

relatórios de pesquisa

**Tecnologias Emergentes para Prevenção e
Controle de Vetor de Arboviroses: expectativas
de especialistas para os próximos vinte anos**

Bernando Cabral

Maria da Graça Derengowski Fonseca

Fabio Batista Mota

relatórios de pesquisa

Tecnologias Emergentes para Prevenção e Controle de Vetor de Arboviroses: expectativas de especialistas para os próximos vinte anos

Bernando Cabral¹

Maria da Graça Derengowski Fonseca²

Fabio Batista Mota³

(1) Pesquisador de Estudos de Foresight do CEE-Fiocruz, Doutor em Economia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e Professor Substituto do Instituto de Estudos de Saúde Coletiva (IESC/UFRJ)

(2) Doutora em Economia pelo Instituto de Economia da Unicamp e Pós-doutora pelo Centro de Inovação e Competitividade (CRIC) da Universidade de Manchester

(3) Doutor em Economia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e Coordenador dos Estudos de Foresight do CEE-Fiocruz

Ministério da Saúde – MS

Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz

Nísia Trindade Lima – Presidente

Centro de Estudos Estratégicos da Fiocruz – CEE-Fiocruz

Antônio Ivo de Carvalho – Coordenador

Coordenação editorial

Fernando Manuel Bessa Fernandes

Comunicação

Eliane Bardana Chvili

Equipe de Estudos Prospectivos do Centro de Estudos Estratégicos da Fiocruz

Fabio Batista Mota

Roseli Monteiro

Bernardo Cabral

Luiza Braga

Leonardo Moutinho

Samara Alvarez Alves

Capa, projeto gráfico e editoração eletrônica

Tatiana Lassance Proença

Centro de Estudos Estratégicos da Fiocruz

Fundação Oswaldo Cruz

Avenida Brasil 4036 – 10º Andar – Manguinhos

21040-361 – Rio de Janeiro/RJ – Brasil

Tel.: 55 21 3882-9133

cee@fiocruz.br

Sumário Executivo

- Este relatório apresenta os resultados de um web survey de abrangência mundial sobre o futuro da prevenção e controle de vetor de arboviroses. Este estudo foi realizado no âmbito de uma cooperação técnica entre a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).
- Por meio de consulta a publicações científicas indexadas na base Web of Science Core Collection, identificamos seis grupos de tecnologias em arboviroses, sendo um de prevenção (vacinas) e cinco de controle de vetores (repelentes, inseticidas, armadilhas de mosquitos, mosquitos geneticamente editados e modificação de comportamento através de tecnologias intratecidas).
- O web survey foi conduzido por meio da plataforma de pesquisa on-line SurveyMonkey. Foram convidados mais de 15 mil pesquisadores em arboviroses e 2.155 (14,31%) aceitaram participar do estudo.
- Os resultados deste estudo indicam que, nas próximas duas décadas, as arboviroses continuarão a ser um importante problema de saúde pública. A tecnologia mais relevante para o controle de vetor provavelmente será a edição gênica dos mosquitos, especialmente por meio de ferramentas CRISPR/Cas9¹. Por sua vez, vacinas desenvolvidas a partir de partículas tipo vírus envelopadas (enveloped Virus-Like Particles (eVLPs), na sigla em inglês) serão, provavelmente, as mais importantes para a prevenção de doenças arbovirais.

¹ Segundo o Conselho de Informação sobre Biotecnologia (CIB), o termo Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR), em tradução literal, significa o Conjunto de Repetições Palindrômicas Curtas Regularmente Espaçadas. E, convenientemente, sempre está localizado perto dessas sequências de DNA o gene que expressa a enzima Cas9. Essa enzima tem a capacidade de cortar precisamente o DNA.

SUMÁRIO

1- Introdução	9
2- Método	10
3- Resultados	11
4- Conclusão	16
5- Referências bibliográficas	17

1- Introdução²

As arboviroses são um grupo de doenças virais que infectam hospedeiros vertebrados através de um vetor inseto, como mosquito ou carrapato. Abarca membros dos vírus da família *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Bunyaviridae*, *Rhabdoviridae*, *Reoviridae* e *Orthomyxoviridae* (Hernandez et al. 2014). Dentre tantas, quatro surgiram em ambos os hemisférios durante os últimos séculos e passaram a ter grande relevância em termos de saúde pública: febre amarela (YFV), dengue (DENV), chikungunya (CHIKV) e zika (ZIKV). Esses vírus, todos flavivírus, são transmitidos por mosquitos da espécie *Aedes aegypti* (Gould et al. 2017).

Os flavivírus surgiram há cerca de mil anos e evidências sugerem que alguns deles eram originalmente vírus de macacos (Holmes e Twiddy 2003). Embora existam há muito tempo, diferentes fatores são responsáveis pela recente emergência de arboviroses. Urbanização, aumento da densidade populacional e dos sistemas globais de transporte são alguns deles (Gould et al. 2017). A mudança climática também tem um papel importante nas doenças transmitidas por vetores, visto que mosquitos tem mais chance de sobrevivência sob temperaturas mais quentes (Rogers e Randolph 2006).

Recentemente, a crise após a epidemia de zika na América do Sul (2015-2016) e sua associação com a microcefalia em recém-nascidos contribuíram para o aumento da conscientização global sobre essas doenças (Weetman et al. 2018). No entanto, apesar de sua relevância crescente, há falta de financiamento para pesquisas (Thomas 2018) e não há testes sorológicos, vacinas, tratamento ou programa de controle de vetores adequados para a maioria dessas doenças (Wahid et al. 2017).

Para controlar as arboviroses, as intervenções dependiam quase exclusivamente de estratégias baseadas em inseticidas (Thomas 2018). Contudo, a resistência generalizada dos vetores a inseticidas é atualmente um

desafio para a saúde pública global (Weetman et al. 2018). A prevenção e a resposta para eventuais surtos permanecem, ainda, dependentes do controle de vetores (Weetman et al. 2018). Nota-se, porém, um esforço crescente na busca de novas tecnologias que possam atender melhor esse objetivo (Alphey et al. 2013; Achee et al. 2015; Benelli et al. 2016). Outras intervenções, além do controle de vetor, também são vistas como importantes para reduzir o ônus das arboviroses, incluindo novas ferramentas de diagnóstico e testes sorológicos (Nicolini et al. 2017), tratamentos antivirais (Parashar e Cherian 2014), vacinas (Robinson e Durbin 2017; Seib et al. 2017) e intervenções sociais (Fritzell et al. 2016). Como sabido, a combinação de várias intervenções é considerada uma estratégia adequada para o combate às doenças arbovirais (Achee et al. 2015).

O objetivo deste estudo é gerar informação qualificada sobre tecnologias de controle e prevenção de vetores que possam ajudar a refrear as arboviroses nas próximas duas décadas. Para tanto, realizou-se um web survey de abrangência mundial com pesquisadores da área de arboviroses.

Existem outras pesquisas dedicadas a entender e avaliar tecnologias usadas para sustentar as arboviroses. A maioria delas consiste em revisões de literatura e dedicam-se apenas a uma arbovirose ou um tipo específico de tecnologia (Messina et al. 2015; Achee et al. 2015; Schwartz et al. 2015; Schaffner e Mathis 2014; Robinson e Durbin 2017; Reegan et al. 2016). A nossa pesquisa vai além ao identificar diversas tecnologias emergentes para o controle e a prevenção de arboviroses e, ao mesmo tempo, consultar um grande número de especialistas. Mais de 15 mil pesquisadores foram convidados a indicar suas expectativas sobre a relevância futura das arboviroses e as tecnologias que podem ter sucesso para combatê-las. Essa estratégia tem sido empregada em outros trabalhos (Cabral et al. 2018). Todavia, até onde sabemos, nenhum outro estudo a utilizou para avaliar tecnologias emergentes em arboviroses.

² Esta pesquisa foi desenvolvida no âmbito do Convênio de Cooperação Técnica Sem Transferência de Recursos Financeiros N° 151/2016, celebrado entre a Fiocruz e a UFRJ – Convênio publicado no Diário Oficial da União (DOU), seção 3, de 5 de janeiro de 2017.

2- Método

A fim de identificar tecnologias com potencial para controlar vetores ou para a prevenção de arboviroses no futuro, realizamos uma revisão de literatura baseada em publicações científicas recentes indexadas na *Web of Science Core Collection* (WoS), da *Thomson Reuters*. As publicações foram identificadas de acordo com a seguinte estratégia de busca:

```
(ts=((dengue* or zika* or Chikungunya*
or "Aedes aegypti*" or "yellow fever*"
or arbovirus*) and (future* or foresight*
or forthcoming* or prospective* or immi-
nent*))) AND DOCUMENT TYPES:
(News Item OR Review OR Editorial
Material) Indexes=SCI-EXPANDED
Timespan=2013-2018
```

A estratégia de busca utilizou termos do *Medical Subject Headings* (ncbi.nlm.nih.gov/mesh) para arboviroses e texto livre para termos relacionados ao futuro. Concentramos nossa busca em febre amarela, dengue, chikungunya e zika porque essas doenças surgiram em ambos os hemisférios e, nos últimos anos, se tornaram um grave problema de saúde pública em diversos países. A investigação foi desenvolvida no modo de pesquisa avançada da WoS usando o campo *Topic* (ts), que abrange o título, o resumo e as palavras-chaves das publicações. Usamos o *Science Citation Index Expanded* (SCI-EXPANDED) para identificar publicações da área de ciências naturais. O intervalo de tempo foi restrito aos últimos cinco anos para incluir apenas publicações recentes.

A busca retornou 92 registros de publicações. Em seguida, eles foram importados para o software de gerenciamento de referências *Citavi* 6.1. Após a leitura dos documentos completos, foram selecionadas 54 publicações que permitiram a identificação de seis grupos de tecnologias e a elaboração do questionário: [Essas citações compõem os seis grupos? Seria importante identificá-los?](Weetman et al. 2018; Wahid et al. 2017; Tsai et al. 2013; Thomas 2018; Stahl et al. 2013; Silva e Dermody 2017; Sicard et al. 2014; Seib

et al. 2017; Scott et al. 2017; Schwartz et al. 2015; Schaffner e Mathis 2014; Rogers e Randolph 2006; Robinson e Durbin 2017; Ritchie et al. 2018; Reegan et al. 2016; Powers 2018; Pollett et al. 2017; Pijlman 2015; Pérez et al. 2018; Paumgartten e Delgado 2016; Parashar e Cherian 2014; Pang et al. 2016; Pando-Robles e Batista 2017; Palacios et al. 2016; Norris e Coats 2017; Nicolini et al. 2017; Na et al. 2017; Munjal et al. 2017; Ming et al. 2016; Metz e Pijlman 2011; Messina et al. 2015; Martín-Acebes et al. 2016; Lum e Ng 2015; Lorenzo et al. 2014; Lee 2018; Krishnan e Garcia-Blanco 2014; Islam et al. 2015; Holmes e Twiddy 2003; Hernandez et al. 2014; Gould et al. 2017; *Global Mapping of Infectious Diseases: Methods, Examples and Emerging Applications* 2006; Ganesan et al. 2017; Fritzell et al. 2016; Flipse e Smit 2015; Evans et al. 2018; Esposito et al. 2018; Endo et al. 2016; Deletre et al. 2016; Chen et al. 2016; Chan e Ooi 2015; Benelli et al. 2016; Benelli 2018, 2015; Baldacchino et al. 2015; Aubrit et al. 2015; Alphey et al. 2013; Achee et al. 2015; Abushouk et al. 2016; Abd-Ella et al. 2015).

Em seguida, realizamos um *web survey* com pesquisadores da área de arboviroses. A lista de respondentes foi gerada a partir de endereços de e-mails identificados em publicações científicas indexadas na WoS, de acordo com a seguinte estratégia de busca:

```
(ts=((dengue* or zika* or Chikungunya*
or Aedes aegypti* or yellow fever* or
arbovirus*) Indexes=SCI-EXPANDED
Timespan=2013-2018
```

A busca foi realizada em outubro de 2018 e obteve 19.659 registros de publicações científicas (abrangendo todos os tipos de documentos). Tais registros foram importados para o software de *data/text mining VantagePoint 10.0*, em que foram recuperados 19.824 e-mails usando o script *Super Profile*. Em seguida, vinculamos cerca de 79% dos endereços eletrônicos aos seus proprietários usando um código Python de elaboração própria. A lista de respondentes foi exportada para a plataforma de pesquisa on-line *SurveyMonkey* (surveymonkey.com), na qual foi construído

e conduzido o questionário. Após o upload, o número de e-mails foi reduzido para 15.417 devido a existência de contatos *opted out* e *bounced*.

O questionário considerou um horizonte de vinte anos (2018-2038) e foi estruturado em três partes. A primeira consistiu na qualificação/desqualificação de respondentes a partir do nível declarado de conhecimento em arboviroses – variando entre “não conhece” e “conhece bem”. Os respondentes sem conhecimento em arboviroses foram desqualificados da pesquisa e, assim, não seguiram para as próximas etapas. Em seguida, os respondentes com “algum nível” ou “bom nível” de conhecimento foram solicitados a indicar suas expectativas quanto à probabilidade das arboviroses serem consideradas “Emergência de Saúde Pública de Preocupação Internacional” nas próximas duas décadas. A parte final do questionário buscou capturar as expectativas dos respondentes no que se refere ao futuro dos seis grupos de tecnologias que foram elencados para a pesquisa - cinco de controle de vetores (repelentes, inseticidas, armadilhas de mosquitos, mosquitos geneticamente editados e modificação de comportamento através de tecnologias intratecidas) e um de prevenção (vacinas). Primeiramente, perguntamos qual o grupo de tecnologias de controle de vetor é o mais provável de ser bem-sucedido no combate às arboviroses (por exemplo, repelentes). Em seguida, no grupo selecionado, perguntamos qual seria a tecnologia mais promissora (por exemplo, óleos botânicos, espaciais, essenciais, oviposição ou repelente de fungos entomopatogênicos). Para vacinas, os respondentes ordenaram quatro tecnologias diferentes (da maior para a menor probabilidade de terem sucesso).

O *web survey* foi realizado em novembro de 2018. Enviamos mensagens eletrônicas com convite para todos os respondentes informando que o questionário estaria disponível por oito dias consecutivos na plataforma. Os respondentes foram divididos em três coletores de acordo com o Domínio de Primeiro Nível (DPN) de seu endereço eletrônico. E-mails

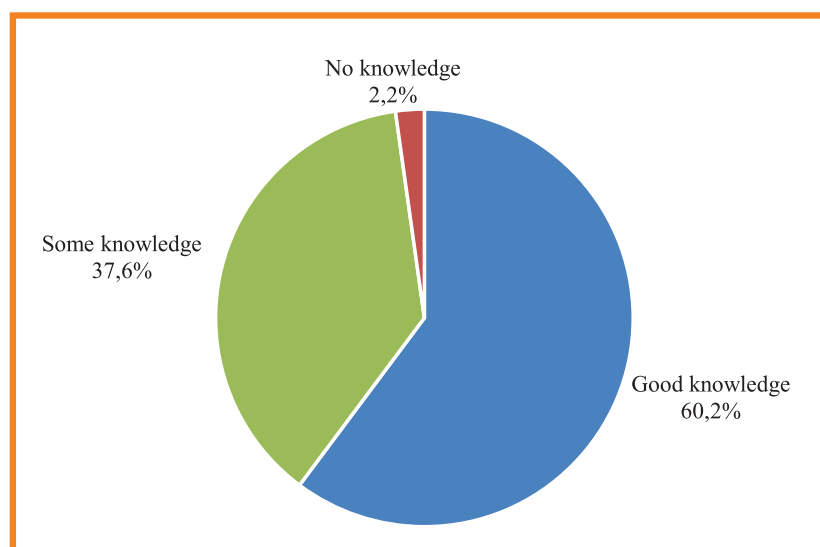
com domínio “.com” foram distribuídos aleatoriamente entre os coletores. Os coletores foram divididos entre: (1) Américas; (2) Europa e África e (3) Rússia, Ásia e Oceania. O primeiro coletor utilizou o horário de Washington, capital dos Estados Unidos; o segundo, de Berlim (Alemanha); e o terceiro, de Beijing (China).

Para obter melhores resultados, foram consideradas sugestões da literatura sobre *web surveys*. Os e-mails incluíram nome do autor, título da publicação, finalidade do estudo, link para o questionário e período em que o mesmo estaria disponível (Sauer-mann e Roach 2013; Kaplowitz et al. 2012; Keusch 2012; Fan e Yan 2010). Identificamos a organização responsável pela pesquisa (Boulianne et al. 2011; Petrovcic et al. 2016) e solicitamos a colaboração dos respondentes para o alcance dos objetivos do estudo (Petrovcic et al. 2016). Os participantes também receberam informações sobre o anonimato das respostas e a não identificação individual em nenhum relatório (Fan e Yan 2010). No período disponibilizado para preenchimento do questionário, foram enviados até três e-mails lembrete para não respondentes (van Mol 2017).

3- Resultados

Os resultados aqui apresentados referem-se às respostas dos pesquisadores que declararam ter bom ou algum conhecimento em arboviroses (Figura 1). Neste relatório, as respostas desses dois grupos de conhecimento são apresentadas de forma agregada – os casos de diferença estatística entre os dois grupos serão informados quando pertinente. A taxa de resposta foi de 14,31%. Dos 15.417 convites enviados por e-mail, obtivemos 2.155 respostas válidas (o que exclui as 49 respostas de pesquisadores sem conhecimento em arboviroses). Dessas, 1.863 (86,45%) consistiram em questionários completamente respondidos. Eram necessários 1.652 questionários completamente respondidos para se obter uma amostra representativa com intervalo de confiança de 99% e margem de erro de 3%.

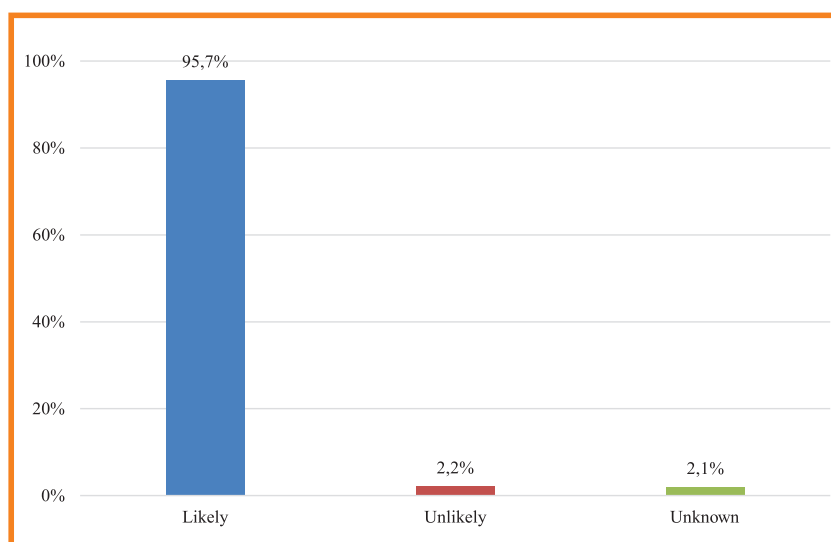
Figura 1: Distribuição do nível de conhecimento entre os respondentes (n=2.204)



Em seguida, os respondentes indicaram se, em vinte anos, as arboviroses ainda seriam consideradas uma “Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional” (PHEIC, na sigla em inglês). Uma PHEIC é uma declaração formal da Organização Mundial da Saúde (OMS) que atesta que uma doença: (1) representa um alto risco para outros países por meio da disseminação internacional; e (2) requer

potencialmente uma resposta internacional imediata e coordenada (Heymann et al. 2016). Até hoje, apenas quatro doenças foram incluídas nessa lista, sendo a última a zika, em 2016. Levando em consideração o risco que podem representar no futuro, mais de 95% dos respondentes sinalizaram que as arboviroses provavelmente serão consideradas PHEIC nos próximos vinte anos (Figura 2).

Figura 2: Probabilidade de que as arboviroses ainda sejam uma Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional nos próximos vinte anos (n=2.114)



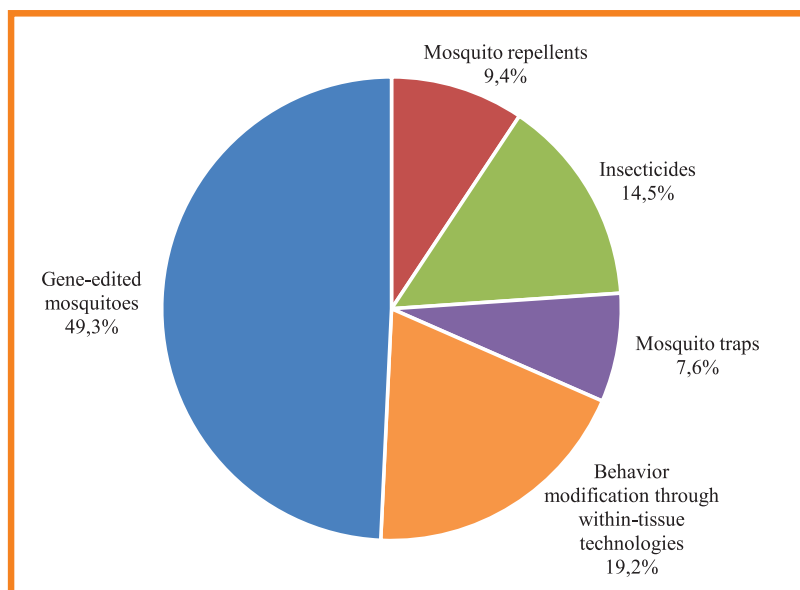
Dos cinco grupos de tecnologias emergentes para controle de vetores de arboviroses, os respondentes foram convidados a indicar aquele com maior probabilidade de obter sucesso no futuro.

A Figura 3 apresenta os resultados. “Mosquitos editados geneticamente” foi considerado como o mais promissor por 49,3% dos respondentes, seguido dos grupos “modificação do comportamento através

de tecnologias intratecido” (19,2%) e “inseticidas” (14,5%). Os dois grupos restantes foram apontados

como os mais promissores por menos de 10,0% dos pesquisadores.

Figura 3: Tecnologias com maior probabilidade de sucesso no combate a arboviroses (n=2002)

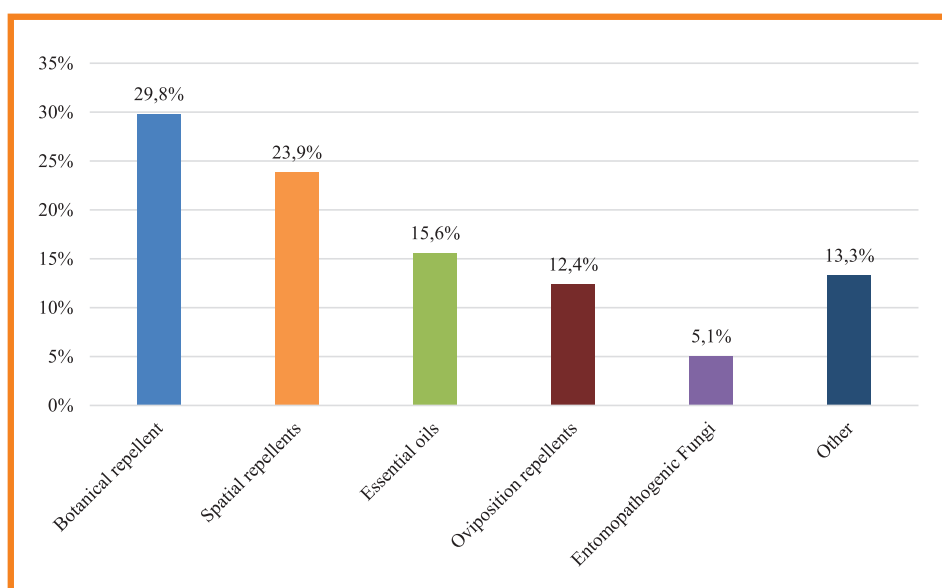


*Para “armadilha de mosquitos”, a proporção das respostas do grupo “algum conhecimento” é significativamente maior do que a do grupo “bom conhecimento” com intervalo de confiança de 95%.

Dos 218 (9,4%) respondentes que selecionaram o grupo de “tecnologias de repelentes”, 29,8% e 23,9% indicaram, respectivamente, “repelentes botânicos”

e “repelentes espaciais” como as mais prováveis de serem bem-sucedidas no combate às arboviroses. A Figura 4 resume tais resultados. Por sua vez, a categoria “outro” informa o percentual de respondentes que não considera nenhuma das tecnologias apresentadas nesta pesquisa como sendo a opção mais promissora. Para o grupo de tecnologias de repelentes, 13,3% dos pesquisadores selecionaram tal opção.

Figura 4: Tecnologias de repelentes mais prováveis de serem bem-sucedidas (n=218)

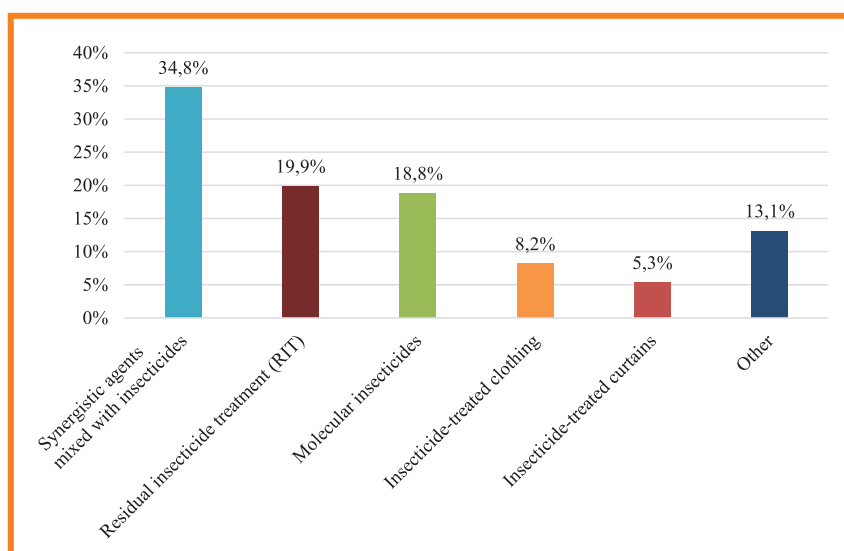


Para “repelentes botânicos”, a proporção das respostas do grupo “algum conhecimento” é significativamente maior do que a do grupo “bom conhecimento” com intervalo de confiança de 95%.

Outro grupo de tecnologias que, segundo os participantes da pesquisa, pode ter sucesso no controle de vetores de arboviroses envolve inseticidas. Tanto

os inseticidas como os repelentes são formas convencionais de combate aos mosquitos (Thomas 2018). Nesse grupo de tecnologias, “agentes sinérgicos misturados com inseticidas” foi a opção mais promissora para 34,8% dos respondentes. Em seguida, como mostrado na Figura 5, o destaque vai para as tecnologias “tratamento com inseticida residual” (19,9%) e “inseticidas moleculares” (18,8%).

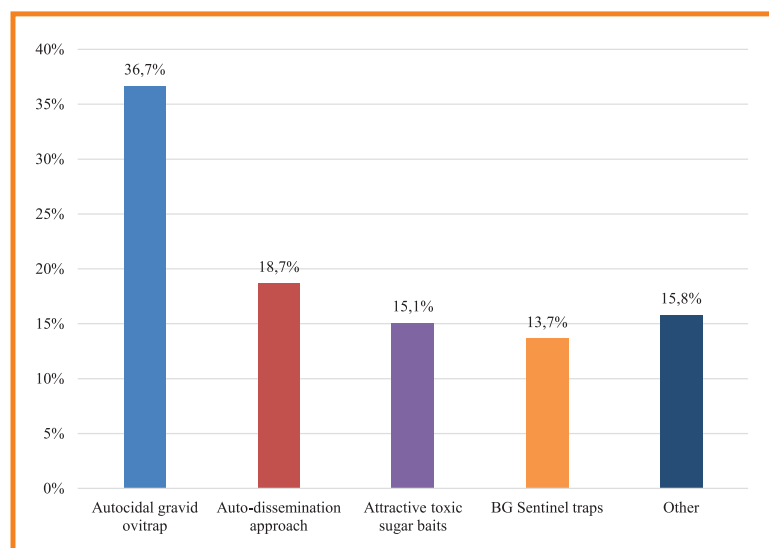
Figura 5: Tecnologias de inseticidas mais prováveis de serem bem-sucedidas (n=282)



O uso de armadilhas é outra forma convencional de controlar a atividade do mosquito e proteger os hospedeiros humanos (Baldacchino et al. 2015). “Armadilhas para mosquitos” foi o grupo de tecnologias indicado como menos provável de obter sucesso no combate às arboviroses. Apenas 140 (6,5%) responden-

tes selecionaram essa opção. Das tecnologias incluídas nesse grupo, Autocidal Gravid Ovitrap (AGO Traps) (36,7%) foi considerada a mais promissora (Figura 6). Comparada às demais tecnologias de armadilhas, esta é a maneira mais simples e barata de reduzir e monitorar a população de mosquitos (Mackay et al. 2013).

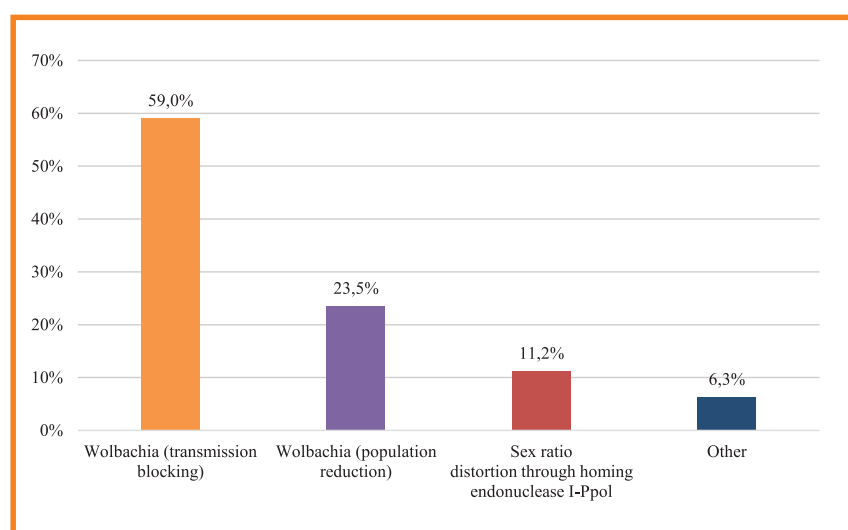
Figura 6: Tecnologias de armadilhas mais prováveis de serem bem-sucedidas (n=140)



O grupo de tecnologias “modificação do comportamento através de intervenções intratecido” refere-se à introdução de novos agentes nos mosquitos. A Figura 7 mostra que os respondentes consideram *Wolbachia* como uma solução promissora para o controle de vetores arbovirais, seja por meio do bloqueio da transmissão (59,0%) ou da redução da população (23,5%).

Wolbachia são bactérias naturais presentes em quase 60% das espécies de insetos. Não são, porém, encontradas em mosquitos *Aedes aegypti*, o principal vetor das doenças abordadas neste estudo. A introdução de *Wolbachia* em mosquitos *Aedes aegypti* permite tanto reduzir a sua população como bloquear a transmissão de doenças (World Mosquito Program 2018).

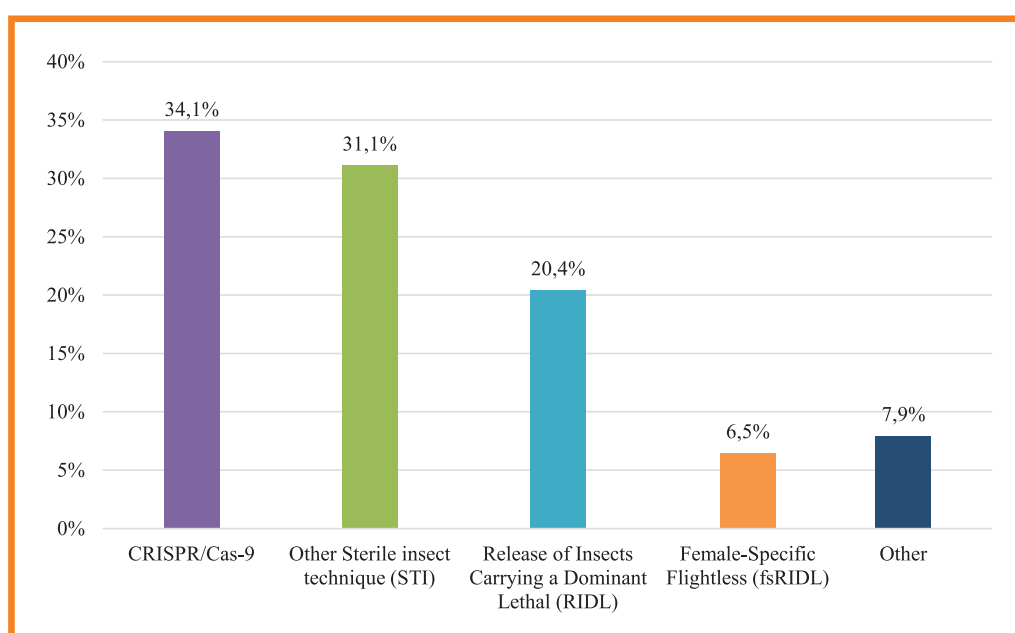
Figura 7: Tecnologias de modificação de comportamento através de tecnologias intratecidas mais prováveis de serem bem-sucedidas (n=366)



Por sua vez, “mosquitos geneticamente editados” foi considerado o grupo de tecnologias mais promissor por 43,9% dos respondentes. Espera-se que

CRISPR/Cas9 (34,1%) e “outras técnica de insetos estéreis” (31,1%) tenham as maiores chances de obter sucesso no combate às arboviroses (Figura 8).

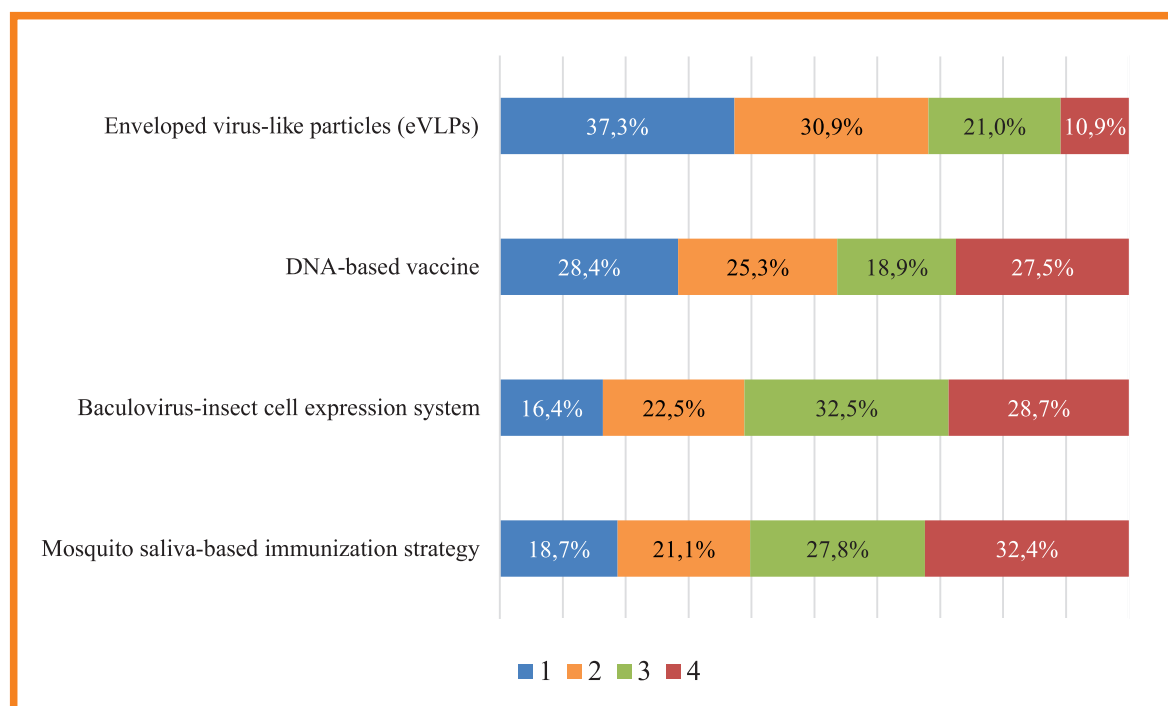
Figura 8: Tecnologias de edição genética de mosquito mais prováveis de serem bem-sucedidas (n=947)



Entre especialistas em arboviroses, parece ser consenso que nenhuma intervenção isolada será suficiente para controlar as doenças arbovirais. Desse modo, a combinação entre as tecnologias de controle de vetores e de vacinas costuma ser apontada como um caminho adequado (Achee et al. 2015). A Figura 9 apresenta as expectativas dos respondentes no que se refere às tecnologias de vacina. As quatro tecnologias abordadas neste estudo foram ordenadas conforme uma escala de importância de 1 a 4, sendo 1 a tecnologia mais importante. As tecnologias “enveloped vírus-like

particles (eVLPs)” e “DNA-based vaccine” foram indicadas como mais importantes por, respectivamente, 37,3% e 28,4% dos respondentes. Apenas 10,9% dos pesquisadores apontou “eVLPs” como a tecnologia de vacinas de menor relevância. Por sua vez, a tecnologia “estratégia de imunização baseada em saliva de mosquito” foi considerada a menos relevante por 32,4% dos respondentes e a primeira opção para apenas 18,7%. Portanto, os dados sugerem que, dentre as opções avaliadas, essa tecnologia de vacina é a menos provável de obter sucesso na prevenção de arboviroses.

Figura 9: Ranking de tecnologias de vacina para arboviroses (n=1.709)



4- Conclusão

Este relatório apresentou os resultados de um web survey de abrangência mundial sobre o futuro da prevenção e controle de vetor de arboviroses. Com base nas expectativas de mais de 2 mil pesquisadores, buscou-se gerar informação qualificada sobre as possíveis trajetórias de desenvolvimento tecnológico nessa área. Os resultados deste estudo indicam que

as arboviroses continuarão a ser um importante problema de saúde pública nos próximos vinte anos. No futuro, a tecnologia mais promissora no combate a essas doenças provavelmente será a edição gênica de mosquitos – principalmente utilizando-se CRISPR/Cas9. Por sua vez, as vacinas desenvolvidas com a tecnologia “enveloped vírus-like particles (eVLPs)” provavelmente terão mais chances de sucesso na prevenção às arboviroses.

Referências bibliográficas

- Abd-Ella, Aly; Stankiewicz, Maria; Mikulska, Karolina; Nowak, Wiesław; Pennetier, Cédric; Goulu, Mathilde et al. (2015): The Repellent DEET Potentiates Carbamate Effects via Insect Muscarinic Receptor Interactions: An Alternative Strategy to Control Insect Vector-Borne Diseases. Em: *PloS one* 10 (5), e0126406. DOI: 10.1371/journal.pone.0126406.
- Abushouk, Abdelrahman Ibrahim; Negida, Ahmed; Ahmed, Hussien (2016): An updated review of Zika virus. Em: *Journal of Clinical Virology* 84, pág. 53–58. DOI: 10.1016/j.jcv.2016.09.012.
- Achee, Nicole L.; Gould, Fred; Perkins, T. Alex; Reiner, Robert C.; Morrison, Amy C.; Ritchie, Scott A. et al. (2015): A critical assessment of vector control for dengue prevention. Em: *PLoS neglected tropical diseases* 9 (5), e0003655. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003655.
- Alphey, Luke; McKemey, Andrew; Nimmo, Derric; Neira Oviedo, Marco; Lacroix, Renaud; Matzen, Kelly; Beech, Camilla (2013): Genetic control of *Aedes* mosquitoes. Em: *Pathogens and Global Health* 107 (4), pág. 170–179. DOI: 10.1179/2047773213Y.0000000095.
- Aubrit, Françoise; Perugi, Fabien; Léon, Arnaud; Guéhenneux, Fabienne; Champion-Arnaud, Patrick; Lahmar, Mehdi; Schwaborn, Klaus (2015): Cell substrates for the production of viral vaccines. Em: *Vaccine* 33 (44), pág. 5905–5912. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.06.110.
- Baldacchino, Frédéric; Caputo, Beniamino; Chandre, Fabrice; Drago, Andrea; Della Torre, Alessandra; Montarsi, Fabrizio; Rizzoli, Annapaola (2015): Control methods against invasive *Aedes* mosquitoes in Europe: a review. Em: *Pest management science* 71 (11), pág. 1471–1485. DOI: 10.1002/ps.4044.
- Benelli, Giovanni (2015): Research in mosquito control: current challenges for a brighter future. Em: *Parasitol Res* 114 (8), pág. 2801–2805. DOI: 10.1007/s00436-015-4586-9.
- Benelli, Giovanni (2018): Gold nanoparticles – against parasites and insect vectors. Em: *Acta Tropica* 178, pág. 73–80. DOI: 10.1016/j.actatropica.2017.10.021.
- Benelli, Giovanni; Jeffries, Claire; Walker, Thomas (2016): Biological Control of Mosquito Vectors: Past, Present, and Future. Em: *Insects* 7 (4), pág. 52. DOI: 10.3390/insects7040052.
- Boulianne, S.; Klostad, C. A.; Basson, D. (2011): Sponsor Prominence and Responses Patterns to an Online Survey. Em: *International Journal of Public Opinion Research* 23 (1), pág. 79–87. DOI: 10.1093/ijpor/edq026.
- Chan, Candice Y. Y.; Ooi, Eng Eong (2015): Dengue: an update on treatment options. Em: *Future Microbiology* 10 (12), pág. 2017–2031. DOI: 10.2217/fmb.15.105.
- Chen, Chien-Chou; Teng, Yung-Chu; Lin, Bo-Cheng; Fan, I-Chun; Chan, Ta-Chien (2016): Online platform for applying space-time scan statistics for prospectively detecting emerging hot spots of dengue fever. Em: *Int J Health Geogr* 15 (1), e0136286. DOI: 10.1186/s12942-016-0072-6.
- Deletre, Emilie; Schatz, Bertrand; Bourguet, Denis; Chandre, Fabrice; Williams, Livy; Ratnadass, Alain; Martin, Thibaud (2016): Prospects for repellent in pest control: current developments and future challenges. Em: *Chemoecology* 26 (4), pág. 127–142. DOI: 10.1007/s00049-016-0214-0.
- Endo, Iara C.; Ziegelmann, Patricia K.; Patel, Anita (2016): The economic promise of developing and implementing dengue vaccines: Evidence from a systematic review. Em: *Vaccine* 34 (50), pág. 6133–6147. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.10.037.
- Esposito, Danillo L. A.; Moraes, Jonathan B. de; Antônio Lopes da Fonseca, Benedito (2018): Current priorities in the Zika response. Em: *Immunology* 153 (4), pág. 435–442. DOI: 10.1111/imm.12878.
- Evans, Harry C.; Elliot, Simon L.; Barreto, Robert W. (2018): Entomopathogenic fungi and their potential for the management of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in the Americas. Em: *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 113 (3), pág. 206–214. DOI: 10.1590/0074-02760170369.
- Fan, Weimiao; Yan, Zheng (2010): Factors affecting response rates of the web survey: A systematic review. Em: *Computers in Human Behavior* 26 (2), pág. 132–139. DOI: 10.1016/j.chb.2009.10.015.
- Flipse, Jacky; Smit, Jolanda M. (2015): The Complexity of a Dengue Vaccine: A Review of the Human Antibody Response. Em: *PLoS Negl Trop Dis* 9 (6), e0003749. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003749.
- Fritzell, Camille; Raude, Jocelyn; Adde, Antoine; Dusfour, Isabelle; Quenel, Philippe; Flamand, Claude (2016): Knowledge, Attitude and Practices of Vector-Borne Disease Prevention during the Emergence of a New Arbovirus: Implications for the Control of Chikungunya Virus in French Guiana. Em: *PLoS Negl Trop Dis* 10 (11), e0005081. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005081.
- Ganesan, Vaishnavi; Duan, Bin; Reid, St (2017): Chikungunya Virus: Pathophysiology, Mechanism, and Modeling. Em: *Viruses* 9 (12), pág. 368. DOI: 10.3390/v9120368.
- Global Mapping of Infectious Diseases: Methods, Examples and Emerging Applications (2006): Elsevier (Advances in Parasitology).
- Gould, Ernest; Pettersson, John; Higgs, Stephen; Charrel, Remi; Lamballerie, Xavier de (2017): Emerging arboviruses: Why today? Em: *One Health* 4, pág. 1–13. DOI: 10.1016/j.onehlt.2017.06.001.
- Hernandez, Raquel; Brown, Dennis T.; Paredes, Angel (2014): Structural differences observed in arboviruses of the alphavirus and flavivirus genera. Em: *Advances in virology* 2014, pág. 259382. DOI: 10.1155/2014/259382.
- Heymann, David L.; Hodgson, Abraham; Sall, Amadou Alpha; Freedman, David O.; Staples, J. Erin; Althabe, Fernando et al. (2016): Zika virus and microcephaly: why is this situation a PHEIC? Em: *The Lancet* 387 (10020), pág. 719–721. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00320-2.
- Holmes, E.; Twiddy, S. (2003): The origin, emergence and evolutionary genetics of dengue virus. Em: *Infection, Genetics and Evolution* 3 (1), pág. 19–28. DOI: 10.1016/S1567-1348(03)00004-2.
- Islam, Rashedul; Salahuddin, Mohammed; Ayubi, Md. Salahuddin; Hossain, Tahmina; Majumder, Apurba; Taylor-Robinson, Andrew W.; Mahmud-Al-Rafat, Abdullah (2015): Dengue epidemiology and pathogenesis: images of the future viewed through a mirror of the past. Em: *Virol. Sin.* 30 (5), pág. 326–343. DOI: 10.1007/s12250-015-3624-1.

- Kaplowitz, Michael D.; Lupi, Frank; Couper, Mick P.; Thorp, Laurie (2012): The Effect of Invitation Design on Web Survey Response Rates. Em: *Social Science Computer Review* 30 (3), pág. 339–349. DOI: 10.1177/0894439311419084.
- Keusch, Florian (2012): How to Increase Response Rates in List-Based Web Survey Samples. Em: *Social Science Computer Review* 30 (3), pág. 380–388. DOI: 10.1177/0894439311409709.
- Krishnan, Manoj; Garcia-Blanco, Mariano (2014): Targeting Host Factors to Treat West Nile and Dengue Viral Infections. Em: *Viruses* 6 (2), pág. 683–708. DOI: 10.3390/v6020683.
- Lee, Mi Young (2018): Essential Oils as Repellents against Arthropods. Em: *BioMed Research International* 2018, pág. 6860271. DOI: 10.1155/2018/6860271.
- Lorenzo, Marcelo G.; Vidal, Diogo M.; Zarbin, Paulo H. G. (2014): Control of Neglected Disease Insect Vectors: Future Prospects for the Use of Tools Based on Behavior Manipulation-Interference. Em: *Journal of the Brazilian Chemical Society*. DOI: 10.5935/0103-5053.20140202.
- Lum, Fok-Moon; Ng, Lisa F.P. (2015): Cellular and molecular mechanisms of chikungunya pathogenesis. Em: *Antiviral Research* 120, pág. 165–174. DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.06.009.
- Mackay, Andrew J.; Amador, Manuel; Barrera, Roberto (2013): An improved autocidal gravid ovitrap for the control and surveillance of *Aedes aegypti*. Em: *Parasites & vectors* 6 (1), pág. 225. DOI: 10.1186/1756-3305-6-225.
- Martín-Acebes, Miguel A.; Vázquez-Calvo, Ángela; Saiz, Juan-Carlos (2016): Lipids and flaviviruses, present and future perspectives for the control of dengue, Zika, and West Nile viruses. Em: *Progress in Lipid Research* 64, pág. 123–137. DOI: 10.1016/j.plipres.2016.09.005.
- Messina, Jane P.; Brady, Oliver J.; Pigott, David M.; Golding, Nick; Kraemer, Moritz U. G.; Scott, Thomas W. et al. (2015): The many projected futures of dengue. Em: *Nat Rev Micro* 13 (4), pág. 230–239. DOI: 10.1038/nrmicro3430.
- Metz, Stefan W.; Pijlman, Gorben P. (2011): Arbovirus vaccines; opportunities for the baculovirus-insect cell expression system. Em: *Journal of invertebrate pathology* 107 Suppl, S16-30. DOI: 10.1016/j.jip.2011.05.002.
- Ming, Guo-li; Tang, Hengli; Song, Hongjun (2016): Advances in Zika Virus Research: Stem Cell Models, Challenges, and Opportunities. Em: *Cell Stem Cell* 19 (6), pág. 690–702. DOI: 10.1016/j.stem.2016.11.014.
- Munjal, Ashok; Khandia, Rekha; Dhama, Kuldeep; Sachan, Swati; Karthik, Kumaragurubaran; Tiwari, Ruchi et al. (2017): Advances in Developing Therapies to Combat Zika Virus: Current Knowledge and Future Perspectives. Em: *Front. Microbiol.* 8, pág. 47. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01469.
- Na, Woonsung; Yeom, Minjoo; Choi, Il-Kyu; Yook, Heejun; Song, Daesub (2017): Animal models for dengue vaccine development and testing. Em: *Clin Exp Vaccine Res* 6 (2), pág. 104. DOI: 10.7774/cevr.2017.6.2.104.
- Nicolini, Ariana M.; McCracken, Katherine E.; Yoon, Jeong-Yeol (2017): Future developments in biosensors for field-ready Zika virus diagnostics. Em: *J Biol Eng* 11 (1), pág. 441. DOI: 10.1186/s13036-016-0046-z.
- Norris, Edmund; Coats, Joel (2017): Current and Future Repellent Technologies: The Potential of Spatial Repellents and Their Place in Mosquito-Borne Disease Control. Em: *IJERPH* 14 (2), pág. 124. DOI: 10.3390/ijerph14020124.
- Palacios, Ricardo; Poland, Gregory A.; Kalil, Jorge (2016): Another emerging arbovirus, another emerging vaccine: Targeting Zika virus. Em: *Vaccine* 34 (20), pág. 2291–2293. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.03.059.
- Pando-Robles, Victoria; Batista, Cesar V. (2017): Aedes- Borne Virus–Mosquito Interactions: Mass Spectrometry Strategies and Findings. Em: *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* 17 (6), pág. 361–375. DOI: 10.1089/vbz.2016.2040.
- Pang, Junxiong; Leo, Yee-Sin; Lye, David C. (2016): Critical care for dengue in adult patients. Em: *Current Opinion in Critical Care* 22 (5), pág. 485–490. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000339.
- Parashar, Deepti; Cherian, Sarah (2014): Antiviral Perspectives for Chikungunya Virus. Em: *BioMed Research International* 2014 (5), pág. 1–11. DOI: 10.1155/2014/631642.
- Paumgartten, Francisco José Roma; Delgado, Isabella Fernandes (2016): Repelentes de mosquitos, eficácia para prevenção de doenças e segurança do uso na gravidez. Em: *Visa em Debate* 4 (2). DOI: 10.3395/2317-269x.00736.
- Pérez, Dennis; van der Stuyft, Patrick; Toledo, María Eugenia; Ceballos, Enrique; Fabré, Francisco; Lefèvre, Pierre (2018): Insecticide treated curtains and residual insecticide treatment to control *Aedes aegypti*: An acceptability study in Santiago de Cuba. Em: *PLoS neglected tropical diseases* 12 (1), e0006115. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006115.
- Petrovic, Andraz; Petric, Gregor; Lozar Manfreda, Katja (2016): The effect of email invitation elements on response rate in a web survey within an online community. Em: *Computers in Human Behavior* 56, pág. 320–329. DOI: 10.1016/j.chb.2015.11.025.
- Pijlman, Gorben P. (2015): Enveloped virus-like particles as vaccines against pathogenic arboviruses. Em: *Biotechnology journal* 10 (5), pág. 659–670. DOI: 10.1002/biot.201400427.
- Pollett, Simon; Althouse, Benjamin M.; Forshey, Brett; Rutherford, George W.; Jarman, Richard G. (2017): Internet-based biosurveillance methods for vector-borne diseases: Are they novel public health tools or just novelties? Em: *PLoS Negl Trop Dis* 11 (11), e0005871. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005871.
- Powers, Ann M. (2018): Vaccine and Therapeutic Options To Control Chikungunya Virus. Em: *Clin Microbiol Reviews* 31 (1), e00104-16. DOI: 10.1128/CMR.00104-16.
- Reegan, Appadurai Daniel; Ceasar, Stanislaus Antony; Paulraj, Michael Gabriel; Ignacimuthu, Savarimuthu; Al-Dhabi, Naif Abdullah (2016): Current status of genome editing in vector mosquitoes: A review. Em: *BST* 10 (6), pág. 424–432. DOI: 10.5582/bst.2016.01180.
- Ritchie, Scott A.; van den Hurk, Andrew F.; Smout, Michael J.; Staunton, Kyran M.; Hoffmann, Ary A. (2018): Mission Accomplished? We Need a Guide to the ‘Post Release’ World of Wolbachia for Aedes-borne Disease Control. Em: *Trends in Parasitology* 34 (3), pág. 217–226. DOI: 10.1016/j.pt.2017.11.011.
- Robinson, Matthew L.; Durbin, Anna P. (2017): Dengue vaccines. Em: *Current Opinion in Infectious Diseases* 30 (5), pág. 449–454. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000394.

- Rogers, D. J.; Randolph, S. E. (2006): Climate Change and Vector-Borne Diseases. Em: *Global Mapping of Infectious Diseases: Methods, Examples and Emerging Applications*, vol. 62: Elsevier (Advances in Parasitology), pág. 345–381.
- Sauermann, Henry; Roach, Michael (2013): Increasing web survey response rates in innovation research: An experimental study of static and dynamic contact design features. Em: *Research Policy* 42 (1), pág. 273–286. DOI: 10.1016/j.respol.2012.05.003.
- Schaffner, Francis; Mathis, Alexander (2014): Dengue and dengue vectors in the WHO European region: past, present, and scenarios for the future. Em: *The Lancet Infectious Diseases* 14 (12), pág. 1271–1280. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70834-5.
- Schwartz, Lauren M.; Halloran, M. Elizabeth; Durbin, Anna P.; Longini, Ira M. (2015): The dengue vaccine pipeline: Implications for the future of dengue control. Em: *Vaccine* 33 (29), pág. 3293–3298. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.05.010.
- Scott, Jodi M.; Seeger, Kelly E.; Gibson-Corrado, Jennifer; Muller, Gunter C.; Xue, Rui-De (2017): Attractive Toxic Sugar Bait (ATSB) Mixed With Pyriproxyfen for Control of Larval *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) Through Fecal Deposits of Adult Mosquitoes. Em: *Journal of medical entomology* 54 (1), pág. 236–238. DOI: 10.1093/jme/tjw133.
- Seib, Katherine; Pollard, Andrew J.; Wals, Philippe de; Andrews, Ross M.; Zhou, Fangjun; Hatchett, Richard J. et al. (2017): Policy making for vaccine use as a driver of vaccine innovation and development in the developed world. Em: *Vaccine* 35 (10), pág. 1380–1389. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.10.080.
- Sicard, Mathieu; Dittmer, Jessica; Grève, Pierre; Bouchon, Didier; Braquart-Varnier, Christine (2014): A host as an ecosystem: *Wolbachia* coping with environmental constraints. Em: *Environ Microbiol* 16 (12), pág. 3583–3607. DOI: 10.1111/1462-2920.12573.
- Silva, Laurie A.; Dermody, Terence S. (2017): Chikungunya virus: epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. Em: *Journal of Clinical Investigation* 127 (3), pág. 737–749. DOI: 10.1172/JCI84417.
- Stahl, Hans-Christian; Butenschoen, Vicki Marie; Tran, Hien Tinh; Gozzer, Ernesto; Skewes, Ronald; Mahendradhata, Yodi et al. (2013): Cost of dengue outbreaks: literature review and country case studies. Em: *BMC public health* 13, pág. 1048.
- Thomas, Matthew B. (2018): Biological control of human disease vectors: a perspective on challenges and opportunities. Em: *BioControl* 63 (1), pág. 61–69. DOI: 10.1007/s10526-017-9815-y.
- Tsai, Tsung-Ting; Chuang, Yi-Jui; Lin, Yee-Shin; Wan, Shu-Wen; Chen, Chia-Ling; Lin, Chiou-Feng (2013): An emerging role for the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in dengue virus infection. Em: *Journal of biomedical science* 20, pág. 40. DOI: 10.1186/1423-0127-20-40.
- van Mol, Christof (2017): Improving web survey efficiency: the impact of an extra reminder and reminder content on web survey response. Em: *International Journal of Social Research Methodology* 20 (4), pág. 317–327. DOI: 10.1080/13645579.2016.1185255.
- Wahid, Braira; Ali, Amjad; Rafique, Shazia; Idrees, Muhammad (2017): Global expansion of chikungunya virus: mapping the 64-year history. Em: *International Journal of Infectious Diseases* 58, pág. 69–76. DOI: 10.1016/j.ijid.2017.03.006.
- Weetman, David; Kamgang, Basile; Badolo, Athanase; Moyes, Catherine; Shearer, Freya; Coulibaly, Mamadou et al. (2018): *Aedes* Mosquitoes and *Aedes*-Borne Arboviruses in Africa: Current and Future Threats. Em: *IJERPH* 15 (2), pág. 220. DOI: 10.3390/ijerph15020220.
- World Mosquito Program (2018): *Wolbachia*. On-line Disponível em <http://www.eliminatedengue.com/our-research/wolbachia>.
- Pereira Cabral, Bernardo; da Graça Derengowski Fonseca, Maria; Batista Mota, Fabio (2018): What is the future of cancer care? A technology foresight assessment of experts' expectations. Em: *Economics of Innovation and New Technology* 8 (4), pág. 1–18. DOI: 10.1080/10438599.2018.1549788.

