Epistatic Roles of E2 Glycoprotein Mutations in Adaption of Chikungunya Virus to *Aedes Albopictus* and *Ae. Aegypti* Mosquitoes. *PLoS ONE* 4(8): e6835.

Weaver, S. C., Bellew, L. A., Gousset, L., Repik, P. M., Scott, T. W. & Holland, J. J. (1993). Diversity within Natural Populations of Eastern Equine Encephalomyelitis Virus. *Virology* 195, 700–709.