

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOÉTICA

RENATA BARBOSA SANTOS

ANÁLISE BIOÉTICA SOBRE O USO DE MOSQUITOS TRANSGÊNICOS NO  
CONTROLE DA DENGUE NO MUNICÍPIO DE JUAZEIRO - BAHIA

BRASÍLIA – DF

2018

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOÉTICA

RENATA BARBOSA SANTOS

ANÁLISE BIOÉTICA SOBRE O USO DE MOSQUITOS TRANSGÊNICOS NO  
CONTROLE DA DENGUE NO MUNICÍPIO DE JUAZEIRO - BAHIA

Dissertação apresentada como requisito parcial para  
obtenção do Título de Mestre em Bioética pelo Programa  
de Pós-Graduação em Bioética da Universidade de  
Brasília.

**Orientador:** Prof. Dr. Cesar Koppe Grisolia

BRASÍLIA-DF  
2018

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

SANTOS, Renata Barbosa. ANÁLISE BIOÉTICA SOBRE O USO DE MOSQUITOS TRANSGÊNICOS NO CONTROLE DA DENGUE NO MUNICÍPIO DE JUAZEIRO – BAHIA. 2018. 88f. Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Bioética pelo Programa de Pós-Graduação em Bioética da Universidade de Brasília.

Dissertação apresentada em 30/05/2018

### **BANCA EXAMINADORA**

---

Cesar Koppe Grisolia  
Universidade de Brasília  
(Orientador)

---

Natan Monsores de Sá  
Universidade de Brasília  
(Avaliador Interno)

---

Silviane Fabiana de Oliveira  
Departamento de Genética e Morfologia (UnB)  
(Avaliador externo)

---

José Garrofe Dórea  
Universidade de Brasília  
(Membro Suplente)

***À Otília,***

*Meu maior amor dessa e de outras vidas*

*Dedico este trabalho...*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Dr. Cesar Koppe Grisolia, que me acompanhou nessa viagem.

Aos colegas da pós-graduação em Bioética da Cátedra/UNESCO da UNB.

A todos aqueles que tornaram possível minha trajetória até aqui, e que não caberiam nestas páginas.

## RESUMO

A Dengue é um problema de saúde pública no mundo, principalmente em países do Sul e com climas tropicais, como o Brasil. As ferramentas utilizadas no controle do mosquito *Aedes aegypti*, transmissor da doença, resumem-se em atividades preventivas, como o extermínio de criadouros, adoção de medidas comunitárias de conscientização e, principalmente, aplicação estratégica ou emergencial de inseticidas químicos. Pensando nesta necessidade real e imediata, uma equipe de pesquisadores realizou um estudo no município de Juazeiro, Bahia, que ficou conhecido como Projeto PAT. A principal preocupação de tais pesquisadores estava em manter o controle da transmissão da doença no município, e em caso de sucesso, implementar a nova tecnologia em todo o país. Para que esse processo fosse possível, tiveram a ideia de produzir uma linhagem de mosquitos geneticamente modificados, que fossem capazes de suprimir as populações naturais do mosquito transmissor da doença. Conhecendo as necessidades atuais de um olhar crítico e que detenha capacidade de buscar formas de proteção aos mais atingidos pela doença no Brasil, este estudo visou analisar a implementação da ferramenta biotecnológica de supressão de *Aedes aegypti*, utilizando-se de Organismos Geneticamente Modificados (OGM) no controle da dengue, sob a perspectiva da bioética latino-americana. Trata-se de uma ferramenta biotecnológica moderna, com a proposta de aliviar um mal que atinge populações pobres e periféricas, portanto vulneráveis. Com isso, se pretende atender aos preceitos da Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos, pois seus benefícios alcançam todos os seres humanos de modo igualitário. Também busca atender os princípios de Bioética de proteção, pois alcança as populações mais marginalizadas que sofrem com as epidemias de Dengue. Face a este panorama, a presente dissertação propõe a Bioética de proteção como fundamentação teórica, capaz de refletir sobre os conflitos e contradições morais enfrentados pela sociedade.

**Palavras chaves:** Dengue; *Aedes aegypti*; Biotecnologia; Organismos geneticamente modificados; Bioética.

## ABSTRACT

Dengue is a public health problem in the world, especially in South Countries and in tropical climates, such as Brazil. The tools used to control *Aedes aegypti* mosquito, the one that transmits Dengue, are summarized in preventive activities, such as banning breeding grounds, adopting community awareness measures and, mainly, the strategic or emergency application of chemical insecticides. Pondering the real and immediate need, a team of researchers conducted a study in Juazeiro/Bahia, which is known as PAT Project. The main concern of such researchers was to maintain control of the disease transmission in the municipality and in case of success, implement a new technology throughout the country. In order for this process to be possible, they had the idea of producing a lineage of genetically modified mosquitoes capable of suppressing the natural populations of the mosquito transmitting the disease. Knowing the current needs of a critical view which seeks forms of protection for those most affected by the disease in Brasil, the present study aimed at analyzing the implementation of the biotechnological tool for the suppression of *Aedes aegypti*, using Genetically Modified Organisms (GMOs) in the control of dengue, from the perspective of Latin American bioethics. It is a modern biotechnological tool, with the purpose of alleviating an evil that affects poor and peripheral populations (then vulnerable ones), seeking to comply with the provisions of the Universal Declaration on Bioethics and Human Rights, since their benefits reach all human beings in an egalitarian way. It also seeks to meet the principles of protection bioethics, as it reaches the most marginalized populations that suffers from the epidemics of Dengue. Given this panorama, this dissertation proposes Bioethics as a theoretical foundation capable of reflecting on the conflicts and moral contradictions faced in society.

**Keywords:** Dengue; *Aedes aegypti*; biotechnology, genetically modified organisms, bioethics.

## LISTA DE FIGURA

<i>Figura 1 - Integração dos genes heterólogos (57).....</i>	<i>48</i>
--------------------------------------------------------------	-----------

## LISTA DE QUADROS

<i>Quadro 1 - Comparativo das principais tecnologias no combate ao Aedes aegypti..</i>	<i>23</i>
<i>Quadro 2- Síntese de alguns exemplos do uso da técnica do inseto estéril (SIT), aplicado a mosquitos para o controle de vetores de enfermidades.....</i>	<i>46</i>

## LISTA DE SIGLAS

AAAS - Associação Americana para o Avanço da Ciência  
Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
ART - Artigo  
Capes - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior  
CDB - Convenção da Diversidade Biológica  
CEP - Comitê de Ética em Pesquisa  
CF - Constituição Federal  
CIB - Conselho de Informações sobre Biotecnologia  
Cmmad - Comissão Mundial sobre o Meio Ambiente e Desenvolvimento  
CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico  
Cnumad - Conferência das Nações Unidas sobre o Meio Ambiente e o  
Conep - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa  
CTNBio - Comissão Técnica Nacional de Biossegurança  
DDT - Diclorodifeniltricloroetano  
DNA - Ácido desoxirribonucleico  
DUBDH – Declaração Universal de Bioética e Direitos Humanos  
Funasa – Fundação Nacional de Saúde  
Idec - Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor  
OGM - Organismo Geneticamente Modificado  
OMS – Organização Mundial de Saúde  
ONU - Organização das Nações Unidas  
Opas – Organização Pan Americana de Saúde  
Pncd - Programa Nacional de Controle da Dengue  
Pnma - Política Nacional do Meio Ambiente  
Pnuma - Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente  
RNA - Ácido ribonucleico  
UnB - Universidade de Brasília  
Unesco - Organização das Nações Unidas para a Educação, Ciência e Cultura  
USP - Universidade de São Paulo  
WHO - World Health Organization

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>CAPÍTULO 1 - REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	14
1.1. <i>Aedes Aegypti</i> E A DENGUE .....	14
1.1.1. CRIAÇÃO DO PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DA DENGUE - PNCD 18	
1.1.2. IMPACTOS AMBIENTAIS DAS PULVERIZAÇÕES DE INSETICIDAS QUÍMICOS NO COMBATE AO MOSQUITO VETOR DA DENGUE.....	27
1.1.3. MECANISMOS DE AQUISIÇÃO DE RESISTÊNCIA GENÉTICA DO <i>Aedes Aegypti</i> AOS INSETICIDAS .....	27
1.2. EXTERNALIDADES.....	30
1.3. OS ORGANISMOS GENETICAMENTE MODIFICADOS .....	32
1.4. ARCABOUÇO NORMATIVO E ORGANISMO REGULADOR BRASILEIRO SOBRE OGMS.....	34
1.5. BIOTECNOLOGIA E BIOSSEGURANÇA.....	39
1.5.1 OS PRINCÍPIOS BÁSICOS DA BIOSSEGURANÇA .....	41
1.5.2 O PARADIGMA BIOTECNOCIENTÍFICO.....	43
<b>CAPÍTULO 2 – PROJETO <i>Aedes Aegypti</i> GENETICAMENTE MODIFICADOS</b> ..	45
2.1 DESCRIÇÃO DO OGM PARA SUPRESSÃO DO <i>Aedes</i> .....	47
2.2 INCERTEZAS SOBRE OS MOSQUITOS GENETICAMENTE MODIFICADOS.....	50
2.3 PROJETO <i>Aedes Aegypti</i> JUAZEIRO/BAHIA .....	52
<b>CAPÍTULO 3 – REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	58
3.1 BIOÉTICAS, PARNORAMA GEAL DA PERSPECTICA LATINO- AMERICANA.....	58
A BIOÉTICA DE PROTEÇÃO .....	66
<b>CAPÍTULO 4 – ANÁLISE DO CASO</b> .....	70
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	81

## INTRODUÇÃO

Esse trabalho é fruto da curiosidade inicial sobre o tema “Organismos Geneticamente Modificados e a sua utilização, como ferramenta de auxílio na saúde pública, principalmente em países do Sul e com climas tropicais, como o Brasil, e que possuem uma vulnerabilidade maior, frente às suas características ambientais. Para tanto, como referencial teórico proposto neste, elenca-se a utilização da bioética de proteção de Schramm (1).

A dengue é uma arbovirose que se tornou um dos maiores problemas de saúde pública nas regiões tropicais do mundo (2). As arboviroses se propagam em artrópodes (Arthropod-borne vírus), sendo designadas não só pela sua circulação através de artrópodes, mas, principalmente, pelo fato de parte de seu ciclo de replicação ocorrer nos insetos (3). A Organização Mundial da Saúde (OMS) entende que os vírus são mantidos na natureza através da transmissão biológica entre hospedeiros vertebrados, suscetíveis por artrópodos hematófagos, ou por transmissão transovariana e possivelmente venérea em artrópodos. Assim, os vírus são transmitidos aos seres humanos e outros animais pela picada de artrópodes hematófagos (3). Os arbovírus que causam doenças em humanos e outros animais de sangue quente são membros de cinco famílias virais: Bunyaviridae, Togaviridae, Flaviviridae, Reoviridae e Rhabdoviridae. Estima-se que haja mais de 545 espécies de arbovírus, dentre as quais, mais de 150 relacionadas com doenças em seres humanos, sendo a maioria zoonótica (3).

Assim, a dengue é transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti*, seu principal vetor, que se adaptou perfeitamente ao ambiente urbano, através do processo conhecido como domiciliação (4). O processo de urbanização desordenada, após o fim da II Grande Guerra mundial, associado a condições precárias de saneamento básico, moradias inadequadas, fatores culturais e educacionais, proporcionaram condições favoráveis à dispersão dos vírus dengue (5).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, 2,5 bilhões de pessoas estão sob o risco de serem infectadas (6). A incidência de dengue aumentou 30 vezes nos últimos 50 anos, e anualmente são estimados por volta de 50 a 100 mil casos. No ano de 2016, foram registrados 1.399.480 casos prováveis de dengue no país até a 27ª Semana

Epidemiológica (3/1/2016 a 09/07/2016), e foram confirmados 639 casos de dengue grave e 6.253 casos de dengue com sinais de alarme (7).

Atualmente, é reconhecido que, além das ações tradicionais de controle do vetor, baseadas principalmente em controle químico, é imprescindível utilizar outras ferramentas para enfrentar esse grave problema de saúde pública, já que não se tem conseguido o impacto desejado para o controle dessa doença, apesar dos múltiplos esforços de diversos países em relação ao controle do vetor.

Pensando nesta necessidade real e imediata, uma equipe de pesquisadores realizou um estudo no município de Juazeiro, Bahia, que ficou conhecido como Projeto do Aedes Transgênico (PAT), tendo como pesquisadora principal a Dra. Margareth Capurro, da Universidade de São Paulo (8).

O projeto buscava a implementação de uma nova tecnologia que pudesse regular a reprodução dos mosquitos. Assim, tiveram a ideia de produzir uma linhagem de mosquitos geneticamente modificados, e que fossem capazes de suprimir as populações naturais do mosquito transmissor da doença (8).

A principal preocupação da pesquisa estava em manter o controle da transmissão da doença no município, e caso obtivessem sucesso, pretendiam a implementação da tecnologia em todo o país. A proposta do estudo foi de controle da doença em localidades de maior vulnerabilidade social, tendo em vista, que nesses locais as condições de vida e saneamento básico são precárias, contribuindo para uma condição de maior vulnerabilidade e, conseqüentemente, no caso da dengue, com a proliferação do mosquito.

Frente às condições de vulnerabilidade social e todos os conflitos que delas resultam, Schramm sugere uma discussão pertinente sobre a necessidade de proteção das populações que se enquadram nesta condição de desigualdade. Assim, propõe a Bioética de proteção, como ferramenta no campo das reflexões, capaz de discutir tais desigualdades (1).

A partir desta perspectiva de proteção dos vulneráveis, que se pretende discutir a utilização da tecnologia proposta no PAT, verificando eticamente as condições que dela podem resultar nas gerações atuais e futuras e, ainda, no meio ambiente.

Entende-se que a bioética pode auxiliar nas discussões sobre este enfrentamento grave de saúde pública e de cuidado com o ambiente. Diversos cientistas sociais despertaram para a problemática da ética e do cuidado nesse aspecto.

Essa vertente da Bioética explicita a vulnerabilidade do planeta e da própria espécie humana frente à tecnociência. Surge a figura do Estado no papel que garante justo modelo de proteção, possibilitando guarida aos cidadãos fragilizados. E o ser humano, aqui, atua como parte integrante no polo ativo (agente), aquele que promove as alterações e dá suporte a novas intercorrências negativas ao ambiente. No polo passivo dessa relação, temos o meio ambiente e o próprio homem, sendo algoz e vítima desse processo autodestrutivo. Este cenário proporcionou o desenvolvimento de uma aceitação maior aos aspectos relacionados a sustentabilidade e aos cuidados necessários com a vida, ambiente, gerações atuais e futuras e todos os demais aspectos que minimizem os impactos previstos ou não, assim inicia-se o novo paradigma do desenvolvimento sustentável.

O paradigma do desenvolvimento sustentável foi cunhado no relatório Brutland (CMMAD, 1987), e amplamente divulgado por SACHS (2002). Nesse relatório foi proposto um novo modelo de desenvolvimento dentro do enfoque debatido na conferência ambiental ECO/92, ou seja, um desenvolvimento racional, que seja equilibrado e responsável, capaz de atender a demanda presente, sem esgotar o potencial dos recursos naturais das futuras gerações.

Perpassando gerações ainda inexistentes em relação a que agora usufrui e desenvolve seu modo de vida sob os auspícios de uma base exploratória, advinda dos recursos naturais, o recorte doutrinário de Alexandre Kiss inaugura a necessidade de contemplação do princípio da solidariedade, uma máxima do mundo ético, em que o bem comum, coletivo e social, é apazível à sociedade como um todo.

Solidarizar-se com o outro, implica emprego da alteridade. A percepção do outro, conseqüentemente, alude à responsabilidade na medida de atuação das ações e/ou omissões, seja na esfera individual ou coletiva, pública ou privada.

Nesse sentido, o presente estudo propõe uma reflexão sobre os possíveis riscos ao ambiente e à saúde humana, na implementação de organismos geneticamente modificados (OGMs), como uma tecnologia aceitável para a realização da supressão do *Aedes aegypti*, e efetivo controle da dengue.

Para tanto, se fez necessário a realização de uma revisão da literatura atual sobre o tema, que incorporou estudos, trabalhos científicos obtidos de fontes primárias, trabalhos originais (teses universitárias, livros, artigos de revistas científicas, anais de congresso), e também em fontes secundárias, e trabalhos não originais (artigos de revisão bibliográfica, tratados, enciclopédias e artigos de divulgação). Já para o

arcabouço legal, foi realizada busca de dados do organismo regulador brasileiro (CTNBio) da Universidade de São Paulo e da Secretaria de Saúde da Bahia. Foi realizada também a análise dos documentos oficiais, que foram obtidos pela internet e pela Lei de Acesso à Informação (Lei n. 12.527 de 18 de novembro de 2011), baseado no respeito ao sigilo da informação para servir de substrato para a dissertação.

Assim, o presente estudo se estruturou em capítulos: o primeiro foi uma revisão da literatura atual. O segundo a apresentação do Projeto do Aedes Transgênico (PAT) onde serão identificados o processo de análise para a concessão de permissão para utilização da tecnologia, se as vantagens da utilização dos OGM são maiores ou menores que os riscos em relação ao uso dos inseticidas, se os riscos existentes são justificáveis de acordo com a Declaração Universal de Bioética e Direitos Humanos (DUBDH, se a eficácia da introdução dessa ferramenta biotecnológica justifica possíveis risco ambientais, e por fim verificar se o processo de introdução desses OGMs, em ambas as localidades, observou valores éticos, culturais e legais. No terceiro capítulo apresentaremos o referencial teórico escolhido para fundamentar a discussão que se dará no quarto capítulo onde tentaremos verificar aos questionamentos elencados do capítulo dois sob o prisma da bioética de proteção.

Ao final, apresentaremos as considerações sobre o estudo, e proposições realizadas após a análise do estudo do PAT.

## CAPÍTULO 1 - REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1. *Aedes aegypti* E A DENGUE

Conforme leciona Consoli (9), apenas em meados do século XVIII foram descritas as primeiras espécies de mosquitos no Brasil. Ainda de acordo com este autor, a caracterização dos seus aspectos gerais e do seu ciclo biológico começaram a ser conhecidos neste mesmo período.

Até o século XIX, a maior preocupação relacionada com a ocorrência desses insetos era o incômodo causado por sua picada. E a partir do século XIX, onde ocorreram descobertas importantes sobre a ocorrência do inseto e que são aplicados novos meios de controle e erradicação das doenças ocasionadas por sua proliferação.

“nas últimas décadas do século XIX, quando se descobriu que a filariose bancroftiana e a malária são transmitidas pelos mosquitos, é que os cientistas passaram ao estudo mais detalhado de sua biologia e sistemática. A partir da descoberta do papel desses insetos na veiculação de arboviroses, como a febre amarela, o dengue e as encefalites, sua história natural recebeu ainda mais a atenção dos pesquisadores de várias partes do mundo, que procuraram conhecer bem sua biologia, a fim de descobrir nela os pontos vulneráveis para mais facilmente combatê-los” (p. 17) (9).

Nesta trajetória, o mosquito *Aedes aegypti* é destacado como o principal transmissor da Dengue no mundo. Segundo Gluber (2004), pode-se afirmar que tanto a morbidade quanto a mortalidade desta doença, estão em acentuado aumento (9).

Em mais de 4.000 espécies descritas de mosquitos da família *Culicidae*, o *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti* destaca-se pela importância epidemiológica em países tropicais e subtropicais. Além de ser o vetor do vírus da febre amarela em sua forma urbana, é também o principal transmissor dos quatro sorotipos do vírus da dengue, além de chikungunya e Zika (9).

Conforme discute (Tauil 2001), geralmente as estratégias usadas no controle do *Aedes* resumem-se em atividades de prevenção, dentre elas se eliminar criadouros, adotar medidas de conscientização e, principalmente, aplicar inseticidas químicos (9).

Eventualmente, esses programas não resultam num nível seguro de manutenção de baixas densidades populacionais do mosquito, devido à complexidade dos fatores envolvidos na implementação operacional destas ações, e a problemas relacionados com a seleção e surgimento de linhagens de *Aedes aegypti*, resistentes

aos inseticidas utilizados maciçamente no combate. Havendo, assim, um constante risco potencial de transmissão de dengue (10).

O *Aedes aegypti* é oriundo do Velho Mundo, tendo sido descrito originalmente no Egito. Atualmente, é considerado um mosquito cosmopolita, e encontra-se distribuído em geral entre as latitudes 35° Norte e 35° Sul, que correspondem à isoterma de inverno de 10° C.

A distribuição desse mosquito também é restrita pela altitude. Embora a espécie não seja normalmente encontrada em zonas acima de 1.000 metros, já foi identificada a mais de 2.000 metros de altitude, na Índia e na Colômbia (9).

O *Aedes aegypti* é um mosquito de hábitos domésticos, que pica durante o dia e tem preferência acentuada por sangue humano. Já o *Aedes albopictus* apresenta valência ecológica maior, dificilmente entra nas casas, também é mais encontrado em áreas rurais e de capoeiras, não apresentando uma antropofilia tão acentuada quanto *Aedes aegypti* (9).

O *Aedes aegypti* se desenvolve em sua fase imatura (larvas e pupas), principalmente em depósitos de estocagem de água e pequenas coleções temporárias, e é o principal vetor encontrado no meio urbano. Em meio rural ou semi-urbano, ao contrário, vê-se associado ao *Aedes albopictus*. O *Aedes aegypti* necessita de viremia elevada para ser infectante e eficaz (11).

*Aedes aegypti* é encontrado em uma larga faixa do continente americano, que se estende desde o Uruguai até o sul dos Estados Unidos, com registro de surtos importantes de dengue em vários países (11).

*Aedes albopictus* é um mosquito de origem asiática, sendo originalmente descrito na Índia. Ocorre naturalmente em áreas de clima temperado e tropical, e invadiu o continente americano recentemente (1985), ocupando localidades ao sul do Estados Unidos.

Foi encontrado pela primeira vez no Brasil em maio de 1986, no Estado do Rio de Janeiro (4). Após esta detecção, a Funasa iniciou uma pesquisa para verificar a presença do vetor no país, que foi encontrado em Minas Gerais e São Paulo nesse mesmo ano, e no ano seguinte, no Espírito Santo (9,12).

A sazonalidade, a temperatura, o comportamento dos vetores, entre outras variáveis biotecnológicas das epidemias de dengue, desempenha importante papel na dinâmica de transmissão dessa doença.

A distribuição da dengue é dependente da distribuição do vetor, que se tem expandido até o momento, de forma incontrolável. O *Aedes aegypti* vem mostrando uma grande capacidade de adaptação, desafiando situações sobre alguns fatores que seriam limitantes para sua instalação e proliferação, e contrariando conhecimentos até bem pouco considerados definitivos.

Ao contrário de mosquitos autógenos, capazes de realizar pelo menos um ciclo gonadotrófico sem repasto sanguíneo, as fêmeas de *Aedes aegypti* são exclusivamente autógenas, sendo a alimentação sanguínea obrigatória na obtenção de nutrientes necessários ao desenvolvimento dos ovários e maturação dos ovos.

Assim, o repasto sanguíneo constitui um processo fisiológico essencial no ciclo de vida desta espécie. Em contrapartida, este modo alimentar acarreta na habilidade de transmissão de arboviroses e outros patógenos, obtidos de um vertebrado infectado (9,10,13).

Por outro lado, existem hoje condições muito favoráveis à sua dispersão, tais como: a grande oferta de potenciais criadouros, através de embalagens descartáveis de todo tipo; facilidades decorrentes do deslocamento das pessoas, mais ágil e de mais longo alcance. Essas condições não estavam presentes no passado, quando, por repetidas vezes, foi possível a eliminação do vetor (14).

O crescimento da urbanização sem um adequado planejamento para o processamento do lixo ou para o sistema hídrico urbano criaram condições adequadas para a reprodução do mosquito. Apesar do progresso considerável no que se refere ao desenvolvimento de novas técnicas para o controle do vetor, o conhecimento sobre a extinção do mosquito e do vírus da dengue é pobre (15).

É importante identificar os fatores ecológicos locais que favorecem a infestação por *Aedes aegypti*, bem como os principais criadouros, para ajudar a implementar ações de controle mais adequadas e menos custosas. Por exemplo, Bisset e colaboradores, em estudo realizado em Cuba, verificaram que os tanques baixos e os pequenos depósitos artificiais destinados a armazenar água, apresentavam maior risco de infestação pelo vetor (10).

Durante o verão, que é a estação climática com temperaturas médias mais elevadas, os mosquitos se adaptam melhor e ampliam a sua capacidade infectante.

Também nesse período o contexto sociocultural determina, muitas vezes, hábitos de estocagem de água, devido ao abastecimento precário, ou de deslocamento de pessoas para outras regiões devido às férias. A sazonalidade da dengue, com maior

transmissão durante o verão, tem sido verificada ao longo dos anos no período de dezembro a maio, estação quente e chuvosa (13).

Assim, as estratégias de Controle de Doenças Transmitidas por Vetores têm se mostrado um grande desafio para a Saúde Pública, em especial nos países em desenvolvimento. No Brasil, o controle da dengue, assim como de outras doenças transmitidas por vetores até o final da década de 1990, era estruturado de acordo as bases propostas durante as campanhas de saúde pública, adotadas no país desde o início do século XX, como a Campanha de Erradicação da Malária, Campanha de Erradicação do *Aedes aegypti*, etc.

Estas campanhas eram centralizadas, verticalizadas, e com estruturação militar, e embora exitosas na época, foram propostas em contexto político, ambiental e socioeconômico distintos do atual (13,16,17).

As condições de proliferação e disseminação do *Aedes aegypti* são facilitadas pela grande produção de inservíveis, transporte de cargas, grande número de pessoas vivendo na área urbana com condições precárias de abastecimento de água e saneamento, o que dificulta o seu controle (13,16,17).

Entretanto, vários estudos epidemiológicos demonstram que a prevenção e o controle da transmissão da dengue fracassaram nos últimos 30 anos. A maioria dos países continuou baseando seus programas, principalmente, no controle químico (18).

Por outro lado, as políticas de controle vetorial para programas como dengue e malária, aplicadas por anos, de uma maneira repetida e, há que se reconhecer, perseverante e eficiente, produziram em alguns países uma tripla resistência: dos vetores aos inseticidas, dos parasitos aos quimioterápicos e, não menos importante, da população a este tipo de programa, na maioria dos casos descontextualizados, autoritário e vertical.

As pessoas nas distintas zonas endêmicas demonstram cansaço frente às inspeções domiciliares, ao consumo de medicamentos, ao uso de inseticidas, à coleta de amostras de sangue, enfim, a todo um conjunto de ações para as quais não são consultadas, nem compreendem totalmente as razões. Esta última “resistência” das pessoas a um conjunto de ações que não entendem bem nem aceitam, é particularmente relevante em condições de baixa endemicidade, quando é mais difícil a compreensão não apenas das doenças – algumas delas assintomáticas ou oligossintomáticas – como também da necessidade de controle vetorial e parasitário na comunidade (14).

A estratégia geral para prevenir e controlar a dengue e a dengue hemorrágica, proposta atualmente pela OMS, recomenda estabelecer a vigilância sanitária, articular protocolos de tratamento, e promover mudanças de comportamento. A mudança de conduta da população pode ajudar a reduzir de maneira sustentável a infestação domiciliar do vetor, mediante a eliminação de seus criadouros, que geralmente se formam como resultado de atividades humanas, quer individuais, comunitárias ou institucionais. A mudança de comportamento e a formação de alianças se baseia na comunicação social (19).

### **1.1.1. Criação do programa nacional de controle da Dengue - PNCD**

A Organização Pan-Americana de Saúde reuniu, em 1995, vários especialistas de países onde há transmissão de dengue, de diversas áreas de conhecimento relacionadas ao tema, para analisar e delinear novas diretrizes para a prevenção e controle da dengue. Na ocasião, enfatizou-se a importância de programas de controle integrado do vetor para manter a população de vetores em níveis aceitáveis, com destaque para as atividades de saneamento ambiental. Especial atenção foi dada à necessidade de sustentabilidade dos programas por meio de decisões políticas, financeiras, legislativas, e ao compromisso da comunidade na execução das ações para a prevenção e controle da dengue (20,21).

O Brasil, desde 2002, incorporou como componentes do Programa Nacional de Controle da Dengue as ações recomendadas pela OMS e OPAS. Entretanto, alguns destes componentes têm, na prática, mostrado mais avanços em sua implementação que outros.

Há ainda muito a realizar na área de saneamento e necessitamos que outros setores, além do setor saúde, se incorporem no controle da dengue, tais como o Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD) que será apresentado a seguir:

O Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD) foi implantado em 2002, após introdução e rápida disseminação do sorotipo 3 do vírus, para oito Estados do país. Seu objetivo era intensificar as ações realizadas para controle da doença.

Dentre os objetivos específicos do programa, destacam-se a redução da infestação pelo *Aedes aegypti* (infestação predial) a menos de 1%, redução da

incidência da dengue, e redução da letalidade por febre hemorrágica de dengue (a menos de 1%).

O PNCD se caracterizou pela elaboração de programas permanentes de controle da doença, desenvolvimento de campanhas de informação e mobilização social, fortalecimento da vigilância epidemiológica e entomológica, melhoria da qualidade do trabalho de campo de combate ao vetor, integração das ações de controle da doença nos programas de atenção básica à saúde (Programa de Agentes Comunitários e Programa de Saúde da Família), uso de instrumentos legais que auxiliassem na eliminação de criadouros, fomento para destinação adequada de resíduos sólidos e uso de recursos para armazenamento de água, além do acompanhamento e supervisão das ações desenvolvidas.

A única forma de controle da dengue é o combate ao vetor. O controle visa reduzir suas populações a níveis que não representem risco para a saúde pública (OPAS, 2005), e tem como principais objetivos: (a) manejar os problemas existentes como surtos, epidemias, alta mortalidade e alta morbidade; (b) prevenir epidemias ou a reintrodução das doenças, e (c) reduzir os fatores de risco ambiental da transmissão.

Para que esses objetivos sejam atingidos, é necessário ter informações sobre o hospedeiro humano, a doença, o vetor e o ambiente, e dispor dos recursos necessários para a aplicação oportuna (22).

Visam o controle de vetores a partir de ações como saneamento básico (qualquer modificação do meio que reduza as populações de vetores) e educação ambiental para remoção ou destruição dos insetos, por meio da redução do número de criadouros artificiais no ambiente (pneus, vasos de plantas, coleta adequada de lixo).

Segundo a OMS, o saneamento pode ser feito com três objetivos: (1) modificação do meio como, por exemplo, adequação dos serviços de água potável; (2) manipulação do meio com tratamento de dejetos sólidos, e (3) medidas para reduzir o contato humano com o vetor, como a instalação de telas em janelas, mosquiteiros e uso de repelentes (23).

Ações educativas objetivam a conscientização dos agentes de campo e da população, sobre medidas de prevenção da dengue através do controle do vetor. A participação da população é essencial para o controle do mosquito, uma vez que dela depende a diminuição no número de criadouros artificiais (24). A conscientização da população pode ser feita através dos meios de comunicação, das escolas, de associações comunitárias e de cursos (23).

Descoberto na década de 1970 como larvicida, o Bti encontra-se disponível comercialmente, sendo mais eficiente no controle de *Aedes aegypti*. Este microrganismo produz uma toxina que se degrada exclusivamente em ambiente alcalino, como o encontrado no sistema digestivo dos dípteros da subordem Nematocera, apresentando eficácia comprovada em programas de controle de dengue (OPAS, 2001). Atualmente, o Bti vem sendo utilizado no Brasil em regiões aonde já foi detectada a resistência do *Aedes aegypti* ao temefós.(25) Também já foi demonstrado que larvas de Odonata e de mosquitos do gênero *Toxorhynchites sp.* são bons predadores de larvas de *Aedes aegypti* (23).

O controle biológico é vantajoso no que diz respeito à não-contaminação do ambiente com produtos químicos, à especificidade da atividade contra o organismo controlado, e à auto dispersão em locais de difícil acesso. No entanto, só pode ser utilizado contra as formas imaturas dos vetores, o que nem sempre está relacionado com a capacidade de transmissão de doenças (23,26).

Já o controle legal está relacionado com o uso de instrumentos jurídicos (leis e portarias) que exigem, regulamentam, ou restringem determinadas ações. Para o controle de *Aedes aegypti* existem códigos sanitários, leis gerais de saúde e regulamentações para o controle sanitário internacional, que se aplicam a qualquer programa de controle epidemiológico. Como exemplos podemos citar a limpeza de terrenos baldios, medidas relacionadas à educação ambiental, e destinação adequada de resíduos sólidos (21,23).

O controle químico se baseia no uso de produtos químicos para eliminar ou controlar vetores, e oferece como principais vantagens a rapidez e a facilidade com que atuam.

Esse tipo de controle é realizado para o *Aedes aegypti* desde o início do século passado, com a primeira campanha contra a febre amarela realizada em Cuba e no Panamá, quando as residências foram tratadas com petróleo e piretrina.

Na década de 1940 o dicloro-difenil-tricloroetano (DDT) se destacou como o principal agente químico utilizado nos programas de erradicação do mosquito, realizados no continente americano.

A partir do surgimento de resistência ao DDT, na década de 1960, inseticidas organofosforados começaram a ser utilizados (21,23,27).

Atualmente, o emprego desse método é limitado, sendo a última alternativa de controle a ser utilizada, uma vez que ações menos agressivas e eficazes devem ser

prioritárias. Seu uso é recomendado em caso de emergência, ou quando não houver outra ferramenta disponível (23).

Há ainda o controle integrado, que é direcionado principalmente aos criadouros, e sua realização é feita pela combinação de vários métodos (20,28). As medidas preventivas se constituem principalmente de ações simples e eficazes, especialmente aquelas que consistem em cuidados a serem adotados pela população (29).

São elementos do controle integrado: limitar a população natural de mosquitos a partir do manejo de fatores limitantes à sua sobrevivência; educação sanitária, visando a participação comunitária; saneamento básico para eliminação de criadouros; controle biológico aplicado; barreiras mecânicas e controle químico (29).

A aplicação de inseticidas e larvicidas é dada como principal ferramenta usada no combate aos mosquitos da dengue. Associadas a essa tentativa de controle químico, ocorrem as campanhas intensas para o controle dos locais de reprodução dos mosquitos, isto é, os ambientes aquáticos.

Diferentes classes de pesticidas são usadas no combate à dengue, como piretróides, carbamatos, organofosforados, organoclorados e benzilureas. A persistência desses químicos no solo, ar e água, combinados com processos naturais como evaporação para a atmosfera, dissolução em água e carreamento pelas chuvas, faz com que esses pesticidas possam atingir diferentes compartimentos ambientais, entrar nas cadeias ecológicas, e atingir o homem (29).

Desde 1967 as campanhas públicas dos programas de erradicação do mosquito vetor da dengue do governo brasileiro têm usado principalmente inseticidas organofosforados. Essa estratégia não tem sido eficaz no controle da epidemia, e ao contrário, tem resultado no surgimento de populações de *A. aegypti* resistentes dos organofosforados em todo o Brasil (21).

Durante as campanhas para o controle dos locais de reprodução do mosquito, por meio de um trabalho educativo com a população, usa-se larvicidas nos criadouros. Tais larvicidas são à base de diflubenzuron e novaluron (benzoylureas) e temephos (piretróide). Durante os períodos críticos de alta incidência de casos de dengue que ocorrem no verão, em que a incidência dos casos eleva-se bastante, devido a intensa proliferação dos mosquitos, usa-se de modo emergencial a pulverização de aerossol a base de malathion e fenitrothion (organofosforados), ou a deltametrina e a cipermetrina (piretróides) (21).

Abaixo será apresentado um quadro das principais tecnologias no combate ao *Aedes aegypti*, extraído do artigo de revisão publicado por um grupo de pesquisadores especialistas no campo com pequenas modificações de forma, mas não de conteúdo (30).

Quadro 1 - Comparativo das principais tecnologias no combate ao *Aedes aegypti*

Tecnologia	Mecanismo de controle vetorial	Principais vantagens e benefícios	Principais desvantagens e limitações
Abordagem eco-bio-social	Participação social no controle vetorial por meio do uso de ferramentas mecânicas	É compatível com outras tecnologias, faz uso de ferramentas mecânicas, dispensa uso de inseticidas.	Depende do envolvimento de vários setores da sociedade; demanda recursos humanos; trata-se de processo educativo com resultados em médio e longo prazos; e necessita de ações recorrentes para garantir a sustentabilidade do método.
Mapeamento de risco	Ações específicas de controle vetorial em áreas de risco	É compatível com outras tecnologias; permite análises mais precisas de situações de riscos; auxilia na otimização de recursos.	É indicador de situação crítica, porém necessita de outras tecnologias para alcançar resultados satisfatórios; depende de várias fontes de dados e da qualidade dos dados secundários.
Wolbachia	Bactéria que, ao colonizar os mosquitos, provoca esterilidade e redução da transmissão de arbovírus	Faz uso de microrganismo natural; é autossustentável; dispensa sexagem dos mosquitos; não utiliza inseticidas e radiação.	As diferenças climáticas, protocolos de liberação de mosquitos, nível de urbanização e densidade humana podem limitar o potencial invasivo dos insetos nos locais de soltura.
Nebulização espacial intradomiciliar residual	Aplicação de inseticida residual em pontos específicos dentro dos domicílios	Possui abrangência espacial e reduz a transmissão de doenças no momento do surto.	Pode promover seleção de populações resistentes ao inseticida; pode ser influenciada pela regulação da máquina; demanda agentes aplicadores treinados; existem apenas dois adjuvantes disponíveis (piretroides e organofosforados).

Tecnologia	Mecanismo de controle vetorial	Principais vantagens e benefícios	Principais desvantagens e limitações
Mosquitos dispersores de inseticida	Soltura de mosquitos impregnados com larvicida, que dispersam o produto em possíveis criadouros onde vão depositar seus ovos.	Favorece a otimização do uso recursos humanos; é compatível com outras tecnologias; faz uso do larvicida já disponibilizado pelo Ministério da Saúde; os agentes estão familiarizados com o tipo de armadilha utilizada; os mosquitos levam larvicidas para criadouros não visíveis ou inacessíveis, que somente eles encontram.	Pode promover seleção de populações de mosquitos resistentes ao inseticida, requer uma formulação de inseticidas com concentração ideal em pequenas partículas.
Nebulização espacial intradomiciliar residual	Aplicação de inseticida residual em pontos específicos dentro dos domicílios	Possui abrangência espacial e reduz a transmissão de doenças no momento do surto.	Pode promover seleção de populações resistentes ao inseticida; pode ser influenciada pela regulação da máquina; demanda agentes aplicadores treinados; existem apenas dois adulticidas disponíveis (piretroides e organosfosforados).
Dispositivos com inseticidas	Ação adulticida por meio de dispositivos intradomiciliares de liberação de liberação lenta	Mostra ação efetiva em 80% a 90% dos mosquitos adultos no ambiente.	Pode promover seleção de populações resistentes ao inseticida; ocorre limitação do efeito em ambientes amplos; exige substituição do dispositivo após perda do efeito do inseticida.

Tecnologia	Mecanismo de controle vetorial	Principais vantagens e benefícios	Principais desvantagens e limitações
Irradiação	Esterilização de insetos por irradiação	Reduz a infestação de mosquitos; dispensa o processo de sexagem dos mosquitos; e pode utilizar os equipamentos radiológicos já disponíveis no sistema de saúde.	Pode ocorrer substituição por população de mosquitos selvagens ao longo do tempo.
Wolbachia + Irradiação	Esterilização de mosquitos e redução de bloqueio de transmissão de patógenos	Reduz o risco de substituição por mosquitos selvagens e reduz o risco de transmissão de patógenos; dispensa processo de sexagem.	As diferenças climáticas, protocolos de liberação de mosquitos, nível de urbanização e densidade humana podem limitar o potencial invasivo dos insetos nos locais de soltura; requer produção de mosquitos com Wolbachia e irradiados e constante liberação no meio ambiente.
Mosquitos transgênicos	Produção de genes letais, esterilização ou introdução de gene que reduza ou bloqueie a transmissão de doenças	Leva à redução do tempo de vida dos mosquitos; diminui a infestação de mosquitos; e dispensa uso de radiação.	Há necessidade de uso de tecnologias de sexagem dos mosquitos; depende do protocolo de soltura; requer produção e liberação constante de mosquitos no meio ambiente.
Compostos naturais	Atividade larvicida	Constitui-se em alternativa para o controle químico; utiliza inseticidas mais seguros.	Há necessidade de estudos de eficácia e custo-efetividade em comparação ao controle químico.

Fonte: Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão (p. 398)(30).

O quadro 1 demonstra as diversas inovações biotecnológicas relativas aos mecanismos de controle vetorial no PNCD, e aquelas que apresentam efetivo potencial de uso complementar às atividades do Programa no Brasil.

Demonstra, ainda, as principais vantagens e/ou benefícios, e as desvantagens e/ou limitações, que permitem o controle do *Aedes aegypti* no Brasil (30).

Ainda sobre as possibilidades de tecnologias no combate à dengue, o Instituto Butantã e os Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos (NIH), estão trabalhando em parceria para desenvolver uma vacina contra a dengue, de dose única, contra os quatro tipos de dengue.

Neste momento o estudo encontra-se na fase III, com a vacinação em 17 mil voluntários. Após esse processo, a vacina será submetida à aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), para que posteriormente possa ser disponibilizada para a população na rede pública de saúde.

Os dados disponíveis no momento indicam que a vacina do Butantã é segura, que induz o organismo a produzir anticorpos de maneira equilibrada contra os quatro vírus da dengue, e que é potencialmente eficaz.

Já uma outra vacina, a "Dengvaxia", fabricada pelo laboratório francês Sanofi Pasteur, passou por testes de segurança. Em nota enviada à Associação Brasileira de Saúde Coletiva (Abrasco), o Ministério da Saúde afirmou que apesar da Anvisa ter autorizado o uso da Dengvaxia, nome comercial da vacina no Brasil (registro em dezembro de 2015), em 2016, o Comitê Técnico Assessor de Imunizações (CTAI) "recomendou a não introdução do imunizante no Calendário Nacional de Vacinação, uma vez que os resultados dos estudos clínicos dessa vacina evidenciaram a existência de limitações que foram descritas no parecer elaborado por esse comitê, especialmente, quando se analisou a sua utilização para fins de Saúde Pública, limitações essas também explicitadas no parecer emitido pelo Comitê Technical Advisory Group da Organização Mundial da Saúde."

De acordo com informações preliminares, que precisam de uma análise mais completa dos estudos, alguns indivíduos apresentaram formas mais graves da doença após a aplicação – isso ocorreu em pessoas que não haviam tido um contato prévio com o vírus.

### **1.1.2. Impactos ambientais das pulverizações de inseticidas químicos no combate ao mosquito vetor da dengue.**

O uso indiscriminado de inseticidas gera desequilíbrios ecológicos nos ecossistemas atingidos, e tais efeitos provocam uma onda de reflexos que se alastram por todo um ecossistema regional. Tais efeitos adversos podem ser advindos de:

- a) Deriva para outros ecossistemas, como águas superficiais;
- b) Alterações nos ciclos fisiológicos, hormonais e reprodutivos, em diferentes espécies de aves e insetos;
- c) Mortalidade de peixes, aves e mamíferos silvestres;
- d) Eliminação de insetos polinizadores e predadores de pragas;
- e) Alteração das populações de insetos, com o surgimento de pragas secundárias por eliminação de predadores naturais;
- f) O desenvolvimento de resistência, causando o desequilíbrio ecológico, com a explosão populacional de algumas espécies em detrimento das demais, como ocorre com a praga dos gafanhotos;
- g) Populações de insetos mais sensíveis podem ser eliminadas, causando a redução da variabilidade genética das espécies, ao selecionar somente os mais resistentes.

### **1.1.3. Mecanismos de aquisição de resistência genética do *Aedes aegypti* aos inseticidas**

A maioria dos casos de resistência aos inseticidas está associada ao aumento da capacidade metabólica de destoxificação. As principais enzimas envolvidas nesses processos de resistência são as esterases, oxidases e glutathione transferases. Os inseticidas organofosforados e carbamatos são metabolizados pelas acetilcolinesterases. Os inseticidas organoclorados e piretróides são alvo de resistência, através da redução da sensibilidade do inseto, mediada por alterações nos canais iônicos das membranas das células nervosas. Isto é, alteração no sitio alvo do inseticida (31).

Há na literatura inúmeros casos relatando a aquisição de resistência genética de insetos aos inseticidas. Esse mecanismo é considerado uma adaptação evolutiva às alterações no ambiente. Os mecanismos genéticos de aquisição de resistência aos inseticidas estão associados ao aumento da atividade enzimática, que ocorre devido aos mecanismos de amplificação gênica, ou devido ao aumento na expressão dos genes relacionados ao metabolismo de xenobióticos. Em ambas as situações, ocorre um aumento nos níveis de RNAs mensageiros, codificadores das enzimas metabolizadoras.

Grant e Hammock mostraram que linhagens de *Aedes aegypti* resistentes a inseticidas tinham uma super produção da uma enzima glutatona S-transferase, devido a uma mutação que levou a perda de função de um fator de repressão da transcrição do gene que codifica essa enzima (32).

Há no Brasil vários relatos de casos de resistência adquirida do *A. aegypti* nas mais diferentes regiões. Os primeiros casos de resistência ao temefós (organofosforado), foram relatados em populações investigadas nos municípios de Goiânia (GO) e de Marília (SP). Posteriormente, outras pesquisas mostraram a presença de *A. aegypti* resistentes em outras localidades, como Jacarezinho, Presidente Prudente e Santos (SP), e também no Ceará.(33) Casos de resistência também já foram reportados em populações de Sergipe e Alagoas, em 2001(32).

As análises moleculares demonstraram que a resistência ocorre devido às alterações nos canais de sódio que são sitio-alvo dos piretróides. Mutações causando a substituição de um único aminoácido na proteína de sustentação do canal de sódio causa a redução da interação com o inseticida e, conseqüentemente, leva à resistência do inseto ao piretróide (25).

Aquisição genética da resistência por meio da superexpressão de genes metabolizadores: exposições do *A. aegypti* ao temefós aumentaram os padrões de expressão dos genes que codificam as famílias gênicas GSTs e CYPs. Estudos com microarrays e RT-PCR conseguiram mapear os genes que tem as suas expressões aumentadas: da família GSTs – GSTi1, GSTo1 e GSTx2, da família P450 o gene CYP6N12. Em relação à exposição aos piretróides permetrina e deltametrina, os genes da família P450 – CYP9j32, CYP9j24 e CYP9j10 tiveram uma super expressão (34).

Amostras de *Aedes aegypti* coletados na região urbana de Foz do Iguaçu, resistentes aos inseticidas piretróides passaram por análises moleculares, onde se descobriu uma mutação por substituição de par de base no DNA. A troca de uma

adenina por uma guanina provoca uma substituição de um aminoácido valina por isoleucina na proteína do canal de sódio (Val1016Ile), que é suficiente para alterar a sua estrutura primária, por onde o piretróide atua, provocando os seus efeitos neurotóxicos. O defeito no canal de sódio torna o inseto insensível aos efeitos tóxicos do inseticida (35).

Em uma pesquisa simples, em artigos científicos no portal de periódicos da CAPES ([www.periodicos.capes.br](http://www.periodicos.capes.br)), encontramos publicações relatando populações de *A. aegypti* resistentes nos mais diferentes países ao redor do mundo, como: Costa Rica, Colômbia, Argentina, Paraguai, Venezuela, Cuba, Guiana Francesa, Ilhas Cayman, Ilha de Martinica, Vera Cruz (México), Kuala Lumpur (Malásia), Ilha de Java (Indonésia), Singapura e Tailândia. Nesses estudos, os mecanismos de resistência aos inseticidas organofosforados e piretróides já estão bem descritos.

## 1.2. EXTERNALIDADES

Definidas como efeitos colaterais da produção de bens ou serviços sobre outras pessoas que não estão diretamente envolvidas com a atividade. Ainda em outras palavras, as externalidades referem-se ao impacto de uma decisão sobre aqueles que não participaram dessa decisão (36).

As externalidades podem ter efeitos positivos ou negativos, isto é, podem representar um custo para a sociedade, ou podem gerar benefícios à mesma.

Segundo Pearce, as externalidades surgem por divergência entre interesses sociais e privados: os livres mercados seriam baseados num estreito interesse pessoal, onde o gerador da externalidade não tem qualquer incentivo para contabilizar os custos que impõe a terceiros. Se a externalidade for negativa, há maior produção desta pelo agente gerador, em equilíbrio competitivo, do que seria socialmente desejável (37).

O uso de inseticidas gera externalidades no meio ambiente e na saúde humana, sendo que muitos desses impactos ao longo do tempo ainda são desconhecidos. Na saúde humana, existem dois tipos de efeitos toxicológicos: por meio direto, através da intoxicação do trabalhador, e por via indireta, prejudicando a saúde do consumidor, quando ele ingere algum alimento cujo nível residual se encontra em níveis prejudiciais à saúde.

Quanto ao meio ambiente, os agrotóxicos também agem de duas maneiras: acumula-se na biota; e contaminam a água e o solo. A dispersão de agrotóxicos no ambiente pode causar um desequilíbrio ecológico na interação natural entre duas ou mais espécies. Alguns tipos de agrotóxicos – como os organoclorados, já amplamente proibidos, porém com passivo ambiental decorrente de sua elevada persistência – se acumulam ao longo da cadeia alimentar por meio da biomagnificação, que é o aumento do nível trófico.

Segundo Peres & Moreira, a contaminação de peixes, crustáceos, moluscos e outros animais, representa uma fonte potencial de contaminação humana, cujos riscos podem ser ampliados a todos os consumidores desses animais, usados como fonte de alimento (38,39).

Ademais, alguns agrotóxicos, além de erradicar as pragas, também eliminariam seus inimigos naturais, ou seja, seus predadores e competidores. Acrescenta-se o fato de que alguns indivíduos são mais resistentes, o que faz com que, na maior parte das

vezes, as pragas não sejam completamente dizimadas, restando indivíduos com genótipo mais forte.

O cruzamento desses indivíduos, em adição a uma menor competição por alimento, espaço e abrigo, promove aumentos substanciais na população, fazendo com que a praga volte mais resistente, e em níveis populacionais maiores do que antes da aplicação química.

De acordo com Paschoal, “espécies antes suscetíveis a determinados praguicidas, sob pressão dos mesmos, não são mais controláveis nas dosagens normais recomendadas, passando a tolerar doses que antes matavam quase a totalidade de seus progenitores” (p.81) (40).

A outra via de impacto ambiental é a contaminação na água e no solo, tendo em vista que a degradação da qualidade de águas subterrâneas e superficiais tem sido identificada como a principal preocupação no que diz respeito ao impacto da agricultura no ambiente (41).

A contaminação de coleções de água superficiais e subterrâneas tem um potencial extremamente poluente. Por exemplo, se o local onde for aplicado o agrotóxico for próximo a um manancial hídrico que abasteça uma cidade, a qualidade dessa água captada deverá estar comprometida.

No que diz respeito à contaminação no solo, o acúmulo dos agrotóxicos pode fragilizar e desencadear absorção de elementos minerais, principalmente em solos desnudos, concorrendo para a redução do grau de fertilidade do mesmo.

### 1.3. OS ORGANISMOS GENETICAMENTE MODIFICADOS

Segundo o dicionário Houaiss, o termo transgênico designa um organismo que contém um ou mais genes transferidos artificialmente de outras espécies (42).

Para descrevermos o mundo invisível dos transgênicos, podemos retroceder na história ao ano de 1665, quando Robert Hooke descobriu as células, utilizando-se de cortiça, desencadeando assim muitas pesquisas na área da genética.

No final do século XIX, com os estudos de Gregor Mendel, considerado o pai da genética, iniciou-se os primeiros passos dos segredos da hereditariedade. Na prática, com o avançar dessas informações, tem se tornado possível possibilitar o diagnóstico precoce de inúmeras doenças, assim como indicar a predisposição dos indivíduos a elas, e a resistência a doenças genéticas ou infecciosas (43).

Já em 1972, em um Congresso no Havaí, dois cientistas americanos, Stanley Cohen e Herbert Boyer, uniram seus conhecimentos e partiram rumo a uma nova pesquisa, que mudou as perspectivas em relação à Biotecnologia, quando os genes de uma espécie foram transferidos para uma outra, de forma artificial.

Anos mais tarde, a pesquisa desses dois cientistas gerou novos resultados, quando transferiram os genes de uma rã, para uma bactéria. Essa experiência deu origem a uma grande revolução/evolução na Engenharia Genética, que desse ponto em diante, passou a ser aceita e valorizada no mundo científico. A transformação gênica gerou inúmeros benefícios à humanidade, como por exemplo, a produção de insulina.

Os OGM, Organismos Geneticamente Modificados, são aqueles cujo genoma foi modificado com o objetivo de atribuir-lhes nova característica, ou alterar alguma característica já existente, através da inserção ou eliminação de um ou mais genes, por técnicas de engenharia genética (44).

Entre as principais características almejadas, encontram-se o aumento do rendimento com a melhoria da produtividade e da resistência a pragas, a doenças e a condições ambientais adversas; a melhoria das características agronômicas, permitindo uma melhor adaptação às exigências de mecanização; o aperfeiçoamento da qualidade; a maior adaptabilidade a condições climáticas desfavoráveis, e a domesticação de novas espécies, conferindo-lhes utilidade e rentabilidade para o homem (45).

Essa nova biotecnologia tem seus benefícios e riscos associados, como qualquer outra tecnologia. Em entrevista sobre o risco e a importância dos OGM, Capurro (46) ressalta que muitos insumos médicos são produzidos com essa tecnologia. Produtos como a insulina, o hormônio do crescimento, e os fatores VII e VIII da hemofilia, somente foram viabilizados pelo uso intensivo da biotecnologia. Assim, produtos da engenharia genética já estão presentes no nosso dia-a-dia (46).

A liberação dos transgênicos no Brasil, particularmente aqueles com finalidade comercial, vem provocando intensa polêmica quanto a possíveis riscos à saúde e ao meio ambiente. Tal polêmica, que envolve diversos atores, como cientistas, agricultores, ambientalistas e representantes do governo, refere-se ao nível de incerteza atribuído a esses alimentos, diante da chamada 'segurança alimentar' (44).

O conceito surgiu na Europa do século XX, fortemente relacionado à capacidade de os países produzirem sua própria alimentação, no caso de eventos de guerra e catástrofes.

Assim, seu percurso histórico iniciou-se associado às noções de soberania e segurança nacional, e foi impulsionado pelas consequências da 1ª Guerra Mundial, que evidenciou o poder de dominação que poderia representar o controle do fornecimento de alimentos (44).

#### 1.4. ARCABOUÇO NORMATIVO E ORGANISMO REGULADOR BRASILEIRO SOBRE OGMS

As atividades envolvendo organismos geneticamente modificados e seus derivados são reguladas pelas normas estabelecidas na legislação brasileira de biossegurança.

No Brasil, a primeira norma a tratar desse assunto foi a Lei nº 8.974, de 05 de janeiro de 1995. Essa norma tinha por objetivo regulamentar os aspectos de biossegurança relacionados ao desenvolvimento de produtos geneticamente modificados, e seus derivados no País.

Todavia, a evolução das discussões acerca da adoção dos organismos geneticamente modificados (OGM) no Brasil, principalmente após os conflitos surgidos entre a legislação de biossegurança e a legislação ambiental, levou à necessidade de uma reestruturação da legislação sobre a matéria.

Os problemas em relação à aplicação da Lei nº 8.974/1995 surgiram a partir de 1998, quando a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança – CTNBio, publicou parecer técnico prévio conclusivo, no qual aprovava o pedido de liberação comercial da soja geneticamente modificada, tolerante ao herbicida à base de glifosato (a chamada “soja” RR), apresentado pela empresa Monsanto do Brasil Ltda. A aprovação da CTNBio não trazia como exigência a realização do Relatório de Impacto Ambiental – EIA/RIMA.

A competência da CTNBio para retirar a exigência da elaboração do EIA/ RIMA foi imediatamente questionada na Justiça, mediante Ação Civil Pública impetrada pelo Instituto de Defesa do Consumidor – IDEC, o que resultou na abertura de um amplo e polêmico processo de discussão, a respeito da adoção ou não dessa tecnologia no País. A questão era extremamente polêmica e teve desdobramentos tanto comunidade científica quanto na sociedade brasileira.

Como resultado de toda essa polêmica, foram editadas no país várias leis e dispositivos infra legais, que acabaram por gerar um quadro regulatório complexo e de precária segurança jurídica.

O Ministério da Saúde, na tentativa de solucionar a fragilidade regulatória que passou a imperar no país a partir de 1998, no final de 2003 o Governo Federal enviou ao Congresso Nacional um projeto de lei, fruto da discussão com os diversos atores

envolvidos, propondo no âmbito do Poder Judiciário, como do Executivo e Legislativo, em uma discussão que envolveu toda uma nova regulamentação para o assunto no Brasil.

Após um ano e meio de discussões no Parlamento, o projeto foi aprovado pelo Congresso Federal, e em 24 de março de 2005, o Presidente da República sancionou a Lei nº 11.105, a nova Lei de Biossegurança no Brasil, regulamentada pelo Decreto nº 5.591, de 22 de novembro de 2005, gerando um novo marco legal sobre o assunto no País (27).

No Brasil, a instância que trata de assuntos relacionados a biossegurança da biotecnologia é a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), criada pela Lei nº 8.974 de 5 de janeiro de 1995, que foi a primeira legislação regulamentar sobre pesquisa e produção de OGMs no país, substituída pela Lei nº 11.105 de 24 de março de 2005, atualmente em vigor, e vinculada ao Ministério da Ciência e Tecnologia.

A CTNBio é uma instância colegiada, multidisciplinar, de caráter consultivo e deliberativo. Sua composição de 18 membros, prevista pela Lei nº 8.974/1995, foi alterada para 27 membros. Todos os membros da CTNBio devem ter o grau de doutor e destacada atividade profissional nas áreas de biossegurança, biotecnologia, biologia, saúde humana e animal ou meio ambiente. Tais exigências reforçam o caráter técnico da comissão, e conferem maior segurança às decisões por ela tomadas, levando-se em conta a complexidade e tecnicidade das questões relacionadas à análise de risco de OGM e derivados (27).

A Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBIO) tem a função de prestar apoio técnico, consultivo, e de assessoramento ao Governo Federal na elaboração, atualização e aplicação da Política Nacional de Biossegurança relativa à OGM, e que envolvem a segurança da saúde humana, dos seres vivos e do meio ambiente, e atividades que englobam a criação, experimentação, cultivo, manuseamento, deslocamento, comercialização, consumo, armazenamento, liberação e descarte de OGM e derivados.

Entre as competências inclui a identificação de atividades e produtos decorrentes do uso de OGMs e seus derivados potencialmente causadores de degradação do meio ambiente, ou que possam causar riscos à saúde humana, bem como o estabelecimento de normas técnicas de segurança e de pareceres técnicos referentes à autorização para atividades que envolvam pesquisa e uso comercial de OGMs e seus derivados.

Além disso, a lei também cria o Conselho Nacional de Biossegurança (CNBS), órgão de assessoramento superior do Presidente da República para a formulação e implementação da PNB (47).

A nova lei incorpora princípios fixados no Protocolo de Cartagena, mas acima de tudo, conferiu à CTNBio a formulação de normas específicas que tratem da biossegurança de todas as atividades relacionados a OGMS no país. Isso significa que a CTNBio deve publicar resoluções específicas, quando a lei não seja específica, como é o caso para insetos geneticamente modificados. Neste caso, talvez seja necessário a criação de uma resolução normativa específica. Isso não significa que o uso deste OGM não esteja regulado, mas talvez seja mais eficaz se houver resolução específica.

O decreto nº 5.991, de 22 de novembro de 2005, traz em seu anexo a classificação de vetores ou insertos utilizados no desenvolvimento de OGMS. Vetores que são adequadamente caracterizados e desprovidos de sequências nocivas conhecidas, além de um tamanho limitado às sequências genéticas necessárias para realizar a função projetada, são classificados com Classe de Risco I. Aqui pode ser classificado o inserto introduzido nos mosquitos machos OX513A (CTNBio, DECRETO 5.991/2005).

Já a Resolução Normativa nº 05, de 12 de março de 2008, estabelece regras para a liberação comercial de OGMS e seus derivados, que deverá ser autorizada pela CTNBio após a realização de avaliação de risco, caso a caso, sobre os potenciais efeitos da liberação comercial do OGM, e seus derivados sobre o ambiente e a saúde humana e animal. O Anexo IV dessa resolução diz respeito aos itens que devem ser informados para a avaliação de risco ao meio ambiente de algumas classes de OGMS.

Tratando-se de organismos utilizados para controle biológico, é necessário informar, conforme descrito na resolução normativa 05/2008:

- a) A espécie alvo do controle biológico e os efeitos diretos do OGM sobre ela comparados aos efeitos sobre o organismo parental;
- b) O espectro de organismos suscetíveis ao OGM e a susceptibilidade de organismos não-alvo ao OGM, descrevendo critérios empregados na escolha nos organismos avaliados;
- c) Os modos de ocorrência de dispersão dos OGM de um indivíduo para outro e fatores que afetam esta dispersão;
- d) Os efeitos secundários que podem ocorrer nos predadores, presas, competidores e parasitas da espécie alvo;

- e) Os metabólitos produzidos pelo OGM que podem causar efeitos deletérios diretos ou indiretos a outras espécies através da concentração na cadeia alimentar;
- f) Os efeitos resultantes da transferência horizontal para outro organismo, caso ocorra;
- g) As possíveis modificações genéticas que podem ocorrer em populações de organismo alvo como resultado do emprego do OGM (CTNBio, RN 05/2008).

A Resolução Normativa nº 07, de 27 de abril de 2009 define os procedimentos para autorizações de liberações planejadas no meio ambiente, de microrganismos, e animais geneticamente modificados de Classe de Risco I e seus derivados, pela CTNBio, com base nas avaliações de risco dispostas nas Resoluções Normativas 05/2008 e 06/2008.

O requerente da autorização deverá manter registro de acompanhamento individual da liberação planejada de animais ou micro-organismos geneticamente modificados no meio ambiente, detalhando as práticas utilizadas nos experimentos, e as medidas de biossegurança aplicadas. A proposta deve ser apresentada ao CTNBio, acompanhada dos documentos descritos na resolução normativa, e será analisada por diferentes comissões setoriais da CTNBio (CTNBio, RN 07/2009).

E por fim, a Resolução Normativa nº 08, de 03 de junho de 2009, define que para a liberação planejada de OGMs de Classe de Risco I e seus derivados no meio ambiente, só que de forma simplificada, e destinada aos organismos transgênicos que tenham obtido aprovações anteriores da CTNBio, para fins de avaliações experimentais. Mas este ainda não é o caso específico do mosquito transgênico, visto que este está apenas nas suas primeiras autorizações de pesquisa, tanto em laboratório, quanto em liberações planejadas. E a Resolução Normativa nº 08 se aplica quando já há grande quantidade de referências (CTNBio, RN 08/2009).

Examinado o marco regulatório nacional, mais o Protocolo de Cartagena, do qual o Brasil é signatário, infere-se que há um ambiente regulatório contemplativo para as atividades de pesquisa e uso comercial de OGMs, incluindo os mosquitos transgênicos objeto deste trabalho. Isso não significa que o regulatório não necessite de ajustes, ou mesmo revisões das resoluções, em função dos novos conhecimentos gerados e dos avanços científicos e tecnológicos.

Em outras palavras, o marco regulatório é suficiente e abrangente para garantir a segurança biológica do uso de OGMs. O necessário é que autoridades, CNBS, CTNBio e órgãos de fiscalização, atuem de forma sistêmica para que o sistema nacional de biossegurança de OGMs seja eficaz, e a sociedade possa se valer dos benefícios da biotecnologia e dos OGMs.

Após manifestação da CTNBio, o Ministério da Agricultura é responsável pela emissão de autorizações e registros, e pela fiscalização de produtos e atividades que façam uso de OGM e seus derivados, que sejam destinados ao uso animal, na agricultura, na pecuária, na agroindústria e áreas afins.

## 1.5. BIOTECNOLOGIA E BIOSSEGURANÇA

No que tange às inovações tecnológicas que proporcionaram à sociedade pós-moderna inúmeras descobertas importantes, a biotecnologia tem sido apontada como umas das principais opções do século XXI. Um mundo novo vem sendo desenhado e constantemente alterado.

Com um grande potencial para o desenvolvimento econômico, social e uma ampla possibilidade de aplicações da biotecnologia, há sem dúvida alguma, a necessidade de se garantir que essa ferramenta seja usada de forma cautelosa, e que o progresso não ignore riscos potenciais à saúde humana e ao meio ambiente (48,49).

Segundo versa Binsfeld, enquanto a maioria das técnicas e aplicações no campo da biotecnologia parece possuir impactos admissíveis, “outras, como nos casos específicos do desenvolvimento e produção de organismos geneticamente modificados e de biologia sintética, geram controvérsias científicas, sociais e políticas.” (50) O futuro da biotecnologia tem mais a ver com a preservação da diversidade biológica, do que jamais foi imaginado (50).

A palavra Biossegurança – do inglês *biosafety*, do alemão *biosicherheit*, do francês *biosécurité*, e do espanhol *bioseguridad* – na essência tem o significado do seguro, do controle do perigo e da cautela.

Praticar biossegurança significa adotar um conjunto de medidas que visam a prevenção, mitigação, eliminação, ou o controle dos riscos suscitados pela manipulação de agentes biológicos que representem risco à saúde e ao meio ambiente (50).

Como princípio básico de biossegurança, a contenção e o manejo representam um fluxo seguro da forma de agir, como maneira de se minimizar os riscos.

Quando se fala em risco, é imperioso saber que este conceito está diretamente relacionado a um processo probabilístico, e que não existe risco nulo ou zero para qualquer atividade no campo da ciência. É nesse contexto que a biossegurança tem atuado como a ciência que busca trazer os riscos o mais próximo de zero (51).

O conceito de biossegurança é relativamente novo e surgiu pela primeira vez na língua inglesa, e no ano de 1984 no francês. Já no estado brasileiro, o conceito, baseado os organismos geneticamente modificados, foi introduzido oficialmente no ano de 1995 na Lei de Biossegurança (Lei nº 8.974, de 05 de janeiro de 1995, já revogada).

Porém, a lógica de estruturação desse conceito iniciou-se na década de 1940, e se referia ao controle das infecções em laboratório. Os termos inicialmente utilizados

para este conceito eram biorrisco e bioperigo, porém, com a modernidade, o termo passou para biossegurança. Isso se deu principalmente por não querer se passar a ideia de que os produtos ou a tecnologia fossem perigosos, e sim biosseguros. Após a comprovação da viabilidade da engenharia genética, por Cohen e colaboradores, no ano de 1973 surgem incertezas quanto a mensuração dos impactos deste avanço científico.

Nesse sentido, para se discutir sobre as incertezas, os riscos potenciais e o arcabouço regulatório das regras de segurança, foi realizado em 1975 a Conferência de Asilomar, nos Estados Unidos. Conferência esta, que marcou a história sobre os impactos da engenharia genética, principalmente sobre o ponto de vista da segurança e da ética em ciência. A conferência foi realizada em fevereiro de 1975, com 140 cientistas norte-americanos e estrangeiros, no Centro de Convenções de Asilomar, localizado em Pacific Grove, Califórnia.

Nesta ocasião, ficou decidido que o Comitê Assessor para DNA recombinante (RAC), que havia sido criado em 1974, seria o responsável pela elaboração das diretrizes de Asilomar para a segurança dos experimentos com DNA recombinante.

Este documento ficou pronto em 23 de junho de 1976. A reunião de Asilomar é um marco na história da ética aplicada à pesquisa, pois foi a primeira vez que se discutiu os aspectos de proteção aos pesquisadores e demais profissionais envolvidos nas áreas onde se realiza o projeto de pesquisa. Após a conferência de Asilomar, cientistas reconheceram a necessidade de se propor uma moratória, até que se definissem diretrizes e normas de biossegurança que dessem proteção à saúde humana e ao meio ambiente.

Assim, surge a necessidade de sistematizar e regular as atividades em biotecnologia por meio de uma legislação que tivesse alcance global. Nesse momento, surge o compromisso de se adotar uma ferramenta multilateral, que culminou no Protocolo de Cartagena. O Protocolo de Cartagena é um acordo internacional sobre biossegurança, como complemento da Convenção sobre Diversidade Biológica, que entrou em vigor em 2003.

O Protocolo de Biossegurança visa proteger a diversidade biológica dos riscos potenciais de organismos geneticamente modificados resultantes de biotecnologia, e deixa claro que os produtos das novas tecnologias devem basear-se no princípio da precaução, e permitir que os países em desenvolvimento equilibrem a saúde pública com os benefícios econômicos.

No Brasil, a política de biotecnologia reconhece o conceito como a tecnologia do futuro. Nesse sentido, com programas de incentivo e políticas públicas, o país visa o avanço científico e tecnológico, contudo, a legislação vigente não deixa brechas no que diz respeito à necessidade de proteção à vida, à saúde, e ao meio ambiente.

Cabe ressaltar que a legislação não se preocupa apenas com os avanços tecnológicos e científicos, mas sobretudo com a necessidade de se avançar na biossegurança e, ainda, na aplicação dos princípios da precaução, da responsabilidade e do benefício, no que diz respeito à vida humana, à saúde, e à proteção do meio ambiente. Condição *sine qua non* para uso dessas tecnologias.

O gerenciamento de risco ensina que deve haver um balanceamento entre custo/benefício, ou seja, os benefícios esperados dados pela eficácia da introdução de um novo organismo geneticamente modificado, e os custos que representam para a sociedade, que incluem não apenas indicadores econômicos, mas também questões ambientais, sociais, éticas e culturais (52).

O gerenciamento de risco e estudos de biossegurança adequados são a base para a decisão, em se tratando de experimentos envolvendo o meio ambiente e a saúde pública.

É necessário que se estabeleça procedimentos para minimizar os potenciais efeitos adversos em humanos e ao meio ambiente, antecipando alguns possíveis efeitos que podem ser agregados à liberação de organismos geneticamente modificados durante as fases de experimentação, desenhando sistemas de monitoramento capazes de detectar e avaliar precocemente resultados não esperados, e planejando estratégias de intervenção, para que as informações possam ser analisadas e interpretadas, a fim de dar solução a efeitos inesperados (52).

A análise de risco e a avaliação da biossegurança para saúde humana e impactos ambientais, devem prover informações para a tomada de decisões e para a comunicação do risco (52).

### **1.5.1 Os princípios básicos da biossegurança**

O Princípio da precaução foi reconhecido no art. 225 da Constituição Federal e no art. 1ª da Lei nº11.205 de 2005. É um princípio da cautela ou prudência, considerado

essencial para biossegurança. Se define como garantia contra potenciais riscos que ainda não são conhecidos, e que ainda podem ser identificados.

Segundo o princípio da precaução, diante da incerteza científica, o possível risco de um dano ser sério ou irreversível, requer medidas que garantam a prevenção e contenção deste dano. Este princípio constitui a base que dá sustentabilidade ao Protocolo de Cartagena no que dispõe sobre a biossegurança. Recorrer ao princípio deve ser considerado estratégia de gestão do risco, considerando-se o desconhecimento e identificação do mesmo.

O Princípio da Contenção consiste em se adotar os procedimentos necessários de segurança na manipulação dos organismos vivos, ou materiais perigosos. O objetivo da biotecnologia moderna diz respeito a se evitar, diminuir, ou anular qualquer tipo de exposição aos riscos. A contenção eficaz se preocupa com adesão das práticas de biossegurança.

O Princípio da Responsabilidade surge de forma ética, destacando a confiança e o respeito aos valores da sociedade. Exerce dentro do que é aceitável pela sociedade, num contexto geral.

Dentro do aspecto jurídico, a ideia do princípio da responsabilidade gira no sentido de se arcar com as consequências de suas ações, partindo da falta de respeito de direitos, ou seja, por ações contrárias ao arcabouço jurídico.

Em biotecnologia moderna, a ideia deste princípio consiste em se exercer de forma responsável, ética, considerando-se a os outros dois princípios básicos (precaução e contenção) como ponte para se alcançar a segurança no desenvolvimento do trabalho biotecnológico.

O Brasil consagrou o princípio da responsabilidade no art. 225 da Constituição Federal de 1998 e reafirmou o princípio na legislação infraconstitucional, nos artigos 20 a 29 da Lei nº 11.105 de 2005, para todas as atividades que incluem os organismos geneticamente modificados, definindo os responsáveis pelos possíveis danos a terceiros e também ao meio ambiente, e que estes responderão por indenizar ou reparar de forma integral, independentemente da existência de culpa.

O Princípio do Benefício não é considerado propriamente um princípio de biossegurança, mas considera que todas as atividades que englobem pesquisa científica de engenharia genética, e o uso de organismos geneticamente modificados comercialmente, somente serão aceitos se na equação entre riscos e benefícios, o resultado seja que os benefícios do uso da tecnologia apresente reais benefícios para

a saúde humana, animal e ao meio ambiente, em detrimentos dos riscos, e que contribuam para a solução dos desafios atuais globais.

### **1.5.2 O paradigma biotecnocientífico**

O termo paradigma, em seu sentido comum, constitui-se em um modelo ou padrão de referência, e pode ser considerado como o “conjunto de crenças, hipóteses, métodos e protocolos, válidos racionalmente e consensualmente, num determinado campo disciplinar e numa determinada época, isto é, um referencial que os membros de uma comunidade disciplinar, de forma geral, compartilham”(p.8)(53). Trata-se de “algo a que nos referimos quando fazemos ciência, e que legitima nosso saber-fazer, relacionando-se com um "padrão" para pensar, agir e julgar” (p.8) (53).

Para Schramm (54) paradigma biotecnocientífico surge na metade do século XX, em função dos avanços relacionados a análise e manipulação da genética. Segundo o autor, trata-se de uma “competência recente e ainda rodeada por incertezas, mas pode-se razoavelmente supor que veio para ficar. Por isso, ela é hoje objeto de esperanças, temores e controvérsias morais”(p.219)(54). O autor diz que o paradigma biotecnocientífico é um “neologismo construído para indicar uma nova forma de saber-fazer, envolvendo seres vivos como objetos de pesquisa, e utilizando as ferramentas da tecnociência para transformá-los” (p125)(55).

Tal paradigma se estrutura em “três aspectos indissociáveis: o logoteórico (que se preocupa com o avanço dos conhecimentos), um aspecto poético, técnico e prático (episteme - se ocupam das aplicações dos conhecimentos científicos), e o aspecto que distingue tanto da episteme clássica, como da tecnociência moderna” (p125)(55). O autor enfatiza, ainda, que o paradigma biotecnocientífico busca “explicar essencialmente a revolução biológica, e as considerações morais das sociedades contemporâneas, organizadas de forma disciplinar ou interdisciplinar” (p.8) (53),(54).-E deixa claro que é a partir deste paradigma que o poder de atuação da humana se amplia.

“A vigência deste paradigma amplia quantitativa e qualitativamente o poder humano de atuação, logo também a probabilidade dos riscos ligados a suas práticas. Com isso, transforma-se também a responsabilidade humana em pelo menos dois sentidos: a) porque o saber-fazer do biotecnologista afeta a própria identidade do homem, ou sua "natureza", graças à intervenção programada nos seus genes ou "programa"; b) porque transforma-se a própria auto compreensão que o humano tem de si, de suas práticas e de sua posição no mundo. Assim, o novo *know how* torna-se objeto das mais variadas especulações e motivo de controvérsias morais” (54).

O contexto do paradigma pode ser visto e aplicável quando se fala em utilização da engenharia genética nos estudos de controle de endemias e epidemias, e pode ser aplicado ao caso estudado, considerando que as técnicas aplicadas consistiram na transformação da composição genética do mosquito construído em laboratório (54).

Segundo Schramm (54) este “mecanismos que torna competente um organismo em fazer "artificialmente" o que um outro organismo sabe fazer "naturalmente" torna-se objeto de preocupações” (p.220)(54), pois tais mecanismos que inicialmente foram aplicadas a microrganismos e plantas hoje passou a ser aplicável a qualquer espécie de qualquer cadeia de organismos vivos, tais como por exemplo o homem e insetos (54). Assim, surgem os crescentes temores tanto por leigos quanto pela comunidade científica “acerca dos novos poderes e de eventuais abusos que a engenharia genética pode tornar possível” (p.220) (54).

Este paradigma se assenta na discussão deste estudo no sentido de eventuais temores sobre a utilização da técnica pensada no projeto *Aedes aegypti* geneticamente modificados, objeto deste estudo e que será melhor descrito no capítulo a seguir.

## **CAPÍTULO 2 – PROJETO *Aedes aegyti* GENETICAMENTE MODIFICADOS**

As Ilhas Cayman foram um dos primeiros lugares a receber a tecnologia dos mosquitos geneticamente modificados, denominado de OX513A. Este estudo foi realizado em duas etapas; na primeira em uma escala menor, foram liberados com o objetivo de se averiguar a capacidade dos insetos transgênicos sobreviverem no meio selvagem, e da capacidade de copular com as fêmeas desse meio. Para esta primeira, foi verificado que os mosquitos transgênicos liberados eram mais competitivos e capazes de copular com suas fêmeas (56).

Os resultados obtidos nessa etapa foram importantes para que na segunda etapa do estudo, cujo objetivo passou a ser a capacidade dos insetos suprimirem a população de mosquitos selvagens. Os resultados demonstraram que houve uma redução de 80% do número de mosquitos selvagens 11 semanas após a liberação dos insetos no campo, que foi sustentada por até 7 semanas, após o fim do experimento. Dessa forma, validou-se o uso dessa abordagem de controle de vetores como potencial supressor populacional (57).

Um estudo posterior em campo aberto, na Malásia, feito com o objetivo de investigar a dispersão e tempo de vida dos insetos machos transgênicos, mostrou que a presença da transgenia parece não exercer um efeito significativo sobre a longevidade dos mosquitos após sua liberação.

Além disso, o mosquito transgênico apresenta capacidade de dispersão adequada ao uso pretendido, em um programa de liberação de mosquitos estéreis (58).

Quadro 2- Síntese de alguns exemplos do uso da técnica do inseto estéril (SIT) aplicado a mosquitos para o controle de vetores de enfermidades

<b>Espécie</b>	<b>Ano</b>	<b>País</b>	<b>Resultados</b>
<i>Glossina morsitans</i> x <i>G. swynnertoni</i>	1944 - 1946	Tanzânia	Machos híbridos estéreis e fêmeas parcialmente estéreis, apresentando 99 % de supressão no raio de voo do inseto.
<i>Anopheles quadrimaculatus</i>	1959-1960	EUA	Baixa competitividade e sem significativa supressão populacional
<i>Culex quinquefasciatus</i>	1969	EUA	Supressão populacional após a liberação de machos estéreis
<i>Culex quinquefasciatus</i>	1973	Índia	Mais de 90 % de ovos estéreis, mas sem expressiva supressão populacional em virtude da migração.
<i>Aedes aegypti</i>	1974	Quênia	Supressão parcial da população com reversão da esterilização por translocação cromossômica.
<i>Glossina morsitans</i>	1970-1990	Nigéria, Tanzânia Bukina Faso	Metodologia combinada com armadilhas e inseticidas levou a supressão das populações.
<i>Culex tarsalis</i>	1981	EUA	Acasalamento preferencial foi observado, mas não há redução de população.
<i>Aedes albopictus</i>	2012	Ilhas Réunion	Redução de 50 % da fertilidade populacional, após irradiação com cesium-137.

Fonte: List of sterile insect technique trials worldwide. [http://en.wikipedia.org/wiki/List\\_of\\_sterile\\_insect\\_technique\\_trials](http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_sterile_insect_technique_trials). 2014.

No Brasil, a linhagem dos mosquitos transgênicos passou primeiramente por testes de competitividade entre machos transgênicos e selvagens por linhagens Higgs de fêmeas selvagens. Foi observado que não existe diferença significativa entre a preferência das fêmeas da linhagem de laboratório (Higgs), pelos machos Higgs selvagens, ou pelos machos transgênicos OX513A (59).

Em fevereiro de 2011, foram autorizados pela Comissão Técnica Nacional de Biossegurança – CTNBio testes no município de Juazeiro do Norte, na Bahia,

## 2.1 DESCRIÇÃO DO OGM PARA SUPRESSÃO DO Aedes

Segundo levantado na bibliografia estudada, a transformação dessa espécie foi executada no centro de pesquisa da OXITEC em Oxford, Inglaterra, onde os métodos e padrões de transformação de insetos foram utilizados.

Dois genes foram introduzidos no mosquito OX513A. O primeiro foi o **tTAV**, um sistema de ativação da transcrição controlado por tetraciclina, constituído a partir de DNA sintético, baseado em uma fusão de sequências da bactéria *Escherichia coli* e do vírus herpes simples (ativador transcricional do VP16) (60). Altos níveis de expressão deste fator de transcrição, que ocorrem na ausência de tetraciclina, conferem letalidade celular. Já na presença de tetraciclina, esta se liga ao repressor do operon de resistência à tetraciclina, que faz parte do tTAV, e impede a transcrição do VP16 (60).

O segundo gene introduzido no mosquito é o gene **marcador DsRed2**, da espécie de coral marinho *Discosoma*. Este é um marcador fluorescente que vem sendo amplamente utilizado em diferentes espécies animais e vegetais. A expressão deste gene produz uma proteína fluorescente vermelha, e no mosquito OX513A, ocorre nos estágios de desenvolvimento (larvas e pupas) (60).

Estes são baseados em micro-injeção, usando um sistema não-autônomo de transposon, amplamente utilizado para a transformação genética de mosquitos, de insetos, pragas de agricultura, e do conhecido modelo genético *Drosophila melanogaster*.(60,61)

A integração dos genes heterólogos ocorreu pelo uso do transposon *piggyBac* não autônomo, injetado concomitantemente com uma fonte não integradora de transposase de *piggyBac* (60,61).

A transformação do *Aedes aegypti* foi obtida por meio de microinjeção de embriões individuais. Foram coinjetados dois plasmídeos: o 513 PB Red teto-tTAV, e o 256 piggyBac Helper.

O resultado foi a integração dos genes heterólogos em um único sítio. A única cópia inserida no genoma foi amplamente caracterizada, e demonstrou ser estavelmente mantida (60,61).

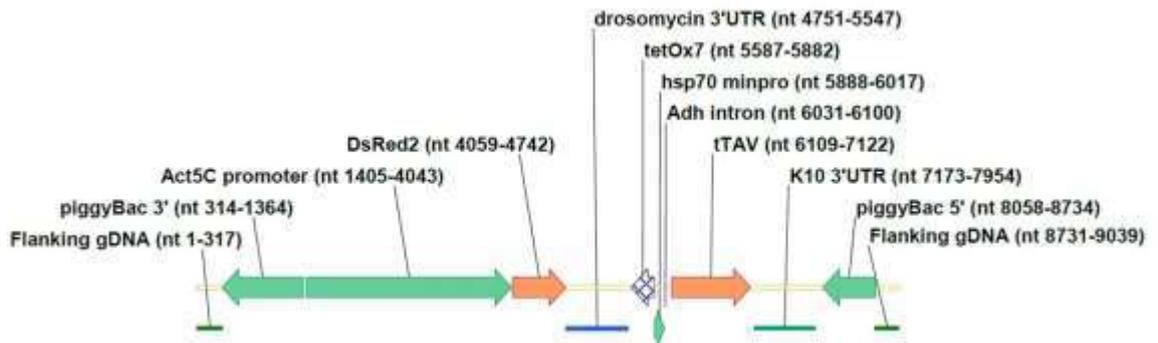


Figura 1 - Integração dos genes heterólogos (57)

Os elementos da construção inseridos no genoma, e confirmados por sequenciamento, estão mostrados na figura 19 do primeiro volume do dossiê de liberação comercial. A proteína DsRed, produzida constitutivamente, permite a detecção do evento com o uso de uma lâmpada UV. A proteína tTAV, letal quando em concentrações celulares elevadas, está sob controle do sistema tTAV descrito no texto.

*O piggyBac é um elemento de transposição de DNA que, somente quando suas ITR (repetições terminais invertidas) estão intactas, é capaz de integrar seqüências específicas de DNA flanqueadas pelo DNA deste elemento em outro DNA com a mediação de uma transposase codificada por uma ORF (open reading frame) dentro do elemento (Handler, 2002; Handler et al., 1998). Nas construções usadas para a transformação dos mosquitos, o gene da transposase do elemento do piggyBac foi irreversivelmente destruído pela deleção de uma seção do gene da transposase. A transformação é efetuada introduzindo com a construção de transformação um plasmídeo "helper" que fornece a atividade da transposase e é incapaz de se integrar no outro DNA. Este plasmídeo de transposição "helper" defeituoso tem uma ORF que codifica uma transposase do piggyBac sob o controle de um promotor apropriado, por exemplo promotor hsp70 da Drosophila melanogaster. Uma das repetições terminais invertidas que flanqueia a transposase tipo selvagem do piggyBac é removida do plasmídeo de modo que o plasmídeo "helper" não possa ser*

*integrado, mesmo que codifique para a transposase ativa do piggyBac. O plasmídeo “helper” não está, portanto, presente nas linhagens transformadas.(60,61)*

Os vetores de transposição não-autônômos do tipo utilizado nestas linhagens, e essencialmente para todos os outros insetos transgênicos restantes, devem ser inteiramente estáveis na ausência de transposase exógena. Tais linhagens foram construídas em uma ampla escala de espécies de insetos, e são amplamente utilizadas em experimentos nos laboratórios dos Estados Unidos e de outros países.

Todas as linhagens de insetos transgênicos publicadas foram produzidas por esta tecnologia baseada em transposição, utilizando o piggyBac ou outros elementos de transposição, como o elemento-P, Minos, mariner/Mos1 ou Hermes.

Entretanto, pode-se discutir que se há presença de elementos endógenos tipo-piggyBac no *Aedes aegypti*. Estes podem fornecer uma fonte de transposase que poderia mobilizar os transgenes flanqueados por piggyBac, derivados das ITRs. Esta é uma situação hipotética, e nenhuma instabilidade foi demonstrada, exceto no caso de elementos P em *Drosophila melanogaster*.

## 2.2 INCERTEZAS SOBRE OS MOSQUITOS GENETICAMENTE MODIFICADOS

Não foi estabelecido consenso sobre a segurança da utilização em larga escala dos mosquitos geneticamente modificados entre cientistas e especialistas em biossegurança (62).

Segundo especialistas, há a necessidade de se ampliar os conhecimentos sobre a mensuração do impacto geral da tecnologia. Eles relatam incertezas sobre os riscos à saúde, e os impactos sobre a diversidade biológica, e ainda se carece de compreender a logística dos novos genes nas populações de mosquitos geneticamente modificados. A precisão da dispersão geográfica por liberação não é clara, assim como o monitoramento e gerenciamento de risco, envolvendo regiões e Estados limítrofes, e considerando que uma vez que os mosquitos são liberados num país, há o risco de movimento transfronteiriço destes, o que pode ter implicações multilaterais.

Além dessas incertezas, também é incerta a força que exerce essa tecnologia, no que diz respeito à possibilidade que estes mosquitos sofram modificações genéticas por mutações, ou ainda, que os genes inseridos se silenciem, e estes não mais funcionem como supressores dos vetores, e, ainda, contribuam para a formação de novos vetores de importância e riscos para saúde.

Há a preocupação de que mosquitos geneticamente modificados possam ter reflexos ecológicos e impactos sazonais sobre a cadeia alimentar, com prejuízos a outras espécies. Além disso, a supressão populacional do mosquito-alvo poderia abrir espaço para a entrada de outros vetores de enfermidades, conhecidos ou não.

Outra questão a ser considerada é sobre o fluxo gênico dos mosquitos geneticamente modificados, para os que não foram modificados, com a transferência dos genes inseridos, ou de outros elementos genéticos auxiliares da construção gênica (63,64).

Ainda é importante refletir sobre a liberação para utilização comercial de insetos geneticamente modificados, já que isso representa um novo paradigma para a biossegurança e para a regulação nacional e internacional. Atualmente, o Protocolo de Cartagena sobre Biossegurança impõe obrigatoriedade de notificação, em caso de movimentos transfronteiriços de organismos vivos modificados (62,65,66).

Também é importante considerar que em razão da complexidade de se avaliar os riscos inerentes à biossegurança dos mosquitos geneticamente modificados, as preocupações desses apresentarem moderado risco individual, e o fato de também

representarem baixo risco para a coletividade, visto a sua liberação no ambiente e a classificação como sendo classe de risco 2 (65).

Tais preocupações estão intimamente relacionadas às responsabilidades de entes, e autoridades ligadas ao meio ambiente e à saúde, não apenas do Brasil, mas também de órgãos internacionais, como o Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (UNEP), no âmbito da Convenção da Diversidade Biológica (CBD), do Protocolo de Cartagena sobre Biossegurança, e da Organização Mundial da Saúde – OMS, que orientam e alertam para uma articulação através das fronteiras entre estados e países, face às características próprias dos mosquitos, sob estudos que reflitam decisões e ações que trazem benefícios para a saúde de pessoas envolvidas em cada contexto apresentado.

No ano de 2010, na Eslovênia, foi apresentado pelo Grupo Ad Hoc de Peritos Técnicos (AHTEG - Ad Hoc Technical Expert Group), um guia prático contendo orientações acerca de questões de biossegurança sobre o uso de mosquitos geneticamente modificados, o qual trouxe recomendações e considerações quanto ao seu adequado gerenciamento de risco, e uso de tais mosquitos para o combate da dengue.

Em que pese os aspectos já levantados, há que se considerar, também, que sob o ponto de vista de biossegurança dos mosquitos geneticamente modificados, faz-se necessário o ajuste do marco legal vigente, assim como o estabelecimento de diretrizes em âmbito nacional e internacional, uma vez que mesmo que ocorram semelhanças entre as normas em processos afins, a complexidade envolvendo tais questões sugere a necessidade de racionalização, e uma maior especificidade em âmbito regulatório, com o fim de avaliar mais eficazmente os aspectos de biossegurança relacionados à tecnologia proposta, por meio de ensaios epidemiológicos que possam, efetivamente, ser utilizados nos países que apresentem quadros endêmicos da doença.

É salutar, portanto, reforçar que qualquer avaliação de risco ou de biossegurança deverá sopesar os potenciais resultados benéficos, decorrentes do uso dos mosquitos geneticamente modificados, com potencial para a redução oportuna de enfermidades causadas por vetores, bem como sua transformação em formas menos destrutivas ou ameaçadoras ou, ainda, buscar a supressão total dos vetores da doença com vistas à proteção da população relacionada.

### 2.3 PROJETO *Aedes aegypti* JUAZEIRO/BAHIA

A autora do Projeto PAT (Dra. Margareth Capurro da Universidade de São Paulo) propõe a utilização de mosquitos transgênicos (mosquitos carreando gene letal específico para fêmeas) para o controle da população de mosquitos *Aedes aegypti* e, conseqüentemente, do vírus dengue (46).

“Até hoje as alternativas propostas para o controle do mosquito vetor não apresentaram a eficácia desejada. Assim, estratégias baseadas na biotecnologia têm sido propostas e testadas em países asiáticos e na Oceania, para diagnosticar como agem os mosquitos *Aedes aegypti* geneticamente modificados, entre elas a produção de mosquito transgênico em laboratório e liberação no ambiente, com a intenção de interromper o ciclo reprodutivo na natureza” (Capurro et al., 2016) (46).

O projeto foi submetido e teve aprovação pela CTNBio em 15/07/2013. De acordo com o parecer técnico nº 3964/2014, tal projeto foi aprovado em reunião ordinária de n. 171, realizada em 10 de abril de 2014. No processo de avaliação a CTNBio levou em consideração os seguintes parâmetros:

- a) Elementos de proteção e pontos finais de avaliação para as metas de proteção definidas pela legislação brasileira;
- b) A biologia do organismo;
- c) As características dos ambientes receptores prováveis;
- d) A construção genética, a expressão do construto, as alterações fenotípicas e sua estabilidade;
- e) A experiência anterior com a liberação desta variedade de mosquito GM.

Assim, a CTNBio, baseada nos dados fornecidos pela empresa requerente, e de acordo com a literatura disponível, aprovou a liberação. Esta aprovação foi consubstanciada nos seguintes critérios de avaliação, que auxiliou a tomada de decisão:

- a) A caracterização da construção genética, baseada na estabilidade do gene inserido e no conhecimento do seu padrão de expressão; bem como no conhecimento do produto do gene inserido;

b) A biossegurança da construção genética, sendo que a inserção seria estável, de acordo com o descrito no parecer: “esta característica não afeta o comportamento da população de mosquitos GM liberados, uma vez que a letalidade estará garantida para a maior parte da progênie dos eventuais escapes, levando a uma acentuada redução da população e sua eliminação por competição com os mosquitos não modificados, por predação e outros mecanismos inibitórios presentes no ambiente”;

c) A biologia do *Aedes aegypti*: “o inseto só cruza com insetos da mesma espécie e tem sua dispersão limitada aos ambientes urbanos”. Isto é, haveria pouca possibilidade de escape gênico. No Brasil é uma espécie exótica, restrita às cidades, não havendo assim, diferenças de comportamento entre os insetos transgênicos e convencionais, e que estes não impactariam significativamente a fauna urbana. Não existindo parentes próximos, não haveria cruzamentos interespecíficos. Nessa situação, o risco de ocorrência de escape gênico é praticamente inexistente;

d) Experiências prévias de liberações em outros países: “não parece haver qualquer impacto do OX513A no ambiente. Em que pesem considerações sobre a não transportabilidade de dados gerados em outros ambientes, é muito claro que a característica sinantrópica e urbana das populações desta espécie de mosquito facilita a transferência de dados gerados em outros países”;

e) Perigos potenciais identificados, tanto pela proponente, como por outras instituições e organizações. O primeiro perigo identificado envolve a eventual toxicidade ou alergenicidade da proteína recombinante na saliva do inseto. Isso não foi identificado, dada a natureza do produto do gene inserido;

f) Caracterização dos riscos: foi feito um estudo de alergenicidade da proteína e verificou-se que não exibe potencial alergênico;

g) Classificação dos riscos: “desta forma concluímos que os riscos representados pela ação direta do OGM, e diferentes daqueles observados na espécie não geneticamente modificada, são insignificantes ou nulos”;

h) Segurança ambiental: a empresa requerente da aprovação pela CTNBio corretamente identificou que no caso de potenciais riscos ambientais, no caso da liberação da variedade OX513A, está essencialmente restrito ao ambiente urbano e peri-urbano. Não haveria potencial de estabelecimento em ambientes silvestres ou agrícolas, nem capacidade vetorial para outras espécies;

i) Plano de monitoramento pós-liberação comercial: devido ao caráter letal condicional dos *Aedes aegypti* OX513A e de sua biologia, sendo uma espécie exótica,

reprodutivamente isolada e com exclusiva distribuição urbana no Brasil, a empresa solicitante apresentou um plano de monitoramento pós-liberação de até 12 meses, com um sistema de armadilhas para captura. E posteriormente, a cada ano, serão realizados monitoramentos para avaliar a estabilidade do marcador genético.

Após a análise dos requisitos e parâmetros propostos, a CTNBio emitiu o seguinte parecer final:

“Podemos concluir, portanto, com base em todas as evidências apresentadas pela proponente, na literatura pertinente e em nossa avaliação de risco que o mosquito *Aedes aegypti* OX513A não apresenta riscos adicionais ao meio ambiente, aos seres humanos e aos animais quando comparado à mesma espécie não geneticamente modificada. Somos, portanto, de parecer favorável à sua liberação”.

A liberação dos mosquitos transgênicos foi realizada em Juazeiro, município situado no noroeste do Estado da Bahia, no Nordeste brasileiro, que possui uma população estimada (2012) de 78.000 habitantes. Nesta cidade foi delimitada uma área segregada, composta de dois bairros que serviram como área de controle. A população estimada do município é 19.175 habitantes.

Consultando o banco de dados do SINAN, foi verificado casos notificados de dengue nos últimos cinco anos, com uma incidência acumulada de 574,07/100000 habitantes, e o registro de dois óbitos em 2012. Apesar de não exceder a taxa de letalidade esperada, o mesmo não ocorre em relação aos casos graves. A distribuição de casos por faixa etária permanece constante ao longo dos anos, com maior ocorrência na idade adulta. Ainda não foi identificado o sorotipo de ocorrência no município(33,60).

Segundo a Secretaria de Saúde da Bahia, o município apresentava soroprevalência para o vírus do dengue, pela circulação do vírus em anos anteriores, com maiores valores nas faixas etárias mais altas, e nos menores de um ano (33,60).

Segundo a pesquisadora, a recente circulação deste vírus possibilitou, mediante a realização de inquéritos sorológicos, verificar se houve diferença na intensidade da soroincidência de infecções entre as áreas de intervenção e controle.

Itaberaba e Mandacaru foram as duas áreas tratadas com os mosquitos transgênicos. Ambas estão situadas no município de Juazeiro, e distam cerca de 15 km

entre si. Itaberaba é um bairro urbano que possui 1.400 casas, e aproximadamente 7.000 habitantes. Mandacaru, por sua vez, é uma vila agrícola típica, com 600 casas e aproximadamente 1.800 residentes.

Entre os objetivos apresentados no projeto inicial, foi destacado pela pesquisadora:

- a) Testar a habilidade de uma linhagem transgênica de *Aedes aegypti*, RIDL-513A, quanto a sua capacidade de colonização sem perda de características genéticas;
- b) Avaliar a capacidade reprodutiva e competência sexual da linhagem transgênica;
- c) Testar a capacidade de supressão de população com mosquitos brasileiros;
- d) Comparar o grau de dispersão de machos RIDL-513A e selvagens;
- e) Realizar teste de supressão em pequena escala. Essa etapa envolve a conscientização dos membros da comunidade sobre a soltura dos mosquitos na região selecionada para o teste.

A vantagem para a sociedade, de forma individual, seria atribuída também à redução de picadas, decorrente da diminuição da população de fêmeas hematófagas. De forma coletiva, a contenção da população de mosquitos poderia levar ao refreamento de doenças por eles transmitidas, tais como a dengue.

Segundo consta no projeto, para a realização do PAT nestas localidades, foi preparado um plano de participação pública visando o impacto a nível estadual, local e regional, uma vez que este público seria diretamente alcançado pelo projeto.

O impacto a nível nacional e internacional foi considerado secundário, ou uma consequência do resultado do primeiro tipo de impacto. Foram realizadas diversas ações com o intuito de esclarecer o público-alvo (habitantes das áreas de liberação), partindo do pressuposto que as pessoas têm baixa ou nenhuma informação sobre a utilização do mosquito transgênico para controle vetorial.

As metodologias das atividades de esclarecimento estavam condicionadas à fase técnica em que o PAT se encontrava. Assim, foram realizadas ações no período pré-liberação (7 meses antes) e ainda, durante e após as liberações do mosquito.

Foram realizadas entrevistas em rádios e TV locais com a equipe técnica do projeto, palestras em escolas e em centros comunitários (com os líderes locais, gerentes distritais, e o público em geral).

Além disso, cada casa na área tratada foi visitada para informar o residente sobre o projeto. Houve, ainda, a distribuição de folders, e os “chefes das famílias” foram perguntados se eles concordariam em receber informações e explicações sobre o projeto.

Em ambas localidades, mais de 50% das residências foram visitadas, e menos de 10% dos moradores recusaram a visita do agente PAT.

Durante todo o estudo técnico (liberação dos mosquitos e monitoramento), os agentes PAT relataram que a migração de habitantes era frequente nas duas áreas. Este fato pode ter contribuído para o desconhecimento de alguns moradores sobre o PAT, já que estes não participaram das atividades iniciais de esclarecimento. Portanto, esta característica local reforçou a necessidade de esclarecimento público durante todo o período de liberação dos mosquitos.

Segundo relatos dos agentes do Projeto PAT, a comunidade entendeu e ajudou a definição de procedimentos técnicos. Os técnicos do Programa Nacional de Combate à Dengue (PNCD) observaram aspectos sociais e culturais das comunidades, inclusive com a realização de audiências.

Os técnicos do PNCD mantiveram o compromisso de informar as populações sobre os resultados da introdução da nova tecnologia de combate ao mosquito. Isso aconteceu através de reuniões com líderes locais, bem como ciclos de reuniões nas principais escolas, centros comunitários e igrejas. Houve a difusão de mensagens nas rádios locais e liberação das informações aos jornalistas.

De acordo com os técnicos do Ministério da Saúde, a população de Juazeiro esteve sempre aberta a iniciativa da introdução desse novo método, dado a fácil compreensão da gravidade da doença. Declarou-se que a transparência completa em todas as etapas do processo tenha contribuído para o êxito do procedimento e que o engajamento social foi importante para o sucesso; e considerando que foi um estudo pioneiro no Brasil, os resultados positivos poderiam ser utilizados para a mesma atuação em outras comunidades mais complexas, como as indígenas (67).

Segundo artigo sobre o Projeto, Carvalho e Cols avaliaram a taxa de sucesso na supressão do mosquito *Aedes aegypti* selvagem, após a liberação da linhagem de machos transgênicos OX513A no município de Juazeiro (BA). A expectativa de

liberação de machos transgênicos é a diminuição das populações selvagens do mosquito, que realmente tem o potencial para a transmissão das viroses. Após a aprovação pela Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), os mosquitos foram criados em insetários apropriados, e liberados no bairro de Itaberaba, subúrbio de Juazeiro (BA).

A introdução consistiu de três liberações semanais de aproximadamente 1000 machos, por seis semanas consecutivas, totalizando cerca de 185.000 machos. Para controle da efetividade do processo, fizeram a coleta de ovos na natureza e pesquisaram a presença do gene OX513A. Isso consistiu na estimativa da taxa de acasalamento dos machos transgênicos. Assim, obteve-se também a taxa de ovos OX513A/selvagem num valor de 3, 7:1 respectivamente, o que demonstrou a eficiência na competitividade entre os machos transgênicos, em relação aos machos selvagens.

O ponto chave do programa foi a avaliação na supressão das populações de *Aedes* na região. Para se ter uma taxa de supressão desejada, calculou-se que a taxa de acasalamentos dos machos OX513A com as fêmeas selvagens deveria estar acima de 50%. Assim, mantendo-se os padrões de liberação constante e uma taxa de competitividade de 50%, encontrou-se níveis de supressão de populações de *Aedes* em torno de 95%, o que mostrou uma intervenção real no risco de transmissão da dengue, conforme primeiros dados divulgados.

Artigo publicado sobre o projeto, demonstrou preliminarmente que, após a liberação dos mosquitos transgênicos em Juazeiro-BA, houve redução de 80% a 95% da população de *Aedes Aegypti* (67).

## CAPÍTULO 3 – REFERENCIAL TEÓRICO

### 3.1 BIOÉTICAS, PARNORAMA GEAL DA PERSPECTICA LATINO-AMERICANA

A ética foi definida como a “ciência do ethos” e foi correlacionada ao comportamento dos seres humanos. A palavra grega ethos, na diversidade de seus conceitos, pode também significar o “conjunto de hábitos ou costumes fundamentais” de determinadas sociedades. Conforme Scharamm, a palavra ethos deu origem aos termos latinos mos, moris, que traduzidos significam moral (68).

Conforme versa Lima Vaz: “a ética parte do pressuposto de uma racionalidade iminente ao ethos, e sua tarefa como disciplina filosófica consiste essencialmente em explicitar as razões do ethos, ou em elucidar a inteligibilidade das práxis éticas em suas diversas dimensões e estados” (69)(p.267).

Para muitos autores teria sido Aristóteles o primeiro autor a desenvolver o pensamento sobre a ética. Conforme menciona Silva, na concepção aristotélica a boa ação é aquela própria do indivíduo que possui virtude e deriva de um discernimento acerca das opções práticas, englobando muitos fatores, entre os quais, a disposição inata, a educação e a experiência (70).

O neologismo “bioética” surge após inúmeras discussões e polêmicas em torno do tema, perpassando por Fritz Jahr (1927) e André Hellegers (1970), tornando-se internacionalmente reconhecido a partir de uma publicação do cancerologista estadunidense Van Rensselaer Potter (71).

*Eu proponho o termo Bioética como forma de enfatizar os dois componentes mais importantes para se atingir uma nova sabedoria, que é tão desesperadamente necessária: conhecimento biológico e valores humanos (72).*

O termo Bioética foi proposto como o estudo sistemático da conduta humana no âmbito das ciências da vida e do tratamento da saúde, examinada à luz de valores e princípios, considerando os aspectos éticos relacionados (71).

Os problemas discutidos em Bioética, entendida como ramo ou subseção da ética, estendem-se da engenharia genética à defesa do meio ambiente, e apresentam

nítido caráter interdisciplinar, pois implicam setores díspares do saber: da biologia à medicina, da psicologia à sociologia, do direito à teologia. Particularmente estreito é o vínculo entre Bioética e Filosofia (73).

De fato, discutir questões como aborto, eutanásia e inseminação artificial, significa deparar-se com problemas de cunho filosófico (sobre a vida, a dor, a morte, etc.) que escapam à dimensão puramente científica. Aliás, se a Filosofia, como queria Platão, é a disciplina que se interroga sobre o uso do saber para proveito do homem, a Bioética representa uma das maiores encarnações do espírito filosófico, ou seja, de uma atitude que, ao se limitar ao que é técnica ou legalmente possível, interroga-se acerca do que é moralmente lícito, ou do “dever-ser ou dever-fazer”(74)(p.125), o que constitui característica específica da ética.

Nesse sentido, pode-se dizer que os quatro fatores importantes para o surgimento da bioética foram: o desenvolvimento técnico científico, a emergência dos direitos humanos, a modificação da relação médico-paciente e o pluralismo moral (75).

Posteriormente, os americanos Beauchamp e Childress (1979), com a obra *The Principle of Biomedical Ethics*, contribuíram expressivamente para o avanço da bioética clínica ao apresentarem os quatro princípios que deram início ao **Princípioalismo Bioético, a saber: autonomia, beneficência, não-maleficência e justiça** (76).

O conceito de autonomia não é consenso. Porém, em bioética prevalece a concepção de que se trata do poder de tomada de decisão no cuidado da saúde. Beauchamp e Childress entendem que a autonomia é a atuação livre de interferências dos outros e limitações pessoais, que obstam a escolha expressiva da intenção. É a liberdade e qualidade do agente. Importante destacar que Kant já ressaltava que todas as pessoas têm valor incondicional, e a capacidade para determinar o seu próprio destino. Para ele, pessoas são vistas como fins, e não como meios (77).

Assim, para os autores, ação autônoma é aquela que o agente age de forma esclarecida, com entendimento (grau substancial, no caso concreto, de entendimento) sem influências controladoras que determinem sua ação, compreendendo que, na verdade, inteiramente autônoma nenhuma decisão é. As pessoas são sujeitas às autoridades legais, morais, religiosas, familiares e ainda assim, gozam de autonomia (77).

O princípio da não maleficência determina a obrigação de não causar danos a quem quer que seja de maneira intencional. Na ética médica, ele esteve intimamente associado à máxima “acima de tudo, não causar dano”. De acordo com alguns autores,

este princípio está relacionado com o juramento de Hipócrates, ligado a ética médica, quando em um trecho do referido juramento é dito: “usarei o tratamento para ajudar o doente, de acordo com a minha habilidade e com o meu julgamento, mas jamais o usarei para lesá-lo ou prejudicá-lo”.

Alguns autores não estabelecem distinções entre a beneficência e a não maleficência, mas para Beauchamp e Childress “combiná-los obscurece distinções relevantes”, pois as obrigações de não causar danos ou prejudicar (como matar, mutilar, roubar) são completamente diferentes das obrigações de ajudar os outros.

Para se conceituar o princípio da não maleficência, é indispensável a utilização dos termos prejudicar ou lesar, estes querem dizer: fazer mal, cometer injustiça ou violação. Para Beauchamp e Childress há diferença entre prejudicar e lesar. Lesar envolve prejudicar os direitos de alguém, enquanto prejudicar não envolve necessariamente uma violação. Resumindo, podemos refletir que a não maleficência pressupõe que é dever de todos, proteger as pessoas contra alguns tipos e graus de danos, sendo dever ainda, evitar que danos sejam causados. Para os autores, existe uma verdadeira obrigação em proporcionar benefícios, como por exemplo a assistência à saúde (77).

O princípio da Beneficência se liga diretamente ao princípio da não-maleficência. De fato, a beneficência, como a etimologia indica (ben-facere), refere-se à ação a ser feita. Ela comporta dois fatores: não fazer o mal ao próximo ou, melhor, positivamente, fazer-lhe o bem. O Princípio não diz como distribuir o bem e o mal. Só nos orienta prover o primeiro e evitar o segundo. Frankena (78) aproxima bastante a beneficência da não-maleficência, na medida em que este estabelece o não fazer o mal, como já visto. Por seu turno, o Relatório Belmont seguiu a mesma tendência do pensamento de Frankena, isto é, incluiu a Não-Maleficência como parte da Beneficência. O Relatório estabeleceu que duas regras gerais podem ser formuladas como expressões complementares de uma ação benéfica: a) não causar o mal e b) maximizar os benefícios possíveis, e minimizar os danos possíveis (78).

O Princípio de Justiça em termos de bioética, refere-se à igualdade de tratamento e à justa distribuição das verbas do Estado para a saúde, a pesquisa e a prevenção, para todos aqueles que fazem parte da sociedade. Para Guy Durand, “há justiça quando se obtém o que se merece, recebe-se o que é devido, colhe-se aquilo a que se tem direito” (79).

A origem histórica do Princípio da Justiça remonta ao filósofo Aristóteles, fundador da ética como ciência, em meio à crise ética grega. O pensador examina a justiça na sua obra “Ética a Nicômaco”, Livro V, como uma excelência moral fundamental, a maior das virtudes, a partir da análise do comportamento justo e do injusto, e proclama a justiça distributiva e a corretiva - esta última subdividida em justiça comutativa e judicial - distinção aceita de maneira geral e prestigiada até os dias atuais (77).

Assim, a bioética inicia-se nos meios de pesquisa, nos laboratórios de experimentação, e com cientistas se questionando sobre a validade ética de determinados procedimentos tecnológicos. Embora surja sem uma definição mais precisa, mas com significado bem explícito, representando uma preocupação voltada aos fenômenos que surgem com a evolução da biologia, objetivando cuidar do bem-estar da humanidade, como acontece com todo conhecimento novo - seja ele científico, filosófico, jurídico ou social - gerando grandes discussões com relação à definição dos seus limites teóricos, objetivos, linhas de trabalho e ação (80).

Definida por Potter como a ciência da sobrevivência humana, que busca promover e defender a dignidade da pessoa humana e sua qualidade de vida (81). É pensada também por Potter, desde sua concepção, como uma nova ciência que construiria uma “ponte” entre ciência e humanidades, mais precisamente uma “ponte” entre a ciência biológica e a ética, bioética, portanto. Uma preocupação com o fato de que a ética deve estar presente nos limites das observações biológicas, empíricas e experimentais, e com a necessidade de se elaborar um sistema de ética capaz de prover diretrizes, para uma atuação responsável do ser humano em relação ao futuro (82).

Já na América Latina houve o reconhecimento da contribuição da bioética a partir do hemisfério norte. No entanto, um expressivo movimento de pesquisadores questionava sua fragilidade diante dos impasses bioéticos persistentes, como as disparidades que geram vulnerabilidade humana (83,84).

Durante muito tempo o campo da bioética foi abafado por um monismo que consagrava a Bioética Princípalista, como aquela de caráter universal, sendo de maneira suposta, suficiente para a discussão dos conflitos apresentados à área. Com o passar dos anos, críticas importantes foram destinadas a esta corrente de pensamento e, principalmente, foram propostos sistemas de avaliação alternativos aos apresentados por seus princípios (85). As principais críticas que foram apresentadas

são associadas à valorização da autonomia e do individualismo, no que diz respeito ao enfoque biomédico, à pretensão de tornar os quatro princípios uma regra universal, e à valorização à abordagem deontológica, como forma de instrumentalizar profissionais da saúde em suas práticas (86,87). Considerando que a teoria Principlista foi adequada para os países anglo-saxônicos, resolvendo conflitos éticos de âmbito individual, é possível refletir que a referida corrente mostrou-se imprópria ao contexto dos países periféricos como a América Latina.

No âmbito da bioética mundial, a inclusão de seu contexto social foi afirmada após a ratificação da DUBDH, e seu conteúdo influencia significativamente o cenário da bioética internacional do século XXI, tornando-a disponível para ser aplicada e absolutamente comprometida com as populações vulneráveis (21,80-81,89)(88).

Como normativa consensual, manifestando intenções declaradas na forma de agir entre os países signatários, a referida Declaração vem dissertar das questões éticas relacionadas às ciências da vida, à medicina e às tecnologias, quando aplicadas aos seres humanos, considerando suas dimensões sociais, ambientais e legais. A partir da sua homologação, a Declaração ampliou definitivamente as discussões para além da área biomédica e biotecnológica (89).

A Declaração elencava, ainda, a avaliação e gestão dos riscos como uma das referências básicas para nortear a aplicação dos princípios elencados na referida carta. A preocupação com a dignidade humana aparece, aqui, ao lado de uma série de outras preocupações fundamentais do campo da bioética, como a proteção do meio ambiente, da biosfera e da biodiversidade.

No mesmo ano, entrou em vigor no Brasil a Lei nº 11.105/2005, a chamada Lei de Biossegurança. A nova legislação estabeleceu normas de segurança para organismos geneticamente modificados, criou o Conselho Nacional de Biossegurança e a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança, e estabeleceu novas previsões legais de responsabilidade civil e administrativa em casos de danos causados ao meio ambiente e a terceiros.

Na necessidade de uma bioética crítica, mais politizada, partindo do Sul, estabeleceu-se uma posição mais consistente e contra hegemônica das impostas nos debates internacionais (90). Algumas decisões, no contexto hegemônico, têm demonstrado um movimento retrógrado, impondo embasamentos diferenciados para os países periféricos como na América- Latina.

Nesse caminho de alteração de conceitos da Declaração de Helsinque, é notável que a vulnerabilidade social tome uma proporção bem maior do que a já existente nas populações dos países periféricos, na medida que se abrem precedentes nas práticas abusivas nas pesquisas com seres humanos.

Nesse caminho, todas as bioéticas latino-americanas traçam uma mesma trajetória, referindo-se a indivíduos particulares, que por condições socioeconômicas e culturais, têm seus direitos ameaçados. Esses indivíduos são identificados por tais vertentes como excluídos, vulneráveis, oprimidos, vítimas das relações assimétricas de gênero, do racismo por cor e etnia, ou, simplesmente, como os grupos de humanos.

A percepção de que as questões sanitárias e de saúde têm íntima relação com as profundas desigualdades sociais no Brasil, tem levado estas correntes a procurarem novos aportes teóricos para o embasamento e consolidação desta nova bioética contra hegemônica.

Há de se falar ainda, da bioética pensada para a preservação do meio ambiente, denominada de Bioética Ambiental. Tratada por Jungues (91) e outros pensadores do campo, que para este estudo é importante, visto os impactos ambientais no uso de químicos e de OGMs, dos quais os resultados possíveis, sejam eles promissores ou desastrosos, e que até podem estar no campo do pensamento dos pesquisadores, mas que, no entanto, somente serão identificados em um futuro não tão distante (91).

A responsabilidade quanto aos resultados e impactos ambientais das ações do homem, sejam bons ou ruins, exige um comportamento modernizado com características e atuação responsável, e sobretudo, ética. Seus comportamentos devem ser pautados em sentimentos solidários e coletivos.

Dessa maneira, se verifica a importância do estudo da bioética ambiental, uma vez que se apresenta como um forte mecanismo de promoção de um meio ambiente saudável, garantindo vida e sobrevivência às gerações futuras.

Segundo Jungues (91), as consequências negativas não são frutos da própria ciência e técnica, mas da falta de uma cultura mais sistêmica do ambiente, e de um igualitarismo com relações aos seres vivos presentes nas civilizações rurais (91).

As economias industrializadas sempre se basearam no emprego de tecnologias inovadoras; as economias que não conseguiam acompanhar os avanços da ciência e da tecnologia baseavam seu sistema de mudança técnica na absorção e no aperfeiçoamento de inovações geradas nas economias industrializadas, como por exemplo, o Brasil (91).

Para Jungues (91), a tecnologia teve desenvolvimento crescente sem atentar sobre as consequências sobre o meio ambiente. As repercussões são preocupantes, e a opinião pública está apenas despertando para elas (91).

A formação do conceito de desenvolvimento sustentável considera a qualidade de vida das pessoas, que tem sido afetada devido aos impactos tecnológicos, dando lugar a interrogações e críticas aos modelos de desenvolvimento socioeconômicos, adotados até então.

A necessidade de se conciliar o desenvolvimento econômico e a preservação ambiental, levaram à conscientização de que o uso racional dos recursos naturais é urgente, uma vez que estes podem se esgotar. Desse modo, é de supra importância a mobilização da sociedade para se organizar de forma que o desenvolvimento econômico não seja prejudicial.

Ainda, nessa direção, as estratégias que serão utilizadas sobre os processos ecológicos vinculam-se às ações práticas de desenvolvimento social, sendo importante a conformação de novos valores na construção de novas interpretações da relação homem e natureza, buscando como base novos padrões cognitivos (92).

Observa-se que a degradação do meio ambiente, que tem sido objeto de alarmes há anos, sem dúvida, é um notável exemplo de sequelas da utilização de novas tecnologias, sem uma prévia consideração dos efeitos sobre as condições de vida a longo prazo.

Nesse mesmo sentido, Jungues versa que os problemas ecológicos se avolumam, ameaçando o Sistema Terra. Buracos na camada de ozônio, aumento gradativo da temperatura, descongelamento das calotas polares, mudanças climáticas, desertificação de imensas regiões, desaparecimento crescente de espécies vegetais e animais são alguns dos problemas que ameaçam a biosfera (91).

Assim, a natureza apresenta sinais de esgotamento, e a desordem ecológico-social está longe do seu fim. Os problemas ecológicos não dependem de uma simples solução técnica, mas reclamam uma resposta ética. Requerem uma mudança de paradigma na vida pessoal, na convivência social, na produção de bens de consumo e, principalmente, no relacionamento com a natureza.

Exigem a necessidade de uma mudança de rota na organização econômico-industrial e político-social da sociedade; de uma conversão das atitudes de consumo e de relacionamento com o ambiente natural e social. Trata-se, no fundo, de uma transformação de mentalidade e de visão de mundo, em busca de direitos e deveres

para todos os humanos, dentro de uma visão de preservação da saúde, meios de sobrevivência, ou seja, à vida (91).

A saúde é um direito garantido pela Constituição Federal de 1988, e sua efetivação se dá na implementação das políticas públicas de saúde, objetivando o coletivo e promovendo as melhorias da população, no que se refere a qualidade de vida de forma igualitária e universal à todos os mecanismos que possibilitem-na, e, ainda, considerando o Princípio da Equidade (16).

As diretrizes da Lei Orgânica estão baseadas em princípios morais, visto que a Constituição Federal de 1988 define a saúde como um direito de todos e dever do Estado, e confirma o acesso universal e igualitário aos serviços de saúde (93). Porém, o Princípio da Igualdade não é compatível com o estabelecimento de prioridades. Assim, entende-se que é devido a isto, que não se consegue aplicar a Lei Orgânica da Saúde em sua totalidade (16).

Diante de tais fatos, o processo de implementação e organização das políticas públicas de saúde, ao longo dos anos, foram se modernizando. Com o objetivo primordial de prezar o bem-estar individual e coletivo, buscando e promovendo melhorias significativas à população, no que se refere à qualidade de vida, e forma igualitária e universal, e acesso ao essencial para manutenção de uma vida com dignidade. Tal proteção surgiu com os fatos recrimináveis no âmbito da experimentação científica com seres humanos, ocorridos durante a Segunda Guerra mundial. Em decorrência destes fatos, em 1947, uma corte foi formada por juízes, nos Estados Unidos, para julgar os atos dos médicos que usavam a ciência e a vida humana de maneira indiscriminada, resultando na elaboração do Código de Nuremberg, 1949(94).

Neste marco histórico, pela primeira vez, foi estabelecida uma recomendação internacional sobre os aspectos éticos relacionados à pesquisa com seres humanos, com responsabilidades éticas ao pesquisador, e garantias fundamentais aos participantes de pesquisa, até então submetidos a brutais experimentos durante a Segunda Guerra Mundial. Deste modo, o Código de Nuremberg representa a aplicação do Princípio da Dignidade Humana ao campo da medicina e, mais especificamente, à pesquisa envolvendo seres humanos (95,96).

Já uma outra vertente a Bioética de Proteção, defendida por Schramm e Kottow, se baseia na proteção da integridade física, psíquica, social e patrimonial do indivíduo por parte do Estado, visando alcançar uma melhoria na qualidade de vida a todos, principalmente aos mais necessitados. Calcada na responsabilidade social relacionada

aos necessitados, baseia-se no Princípio da Proteção, que atribui ao Estado o dever de proteger seus cidadãos. Nesse sentido, a bioética avança também como novo discurso social. E é com essa nova roupagem que a bioética vai guiar o presente estudo.

### 3.2 A BIOÉTICA DE PROTEÇÃO

Dentro desse contexto multiforme e de modificações que ocorreram no século XX, que significativas alterações na explicação e concretização de direitos em saúde, nos padrões de saúde doença, nos conhecimentos médicos, nos modelos e práticas assistenciais surgem, principalmente, quando ligadas a algum avanço biotecnológico.

Nesta mesma época surgem novas construções técnico-científicas, serviços, medidas e ações públicas e privadas em saúde, intermediados por lutas sociais em prol de condições mais dignas de vida e políticas públicas favoráveis.

Nesse século as sociedades ousaram pensar a saúde com uma intencionalidade prática. É a partir deste momento de modificações estruturais do poder e da sociedade que começam, também, as críticas à evolução biotecnocientífica no campo da saúde, e tornam-se mais difundidas as inovações e os estudos relacionados ao campo. Dentro desta visão de desconstrução de uma hegemonia no Norte sobre os países periféricos, é que Schramm & Kottow pensam em uma caixa de ferramentas que possibilite impactos menores aos mais vulneráveis (97).

Assim, Schramm & Kottow (97) entendem que para além da Bioética de uso comum, o mais adequado em se tratando de problemas relacionados à saúde pública seria a utilização do Princípio da Proteção, como caracterização do Princípio da Responsabilidade, considerando assim a Bioética de proteção, como a Bioética da responsabilização social, em que o Estado deve reconhecer suas obrigações com as populações, no que tange as condições sanitárias desta população. Lembrando ainda que é papel do Estado legitimar o papel de protetor, e dar sustentabilidade ao bem-estar de sua população (97).

A Bioética de proteção é recente, pois surge a partir da Bioética tradicional/Principlista, na intenção de adaptar suas diretrizes para confrontar os

problemas de saúde pública da América Latina, principalmente no que tange a desigualdade social e devastação ambiental (1).

Portanto, a Bioética de Proteção prioriza as especificidades dos intitulados “países em desenvolvimento”, podendo ser aplicada aos conflitos e dilemas morais no âmbito da saúde pública a nível mundial, uma vez que o mundo está cada vez mais afetado por danos de causa e efeito. Nesse sentido, a responsabilidade no que se refere ao desaparecimento de nossa própria espécie é enorme, uma vez que somos causadores do que fazemos a nós mesmos, refletindo nas gerações futuras.

Assim sendo, a Bioética da Proteção questiona a separação entre países desenvolvidos, em desenvolvimento e subdesenvolvidos, tendo em vista que tais características parecem aplicáveis, em maior ou menor grau, a qualquer país da região do globo (98). Essa vertente se debruça sobre os conflitos morais relativos à saúde pública, especificamente, em relação aos da América Latina e Caribe.

A princípio, para Schramm & Kottow, seus teóricos, a Bioética de Proteção também pode ser aplicada em situações semelhantes em países centrais e subdesenvolvidos, surgindo então para repensar ferramentas que sejam teoricamente eficazes e praticamente efetivas no contexto de uma crise de credibilidade que afeta o campo das Bioéticas mundiais, confrontadas com conflitos morais que não podem ser resolvidos com suas ferramentas, as quais, por um lado, pretendem ter valor universal, mas que, por outro lado, não são universais de fato, pois são pensadas e aplicadas sem levar em consideração a especificidade das situações concretas; este é o diferencial da bioética de proteção (97,98).

Schramm situa a bioética de proteção enquanto subconjunto das bioéticas, constituída por ferramentas que objetivam compreender e resolver conflitos entre os que tem meios capazes para realizar sua vida, e aqueles que não os tem.

A bioética de proteção objetiva respeitar o Princípio da Justiça, priorizando os que estão em condição de vulnerabilidade, e tem como premissa a aplicação da equidade para se atingir a igualdade (99).

Não obstante, a Bioética de proteção pode ser aplicada num contexto mais global, visando proteger todos os seres vivos contra danos e malefícios evitáveis.

Construída e embasada em códigos e diretrizes internacionais, tais como o Código de Nuremberg e a Declaração de Helsinki de 1964, a qual sofreu diversas reformulações até o ano 2000, prima por salvaguardar a integridade do indivíduo, com

vistas a promover uma melhoria do estado da sua saúde e da sua qualidade de vida. Fundamenta-se no princípio da responsabilidade social, tendo como prioridade os mais carentes, respeitando os direitos e a dignidade humana, os quais devem manter-se intransferíveis (100,101).

Assim, a Bioética de Proteção também emerge como pensamento contra hegemônico, quando aponta para a insuficiência em resolver os conflitos morais em situações concretas e, particularmente, sobre aqueles que envolvem as populações mais desfavorecidas da bioética Princípalista.

Tomando o século XVIII como marco, o Estado passou a exercer sua função de proteger os interesses dos indivíduos, como o direito de propriedade e o direito a integridade, definindo assim o primeiro nível de proteção ou direitos liberais.

Nesse mesmo período, a saúde pública, assunto do Estado, também passou a exercer um papel protetor, seja no controle de epidemias, ou influenciando de forma decisiva na reforma sanitária dos ambientes urbanos e de trabalho (97), inserindo, assim, um segundo nível de proteção, referente não mais aos indivíduos, mas às populações, e constituindo, portanto, os direitos sociais.

Schramm & Kottow procuram demonstrar que o Princípio de Proteção atende as premissas éticas na saúde pública, e justifica e analisa moralmente as políticas públicas, ao requisitar a identificação dos objetivos e dos atores envolvidos na implementação, bem como a especificação dos meios adequados para sua execução.

Para os autores, o princípio da Bioética de Proteção seria a versão moderna e contextualizada do Princípio da Responsabilidade, considerando que seria aplicada em situações de fragilidade ou ameaça para os seres humanos e ao meio ambiente.

A Bioética de Proteção possui dois desafios. O primeiro se refere aos conflitos individuais, contudo, sem chegar ao extremo do relativismo moral. E em segundo, considera o contexto da tradição universalista do discurso moral, contudo, abarcando as diferenças no sentido de evitar a discriminação de indivíduos e de populações vulneráveis (102).

A Bioética de Proteção é universalizável, ou seja, ela pode ser aplicada nas situações de conflito com características semelhantes, pertinentes para que possam fazer tal assimilação (102). Dentre os três níveis reconhecidos da Bioética de Proteção, o nível protetor é o básico, o fundamental, pois se refere a um sofrimento evitável, Princípio de Precaução.

O Princípio de Precaução “entendido como uma concepção relativamente nova e norteadora da ação diante de “riscos de danos graves e irreversíveis”(p1)(103), anuncia que deve-se “renunciar agir” sob o “pretexto da incerteza científica”, e por esse fato é muitas vezes considerado um “princípio antiprogresso”(p1)(103). Este princípio é utilizado pelos adeptos da defesa de se abster da ação quando há indícios de que ela possa ser danosa ao envolvidos, e relaciona-se com a racionalização da gestão de riscos, com o bom senso e a exigência de ações precoces e proporcionais”, que acompanham os desdobramentos da incorporação de novas tecnologias (103).

Ao mesmo tempo este nível deve ser evitado, pois, a este pode ser associado aquele em que o prazer e a dor sejam confundidos com o bom e o mau. Os outros dois níveis se referem às funções, a analítica e a prática (ou normativa).

O nível analítico é a condição necessária para acontecer um ato ético. É teórico, descritivo e crítico. A análise racional e imparcial dos conflitos oferece condições para a solução deles.

Já a função normativa nem sempre fornece soluções concretas para um conflito, pois além das normas muitas vezes não serem respeitadas, os dilemas morais são parte das situações concretas. Os conflitos não são resolvidos somente com a racionalidade tradicional impostas pelas normas. A articulação dificultada entre os níveis descritivo e normativo é um fato, pois fatos e valores podem ser confundidos (102).

A proteção não deve ser pensada somente no sentido interpessoal, mas também no social. A missão da Bioética de Proteção é amparar os excluídos das políticas públicas de saúde, garantindo uma qualidade de vida a todos, mesmo que com isso haja uma suspeita de paternalismo. Muitas vezes o paternalismo é visto como um impedimento das decisões e ações autônomas das pessoas (102).Fato este que, se visualizado não ocorre, pois a proteção é ato contrário ao paternalismo, justamente porque proteger implica em oferecer condições indispensáveis para que o próprio protegido seja capaz de proteger a si mesmo no futuro (102).

## CAPÍTULO 4 – ANÁLISE DO CASO

O processo analítico desta pesquisa evidenciou durante a revisão bibliográfica uma preocupação dos pesquisadores da América Latina, no que diz respeito a saúde pública relacionada às epidemias de Dengue.

O direito à saúde é um direito social, conforme a Constituição Federal de 1988, sendo que a efetivação desse direito se dá na implementação das políticas públicas de saúde, objetivando o coletivo e promovendo as melhorias da população, no que se refere à qualidade de vida de forma igualitária e universal, e considerando o princípio da equidade (16).

Entretanto, o que se observa ao analisar as práticas das políticas públicas sanitárias no país, é que as decisões de priorização de recursos públicos muitas vezes mesclam os princípios utilitaristas e o princípio da equidade em saúde. Enquanto isso, a pobreza e a desigualdade clamam por respostas claras, e ações engajadas de resgate da dignidade do ser humano, e em defesa da vida e da cidadania plena para todos.

Após reconhecer os desafios enfrentados pelos gestores, destaca-se também o posicionamento de Schramm citado por Kottow (131), ao enfatizar que o Estado tem a responsabilidade de oferecer proteção sanitária e brigar por sua efetiva realização, com vistas à modificação dos problemas de vulnerabilidade e de sustentabilidade humanas. Assim, a Bioética de Proteção proposta por Schramm também analisa o contexto social e enfatiza que o governo tem o compromisso de proteger todos os membros da sociedade diante de qualquer política, independente da estrutura do Estado (35, 131).

Nesse sentido, segundo os relatos, pode-se observar que o Projeto Pat teve a preocupação de acionar o Estado, bem como a sociedade como um todo. Segundo consta no projeto, para realização do PAT nestas localidades, foi preparado um plano de participação pública visando o impacto a nível estadual, local e regional, uma vez que este público seria diretamente alcançado pelo projeto.

Foram realizadas diversas ações com o intuito de esclarecer o público-alvo (habitantes das áreas de liberação), partindo do pressuposto que as pessoas têm baixa ou nenhuma informação sobre a utilização do mosquito transgênico para controle vetorial.

Pela primeira vez no Brasil um produto de biotecnologia genômica, aprovado pela CTNBio, trouxe benefícios para uma população marginal, carente e vulnerável. Essa biotecnologia pode ser utilizada em qualquer localidade e comunidade afetadas pela dengue, indistintamente de classe social. Os benefícios podem atingir igualmente a todas as classes sociais. Entretanto, sabe-se que é nas periferias, onde há falta de saneamento básico e onde o poder público é mais ausente, que a dengue mais aflige os cidadãos.

Segundo artigos já publicados sobre o projeto, a comunidade de Juazeiro entendeu e ajudou na definição de procedimentos técnicos. Os técnicos do Programa Nacional de Combate e Dengue (PNCD) observaram aspectos sociais e culturais das comunidades, inclusive com a realização de audiências. Os técnicos do PNCD mantiveram o compromisso de informar as populações sobre os resultados da introdução da nova tecnologia de combate ao mosquito. Isso aconteceu através de reuniões com líderes locais, bem como ciclos de reuniões nas principais escolas, centros comunitários e igrejas. Houve a difusão de mensagens nas rádios locais e liberação das informações aos jornalistas. De acordo com os técnicos do Ministério da Saúde, a população de Juazeiro esteve sempre aberta à iniciativa da introdução desse novo método, dado a fácil compreensão da gravidade da doença

Ainda foi mencionado pelo projeto, a vantagem para a sociedade de forma individual, que seria atribuída à redução de picadas decorrente da diminuição da população de fêmeas hematófagas.

Além disso, cada casa na área tratada foi visitada para informar o residente sobre o projeto. Houve, ainda, distribuição de folders, e os “chefes das famílias” foram perguntados se eles concordariam em receber informações e explicações sobre o projeto. Em ambas localidades, mais de 50% das residências foram visitadas, e menos de 10% dos moradores recusaram a visita do agente PAT.

Na avaliação ética, a tecnologia deve considerar os riscos relativos à saúde e ao ambiente, e também os riscos sociais. O valor social da tecnologia talvez seja o mais importante a se considerar.

Em que pese toda a complexidade do estudo, e o fluxo de tramitação de um processo de liberação de ferramenta de biotecnologia, foi observado que o Projeto PAT seguiu todo o percurso para a concessão da liberação, bem como o processo de implementação do Projeto no município. Os documentos constantes do processo

traziam todos os subsídios necessários à avaliação dos riscos que o mosquito geneticamente modificado OX513A podia representar para a saúde humana e animal.

Os dados aportados pela solicitante, aliados à literatura pertinente, permitiram que a CTNBio definisse o contexto da liberação, delineasse os perigos, e caracterizasse eventuais riscos.

Podemos refletir que o Projeto PAT tendo como objetivo a redução dos casos de Dengue no município de Juazeiro, utilizando-se de uma ferramenta biotecnológica, traz à tona o risco como fator agente de ações desenvolvidas pelo homem moderno. Para além de um dos princípios da Declaração de Bioética, o benefício também se encontra no rol de princípios da Biossegurança, onde considera que todas as atividades que englobem pesquisa científica de engenharia genética e o uso de organismos geneticamente modificados comercialmente, somente serão aceitos se na equação entre riscos e benefícios, o resultado seja que os benefícios do uso da tecnologia apresente reais benefícios à saúde humana, animal e ao meio ambiente em detrimento dos riscos, e que contribuam para a solução dos desafios atuais globais. A avaliação e gerenciamento de riscos deve ter monitoramento constante, pois estamos inseridos em incertezas aonde o desconhecido faz parte do processo de conhecimento e expansão dos processos científicos-tecnológicos.

Segundo parecer da CTNBio os perigos inicialmente identificados pela proponente, mostram dados e argumentações para concluir que os riscos são insignificantes. Os perigos identificados para a saúde humana foram: a modificação genética poderia ter introduzido proteínas tóxicas ou alergênicas no mosquito *Aedes aegypti* OX513A, em especial na saliva; a competência vetorial para transmissão de doenças ao ser humano poderia ter sido alterada para uma maior eficiência de transmissão. Uma preocupação expressa por alguns círculos é a de que a introdução de uma linhagem nova de *Aedes aegypti* poderia levar à transmissão de outras doenças, ou ainda, à alteração do modo de transmissão.

Uma preocupação repetidamente trazida à CTNBio é a questão de resíduos de tetraciclina em águas servidas, e a sensibilidade do evento OX513A à presença de tetraciclina. A sensibilidade à tetraciclina foi detalhadamente estudada pela proponente. Uma revisão da literatura indicou que as concentrações máximas relatadas de tetraciclina a partir de amostras coletadas de locais em campo ao redor do mundo, seria improvável encontrar concentrações de tetraciclina acima do nível de resgate.

Uma vez que a presença de tetraciclina será sempre muito inferior àquela necessária para a supressão de letalidade, e que o *Aedes aegypti* prefere colocar seus ovos e desenvolver-se em águas limpas, esta questão torna-se irrelevante para a avaliação de risco do OGM, embora possa ser importante nas estratégias globais de controle. Ainda assim, deve-se lembrar que a fase de monitoramento pós-comercial do processo incluirá o monitoramento deste antibiótico no ambiente.

A classificação de riscos depende da existência de rotas concretas que levem dos perigos aos danos consequentes, uma vez que estas rotas definem probabilidades e magnitudes de danos. Neste caso, para o aspecto da segurança ambiental, não há concretamente elementos de proteção que possam ser definidos no contexto do problema, que disponham minimamente de uma rota ao dano plausível. Logo, a CTNBio concluiu que os riscos podem ser classificados como insignificantes ou negligenciáveis, em relação à presença do mesmo inseto não geneticamente modificado.

No caso dos três perigos identificados, ou não há rota ao dano possível, ou a probabilidade de dano é muito remota. Desta forma, conclui-se que os riscos representados pela ação direta do OGM e diferentes daqueles observados na espécie não geneticamente modificada, são insignificantes ou nulos.

Ao admitir o limite de riscos aceitáveis, deve-se considerar o valor em si mesmo, da vida e do meio ambiente.

Conforme versam Schramm & Kottow (97), o mais adequado em se tratando de problemas relacionados à saúde pública, seria a utilização do Princípio da Proteção, como caracterização do Princípio da Responsabilidade, considerando, assim, a Bioética de proteção como a Bioética da responsabilização social, em que o Estado deve reconhecer suas obrigações com as populações, no que tange as condições sanitárias desta população. Lembrando ainda, que é papel do Estado legitimar o papel de protetor e dar sustentabilidade ao bem-estar de sua população.

Para os autores, o princípio da Bioética de Proteção seria a versão moderna e contextualizada do Princípio da Responsabilidade, considerando que seria aplicada em situações de fragilidade ou ameaça para os seres humanos e ao meio ambiente. Já no contexto de biossegurança, o Princípio da Responsabilidade surge de forma ética, destacando a confiança e o respeito aos valores da sociedade. Exerce dentro do que é aceitável pela sociedade num contexto geral.

Dentro do aspecto jurídico, a ideia do Princípio da Responsabilidade gira no sentido de se arcar com as consequências de suas ações, partindo da falta de respeito de direitos, ou seja, por ações contrárias ao arcabouço jurídico.

Em biotecnologia moderna, a ideia deste princípio consiste em se exercer de forma responsável, ética, considerando-se os outros dois princípios básicos (precaução e contenção) como ponte para se alcançar a segurança no desenvolvimento do trabalho biotecnológico.

Nesse sentido, observou-se que para o Projeto PAT foi deliberado que após a liberação comercial, o monitoramento será feito nos locais de liberação da linhagem **OX513A**, usando armadilhas para avaliar a população de *Aedes aegypti* e a proporção da população portadora com marcadores fluorescente. As armadilhas serão monitoradas mensalmente. Depois de 12 meses pós liberação, e posteriormente a cada ano, serão realizados monitoramentos para avaliar a estabilidade do marcador genético. Também será monitorada a utilização de tetraciclina no Brasil, através da análise da literatura e de relatórios de pesquisas provenientes de usinas de tratamentos de águas residuais, permitindo que sejam analisadas quaisquer mudanças no uso ou nos níveis de tetraciclina ambiental. A comissão ainda decidiu que deverá ser incluído neste plano de monitoramento, os níveis populacionais do mosquito *Aedes albopictus*.

Na era da tecnociência, o homem se especializou em sobrepujar os recursos naturais à sua própria vontade, declarando sem limites sua necessidade de ter e conquistar. Diante de tantos sucessos e retrocessos, rumo ao inexplorável em velocidade nunca antes mensurada, o homem testa suas criações naquilo antes dado como natural, produzindo incertezas e artificialidades na sua ânsia de explorar o desconhecido.

Para Junges (91), a tecnologia teve desenvolvimento crescente sem atentar sobre as consequências sobre o meio ambiente. As repercussões são preocupantes e a opinião pública está apenas despertando para elas (91).

Segundo parecer da CTNBio, a legislação brasileira determina de forma ampla que se deve proteger o ambiente, no qual se incluem o homem e seus animais de criação e companhia. A proponente adotou a estratégia metodológica de identificar os prováveis ambientes receptores e, através da análise de suas características, identificar alvos de proteção. Desta forma, a proponente corretamente identificou que este ambiente, no caso da liberação da variedade OX513A, está essencialmente restrito ao ambiente urbano e peri-urbano.

No ambiente urbano, o principal alvo de proteção é, evidentemente, o próprio ser humano, elemento indissociável do ambiente. Adicionalmente, os impactos em potencial sobre alguns organismos insetívoros foram também avaliados. De acordo com a CTNBio, o ambiente urbano é bastante restrito nestes aspectos, e a população de insetos GM tende a se reduzir rapidamente; assim, o estudo realizado pela empresa não se reveste de interesse ao avaliador de risco: os modelos estudados pela proponente são classicamente empregados em situações onde certos elementos da fauna podem ser impactados, mas não foram julgados como relevantes, e apenas adicionam informação científica de interesse acadêmico. Entretanto, a avaliação destes parâmetros foram consequência do atendimento aos requisitos da avaliação de saúde humana e animal.

Embora não diretamente relacionado ao impacto do OGM no ambiente, o eventual aumento de populações de *Aedes albopictus* pela redução seletiva de *Aedes aegypti* tem sido comentado como uma desvantagem no processo de controle via RIDL. Embora as populações das duas espécies possam ser simpáticas, isso só ocorre em pequenas faixas de transição floresta/área urbana (Honório et al, 2009) e, mais raramente, no entorno de áreas densamente arborizadas nas cidades. Há, de fato, uma clara preferência espacial para uma ou outra espécie (Duncombe et al, 2013).

Portanto, a improvável e eventual flutuação de populações de *Aedes albopictus* devido à eliminação de *Aedes aegypti*, é inteiramente irrelevante do ponto de vista do controle da dengue. De fato, o consenso indica que *Aedes albopictus* é essencialmente silvestre, e está presente na cidade apenas nas proximidades de matas ou jardins extensos.

Do ponto de vista de avaliação de risco ambiental, o projeto não apresentou qualquer desafio particular, sendo na verdade notavelmente mais simples do que aquelas relativas à maioria das plantas transgênicas, preponderantemente devido ao caráter letal condicional dos *Aedes aegypti* OX513A e de sua biologia, sendo uma espécie exótica, reprodutivamente isolada, e com exclusiva distribuição urbana no Brasil. Ainda assim, todas as preocupações cabíveis em relação aos riscos diretos da introdução do OGM no ambiente, e trazidas à luz por documentos encaminhados à CTNBio por busca ativa de publicações e pela proponente, foram tratadas e informadas.

Todas as expectativas e até a presente data os dados indicam que a técnica do inseto macho estéril é um método de controle de vetores de doenças de baixo impacto negativo ao meio ambiente, e dirigido a uma espécie-específica. Além disso, uma

grande vantagem do uso do macho geneticamente modificado é o fato de ele não entrar em contato com o sangue humano, já que somente fêmeas picam, e por isso não transmitir a doença ou efeitos adversos relacionados à mutação a humanos (PHUC et al., 2007; HARRIS et al., 2011; LACROIX et al., 2012). Consistente com o gerenciamento de risco dessa abordagem, nenhuma característica sugerindo efeitos adversos ao meio ambiente ou à saúde humana foi revelada nos estudos de campo realizados (LACROIX et al., 2012).

Para que seja considerada útil no controle de vetores, é necessário que a tecnologia tenha eficácia e segurança, factibilidade em larga escala, compatível com estratégias já conhecidas e utilizadas, e que tenham custos razoáveis para implementação e uso contínuo, que o método seja sustentável e que ainda as externalidades, tenham os riscos mínimos para a população e o meio ambiente.

Os primeiros resultados obtidos das avaliações das liberações do mosquito transgênico no município de Juazeiro não demonstraram impactos ao ambiente. Não provocaram riscos à biodiversidade, uma vez que a larva do mosquito transgênico morre antes de atingir a maturidade reprodutiva. A tecnologia mostrou-se segura, sem evidências de escape gênico, e deslocamento de outras populações de insetos nativos, pois o mosquito transgênico não se reproduz no ambiente natural.

Essa biotecnologia substituiu uma tecnologia antiga e comprovadamente ineficaz, causadora de impactos ambientais. Pois as populações, querendo ou não, eram obrigadas a respirar os inseticidas pulverizados nas campanhas. Após as coletas de dados pós-liberação, verificou-se que a liberação de mosquitos transgênicos não causou malefício para a população. O apelo social desta biotecnologia vem ao país para trazer um benefício maior do que aquelas plantas geneticamente modificadas, que vieram para tomar o controle e monopólio de mercado, atendendo aos interesses de uma oligarquia do capitalismo no campo, sem trazer nenhum benefício para a sociedade.

As liberações foram realizadas de modo ético, respeitando os valores das comunidades locais, que foram devidamente comunicadas, conscientizadas e convidadas a participar do processo de modo efetivo. Houve aceitação popular da implementação da tecnologia.

A utilização da ferramenta biotecnológica moderna vem com a proposta de aliviar um mal que atinge populações pobres e periféricas, então vulneráveis, e atende aos preceitos da Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos, pois seus benefícios alcançam todos os seres humanos de modo igualitário. Também atende aos princípios de Bioética de proteção, pois alcança as populações mais marginalizadas que sofrem com as epidemias de Dengue. Está de acordo com a Convenção de Biodiversidade das Nações Unidas – Rio 92. Uma vez que a pulverização indiscriminada de inseticidas elimina espécies não-alvo, elimina insetos polinizadores e outras espécies de vida, provocando assim, a redução de biodiversidade.

O uso da biotecnologia genômica, para controle do vetor da dengue, pelo que se constata até o momento, não causa impacto sobre a biodiversidade. Essa proposta de substituição de inseticidas químicos por outros métodos mais adequados, eficientes e limpos, vem desde o lançamento do livro “Primavera Silenciosa” por Rachel Carson, em 1962. Atualmente, praticamente todas as espécies de insetos de interesse médico, por serem vetores de doença, apresentam um grau de resistência genética aos inseticidas, principalmente nos casos de vetores de dengue e malária.

Os inseticidas piretróides e organofosforados são moléculas antigas, com mais de 40 anos de uso no controle de pragas, com diferentes objetivos, e são extremamente tóxicas para organismos aquáticos e para outras espécies insetos não-alvos, como abelhas e vespas, que são muito importantes para a produção de alimentos, pois são insetos polinizadores. Isto é, causam impactos ao meio ambiente e à saúde humana.

Já os organofosforados são inseticidas neurotóxicos para a maioria dos organismos, de amplo espectro, causando muitos episódios de intoxicação e morte no homem. Alguns deles causam danos na molécula de DNA, causam transtornos psiquiátricos e doenças neurológicas crônicas. Isto é, causam impacto ao meio ambiente e à saúde humana.

Além disso, ambos inseticidas perderam a sua eficácia no controle do *Aedes aegypti*, pois o seu uso indiscriminado fez surgir resistência genética ao redor do mundo, inclusive no Brasil. Assim, perdeu a eficácia.

A utilização do chamado “fumacê” (pulverização através veículo motorizado) é um método paliativo. Pois, quanto mais se usa o “fumacê”, mais se seleciona cepas de *Aedes aegypti* resistentes. A comprovação disso é a disseminação da dengue em todo

o país, apesar da ocorrência contínua das campanhas de pulverização pelos agentes de controle. Assim, o seu uso prolongado é questionável.

Em conjunto com as estratégias específicas de combate ao vetor, as ações intersetoriais têm, cada vez mais, corroborado para o êxito do controle das arboviroses. Conforme preconizado pelo PNCD, a cooperação de outras áreas, além do setor saúde, é fundamental para lograr êxito no combate aos vetores, considerado o principal método para evitar os casos de dengue, Zika e Chikungunya, até o momento. Saneamento básico, manejo adequado de resíduos sólidos e de lixo, abastecimento regular de água, educação em saúde, vigilância de fronteiras, turismo, e intensa movimentação de pessoas, são exemplos de macro fatores externos à saúde que precisam ser priorizados como alvos estratégicos de políticas sólidas, com o envolvimento de todos os setores da sociedade.

Assim, do ponto de vista de riscos e benefícios, ao se confrontar ambas as tecnologias, observamos que a tecnologia de liberação *Aedes aegypti* transgênico poderia substituir a prática antiga e esgotada de controle por inseticidas químicos. Baseando-se no princípio da externalidade, da preservação de recursos hídricos e da biodiversidade para toda uma sociedade e para as futuras gerações, em função da proteção de comunidades vulneráveis a contrair dengue, o uso da biotecnologia genética atende a esse requisito de modo muito mais ético, do que se pulverizando veneno. Está em acordo com os princípios da Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos, e atende as necessidades sociais nos quesitos ambientais, sanitários e biotecnológicos (83).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi dito na introdução deste trabalho que a motivação inicial do estudo pairou sobre a curiosidade em relação ao uso de “Organismos Geneticamente Modificados e sua utilização como ferramenta de auxílio na saúde pública, para o controle da dengue e demais doenças correlatas. E, ainda, como seria possível introduzir a Bioética Latino-americana como caixa de ferramentas às discussões sobre o tema. Para tanto, elencou-se o “Projeto PAT”, como objeto de estudo implementado como piloto em Juazeiro na Bahia.

Nesse sentido, podemos refletir que é perfeitamente possível delinear esta relação, considerando os preceitos da Bioética de Proteção, considerando as necessidades atuais de um olhar crítico e que detenha capacidade de buscar formas de proteção aos mais atingidos pela doença no Brasil, além do envolvimento e compromisso do Estado, em que pese seus interesses e limitações.

É possível a utilização de mosquitos geneticamente modificados para o controle de vetores de importantes enfermidades humanas, como a dengue, malária, febre amarela, entre outras. Cerca-se de grande interesse e expectativa das autoridades e da saúde pública, dos organismos internacionais, de profissionais da saúde e, principalmente, da população, que mais sofre com os males causados pelos insetos vetores destas enfermidades.

As autoridades sanitárias exaltam a possibilidade de contar com tecnologias alternativas, como é o caso dos mosquitos geneticamente modificados, para o controle dos vetores selvagens transmissores de doenças. Razão pela qual há esforços no sentido de construir e assegurar a biossegurança e a validação sanitária desta estratégia tecnológica, que utiliza o mosquito geneticamente modificado no combate a vetores.

Foi evidenciado durante o trabalho a preocupação da pesquisadora, da Universidade de São Paulo, da CTNBio e do Ministério da Saúde, em se cumprir todas as etapas do projeto, desde sua submissão até a implementação em Juazeiro. Ressaltamos a necessidade de que estas instituições monitorem a região da liberação, bem como as adjacências, para identificar possíveis alterações no meio ambiente.

A eficácia da introdução dos *Aedes aegypti* transgênicos ainda necessita de ratificação, uma vez que os primeiros dados obtidos demonstraram redução efetiva no número de novos casos a partir dessas liberações. Entretanto, há a necessidade de mais estudos para a comprovação dos resultados relativos às primeiras liberações.

Ainda que a tecnologia de manipulação gênica utilizada para a construção de mosquitos machos estéreis do *Aedes aegypti* seja mais eficiente, e tenha menos riscos que o uso do controle químico, há que se considerar, refletir e questionar, quais seriam os possíveis impactos do uso dessa tecnologia aos seres humanos, ao meio ambiente, e gerações futuras.

## REFERÊNCIAS

1. Schramm FR. A bioética de proteção é pertinente e legítima? *Rev Bioética*. 2011;19(3):713–24.
2. Barreto ML, Teixeira MG. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. *Estud Avançados* [Internet]. 2008;22(64):53–72. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-40142008000300005&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142008000300005&lng=pt&tlng=pt)
3. Cleton N, Koopmans M, Reimerink J, Godeke GJ, Reusken C. Come fly with me: Review of clinically important arboviruses for global travelers. *J Clin Virol*. 2012;55(3):191–203.
4. FORATTINI O. Culicidologia médica: identificação: biologia: epidemiologia. *Ecologia Epidemiologia e Sociedade*. 2002;2.
5. Oms O. Dengue - Dados, Mapas e Estatísticas da OPAS / OMS Situação [Internet]. Organização Mundial da Saúde (OPAS). 2017 [cited 2017 May 20]. p. 1–4. Available from: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=article&id=1&Itemid=40734&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=1&Itemid=40734&lang=en)
6. World Health Organization (WHO). Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control [Internet]. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. New edition; 2014 [cited 2016 Sep 16]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44188/1/9789241547871\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44188/1/9789241547871_eng.pdf)
7. Ministério da Saúde (Brasil). Boletim epidemiológico [Internet]. Vol. 47, Secretaria de Vigilância em Saúde. 2016 [cited 2016 Sep 16]. p. 1–10. Available from: [http://combateaedes.saude.gov.br/images/sala-de-situacao/2016-Dengue\\_Zika\\_Chikungunya-SE27.pdf](http://combateaedes.saude.gov.br/images/sala-de-situacao/2016-Dengue_Zika_Chikungunya-SE27.pdf)
8. Capurro-Guimarães M de L. PAT – Projeto Aedes Transgênico Margareth [Internet]. Departamento de Parasitologia – Instituto de Ciências Biomédicas Universidade de São Paulo. [cited 2017 Mar 15]. p. 1–15. Available from: [https://www.wto.org/english/tratop\\_e/sps\\_e/wkshop\\_jul15\\_e/Margareth\\_CAPURRO.pdf](https://www.wto.org/english/tratop_e/sps_e/wkshop_jul15_e/Margareth_CAPURRO.pdf)
9. Consoli RAGB. Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 1994.

10. Tauil PL. Urbanization and dengue ecology. *Cad saude publica / Minist da Saude, Fund Oswaldo Cruz, Esc Nac Saude Publica*. 2001;17 Suppl:99–102.
11. Huber KM, Roder JC, Bear MF, Kimberly M, Roder JC, Chemical MFB. Chemical Induction of mGluR5- and Protein Synthesis – Dependent Long-Term Depression in Hippocampal Area CA1. *Am Physiol Soc*. 2001;321–5.
12. (Brasil) Ministerio da Saúde. Dengue, Instruções para Pessoal de Combate ao Vetor. Manual de Normas Técnicas. Brasília; 2001.
13. Luiz Tauil P. Critical aspects of dengue control in Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2002;18(3):867–71.
14. Braga IL. Avaliação da efetividade da utilização da metodologia communication and marketing integrated for behaviour impact - combi para o controle da dengue em duas localidades do brasil. 2008;
15. Williams B. Reflections on science and technoscience. *Sci Stud*. 2012;10(spe):103–28.
16. Chieffi AL, Barata RB. Judicialização da política pública de assistência farmacêutica e equidade. *Cad Saúde Pública*. 2009;25(8):1839–49.
17. Braga IA, Valle D. *Aedes aegypti*: inseticidas, mecanismos de ação e resistência. *Epidemiol Serv Saúde*. 2007;16(4):279–93.
18. Cleton N, Koopmans M, Reimerink J, Godeke GJ, Reusken C. Come fly with me: Review of clinically important arboviruses for global travelers. *J Clin Virol [Internet]*. 2012;55(3):191–203. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2012.09.013>
19. San Martín JL, Prado M. Percepción del riesgo y estrategias de comunicación social sobre el dengue en las Américas. *Rev Panam Salud Pública [Internet]*. 2004;15(2):135–9. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rpsp/v15n2/20828.pdf>
20. WHO. Dengue : diretrizes para diagnóstico , tratamento , prevenção e controle. 2009. 147 p.
21. Oms O. Dengue - Dados, Mapas e Estatísticas da OPAS / OMS Situação. Organização Mundial da Saúde (OPAS). 2017. p. 1–4.
22. Kardec A, Galardo R, Da S, Soares S, Braga IMAA, Ramos RP, et al. Resistance of *aedes aegypti* to organophosphates in several municipalities in the state of Rio de Janeiro and Espírito Santo , Brazil. *Am Soc Trop Med Hyg*. 2003;68(3):329–33.
23. Macoris M de LG, Camargo M de F, Silva IG da, Takaku L, Andrighetti MT. Modificações da sustentabilidade de *Aedes*. *Rev PatTrop*. 1985;24(1):5–9.
24. Ministério da Saúde (Brasil). Dengue - Instruções para pessoal de combate ao

- vetor. In: Manual de normas técnicas. Brasília: Fundação nacional de saúde (Funasa); 2001.
25. Montella IR, Martins AJ, Viana-medeiros PF, Bento J, Lima P, Braga IA, et al. Insecticide Resistance Mechanisms of Brazilian *Aedes aegypti* Populations from 2001 to 2004. *Am Soc Trop Med Hyg.* 2007;77(3):467–77.
  26. Casals JME. Una ética para la era tecnológica. *Cuad del programa Reg bioética.* 1997;5:65–84.
  27. OPAS OP de la S. Municípios e Comunidades saudáveis. Guia dos prefeitos para promover a qualidade de vida [Internet]. OPAS, Organización Panamericana de la Salud. 2016 [cited 2016 Sep 20]. Available from: [www.opas.org.br/sistema/arquivos/Mun\\_SAUD.pdf](http://www.opas.org.br/sistema/arquivos/Mun_SAUD.pdf).
  28. Sachs I. Caminhos para o desenvolvimento sustentável. Rio de Janeiro: Ed. Garamond; 2002.
  29. (orgs.) MN& MA. Desenvolvimento sustentável. A institucionalização de um conceito. Brasília: Ed. Ibama; 2002.
  30. Zara AL de SA, Santos SM dos, Fernandes-Oliveira ES, Carvalho RG, Coelho GE. Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. *Epidemiol Serv Saude.* 2016;25(2):391–404.
  31. Richard H. Which came first: insecticides or resistance? *ScienceDirect.* 2017;23(1):1–4.
  32. Grant DF, Hammock BD. Genetic and molecular evidence for a trans-acting regulatory locus controlling glutathione S-transferase-2 expression in *Aedes aegypti*. *Mol Gen Genet.* 1992;234:169–76.
  33. Costa MAR. A ocorrência do *Aedes aegypti* na região Noroeste do Paraná: um estudo sobre a epidemia de dengue em Paranavaí - 1999, na perspectiva da geografia médica. 2001;172. Available from: [http://www2.fct.unesp.br/pos/geo/dis\\_teses/01/01\\_maria.pdf](http://www2.fct.unesp.br/pos/geo/dis_teses/01/01_maria.pdf)
  34. Strode C, de Melo-Santos M, Magalhães T, Araújo A, Ayres C. Expression profile of genes during resistance reversal in a temephos selected strain of the dengue vector, *Aedes aegypti*. Vol. 7, *PLoS ONE.* 2012. p. 1–9.
  35. Ana C. Dalla Bona<sup>1</sup>, Carla F. Piccoli, André de S. Leandro, Rosinei Kafka ALT e MAN-S. Genetic profile and molecular resistance of *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Diptera: Culicidae). Foz do Iguaçu (Brazil), Bord with Argentina Paraguay. 2012;29(6):540–548.

36. Ambiental L, Grosso M. Conceito de externalidades [Internet]. Vol. 2009. 2018 [cited 2017 Dec 25]. p. 36–9. Available from: <http://www.licenciamentoambiental.eng.br/conceito-de-externalidades/>
37. T PDC. Assessing the health cost of particulate air pollution in the UK. London: University College London; 1996.
38. Peres, Frederico; Moreira JC. Saúde e ambiente em sua relação com o consumo de agrotóxicos em um pólo agrícola do Estado do Rio de Janeiro , Brasil. Saúde, Ambient e Agrotóxicos [Internet]. 2007;(23):612–21. Available from: <http://www.scielo.org/pdf/csp/v23s4/13.pdf>
39. F MJ. É veneno ou é remédio? Agrotóxicos, saúde e ambiente. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2003.
40. AD P. Pragas, praguicidas e a crise ambiental: problemas e soluções. Rio de Janeiro: Fundação Getulio Vargas; 1979.
41. B Z. Improved manure, fertilizer and pesticide management for reduced surface and groundwater. The Pacific Agri-Food Research Centre. 1999.
42. Hottos G. Transgênico. In: Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa. Rio de Janeiro: Objetiva; 2001. p. 1615.
43. JE V. Transgênicos: sementes da discórdia. Senac. São Paulo: Editora Senac; 2007.
44. CAMARA MCC, MARINHO CLCG, Rodrigues MC, NODARI RO. Transgênicos: avaliação da possível (in) segurança alimentar através da produção científica. Hist cienc Saúde. 2009;16(3):669–81.
45. Lacadena JR. Plantas y alimentos transgênicos. In: UNIVERSITAT D'ALACANT | UNIVERSIDAD DE ALICANTE y EDITORIAL AGUA CLARA S, editor. Bioética y nutrición. Roselló: KADMOS, SCL (Salamanca); 2010. p. 193–222.
46. Capurro M. L., Carvalho D.O., Garziera L., Pedrosa M.C., Damasceno I, Lima I., Duarte B., Fernandes J., Virgínio J.F., Lees R.S. MA. Description of social aspects surrounding releases of transgenic mosquitoes in Brazil. Int J Recent Sci Res Res. 2016;7(4):10363–9.
47. Fraga RG. Integração Energética na América do Sul e o desafio da promoção do Desenvolvimento Sustentável : uma análise crítica do discurso. 2014;
48. DHLAMINI ZC. Agricultural Biotechnology. M. K. A. Chowdhury MIH and AS, editor. Biosafety of Genetically Modified Organisms: Basic concepts, methods and issues. 2009. p. 1–50.

49. Braun R. People's concerns about biotechnology: Some problems and some solutions. *J Biotechnol.* 2002;98(1):3–8.
50. Binsfeld PC. Biossegurança de mosquitos geneticamente modificados. In: *Fundamentos técnicos e o sistema nacional de biossegurança em biotecnologia.* 2014.
51. Organização Mundial de Saúde (OMS). *Urban Air Pollution in Asian Cities: Status, Challenges and Management.* In: Dieter Schwela (Author), Gary Haq (Author), Cornie Huizenga (Author), Wha-Jin Han (Author), Herbert Fabian (Author) MA (Author), editor. UNEP, 1996. London: Esterling,VA; 2004.
52. Beecher H. A história da bioética. In: *Série Anis 092.* Brasília: Letras Livres; 2000. p. 1–3.
53. Schramm FR. *Três ensaios de bioética.* Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 2015. 1-176 p.
54. Schramm FR. Bioética e Biossegurança. In: *Iniciação à bioética.* Brasília: Conselho Federal de Medicina; 1998. p. 217–30.
55. Schramm FR. Existem boas razões para se temer a biotecnociência? *Rev Bioethikos.* 2010;4(2):189–97.
56. HARRIS AF. Field performance of engineered male mosquitoes. *Nat Biotechnol.* 2011;29:1034–7.
57. Harris AF, McKemey AR, Nimmo D, Curtis Z, Black I, Morgan SA, et al. Successful suppression of a field mosquito population by sustained release of engineered male mosquitoes. *Nat Biotechnol.* 2012;30(9):828–30.
58. Lacroix R. Open Field Release of Genetically Engineered Sterile Male *Aedes aegypti* in Malaysia. 2018;1–11. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0042771>
59. Oliveira SDL, Carvalho DO, Capurro ML. Mosquito transgênico: do paper para a realidade. *Rev da Biol.* 2011;6b:38–43.
60. Baron U, Gossen M, Bujard H. Tetracycline-controlled transcription in eukaryotes: Novel transactivators with graded transactivation potential. *Nucleic Acids Res.* 1997;25(14):2723–9.
61. Betancur MO. Estratégias para integração múltipla de cassetes de expressão no genoma de *Komagataella phaffii*. 2017;175.
62. Hoc AD, Expert T, On G, The U, Protocol C, Report F, et al. Final report of the ad hoc technical expert group on risk assessment and risk management under the

- Cartagena protocol on biosafety. UNEP/CBD/BS/AHTEG-RA&RM/2/5. 2010;(May).
63. Eds DVA. HJ. RAS. Sterile Insect Technique: Principles and Practice in Area-Wide Integrated Pest Management. Dordrecht, The Netherlands: Springer; 2005.
  64. OXITEC. A dengue e o mosquito *Aedes aegypti* [Internet]. E em perguntas frequentes. <http://www.oxitec.com>. 2014 [cited 2018 Feb 10]. Available from: [www.oxitec.com.br/faq/its-been-reported-that-3-of-ridl-mosquitoes-survive-and-some-studies-have-reported-15-is-this-true/e](http://www.oxitec.com.br/faq/its-been-reported-that-3-of-ridl-mosquitoes-survive-and-some-studies-have-reported-15-is-this-true/e)
  65. CTNBio CTN de B-. Resolução normativa Nº 2, de novembro de 2006. Brasília; 2006.
  66. Convention on Biological Diversity. Protocolo de Cartagena sobre biossegurança [Internet]. <https://bch.cbd.int/protocol>. [cited 2018 Feb 10]. Available from: <https://bch.cbd.int/protocol>
  67. Carvalho DO, McKemey AR, Malavasi A, Capurro ML, Garziera L, Lacroix R, et al. Suppression of a Field Population of *Aedes aegypti* in Brazil by Sustained Release of Transgenic Male Mosquitoes. *Plos Neglected Trop Dis*. 2015;1–9.
  68. Schramm FR. “Bioética pra quê”? *Revista Camiliana da Saúde*. Brasil: Faculdade São Camilo; 2002. p. 15.
  69. Vaz HC de L. Ética e direito. Org. Cláud. São Paulo: Edições Loyola; 2002. 267 p.
  70. Magalhães RV. A filosofia do direito em kant [Internet]. *Âmbito Jurídico*. [cited 2017 Oct 5]. p. 1–4. Available from: [http://www.ambito-juridico.com.br/site/index.php?n\\_link=revista\\_artigos\\_leitura&artigo\\_id=5520](http://www.ambito-juridico.com.br/site/index.php?n_link=revista_artigos_leitura&artigo_id=5520)
  71. Pessini L. As origens da bioética: do credo bioético de Potter ao imperativo bioético de Fritz Jahr. *Rev Bioética*. 2013;21(1):9–19.
  72. Potter VR. *Bioethics: bridge to the future*. Englewood: Prentice-Hall; 1971.
  73. Tobergte DR, Curtis S. *Dicionário de Filosofia*. *J Chem Inf Model*. 2013;53(9):1689–99.
  74. Abbagnano N. *Dicionário de Filosofia*. 5ª. São Paulo: Martins Fontes; 2007.
  75. Oliveira AAS de. *Bioética e Direitos Humanos*. São Paulo: Loyola; 2011.
  76. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*. 7th ed. New York/Oxford: Oxford University Press; 2013.
  77. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of biomedical ethic*. 5th ed. New York City: Oxford University Press; 2001.
  78. WK F. *Ética*. Rio de Janeiro: Zahar; 1981.

79. Durand G. Introdução Geral à Bioética; história, conceitos e instrumentos. São Camilo, editor. São Paulo: Edições Loyola; 2007. 431 p.
80. Federal U, Maranhão DO, José A, Oliveira S. Revista do Hospital Universitário / UFMA. Rev do Hosp Univ UFMA. 2008;9(1677–4647):56.
81. Pessini L, Barchifontaine C de P de. Eutanásia: Por que abreviar a vida? In: Problemas atuais de bioética. 8ª. São Paulo: Edições Loyola; 2005. p. 371–406.
82. Minaré RL. A preocupação de Van Rensselaer Potter. Parcerias Estratégicas CGEE Brasília; 2002.
83. Garrafa V. Epistemología de la bioética - enfoque latino-americano Epistemology of bioethics – Latin American focus. Rev Bras Bioética. 2007;3(September):344–59.
84. Orlando JM MM. História: o início da terapia intensiva no Brasil e a trajetória da AMIB. In: AI. DC et, editor. Medicina Intensiva. Rio de Janeiro: Revinter; 2004.
85. Chang SY MAHJ. Critical care organization. Crit Care Clin. 2005;21:43–53.
86. Kennedy Institute of Ethics. Fritz Jahr's concept of bioethics [Internet]. 1927 [cited 2018 Apr 5]. Available from: <https://muse.jhu.edu/article/232634/summary>
87. Emanuel E.J, Grady C, Crouch RA, Lie RK, Miller FG WD. The Oxford textbook of clinical research ethics. New York: Oxford University Press; 2008.
88. Correa FJL, Sorokin P. Bioética Y Salud Pública En Y Para América Latina. Fed Latinoam Y del cvaribe instittuciones Bioética [Internet]. 2015;1ª Edición:492. Available from: [http://www.bioeticachile.cl/felaibe/documentos/Bioetica\\_y\\_Salud\\_Publica\\_LA.pdf](http://www.bioeticachile.cl/felaibe/documentos/Bioetica_y_Salud_Publica_LA.pdf)
89. Garrafa V. Inclusão social no contexto político da bioética. Rev Bras Bioética. 2005;1(2):122–32.
90. Flor do Nascimento W. Por uma vida descolonizada: diálogos entre a bioética de intervenção e os estudos sobre a colonialidade [Tese de Doutorado]. 2010;154.
91. Junges JR. A proteção do meio ambiente na Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos The environmental protection set on the Universal Declaration about Bioethics and Human Rights Revista Brasileira de Bioé. Rev Bras Bioética. 2006;2(1):21–38.
92. Elias B, Soares C. Desenvolvimento sustentado e consciência ambiental: natureza , sociedade e racionalidade. 2004;02:42–9.
93. Brasil. Constituição Federativa do Brasil. Brasília: Senado Federal, Subsecretaria de Edições Técnicas; 2010.

94. Tobergte DR, Curtis S. Código de Nurember. J Chem Inf Model [Internet]. 2013;53(9):1689–99. Available from: [http://www.dhnet.org.br/direitos/anthist/nuremberg/codigo\\_nuremberg.pdf](http://www.dhnet.org.br/direitos/anthist/nuremberg/codigo_nuremberg.pdf)
95. Albuquerque A. Para uma ética em pesquisa fundada nos Direitos Humanos. Rev bioét. 2013;21(3):412–22.
96. Diniz D, Corrêa MCD. Declaração de Helsinki: relativismo e vulnerabilidade [Internet]. Cad. Saúde Pública. 2001 [cited 2015 Dec 4]. p. 679–88. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2001000300022&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2001000300022&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2001000300022>
97. Schramm FR, Kottow M. Principios bioéticos en salud pública: limitaciones y propuestas. Cad Saude Publica [Internet]. 2001;17(4):949–56. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0035403349&partnerID=tZOtx3y1>
98. Schramm FR. A bioética da proteção pode ser uma ferramenta válida para resolver os problemas morais dos países em desenvolvimento na era da globalização? Rev PPG Dir UFBA. 208AD;16:395–407.
99. Schramm FR. Bioética da Proteção: ferramenta válida para enfrentar problemas morais na era da globalização. Rev Bioética [Internet]. 2008;16(1):11–23. Available from: [http://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista\\_bioetica/article/view/52/55](http://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/52/55)
100. Garrafa V, Prado MM do. Alterações na Declaração de Helsinque - a história continua. Rev Bioética. 2007;15(1):11–25.
101. Guedes C. O que é Ética em Pesquisa; de Dirce Guilhem & Debora Diniz. Recis [Internet]. 2008;2(1):98–100. Available from: <http://www.reciis.cict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/215/198>
102. Schramm FR. Bioética sem universalidade? Justificação de uma bioética latino-americana e caribenha de proteção. In: Volnei Garrafa; Kottow M SA, editor. Bases conceituais da bioética: enfoque latino americano. São Paulo: Gaia; 2006.
103. Tavares ET, Schramm FR. Princípio de precaução e nanotecnociências. 2015;23(2).