

VOTO Nº 194/2022/SEI/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.900388/2022-13

Expediente nº 2725421/22-5

Analisa pedido de concessão de autorização excepcional da Fiocruz, para importação de ovos de mosquitos **Aedes aegypti** inoculados com o microrganismo *Wolbachia* para uso no controle de arboviroses como Dengue, Zika, Chikungunya, Febre Amarela e Mayaro, no âmbito da iniciativa **World Mosquito Program** (WMP).

Área responsável: GHCOS

Relator: **Cristiane Rose Jourdan Gomes**

1. **Relatório**

Trata-se de pleito apresentado pela Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz, por meio do **Ofício 012/21**, para importação de ovos de mosquitos **Aedes aegypti** inoculados com o microrganismo **Wolbachia** para uso no controle de arboviroses como Dengue, Zika, Chikungunya, Febre Amarela e Mayaro, no âmbito da iniciativa **World Mosquito Program** (WMP).

Importa esclarecer, primeiramente que o WMP é uma iniciativa sem fins lucrativos que trabalha para proteger a população das doenças transmitidas por mosquitos. O método consiste em liberar no ambiente mosquitos **Aedes aegypti** com o microrganismo **Wolbachia**, que têm a capacidade reduzida de transmitir dengue, Zika, chikungunya, febre amarela e mayaro. Conforme relatório, o Método Wolbachia é seguro, natural, autossustentável e apresenta potencial para alcançar impacto significativo na saúde pública em áreas endêmicas para estes vírus. A tecnologia passou por auditorias no Brasil e em outros países e foi considerada de risco reduzido para o ser humano e sem risco para os animais, uma vez que a **Wolbachia** está presente em mais de 60% dos insetos da natureza.

Conforme relata a Fiocruz, o WMP iniciou suas atividades em 2012 e contou com financiamento do Ministério da Saúde. Em 2014 tiveram início as liberações nas áreas piloto, Jurujuba, em Niterói-RJ, e Tubiacanga, bairro da cidade do Rio de Janeiro, sendo expandido em novembro de 2016 para 33 bairros do município de Niterói abrangendo uma população aproximada de 373 mil pessoas. No Rio de Janeiro, a soltura foi iniciada em agosto de 2017, alcançando 29 bairros com mais de 900 mil pessoas.

O projeto já atingiu Campo Grande (MS), Belo Horizonte (MG) e Petrolina (PE),

com alcance de mais de 1 milhão e meio de pessoas nestes 3 municípios. Todos os municípios assinaram Acordo de Cooperação para implementação das atividades juntamente com os governos estaduais e o Ministério da Saúde.

Foi anexado Dossiê Técnico Regulatório do Método Wolbachia (1732674) com esclarecimentos sobre a metodologia e demais aspectos técnicos, cujas informações são de propriedade de Monash University. O documento indica redução no número de casos de dengue significativo nas áreas de soltura em países como Indonésia (77%), norte da Austrália (eliminação de casos em 5 anos) e Vietnã (61%). No Brasil, com solturas no Rio de Janeiro, a redução ficou entre 49% e 77% no período de 27 a 36 meses após a liberação.

É fundamental registrar que o Programa já foi objeto de avaliação e aprovado no âmbito da Agência, análise técnica realizada à época pela Gerência-Geral de Toxicologia (GGTOX), cujo processo nº 25351.392108/2013-96 segue na forma dos nos nove anexos ao presente.

Vislumbra-se, dos autos, que a GGTOX realizou análise técnico-sanitária da documentação e dados apresentados pela Fiocruz, também à época, opinando pela concessão de Certificado de Registro Especial Temporário de Agrotóxicos e Afins para Pesquisa e Experimentação, em abril de 2014, para o produto WOLBACHIA PIPIENTIS, conforme Ofício nº 0558/14 - GGTOX, fls. 139 do processo nº 25351.392108/2013-96 (arquivo SEI! 1824585).

Consta manifestação da Coordenação Geral de Agrotóxicos e Afins, do Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento, sobre o pedido de Registro Especial Temporário, fls. 134 do processo nº 25351.392108/2013-96 (arquivo SEI! 1824601):

"Ofício nº 009/2013/CGAA/DFIA/SDA-MAPA

Informamos que esta Coordenação nada tem a se opor à solicitação da Fundação Osvaldo Cruz, processo MAPA nº 21000.005439/2013-21, para fins obtenção de Registro Especial Temporário para o produto Wolbachia pipiensis junto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária".

Também consta manifestação da Coordenação-Geral de Avaliação e Controle de Substâncias Químicas do Ibama, por meio do OF 02001.000390/2014-47 CGASQ/IBAMA, fls. 136/138 do processo nº 25351.392108/2013-96 (arquivo SEI! 1824607):

"Em observância ao disposto no artigo 32da Lei n' 7.802, de 11/07/89, encaminhamos em anexo o resultado da Avaliação Ambiental Preliminar do produto Wolbachia pipiensis, enquadrado no Anexo III da Instrução Normativa Conjunta Nº 25/05, da Fundação Oswaldo Cruz, processo IBAMA nº 02001.003179/2013-03, para fins de obtenção do Registro Especial Temporário junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

...

Quanto ao resultado da avaliação ambiental preliminar

APROVADO para pesquisas em campo e laboratório de acordo com o projeto experimental. O Produto Wolbachia pipiensis enquadra-se na relação de produtos listados no Anexo III da Instrução Normativa Conjunta Nº 25/05."

Por oportuno, registra-se que o RET teve sua validade prorrogada por mais 3 anos, conforme Ofício nº 0551716178, do processo 25351.3921081/2013-96, Expediente 0552477/13-6 - GERÊNCIA DE AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA

TOXICOLÓGICA de 06/04/2017 (arquivo SEI! 1824590):

"Informamos haver sido autorizada a solicitação de extensão de prazo do processo supra bem como a expansão das áreas de atuação do Projeto 'Eliminar a Dengue, Desafio Brasil e alteração no quantitativo de mosquitos a serem liberados, conforme solicitado em expediente n.038075117-1, de 03/01/2017."

A seguir, apresenta-se um resumo das condições de aprovação do RET e Informe de Avaliação Toxicológica de Agrotóxicos - Produtos Técnicos e Afins Destinados a Pesquisa e Experimentação de Acordo com a Instrução Normativa Conjunta nº 25, de 14 de setembro de 2005:

Nome do produto:	WOLBACHIA PEPIENTIS
Responsável:	Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisa René Rachou - Av. Augusto Lima, 1715, Barro Preto, Belo Horizonte/MG, CEP 30190-0002 - CNPJ 33.781.055/0008-01
Fabricante:	University of Queensland, Scott L. O'Neil - St Lucia, QLD 4072, Brisbane, Australia, CEP 4072
Tipo de formulação:	Inseto vivo
Classe:	Agente biológico de controle
Quantidade a ser importada:	Utilizada: 2.800.000 insetos adultos; Importada: 4.000 ovos da Austrália
Composição quali-quantitativa:	Insetos adultos de <i>Aedes aegypti</i> contendo <i>Wolbachia pepientis</i> - 100%
Ensaio de eficiência:	Jurujuba/RJ, Tubiacanga/RJ, Urca/RJ, Valqueire/RJ, Cidade Nova/AM, Flores/AM, Novo Aleixo/AM, Novo Horizonte/MG, e Taquaril/MG
Classificação taxonômica:	Reino: Bactéria, Filo: proteobactéria, Classe: Alphaproteobactéria, Orden: Rickettsiales, Família: Rickettsiaceae, Gênero: Wollbachia

Em 23/12/2021, a Fiocruz apresentou o presente pedido (arquivo SEI! 1732670), o qual foi inicialmente encaminhado para avaliação da GGTOX.

No entanto, após detida análise quanto à indicação de uso específico - combate ao mosquito da dengue - concluiu-se que o enquadramento se amolda ao produto saneante, categoria sanitária "desinfestante", a qual é prevista no inciso VII do art. 3º da Lei nº 6.360, de 1976:

Art. 3º - Para os efeitos desta Lei, além das definições estabelecidas nos [incisos I, II, III, IV, V e VII do Art. 4º da Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973](#), são adotadas as seguintes:

VII - Saneantes Domissanitários: substâncias ou preparações destinadas à higienização, desinfecção ou **desinfestação** domiciliar, em ambientes coletivos e/ou públicos, em lugares de uso comum e no tratamento da água (grifado)

Nesse contexto, entendeu-se que, considerando as competências regimentais

da ANVISA, a tramitação do atual pedido deve ser realizada no âmbito da Coordenação de Saneantes (COSAN/GHCOS) cuja análise ralato a seguir.

2. **Análise**

Preliminarmente, é importante registrar que o produto ora em análise não se enquadra como organismo geneticamente modificado (OGM), não estando sujeito à avaliação específica da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio).

De acordo com o art. 6º da Lei nº 9.782, de 1999, a Anvisa tem por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras.

Art. 6º A Agência terá por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras

Nessa seara, é entendimento da área técnica que considerando a velocidade que ocorrem inovações tecnológicas, os produtos saneantes não se limitam ao conceito clássico, mas que, a depender da finalidade apregoada, se tornam de interesse para vigilância sanitária e, conseqüentemente, para a saúde, uma vez que há risco intrínseco em seu uso, os quais merecem, no mínimo, a comprovação de eficácia e segurança, à luz da legislação sanitária específica.

Desta forma, ainda que o produto objeto do pleito (mosquitos **Aedes aegypti** inoculados com o microrganismo **Wolbachia**) seja considerado oriundo de novas tecnologias e não se adeque perfeitamente à definição legal de saneante, já transcrita, o enquadramento ocorre devido a finalidade de uso e a necessidade de se comprovar sua eficácia e segurança. Soma-se o fato de ser uma ação que visa mitigar a transmissão de arboviroses, que constituem um problema de saúde pública, merecendo a atenção das políticas públicas de combate, inclusive desta Agência, atendo-se ao escopo *retrodigitado*.

A Resolução de Diretoria Colegiada- RDC n. 34, de 16 de agosto de 2010, que Dispõe sobre o Regulamento Técnico para produtos saneantes desinfestantes, não contempla, como categoria sanitária, macrorganismos como mosquitos.

Ainda que se entenda que os mosquitos inoculados com a bactéria **Wolbachia**, ou os mosquitos estéreis por radiação, sejam, pela finalidade apregoada, de interesse da vigilância sanitária, o fato é que não há previsão normativa nem petição específica para processamento dos pleitos e a respectiva concessão de Registro, nos termos da RDC nº 34, de 2010. Porém, é possível analisar os documentos acostados aos autos e verificar, com base na *expertise* técnica dos servidores da COSAN, se os dados apresentados suportam a finalidade apregoada com segurança.

Os relatórios apresentados e a extensão do programa após a prorrogação do RET, por mais três anos, demonstram que a soltura do macrorganismo inoculado com a bactéria **Wolbachia** foi relevante para a diminuição do número de casos das doenças propagadas pelo mosquito **Aedes aegypti**.

Conforme se depreende do dossiê (SEI!1732674) a eficácia de **Aedes aegypti** infectados com **Wolbachia** como uma intervenção de saúde pública

depende da transmissão materna, da incompatibilidade citoplasmática e da redução da replicação viral em *Ae. aegypti*. A *Wolbachia* pode invadir populações alvo de forma eficaz e manter sua redução da replicação viral. Os *Ae. aegypti* infectados com *Wolbachia* têm competência vetorial (capacidade de transmitir um patógeno) significativamente menor para todos os quatro sorotipos do vírus da dengue, chikungunya, Zika, febre amarela e vírus Mayaro quando comparados aos mosquitos não infectados com *Wolbachia*. A redução da transmissão viral mediada por *Wolbachia* em *Ae. aegypti* tem sido amplamente relatada para inúmeros patógenos, técnicas e background genético de mosquitos.

Ainda sobre eficácia, destaca-se do Dossiê:

A incompatibilidade citoplasmática (IC) facilita a implementação do *Ae. aegypti* infectado com *Wolbachia* por meio de vários níveis de esterilidade unidirecional. Os machos infectados agem impedindo que as fêmeas não infectadas produzam descendentes viáveis, enquanto as fêmeas infectadas podem acasalar com sucesso tanto com machos infectados com *Wolbachia* quanto com machos não infectados. Assim, com todos os outros fatores ecológicos sendo iguais, os indivíduos infectados por *Wolbachia* são super-representados a cada geração em relação aos indivíduos não infectados. Idealmente, *Wolbachia* irá invadir toda a população alvo de *Ae. aegypti*, mas devido à migração de indivíduos não infectados de áreas externas à liberação, a taxa de infecção de *Wolbachia* pode não chegar a 100 por cento. A IC também pode funcionar entre duas cepas de *Wolbachia*, resultando em esterilidade bidirecional.

Os resultados de ensaios clínicos randomizados e não randomizados em cinco países mostram uma redução significativa e substancial na incidência de dengue em locais onde os mosquitos com *Wolbachia* (cepa wMel) estão estabelecidos. A replicação de um forte efeito da intervenção é observada em uma variedade de cenários epidemiológicos, apesar das diferenças nos desfechos epidemiológicos (casos de dengue confirmados virologicamente vs casos de dengue com diagnóstico clínico ou confirmados em laboratório), estratégias de implementação, tempo de observação pós-intervenção e estabelecimento de wMel heterogêneo em alguns locais. Não há fontes plausíveis de confusão ou viés que possam explicar a magnitude desse efeito e sua replicação. Além disso, essas estimativas podem subestimar o verdadeiro efeito da intervenção quando as liberações de mosquitos com wMel são realizadas em toda a cidade, porque a mobilidade humana entre áreas tratadas e não tratadas com wMel direciona o para o efeito nulo.

No que diz respeito à segurança para a saúde das pessoas expostas, as bactérias do gênero *Wolbachia* não são consideradas patógenos de hospedeiros vertebrados. Não houve relatos de eventos adversos em humanos ou outras espécies de vertebrados que sejam atribuíveis à *Wolbachia*. Isso se explica devido as bactérias *Wolbachia* serem endossimbiontes altamente especializados de invertebrados, sendo as espécies de insetos os hospedeiros mais comuns. A sensibilidade à temperatura exibida pela *Wolbachia* provavelmente também restringe sua gama de hospedeiros. Embora o grau de sensibilidade à temperatura seja altamente cepa-específico, a cepa wMel demonstrou ser particularmente sensível a temperaturas que aumentam para 40 ° C (30-40 ° C) 51 e 37 ° C (26- 37 ° C) 52. Como as temperaturas corporais dos mamíferos variam de pouco mais de 36°C a pouco menos de 40°C, a sensibilidade à temperatura torna os hospedeiros mamíferos pouco susceptíveis à infecção por *Wolbachia*.

Adicionalmente, vale destacar:

Como a *Wolbachia* já demonstrou infectar até 66% dos insetos de todas as espécies, os humanos são rotineiramente expostos à *Wolbachia* por contato ou mordidas, ou pelo consumo desses hospedeiros naturalmente infectados. Os insetos infectados incluem

muitos alimentos agrícolas e armazenados (por exemplo, farinha, grãos e aveia) pragas, como *Tribolium confusum*, *Cadra cautella* e *Ephestia kuehniella*. Devido à ampla ocorrência desses insetos em produtos alimentícios armazenados, podemos presumir que resíduos de *Wolbachia* são frequentemente ingeridos por humanos. Além disso, muitos insetos que comumente picam humanos, incluindo mosquitos (por exemplo, *Culex spp.*, *Ae. albopictus*, *Ae. notoscriptus*) e percevejos (por exemplo, *Cimex lectularius*) possuem *Wolbachia*, mas não causam eventos adversos associados a *Wolbachia* naqueles picados.

Uma investigação de *Ae. aegypti* infectado com *Wolbachia* e pessoas submetidas às suas picadas foi realizada. Primeiramente, para detectar a presença de *Wolbachia* na saliva do mosquito *Ae. aegypti*, foi feito PCR específico para *Wolbachia*. Outro PCR direcionado ao gene *wsp* de *Wolbachia* e o gene da apirase de *Ae. aegypti* mostrou que embora a *Wolbachia* esteja presente nas glândulas salivares, ela está ausente na saliva. Soros de voluntários humanos em que se alimentaram *Ae. aegypti* infectados com *Wolbachia* foram testados quanto à presença de uma resposta imunológica à *Wolbachia*. Nenhum dos indivíduos humanos desenvolveu anticorpos mensuráveis para *Wolbachia*, apesar de mostrar uma resposta imunológica aos antígenos da saliva do mosquito por exposição repetida.

Registre-se que como parte da pesquisa sobre *Wolbachia* na última década, voluntários humanos têm fornecido sangue para mosquitos infectados com *Wolbachia* por meio de alimentação direta, com voluntários recebendo dezenas de milhares de picadas sem consequências adversas. Além disso, não foram relatados efeitos adversos clínicos atribuíveis à *Wolbachia* em qualquer um dos locais de liberação do WMP. Em conjunto, essas observações e estudos sugerem que os antígenos de *Wolbachia* não são injetados em humanos durante a alimentação sanguínea do mosquito em grau que dispare eventos adversos ou uma resposta imune (anticorpo) no hospedeiro humano.

No que concerne à segurança, são importantes as informações contidas no Dossiê relativas a:

Irritação primária do olho

Não há evidências que sugiram que a *Wolbachia* agisse como um agente irritante para os olhos além de qualquer endossimbionte obrigatório benigno. Como a wMel *Wolbachia* é sempre fornecida como ovos de *Ae. aegypti* infectados por wMel, a exposição direta ao ingrediente ativo, wMel, seria altamente difícil.

Irritação primária da pele

Não há evidências que sugiram que a cepa *Wolbachia* wMel atue como um agente irritante para a pele. Como um endossimbionte obrigatório, a *Wolbachia* nunca seria apresentada de uma forma que pudesse ser aplicada topicamente. No entanto, as exposições de camundongos e humanos foram conduzidas como parte da avaliação de segurança do WMP e atividades de pesquisa sem detectar uma resposta imunológica (Seções 411-001 e 411-002), embora estas se concentrem em picadas dos mosquitos em vez de exposição cutânea.

Sensibilização Dérmica

Não há evidências que sugiram que a cepa *Wolbachia* wMel atue como um agente de sensibilização da pele. Como um endossimbionte obrigatório, a *Wolbachia* nunca seria apresentada de uma forma que pudesse ser aplicada topicamente. Dessa forma, modelos convencionais de testes em animais de sensibilização dérmica se provariam inviáveis.

Diante o exposto anteriormente, ficou evidenciado que o **Aedes aegypti** inoculado com a bactéria **Wolbachia** é eficaz e seguro, nas condições analisadas.

É fundamental ressaltar que o RET concedido à época, nos termos do art. 23, do Decreto nº 4.074, de 2002, que regulamenta a Lei nº 7.802, de 1989 (1824585), é exclusivo para produtos agrotóxicos, depreende-se que não é o instrumento adequado para produto saneante, de modo que seria mais adequado conceder autorização excepcional, por meio de deliberação da DICOL, à solicitante:

Art. 23. Os produtos técnicos, pré-misturas, agrotóxicos e afins destinados à pesquisa e à experimentação devem possuir RET.

Assim, uma vez que o **Aedes aegypti** inoculado com a bactéria **Wolbachia** vem se mostrando eficaz e seguro, a COSAN/GHCOS se manifesta favoravelmente à concessão de autorização excepcional para a Fiocruz dar continuidade nas atividades de implementação do Método Wolbachia no Brasil, com a utilização de insetos adultos e ovos produzidos no país, pelo período de cinco anos a partir da data de aprovação, para utilização no âmbito da iniciativa **World Mosquito Program** (WMP).

Por fim, solicita-se que a concessão esteja condicionada ao envio anual dos dados epidemiológicos referentes à presente ação, a fim de monitorar os resultados alcançados nas áreas de novas solturas, especialmente, quanto às arboviroses: dengue, zika, chikungunya, febre amarela e mayaro.

3. Voto

Ante todo o exposto, considerando que o **Aedes aegypti** inoculado com a bactéria **Wolbachia** vem se mostrando eficaz e seguro, VOTO FAVORAVELMENTE à concessão de autorização excepcional para a Fiocruz dar continuidade nas atividades de implementação do Método Wolbachia no Brasil, com a utilização de insetos adultos e ovos produzidos no país, pelo período de cinco anos a partir da data de aprovação, para utilização no âmbito da iniciativa **World Mosquito Program** (WMP).

Conforme recomendação da área técnica, a concessão desta excepcionalidade deve ficar condicionada ao envio semestral dos dados epidemiológicos referentes à presente ação, a fim de monitorar os resultados alcançados nas áreas de novas solturas, especialmente, quanto às arboviroses: dengue, zika, chikungunya, febre amarela e mayaro.

É essa a decisão que encaminho para deliberação desta Diretoria Colegiada da Anvisa, por meio do Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Cristiane Rose Jourdan Gomes, Diretor**, em 16/05/2022, às 14:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1890569** e o código CRC **DA260765**.

