

Revisão sistemática rápida: Efetividade da estratégia *Wolbachia* para enfrentamento às arboviroses

Alanis Amorim Angotti¹, João Gabriel Sanchez Tavares da Silva², Tatiana Yonekura², Mabel Fernandes Figueiró²

Como citar

Angotti AA, Silva JGST, Yonekura T, Figueiró MF. Revisão sistemática rápida: Efetividade da estratégia *Wolbachia* para enfrentamento às arboviroses. Rev Panam Salud Publica. 2024;48:e98. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2024.98>

RESUMO

Objetivo. Identificar e sintetizar evidências sobre efetividade e custo-efetividade da metodologia *Aedes* com *Wolbachia* para redução dos casos de arboviroses.

Método. Revisão sistemática rápida, com busca realizada em fevereiro de 2022 em cinco portais de busca e bases de dados bibliográficas online. As etapas de seleção foram conduzidas por dois revisores, com resolução de conflitos por um terceiro. A extração dos dados foi feita por um revisor e conferida posteriormente por outro. Os critérios de inclusão foram estudos com descrição de custo-efetividade e efetividade da metodologia *Aedes* com *Wolbachia*, a partir de intervenções em campo, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, sem restrição de data de publicação.

Resultados. Foram incluídos quatro estudos, sendo um ensaio randomizado em *cluster*, dois quase-experimental e um antes-depois, publicados entre 2019 e 2021 em quatro países. Os estudos encontrados tiveram resultados efetivos em alguns dos desfechos avaliados, como na diminuição da incidência de casos de dengue, Zika e chikungunya. Apesar de não terem sido identificados estudos experimentais abordando custo-efetividade da estratégia *Aedes* com *Wolbachia*, alguns estudos de modelagem demonstraram um potencial custo-benefício desta estratégia.

Conclusão. Considerando os resultados apresentados, conclui-se que a *Wolbachia* apresenta potencial para ser uma estratégia economicamente efetiva e que leva à redução da incidência de casos de dengue, Zika e chikungunya. Apesar disso, não é possível, todavia, recomendar a estratégia como política pública, pois ainda são necessários mais estudos de grande porte e de alta qualidade metodológica para subsidiar a tomada de decisão política.

Palavras-chave

Wolbachia; arbovírus; revisão; política informada por evidências.

INTRODUÇÃO

Sabe-se que algumas espécies de vírus transmitidos por artrópodes – arbovírus – infectam humanos, porém o aumento nas últimas décadas no número de casos de diferentes arboviroses em diferentes lugares do mundo representa um desafio para a saúde pública. No Brasil, os arbovírus de maior circulação com importância epidemiológica na atualidade são das espécies

Dengue virus, *Zika virus* e *Chikungunya virus*. A circulação conjunta destes arbovírus resulta em dificuldade diagnóstica e, conseqüentemente, no aumento da chance de complicações. Entre 2015 e 2017, o Brasil sofreu com grandes epidemias de dengue e com a emergência de arboviroses como chikungunya e Zika. Apesar da diminuição dos casos nos anos seguintes, o problema ainda persiste no país, com repercussões nos serviços de saúde e na saúde da população (1,2).

¹ Pesquisadora autônoma

² Instituto de Pesquisa, HCor

✉ Alanis Amorim Angotti, alanis.angotti@hotmail.com

A estratégia *Wolbachia* é uma técnica inovadora de controle de doenças transmitidas por mosquitos. Ela utiliza a bactéria *Wolbachia pipiensis*, introduzida no *Aedes aegypti*, para reduzir a transmissão viral. A bactéria interfere na replicação dos vírus dentro dos mosquitos e causa incompatibilidade reprodutiva, resultando em ovos inviáveis quando machos infectados acasalam com fêmeas não infectadas. Estudos laboratoriais e de campo em vários países demonstraram que a *Wolbachia* diminui significativamente a capacidade dos mosquitos de transmitir doenças e leva a uma redução substancial na incidência destas enfermidades (3-6).

A identificação de evidências científicas para a elaboração de políticas públicas de prevenção e controle de vetores é fundamental para a diminuição de casos de arboviroses no Brasil. Uma das estratégias emergentes para controle biológico do vetor é o uso de *Aedes* com *Wolbachia*, que se refere a mosquitos da espécie *Aedes aegypti* infectados com bactérias do gênero *Wolbachia*. Esta metodologia é considerada inovadora, principalmente por se dar de forma natural - uma vez que os mosquitos já estejam infectados - e ser autossustentável (7).

O objetivo desta revisão foi identificar e sintetizar evidências sobre a efetividade da metodologia *Aedes* com *Wolbachia* para a redução dos casos de arboviroses.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão sistemática rápida (*rapid review*), adotando-se a diretriz metodológica do *Joanna Briggs Institute* (8) com adoção de atalhos que permitiram maior agilidade no levantamento e sínteses de evidências científicas com o menor impacto possível na qualidade e viés do estudo (5). Especificamente para esta revisão, o primeiro atalho adotado foi a omissão da literatura cinzenta, contudo, a partir da extração dos dados foram identificados estudos complementares¹ nas listas de referências dos estudos incluídos. Outro atalho adotado foi a extração e síntese dos dados realizada por um revisor com checagem por um segundo. Esta metodologia foi escolhida em detrimento da revisão tradicional, devido à necessidade de celeridade da área técnica demandante da revisão.

Delineamento e registro de protocolo

Um protocolo de revisão foi elaborado, a priori, seguindo o modelo padronizado para elaboração de revisões solicitado pela área demandante. O protocolo passou por validação da área técnica demandante e não foi publicado em repositório online, mas pode ser conferido por meio de sua solicitação aos autores.

Fontes de informação e estratégias de busca

A busca foi realizada em 8 de fevereiro de 2022 nas bases de dados e portais de busca PubMed, Cochrane Library (CENTRAL), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Excerpta Medica database* (EMBASE) e no repositório Arca Fiocruz. A estratégia de busca foi elaborada (6) combinando palavras e descritores para *Wolbachia* e arboviroses em inglês, tendo sido adaptadas conforme mecanismo de busca de cada portal/base de dados.

Publicações em literatura cinzenta não foram consultadas na busca, contudo, a partir da extração dos dados foram identificados estudos complementares¹ nas listas de referências dos estudos incluídos.

Crítérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos quantitativos e de revisão de literatura disponíveis na íntegra e com descrição de custo-efetividade e/ou efetividade da metodologia *Aedes* com *Wolbachia*, a partir de intervenções em campo, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, sem restrição de data de publicação. A pergunta de pesquisa foi "Qual o custo-efetividade ou efetividade da aplicação da metodologia *Aedes* com *Wolbachia* como estratégia em saúde pública para redução dos casos de arboviroses?".

Foram excluídos estudos cujas publicações apresentaram resultados de efetividade por meio de estudos de modelagens, sem intervenção em campo e estudos *in vitro*. A lista completa de estudos excluídos após leitura na íntegra com motivo de exclusão pode ser conferida na referência (6).

Seleção dos estudos

A etapa de seleção dos estudos (triagem por título e resumo e confirmação da elegibilidade por leitura na íntegra) foi realizada por uma dupla de revisores independentes, com resolução de conflitos por um terceiro revisor, utilizando o aplicativo Rayyan (10).

Extração dos dados

Os dados foram extraídos por um revisor em uma planilha Excel com posterior checagem por um segundo revisor. Foram extraídos dados referentes às características do estudo, detalhamento da estratégia (contexto, período, características dos vetores e bactérias) e resultados observados, como diminuição do número de casos de acordo com as cepas (tipos, critérios de escolha, vantagens e desvantagens), tempo e caracterização da implementação da metodologia.

Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés

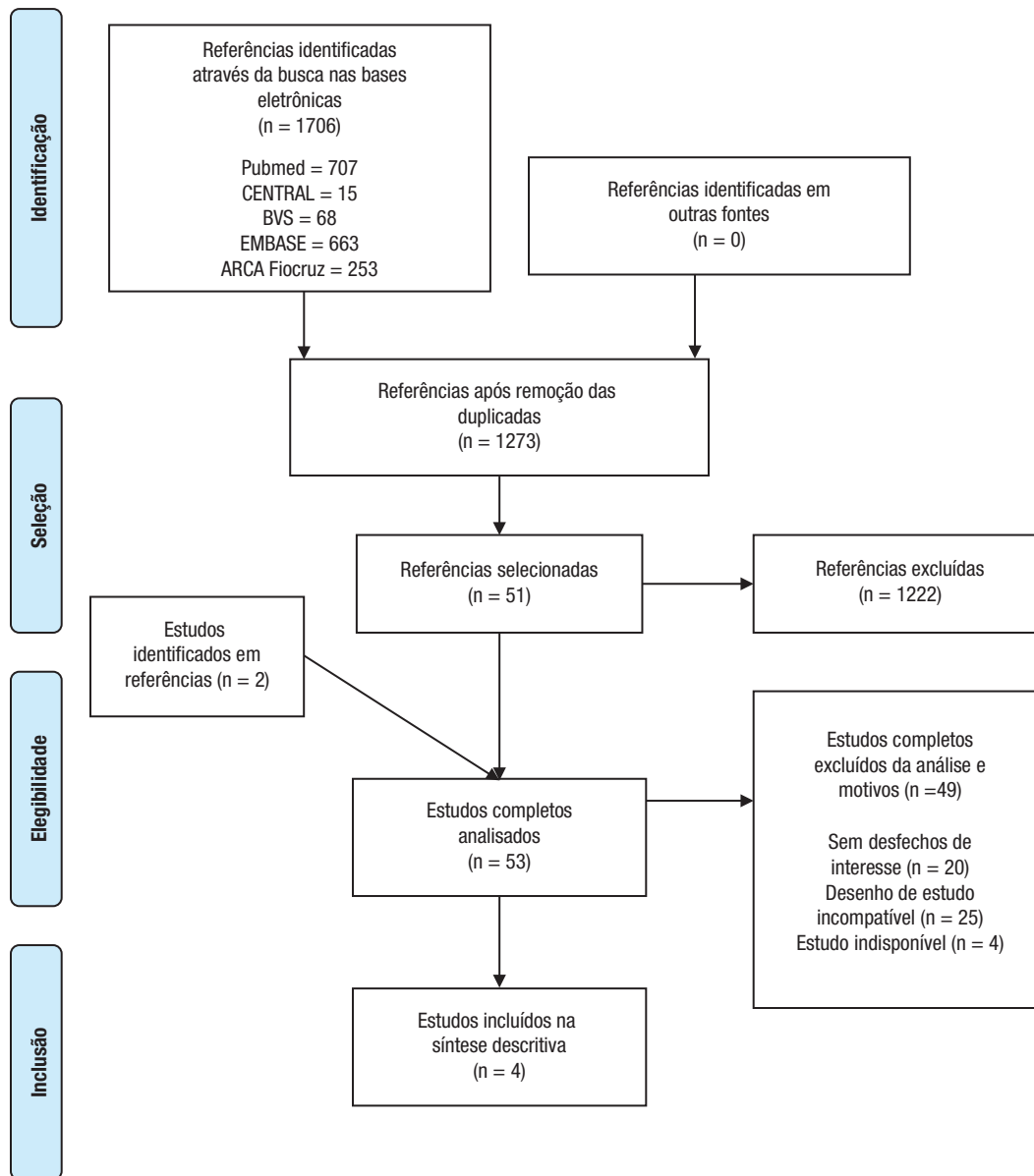
A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando as ferramentas do *Joanna Briggs Institute* (11,12). A avaliação foi realizada por um revisor, com posterior checagem de um segundo revisor. Os resultados obtidos pela aplicação das ferramentas para avaliação de cada estudo podem ser conferidos (6).

O fluxograma da Figura 1 ilustra o processo de seleção dos estudos.

Análise e apresentação dos dados

Os resultados foram sintetizados de maneira descritiva de acordo com as características da estratégia (cepa e contexto), efetividade da estratégia e qualidade metodológica do estudo, sendo realizada por um revisor com checagem por um segundo.

¹ Estudos complementares de literatura cinzenta sobre *Wolbachia* e arboviroses estão disponíveis por meio do autor correspondente.

FIGURA 1. Fluxograma de seleção dos estudos da Revisão Rápida sobre Custo-efetividade da metodologia *Aedes* com *Wolbachia* para redução dos casos de arboviroses

RESULTADOS

Após a busca nas bases de dados e portais de busca online, foram identificadas 1 706 publicações, das quais 433 eram duplicadas. Desta maneira, foram triadas por leitura de título e resumos, 1 273 publicações e, posteriormente, confirmada a elegibilidade de 53 publicações para leitura na íntegra. Ao final do processo foram incluídas nesta revisão quatro publicações. Os números de estudos incluídos e excluídos por etapa da revisão, incluindo motivos de exclusão na confirmação da elegibilidade, são apresentados na Figura 1. Dentre os estudos incluídos, nenhum deles descreveu o custo-efetividade da metodologia *Aedes* com *Wolbachia*.

Foram incluídos quatro estudos publicados entre 2019 e 2021, que descrevem a efetividade da metodologia a partir de experiências em quatro países, Austrália (13), Brasil (14), Indonésia

(15) e Malásia (16). Os tipos de estudo variaram nas experiências, sendo identificados um ensaio clínico randomizado em *cluster*, dois estudos quase-experimentais e um estudo antes-depois. A cepa bacteriana wMel foi utilizada como estratégia em três estudos e a cepa wAlbB em um estudo. As solturas dos mosquitos foram realizadas em área urbana com diferentes estratégias. As características detalhadas dos estudos incluídos podem ser encontradas na referência citada (6).

Efetividade da estratégia *Wolbachia* por país

Brasil

Em um estudo realizado em Niterói, RJ, as solturas de mosquitos ocorreram em uma área de 40 km² durante um período

de 35 meses (fevereiro de 2017 a dezembro de 2019). Mosquitos adultos infectados com wMel foram liberados semanalmente de um veículo em movimento. Os períodos iniciais de liberação foram de 10 a 16 semanas de duração, com novas liberações subsequentes realizadas em áreas onde a prevalência wMel foi inferior a 40%, em três eventos de monitoramento consecutivos, medidos por ao menos quatro semanas após a conclusão das liberações. Isso resultou em novas liberações, sendo realizadas em aproximadamente 30% das áreas de liberação inicial. A maioria das áreas das zonas 1 e 2 teve dois períodos de solturas, a zona 3 teve três períodos de solturas e a zona 4 apenas um período de soltura (14).

Características. Os dados de dengue e chikungunya notificados ao Sistema Nacional de Vigilância de Doenças (SINAN) foram utilizados para avaliar o impacto epidemiológico das liberações de mosquitos infectados por *Wolbachia*.

O efeito da intervenção foi estimado usando análise de séries temporais interrompidas controladas, realizadas separadamente para cada zona de liberação, em comparação com a área de controle pré-definida e para a área de liberação agregada em comparação com a área de controle. A análise primária incluiu dados de janeiro de 2007 (dengue), ou janeiro de 2015 (chikungunya e Zika), até junho de 2020, abrangendo de oito a 37 meses de observações pós-intervenção. Para a análise primária, uma variável binária 'grupo' indicou o braço do estudo (intervenção ou controle). Uma variável binária 'tratamento' distinguiu o período pré-intervenção e o período pós-intervenção. O período pós-intervenção em nível de zona foi definido como quatro semanas após as liberações de mosquitos com wMel, em toda a zona. O efeito da intervenção foi estimado a partir da interação entre as variáveis 'grupo' e 'tratamento', o que permitiu explicitamente uma mudança de nível no desfecho (incidência de casos de dengue, chikungunya e/ou Zika) nas áreas de intervenção e controle no período pós-intervenção. Quanto à incidência de casos de dengue, houve redução de 69% na área de liberação agregada, em comparação com a área de controle pré-definida.

Incidência de casos de chikungunya. Houve redução de 56% da incidência de chikungunya na área de liberação agregada, em comparação com a área de controle pré-definida.

Incidência de casos de Zika. Houve redução de 37% da incidência de Zika na área de liberação agregada, em comparação com a área de controle pré-definida.

Austrália

Em um estudo realizado na Austrália, os locais de liberação do mosquito foram selecionados com base em relatórios históricos de casos de dengue, densidade populacional, presença relatada de *Ae. aegypti* e considerações logísticas. Entre 2011 e 2015, foram realizadas solturas semanais por domicílio, com densidade de 1:3 a 1:10 casas. Entre 2016 e 2017, as liberações foram realizadas por área, onde a área de liberação alvo foi dividida em uma série de grades de 100 m × 100 m, com um único ponto de liberação localizado dentro de cada grade. A duração das solturas variou de 10 a 12 semanas, exceto para Cairns North Ext, onde apenas duas semanas de solturas foram realizadas. As liberações nesta área foram interrompidas após este período, pois a frequência de infecção por *Wolbachia* em mosquitos já ultrapassava 90% após a disseminação de *Wolbachia* de áreas de liberação próximas. Houve também implantação escalonada

de *Wolbachia* nas áreas de soltura de janeiro de 2011 a maio de 2017, combinando estratégias de liberações de ovos ou mosquitos adultos (14).

Características. Dados foram coletados das notificações obrigatórias a partir dos sistemas de informações. Foi feita uma avaliação para verificar se o caso era importado, com base no histórico de viagens ao exterior, durante três a 12 dias anteriores ao início da doença, ou adquirido localmente. Foi realizada análise de série temporal interrompida dos dados de notificação de casos, a partir da estimativa do modelo de regressão do efeito de intervenção.

Notificações de casos de dengue. Quinhentos e quinze casos de dengue adquiridos localmente foram notificados nas quatro regiões desde 2011, dos quais apenas quatro foram localizados em áreas tratadas com *Wolbachia*.

Efeito de intervenção. Houve redução de 96% na incidência de dengue em populações tratadas com *Wolbachia*.

Indonésia

No estudo realizado na Indonésia, a intervenção fez parte de uma colaboração internacional de pesquisa (*The Eliminate Dengue Program*). A colônia de *Wolbachia* foi mantida em laboratório, sendo transmitida maternalmente através do ovo e manipulada a reprodução do inseto para favorecer sua própria disseminação populacional via incompatibilidade citoplasmática (IC). A abordagem é feita infectando populações de mosquitos selvagens com *Wolbachia* por meio de liberações controladas de um número pequeno de mosquitos infectados com *Wolbachia*. Ao longo de vários meses e através da ação da IC, a prevalência de *Wolbachia* na população local de mosquitos aumenta, até que a maioria dos mosquitos na área a carregue (15).

Para o ensaio clínico randomizado, recipientes com ovos, protegidos do sol direto e da chuva, foram colocados do lado de fora das casas, com permissão do proprietário. A soltura dos mosquitos adultos ocorria por meio de orifícios nos recipientes. Liberações ocorreram entre março e dezembro de 2017, com nove a 14 rodadas de solturas em cada grupo de intervenção. As liberações foram interrompidas em cada grupo quando a prevalência de *Wolbachia* em mosquitos capturados em campo era maior que 60%, por três semanas consecutivas de liberações.

Características. Doze clusters de intervenção e 12 de controle, designados aleatoriamente. Participaram 2 905 no grupo intervenção e 3 401 no grupo controle. Os participantes foram recrutados em 18 clínicas de atenção primária, residentes nas áreas de teste. Para contabilizar os casos, os participantes deviam residir durante os 10 dias anteriores da doença nas áreas do estudo. A vigilância clínica durou 27 meses. O estudo foi encerrado em maio de 2020 devido à pandemia, com 385 participantes com dengue diagnosticada (a meta era de 400 casos e 1 600 controles, com teste negativo para detectar uma incidência 50% menor entre os participantes).

A incidência de hospitalização por qualquer causa foi menor entre os participantes que residiam em clusters de intervenção (81 de 2 905 [2,8%]) do que entre aqueles que residiam em clusters de controle (214 de 3 401 [6,3%]).

Incidência de casos sintomáticos. Houve redução da incidência de casos sintomáticos de dengue confirmados por virologia em 77% entre os residentes de 3 a 45 anos de idade. A incidência de dengue foi significativamente menor entre os participantes que viviam nos grupos de intervenção (67 casos entre

2 905 participantes [2,3%]) do que entre os participantes que viviam nos grupos de controle (318 casos entre 3 401 participantes [9,4%]).

Malásia

No estudo realizado na Malásia, foram identificados prédios residenciais de 18 andares, flats de quatro a cinco andares, prédios de cinco andares que combinam comércio e apartamentos, terrenos e casas abandonados, sempre que possível a fim de minimizar a imigração de áreas vizinhas. Antes da liberação dos mosquitos, os locais foram pulverizados com inseticida para suprimir as populações selvagens de mosquitos. Os mosquitos foram liberados semanalmente pela manhã, em uma grade pré-determinada dependendo do local. Em um dos locais, foram liberados ovos em recipiente com alimento larval ao invés de adultos. Após cerca de quatro semanas de solturas, o monitoramento da frequência de *Wolbachia* foi iniciado usando ovitrampas, com os ovos resultantes retornando ao laboratório e sendo mantidos até a fase adulta, e uma seleção de *Ae. aegypti* de cada armadilha usada para análise de *Wolbachia* (16).

Características. A incidência de dengue humana de 2013 a 2019 foi comparada entre os locais de liberação e os locais de controle correspondentes, com base em dados registrados pelo Sistema Nacional de Vigilância da Dengue da Malásia. A incidência de casos de dengue foi reduzida após as liberações em todos os locais de intervenção. Um modelo de série temporal Bayesiana produziu uma estimativa de redução de casos de dengue de 40,3% em todos os locais de intervenção, com probabilidade posterior de redução nos locais de intervenção após liberação.

Economia. A cessação da nebulização nas zonas de soltura devido à redução de casos de dengue também aponta para a sustentabilidade econômica da abordagem, uma vez que grandes somas são gastas anualmente em inseticidas para o controle da dengue.

A frequência de *Wolbachia* aumentou rapidamente para mais de 80% em todos os locais. Após a cessação das liberações, a frequência de *Wolbachia* permaneceu estável e alta (98%, 12 meses após o término das liberações) em um dos locais e no outro excedeu 95%, mas posteriormente flutuou após a interrupção das liberações.

Qualidade metodológica dos estudos incluídos

A análise da qualidade metodológica dos estudos foi realizada por meio de duas ferramentas: “JBI Critical Appraisal Checklist for Randomized Controlled Trials” (12) para estudos controlados randomizados, e “JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies” (13) para estudos quase-experimentais.

Para a maioria das questões, as respostas foram positivas (6) o que indica uma adequação dos trabalhos ao método escolhido. Porém, por se tratar de um tipo de intervenção envolvendo não apenas dados epidemiológicos, mas o manejo de insetos, algumas perguntas não se aplicaram.

DISCUSSÃO

Apesar de não terem sido encontrados estudos experimentais abordando custo-efetividade, porém apenas efetividade da estratégia *Aedes* com *Wolbachia* wMel, alguns estudos de modelagem demonstram um potencial custo-benefício desta

estratégia comparada àquelas mais convencionais. Knerer, Currie e Brailsford (17,18) realizaram dois estudos de modelagem considerando como cenário municípios da Tailândia onde foram realizados estudos sobre prevenção e tratamento de dengue e outras arboviroses.

O primeiro estudo (17) trata da aplicação de um modelo econômico para estimar o custo-efetividade de algumas intervenções para controle da dengue e suas combinações: controle químico (aplicação de larvicida e inseticida); gestão ambiental, educação e conscientização em saúde pública; vacinação e uso da *Wolbachia*. A combinação da vacinação, uso de inseticida e gestão ambiental, educação e conscientização em saúde pública foi considerada custo-efetiva de acordo com vários critérios. Já o uso da *Wolbachia* se mostrou altamente rentável e custo-efetiva, na perspectiva da Esperança de Vida Corrigida pela Incapacidade (EVCI), considerando que sozinha apresentou mais economia em comparação com outras medidas de controle únicas a partir de análises exploratórias, especialmente quando implementadas em escala nacional. O estudo concluiu que intervenções individuais podem ser custo-efetivas, mas que reduções mais robustas de fatores epidemiológicos e do impacto econômico são possíveis quando as intervenções são combinadas como parte de uma abordagem integrada de combate à dengue.

No segundo estudo (18), os pesquisadores desenvolveram um modelo de transmissão dinâmica para prever o número de casos de dengue na Tailândia em curso estável, para depois aplicar uma otimização restrita a fim de identificar a combinação ideal de intervenções - entre liberação de *Aedes* infectado com *Wolbachia* e vacinação pediátrica - considerando uma restrição de orçamento fixo que não fosse superior ao custo do programa de controle de vetores no momento da pesquisa, com o objetivo de reduzir os casos de dengue e para minimizar os anos de vida ajustados por incapacidade (*disability-adjusted life-years*, DALYs) perdidos em um horizonte de 10 anos.

Os resultados encontrados neste estudo sugerem que diferentes combinações de *Wolbachia* e vacinação pediátrica podem reduzir os casos de dengue e impactar de diferentes formas o orçamento. Considerando o orçamento já utilizado no local para o controle de vetores, uma combinação aproximadamente equivalente, meio a meio, das duas intervenções poderia reduzir significativamente os casos de dengue. Este modelo pode ser aplicado em outros contextos, servindo como uma ferramenta para desenvolver estratégias combinadas para o controle da dengue que minimizem a carga da doença, com o menor orçamento.

Foi encontrado mais um estudo que trata do custo-efetividade da estratégia *Wolbachia* wMel a partir de um modelo matemático, também baseado em uma intervenção realizada na Tailândia e outras intervenções hipotéticas (19), que concluiu que a *Wolbachia* seria uma intervenção altamente econômica quando implantada em áreas urbanas de alta densidade com custo-benefício bruto abaixo de US\$ 1 500 por anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) perdidos.

Mesmo ocorrendo desafios inesperados durante a implantação, como o surgimento de resistência em médio-prazo ou uma cobertura pouco efetiva, a *Wolbachia* continuaria sendo uma intervenção de economia de custos. Ademais, os autores acrescentam que locais com forte infraestrutura de saúde pública, capacidade de fiscalização, e com apoio da comunidade devem ser priorizados.

Os dados sobre custo-efetividade a partir dos modelos matemáticos endossam o que foi encontrado nesta revisão sobre a efetividade da estratégia em diferentes contextos. Vale ressaltar que ainda foram poucos estudos realizados no Brasil, especialmente estudos controlados e randomizados de intervenção. Portanto, não é possível generalizar estas descobertas como se a *Wolbachia* fosse uma estratégia eficaz em qualquer contexto. Apesar disso, um estudo (20) com grande potencial para guiar o uso da estratégia *Wolbachia* no Brasil está sendo desenvolvido, com previsão de término em 2024. Os resultados futuros complementarão as evidências crescentes para este método de lançamentos de campo em larga escala. Este estudo também representa um passo crítico em direção à robustez e rigor de como os métodos de controle vetorial são avaliados, incluindo a medição e correlação simultâneas de resultados entomológicos e epidemiológicos, podendo informar ainda mais sobre o desenvolvimento de novos métodos de controle vetorial (21).

Esta revisão apresenta algumas limitações. A primeira delas é que não foram encontrados estudos que respondam um dos aspectos da pergunta de pesquisa que se refere ao custo. Portanto, foram incluídos estudos que tratam somente da efetividade. É importante também distinguir os estudos que tratam da eficácia/efetividade da estratégia *Wolbachia* na redução da população de mosquitos *Aedes* competentes para a transmissão e a eficácia/efetividade na redução de casos de dengue. Um dos estudos incluídos nesta revisão (17) tratou da redução do número de mosquitos, não sendo suficiente para concluir se houve redução na incidência de arboviroses. É importante também distinguir os estudos que tratam da eficácia/efetividade da estratégia *Wolbachia* na redução da população de mosquitos *Aedes* competentes para a transmissão e a eficácia/efetividade na redução de casos de dengue. A partir dos dados analisados, pode-se afirmar que a literatura é incipiente nesta área, já que poucos estudos foram identificados e apenas um ensaio clínico randomizado em *cluster* foi publicado.

Considerando os resultados apresentados, entende-se que a estratégia *Wolbachia* apresenta potencial para ser uma estratégia

efetiva em termos de redução da incidência dos casos de dengue, Zika e chikungunya, no entanto, são necessários mais estudos incluindo aqueles que levem em consideração a imunidade da população como um fator que gera dúvida na análise da relação entre a população de mosquitos infectados com *Wolbachia* e a incidência de casos de dengue antes de adotar a estratégia como política pública.

São necessários mais estudos de grande porte e de alta qualidade metodológica, como estudos de intervenção avaliando custo-efetividade desta estratégia em diferentes contextos, para subsidiar a tomada de decisão política.

Financiamento. Esta revisão faz parte do projeto “Desenvolvimento, Implementação e Disseminação de Políticas Informadas por Evidências” (portaria N.º 3.823, de 29 de dezembro de 2020), realizado pelo Hospital do Coração, em parceria com o Ministério da Saúde, por meio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), de acordo com a Lei n.º 12.101, de 2009 (Art.11 do Anexo XCIII à Portaria de Consolidação n.º 5/GM/MS, de 28 de setembro de 2017).

Contribuição dos autores. AAM extração de dados, análise dos dados, discussão, escrita e revisão do artigo. JGST delineamento da estratégia de busca, extração de dados, análise dos dados, discussão e escrita do artigo. TY extração de dados, análise dos dados, discussão e escrita do artigo. MFF delineamento da estratégia de busca, busca nas bases de dados, extração de dados e delineamento da metodologia.

Conflito de interesses. Os autores declaram que não há conflitos de interesse de ordem pessoal, comercial, acadêmica, política e/ou financeira envolvidos neste estudo e em sua publicação.

Declaração. As opiniões expressas neste manuscrito são de responsabilidade exclusiva dos autores e não refletem necessariamente a opinião ou política da RPS/PAJPH ou da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS).

REFERÊNCIAS

- Lima-Camara TN. Arboviroses emergentes e novos desafios para a saúde pública no Brasil. *Rev Saúde Pública* 2016; 50(36):1–7. <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050006791>
- Weaver SC, Charlier C, Vasilakis N, Lecuit M. Zika, chikungunya, and other emerging vector-borne viral diseases. *Annu Rev Med*. 2018; 69:395–408. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050715-105122>
- Hoffmann AA, Montgomery BL, Popovici J, Iturbe-Ormaetxe I, Johnson PH, Muzzi F. et al. Successful establishment of *Wolbachia* in *Aedes* populations to suppress dengue transmission. *Nature*. 2011; 476(7361):454–7. <https://doi.org/10.1038/nature10356>
- Schmidt TL, Barton NH, Raši G, Turley AP, Montgomery BL, Iturbe-Ormaetxe I, et al. Local introduction and heterogeneous spatial spread of dengue-suppressing *Wolbachia* through an urban population of *Aedes aegypti*. *PLoS Biol*. 2017; 15(5):e2001894. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2001894>
- Indriani C, Tantowijoyo W, Rancès E, Andari B, Prabowo E, Yusdi D. et al. Reduced dengue incidence following deployments of *Wolbachia*-infected *Aedes aegypti* in Yogyakarta, Indonesia: a quasi-experimental trial using controlled interrupted time series analysis. *Gates Open Res*. 2020; 4:50. <https://doi.org/10.12688/gatesopenres.13122.1>
- Angotti AA, Silva JGST da, Yonekura T, Figueiró MF. Revisão sistemática rápida: Efetividade da estratégia *Wolbachia* para enfrentamento às arboviroses. (Material suplementar). Zenodo; 2024. <https://doi.org/10.5281/zenodo.13322086>
- O'Neill SL, Ryan PA, Turley AP, Wilson G, Retzki K, Iturbe-Ormaetxe I. et al. Scaled deployment of *Wolbachia* to protect the community from dengue and other *Aedes* transmitted arboviruses. *Gates Open Res*. 2019; 2:36. <https://doi.org/10.12688/gatesopenres.12844.3>
- Zara AL de SA, Santos SM Dos, Fernandes-Oliveira ES, Carvalho RG, Coelho GE. Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. *Epidemiol Serv Saúde*. 2016 25(2):391-404. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742016000200017>
- Aromataris EC, Munn Z. JBI Manual for Evidence Synthesis [Internet]. JBI database of systematic reviews and implementation reports. 2024. <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL>
- Haby MM, Chapman E, Clark R, Barreto J, Reveiz L, Lavis JN. What are the best methodologies for rapid reviews of the research evidence for evidence-informed decision making in health policy and practice: a rapid review. *Health Res Policy Sys* 2016; 14:83 <https://doi.org/10.1186/s12961-016-0155-7>
- Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016. 5:210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>

12. Joanna Briggs Institute. Checklist for randomized controlled trials. Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews [Internet]. JBI; 2020. p. 6. <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
13. Joanna Briggs Institute. Checklist for quasi-experimental studies (non-randomized experimental studies). Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews. JBI; 2020. p. 6. https://jbi.global/sites/default/files/2020-07/Checklist_for_Quasi-Experimental_Appraisal_Tool.pdf
14. Ryan PA, Turley AP, Wilson G, Hurst TP, Retzki K, Brown-Kenyon J, et al. Establishment of wMel *Wolbachia* in *Aedes aegypti* mosquitoes and reduction of local dengue transmission in Cairns and surrounding locations in northern Queensland, Australia. *Gates Open Res.* 2019; 3:1547. <https://doi.org/10.12688/gatesopenres.13061.2>
15. Pinto SB, Riback TIS, Sylvestre G, Costa G, Peixoto J, Dias FBS, et al. Effectiveness of *wolbachia*-infected mosquito deployments in reducing the incidence of dengue and other *Aedes*-borne diseases in Niterói, Brazil: A quasi-experimental study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021; 15(7): e0009556. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009556>
16. Utarini A, Indriani C, Ahmad RA, Tantowijoyo W, Arguni E, Ansari MR, et al. Efficacy of *Wolbachia*-Infected Mosquito Deployments for the Control of Dengue. *N Engl J Med.* 2021; 384(23):2177–86. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030243>
17. Nazni WA, Hoffmann AA, NoorAfizah A, Cheong YL, Mancini MV, Golding N, et al. Establishment of *Wolbachia* Strain wAlbB in Malaysian Populations of *Aedes aegypti* for Dengue Control. *Curr Biol.* 2019; 29(24):4241–8.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.11.007>
18. Knerer G, Currie CSM, Brailsford SC. The economic impact and cost-effectiveness of combined vector-control and dengue vaccination strategies in Thailand: results from a dynamic transmission model. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020; 14(10): e0008805. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008805>
19. Knerer G, Currie CSM, Brailsford SC. Reducing dengue fever cases at the lowest budget: a constrained optimization approach applied to Thailand. *BMC Public Health* 2021; 21:807. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10747-3>
20. Brady OJ, Kharisma DD, Wilastonegoro NN, O'Reilly KM, Hendrickx E, Bastos LS, et al. The cost-effectiveness of controlling dengue in Indonesia using wMel *Wolbachia* released at scale: a modelling study. *BMC Med.* 2020; 18:186. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01638-2>
21. Collins MH, Potter GE, Hitchings MDT, Butler E, Wiles M, Kennedy JK, et al. EVITA Dengue: a cluster-randomized controlled trial to Evaluate the efficacy of *Wolbachia*-Infected *Aedes aegypti* mosquitoes in reducing the incidence of Arboviral infection in Brazil. *Trials.* 2022; 23(1):185. <https://doi.org/10.1186/s13063-022-05997-4>

Manuscrito recebido em 29 de maio de 2024. Aceito em versão revisada em 14 de agosto de 2024.

Rapid review: effectiveness of the *Wolbachia* strategy for arbovirus control

ABSTRACT

Objective. To identify and synthesize evidence of the effectiveness and cost-effectiveness of the *Wolbachia*-*Aedes* methodology for reducing cases of arboviral infection.

Methodology. Rapid systematic review. A search of five online portals and bibliographic databases was conducted in February 2022. Two reviewers conducted the selection stages, with any disagreements resolved by a third investigator. Data were extracted by one reviewer and subsequently checked by another. The inclusion criteria were studies describing the cost-effectiveness and effectiveness of the *Wolbachia*-*Aedes* methodology, based on field interventions, published in Portuguese, English, and Spanish, with no restrictions on date of publication.

Results. Four studies were included: one cluster randomized trial, two quasi-experimental studies, and one pre-post study, published between 2019 and 2021 in four countries. The included studies reported effectiveness for some of the outcomes of interest, such as a reduction in the incidence of dengue, Zika, and chikungunya cases. Although no experimental studies addressing the cost-effectiveness of the *Wolbachia*-*Aedes* strategy were identified, some modeling studies have demonstrated potential cost-benefit of this methodology.

Conclusion. Considering the results of the included studies, *Wolbachia* has the potential to be an economically effective strategy that leads to reductions in the incidence of dengue, Zika, and chikungunya. Nevertheless, this strategy cannot yet be recommended as a public policy; additional large-scale studies with high methodological quality are still needed to inform political decision-making.

Keywords

Wolbachia; arboviruses; review; evidence-informed policy.

Revisión sistemática rápida: efectividad de la estrategia de control con *Wolbachia* en la lucha contra las arbovirosis

RESUMEN

Objetivo. Señalar y sintetizar la evidencia sobre efectividad y costo-efectividad de la metodología de control de *Aedes* con *Wolbachia* para reducir los casos de arbovirosis.

Método. Revisión sistemática rápida, con una búsqueda realizada en febrero del 2022 en cinco portales de búsqueda y bases de datos bibliográficas en línea. Las fases de selección estuvieron a cargo de dos revisores y la resolución de conflictos se asignó a un tercero. Un revisor extrajo los datos y luego otro los verificó. Los criterios de inclusión fueron: estudios que describieran la efectividad y la relación costo-efectividad de la metodología de control de *Aedes* con *Wolbachia*, basados en intervenciones sobre el terreno, publicados en portugués, inglés o español, sin restricciones en cuanto a la fecha de publicación.

Resultados. Se incluyeron cuatro estudios, un ensayo aleatorizado por conglomerados, dos estudios cuasiexperimentales y uno de tipo antes-después, publicados entre el 2019 y el 2021 en cuatro países. En los estudios se obtuvieron resultados de efectividad en algunos de los criterios de valoración evaluados, como la reducción de la incidencia de casos de dengue, enfermedad de Zika y chikunguña. Aunque no se han encontrado estudios experimentales que aborden la costo-efectividad de la estrategia de control de *Aedes* con *Wolbachia*, algunos estudios de modelización han demostrado el posible costo-beneficio de esta estrategia.

Conclusión. Teniendo en cuenta los resultados presentados, se puede concluir que la estrategia de control con *Wolbachia* tiene potencial para ser económicamente efectiva y conducir a una reducción de la incidencia de casos de dengue, enfermedad de Zika y chikunguña. Sin embargo, a pesar de ello, no es posible recomendar la estrategia como política pública, puesto que se requieren todavía más estudios a gran escala y de gran calidad metodológica para apoyar la toma de decisiones en materia de políticas.

Palabras clave *Wolbachia*; arbovirus; revisión; política informada por la evidencia.
