



Mosquitos Geneticamente Modificados: Preocupações Atuais

por **Helen Wallace**

Traduzido por Camila Moreno

Mosquitos Geneticamente Modificados: Preocupações Atuais

por Helen Wallace

Traduzido por Camila Moreno

TWN
Third World Network
Penang, Malásia

 **HEINRICH BÖLL STIFTUNG**
BRASIL
Rio de Janeiro, Brasil

Mosquitos Geneticamente Modificados: Preocupações Atuais

publicado por
Third World Network
131 Jalan Macalister
10400 Penang, Malásia
<http://www.twn.my>

e

Fundação Heinrich Böll Brasil
Rua da Glória, 190/701
20241-180 Rio de Janeiro – RJ
Brasil
<http://br.boell.org>

©Helen Wallace 2013

Originalmente publicado em inglês em 2013. Versão em português
publicada em 2014.

Impressão:
Jutaprint
2 Solok Sungei Pinang 3, Sg. Pinang
11600 Penang, Malásia

ISBN: 978-967-5412-99-8 (TWN)

Conteúdos

Capítulo 1.	Introdução	7
Capítulo 2.	A liberação de mosquitos geneticamente modificados eliminará as populações silvestres de mosquitos?	10
Capítulo 3.	A erradicação da população de mosquitos reduzirá a febre da dengue?	17
Capítulo 4.	Impactos do antibiótico tetraciclina	22
Capítulo 5.	Impactos ou alterações em outras espécies de mosquitos	26
Capítulo 6.	Introdução de novas cepas de mosquitos e transmissão de outras enfermidades	30
Capítulo 7.	Pode-se desenvolver uma resistência, e, portanto mais mosquitos geneticamente modificados iriam sobreviver e se reproduzir, ou a capacidade física dos mosquitos geneticamente modificados se reduz com o tempo?	33
Capítulo 8.	Compatibilidade com os métodos de controle tradicionais	36
Capítulo 9.	Os mosquitos geneticamente modificados poderão picar as pessoas ou causar danos a outros seres?	38
Capítulo 10.	Rastreabilidade e monitoramento	40

Capítulo 11.	Avaliar os impactos potenciais das liberações em um sistema complexo	42
Capítulo 12.	Regulação, consentimento e movimentos transfronteiriços	45
Capítulo 13.	Alternativas	63
Capítulo 14.	Conclusões	67
	Notas	71

NOTA

Uma versão anterior deste documento foi publicada no GeneWatch UK Briefing (agosto 2012).

CAPÍTULO 1

Introdução

Oxitec, uma empresa britânica de biotecnologia, liberou recentemente no Brasil milhões de mosquitos geneticamente modificados, depois de haver realizado experimentos menores nas Ilhas Cayman e na Malásia. Esta empresa também espera realizar experimentos em uma escala ainda maior no Brasil e iniciar novos experimentos no Panamá, Estados Unidos (Flórida Keys), Índia, Sri Lanka e talvez em outros países.

A técnica patenteada pela Oxitec para modificar insetos é conhecida como RIDL (do inglês, Liberação de Insetos que Carregam um Gene Letal Dominante).¹ Até agora, todos os experimentos que esta empresa realizou em campo foram com a cepa do mosquito *Aedes aegypti* OX513A que foi geneticamente modificado e, portanto, contém tanto um marcador fluorescente vermelho, como RIDL ou o traço “de letalidade condicionada”.

O objetivo deste experimento é que os mosquitos machos OX513A da Oxitec se cruzem com as fêmeas silvestres e produzam descendência, e que esta descendência morra ainda na fase de larva. Para tanto, espera-se que a liberação de um grande número de machos transgênicos – maior que a população atual de machos silvestres – com o tempo reduza a população total dos mosquitos adultos, já que muitas das crias transgênicas não sobreviverão à idade adulta. Os mosquitos transgênicos (geneticamente modificados) liberados nestes experimentos são

mosquitos da Febre Amarela (*Aedes aegypti*) que transmitem a doença tropical da dengue.

Antes da liberação dos mosquitos transgênicos nas Ilhas Cayman e no Brasil não foram publicadas as avaliações de risco, nem foi realizada consulta à população. Na Malásia, somente foi publicada um resumo da avaliação de risco. GeneWatch obteve cópias das avaliações de risco no Reino Unido, já que a Oxitec deve apresentá-las como requisito para a exportação de ovos de mosquitos transgênicos e para sua liberação pela primeira vez em um determinado país. Em nenhum caso a empresa cumpriu corretamente com o procedimento de notificação, portanto, não foi possível realizar uma análise independente para estabelecer se as avaliações de risco cumpriam ou não com as normas européias.

Existem muitas preocupações sobre a tecnologia utilizada pela Oxitec. Algumas das perguntas ainda sem resposta são descritas a seguir:

Alguns assuntos incluem:

- Os resultados dos experimentos de eliminação da população de mosquitos no Brasil ainda não foram publicados em revistas científicas. Não obstante, a informação de domínio público sugere que a RIDL poderia não ser efetiva para eliminar as populações de mosquitos e inclusive ser menos efetiva que a Técnica do Inseto Estéril (TIE, do inglês SIT) que utiliza a irradiação de insetos.
- A ineficácia é uma questão preocupante nas áreas onde o mosquito da dengue é endêmico, porque em alguns casos uma eliminação parcial ou temporária poderia piorar o problema da dengue.
- Oxitec não seguiu adequadamente o procedimento para a notificação transfronteiriça dos carregamentos internacionais de ovos de mosquitos geneticamente modificados; portanto as avaliações de risco não foram publicizadas

- antes dos testes de introdução de mosquitos no meio ambiente, não se cumprindo com as normas requeridas.
- Por conseguinte, um número considerável de assuntos importantes não foi tratado adequadamente antes da liberação de milhões de mosquitos geneticamente modificados nas Ilhas Cayman e no Brasil. Outros experimentos menores na Malásia incluíram um processo de consulta prévia; contudo, também existiram algumas falhas neste processo que devem ser levadas em conta.
 - Em seu material de divulgação sobre os experimentos, a Oxitec simplificou excessivamente a relação complexa existente entre *Aedes aegypti*, as outras espécies de mosquitos, os seres humanos que são picados por estes e os quatro serotipos do vírus da dengue. Isto significa que os impactos adversos mais importantes foram efetivamente excluídos do debate público, do processo de avaliação de riscos e do processo de obtenção do consentimento das populações locais.
 - Em repetidas ocasiões a Oxitec referiu-se a seus mosquitos transgênicos como estéreis, mas esta esterilidade é parcial e condicional. Os mosquitos transgênicos chegam a se reproduzir, mas a maioria morre em uma etapa larvária. O número de crias que sobrevivem à idade adulta é um dos muitos fatores que afetam a eficácia e segurança deste método.
 - A decisão de levar a cabo experimentos em uma escala maior no Brasil parece responder a um acordo político para comercializar a tecnologia da Oxitec neste país, ao invés de responder a uma avaliação integral dos possíveis riscos e benefícios.

CAPÍTULO 2

A liberação de mosquitos geneticamente modificados eliminará as populações silvestres de mosquitos?

Oxitec compara frequentemente sua tecnologia RIDL com a Técnica do Inseto Estéril (TIE). A técnica TIE consiste em liberar grandes quantidades de insetos irradiados para que cruzem com os silvestres. Já que os insetos irradiados são estéreis e não produzem crias, esta técnica pode ser efetiva na hora de reduzir as populações de insetos. Também foram testados métodos de esterilização química.

A TIE foi utilizada com êxito em algumas espécies de pragas na agricultura, mas teve menos êxito em outras porque cada espécie de inseto tem uma forma de vida e comportamento particulares². Em geral, a TIE não é efetiva para reduzir altas populações de insetos se não se combina com outros métodos de controle convencionais, mas pode ser efetiva para reduzir ou erradicar populações menores e isoladas³. Contudo, esta técnica em geral falhou com mosquitos, já que a eliminação da população se deu somente em poucos experimentos onde foram liberadas grandes quantidades de mosquitos estéreis em relação aos números de mosquitos silvestres^{4,5}.

Embora tenham sido realizados alguns experimentos de campo sobre a capacidade de acasalamento e outros fatores, foram conduzidos unicamente dois testes de eliminação utilizando a técnica TIE com mosquitos *Aedes aegypti*. Estes testes se realizaram no final década de 1970, em um vilarejo isolado do Quênia,

utilizando machos semi-estéreis cuja fertilidade era de 37%. No primeiro experimento foram liberados aproximadamente 10 mosquitos estéreis para cada mosquito silvestre, mas teve um baixo efeito na população e foi menos efetivo que retirar as larvas de recipientes domésticos de água em um vilarejo vizinho.⁶ Um segundo experimento utilizando a TIE foi conduzido na mesma localidade com resultados similares⁷. Dois marcadores genéticos colocados nos machos liberados – e que não existiam naturalmente na região - continuavam aparecendo na população durante o período de observação; ou seja, quase um ano depois de haverem terminado os experimentos⁸.

Atualmente, não se utiliza a TIE em nenhuma espécie de mosquito. Contudo, existem alguns programas que investigam seu uso potencial com mosquitos *Anopheles arabiensis* (que transmitem malária) no Sudão,⁹ e *Aedes albopictus* (que transmitem a dengue e outros vírus) na Itália.¹⁰ Experimentos recentes com *Aedes albopictus* sugerem que é possível ajustar as doses de radiação para que estes mosquitos possam ser esterilizados sem perder sua aptidão física para o acasalamento.¹¹

A aplicação da técnica TIE aos mosquitos é complicada devido aos efeitos de “densidade dependente” nas populações de mosquitos.^{12,13} O tamanho da população de mosquitos não depende unicamente de quão bem estes se reproduzem, senão de outros fatores, como a competição que existe entre as larvas por comida e pelos locais de reprodução. Caso a população dos mosquitos esteja limitada em grande parte a esses fatores, a redução da capacidade reprodutiva teria um efeito pequeno.¹⁴ Devido aos efeitos “densidade dependentes”, reduzir o número de mosquitos que se reproduzem com êxito pode ter pouco impacto sobre o número total de mosquitos adultos e, paradoxalmente, algumas vezes pode inclusive aumentar as populações. Por exemplo, devido à redução no êxito de reprodução, também é reduzida a competição entre as larvas pelos recursos, e, por isso, o número de sobreviventes pode aumentar. Os efeitos

“densidade dependentes” podem influenciar a geração atual de mosquitos ou as futuras gerações (efeitos densidade dependentes retardados).¹⁵ Os efeitos “densidade dependentes” tendem a ser menos importantes para as pragas nas monoculturas da agricultura em grande escala já que o abastecimento de comida é ilimitado e, portanto, neste caso, a competição por recursos joga um papel menos importante.

O fluxo de mosquitos das áreas vizinhas em direção a uma área onde a população tenha sido eliminada pode ser um dos maiores problemas ao usar a TIE. Uma esterilização incompleta, a redução de competitividade de acasalamento (comparado com os mosquitos silvestres), e a migração de mosquitos desde as áreas vizinhas podem reduzir a efetividade da TIE.¹⁶ Os ovos do *Aedes aegypti* podem sobreviver vários meses sob condições de estiagem em um estado de repouso vegetativo ao final de seu desenvolvimento embrionário, o que dificulta o controle das populações já que podem se espalhar através da dispersão de ovos.¹⁷ O Centro Americano de Controle e Prevenção de Enfermidades (CDS) manifesta que ainda que se eliminem de um lugar todas as larvas, pupas e adultos de *Aedes aegypti*, a população destes poderia recuperar-se duas semanas depois, como resultado da eclosão dos ovos, devido às chuvas ou ao acréscimo de água aos recipientes nos quais estão albergados.¹⁸

A Oxitec argumenta que a RIDL é uma técnica mais exitosa que a TIE devido a duas razões principais: (1) os machos RIDL têm uma maior capacidade física que os irradiados e portanto competiriam melhor com os machos silvestres na hora de cruzar com as fêmeas silvestres e (2) porque as crias dos mosquitos transgênicos sobrevivem à fase larvária tardia ou à fase embrionária inicial, pelo que também competiriam com as larvas silvestres por comida, e por isso a RIDL seria mais efetiva para eliminar as populações de mosquitos silvestres. Para fazer estas afirmações a Oxitec se baseia em várias modelagens de

computador que buscam prognosticar como responderão as populações de mosquitos silvestres diante da liberação de grandes quantidades de mosquitos geneticamente modificados.^{19,20,21,22}

Todo este modelo contém muitas hipóteses simplificadas, incluindo suposições sobre como atuam os efeitos “densidade dependentes” nas populações de mosquitos. Estas modelagens foram construídas a partir de dados sobre o desenvolvimento de adultos e larvas *Aedes aegypti* da Tailândia;²³ mas estes não foram validados com dados das outras áreas onde a Oxitec levou a cabo seus experimentos.

Os resultados do modelo indicam que as dinâmicas das populações de mosquitos não são diretas e a liberação dos mosquitos estéreis ou RIDL podem ter efeitos contraproducentes, incluindo oscilações na abundância de adultos – que poderiam inclusive superar os níveis habituais da população – e aumentos nas populações de mosquitos nas áreas adjacentes. Se estes aumentos nas populações de mosquitos chegam a ocorrer nas áreas de liberação ou próximo a elas, as populações humanas poderiam estar em risco. A Oxitec afirma que estes riscos aparecem com a tecnologia TIE, mas não com a RIDL. Não está claro se estes modelos representam o que ocorre no mundo real; portanto, é possível que nem a TIE nem a RIDL apresentem estes riscos, mas também é possível que os dois métodos o façam. Na prática, não existe evidência de que a competição entre as larvas RIDL e as larvas silvestres aumente a efetividade da RIDL em comparação com a técnica TIE. Uma complicação adicional é que os efeitos das interações das larvas nas populações de mosquitos são diferentes em diferentes contextos, já que podem alterar-se devido às condições ecológicas.²⁴

Nos experimentos realizados nas Ilhas Cayman em 2010, a Oxitec mediu os efeitos de liberar aproximadamente três milhões de mosquitos OX513A geneticamente modificados entre as populações locais. A Oxitec manifestou que alcançou com isso uma redução de 80% na população de *Aedes aegypti*; assim

publicou amplamente na imprensa e mostrou alguns dados nas apresentações da empresa.²⁵ Contudo, dois anos após haver anunciado estes resultados, publicaram os resultados de um pré-experimento de liberação de mosquitos transgênicos nas Ilhas Cayman em uma revista científica. É importante anotar que este pequeno experimento não buscava eliminar a população silvestre.^{26,27} Em janeiro de 2011, a Oxitec apresentou os resultados da prova da eliminação da população nas Ilhas Cayman para a revista científica *Science*,²⁸ porém a referida revista não publicou estes resultados, senão que os resultados apareceram publicados em uma revista diferente: *Nature Biotechnology* em setembro de 2012.²⁹ Isto significa que experimentos adicionais foram levados a cabo na Malásia e no Brasil antes que a taxa de liberação (de mosquitos transgênicos e mosquitos silvestres) fosse publicada e antes que os detalhes deste experimento fossem apresentados ao público independente ou a um exame científico.

A revista *Science* pode ter rejeitado ou atrasado a publicação desta informação por razões éticas ou científicas. As pesquisas na *Nature Biotechnology* são submetidas a uma revisão por pares a discrição do editor, portanto, não está claro quais padrões científicos foram utilizados para sua análise. A Oxitec não estabeleceu uma linha de base nem as flutuações das populações silvestres dos mosquitos antes de conduzir seus experimentos; não existiam dados sobre a presença de *Aedes aegypti* nos lugares escolhidos pela Oxitec já que se buscaram áreas que não tinham medidas de controle e que não haviam sido monitoradas previamente.³⁰ A empresa afirma que mediu uma diferença de 80% entre os números de mosquitos na área da liberação e na área circundante, mas a investigação apresenta estimativas de redução das populações silvestres de mosquitos que vão dos 60% aos 85%, dependendo das comparações que são feitas. Já que não existe uma linha de base das populações de mosquitos, os resultados são incertos. Em algumas ocasiões, a Oxitec moveu as armadilhas de mosquitos de um lugar para outro e

modificou o tamanho da área de liberação-experimento, o que dificulta a interpretação dos resultados. Além disso, permanece sem responder à preocupação sobre o aumento de mosquitos nas áreas vizinhas após a liberação de mosquitos geneticamente modificados no meio-ambiente. Durante o experimento, a Oxitec teve que aumentar significativamente o número de mosquitos liberados: de 3.150 machos por hectare/por semana, para aproximadamente 14.000 por hectare/por semana (em uma área total de 16 hectares), para alcançar os efeitos esperados de eliminação da população. Quando os habitantes locais se queixaram de mal estar causados pela grande quantidade de mosquitos, a Oxitec reduziu à metade o número de adultos liberados e implantou cerca de 5.600 pupas transgênicas, três vezes por semana, em caixas que se encontravam a uma distância de 70 a 90 metros entre uma e outra. Isto sugere que a tecnologia foi relativamente ineficaz e falhou na hora de superar os problemas previamente detectados com o uso da tecnologia TIE. Na pesquisa, a Oxitec afirma que a eliminação da população se conseguiu ao liberar 3.500 machos transgênicos por hectare/por semana, com uma proporção de liberação de 5 a 1. No entanto, esta afirmação baseia-se no argumento de que existiu um atraso no tempo dos efeitos das liberações anteriores, o que é difícil verificar.

As liberações na fase final do experimento foram quatro vezes maiores, o que significa uma proporção de liberação de 20 para 1, ou mais. Antes da publicação destes resultados, os comunicados à imprensa sugeriam que se necessitaria uma proporção de liberação de 10 para 1 (mosquitos transgenicos para mosquitos silvestres), muito embora o cálculo tivesse que ser maior.³¹

Os resultados preliminares dos experimentos no Brasil mostram que a proporção de liberação utilizada na fase final dos experimentos conduzidos no Brasil foi de 54 RIDL para 1 macho silvestre. A competitividade de acasalamento foi de 0,03 (3 em 100) em médio, e reduziu para 0,012 (1,2 em 100) na fase final.³² O número de mosquitos capturados na área de controle também aumentou na fase final do experimento. Produziram-

se mais de meio milhão de mosquitos por semana durante a última fase dos experimentos e as liberações se concentraram em uma pequena área de casas em Itaberaba (Bahia), de 500 metros por 200 metros. A alta proporção de liberação e baixa competitividade de acasalamento sugerem que a RIDL é menos efetiva que a TIE. Antes de conduzir os experimentos no Brasil, a pesquisadora chefe Profa. Margareth Capurro previu que a proporção necessitada seria de 5 a 10 (mosquitos transgênicos para mosquitos silvestres).³³

Os resultados dos experimentos da Oxitec sobre a eliminação da população de mosquitos no Brasil não foram publicados em revistas científicas, mas a informação de domínio público sugere que a RIDL poderia não ser realmente efetiva na hora de eliminar as populações de mosquitos e poderia inclusive ser menos efetiva que a TIE; ou seja, utilizando insetos irradiados. Sua ineficácia poderia ser um assunto preocupante se houve descuido de outros métodos mais efetivos. Pior ainda, em algumas circunstâncias a eliminação parcial ou temporária das populações de mosquitos pode piorar a situação da enfermidade da dengue, como se argumenta nos capítulos seguintes. Além disso, ainda que a RIDL fosse temporariamente exitosa para reduzir a população do mosquito *Aedes aegypti*, poderia não ter o efeito desejado na febre da dengue e seu efeito poderia não se manter. Estes pontos são tratados com mais detalhes a seguir.

CAPÍTULO 3

A erradicação da população de mosquitos reduzirá a febre da dengue?

Ainda que parecesse lógico assumir que a redução da população dos mosquitos transmissores da dengue reduza a incidência da enfermidade, na realidade a situação é mais complexa. A transmissão da dengue pode por vezes continuar mesmo com um número reduzido de mosquitos e o limiar de transmissão da enfermidade é desconhecido.³⁴ No Brasil, um estudo encontrou que o número de casos de dengue em duas áreas diferentes estava associado ao tamanho da população humana, mas não ao número de mosquitos.³⁵ Se bem que a chuva (associada com o aumento do número de larvas de mosquitos) joga um papel importante, a densidade da população e a pobreza são dois fatores essenciais na incidência da dengue e às mortes associadas a esta enfermidade.³⁶ Os padrões locais de transmissão são complexos e a densidade da população humana joga um papel fundamental para determinar a dinâmica da transmissão da dengue endêmica.³⁷

A febre da dengue tem uma imunologia complexa já que os anticorpos contra um dos quatro serotipos às vezes protege os indivíduos, mas em outras aumenta a severidade da enfermidade na infecção seguinte (com um segundo serotipo). A ocorrência cíclica de epidemias é possível que seja devida à interação entre a disponibilidade dos hóspedes suscetíveis (por exemplo, as crianças nascidas logo após a epidemia), as ondas sucessivas de diferentes cepas do vírus da dengue e dos fatores climáticos.³⁸

A forma mais grave e muitas vezes letal da dengue é a febre hemorrágica que parece que ocorre com maior frequência quando uma pessoa que já foi infectada anteriormente é novamente infectada por um segundo serotipo de dengue. Parece que isto se deve aos mecanismos imunológicos incluindo a ampliação dependente de anticorpos, na qual os anticorpos desenvolvidos contra a primeira infecção fazem que a segunda seja mais grave. Contudo, se as duas infecções com diferentes serotipos ocorrem de maneira seguida (em semanas), se pode desenvolver uma imunidade cruzada, que tem o efeito contrário; isto é, reduz o risco da febre hemorrágica da dengue. Muitos dos indivíduos que habitam as áreas onde são abundantes os mosquitos vetores serão infectados por eles e adquirirão imunidade contra múltiplos serotipos. Desta forma, estarão protegidos pela imunidade cruzada e irão desenvolver resistência à febre da dengue hemorrágica. Uma preocupação sobre as intervenções parcialmente efetivas para reduzir os números de mosquitos é que embora a abundância de mosquitos diminua, um número maior de indivíduos será infectado novamente uma vez que a imunidade cruzada tenha diminuído, e assim a incidência de dengue hemorrágica irá aumentar. Um estudo na Tailândia sugere que nas regiões aonde existe uma forte transmissão da dengue, uma redução insuficiente das populações de mosquitos poderia aumentar a incidência da dengue hemorrágica em longo prazo, devido à existência do efeito complexo de imunidade cruzada.³⁹ Este estudo sugere que quando se reduziu a abundância do *Aedes aegypti* na Tailândia de um nível alto para um nível moderado, *aumentou* a incidência da dengue hemorrágica em 40%. Um modelo matemático com estes dados confirmou esta afirmação.⁴⁰ Se esta informação é correta, pode ser muito importante para os programas de controle da dengue, incluindo o uso dos mosquitos transgênicos da Oxitec. Esse estudo sugere que os programas ineficazes podem inclusive piores, e não somente ineficazes, porque na realidade estes poderiam aumentar o dano causado pela enfermidade, ao menos nas áreas de maior risco.

Nos modelos matemáticos iniciais da Oxitec somente incluiu-se um serotipo do vírus da dengue, portanto, não se analisaram os possíveis efeitos adversos devido à interação entre os quatro diferentes tipos de vírus e a imunidade humana.⁴¹ Um modelo mais recente inclui dois serotipos, mas não inclui os benefícios em curto prazo da imunidade cruzada e assim não poderia prever o problema identificado na Tailândia: o modelo da Oxitec assume que a redução nos números de mosquitos gerará somente benefícios.⁴²

Vários autores advertiram que a redução inicial nos números de mosquitos poderia causar uma redução na imunidade humana à dengue nas áreas endêmicas. Este efeito de imunidade, combinado com a transmissão residual da enfermidade (de *Aedes aegypti* ou *Aedes albopictus*), poderia dar como resultado um “efeito bumerangue”, no qual a quantidade de enfermidades graves aumenta apesar da redução no número de mosquitos *Aedes aegypti*.⁴³ Dois acionistas da Oxitec são co-autores de uma pesquisa que estudou o “efeito bumerangue” em Singapura.⁴⁴ Apesar de que neste caso o “efeito bumerangue” ocorreu aplicando métodos tradicionais de saúde pública, é possível que tal efeito resulte mais grave ainda caso se utilize uma tecnologia que se torna menos efetiva com o passar do tempo (com efeitos similares aos que teria implementar, e em seguida parar um programa de saúde pública para eliminar os locais de reprodução). Isto significa que a possibilidade de que se desenvolva uma resistência à RIDL (ver abaixo) deve ser tomada muito em conta, porque o uso de uma tecnologia que só é temporariamente efetiva poderia também piorar a situação da dengue.

As preocupações sobre a imunidade humana se aplicam em áreas onde a dengue é endêmica, como Brasil, Panamá ou Malásia. Não obstante, a Oxitec também realizou experimentos ou propôs experimentar sua tecnologia em lugares como as Ilhas Cayman e Florida Keys, onde somente ocorrem casos esporádicos de dengue. Os casos nestas áreas ocorrem quando

uma pessoa, que tenha sido infectada em outro país, ingressa de volta ao território, é picada por um mosquito que logo transmite à enfermidade a outros na área. Devido ao fato que é necessário unicamente um pequeno número de mosquitos para a transmissão da enfermidade, é possível que reduzir as populações de mosquitos tenha somente um efeito marginal na incidência da dengue nestas circunstâncias.

As mudanças na estrutura da população (por exemplo, tamanho do mosquito), assim como a abundância, podem afetar a transmissão da dengue.⁴⁵ Uma possibilidade que não foi investigada suficientemente é que o vírus da dengue sofra uma mutação e se torne mais virulento. O método de eliminação da população apresenta um risco mais baixo que as tentativas de modificar a transmissão da enfermidade; em todo o caso, foram realizados muito poucos estudos sobre este tema.⁴⁶

Recentemente, um grupo de pesquisadores discutiu as dificuldades de avaliar se a liberação de mosquitos transgênicos terá um impacto benéfico na incidência da dengue e propõe monitorar os impactos potenciais da enfermidade mediante a medição dos anticorpos que a população desenvolve contra o vírus.⁴⁷ Todavia, a Oxitec continua realizando afirmações infundadas de que a redução da população do *Aedes aegypti* conduzirá inevitavelmente para uma redução na incidência da dengue.

Mesmo que a tecnologia da Oxitec tivesse êxito eliminando as populações de mosquitos silvestres, poderia não apresentar os benefícios de reduzir a febre da dengue, devido aos baixos limiares de transmissão da enfermidade. Nas áreas endêmicas e sob certas circunstâncias, um “efeito bumerangue” poderia piorar a situação ou poderia aumentar a incidência da dengue hemorrágica. Estes problemas são ainda mais prováveis se a tecnologia tem uma eficácia temporal ou limitada na eliminação da população dos mosquitos *Aedes aegypti*. A Oxitec liberou grandes quantidades de mosquitos modificados geneticamente nas áreas de dengue endêmico no Brasil e não há monitoramento seus efeitos na saúde.

CAPÍTULO 4

Impactos do antibiótico tetraciclina

Os mosquitos da Oxitec OX513A foram modificados geneticamente para poder sobreviver à idade adulta somente na presença da tetraciclina (um antibiótico utilizado amplamente na agricultura industrial e na medicina). A tetraciclina atua como um interruptor químico: em sua presença, os mosquitos podem se reproduzir por várias gerações, mais em sua ausência muitos deles morrem. No laboratório, os cientistas cruzam os mosquitos transgênicos adultos na presença do antibiótico e logo escolhem os machos para liberá-los no ambiente. Assume-se que os mosquitos machos transgênicos cruzarão com fêmeas silvestres e que suas crias morrerão na falta da tetraciclina, em sua maioria durante o estado larvário.

O traço da “condicionalidade letal” da Oxitec foi criado ao modificar geneticamente os mosquitos para que se expresse uma proteína chamada tTA (transativador). O alto nível de tTA é tóxico para os mosquitos e, portanto as larvas morrem; contudo, este mecanismo não está totalmente entendido. A tetraciclina se une ao tTA e prevê a expressão de mais tTA, o que por sua vez permite que os mosquitos sobrevivam até a idade adulta. Desta forma os mosquitos podem reproduzir-se em laboratório já que se administra tetraciclina através de seu alimento.

A Oxitec relatou que as crias de seus mosquitos transgênicos no laboratório, tiveram uma taxa de sobrevivência de 3-4% ainda

na ausência de tetraciclina.⁴⁸ Porém, a taxa de sobrevivência pode ser maior se existe uma contaminação de tetraciclina no ambiente.⁴⁹ Um documento confidencial da Oxitec, que foi divulgado através das ONGs, revela que as crias de mosquitos geneticamente modificadas alimentadas com ração de gato tiveram uma taxa de sobrevivência de 15%.⁵⁰ A comida de gato estava composta de frangos criados industrialmente, que devia estar contaminada com tetraciclina – substância que é amplamente usada na agricultura: parece que o tratamento térmico aplicado aos frangos na produção da ração de gato não eliminou totalmente a tetraciclina. A Oxitec tratou de ocultar a informação deste documento argumentando que era informação comercial de caráter confidencial.^{51,52}

Grandes quantidades de antibióticos são lançadas diariamente no entorno natural através de diversos efluentes como os que provêm da agricultura industrial e da aquicultura. A tetraciclina é um dos tipos de antibióticos mais comumente utilizados na medicina humana e veterinária.⁵³ Detectou-se este tipo de antibióticos em diferentes produtos alimentícios como carnes,⁵⁴ leite,⁵⁵ peixes criados⁵⁶ e mel;⁵⁷ no esterco de animais,⁵⁸ e águas servidas.⁵⁹ O tempo que estes antibióticos demoram para degradar-se depende do alimento, o meio e outros fatores como a temperatura.

A Oxitec e seu sócio pesquisador que alimentou os mosquitos transgênicos com ração de gato afirmaram que a tetraciclina não está presente no ambiente em quantidades suficientes para assegurar a sobrevivência dos mosquitos transgênicos, e que a espécie *Aedes aegypti* não se encontra em nenhum lugar que possa estar contaminado com tetraciclina.^{60,61} Para chegar a esta conclusão, a Oxitec revisou a literatura científica sobre a contaminação com tetraciclina nas estações municipais de esgoto, mas não considerou nenhuma outra fonte deste ou outros antibióticos da mesma família de produtos químicos. As águas servidas provenientes de humanos e animais se contaminam

frequentemente com tetraciclina e este antibiótico pode estar presente nos esgotos incluindo cloacas, fossas sépticas e excrementos de animais. Os frangos criados industrialmente estão presentes no meio ambiente, na ração para gatos e outros, por exemplo, em resíduos de *fast food*. Os níveis de tetraciclina ou algum químico similar pode ter sido suficientemente alto e persistente na ração de gato para reportar esta taxa de sobrevivência. Todavia, parece que a Oxitec não identificou a causa deste efeito e tampouco demonstrou que não existem níveis similares desta substância em outros alimentos ou rações. Tampouco estabeleceu limiares que excluam a possibilidade de que níveis mais baixos de tetraciclina ou químicos similares possam igualmente causar problemas de sobrevivência, nem publicou informação sobre a curva “dose – resposta”.

Uma investigação recente cita amplas provas de que os mosquitos *Aedes aegypti* se reproduzem em águas servidas, onde a tetraciclina poderia estar presente.⁶² Mesmo que o *Aedes aegypti* usualmente se reproduza em pequenos charcos de água como os que se formam em vasos e potes, foram também encontrados em fossas séptica na Nigéria, Porto Rico e Florida. Além disso, vários estudos confirmaram que podem reproduzir-se em águas servidas contaminadas.^{63,64,65,66,67} Os autores do estudo de Porto Rico calcularam que as fossas sépticas poderiam produzir mais de 18.000 *Aedes aegypti* adultos por dia e concluíram que a reprodução em fossas sépticas poderia contribuir significativamente para a manutenção do vírus da dengue na ilha.⁶⁸ Durante 2004, havia mais de 36.000 sistemas sépticos e entre 5.000 a 10.000 cloacas em Florida Keys, onde a Oxitec planeja realizar seus próximos experimentos.⁶⁹ No ano de 2005, no Brasil se registraram 78 milhões de habitantes que possuíam fossas sépticas.⁷⁰ As áreas como os bairros marginais, que não têm serviço de abastecimento de água (um fator de risco da dengue), geralmente tampouco têm acesso a um sistema de esgoto centralizado.⁷¹

Em um estudo nos Estados Unidos, os genes de resistência às concentrações de tetraciclina nas bactérias -medidos em efluentes de fossas sépticas modernas- foram algumas vezes maiores que aqueles presentes nas águas residuais tratadas na rede municipal; contudo, não foram reportadas as concentrações de tetraciclina nas fossas sépticas.⁷² Foram encontradas concentrações de tetraciclina de até 65,2 µg/L em esgoto municipal em um estudo realizado na China.⁷³ Este nível é mais alto que os 10 µg/L que a Oxitec estabelece como o “limiar” para a sobrevivência dos mosquitos (informação baseada em dados não publicados).⁷⁴ Não se sabe se poderiam existir concentrações similares nos lugares de reprodução do *Aedes aegypti* (como fossas sépticas, cloacas ou áreas contaminadas com resíduos de alimentos ou resíduos agrícolas) porque esta importante pesquisa ainda não foi realizada.

A dependência da tecnologia da Oxitec RIDL na tetraciclina constitui uma das falhas fundamentais pois a tetraciclina é amplamente utilizada nas práticas médicas e veterinárias e se encontra frequentemente no esgoto, em excrementos, animais criados industrialmente e nos alimentos industriais. A Oxitec não entregou informação suficiente para poder estabelecer as taxas de sobrevivência de seus mosquitos geneticamente modificados em ambientes contaminados com tetraciclina como são as fossas sépticas. Uma alta taxa de sobrevivência das crias de mosquitos transgênicos faria que a tecnologia da Oxitec não fosse efetiva na hora de eliminar a população de mosquitos silvestres. Além disso, grandes quantidades de mosquitos fêmeas transgênicos (que picam e podem transmitir as enfermidades) poderiam sobreviver e reproduzir-se, possivelmente por várias gerações.

CAPÍTULO 5

Impactos ou alterações em outras espécies de mosquitos

A febre da dengue também é transmitida pelo mosquito tigre asiático *Aedes albopictus*, igual a alguns outros vírus.⁷⁵ *Aedes aegypti* é originário da África e se dispersou em muitas outras áreas dos trópicos através do comércio de escravos. *Aedes albopictus* é originário do Sudeste Asiático mas se expandiu amplamente para muitas regiões tropicais, subtropicais e temperadas, tanto nas áreas urbanas como rurais ao redor do mundo. As duas espécies podem dispersar-se extremadamente rápido e podem interagir com a outra e deslocar-las: por exemplo, *Aedes albopictus* foi substituiu o *Aedes aegypti* em grande parte da Florida e das Bermudas.⁷⁶

Se a liberação de mosquitos geneticamente modificados *Aedes aegypti* tem êxito em eliminar as populações silvestres destas espécies, é possível que os números do *Aedes albopictus* se vejam aumentados devido à diminuição da competição nos locais de reprodução e alimentos. Este risco foi qualificado como “médio” no informe NRE UNDP GEF durante a oficina de Avaliação de Riscos dos Insetos Transgênicos na Malásia em novembro de 2008, como revelou uma publicação da Diretora de Assuntos Regulatórios da Oxitec, Camilla Beech e outros.⁷⁷ A maioria de outros métodos utilizados para reduzir as populações de mosquitos (por exemplo, eliminar os locais de reprodução, armadilhas de mosquitos, fumigações, larvicidas) não são específicos para cada espécie, e portanto este problema não é comum que

se apresente. Porém, já que a RIDL está dirigida somente a uma espécie, existe o risco de que os números de *Aedes aegypti* se reduzam, mas os números de *Aedes albopictus* aumentem ou se estabilizem em áreas onde antes não causavam problemas.

Aedes aegypti y *Aedes albopictus* são espécies diferentes com comportamentos diferentes, mas o habitat das duas espécies se sobrepõe parcialmente; podem reproduzir-se nos mesmos lugares e a competição entre suas larvas pode afetar sua abundancia relativa.^{78,79,80} *Aedes albopictus* foi substituído por *Aedes aegypti* nas principais cidades do Sudeste Asiático, onde o *Aedes aegypti* é considerado o principal vetor do vírus da dengue,⁸¹ contudo, as duas espécies podem jogar um papel importante na transmissão da enfermidade.⁸² *Aedes albopictus* foi responsável pelas epidemias concorrentes de dengue e chikungunya no Gabão,⁸³ a febre hemorrágica da dengue em Dhaka, Bangladesh,⁸⁴ e a reaparição da dengue no sul da China.⁸⁵ Na China, o *Aedes aegypti* é geralmente o vetor da dengue em áreas costeiras e *Aedes albopictus* é o vetor nas regiões internas.⁸⁶ Embora diferentes cepas existam em diferentes países e variem em sua capacidade de transmitir a enfermidade, o *Aedes albopictus* pode ser um vetor da dengue muito apto.⁸⁷ Seu papel na transmissão da enfermidade na América do Sul é pouco conhecido, embora esta espécie pareça ter jogado um papel importante nos surtos de dengue em Colômbia.⁸⁸ Um estudo sugere que o *Aedes albopictus* constitui uma ameaça preocupante para o controle da dengue no Brasil e que poderia ser, além disso, o vínculo entre as áreas de selva e as áreas urbanas da febre amarela.⁸⁹ Parece que é uma espécie mais invasiva que o *Aedes aegypti*⁹⁰ e existe evidencia de que pode ser menos suscetível a alguns inseticidas.⁹¹ O aumento do *Aedes albopictus* pode ser daninho para a saúde e seu aumento ou estabelecimento em uma nova área poderia ser difícil de controlar.

Em algumas áreas dos Estados Unidos, o *Aedes albopictus* deslocou o *Aedes aegypti*, mas em algumas áreas do sul da Flórida eles coexistem: um estudo de 2004 encontrou a espécie *Aedes albopictus* em Florida Keys embora o *Aedes aegypti* seja a espécie mais difundida.⁹² A esterilidade causada pela reprodução cruzada entre o *Aedes albopictus* e o *Aedes aegypti* pode haver contribuído inicialmente para a redução do *Aedes aegypti* em muitas áreas da Flórida.⁹³

A competição entre as larvas pode também afetar a probabilidade de transmissão do vírus, o que por sua vez pode ter importantes conseqüências para a enfermidade da dengue.⁹⁴ A competição aumenta a probabilidade de adquirir infecções para *Aedes albopictus*, mas não para *Aedes aegypti* devido aos arbovírus. Se a invasão de *Aedes albopictus* substitui competitivamente o *Aedes aegypti*, e as duas espécies podem coexistir, então este efeito competitivo pode incrementar as capacidades de vetor do *Aedes albopictus* comparadas as do *Aedes aegypti*. Então, *Aedes albopictus* poderia assumir um papel mais importante na transmissão da dengue, porque aumentaria não apenas em número como também em sua habilidade para transmitir o vírus.

A Oxitec publicou um estudo que pretende modelar as interações entre *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, reconhecendo que não competem por recursos; este modelo foca unicamente os efeitos no número de mosquitos, não na transmissão de enfermidades.⁹⁵ O modelo produz muitos resultados possíveis, dependendo das hipóteses. Em outras declarações, a Oxitec aceitou que é possível que possa haver um aumento no número ou espectro de *Aedes albopictus*, mas manifesta que nesta situação o único que causará é uma pequena redução no efeito líquido benéfico que produzirá o controle ao *Aedes aegypti* e que em todo caso os programas de controle das duas espécies poderiam combinar-se.⁹⁶ A Oxitec publicou recentemente um estudo sobre *Aedes albopictus* transgênicos (uma versão fêmea não voadora

desta tecnologia) embora se encontre ainda em uma etapa muito incipiente de desenvolvimento.⁹⁷ O informe para imprensa deste estudo salienta as dificuldades de deter a dispersão da dengue pelo *Aedes albopictus*.⁹⁸

Na África Ocidental e Malásia a situação pode complicar-se ainda mais devido à existência de ciclos na transmissão da dengue que envolvem macacos e outras espécies de mosquitos *Aedes* de selvas.⁹⁹ O dengue selvático é –sem dúvida– geneticamente distinto da dengue urbana e as variedades domésticas de *Aedes aegypti* não são bons vetores do dengue selvático.

Existem vários problemas potenciais se escolhe-se utilizar um método que é espécie - específico; quer dizer, dirigido para uma só espécie - em uma enfermidade que é transmitida por mais de uma espécie de mosquito. Se a Oxitec elimina as populações de *Aedes aegypti*, poderia causar um aumento de *Aedes albopictus* que também é um vetor da dengue e outras enfermidades.

CAPÍTULO 6

Introdução de novas cepas de mosquitos e transmissão de outras enfermidades

As diferentes cepas de *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* variam em sua habilidade de transmitir a febre da dengue, a febre amarela e o vírus chikungunya.^{100,101,102,103,104} Por exemplo, as -aparentemente distintas- linhagens de *Aedes aegypti* no Brasil poderiam mostrar diferenças no referente à propensão de transmitir a enfermidade da dengue e a febre amarela.^{105,106}

A introdução de novas cepas geneticamente modificadas pode alterar a transmissão de uma ou mais destas enfermidades, especialmente se a cepa liberada difere da cepa silvestre presente na área em estudo. Por exemplo, o risco de um surto de febre amarela no futuro poderia aumentar se introduz-se uma cepa que transmite a febre amarela em uma área onde as cepas locais não o fazem. A resistência aos inseticidas também pode variar e a introdução de uma cepa parental potencialmente resistente deveria obviamente ser evitada.^{107,108}

Existem três tipos de ciclos de transmissão da febre amarela: selvática, intermediária e urbana. Na África existem os três ciclos, mas na América do Sul existem unicamente a selvática e a urbana.¹⁰⁹ A febre amarela selvática (ou da selva) ocorre nos bosques tropicais chuvosos onde os macacos infectados pelos mosquitos selváticos passam o vírus a outros mosquitos que se alimentam dos anteriores; estes mosquitos a seguir picam e infectam aos humanos que ingressam na selva, produzindo assim

casos esporádicos. A febre amarela urbana se transforma em uma epidemia quando os viajantes de áreas rurais introduzem o vírus em áreas com uma alta densidade de população humana. Os mosquitos domésticos e especialmente o *Aedes aegypti* podem transportar os vírus de uma pessoa a outra. Estes surtos tendem a expandir-se e assim a cobrir áreas mais extensas. Um surto deste tipo ocorreu no Brasil em 2008.¹¹⁰

A Oxitec diz que OX513A tem sua origem genética na Ásia e América Latina.¹¹¹ Nas Ilhas Cayman, a inserção de OX513A no *Aedes aegypti* (inicialmente desenvolvido a partir de uma cepa Rockefeller¹¹²) foi o produto de uma introgressão em uma cepa com antecedentes genéticos do México mediante cinco gerações de retrocruzamentos.¹¹³ Parece que esta mesma cepa foi utilizada posteriormente no Brasil. Na Malásia o organismo parental foi novamente a cepa transformada do *Aedes aegypti* Rockefeller, que logo foi cruzada com uma cepa mais resistente de *Aedes aegypti* adquirida na Ásia no Instituto Malásio de Investigação Médica (IMR), o que deu como resultado a criação da cepa OX513A(My1).^{114,115} Esta cepa foi testada para resistir aos inseticidas.¹¹⁶

A cepa Rockefeller de *Aedes aegypti* parece que se derivou de uma cepa estabelecida em Havana, Cuba por Carlos J. Finlay em 1881, utilizada nos experimentos iniciais que estabeleceram que o *Aedes aegypti* fosse o mosquito vetor da febre amarela.^{117,118} Isso parece, pois a Oxitec não publicou informação sobre as origens da cepa mexicana que se retrocruzou com a cepa geneticamente modificada Rockefeller, antes de sua liberação nas Ilhas Cayman e no Brasil. Além disso, parece que nem as cepas asiáticas nem as latinoamericanas de OX513A foram estudadas para determinar suas propriedades em relação à transmissão de enfermidades.

O uso das cepas não nativas nos experimentos de liberação da Oxitec - que incluíram cepas que podem em teoria ser más

efetivas que as cepas locais na transmissão da febre amarela – coloca a possibilidade de que tais cepas possam estabelecer-se nos locais onde se liberam os mosquitos e, portanto criar novos riscos para a saúde pública. Que isso se converta em um problema na prática dependerá das propriedades de transmissão das enfermidades das cepas retrocruzadas e a medida na qual os mosquitos transgênicos possam sobreviver e reproduzir-se (devido à sobrevivência de uma pequena porcentagem da prole dos mosquitos transgênicos, que pode aumentar na presença de contaminação com tetraciclina ou se a resistência se desenvolve com o tempo). Caso ocorra este problema, o risco seria maior no Brasil já que ali ainda existe a febre amarela selvática e poderia haver surtos de febre amarela urbana.

A Oxitec entregou informação insuficiente sobre as cepas de mosquitos que liberou e sobre o impacto potencial que estas têm referente à transmissão de vírus - incluindo a dengue, chikungunya a febre amarela - se estas cepas chegassem a se estabelecer no ambiente silvestre.

CAPÍTULO 7

Pode-se desenvolver uma resistência, onde mais mosquitos geneticamente modificados iriam sobreviver e se reproduzir, ou a capacidade física dos mosquitos geneticamente modificados se reduz com o tempo?

Uma diferença chave entre a Técnica de Esterilização de Insetos (TIE) utilizando insetos irradiados e a liberação de insetos modificados geneticamente é que a esterilidade induzida por radiações envolve vários rompimentos de cromossomos, enquanto o sistema RIDL se baseia em uma modificação genética específica. Portanto, as esterilidades induzidas por radiação são redundantes, o que não sucede com os métodos que aplicam a genética molecular.¹¹⁹ Alguns autores especularam sobre o fato de que qualquer evento genético ou molecular que permita a sobrevivência e reprodução êxitos dos mosquitos transgênicos poderia então ser rapidamente selecionada durante uma produção massiva.¹²⁰ Se isto sucede, o efeito de letalidade condicionada pode desaparecer rapidamente, já que se desenvolveria uma resistência nas instalações de produção ou no campo.

As mutações ocorrem aleatoriamente em qualquer população de mosquitos. A produção em grande escala dos mosquitos geneticamente modificados pode produzir mudanças genéticas inesperadas e instáveis,^{121,122} embora a Oxitec tenha desenvolvido um método que afirma que melhora sua estabilidade.¹²³

A Oxitec publicou alguns dos modelos de computador sobre como se poderia desenvolver a resistência a RIDL: se a resis-

tência se desenvolve ou não na prática depende de uma combinação complexa de fatores.¹²⁴ A Oxitec aceita que a resistência pode ocorrer, mas argumenta que pode ser monitorada e detectada antes que ocorra uma perda significativa de eficácia e que pode ser substituída uma nova linha de RIDL. Não está claro quão realista é esta afirmação na prática.

As mudanças genéticas não são os únicos mecanismos através dos quais se pode desenvolver a resistência: em um programa convencional TIE no Japão, parecia que as fêmeas silvestres não se mostravam receptivas a acasalar com os machos irradiados.¹²⁵

Em um estudo recente no México, 14% das fêmeas *Aedes aegypti* receberam sêmen de mais de um macho em um período de 48 horas, aumentando a probabilidade de que o acasalamento com um macho transgênicos não previna sua reprodução.¹²⁶ Contudo, este estudo não pode distinguir entre sêmen e fluido seminal, portanto a incidência de acasalamento múltiplo pode ter sido sobreestimada.

A reprodução massiva de mosquitos pode dar como resultado a perda da capacidade física ao longo do tempo (devido à endogamia conhecida como o “efeito de colônia”).¹²⁷ A perda da capacidade significa que menos machos se acasalarão com as fêmeas silvestres e portanto se reduzirá a efetividade. Na técnica TIE, novos insetos silvestres podem ser acrescentados à colônia antes da irradiação para incrementar sua capacidade. Com a técnica RIDL, devem-se criar periodicamente novos retrocruzamentos entre a linha parental dos mosquitos transgênicos e os novos mosquitos silvestres que logo deverão introduzir-se na colônia para incrementar sua capacidade.

Ainda que a tecnologia da Oxitec tivesse êxito no curto prazo, existem muitas formas nas qual a resistência poderia se desenvolver. Isto faria que a tecnologia fosse menos efetiva e portanto aumentaria as preocupações sobre biossegurança se mais mosquitos transgênicos sobrevivem e se reproduzem por varias gerações. A perda de capacidade e o acasalamento múltiplo podem também reduzir a efetividade. Nas áreas endêmicas da dengue, a perda de efetividade poderia causar um surto de casos se a transmissão da dengue e a imunidade humana diminuem com o uso desta tecnologia.

CAPÍTULO 8

Compatibilidade com os métodos de controle tradicionais

Os métodos tradicionais de controle de mosquitos poderiam limitar ainda mais a efetividade da tecnologia da Oxitec, já que estes eliminariam aos machos transgênicos antes que se acasalem com as fêmeas silvestres. Isto poderia suceder se se utilizam inseticidas para adultos e ainda que este não seja um método de controle rotineiro, é comum nas epidemias. Os mosquitos adultos são frequentemente capturados em armadilhas e a população também fumiga suas casas ou jardins. Eliminar os locais de reprodução dos mosquitos ou utilizar larvicidas ao mesmo tempo em que liberar os mosquitos modificados geneticamente poderia ocasionar que as larvas modificadas geneticamente nestes locais de reprodução não joguem o papel que devem nas populações silvestres de mosquitos; ou seja, de competição entre larvas transgênicos e não transgênicos. Por outro lado, não utilizar estes métodos de controle poderia expor a população a um risco desnecessário de contrair dengue ou outras enfermidades.

Na Malásia, foi pedido à população que não aplicassem inseticidas durante os experimentos da Oxitec, para que não interferisse nos resultados.¹²⁸ Nas Ilhas Cayman, foram capturados altos índices de mosquitos durante o primeiro teste de campo, já que aparentemente não se utilizou nenhum outro método para reduzir os números de mosquitos. De fato, a Oxitec escolheu locais onde não se aplicava nenhum método de controle de mosqui-

tos para que estes não interferissem com seus experimentos.¹²⁹ Isto suscita graves preocupações éticas se a população estava adequadamente protegida (utilizando os métodos existentes) durante as provas da Oxitec e se isto enfraqueceria os métodos de controle comunitários que são focados na eliminação dos locais de reprodução.

O uso dos mosquitos geneticamente modificados pode também desviar os recursos econômicos de outros métodos (ver o capítulo 13). O modelo de negócio da Oxitec é baseado em pagamentos repetidos em função das liberações contínuas de grandes quantidades de mosquitos geneticamente modificados com o objetivo de eliminar as populações de mosquitos silvestres.¹³⁰

O uso da tecnologia da Oxitec pode debilitar outros métodos de controle, através do desvio de recursos econômicos ou porque pode ser necessário suspender o uso de outros métodos para permitir a sobrevivência e reprodução dos mosquitos transgênicos da Oxitec.

CAPÍTULO 9

Os mosquitos geneticamente modificados poderão picar as pessoas ou causar danos a outros seres?

A Oxitec afirma que os mosquitos transgênicos não picarão as pessoas porque serão liberados somente mosquitos machos, que não picam. Contudo, a triagem dos machos antes de sua liberação se realiza mecanicamente e é imperfeita: nas Ilhas Cayman cerca de 0,5% de mosquitos geneticamente modificados após a triagem foram fêmeas, ainda que para o primeiro ensaio estes fossem posteriormente retirados a mão.¹³¹ Além disso, um 3,4% das crias dos mosquitos transgênicos sobrevivem no laboratório, a metade destes são fêmeas que ficam. Se os mosquitos geneticamente modificados encontram tetraciclina no ambiente, ou se desenvolvem resistência com o tempo, uma proporção muito maior de mosquitos fêmea transgenicos irá sobreviver e se reproduzir.

Ainda que estas porcentagens sejam baixas, o número total de mosquitos fêmea transgênicos liberados ou o número de crias que sobrevivem pode ser alto. Por exemplo, estima-se que uma nova planta no Brasil produzirá mais de 2,5 milhões de mosquitos adultos transgênicos por semana para ser utilizados em testes posteriores.¹³² Se o sistema de triagem não melhora, então 0.5% destes mosquitos serão fêmeas, o que daria uma quantidade de 12.500 mosquitos fêmea liberados a cada semana. Dependendo de quão exitoso seja o acasalamento dos mosquitos macho transgênicos, poderia haver milhares de fêmeas transgênicas na próxima geração.

A proteína sintética tTA se expressa em todas as células dos mosquitos geneticamente modificados e pode estar presente na saliva das fêmeas que picam, fator pelo qual se deveria também avaliar os possíveis danos, como as reações alérgicas em todos os humanos picados por mosquitos fêmeos transgênicos.¹³³ Embora a Oxitec afirme que a tTA não se expressa na saliva dos mosquitos, não publicou nenhuma evidência para sustentar esta afirmação. Os animais podem também ser picados por fêmeas transgênicas sobreviventes, e as larvas, pupas e mosquitos adultos geneticamente modificados mortos poderiam ser consumidos por outras espécies.

A Oxitec não publicou informação suficiente para demonstrar que as fêmeas transgênicas sobreviventes não serão um risco para animais ou humanos.

CAPÍTULO 10

Rastreabilidade e monitoramento

A Oxitec argumenta que seus insetos transgênicos são fáceis de monitorar e rastrear porque contém um marcador fluorescente assim como o traço RIDL. Contudo, experimentos no Arizona nos quais se utilizaram vermes da Oxitec modificados geneticamente demonstraram que o traço fluorescente começa a desaparecer nesta espécie alguns dias após terem sido capturados, especialmente em um clima quente. Foram realizados 4 testes: no Período 1 o marcador começou a falhar em uma armadilha ao quarto dia; no Período 2 e 3 a fiabilidade começou a declinar ao redor do dia 10; apenas no Período 4 o marcador mostrou muito pouca degradação (35 dias).¹³⁴ As temperaturas médias foram:

34,5°C ($\pm 5,2^\circ\text{C}$) no Período 1

31,8°C ($\pm 4,9^\circ\text{C}$) no Período 2

28,5°C ($\pm 7,6^\circ\text{C}$) no Período 3

19,1°C ($\pm 7,9^\circ\text{C}$) no Período 4

Os autores concluem que a temperatura parece ser o fator mais influente para a persistência do marcador fluorescente.

Se estes resultados se aplicam a mosquitos transgênicos, o marcador fluorescente poderia não fornecer uma fiabilidade adequada para monitorar as liberações, a menos que as armadilhas sejam checadas regularmente. A vida de um adulto

Aedes aegypti pode se estender de duas semanas a um mês, dependendo das condições ambientais¹³⁵ ainda que o marcador pareça desaparecer somente depois que o inseto morre na armadilha.¹³⁶ As áreas em risco de dengue estão fortemente ligadas às temperaturas mais altas. Em todo caso, os insetos geneticamente modificados podem ser identificados ao estudar seu ADN (usando o método PCR) se o marcador fluorescente já não é visível, mas para isso os pesquisadores deveriam primeiramente se dar conta de que os marcadores apresentam problemas. A Oxitec não prestou atenção aos problemas dos marcadores quando publicou seus resultados; ao invés disso, afirmou que os experimentos eram totalmente exitosos.¹³⁷

Os problemas com os marcadores fluorescentes nos insetos geneticamente modificados da Oxitec em um clima quente poderiam indicar que as liberações não estão sendo monitoradas adequadamente.

CAPÍTULO 11

Avaliar os impactos potenciais das liberações em um sistema complexo

A espécie de mosquito *Aedes aegypti* é parte de um sistema complexo que inclui múltiplas espécies de mosquitos; quatro serotipos do vírus da dengue e outros vírus como a chikungunya e a febre amarela, e os seres humanos que estes picam. Já que este sistema não é ainda compreendido em sua totalidade, sempre haverá o risco de que a natureza se adapte às liberações de mosquitos transgênicos mantidas em longo prazo de forma que esta pode causar mais danos do que benefícios. Os ecossistemas aos quais pertencem os mosquitos não estão compreendidos em sua totalidade e a transmissão do vírus da dengue é complexa.^{138,138,140}

Os mosquitos têm muitos predadores que consomem seus ovos, larvas e os insetos adultos. Por exemplo, algumas espécies de pequenos crustáceos chamados copépodos consomem larvas em piscinas e lagos¹⁴¹ assim como algumas espécies de peixes,¹⁴² girinos e insetos aquáticos,¹⁴³ alguns dos quais se especializam em consumir uma espécie particular de mosquito.¹⁴⁴ Contudo, os habitats-receptáculo contém populações menores ou menos espécies, se são comparado com as piscinas em terra, o que sugere que os depredadores aquáticos podem ser relativamente escassos em lugares onde o *Aedes aegypti* coloca seus ovos. Os predadores de mosquitos adultos incluem morcegos, pássaros, libélulas e sapos, que também comem outros insetos e que por isso não dependem das populações de mosquitos. As espécies

predadoras, sua abundancia relativa e as interações entre elas variam consideravelmente em diferentes ecossistemas.

Os fatores que podem impactar os ecossistemas incluem: um aumento substancial dos mosquitos adultos macho durante as liberações; as grandes quantidades de larvas e pupas mortas produzidas pelo efeito de letalidade nas crias de mosquitos; o consequente decrescimento (se é exitoso) na população dos mosquitos silvestres *Aedes aegypti* (e/ou as flutuações ou incremento nas populações nas áreas colindantes) e os efeitos em cadeia em outras espécies incluindo os mosquitos *Aedes albopictus*, o comportamento humano e a imunidade e a transmissão da dengue e outros vírus.

Supõe-se que na União Européia (UE), a liberação dos organismos geneticamente modificados (OGM) deve ser conduzida de acordo ao princípio “passo a passo”. Isto significa que o confinamento dos OGM vai sendo reduzido e a escala das liberações vai incrementando gradualmente, passo a passo. Isto ocorre unicamente se a avaliação dos passos prévios -em termos de proteção da saúde humana e do ambiente- indica que se pode tomar o passo seguinte.¹⁴⁵ A Oxitec passou por cima deste procedimento ao buscar liberar seus insetos geneticamente modificados primeiro no exterior (ainda que o *Aedes aegypti* não esteja estabelecido no Reino Unido, a empresa se encontra trabalhando com outros insetos sobre os quais pode haver estudos).

Se a empresa houvesse utilizado a metodologia “passo a passo”, poderia ter realizado e publicado os detalhados experimentos de laboratório sobre a resposta de seus mosquitos GM aos antibióticos da família da tetraciclina e haveria comparado estes experimentos com amostras e monitoramento ambiental para estabelecer as concentrações ambientais. Igualmente, a Oxitec poderia ter conduzido estudos mais detalhados em laboratório e realizado testes de campo para estudar os efeitos de com-

petição entre as larvas de mosquitos GM, as larvas de *Aedes aegypti* silvestres e as populações de *Aedes albopictus*, assim como também para estudar a interação das espécies silvestres onde planeja liberá-los.

Estes estudos haveriam podido ajudar a avaliar se a competição com as larvas silvestres realmente aumentava a eliminação dos mosquitos, e se os números de *Aedes albopictus* aumentariam em resposta a isso. É particularmente difícil entender por que a Oxitec seguiu com seus experimentos em grande escala nas áreas endêmicas de dengue no Brasil, sem primeiro publicar os resultados de seus experimentos nas Ilhas Cayman e por que segue ampliando estes experimentos, sem publicar os resultados de sua primeira fase de testes no Brasil. Parece que estas decisões foram tomadas sem a intenção de avaliar os impactos sobre a saúde e sem considerar os impactos potenciais no referente à imunidade humana ou imunidade cruzada.

Para evitar os efeitos adversos é necessário um maior entendimento das propriedades dos mosquitos GM e como se comportam os mosquitos silvestres no ambiente prévio à liberação dos mosquitos GM. Além disso, deveriam ser analisadas as interações com outras espécies de mosquitos, os humanos que são picados e os vírus que carregam.

CAPÍTULO 12

Regulação, consentimento e movimentos transfronteiriços

A Oxitec já argumentou em várias ocasiões que qualquer preocupação sobre sua ciência é um assunto a ser tratado pelas autoridades. Apesar disso, procedeu com sua primeira liberação de mosquitos em um país que não possui uma lei de biossegurança (as Ilhas Cayman) e sua avaliação de riscos no Brasil não foi publicada antes das liberações que conduziram.

Nas Ilhas Cayman foram realizadas as primeiras liberações de insetos geneticamente modificados no mundo; mais de 3 milhões de mosquitos OX513A da Oxitec foram liberados nos anos 2009 e 2010.^{146,147,148} Na Malásia, 6.000 mosquitos GM foram liberados entre o 21 de dezembro de 2010 e 5 de janeiro de 2011^{149,150} e desde fevereiro de 2011, mais de 10 milhões de mosquitos GM foram liberados em Juazeiro na Bahia no nordeste do Brasil.¹⁵¹ Agora se planejam testes maiores para estudar a eliminação de mosquitos no Brasil e há planos de incluir os experimentos em um segundo estado brasileiro, Tocantins.^{152,153}

O transporte internacional e as liberações de organismos modificados geneticamente (também conhecidos como organismos vivos modificados OVM) são regidos pelo Protocolo de Cartagena sobre Biossegurança (PCB) da Convenção de Diversidade Biológica.¹⁵⁴ Os países que são parte do PCB necessitam tomar as medidas necessárias e apropriadas para implementar o Protocolo, estas podem incluir: a adoção de leis referentes à biossegurança e um processo de tomada de decisão. Estes por sua

vez, podem incluir os riscos para o meio ambiente e os riscos para a saúde humana que deverão ser avaliados antes da primeira importação OVMs para sua liberação no ambiente. Sob o PCB, a primeira exportação de um OVM com o objetivo de ser liberado no ambiente deve notificar-se o membro importador e o exportador deve submeter informações importantes como parte da notificação, incluindo uma avaliação de riscos.

O Reino Unido é parte do PCB e os requerimentos relevantes se implementam na União Européia através da Regulação EC 1946/2003 sobre o movimento transfronteiriço de organismos geneticamente modificados.¹⁵⁵

A regulamentação requer que o exportador realize uma notificação, escrevendo para a autoridade competente antes que se dê o primeiro movimento intencional transfronteiriço de um OGM que se pretenda liberar no meio ambiente. A notificação deve conter a informação especificada no Anexo I, que inclui uma avaliação de riscos prévia, de acordo com o Anexo II da Diretiva 2001/18/EC (a diretiva da UE que trata das liberações intencionais de OGM); se exige, além disso, que o exportador assegure a precisão da informação contida na notificação.

A regulamentação requer que o exportador envie uma cópia da notificação e dos documentos à autoridade competente do Estado Membro desde o qual se exporta o OGM e à Comissão Européia, que deve colocar à disposição do público estes documentos de acordo com as regras da Comunidade sobre o acesso à informação ambiental (permitindo ocultar alguns aspectos devido à confidencialidade comercial). O regramento da Inglaterra de 2004 sobre “os Organismos Geneticamente Modificados (Movimentos Transfronteiriços)” implementa esta normativa da Comissão Européia na Inglaterra e aponta que a autoridade competente é o Departamento de Meio Ambiente, Alimentação e Assuntos Rurais (Defra).¹⁵⁶

A Tabela 1 mostra as datas de exportações de ovos de mosquitos GM para sua liberação pela Oxitec nas Ilhas Cayman, Brasil e Malásia e as datas nas quais as notificações foram recebidas pelo Defra (não se enviou as notificações à EC diretamente e esta não as recebeu até depois que as enviou ao Defra). Até o momento, o Defra não recebeu notificações para exportações que pretendem a liberação de OGM em outros países.

Tabela 1: data de notificação transfronteiriça para a liberação no ambiente dos ovos MG da Oxitec¹⁵⁷

Data de exportação	Data em que o Defra recebeu a notificação	Data do recibo da notificação pelo membro importador	Data relatada da primeira liberação	Destino
4-NOV-09	19-NOV-10	26-AGO-09	18-NOV-09 ¹⁵⁸	Ilhas Cayman
9-FEB-11	14-FEB-11	17-DIC-10	24-FEB-11 ¹⁵⁹	Brasil
15-SEP-11	16-SEP-11	20-OCT-10	21-DIC-10 ¹⁶⁰	Malásia

A tabela 1 mostra que o Defra não recebeu notificações para as Ilhas Cayman ou Malásia senão depois que as liberações haviam ocorrido. Existe alguma confusão quanto à notificação na Malásia porque a cepa liberada se desenvolveu na Malásia ao cruzar os mosquitos da Oxitec OX513A com uma cepa asiática de *Aedes aegypti* no Instituto Malásio Pesquisa Médica, o que deu como resultado a cepa OX513A (My1) que foi utilizada nos experimentos (detalhados abaixo). No Brasil, foi relatado que as liberações no meio ambiente ocorreram em 24 de fevereiro de 2011; isso é, 10 dias depois de haver enviado a notificação ao Defra. As avaliações de risco não foram publicadas antes da realização dos testes nem nas Ilhas Cayman nem no Brasil.

Ilhas Cayman

As Ilhas Cayman não possuíam uma lei de biossegurança quando a Oxitec realizou seus experimentos, e embora seja um território britânico de ultramar, as disposições do Protocolo de Cartagena não são extensivas a estas ilhas.¹⁶¹

A existência dos experimentos nas Ilhas Cayman não foi publicada fora das ilhas até que os experimentos já haviam sido terminados, em novembro de 2010.¹⁶² A avaliação de riscos associados à notificação transfronteiriça da exportação de ovos, escrita pela Oxitec com data de outubro de 2009, finalmente se tornou pública em resposta às perguntas de parlamentares do Reino Unido em 13 de janeiro de 2011.^{163,164} A GeneWatch do Reino Unido obteve a outra notificação transfronteiriça em 3 de fevereiro de 2011 de logo solicitar a informação à Comissão Européia e ao Defra.

Uma permissão sem assinatura para a importação de 350.000 ovos tem como data 28 de agosto de 2009, o que é consistente com a data da notificação, como mostra a Tabela 1, mas não com a data da avaliação de riscos, de outubro de 2009 (que deve ter sido entregue como parte dos documentos de notificação, antes que se emita a autorização de importação). A GeneWatch expôs sua preocupação sobre este processo ao Defra e à Comissão Européia em fevereiro de 2011^{165,166} mas o único efeito concreto desta ação foi uma nota-lembrete emitida para as empresas biotecnologia do Reino Unido para que cumpram com a normativa, e foi feita uma declaração tardia (9 de abril de 2011) que manifestava que era necessária uma notificação transfronteiriça para as exportações ao Brasil.¹⁶⁷

Brasil

Em duas ocasiões informou-se erroneamente ao parlamento do Reino Unido que as exportações de ovos de mosquitos transgê-

nicos para Malásia e o Brasil seriam de uso confinado (27 de janeiro¹⁶⁸ e 28 de fevereiro de 2011¹⁶⁹). Para responder ao questionamento parlamentar em 27 de janeiro, Defra solicitou que a Oxitec lhe conferisse mais informações; a empresa estabeleceu que todas as exportações, exceto aquelas para as Ilhas Cayman, haviam sido para uso confinado.¹⁷⁰ De fato, as liberações na Malásia já se haviam realizado e as liberações no Brasil já haviam sido aprovadas pelas autoridades Brasileiras, a CTNBio em 17 de dezembro de 2010.¹⁷¹ Como se mostra na Tabela 1, o Defra recebeu a notificação do Brasil em 14 de fevereiro de 2011, mas continuou afirmando em sua resposta às perguntas de parlamentares em 28 de fevereiro que as exportações ao Brasil haviam sido unicamente para uso confinado. Como resultado, no Reino Unido, a avaliação de riscos para os testes no Brasil não estavam disponíveis para sua análise senão meses após os experimentos já terem sido iniciados.

O Brasil é membro do Protocolo de Cartagena de Biossegurança e adotou uma lei de biossegurança nacional, mas a avaliação de riscos se manteve confidencial, por solicitação da sócia da Oxitec, Profa. Margareth Capurro da Universidade de São Paulo.¹⁷²

Os experimentos no Brasil se realizaram após uma reunião organizada pelo Departamento de Comercio e Investimentos (UKTI) do Reino Unido em 25 de abril de 2007, entre a Oficina de Assuntos Exteriores e a Comunidade Britânica, o diretor da Oxitec e chefe de Saúde Pública, o Diretor Técnico do Instituto Brasileiro de Biologia Molecular, o diretor de Tecnologia e Inovação na Fiocruz (a Fundação Oswaldo Cruz, sob o Ministério da Saúde do Brasil) e o Coordenador de Biotecnologia na Agencia Brasileira para o Desenvolvimento Industrial.

Nesta reunião ficou acordado que a Oxitec e a Fiocruz deveriam iniciar uma colaboração mútua para avaliar a tecnologia da Oxitec em testes de campo no Brasil e que “é improvável

que as normas atuais sobre transgênicos no Brasil criem obstáculos ou retardem este passo”.¹⁷³ Também se acordou que a Fiocruz poderia estar interessada em conseguir a licença para a comercialização desta tecnologia no Brasil e possivelmente em outros países, e que as normas atuais e as normas propostas no Brasil sobre organismos geneticamente modificados relacionadas com uma futura comercialização, deveriam ser analisadas pelas duas partes nos próximos meses. Outros correios eletrônicos aos quais a GeneWatch do Reino Unido teve acesso, graças a um requerimento de Liberação da Informação, mostram que a tecnologia da Oxitec foi identificada por UKTI como uma tecnologia que pode motivar os investimentos de capital de risco e a comercialização das tecnologias britânicas patenteadas no Brasil. Os documentos se referem não somente aos mosquitos transgênicos, senão também ao uso potencial dos organismos geneticamente modificados contra as pragas agrícolas no futuro (a mosca da fruta mediterrânea e a mariposa-das-maçãs).

Em uma reunião em novembro de 2010 se discutiram os mosquitos GM da Oxitec como parte de uma colaboração entre a Oxitec, a empresa sem fins lucrativos Mosamed e a Profa. Capurro na Universidade de São Paulo¹⁷⁴, reunião esta que se deu prévia à aprovação pela CTNBio em 17 de dezembro. A primeira fase de liberações se levou a cabo em fevereiro de 2011; a segunda fase começou no final de abril com liberações ainda maiores a partir do mês de julho.¹⁷⁵ A GeneWatch UK pediu informação ao Defra e a EC sobre os documentos de notificação transfronteiriços em 20 de abril de 2011, logo a seguir o Defra reconheceu que uma notificação era necessária.

Nós recebemos uma cópia dos documentos de notificação em 4 de agosto de 2011 e (logo após apresentar a solicitação) outro grupo de documentos com modificações menores em sua redação em 23 de novembro de 2011. Os documentos originais redigidos também foram entregues ao parlamento do Reino

Unido logo de uma inquirição parlamentar em 2 de novembro de 2011.^{176,177} Já se completaram os primeiros 18 meses que cobre a avaliação de riscos.

Malásia

Malásia é membro do Protocolo de Cartagena de Biossegurança (PCB) e adotou uma lei nacional de biossegurança. Diferentemente das Ilhas Cayman ou do Brasil, a Malásia publicou seu próprio resumo da avaliação de riscos prévia à autorização de liberação dos mosquitos transgênicos.^{178,179,180} A avaliação de riscos esteve disponível no Centro de Intercambio de Informação sobre Segurança da Biotecnologia do PCB e, além disso, o documento de solicitação esteve disponível para exame das partes interessadas em nível local mediante uma solicitação e estabelecimento de uma entrevista. Contudo, o processo foi criticado por várias razões, incluindo o acesso limitado do público ao documento de solicitação e a falta de transparência na hora de executar o processo.^{181,182}

Esta foi a primeira aprovação de um teste de campo com organismos geneticamente modificados ocorrido sob a lei de biosegurança da Malásia.¹⁸³ Como foi mencionado anteriormente, existe uma confusão quanto à notificação transfronteiriça na Malásia porque a cepa OX513A (My1) se desenvolveu na Malásia ao cruzar os mosquitos da Oxitec OX513A GM com a cepa asiática de *Aedes aegypti* no Instituto Malásio de Pesquisa Médica. Os documentos de notificação (entregues ao parlamento do Reino Unido em 14 de novembro de 2011 em resposta à pergunta parlamentar) incluindo um cronograma de embarques de 100.000 mosquitos OX513A GM da Oxitec para o IMR com data de 15 de setembro de 2011, supostamente para ser utilizado em um segundo experimento a ocorrer dentro de uma área habitada (que de acordo com a nossa informação ainda não se havia executado).^{184,185}

A avaliação de riscos incluída nos documentos de notificação e igual ao resumo da avaliação que já havia sido publicada na Malásia, e cobre a liberação já realizada (em uma área desabitada) e uma segunda liberação em pequena escala em uma área habitada. Contudo, as datas que se encontram na tabela N^o1 sugerem que se realizou uma notificação por parte da Oxitec à Malásia (em 20 de outubro de 2010), prévio ao primeiro experimento, mas a cópia não foi entregue ao Defra. Como se indicou anteriormente, o parlamento do Reino Unido estava mal informado sobre as exportações dos ovos de mosquitos MG para a Malásia e o Brasil, já que se lhes informou que iriam ser utilizadas unicamente para uso confinado (em 27 de janeiro¹⁸⁶ e 28 de fevereiro¹⁸⁷), todavia, o primeiro experimento de liberação de mosquitos no ambiente na Malásia já havia sido realizado.

Outros países

A Oxitec informou ao Defra em 24 de janeiro de 2011 que havia realizado exportações para uso confinado para alguns países: Malásia (22 de novembro de 2006); Brasil (20 de outubro de 2009); França (mais de cinco anos atrás); Índia (30 de setembro de 2008); Singapura (16 de novembro de 2010); Tailândia (6 de maio de 2008); Estados Unidos (7 de setembro de 2007); Vietnam (23 de novembro de 2009).¹⁸⁸

A Oxitec estabeleceu vínculos no Panamá (com Gorgas Memorial Institute^{189,190}), Índia (com Gangabishan Bhikunal Investment and Trading Limited, GBIT¹⁹¹) e nos Estados Unidos (Florida Keys Mosquito Control District¹⁹²), com a esperança de realizar outras liberações nestes países no futuro. As exportações para França se realizaram para um uso confinado exclusivamente e informes de Vietnam manifestam que o país não pretende realizar liberações de mosquitos transgênicos da Oxitec.¹⁹³

As propostas de liberações nos Estados Unidos (Florida Keys) estão na espera que se saiba com clareza como vão ser reguladas; a Administração de Medicamentos e Alimentos (do inglês FDA) se encontra atualmente revisando a solicitação.^{194,195} Estados Unidos não é membro do Protocolo de Cartagena de Biossegurança e se criticou a falta de um regime normativo coerente para o caso dos insetos GM.¹⁹⁶ Não está claro se Singapura e Tailândia estão pensando ou não em utilizar a tecnologia da Oxitec. Um informe recente sugere que estão sendo planejadas liberações também no Sri Lanka.¹⁹⁷

Padrões e conteúdo da avaliação de riscos nas Ilhas Cayman, Malásia e Brasil

O Anexo 1 da Normativa (EC) No. 1946/2003 (que contém os requerimentos do PCB na UE) especifica que o exportador deve entregar uma avaliação de riscos junto com os documentos de notificação que cumpra com os padrões da União Européia. De acordo à Comissão Européia, corresponde à empresa acreditar por se mesma que a avaliação de riscos cumpre com os padrões da UE e portanto não se necessita uma supervisão adicional.¹⁹⁸ No caso da Malásia e Brasil, as avaliações de risco ainda não foram entregues pelo exportador: somente um resumo da avaliação por parte do Comitê Consultivo Malásio (GMAC)¹⁹⁹ e a apresentação às autoridades brasileiras por parte da Universidade de São Paulo.²⁰⁰ No caso das Ilhas Cayman, ao final a Oxitec apresentou uma avaliação de riscos (logo que terminaram os experimentos).²⁰¹

Estas avaliações de risco não cobrem os aspectos anteriormente mencionados:

1. A sobrevivência dos mosquitos GM na presença de contaminação por tetraciclina foi exposta pela Rede do Terceiro Mundo (Third World Network) durante o processo de consulta na Malásia.²⁰² Um grupo de especialistas se reuniu na Índia e também externou esta preocupação.²⁰³ As autoridades da Malásia impuseram como requisito às autoridades locais que documentem a presença de indústrias de aquíicultura, avicultura e farmacêuticas a 500 metros ao redor dos locais de liberação de mosquitos, e informem se alguma destas indústrias utiliza regularmente tetraciclina em suas operações.²⁰⁴ Contudo, até este momento ainda não se havia feito pública a informação que mostrava uma taxa de 15% de sobrevivência de mosquitos geneticamente modificados quando foram alimentados com ração de gato, por uma parte devido aos atrasos na apresentação dos documentos transfronteiriços de notificação, e por outra devido a que muitos documentos apresentados não mostravam toda a informação devido às reclamações de confidencialidade comercial.²⁰⁵ Não está claro se as autoridades tinham conhecimento da taxa de sobrevivência de 15%, que se encontrava descrita em um protocolo de laboratório. Em janeiro de 2012, o Professor Mumfrod do Imperial College of London (Colegio Imperial de Londres), quem colabora com a Oxitec no projeto Mosqguide,²⁰⁶ respondeu à publicação desta informação por parte das ONGs, dizendo que a gestão de riscos deve tomar em conta os níveis de tetraciclina existentes no ambiente.²⁰⁷ As avaliações de risco das Ilhas Cayman e no Brasil manifestam que a contaminação com tetraciclina não representa problema algum e além disso não se aplicou nenhum tipo de condição.
2. Em janeiro de 2011, GeneWatch UK dirigiu uma carta ao Comitê Consultivo Malásio de Modificação Genética (GMAC) sobre os impactos negativos potenciais da liberação das populações de mosquitos, a incidência de

enfermidades e questionando a efetividade da eliminação das populações de mosquitos.²⁰⁸ O GMAC respondeu que estes aspectos não eram relevantes para o teste limitado conduzido na Malásia até o momento, mas seriam considerados antes de dar seqüência à liberação comercial.²⁰⁹ As autoridades Malásias permitiram a realização de um teste em pequena escala em uma área não habitada e solicitaram que a área seja certificada como livre de dengue três meses antes do teste.²¹⁰ Nenhum destes aspectos – que poderiam gerar um aumento na transmissão da febre da dengue – foi discutido nas avaliações de risco dos testes em grande escala nas áreas habitadas das Ilhas Cayman e Brasil. Este aspecto é particularmente importante no Brasil, já que a dengue é endêmica ali e se estão planejando liberações em uma escala maior em áreas habitadas com o objetivo de eliminar as populações de *Aedes aegypti*. Além disso, os resultados preliminares estabelecem que para a eliminação da população seja efetiva deverão ser liberadas grandes quantidades de mosquitos no ambiente e portanto é provável que sua efetividade seja limitada.²¹¹ Nas Ilhas Cayman somente ocorreram casos esporádicos de dengue, ainda não está claro se foram realizados exames prévios para assegurar que a área se encontra livre de dengue.²¹²

3. Um grupo de especialistas reunidos em fevereiro e março de 2010 na Índia, indicaram que a eficácia do programa poderia se ver afetada devido ao acasalamento múltiplo em um artigo publicado em junho de 2010²¹³ (em uma revista editada por Oxitec SS Vasan²¹⁴). Nenhuma das avaliações de risco considerou este aspecto: não está claro se este aspecto é importante ou não.
4. Os especialistas malásios analisaram os impactos em outras espécies de mosquitos e os qualificaram de “médio” risco.²¹⁵ As autoridades malásias indicaram que este aspecto deverá ser analisado antes de permitir a introdução de mosquitos em uma escala maior.²¹⁶ A avaliação de riscos

nas Ilhas Cayman declara que em 2007, a quantidade de *Aedes albopictus* constituía aproximadamente uns 5% das larvas da Ilha; e manifesta que não é necessário preocupar-se pelo aumento de *Aedes albopictus* já que o teste durará pouco tempo e a substituição de um nicho ecológico ocorre unicamente em longo prazo e em tal caso poderia ser monitorado. Contudo, esta afirmação não é compatível com o rápido estabelecimento de *Aedes albopictus* na Florida e Bermudas. A possibilidade de um aumento das populações de *Aedes albopictus* não foi considerada na avaliação de riscos do Brasil.

5. A possível liberação e/ou sobrevivência de alguns mosquitos fêmea transgênicos que picam foi exposta em uma revista por científicos do Instituto Max Planck.²¹⁷ As autoridades da Malásia pediram que se ampliasse o período de monitoramento e que se realize uma fumigação adicional para assegurar que não existam resíduos de mosquitos transgênicos no ambiente. A Malásia também identificou alguns erros de triagem como um aspecto que deve ser analisado, se é liberadas grandes quantidades de mosquitos modificados geneticamente, já que se requereria uma verificação manual de todos os machos escolhidos.^{218,219} As condições aplicadas na Malásia não se aplicaram nas Ilhas Cayman ou no Brasil, o que constitui uma preocupação maior devido às grandes quantidades de mosquitos GM liberados no Brasil (foi informado o número de 10 milhões) e os planos que se têm para testes em uma escala maior no futuro.
6. Outro aspecto que foi apresentado em uma revista científica do Instituto Max Planck é o potencial desenvolvimento da resistência.²²⁰ A avaliação de riscos afirma que a cepa se manteve estável durante 60 gerações e foi produzida em grande escala no laboratório sem problemas. Contudo, esta afirmação não responde às perguntas: o que poderia passar em uma produção em grande escala? Ocorrerão adaptações no campo? Si se confirma que a resistência constitui um

- problema, este aspecto será particularmente relevante nas liberações em grande escala planejadas no Brasil.
7. Preocupações sobre efeitos mais complexos e pouco conhecidos foram apresentadas por um especialista anônimo na imprensa Malásia, como que uma nova cepa transmita enfermidades mais graves.²²¹ As avaliações de risco não consideram os possíveis efeitos adversos na transmissão dos vírus.
 8. Na Malásia, se realizaram experimentos com apenas um predador para comprovar se o consumo de larvas tinha algum efeito negativo naquele.²²² Na avaliação de riscos do Brasil afirmou-se que para os mosquitos não havia mais predadores que algumas lagartixas e aranhas e estes constituíam somente uma pequena parte de suas dietas e não referiram quaisquer estudos sobre este respeito. A avaliação de riscos das Ilhas Cayman lista algumas espécies relevantes como morcegos e serpentes e mencionam a predadores como as libélulas e aranhas, mas não especifica nenhum estudo a respeito.
 9. Na Malásia se ressaltou a necessidade de estabelecer um sistema efetivo e Integral de Manejo de Pestes para incorporar a nova tecnologia transgênica como um requerimento importante prévio às liberações em grande escala²²³ Outros métodos de controle em uso são listados na avaliação de riscos das Ilhas Cayman, mas não existe uma análise de sua compatibilidade com RIDL.
 10. A folha informativa dos testes de campo publicada na Malásia estabelece que o marcador fluorescente permite que os mosquitos GM sejam identificados facilmente no laboratório e no campo.²²⁴ Os experimentos com vermes recentemente publicados e descritos anteriormente sugerem que isto não é correto, especialmente se a temperatura é alta e as armadilhas não sejam checadas regularmente. Os resultados preliminares do Brasil dependem do marcador fluorescente²²⁵ igual que alguns achados reportados na

primeira fase dos experimentos nas Ilhas Cayman.²²⁶ As avaliações de risco não mencionam os problemas potenciais do marcador.

11. Na Malásia uma cepa local foi desenvolvida ao retrocruzar a cepa Rockefeller modificada geneticamente com uma cepa malásia de *Aedes aegypti*. Esta cepa foi analisada para provar sua resistência à inseticidas, mas não se realizaram estudos sobre a transmissão de enfermidades – apesar de que esta cepa não era exatamente igual à cepa nativa. Nas Ilhas Cayman, a Oxitec liberou a cepa Rockefeller transgênica, retrocruzada durante varias gerações com uma cepa Mexicana, no lugar da cepa local, e parece que no Brasil se procedeu de igual forma.

A avaliação de riscos das Ilhas Cayman estabelece que se analise a cepa OX513A para comprovar sua resistência aos inseticidas aplicados atualmente como métodos de controle. Os resultados demonstram que não se detectou uma resistência significativa nos bio-ensaios nem na análise molecular; contudo, a avaliação de riscos não descreve nenhum estudo referente à transmissão de enfermidades. A liberação de cepas não nativas e não haver realizado estudos sobre a transmissão de enfermidades constitui uma omissão grave devido ao risco que existe de que uma cepa não nativa se converta em uma cepa estável nos locais de liberação. Podemos comparar este caso com o caso da mosca Diamondback transgênica, já que a Oxitec não pode liberar-la devido às preocupações existentes sobre o uso de uma cepa originaria da América do Norte América e que está sujeita às normas para o controle de pragas em plantas.²²⁷

É muito pouco provável que a avaliação de riscos dos envios transfronteiriços dos ovos de mosquitos transgênicos da Oxitec para as Ilhas Cayman, Malásia ou Brasil cumpram com os padrões da União Européia, se são analisadas por uma organização independente. Os requerimentos no Anexo II da Diretiva

2001/18/EC incluem as interações diretas e indiretas entre os organismos geneticamente modificados e organismos branco e não-branco,²²⁸ (incluindo competidores, presas, hospedeiros, simbióticos, predadores, parasitas e patógenos) e a saúde humana. Nenhuma destas interações foi analisada adequadamente.

Uma crítica das avaliações de risco das Ilhas Cayman e Malásia foi publicada em diferentes revistas especializadas junto com uma lista que serve para avaliar a qualidade científica das aprovações.²²⁹ Os autores concluem que existem deficiências no processo normativo e importantes omissões na informação colocada à disposição do público previamente à liberação dos mosquitos nas Ilhas Cayman e Malásia. Recentemente se publicaram as propostas de guias para as avaliações de risco de insetos GM na União Européia para sua análise por parte da Autoridade Européia de Segurança Alimentar, ²³⁰ logo após a publicação de um informe por parte dos especialistas.²³¹ É provável que esta proposta de guia cause controvérsias e requeira exaustivas revisões.²³²

Reconheceu-se amplamente que o consentimento informado de qualquer pessoa que poderia se ver afetada pela liberação de insetos transgênicos (incluindo as crianças) é importante para uma condução ética dos testes.²³³ O consentimento informado para as investigações médicas é um requerimento da Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial (que cobre as responsabilidades éticas dos profissionais médicos).²³⁴ Na ausência da publicação da avaliação de riscos, é difícil entender como se pode caracterizar de “informado” ao consentimento nas Ilhas Cayman e no Brasil.

Nas Ilhas Cayman, a única informação pública que parece que ter sido entregue foi um vídeo intitulado “MRCU mosquitos estéreis”, que não menciona que os mosquitos são modificados geneticamente e que além disso em várias ocasiões se refere a

eles (incorretamente) como estéreis²³⁵ O vídeo foi subido ao site do Serviço de Informação do Governo das Ilhas Cayman em 4 de outubro de 2010, logo após as liberações no ambiente.²³⁶ Um artigo de imprensa no Caymanian Compass em 2 de outubro de 2009 manifestava que os experimentos com os mosquitos transgênicos se encontravam na fase de planificação, mas que sua execução não se havia decidido ainda devido a questões orçamentárias, logísticas, de prioridades e uma autorização do Departamento de Agricultura. A introdução dos mosquitos no ambiente iniciou em 18 de novembro,²³⁷ e não saíram a luz mais artigos de imprensa. Esta falta de consentimento e a omissão da publicação da avaliação de riscos dos testes nas Ilhas Cayman propiciaram uma forte crítica por parte dos científicos e das ONG.^{238,239}

No Brasil, os sócios da Oxitec mantiveram reuniões públicas e comunitárias, foram de porta em porta, utilizaram meios de comunicação pública (radio, TV e imprensa escrita), imprimiram cartazes e folhetos, realizaram apresentações nas escolas, nos desfiles de carnaval utilizando caminhões com auto falantes e contrataram um jornalista para promover os experimentos.²⁴⁰

Todavia, a falta de publicação da avaliação de riscos e os muitos aspectos que não se trataram deram como resultado uma falta de informação da população sobre os pros e os contra dos experimentos. A imprensa brasileira relatou que muitos residentes de Itaberaba não se deram conta de que seu bairro havia sido convertido em um tipo de laboratório ao ar livre para a Oxitec e apesar do trabalho realizado para comunicar, poucas pessoas sabiam que era realmente o que os cientistas estavam fazendo.²⁴¹ Os cientistas também criticaram a forma na qual se conduziu a introdução de mosquitos no Brasil.²⁴²

As autoridades malásias parecem dispostas a melhorar a avaliação de riscos e o processo de consulta e buscar um con-

sentimento prévio e informado sobre a aceitação dos testes no futuro.²⁴³ Sublinharam aspectos adicionais que deveriam tratar-se antes de executar liberação em maior escala (estes são: a liberação de mosquitos transgênicos pode fazer com que as outras pragas ganhem terreno; o aumento da população de outras espécies de mosquitos devido à eliminação dos mosquitos branco; estabilidade dos transgenes no campo; comportamento dos mosquitos MG no campo; erros no manejo de grandes quantidades de mosquitos transgênicos a serem liberados e estabelecimento de um efetivo sistema Integrado de Manejo de Pragas para incorporar a nova tecnologia transgênica). Não se sabe se realizarão nova introduções no ambiente nem tampouco se sabe as datas mas já começou um debate sobre os métodos de controle alternativos.²⁴⁴

Contudo, no Brasil, a produção massiva de mosquitos transgênicos foi ampliada consideravelmente e se estão preparando novos experimentos; foi construída já uma nova infra-estrutura para produzir mais de 2,5 milhões de mosquitos adultos geneticamente modificados por semana (apesar dos baixos resultados dos experimentos até a data).²⁴⁵ Ainda não foi publicada a avaliação de risco destes experimentos.

Em resumo, somente a Malásia publicou e realizou uma consulta baseada em um resumo da avaliação de riscos antes da liberação de 6000 mosquitos GM no ambiente em uma área não habitada. Nas Ilhas Cayman e no Brasil não se publicaram as avaliações de risco apesar de que se liberaram quantidades ainda maiores de mosquitos em áreas habitadas; o que constitui uma maior preocupação no Brasil já que o dengue ali é endêmico. A avaliação de riscos que é parte das notificações transfronteiriças das exportações dos ovos de mosquitos GM desde o Reino Unido não estiveram à disposição do público com antecipação, senão logo que os experimentos já se encontravam em andamento (ou em alguns casos já terminados) e não cumpriam com os padrões e requerimentos.

CAPÍTULO 13

Alternativas

Existe um amplo leque de alternativas à utilização de mosquitos GM como um método de eliminação da dengue, contudo, todos incluem gastos, dificuldades ou limitações e apresentam riscos.

Os métodos para o controle dos mosquitos utilizados atualmente incluem:²⁴⁶

- Destruição dos locais de reprodução pelos inspetores públicos ou comunidades locais (muitas vezes se utiliza este método junto com muitas se são encontrados locais de reprodução);
- Eliminar as larvas utilizando várias classes de larvicidas;
- Medidas ambientais, como melhorar os sistemas de água potável e esgoto e destruir os pneus fora de uso (já que são locais potenciais de reprodução);
- Eliminar os mosquitos adultos utilizando fumacê (fumigação) com inseticidas (adulticidas) dentro das casas ou com alcance mais abrangente (como por exemplo, com fumigações aéreas) ou em ocasiões repetidas quando a quantidade de mosquitos é alta.
- Educar a população sobre os habitat dos mosquitos e formas nas quais os indivíduos podem se proteger para não serem picados.

A ausência de fornecimento água potável se relaciona diretamente com o aumento da incidência da dengue porque a população utiliza – em lugar disso – recipientes para guardar

água em suas residências que podem converter-se em locais de reprodução dos mosquitos.²⁴⁷ Um artigo da imprensa no Brasil expõe as críticas dos residentes locais aos testes dos mosquitos transgênicos da Oxitec. A dona de casa Maria do Gloria Pinheiro afirma: “Sei que se tivéssemos água potável as coisas seriam diferentes. Não haveria água parada que agora estamos utilizando para nossas necessidades básicas como cozinhar e lavar roupa. E portanto não teríamos mosquitos que transmitem dengue ou outros mosquitos”²⁴⁸ Contudo, a água potável deve ser confiável e se não é a população seguirá armazenando água nos tanques para evitar seu desabastecimento quando ocorrem interrupções no serviço.

Um estudo no Brasil comparou duas cidades vizinhas Rio de Janeiro e Niterói, que têm climas similares, populações e ambientes que contribuem para uma maior incidência do *Aedes aegypti*. Os autores informaram que o Rio tem duas vezes mais incidência que Niterói; e o atribuem às diferenças na cobertura de saúde pública.²⁴⁹ Concluíram que o problema da dengue no Rio é o resultado da urbanização caótica combinada com um insuficiente sistema de atenção primária. Ao prevenir a enfermidade da dengue não somente se reduz o sofrimento e as mortes, mas também se evitam os custos associados à atenção sanitária e às faltas nas escolas e nos locais de trabalho.^{250,251,252}

As formas mais efetivas para controlar as populações do *Aedes aegypti* desde o ponto de vista econômico, são métodos que se baseiam em ações comunitárias, já que produzem benefícios de saúde mais duráveis e há uma economia de recursos^{253,254} embora em Singapura com o tempo se desse um “efeito bumerangue” nos casos de dengue.²⁵⁵ O mais comum é a eliminação dos locais de reprodução dos mosquitos através do controle nas residências combinado com outros métodos (larvicidas ou adulticidas).

Outros métodos em desenvolvimento, ou que se encontram no período de experimentação, incluem o uso de cortinas tratadas com inseticidas e coberturas para os recipientes que estocam água. Estes métodos são aplicados pela Organização Mundial de Saúde através de seu Programa Especial para a Pesquisa e Capacitação em Enfermidades Tropicais;²⁵⁶ uma variedade dos larvicidas desenvolvidos recentemente incluem alúmen de potássio²⁵⁷ e muitos tipos de armadilhas de mosquitos.²⁵⁸ Um programa baseado em ações comunitárias para o controle da dengue utilizando predadores locais (crustáceos diminutos de água doce chamados Mesocyclops) foi exitoso no Vietnã de 2000 até 2003 e está se expandindo nesta área.^{259,260} Uma combinação dos diferentes métodos pode ter foco em áreas de maior risco ao usar sistemas de informação geográfica de monitoramento e vigilância: este método foi exitoso para eliminar a transmissão da dengue na Tailândia.²⁶¹ Os métodos para um diagnóstico inicial da infecção podem também ser muito úteis para reduzir a expansão dos surtos da dengue já que permitem atuar a tempo.^{262,263}

Estudos como este, sugerem que não existe uma falta de métodos disponíveis na atualidade para reduzir os números de mosquitos, a incidência de picadas ou a expansão da enfermidade, contudo, o que existe, é uma falta de vontade política ou os recursos disponíveis para implementar estas medidas de forma efetiva. Além disso, o êxito das diferentes estratégias dependerá das condições locais: por exemplo, o uso exitoso do controle biológico no Vietnã deve-se a que a maioria dos locais de reprodução se encontra em contêineres grandes; o que não acontece em todos os casos.

Enquanto existam altos níveis de dengue em países endêmicos, os casos esporádicos seguirão ocorrendo em outros países nos quais existam *Aedes aegypti* ou *Aedes albopictus*, porque ocasionalmente os viajantes chegam com a febre da dengue e logo

esta pode ser transmitida localmente através dos mosquitos. É certo que nenhum método de controle de mosquitos é 100% efetivo e por isso é importante o desenvolvimento de vacinas e novos tratamentos. Um número de vacinas está sendo desenvolvido atualmente: uma encontra-se já na terceira fase de testes (a fase final dos ensaios clínicos) e estão sendo construídas instalações para sua produção na França.²⁶⁴ Se os testes não são exitosos, a vacina pode começar a ser introduzida no mercado nos próximos 3 a 5 anos, ainda que não haja clareza sobre seu acesso e preço.²⁶⁵ Um estudo no Brasil sugere que uma vacina da dengue pode ser produzida por um preço acessível.²⁶⁶

Outro método que está sendo estudado envolve infectar o *Aedes aegypti* com a bactéria chamada *Wolbachia*, que reduz sua habilidade de transmitir a enfermidade.^{267,268} Nem os mosquitos nem as bactérias usadas neste método foram modificados geneticamente; não obstante, é importante realizar uma avaliação cuidadosa na hora de aplicar um método de controle biológico.

Existem muitas alternativas ao uso dos mosquitos GM da Oxitec e outras alternativas estão sendo desenvolvidas. Todas as alternativas têm prós e contras mas alguns métodos já demonstraram ser mais efetivos que (o que parecem ser) os utilizados pela Oxitec. Se em uns anos mais podemos chegar às vacinas contra a dengue, este método poderá complementar-se com outros métodos existentes para reduzir as populações de mosquitos.

Melhorar o acesso à água potável e à atenção sanitária são mudanças fundamentais que devem aplicar-se para reduzir a incidência da dengue.

CAPÍTULO 14

Conclusões

A Oxitec promoveu uma mensagem de relações públicas que simplifica excessivamente a complexa relação existente entre as múltiplas espécies de mosquitos, os vírus que estes portam e os humanos aos quais picam. A empresa assegura que não existem riscos nestes experimentos devido a que (1) nenhum mosquito transgênicos sobreviverá e (2) se algo sai mal com este sistema simplesmente tornará a ser como era antes da aplicação de mosquitos geneticamente modificados. Nenhuma destas afirmações é correta.

A liberação ou sobrevivência de alguns mosquitos fêmea picadoras é quase inevitável e com o tempo poderiam ocorrer efeitos irreversíveis nos ecossistemas. Confiar no antibiótico tetraciclina como um interruptor químico para o traço genético da “condicionalidade letal” constitui um grande equívoco porque a tetraciclina é utilizada amplamente na medicina e na agricultura.

O resultado mais provável é que os experimentos da Oxitec falhem na hora de impactar as complexas e móveis populações de mosquitos ou a incidência da febre da dengue. Contudo, também existe o risco de que a eliminação parcial ou temporária das populações de mosquitos nas áreas de dengue endêmico tenha impactos adversos na transmissão da enfermidade. Outros riscos são: que se aumentem as populações de *Aedes aegypti* nas áreas vizinhas aos locais de liberação do mosquito; que se

produza um “efeito bumerangue” nas populações de mosquitos; que exista um aumento nos casos mais graves da enfermidade devido à eliminação parcial das populações de mosquitos; e/ou um aumento no risco de contrair dengue devido à redução de outros métodos de controle. O impacto provável da introdução de populações de mosquitos no ambiente e a incidência da enfermidade são pouco conhecidos e estas conseqüências potencialmente adversas não foram consideradas nas avaliações de riscos.

A evidência existente sobre a eficácia limitada do método da Oxitec deve ser tomada muito em conta, porque se sabe que qualquer método que tenha uma eficácia temporária ou limitada pode criar impactos adversos na incidência da enfermidade ou na gravidade da dengue nas áreas endêmicas e expor a população frente a um risco desnecessário.

Se a eliminação de mosquitos é exitosa no curto prazo, pode estar seguida de adaptações no longo prazo que agravam o problema da dengue ou poderiam resultar em outras conseqüências não intencionais. A evolução da resistência; falta de capacidade física; acasalamento múltiplo ou a reprodução em presença de tetraciclina podem fazer com que as populações aumentem novamente, devido a que a esterilidade incompleta ou a perda da capacidade de acasalamento debilita o efeito de eliminação da população. Um maior número de mosquitos geneticamente modificados poderia sobreviver e reproduzir-se, incluindo as fêmeas picadoras transgênicas. Em longo prazo, esta falha incorporada poderia aumentar os casos da enfermidade (em quantidades maiores das que ocorriam sem nenhuma intervenção) devido aos efeitos da imunidade humana nas áreas de dengue endêmico. Existem dúvidas sobre os efeitos em longo prazo: por exemplo, outras espécies de mosquitos (especialmente *Aedes albopictus*) poderiam aumentar se as populações de *Aedes aegypti* decrescem; podem ocorrer interações ecossistêmicas complexas e a longo prazo existe o –possível, mas pouco pes-

quisado- risco de que o dengue e outros vírus evoluam e se transformem em mais virulentos. Não fica claro quem assumirá a responsabilidade se estes ou outros efeitos negativos ocorrerem em longo prazo.

Somente a Malásia realizou uma consulta e publicou uma avaliação de risco prévio à execução dos testes de liberação de mosquitos transgênicos da Oxitec; até o presente, a Malásia realizou somente um teste, relativamente pequeno em uma área desabitada. Contudo, ainda restam muitos temas por tratar e somente se publicou um resumo da avaliação de riscos. Nas Ilhas Cayman e no Brasil as autoridades não permitiram uma análise independente das avaliações de risco, e, como resultado disso, o processo de aprovação dos testes resultou ser muito inadequado. Os testes nas Ilhas Cayman e no Brasil se realizaram em áreas habitadas sem o completo consentimento informado da população local. A Oxitec não notificou oportunamente ao Reino Unido e às autoridades da União Européia sobre seus envios de ovos de mosquitos, e por isso as avaliações de risco não estiveram disponíveis para sua análise pública no país exportador, senão muito depois que se iniciaram as liberações. É muito provável que qualquer indivíduo ou organização independente que analise as avaliações estabeleça que não cumprem com os padrões impostos pela União Européia.

O cronograma para as liberações, incluindo a data para comercializar a tecnologia da Oxitec, parece que responde às necessidades e desejos dos investidores da empresa^{269,270} mas não existe uma análise adequada dos prós e contras das alternativas. O governo do Reino Unido promoveu intensamente esta tecnologia através do organismo de Comercio e Investimentos como parte de uma estratégia econômica desenhada para impulsionar a exportação das biotecnologias patenteadas no exterior²⁷¹ e inclusive modificou as regulações sobre os impostos aos capitais de risco com a intenção de apoiar esta empresa.²⁷² Isto resultou em um acordo político com o Brasil para provar e comerciali-

zar esta tecnologia, aparentemente sem uma análise científica independente ou pública de avaliação de riscos ou resultados preliminares. É questionável se este método será benéfico para as populações que vivem nas áreas de risco de contrair a febre da dengue.

Notas

- 1 A Oxitec obteve a patente EP1624749 (“Diluição Traços Genéticos) que contém mais de 50 espécies de insetos que esta empresa espera modificar geneticamente: <https://register.epo.org/espacenet/application?number=EP04732350>. Contudo, sua patente principal EP1690247 (“Sistemas de expressão para o controle das pestes de insetos”) ainda se encontra em discussão no Escritório Europeu de Patentes: <https://register.epo.org/espacenet/application?number=EP04743590&lng=en&tab=doclist>. Uma patente anterior desta tecnologia apresentada pela Isis Innovation (a empresa de transferência de tecnologia da Universidade de Oxford) parece haver já caducado: <https://register.epo.org/espacenet/application?number=EP00979774>
- 2 Uma lista está disponível em: http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_sterile_insect_technique_trials
- 3 Klassen W (2005) Area-wide integrated pest management and the Sterile Insect Technique. In: Dyck VA, Hendrichs J, Robinson AS (eds.) *Sterile Insect Technique: Principles and Practice in Area-Wide Integrated Pest Management*. Springer, Dordrecht, The Netherlands.
- 4 Spielman A (2003) Release ratios employed for genetically modifying populations of mosquitoes. In: Takken W, Scott TW (eds.) *Ecological Aspects for Application of Genetically Modified Mosquitoes*. Wageningen UR Frontis Series, Vol. 2. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands.
- 5 Asman SM, McDonald PT, Prout T (1981) Field Studies of Genetic Control Systems for Mosquitoes. *Annual Review of Entomology*, 26(1), 289-318.
- 6 McDonald PT, Häusermann W, Lorimer N (1977) Sterility introduced by release of genetically altered males to a domestic population of *Aedes aegypti* at the Kenya coast. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 26(3), 553-561.
- 7 McDonald PT, Häusermann W, Lorimer N (1977) Sterility introduced by release of genetically altered males to a domestic population of *Aedes aegypti* at the Kenya coast. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 26(3), 553-561.

- 8 Lorimer N (1981) Long-term survival of introduced genes in a natural population of *Aedes Aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae). *Bulletin of Entomological Research*, 71(1), 129-132.
- 9 Hassan MM, El-Motasim WM, Ahmed RT, El-Sayed BB (2010) Prolonged colonisation, irradiation, and transportation do not impede mating vigour and competitiveness of male *Anopheles arabiensis* mosquitoes under semi-field conditions in Northern Sudan. *Malaria World Journal*, 1, 2. http://www.malariaworld.org/sites/default/files/MWJ_2010_1_2.pdf
- 10 Bellini R, Calvitti M, Medici A, Carrieri M, Celli G, Maini S (2007) Use of the Sterile Insect Technique Against *Aedes albopictus* in Italy: First Results of a Pilot Trial. In: Vreysen MJB, Robinson AS, Hendrichs J (eds.) *Area-Wide Control of Insect Pests*. Springer, Dordrecht, The Netherlands.
- 11 Balestrino F, Medici A, Candini G, Carrieri M, MacCagnani B, Calvitti M, Maini S, Bellini R (2010) Gamma Ray Dosimetry and Mating Capacity Studies in the Laboratory on *Aedes albopictus* Males. *Journal of Medical Entomology*, 47(4), 581-591.
- 12 Juliano, SA (2007) Population Dynamics. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 23(2 Suppl), 265-275.
- 13 Gould F, Schliekelman P (2004) Population genetics of autocidal control and strain replacement. *Annual Reviews in Entomology*, 49, 193-217.
- 14 Walsh RK, Facchinelli L, Ramsey JM, Bond JG, Gould F (2011) Assessing the impact of density dependence in field populations of *Aedes aegypti*. *Journal of Vector Ecology*, 36(2), 300-307. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1948-7134.2011.00170.x/pdf>
- 15 Walsh RK, Bradley C, Apperson CS, Gould F (2012) An Experimental Field Study of Delayed Density Dependence in Natural Populations of *Aedes albopictus*. *PLoS ONE*, 7(4): e35959. doi:10.1371/journal.pone.0035959. <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0035959>
- 16 Barclay HJ (2001) Modeling incomplete sterility in a sterile release program: interactions with other factors. *Population Ecology*, 43(3), 197-206.
- 17 Reiter P, Amador MA, Anderson RA, Clark CG (1995) Short Report: Dispersal of *Aedes aegypti* in an urban area after blood feeding as demonstrated by rubidium-marked eggs. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 52(2), 177-179.
- 18 CDC (undated) Dengue: Entomology & Ecology. <http://www.cdc.gov/dengue/entomologyEcology/index.html>

- 19 Atkinson MP, Su Z, Alphey N, Alphey LS, Coleman PG, Wein LM (2007) Analyzing the control of mosquito-borne diseases by a dominant lethal genetic system. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 104, 9540-9545.
- 20 Yakob L, Alphey L, Bonsall MB (2008) *Aedes aegypti* control: the concomitant role of competition, space and transgenic technologies. *Journal of Applied Ecology*, 45, 1258-1265.
- 21 White SM, Rohani P, Sait SM (2010) Modelling pulsed releases for sterile insect techniques: fitness costs of sterile and transgenic males and the effects on mosquito dynamics. *Journal of Applied Ecology*, 47(6), 1329-1339.
- 22 Phuc HK, Andreasen MH, Burton RS, Vass C, Epton MJ et al. (2007) Late-acting dominant lethal genetic systems and mosquito control. *BMC Biology*, 5: 11. doi:10.1186/1741-7007-5-1. <http://www.biomedcentral.com/1741-7007/5/11>
- 23 Dye C (1984) Models for the Population Dynamics of the Yellow Fever Mosquito, *Aedes aegypti*. *Journal of Animal Ecology*, 53(1), 247-268.
- 24 Juliano SA (2009) Species interactions among larval mosquitoes: context dependence across habitat gradients. *Annu. Rev. Entomol.*, 54, 37-56.
- 25 Por exemplo, slides 16 e 17 em: Oxitec (2011) Potential UK trial of “genetically sterile” (RIDL®) diamondback moth (*Plutella xylostella*). PowerPoint presentation to Health and Safety Executive (HSE) Scientific Advisory Committee on Genetic Modification (SACGM).
- 26 Harris AF et al. (2011) Field performance of engineered male mosquitoes. *Nat. Biotech.*, 29(11), 1034-1037.
- 27 Shelly T, McInnis D (2011) Road test for genetically modified mosquitoes. *Nat. Biotech.*, 29(11), 984-985.
- 28 Enserink M (2011) GM Mosquito Release in Malaysia Surprises Opponents and Scientists – Again. *Science Insider*, 27 January 2011. <http://news.sciencemag.org/scienceinsider/2011/01/gm-mosquito-release-in-malaysia.html?ref=ra>
- 29 Harris AF, McKemey AR, Nimmo D, Curtis Z, Black I, Morgan SA, Oviedo MN, Lacroix R, Naish N, Morrison NI, Collado A, Stevenson J, Scaife S, Dafa’alla T, Fu G, Phillips C, Miles A, Raduan N, Kelly N, Beech C, Donnelly CA, Petrie WD, Alphey L (2012) Successful suppression of a field mosquito population by sustained release of engineered male mosquitoes. *Nat. Biotech.*, 30(9), 828-830.

- 30 Harris AF et al. (2011) Field performance of engineered male mosquitoes. *Nat. Biotech.*, 29(11), 1034-1037.
- 31 Bialeck M (2012) Mosquito Control in the Florida Keys. *Scientific American*, 11 April 2012. <http://blogs.scientificamerican.com/guest-blog/2012/04/11/mosquito-control-in-the-florida-keys/>
- 32 PAT (2012) Transgenic Aedes Project Progress Report, Feb 2011-Mar 2012.
- 33 da Silveira E (2011) Solução genética. *FAPESP Pesquisa*, February 2011.
- 34 Scott TM, Takken W, Knols BGJ, Boëte C (2002) The ecology of genetically modified mosquitoes. *Science*, 298, 117-119.
- 35 Câmara FP, Theophilo RL, Santos GT, Pereira SR, Câmara DC, Matos RR (2007) Estudo retrospectivo (histórico) da dengue no Brasil: características regionais e dinâmicas. [Regional and dynamics characteristics of dengue in Brazil: a retrospective study] *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 40(2), 192-196. <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/k itdengue/epidemiologia/textos/estudorestropectivodengue.pdf>
- 36 Díaz-Quijano FA, Waldman EA (2012) Factors Associated with Dengue Mortality in Latin America and the Caribbean, 1995-2009: An Ecological Study. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 86(2), 328-334.
- 37 Raghvani J, Rambaut A, Holmes EC, Hang VT, Hien TT et al. (2011) Endemic Dengue Associated with the Co-Circulation of Multiple Viral Lineages and Localized Density-Dependent Transmission. *PLoS Pathog.*, 7(6): e1002064. doi:10.1371/journal.ppat.1002064
- 38 Schmidt W-P, Suzuki M, Dinh Thiem V, White RG, Tsuzuki A et al. (2011) Population Density, Water Supply, and the Risk of Dengue Fever in Vietnam: Cohort Study and Spatial Analysis. *PLoS Med.*, 8(8): e1001082. doi:10.1371/journal.pmed.1001082. <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001082>
- 39 Thammapalo S, Nagao Y, Sakamoto W, Saengtharatip S, Tsujitani M, Nakamura Y, Coleman PG, Davies C (2008) Relationship between Transmission Intensity and Incidence of Dengue Hemorrhagic Fever in Thailand. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2(7): e263. doi:10.1371/journal.pntd.0000263
- 40 Nagao Y, Koelle K (2008) Decreases in dengue transmission may act to increase the incidence of dengue hemorrhagic fever. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(6), 2238-2243.
- 41 Yakob L, Alphey L, Bonsall MB (2008) *Aedes aegypti* control: the concomitant role of competition, space and transgenic technologies.

Journal of Applied Ecology, 45, 1258-1265.

- 42 Alphey N, Alphey L, Bonsall MB (2011) A Model Framework to Estimate Impact and Cost of Genetics-Based Sterile Insect Methods for Dengue Vector Control. *PLoS ONE*, 6(10): e25384. <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0025384#s5>
- 43 Curtis CF (2003) Measuring public-health outcomes of release of transgenic mosquitoes. In: Takken W, Scott TW (eds.) *Ecological Aspects for Application of Genetically Modified Mosquitoes*. Wageningen UR Frontis Series, Vol. 2. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands.
- 44 Egger JR et al. (2008) Reconstructing historical changes in the force of infection of dengue fever in Singapore: implications for surveillance and control. *Bulletin of the World Health Organization*, 86(3), 187-196.
- 45 Alto BW, Reiskind MH, Lounibos LP (2008) Size Alters Susceptibility of Vectors to Dengue Virus Infection and Dissemination. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 79(5), 688-695.
- 46 Medlock J, Luz PM, Struchiner CJ, Galvani AP (2009) The Impact of Transgenic Mosquitoes on Dengue Virulence to Humans and Mosquitoes. *The American Naturalist*, 174, 565-577.
- 47 James S, Simmons CP, James AA (2011) Mosquito Trials. *Science*, 334(6057), 771-772.
- 48 Phuc HK, Andreasen MH, Burton RS, Vass C, Epton MJ, et al. (2007) Late-acting dominant lethal genetic systems and mosquito control. *BMC Biology*, 5: 11. doi:10.1186/1741-7007-5-1. <http://www.biomedcentral.com/1741-7007/5/11>
- 49 Patil P et al. (2010) Discussion on the proposed hypothetical risks in relation to open field release of a self-limiting transgenic *Aedes aegypti* mosquito strains to combat dengue. *As. Pac. J. Mol. Biol. & Biotech.*, 18(2), 241-246.
- 50 Nimmo D, Gray P, Labbé G (undated) Eliminating tetracycline contamination. Internal report from Oxitec. <http://libcloud.s3.amazonaws.com/93/de/e/986/MosquitoDocOriginal.pdf>
- 51 House of Lords Hansard, 25 January 2012, c235W. <http://www.theyworkforyou.com/wrans/?id=2012-01-25a.235.3&s=oxitec#g235.4>
- 52 Uma cópia do documento está disponível em: <http://libcloud.s3.amazonaws.com/93/73/9/985/MosquitoDocRedacted.pdf>
- 53 Auerbach EA, Seyfried EE, McMahon KD (2006) Tetracycline resistance genes in activated sludge wastewater treatment plants. Water Environment Foundation. <http://www.environmental-expert.com/>

- 54 Abasi MM et al. (2009) Levels of tetracycline residues in cattle meat, liver, and kidney from a slaughterhouse in Tabriz, Iran. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.*, 33(4), 345-349.
- 55 Masawat P, Mekprayoon S, Liawruangrath S, Upalee S, Youngvises N (2008) On-line preconcentration and determination of tetracycline residues in milk using solid-phase extraction in conjunction with flow injection spectrophotometry. *Maejo International Journal of Science and Technology*, 2(02), 418-430.
- 56 Cháfer-Pericás C, Maquieira Á, Puchades R (2010) Multiresidue determination of antibiotics in fish samples by immunoassay. Safety control in cultivated fish. International Conference on Food Innovation, Universidad Politécnica de Valencia, 25-29 October 2010. <http://www.foodinnova.com/foodInnova/docu2/21.pdf>
- 57 Jeon M, Paeng IR (2008) Quantitative detection of tetracycline residues in honey by a simple sensitive immunoassay. *Analytica Chimica Acta*, 626, 180-185.
- 58 Agersø Y, Wulff G, Vaclavik E, Halling-Sørensen B, Jensen LB (2006) Effect of tetracycline residues in pig manure slurry on tetracycline-resistant bacteria and resistance gene tet(M) in soil microcosms. *Environment International*, 32, 876-882.
- 59 Liu H, Zhang G, Liu C-Q, Li L, Xiang M (2009) The occurrence of chloramphenicol and tetracyclines in municipal sewage and the Nanming River, Guiyang City, China. *J. Environ. Monit.*, 11, 1199-1205.
- 60 Oxitec (2012) Declaração em resposta às alegações de ONGs. On: <http://www.oxitec.com/2012/01/press-release-oxitec-statement-in-response-to-ngo-allegations/#more-3170>
- 61 Oxitec FAQs: It's been reported that 3% of RIDL mosquitoes survive, and some studies have reported 15% – is this true? <http://www.oxitec.com/faqs/its-been-reported-that-3-of-ridl-mosquitoes-survive-and-some-studies-have-reported-15-is-this-true/>
- 62 Rodriguez-Beltran C (2012) GM mosquitoes: Survival in the presence of tetracycline contamination. TWN Biosafety Briefing, March 2012. <http://www.biosafety-info.net/article.php?aid=878>
- 63 Irving-Bell RJ, Okoli EI, Diyelong DY, Lyimo EO, Onyia OC (1987). Septic tank mosquitoes: competition between species in central Nigeria. *Medical and Veterinary Entomology*, 1, 243-250.
- 64 Barrera R, Amador M, Diaz A, Smit J, Munoz-Jordan JL, Rosario Y

- (2008). Unusual productivity of *Aedes aegypti* in septic tanks and its implications for dengue control. *Medical and Veterinary Entomology*, 22, 62-69.
- 65 Beserra EB, Fernandes CRM, de Sousa JT, de Freitas EM, Santos KD (2010). Efeito da qualidade da água no ciclo de vida e na atração para oviposição de *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae). *Neotropical Entomology*, 39, 1016-1023.
- 66 Burke R, Barrera R, Lewis M, Kluchinsky T, Claborn D (2010). Septic tanks as larval habitats for the mosquitoes *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus* in Playa-Playita, Puerto Rico. *Medical and Veterinary Entomology*, 24, 117-123.
- 67 Hribar L, Vlach J, DeMay D, James S, Fahey J and Fussell E (2004). Mosquito larvae (Culicidae) and other Diptera associated with containers, storm drains, and sewage treatment plants in the Florida Keys, Monroe County, Florida. *Florida Entomologist*, 87, 199-203.
- 68 Barrera R, Amador M, Diaz A, Smit J, Munoz-Jordan JL, Rosario Y (2008). Unusual productivity of *Aedes aegypti* in septic tanks and its implications for dengue control. *Medical and Veterinary Entomology*, 22, 62-69.
- 69 Griffin DW (2004) Florida's Geology Makes Wastewater Disposal a Potential Threat to Ecosystem Health in the Florida Keys. *Sound Waves*, October 2004. <http://soundwaves.usgs.gov/2004/10/research.html>
- 70 IWA Water Wiki: Brazil Overview. <http://www.iwawaterwiki.org/xwiki/bin/view/Articles/Brazil+Overview>
- 71 Abiko AK, Almeida MAP (undated) Environmental sanitation indicators for upgraded slums: The case of Jardim Floresta slum (favela) in the City of São Paulo. *Human Settlement Development – Volume 3. Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS)*. ISBN: 978-1-84826-046-7 (eBook). <http://www.eolss.net/Sample-Chapters/C14/E1-18-06-05.pdf>
- 72 McMahon KD, Seyfried EE (2007) Evaluation of On-Site Wastewater Treatment as a Source of Antibiotic Resistance Genes in Groundwater. The University of Wisconsin System Groundwater Research Program. http://wri.wisc.edu/Downloads/Projects/Final_WR05R006.pdf
- 73 Liu H, Zhang G, Liu C-Q, Li L, Xiang M (2009) The occurrence of chloramphenicol and tetracyclines in municipal sewage and the Nanming River, Guiyang City, China. *J. Environ. Monit.*, 11, 1199-1205.
- 74 Oxitec (2012) Tetracycline in the environment (unpublished data).

- 75 Hansford K, Bennett E, Medlock JM (2010) Public health importance of the invasive mosquitoes of Europe. ECDC, 21 January 2010. http://ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvice/Lists/ECDC%20Reviews/ECDC_DisForm.aspx?List=512ff74f-77d4-4ad8-b6d6-bf0f23083f30&ID=759&RootFolder=/en/activities/sciadvice/Lists/ECDC%20Reviews&MasterPage=1
- 76 Britch SC, Linthicum KJ, Anyamba A, Tucker CJ, Pak EW; Mosquito Surveillance Team (2008) Long-term surveillance data and patterns of invasion by *Aedes albopictus* in Florida. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 24(1), 115-120.
- 77 Beech CJ, Nagaraju J, Vasan SS, Rose RI, Othman RY, Pillai V, Saraswathy TS (2009) Risk analysis of a hypothetical open field release of a self-limiting transgenic *Aedes aegypti* mosquito strain to combat dengue. *Asia Pacific Journal of Molecular Biology and Biotechnology*, 17, 99-111.
- 78 Reiskind MH, Lounibos LP (2009) Effects of intraspecific larval competition on adult longevity in the mosquitoes *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Med. Vet. Entomol.*, 23(1), 62-68.
- 79 Lounibos LP (2007) Competitive displacement and reduction. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 23(2 Suppl), 276-282.
- 80 Chen CD, Nazni WA, Lee HL, Seleena B, Mohd Masri S, Chiang YF, Sofian-Azirun M (2006) Mixed breeding of *Aedes aegypti* (L.) and *Aedes albopictus* Skuse in four dengue endemic areas in Kuala Lumpur and Selangor, Malaysia. *Trop. Biomed.*, 23(2), 224-227.
- 81 Vazeille M et al. (2003) Low Oral Receptivity for Dengue Type 2 Viruses of *Aedes Albopictus* from Southeast Asia Compared with That of *Aedes Aegypti*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 68(2), 203-208.
- 82 Chow VTK et al. (1998) Monitoring of Dengue Viruses in Field-Caught *Aedes Aegypti* and *Aedes Albopictus* Mosquitoes by a Type-Specific Polymerase Chain Reaction and Cycle Sequencing. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 58(5), 578-586.
- 83 Paupy C et al. (2010) Comparative role of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* in the emergence of Dengue and Chikungunya in central Africa. *Vector Borne and Zoonotic Diseases*, 10(3), 259-266.
- 84 Ali M et al. (2003) Use of a Geographic Information System for Defining Spatial Risk for Dengue Transmission in Bangladesh: Role for *Aedes Albopictus* in an Urban Outbreak. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 69(6), 634-640.

- 85 Rezza G (2012) *Aedes albopictus* and the reemergence of Dengue. *BMC Public Health*, 12(1), 72.
- 86 Xu G et al. (2007) An Outbreak of Dengue Virus Serotype 1 Infection in Cixi, Ningbo, People's Republic of China, 2004, Associated with a Traveller from Thailand and High Density of *Aedes Albopictus*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 76(6), 1182-1188.
- 87 Zhang M et al. (2010) Quantitative Analysis of Replication and Tropisms of Dengue Virus Type 2 in *Aedes Albopictus*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 83(3), 700-707.
- 88 Vezzani D, Carbajo AE (2008) *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, and dengue in Argentina: current knowledge and future directions. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 103(1), 66-74.
- 89 de Oliveira RL, Vazeille M, de Filippis AMB, Failloux A-B (2003) Large genetic differentiation and low variation in vector competence for dengue and yellow fever viruses of *Aedes albopictus* from Brazil, the United States, and the Cayman Islands. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 69(1), 105-114.
- 90 Britch SC et al. (2008) Long-term surveillance data and patterns of invasion by *Aedes albopictus* in Florida. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 24(1), 115-120.
- 91 Gómez A et al. (2011) Comparison of the insecticide susceptibilities of laboratory strains of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 106(8), 993-996.
- 92 Hribar L, Vlach J, DeMay D, James S, Fahey J and Fussell E (2004) Mosquito larvae (Culicidae) and other Diptera associated with containers, storm drains, and sewage treatment plants in the Florida Keys, Monroe County, Florida. *Florida Entomologist*, 87, 199-203.
- 93 Tripet F, Lounibos LP, Robbins D, Moran J, Nishimura N, Blosser EM (2011) Competitive Reduction by Satyrization? Evidence for Interspecific Mating in Nature and Asymmetric Reproductive Competition between Invasive Mosquito Vectors. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 85(2), 265-270.
- 94 Juliano SA (2009) Species interactions among larval mosquitoes: context dependence across habitat gradients. *Annu. Rev. Entomol.*, 54, 37-56.
- 95 Bonsall MB, Yakob L, Alphey N, Alphey L (2010) Transgenic control of vectors: The effects of inter-specific interactions. *Israel Journal of Ecology and Evolution*, 56, 353-370.
- 96 Alphey L, Benedict M, Bellini R, Clark GG, Dame DA, Service MW, Dobson SL (2010) Sterile-insect methods for control of mosquito-borne

- diseases: an analysis. *Vector Borne and Zoonotic Diseases*, 10(3), 295-311.
- 97 Labbé GMC, Scaife S, Morgan SA, Curtis ZH, Alphey L (2012) Female-Specific Flightless (fsRIDL) Phenotype for Control of *Aedes albopictus*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(7): e1724. <http://www.plosntds.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0001724>
- 98 Oxitec (2012) Oxitec Scientists Clip Wings of the Asian Tiger Mosquito. Press release, 18 July 2012. <http://www.sacbee.com/2012/07/18/4639317/oxitec-scientists-clip-wings-of.html>
- 99 Diallo M et al. (2005) Potential Role of Sylvatic and Domestic African Mosquito Species in Dengue Emergence. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 73(2), 445-449.
- 100 Bonizzoni M, Dunn WA, Campbell L, Olson KE, Marinotti O, James AA (2012) Strain Variation in the Transcriptome of the Dengue Fever Vector, *Aedes aegypti*. *G3*, 2(1), 103-114. <http://www.g3journal.org/content/2/1/103.full>
- 101 Van Den Hurk AF et al. (2011) Vector Competence of Australian Mosquitoes for Yellow Fever Virus. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 85(3), 446-451.
- 102 Aitken TH, Downs WG, Shope RE (1977) *Aedes aegypti* strain fitness for yellow fever virus transmission. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 26(5 Pt 1), 985-989.
- 103 Tabachnick WJ et al. (1985) Oral Infection of *Aedes Aegypti* with Yellow Fever Virus: Geographic Variation and Genetic Considerations. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 34(6), 1219-1224.
- 104 de Oliveira RL et al. (2003) Large genetic differentiation and low variation in vector competence for dengue and yellow fever viruses of *Aedes albopictus* from Brazil, the United States, and the Cayman Islands. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 69(1), 105-114.
- 105 Lima RS Jr, Scarpassa VM (2009) Evidence of two lineages of the dengue vector *Aedes aegypti* in the Brazilian Amazon, based on mitochondrial DNA ND4 gene sequences. *Genetics and Molecular Biology*, 32(2), 414-422.
- 106 Scarpassa VM, Cardoza TB, Cardoso RP (2008) Population Genetics and Phylogeography of *Aedes Aegypti* (Diptera: Culicidae) from Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 78(6), 895-903.

- 107 Martins AJ et al. (2009) Voltage-Gated Sodium Channel Polymorphism and Metabolic Resistance in Pyrethroid-Resistant *Aedes aegypti* from Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 81(1), 108-115.
- 108 Ocampo CB, Wesson DM (2004) Population Dynamics of *Aedes aegypti* from a Dengue Hyperendemic Urban Setting in Colombia. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 71(4), 506-513.
- 109 WHO (undated) Yellow Fever. <http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/index.html>
- 110 WHO (2008) Yellow Fever in Brazil. 5 February 2008. http://www.who.int/csr/don/2008_02_07/en/index.html
- 111 <http://www.oxitec.com/health/our-products/aedes-agypti-ox513a/>
- 112 Phuc HK, Andreasen MH, Burton RS, Vass C, Epton MJ et al. (2007) Late-acting dominant lethal genetic systems and mosquito control. *BMC Biology*, 5: 11. doi:10.1186/1741-7007-5-1. <http://www.biomedcentral.com/1741-7007/5/11>
- 113 Harris AF et al. (2011) Field performance of engineered male mosquitoes. *Nat. Biotech.*, 29(11), 1034-1037.
- 114 Genetic Modification Advisory Committee Malaysia (2010) Risk assessment report of the Genetic Modification Advisory Committee (GMAC) for an application to conduct a limited mark-release-recapture of *Aedes aegypti* (L.) wild type and OX513A strains. NRE(S)609-2/1/3. <http://bch.cbd.int/database/record-v4.shtml?documentid=101480>
- 115 Bargielowski I, Nimmo D et al. (2011) Comparison of life history characteristics of the genetically modified OX513A line and a wild type strain of *Aedes aegypti*. *PloS One*, 6(6): e20699.
- 116 Naznia WA, Selvia S, Lee HL, Sadiyah I, Azaharia H, Derric N, Vasan SS (2009) Susceptibility status of transgenic *Aedes aegypti* (L.) against insecticides. *Dengue Bulletin*, 33, 124-129.
- 117 Kuno G (2010) Early History of Laboratory Breeding of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) Focusing on the Origins and Use of Selected Strains. *Journal of Medical Entomology*, 47(6), 957-971.
- 118 Yellow Fever and the Reed Commission 1898-1901. University of Virginia Claude Moore Health Sciences Library. Historical Collection. http://www.hsl.virginia.edu/historical/medical_history/yellow_fever/index.cfm
- 119 Benedict MQ, Robinson AS (2003) The first releases of transgenic mosquitoes: an argument for the sterile insect technique. *Trends in Parasitology*, 19(8), 349-355.

- 120 Robinson AS, Franz G, Atkinson PW (2004) Insect transgenesis and its potential role in agriculture and human health. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 34(2), 113-120.
- 121 Adelman ZN et al. (2004) Formation and loss of large, unstable tandem arrays of the piggyBac transposable element in the yellow fever mosquito, *Aedes aegypti*. *Transgenic Research*, 13(5), 411-425.
- 122 Alphey L et al. (2002) Malaria control with genetically manipulated insect vectors. *Science*, 298(5591), 119-121.
- 123 Dafa'alla TH et al. (2006) Transposon-free insertions for insect genetic engineering. *Nature Biotechnology*, 24(7), 820-821.
- 124 Alphey N, Bonsall B, Alphey A (2011) Modeling resistance to genetic control of insects. *Journal of Theoretical Biology*, 270, 42-55.
- 125 Hibino Y, Iwahashi O (1991) Appearance of wild females unreceptive to sterilized males on Okinawa Is. in the eradication program of the melon fly, *Dacus cucurbitae* Coquillett (Diptera: Tephritidae). *Applied Entomology and Zoology*, 26(2), 265-270.
- 126 Helinski MEH, Valerio L, Facchinelli L, Scott TW, Ramsey J, Harrington LC (2012) Evidence of Polyandry for *Aedes aegypti* in Semifield Enclosures. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 86, 635-641.
- 127 IAEA (undated) Sterile Insect Technology – Research and Development. http://www.iaea.org/About/Policy/GC/GC50/GC50InfDocuments/English/gc50inf-3-att4_en.pdf
- 128 Preguntas frecuentes 8: ¿Podemos seguir utilizando el insecticida (Ridsect) durante el ensayo? Pueden si así lo desean. Sin embargo, nosotros preferimos que no se utilice un insecticida durante el ensayo ya que esto nos permitirá obtener estadísticas más precisas sobre la reducción de la población del mosquito *Aedes aegypti*
Institute for Medical Research. GM *Aedes aegypti* Research. On: <http://www.imr.gov.my/highlights-featured-articles/1119-gm-aedes-aegypti-research-v2>
- 129 Harris AF et al. (2011) Field performance of engineered male mosquitoes. *Nat. Biotech.*, 29(11), 1034-1037.
- 130 GeneWatch UK (2010) Oxitec's genetically-modified mosquitoes. December 2010. http://www.genewatch.org/uploads/f03c6d66a9b354535738483c1c3d49e4/Oxitecbrief_fin.pdf
- 131 Harris AF et al. (2011) Field performance of engineered male mosquitoes. *Nat. Biotech.*, 29(11), 1034-1037.
- 132 PAT (2012) Transgenic Aedes Project Progress Report, Feb 2011-Mar

- 2012.
- 133 Reeves RG et al. (2012) Scientific Standards and the Regulation of Genetically Modified Insects. Lehane MJ (ed.) *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(1): e1502. <http://www.ploscollections.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0001502;jsessionid=C3DC4FD0650E395B0FD63D275A9703B5#pntd-0001502-g001>
- 134 Walters M, Morrison NI, Claus J, Tang G, Phillips CE et al. (2012) Field Longevity of a Fluorescent Protein Marker in an Engineered Strain of the Pink Bollworm, *Pectinophora gossypiella* (Saunders). *PLoS ONE*, 7(6): e38547. doi:10.1371/journal.pone.0038547. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0038547>
- 135 <http://www.denguevirusnet.com/life-cycle-of-aedes-aegypti.html>
- 136 <http://www.denguevirusnet.com/epidemiology.html>
- 137 Oxitec (2012) Oxitec's Genetic Technology Provides a New and Improved Approach to Controlling Cotton Pest Moth. Press release, 12 June 2012. <http://www.oxitec.com/press-release-oxitecs-fluorescent-technology-provides-a-new-and-improved-approach-to-controlling-pink-bollworm/>
- 138 Juliano SA, Lounibos LP, Nishimura N, Greene K (2010) Your worst enemy could be your best friend: predator contributions to invasion resistance and persistence of natives. *Oecologia*, 162(3), 709-718.
- 139 Angel B, Joshi V. (2008) Distribution and seasonality of vertically transmitted dengue viruses in *Aedes* mosquitoes in arid and semi-arid areas of Rajasthan, India. *J. Vector Borne Dis.*, 45(1), 56-59.
- 140 Lee HL, Rohani A (2005) Transovarial Transmission of Dengue Virus in *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in Relation to Dengue Outbreak in an Urban Area in Malaysia. *Dengue Bulletin*, 29, 106-111.
- 141 Tranchida MC, Micieli MV, Maciá A, García JJ (2009) Native Argentinean cyclopoids (Crustacea: Copepoda) as predators of *Aedes aegypti* and *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae) mosquitoes. *Rev. Biol. Trop.*, 57(4), 1059-1068.
- 142 Walton WE (2007) Larvivorous fish including *Gambusia*. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 23(sp2), 184-220.
- 143 Kumar R, Hwang J-S (2006) Larvicidal efficiency of aquatic predators: a perspective for mosquito biocontrol. *Zoological Studies*, 45(4), 447-466.
- 144 Shaalan EA-S, Canyon DV (2009) Aquatic insect predators and

- mosquito control. *Tropical Biomedicine*, 26(3): 223-261.
- 145 EC (2001) Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council of 12 March 2001 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms and repealing Council Directive 90/220/EEC. <http://eur-lex.europa.eu/JOHtml.do?year=2001&serie=L&textfield2=106&Submit=Search>
- 146 Enserink M (2010) GM Mosquito Trial Strains Ties in Gates-Funded Project. *Science Insider*, 16 November 2010. <http://news.sciencemag.org/scienceinsider/2010/11/gm-mosquito-trial-strains-ties.html?ref=hp>
- 147 Harris AF et al. (2011) Field performance of engineered male mosquitoes. *Nat. Biotech.*, 29(11), 1034-1037.
- 148 Slides 16 e 17 en: Oxitec (2011). Posibles ensayos del Reino Unido de “esterilidad genética” (RIDL®) diamondback moth (*Plutella xylostella*). Presentación de PowerPoint al Comité Científico Consultivo de Salud y Seguridad en Modificación Genética (Health and Safety Executive (HSE) Scientific Advisory Committee on Genetic Modification – SACGM).
- 149 Vinod G (2011) 6,000 modified mosquitoes airborne. *Free Malaysia Today*, 26 January 2011. <http://www.freemalaysiatoday.com/category/nation/2011/01/26/6000-modified-mosquitoes-airborne/>
- 150 Enserink M (2011) GM Mosquito Release in Malaysia Surprises Opponents and Scientists – Again. *Science Insider*, 27 January 2011. <http://news.sciencemag.org/scienceinsider/2011/01/gm-mosquito-release-in-malaysia.html?ref=ra>
- 151 Mendes H (2012) Brazil tests GM mosquitoes to fight dengue. *SciDevNet*, 10 April 2012. <http://www.scidev.net/en/health/genomics/news/brazil-tests-gm-mosquitoes-to-fight-dengue.html>
- 152 Childen A (2012) First Phase of Oxitec’s Brazil Trial Successfully Completed. *Science 2.0*, 3 April 2012. http://www.science20.com/newswire/first_phase_oxitecs_brazil_trial_successfully_completed-88671
- 153 Tocantins é segundo estado a integrar projeto de pesquisa com *Aedes Transgênico*. *O Girassol*, 4 May 2012. <http://www.ogirassol.com.br/pagina.php?editoria=%C3%9Altimas%20Not%C3%ADcias&idnoticia=38991>
- 154 <http://bch.cbd.int/protocol/text/>
- 155 http://europa.eu/legislation_summaries/agriculture/food/128119_en.htm
- 156 <http://www.legislation.gov.uk/uksi/2004/2692/contents/made>
- 157 HL Deb, 2 November 2011, c264W. <http://www.theyworkforyou.com/>

- wrans/?id=2011-11-02a.264.3&s=oxitec#g264.5
- 158 Harris AF et al. (2011) Field performance of engineered male mosquitoes. *Nat. Biotech.*, 29(11), 1034-1037.
- 159 Cristino LG (2010) Bahia inicia uso de inseto transgênico contra dengue. *Folha*, 24 February 2010. <http://www1.folha.uol.com.br/ciencia/880408-bahia-inicia-uso-de-inseto-transgenico-contradengue.shtml>
- 160 Enserink M (2011) GM Mosquito Release in Malaysia Surprises Opponents and Scientists – Again. *Science Insider*, 27 January 2011. <http://news.sciencemag.org/scienceinsider/2011/01/gm-mosquito-release-in-malaysia.html?ref=ra>
- 161 Reeves RG et al. (2012) Scientific Standards and the Regulation of Genetically Modified Insects. Lehane MJ (ed.) *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(1): e1502. <http://www.ploscollections.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0001502;jsessionid=C3DC4FD0650E395B0FD63D275A9703B5#pntd-0001502-g001>
- 162 Oxitec & Mosquito Control Unit Cayman Islands Government (2010) Open field trial demonstrates effectiveness of RIDL® system for suppressing a target wild mosquito population. Press release, 4 November 2010. <http://www.oxitec.com/wp-content/uploads/2010/11/Oxitec-MRCU-press-release.pdf>
- 163 House of Lords Hansard, 13 January 2011, c450W. <http://www.theyworkforyou.com/wrans/?id=2011-01-13a.450.4&s=oxitec#g450.6>
- 164 Risk analysis – OX513A *Aedes aegypti* mosquito for potential release on the Cayman Islands (Grand Cayman). Deposit DEP2011-0053. pp 21. <http://www.parliament.uk/deposits/depositedpapers/2011/DEP2011-0053.pdf>
- 165 Letter from GeneWatch UK to Rt Hon Caroline Spelman MP, Secretary of State, Department for Environment, Food and Rural Affairs, 19 February 2011.
- 166 Letter from GeneWatch UK to John Dalli, European Commissioner for Health and Consumer Policy, DG SANCO, 18 February 2011.
- 167 Letter to GeneWatch UK from Lord Henley, Parliamentary Under Secretary of State, Department for Environment, Food and Rural Affairs, 9 April 2011.
- 168 House of Lords Hansard, 27 January 2011, c194W. <http://www.theyworkforyou.com/wrans/?id=2011-01-27a.194.1&s=oxitec#g194.2>
- 169 House of Commons Hansard, 28 February 2011, c57W. <http://www.theyworkforyou.com/wrans/?id=2011-02-28a.57.1&s=oxitec#g57.1>

- theyworkforyou.com/wrans/?id=2011-02-28b.36645.h&s=oxitec#g36645.q0
- 170 RFI4663 – Contacts between Defra and Oxitec concerning the export of GM mosquito eggs to Brazil. Response by Defra to Environmental Information request by GeneWatch UK, 25 April 2012.
- 171 CTNBio (2010) Extrato de parecer técnico Nº 2.765/2010. 17 December 2010. <http://www.jusbrasil.com.br/diarios/23935599/dou-secao-1-17-12-2010-pg-48>
- 172 Castro LR de (2011) Big issues around a tiny Insect: Discussing the release of Genetically Modified Mosquitoes (GMM) in Brazil and beyond. MA European Studies of Society, Science, and Technology. Maastricht University, The Netherlands; Spiral Institute, Belgium. <http://esst.eu/wp-content/uploads/LousiaCastroMasterThesis.pdf>
- 173 Email From: [Redacted] Sent: 21 May 2007 19:23 Subject: [REDACTED] Minutes of our meeting in UKTI London on 25 April 07. Redacted document released to GeneWatch UK by the FCO on 22 March 2012, and by BIS [Document: john lownds6] on 30 March 2012, following Freedom of Information requests.
- 174 Capurro M (2010) Transgenic Mosquitoes: From the paper to reality Juazeiro Project DENGUE. Workshop on GM mosquitoes at the 11th International Symposium on the Biosafety of Genetically Modified Organisms (15-20 November 2010, Buenos Aires, Argentina). http://www.mosqguide.org.uk/Documents_update/workshop3.1.6%20capurro.ppt
- 175 Formenti L (2011) Bahia testa mosquito transgênico antidengue. *O Estado de S. Paulo*, 29 May 2011. <http://www.estadao.com.br/noticias/impresso,bahia-testa-mosquito-transgenico-antidengue,725309,0.htm>
- 176 Brazil notification documents. <http://www.parliament.uk/deposits/depositedpapers/2011/DEP2011-1744.zip>
- 177 House of Lords Hansard, 2 November 2011, c264W. <http://www.theyworkforyou.com/wrans/?id=2011-11-02a.264.0&s=oxitec#g264.1>
- 178 National Biosafety Board Malaysia (2010) Public announcement of NBB consultation. NRE(S) 609-2/1. [http://www.biosafety.nre.gov.my/consultation/public announcement.pdf](http://www.biosafety.nre.gov.my/consultation/public%20announcement.pdf)
- 179 National Biosafety Board Malaysia (2010) Application for approval for limited mark-release recapture of *Aedes aegypti* wild type and *Aedes aegypti* genetically modified mosquitoes OX513-A(My1). NRE(S)609-2/1/3. 5 October 2010. <http://bch.cbd.int/database/record-v4>.

- shtml?documentid=101481
- 180 Genetic Modification Advisory Committee Malaysia (2010) Risk assessment report of the Genetic Modification Advisory Committee (GMAC) for an application to conduct a limited mark-release-recapture of *Aedes aegypti* (L.) wild type and OX513A strains. NRE(S)609-2/1/3. <http://bch.cbd.int/database/record-v4.shtml?documentid=101480>
- 181 Idris SMM (2010) Too risky to ‘experiment’ with transgenic mosquitoes here. *The Star*, 3 November 2010. <http://thestar.com.my/news/story.asp?file=/2010/11/3/focus/7348681&sec=focus>
- 182 Tan CS (2011) A quiet release. *The Star*, 30 January 2011. <http://thestar.com.my/health/story.asp?file=/2011/1/30/health/7886740&sec=health>
- 183 Project Title: Limited-Mark-Release-Recapture of *Aedes aegypti* (L.) Wild Type and OX513A(My1) Strains. Applicant: Institute of Medical Research. Reference Number: JBK(S) 602-1/1/3. Date of Decision: 5 October 2010. http://www.biosafety.nre.gov.my/country_decision/app_ft.shtml
- 184 Malaysia notification documents. <http://www.parliament.uk/deposits/depositedpapers/2011/DEP2011-1815.zip>
- 185 House of Lords Hansard, 14 November 2011, c107W. <http://www.theyworkforyou.com/wrans/?id=2011-11-14a.107.1&s=oxitec#g107.2>
- 186 House of Lords Hansard, 27 January 2011, c194W. <http://www.theyworkforyou.com/wrans/?id=2011-01-27a.194.1&s=oxitec#g194.2>
- 187 House of Commons Hansard, 28 February 2011, c57W. <http://www.theyworkforyou.com/wrans/?id=2011-02-28b.36645.h&s=oxitec#g36645.q0>
- 188 RFI4663 – Contacts between Defra and Oxitec concerning the export of GM mosquito eggs to Brazil. Response by Defra to Environmental Information request by GeneWatch UK, 25 April 2012.
- 189 <http://www.oxitec.com/oxitec-newsletter-may-2012/>
- 190 Beech CJ, Quinlan MM, Capurro ML, Alphey LS, Mumford JD (2011) Update: Deployment of Innovative Genetic Vector Control Strategies including an update on the MosqGuide Project. *AsPac J. Mol. Biol. Biotechnol.*, 19(3), 101-106. <http://www.msmbb.org.my/apjmbb/html193/193d.pdf>
- 191 <http://www.oxitec.com/oxitec-joins-with-gbit-to-tackle-dengue-in-india/>
- 192 Gerlin A (2012) Mosquitoes Shoot Blanks in Scientist’s Air War on Dengue. *Bloomberg*, 3 May 2012. <http://www.businessweek.com/>

- news/2012-05-03/mosquitoes-shoot-blanks-in-scientist-s-air-war-on-dengue#p1
- 193 Việt Nam chưa đồng ý thả muỗi biên dôi gene. *Dat Viet*, 13 February 2012. <http://khoaoc.baodatviet.vn/Home/KHCN/kh24/Viet-Nam-chua-tha-muoi-bien-doi-gene/20122/191200.datviet>
- 194 O'Hara T (2012) Genetically altered mosquito release on hold. *KeysNews.com*, 16 March 2012. <http://keysnews.com/node/38534>
- 195 Sweeney C (2012) FDA Reviewing Genetically Modified Mosquitoes for Potential Release in Key West. *Miami New Times*, 30 May 2012. http://blogs.miaminewtimes.com/riptide/2012/05/fda_reviewing_genetically_modi.php
- 196 Pew Initiative on Food and Biotechnology (2004) Bugs in the System? Issues in the science and regulation of genetically modified insects. http://www.pewtrusts.org/our_work_report_detail.aspx?id=17984
- 197 Gunatilleke N (2012) Research to disrupt dengue mosquito mating. *Daily News* (Sri Lanka), 19 July 2012. <http://www.dailynews.lk/2012/07/19/news02.asp>
- 198 Letter to GeneWatch UK from DG Sanco, 9 April 2011.
- 199 Malaysia notification documents. <http://www.parliament.uk/deposits/depositedpapers/2011/DEP2011-1815.zip>
- 200 Brazil notification documents. <http://www.parliament.uk/deposits/depositedpapers/2011/DEP2011-1744.zip>
- 201 Risk analysis – OX513A *Aedes aegypti* mosquito for potential release on the Cayman Islands (Grand Cayman). Deposit DEP2011-0053. pp 21. <http://www.parliament.uk/deposits/depositedpapers/2011/DEP2011-0053.pdf>
- 202 Third World Network (2010) Genetically engineered *Aedes aegypti* mosquitoes: Are there risks? 13 December 2010. http://www.biosafety-info.net/file_dir/8147755984d0e21def079c.doc
- 203 Patil P et al. (2010) Discussion on the proposed hypothetical risks in relation to open field release of a self-limiting transgenic *Aedes aegypti* mosquito strains to combat dengue. *As. Pac. J. Mol. Biol. & Biotech.*, 18(2), 241-246.
- 204 NATIONAL BIOSAFETY BOARD DECISION APPLICATION FOR APPROVAL FOR LIMITED MARK-RELEASE RECAPTURE OF *Aedes aegypti* WILD TYPE AND *Aedes aegypti* GENETICALLY MODIFIED MOSQUITOES OX513A(My1). NBB REF NO: NRE(S)609-2/1/3. APPLICANT: INSTITUTE OF MEDICAL

- RESEARCH. DATE OF DECISION: 5 OCTOBER 2010. http://www.biosafety.nre.gov.my/country_decision/field_trial/aedes_aegypti/nbb%20decision%20%28eng%29.pdf
- 205 House of Lords Hansard, 25 January 2012, c235W. <http://www.theyworkforyou.com/wrans/?id=2012-01-25a.235.3&s=oxitec#g235.4>
- 206 <http://www.mosqguide.org.uk/participants.htm>
- 207 Expert reaction to Oxitec's GM mosquito programme to tackle dengue fever, as criticised in an NGO press release. Science Media Centre press release, 12 January 2012. http://www.sciencemediacentre.org/pages/press_releases/12-01-12_oxitec.htm
- 208 GeneWatch UK comments on Risk Assessment report of the Malaysian Genetic Modification Advisory Committee (GMAC) for an application to conduct a limited Mark-Release-Recapture of *Aedes aegypti* (L.) wild type and OX513A strains. GeneWatch UK, January 2011. http://www.genewatch.org/uploads/f03c6d66a9b354535738483c1c3d49e4/GMAC_response_fin.pdf
- 209 GMAC (2011) Response to Genewatch UK on the GMAC Risk Assessment Report for the Field Experiment Involving the Release of *Aedes Aegypti* (L.) Wild Type and OX513a (My1) Strains. http://www.biosafety.nre.gov.my/media/response/response%20to%20genewatch_uk.pdf
- 210 NATIONAL BIOSAFETY BOARD DECISION APPLICATION FOR APPROVAL FOR LIMITED MARK-RELEASE RECAPTURE OF *Aedes aegypti* WILD TYPE AND *Aedes aegypti* GENETICALLY MODIFIED MOSQUITOES OX513A(My1). NBB REF NO: NRE(S)609-2/1/3. APPLICANT: INSTITUTE OF MEDICAL RESEARCH. DATE OF DECISION: 5 OCTOBER 2010. http://www.biosafety.nre.gov.my/country_decision/field_trial/aedes_aegypti/nbb%20decision%20%28eng%29.pdf
- 211 PAT(2012) Transgenic Aedes Project Progress Report, Feb 2011-Mar 2012.
- 212 Dengue results received. Cayman Islands Government, 12 March 2010. http://www.gov.ky/portal/page?_pageid=1142,4833240&_dad=portal&_schema=PORTAL
- 213 Patil P et al. (2010) Discussion on the proposed hypothetical risks in relation to open field release of a self-limiting transgenic *Aedes aegypti* mosquito strains to combat dengue. *As. Pac. J. Mol. Biol. & Biotech.*,

- 18(2), 241-246. <http://www.msmbb.org.my/apjmbb/html182/182edb.pdf>
- 214 See: <http://www.msmbb.org.my/apjmbb/html182/182cont.htm> and <http://uk.linkedin.com/in/ssvasan>
- 215 Beech CJ, Nagaraju J, Vasana SS, Rose RI, Othman RY, Pillai V, Saraswathy TS (2009) Risk analysis of a hypothetical open field release of a self-limiting transgenic *Aedes aegypti* mosquito strain to combat dengue. *Asia Pacific Journal of Molecular Biology and Biotechnology*, 17, 99-111.
- 216 NATIONAL BIOSAFETY BOARD DECISION APPLICATION FOR APPROVAL FOR LIMITED MARK-RELEASE RECAPTURE OF *Aedes aegypti* WILD TYPE AND *Aedes aegypti* GENETICALLY MODIFIED MOSQUITOES OX513A(My1). NBB REF NO: NRE(S)609-2/1/3. APPLICANT: INSTITUTE OF MEDICAL RESEARCH. DATE OF DECISION: 5 OCTOBER 2010. http://www.biosafety.nre.gov.my/country_decision/field_trial/aedes_aegypti/nbb%20decision%20%28eng%29.pdf
- 217 Reeves RG et al. (2012) Scientific Standards and the Regulation of Genetically Modified Insects. Lehane MJ (ed.) *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(1): e1502. <http://www.ploscollections.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0001502;jsessionid=C3DC4FD0650E395B0FD63D275A9703B5#pntd-0001502-g001>
- 218 NATIONAL BIOSAFETY BOARD DECISION APPLICATION FOR APPROVAL FOR LIMITED MARK-RELEASE RECAPTURE OF *Aedes aegypti* WILD TYPE AND *Aedes aegypti* GENETICALLY MODIFIED MOSQUITOES OX513A(My1). NBB REF NO: NRE(S)609-2/1/3. APPLICANT: INSTITUTE OF MEDICAL RESEARCH. DATE OF DECISION: 5 OCTOBER 2010. http://www.biosafety.nre.gov.my/country_decision/field_trial/aedes_aegypti/nbb%20decision%20%28eng%29.pdf
- 219 FACT SHEET. NATIONAL BIOSAFETY BOARD DECISION ON THE APPLICATION FOR APPROVAL FOR LIMITED MARK-RELEASE RECAPTURE OF *Aedes aegypti* WILD TYPE AND *Aedes aegypti* GENETICALLY MODIFIED MOSQUITOES OX513A(My1) NBB REF NO: NRE(S)609-2/1/3 APPLICANT: INSTITUTE OF MEDICAL RESEARCH. DATE OF DECISION: 5 OCTOBER 2010. http://www.biosafety.nre.gov.my/country_decision/field_trial/aedes_aegypti/fact%20sheet%20%28eng%29

- .pdf
- 220 Reeves RG et al. (2012) Scientific Standards and the Regulation of Genetically Modified Insects. Lehane MJ (ed.) *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(1): e1502. <http://www.ploscollections.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0001502;jsessionid=C3DC4FD0650E395B0FD63D275A9703B5#pntd-0001502-g001>
- 221 Vinod G (2010) Genetically modified mosquitos: Boon or bane? *Free Malaysia Today*, 4 November 2010. <http://archive.freemalaysiatoday.com/fmt-english/opinion/comment/12419-genetically-modified-mosquitos-boon-or-bane>
- 222 FACT SHEET. NATIONAL BIOSAFETY BOARD DECISION ON THE APPLICATION FOR APPROVAL FOR LIMITED MARK-RELEASE RECAPTURE OF *Aedes aegypti* WILD TYPE AND *Aedes aegypti* GENETICALLY MODIFIED MOSQUITOES OX513A(My1) NBB REF NO: NRE(S)609-2/1/3 APPLICANT: INSTITUTE OF MEDICAL RESEARCH. DATE OF DECISION: 5 OCTOBER 2010. http://www.biosafety.nre.gov.my/country_decision/field_trial/aedes_aegypti/fact%20sheet%20%28eng%29.pdf
- 223 NATIONAL BIOSAFETY BOARD DECISION APPLICATION FOR APPROVAL FOR LIMITED MARK-RELEASE RECAPTURE OF *Aedes aegypti* WILD TYPE AND *Aedes aegypti* GENETICALLY MODIFIED MOSQUITOES OX513A(My1). NBB REF NO: NRE(S)609-2/1/3. APPLICANT: INSTITUTE OF MEDICAL RESEARCH. DATE OF DECISION: 5 OCTOBER 2010. http://www.biosafety.nre.gov.my/country_decision/field_trial/aedes_aegypti/nbb%20decision%20%28eng%29.pdf
- 224 FACT SHEET. NATIONAL BIOSAFETY BOARD DECISION ON THE APPLICATION FOR APPROVAL FOR LIMITED MARK-RELEASE RECAPTURE OF *Aedes aegypti* WILD TYPE AND *Aedes aegypti* GENETICALLY MODIFIED MOSQUITOES OX513A(My1) NBB REF NO: NRE(S)609-2/1/3 APPLICANT: INSTITUTE OF MEDICAL RESEARCH. DATE OF DECISION: 5 OCTOBER 2010. http://www.biosafety.nre.gov.my/country_decision/field_trial/aedes_aegypti/fact%20sheet%20%28eng%29.pdf

- 225 PAT (2012) Transgenic Aedes Project Progress Report, Feb 2011-Mar 2012.
- 226 Harris AF et al. (2011) Field performance of engineered male mosquitoes. *Nat. Biotech.*, 29(11), 1034-1037.
- 227 HSE (2011) Letter to Oxitec. 5 December 2011. Obtained by GeneWatch UK as the result of a Freedom of Information request.
- 228 EC (2001) Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council of 12 March 2001 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms and repealing Council Directive 90/220/EEC. <http://eur-lex.europa.eu/JOHtml.do?year=2001&serie=L&textfield=2=106&Submit=Search>
- 229 Reeves RG et al. (2012) Scientific Standards and the Regulation of Genetically Modified Insects. Lehane MJ (ed.) *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(1): e1502. <http://www.ploscollections.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0001502;jsessionid=C3DC4FD0650E395B0FD63D275A9703B5#pntd-0001502-g001>
- 230 EFSA (2012) Public consultation on the draft Guidance Document on the Environmental Risk Assessment of Genetically Modified Animals. July 2012. <http://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/120621.htm>
- 231 Benedict M, Eckerstorfer M, Franz G, Gaugitsch H, Greiter A, Heissenberger A, Knols B, Kumschick S, Nentwig W, Rabitsch W (2010) Defining Environmental Risk Assessment Criteria for Genetically Modified Insects to Be Placed on the EU Market. Environment Agency Austria, University of Bern, International Atomic Energy Agency. Scientific/Technical Report submitted to the European Food Safety Agency (EFSA), 10 September 2010. <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/71e.pdf>
- 232 Para mais informações ver: <http://www.genewatch.org/sub-570976>
- 233 Macer D (2005) Ethical, legal and social issues of genetically modifying insect vectors for public health. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 35, 649-660.
- 234 World Medical Association. Helsinki Declaration. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
- 235 MRCU sterile mosquitoes. Cayman Islands Government Information Service (GIS), 4 October 2010. <http://www.gis.ky/services/electronic-media/gis-spotlight/videos/2010/10/4/mrcu-sterile-mosquitoes>
- 236 Mosquitoes away! *Cayman Islands Government Information Service*

- (GIS) *Spotlight*, 4 October 2010. http://www.gov.ky/portal/page?_pageid=1142,5107121&_dad=portal&_schema=portal
- 237 Harris AF et al. (2011) Field performance of engineered male mosquitoes. *Nat. Biotech.*, 29(11), 1034–1037.
- 238 Enserink M (2010) GM Mosquito Trial Strains Ties in Gates-Funded Project. *Science Insider*, 16 November 2010. <http://news.sciencemag.org/scienceinsider/2010/11/gm-mosquito-trial-strains-ties.html?ref=hp>
- 239 Cayman mosquito release was act of “colonialism”. *Cayman Island News*, 14 December 2010.
- 240 PAT(2012) Transgenic Aedes Project Progress Report, Feb 2011-Mar 2012.
- 241 Formenti L (2011) Não teria mosquito se tivesse água encanada. *Estado de S. Paulo*, 29 May 2011. <http://www.estadao.com.br/noticias/impresso,nao-teria-mosquito-se-tivesse-agua-encanada,725299,0.htm>
- 242 Bustamente L (2011) Aedes transgênico? *Jornal do Brasil*, 13 June 2011. <http://www.jb.com.br/jb-premium/noticias/2011/06/13/aedes-transgenico/>
- 243 QUESTION AND ANSWER SESSION WITH THE MEDIA ON THE RELEASE OF TRANSGENIC MOSQUITOES 29 OCTOBER 2010. MUTIARA MEETING ROOM, LEVEL 13, WISMA SUMBER ASLI. http://www.biosafety.nre.gov.my/country_decision/field_trial/aedes_aegypti/question%20and%20answer%20session.pdf
- 244 Bose R (2012) Malaysian prince’s “pill” targets dengue scourge. *AFP*, 6 June 2012. http://www.google.com/hostednews/afp/article/ALeqM5hH2v07c5Sbs499H___YN4nSNKaCw?docId=CNG.d923f089104258a80879af122dbed0d.531
- 245 PAT(2012) Transgenic Aedes Project Progress Report, Feb 2011-Mar 2012.
- 246 Florida Mosquito Control 2009. On: http://mosquito.ifas.ufl.edu/Documents/Florida_Mosquito_Control_White_Paper.pdf
- 247 Schmidt W-P, Suzuki M, Dinh Thiem V, White RG, Tsuzuki A et al. (2011) Population Density, Water Supply, and the Risk of Dengue Fever in Vietnam: Cohort Study and Spatial Analysis. *PLoS Medicine*, 8(8): e1001082. doi:10.1371/journal.pmed.1001082. <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001082>
- 248 Tradução não oficial desde: Formenti L (2011) Não teria mosquito se tivesse água encanada. *Estado de S. Paulo*, 29 May 2011. <http://www.estadao.com.br/noticias/impresso,nao-teria-mosquito-se-tivesse-agua-encanada,725299,0.htm>

- 249 Roriz-Cruz M, Sprinz E, Rosset I, Goldani L, Teixeira MG (2010) Dengue and primary care: a tale of two cities. *Bulletin of the World Health Organization*, 88, 244. doi: 10.2471/BLT.10.076935
- 250 Gubler DJ (2012) The Economic Burden of Dengue. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 86(5), 743-744.
- 251 Beatty ME et al. (2011) Health Economics of Dengue: A Systematic Literature Review and Expert Panel's Assessment. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 84(3), 473-488.
- 252 Shepard DS et al. (2011) Economic Impact of Dengue Illness in the Americas. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 84(2), 200-207.
- 253 Baly A et al. (2009) Cost-effectiveness of a community-based approach intertwined with a vertical Aedes control program. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 81(1), 88-93.
- 254 Rozhan S, Jamsiah M, Rahimah A, Ang KT (2006) The COMBI (Communication for Behavioural Impact) program in the prevention and control of dengue – the Hulu Langat experience. *Malaysian Journal of Community Health*, 12(1). <http://www.communityhealthjournal.org/detailarticle.asp?id=127&issue=Vol12%281%29:2006>
- 255 Egger JR et al. (2008) Reconstructing historical changes in the force of infection of dengue fever in Singapore: implications for surveillance and control. *Bulletin of the World Health Organization*, 86(3), 187-196.
- 256 Kroeger A, Lenhart A, Ochoa M, Villegas E, Levy M, Alexander N, McCall PJ (2006) Effective control of dengue vectors with curtains and water container covers treated with insecticide in Mexico and Venezuela: cluster randomised trials. *British Medical Journal*, 332(7552), 1247-1252.
- 257 Preet S, Sneha A (2010) Biochemical evidence of efficacy of potash alum for the control of dengue vector *Aedes aegypti* (Linnaeus). *Parasitol. Res.*, 29 December 2010. [Epub ahead of print].
- 258 Zonio AZ (2011) Mosquito traps deployed to fight dengue in Central Mindanao. *Inquirer News*, 13 August 2011. <http://newsinfo.inquirer.net/40989/mosquito-traps-deployed-to-fight-dengue-in-central-mindanao>
- 259 Nam VS et al. (2005) Elimination of dengue by community programs using *Mesocyclops* (copepoda) against *Aedes aegypti* in Central Vietnam. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 72(1), 67-73.
- 260 Kay B, Nam VS (2005) New strategy against *Aedes aegypti* in Vietnam. *Lancet*, 365, 613-617.

- 261 Kittayapong P et al. (2008) Suppression of Dengue Transmission by Application of Integrated Vector Control Strategies at Sero-Positive GIS-Based Foci. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 78(1), 70-76.
- 262 Wang SM, Sekaran SD (2010) Early Diagnosis of Dengue Infection Using a Commercial Dengue Duo Rapid Test Kit for the Detection of NS1, IGM, and IGG. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 83(3), 690-695.
- 263 Matheus S et al. (2012) Virological Surveillance of Dengue in Saint Martin and Saint Barthélemy, French West Indies, Using Blood Samples on Filter Paper. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 86(1), 159-165.
- 264 Sanofi-Pasteur (2012) Leading dengue vaccine candidate could change the lives of millions. January 2012. <http://www.dengue.info/sites/dengue2.localhost/files/references/factsheetdenguespcommitment20120209en.pdf>
- 265 Hirschler B (2012) Insight – Dengue vaccine in sight, after 70 years. *Reuters*, 6 June 2012. <http://in.reuters.com/article/2012/06/05/dengue-vaccine-idINDEE85401820120605>
- 266 Concerns over cost of dengue vaccine lessened with new study. Press Release. *EurekaAlert!*, 27 June 2012. http://www.eurekaalert.org/pub_releases/2012-06/svi-coc062712.php
- 267 <http://www.eliminatedengue.com/en/HOME.aspx>
- 268 Palca J (2012) A Scientist's 20-Year Quest to Defeat Dengue Fever. *WBUR*, 7 June 2012. <http://www.wbur.org/npr/154322744/a-scientists-20-year-quest-to-defeat-dengue-fever>
- 269 GeneWatch UK. Oxitec's genetically-modified mosquitoes. December 2010. http://www.genewatch.org/uploads/f03c6d66a9b354535738483c1c3d49e4/Oxitecbrief_fin.pdf
- 270 Oxitec Secures £8 Million Investment to Continue Fight Against Dengue Fever. *PR Newswire*, 13 February 2012.
- 271 UK Trade and Investment (2011) A bug's life: When Oxford-based biotech company Oxitec wanted to start trials of its mosquito-controlling technique in Brazil, UK Trade & Investment were on hand to help it find technical partners. UKTI Case Study.
- 272 Vincent M (2012) Tax relief extended to larger ventures. *Financial Times*, 23 March 2012. <http://www.ft.com/cms/s/0/1c3ead22-74fb-11e1-a98b-00144feab49a.html#axzz1qAK8L5jm>

A empresa inglesa de biotecnologia Oxitec desenvolveu uma cepa geneticamente modificada do mosquito *Aedes aegypti* para produzir crias que morrem prematuramente. A empresa já liberou um grande número destes mosquitos no Brasil, nas Ilhas Cayman e na Malásia em experimentos que visam reduzir a população adulta do *Aedes aegypti*, o qual é responsável por transmitir a doença tropical febre da dengue.

Embora a Oxitec continue a promoção de sua tecnologia patenteada, este artigo aponta uma série de preocupações e questões não respondidas em torno ao uso do *Aedes aegypti* geneticamente modificado (GM) como forma de controle de mosquitos. A tecnologia pode não ser particularmente efetiva em suprimir as populações de mosquitos e pode inclusive, em especial nos casos de eficácia limitada, piorar o problema da dengue. Existe ainda incerteza sobre o quanto algumas crias dos mosquitos GM sobrevivem até a idade adulta. De maneira geral, os potenciais efeitos adversos desta tecnologia não estão ainda completamente compreendidos, dadas as complexas interações nos ecossistemas entre o *Aedes aegypti*, outras espécies de mosquitos, os vírus que eles carregam e os humanos que eles picam.

Estas preocupações não foram apropriadamente considerados antes dos experimentos de campo, para os quais as avaliações de risco e o processo de consulta foram seriamente inadequados. Sem um exame compreensivo dos riscos e benefícios, é questionável se os objetivos de controle da dengue e do mosquito estariam atendidos da melhor forma recorrendo aos mosquitos GM da Oxitec

Helen Wallace é Diretora da GeneWatch UK, uma organização sem fins lucrativos que tem como objetivo garantir que a ciência genética e a tecnologia sejam usadas no interesse público. Trabalhou como cientista e ativista de campanhas nos setores acadêmico, privado e não governmental. Sua formação científica é em modelagem computadorizada de ecossistêmicos complexos.

SÉRIE BIOTECNOLOGIA & BIOSSEGURANÇA

é uma série de artigos publicados pela Rede Terceiro Mundo (Third World Network/TWN). Destinada a aprofundar o entendimento público dos aspectos ecológicos e de segurança das novas biotecnologias, especialmente da engenharia genética.

ISBN 978-967-5412-99-8

