

## CONTROLE DA DENGUE NO ESTADO DE GOIÁS-BRASIL USANDO “WMEL WOLBACHIA”: ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE

### DENGUE CONTROL IN THE STATE OF GOIAS-BRAZIL USING “WMEL WOLBACHIA”: A COST-EFFECTIVENESS STUDY

**BARBOSA, Aurelio de Melo**<sup>1</sup>  
**VERONEZI, Rafaela Júlia Batista**<sup>2</sup>

1. Fisioterapeuta, doutorando em Medicamentos e Assistência Farmacêutica na Universidade Federal de Minas Gerais, mestre em Ciências Ambientais e Saúde, especialista em Saúde Pública, professor da Universidade Estadual de Goiás, pesquisador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Escola de Saúde de Goiás (Secretaria Estadual de Saúde de Goiás), [aurelio.barbosa@goias.gov.br](mailto:aurelio.barbosa@goias.gov.br) ou [aurelio.barbosa@ueg.br](mailto:aurelio.barbosa@ueg.br).
2. Fisioterapeuta, doutora em Ciências Médicas, Superintendente da Escola de Saúde de Goiás (Secretaria Estadual de Saúde de Goiás), [rafaelajulia@ig.com.br](mailto:rafaelajulia@ig.com.br) ou [rafaela.veronezi@goias.gov.br](mailto:rafaela.veronezi@goias.gov.br).

## RESUMO

**Contexto:** A dengue e demais arboviroses têm impacto econômico considerável no Brasil. Há estratégias para controle vetorial da dengue: controle vetorial tradicional com pesticidas; Técnica do Inseto Incompatível (TII) com “wMel Wolbachia” e Técnica do Inseto Estéril (TIE). **Objetivo:** Analisar a razão de custo-efetividade da estratégia de TII/TIE, comparada ao controle vetorial tradicional com pesticidas, para prevenção da dengue, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) como pagador e na perspectiva societal no Estado de Goiás, Brasil. **Métodos:** As duas estratégias foram comparadas usando um modelo de árvore de decisão desenvolvido no *software* Amua®. Todos os parâmetros estimados foram derivados de artigos publicados ou dos sistemas de informação do SUS. Limite de disposição para pagar (LDAP), Anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs), anos de vida ganho, custos e razões de custo-efetividade incremental (RCEI) e custo-utilidade incremental (RCUI) foram adotados como desfechos e parâmetros do estudo. Análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas foram conduzidas. **Resultados:** Na perspectiva do SUS como pagador, a estratégia de TII-TIE é custo-efetiva, com RCUI de R\$ 72,2 mil reais por QALY ganho, que é inferior ao LDAP de R\$ 122.064,30/QALY ganho. Na perspectiva societal, a estratégia de TII-TIE é dominante (mais barata e mais efetiva que o controle vetorial tradicional). As análises de sensibilidade mostraram que esses resultados são confiáveis. **Conclusão:** No Estado de Goiás, Brasil, a estratégia de

TII/TIE parece ser custo-efetiva na perspectiva do SUS e dominante na perspectiva societal, quando comparada ao controle vetorial tradicional.

**PALAVRAS-CHAVE:** Aedes; Wolbachia; Dengue/prevenção & controle; Análise Custo-Benefício.

## ABSTRACT

**Context:** Dengue and other arboviruses have a considerable economic impact in Brazil. There are vector control strategies for dengue: traditional control with pesticides, Incompatible Insect Technique (IIT) with “wMel Wolbachia”, and Sterile Insect Technique (SIT). **Objective:** To analyze the cost-effectiveness ratio of the IIT/SIT strategy, compared to traditional vector control with pesticides, for dengue prevention from the perspective of the Brazilian Public Health System (BPHS) as the payer and from the societal perspective in the state of Goiás, Brazil. **Methods:** The two strategies were compared using a decision tree model developed in Amua® software. All estimated parameters were derived from published articles or SUS information systems. The willingness-to-pay threshold (WTP), quality-adjusted life years (QALYs), years of life gained, costs, incremental cost-effectiveness ratios (ICERs), and incremental cost-utility ratios (ICURs) were adopted as study outcomes and parameters. We conducted deterministic and probabilistic sensitivity analyses. **Results:** From the BPHS perspective, the IIT-SIT strategy is cost-effective, with an ICUR of R\$ 72,200 per QALY gained, which is lower than the WTP of R\$ 122,064.30/QALY gained. From the societal perspective, the IIT-SIT strategy is dominant (cheaper and more effective than traditional vector control). Sensitivity analyses showed that these results are reliable. **Conclusion:** In the state of Goiás, Brazil, the IIT/SIT strategy is cost-effective from the perspective of BPHS and dominant from the societal perspective, when compared to traditional vector control.

**KEYWORDS:** Aedes; Wolbachia; Dengue/prevention & control; Cost-Benefit Analysis.

## INTRODUÇÃO

A dengue e outras arboviroses têm um impacto econômico considerável no Brasil: em 2016, os

custos totais, que incluíam os custos de combate ao vetor, custos médicos diretos e custos indiretos, foram estimados em R\$ 2,3 bilhões de reais, representando 0,04% do PIB per capita brasileiro e 2% do orçamento previsto para a saúde.<sup>1</sup>

Em 2021, a incidência de dengue no estado de Goiás era de 801 casos por 100 mil habitantes, sendo a maior incidência da região centro-oeste e a segunda maior do Brasil, sendo inferior apenas à do Acre (1.625 casos/100 mil hab.).<sup>2</sup>

Já em 2022, a situação da dengue em Goiás é alarmante: a incidência acumulada no meio do ano era de 2.709 casos /100 mil hab., ou seja, mais que triplicou.<sup>3</sup> Isto exige que o SUS realize ações mais eficientes de vigilância ambiental para controle do vetor, a fim de reduzir a incidência das arboviroses.

A estratégia tradicional de controle vetorial utiliza pesticidas e saneamento ambiental (remoção de criadouros do mosquito) para reduzir a população do mosquito "*Aedes aegypti*". Esta é a principal estratégia utilizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para a prevenção da dengue<sup>4</sup>, mas não é a estratégia de controle do vetor mais eficaz.

A cepa wMel da bactéria *Wolbachia pipientis* foi introduzida com sucesso em mosquitos *Aedes aegypti* e, posteriormente, demonstrou em estudos de laboratório (*in vitro*) que reduz a transmissão de uma variedade de vírus, incluindo dengue, zika, chikungunya, febre amarela e vírus Mayaro que causam doenças humanas, as chamadas arboviroses.<sup>5</sup>

A Técnica do Inseto Incompatível (TII) consiste na liberação de mosquitos *Aedes a.* infectados com bactéria *Wolbachia* nos ambientes onde há grande infestação desses pernilongos e maior incidência de arboviroses. Esses insetos incompatíveis são menos propensos a se tornar infecciosos, a disseminar arbovírus, e podem suprimir ou substituir a população natural de mosquitos devido à incompatibilidade citoplasmática fatal entre os pares de acasalamento do mosquito tipo selvagem com o do tipo incompatível. A *Wolbachia* pode, portanto, ser usada para substituir a população de mosquitos existente por um fenótipo de menor competência, liberando fêmeas, ou suprimir a população existente, liberando machos.<sup>6</sup>

De acordo com um ensaio de comunidade<sup>7</sup>, a TII é a estratégia mais eficaz para controle de vetores e prevenção da dengue, em comparação com a estratégia tradicional, porque a TII reduz a população de mosquitos, diminui a incidência de dengue e evita hospitalizações por dengue.<sup>7</sup>

Treze países têm programas de substituição em andamento em vários estágios de desenvolvimento, sendo 12 por meio do World Mosquito Program (WMP) e um programa independente na Malásia. Enquanto isso, a China (com *Ae. albopictus*), Cingapura e os EUA optaram por usar programas baseados em supressão devido à maior compatibilidade percebida com seus esforços intensivos e de longo prazo existentes para suprimir as populações de mosquitos.<sup>6</sup>

A Fundação Fiocruz tem implantado o Método Wolbachia no Brasil, no âmbito da *World Mosquito Program (WMP)*, com financiamento do Ministério da Saúde e apoio da Fundação Bill & Melinda Gates. Os custos de implementação desta técnica geralmente são baixos, pois a própria Fiocruz produz os mosquitos. O método também é sustentável: a partir de uma certa proporção de mosquitos infectados, a transmissão de Wolbachia para as gerações futuras ocorre espontaneamente, sem que seja preciso fazer novas solturas do inseto no ambiente. Portanto, é uma solução de longo prazo para o controle do vetor da dengue.<sup>8,9</sup>

Outro método utilizado para o controle do *Aedes a.* é a técnica do inseto estéril (TIE), que consiste em esterilizar o mosquito macho, expondo-o a irradiação ionizante ou produtos químicos. As fêmeas selvagens, ao acasalar com os machos estéreis, produzem ovos inférteis, o que diminui a proliferação do inseto. O método é utilizado em pragas agrícolas e geralmente é combinado com TII para controle do vetor das arboviroses. Todavia, os insetos esterilizados devem ser da mesma localidade onde serão liberados, pois a liberação de estirpe exógena poderia promover resistência à técnica. Isto também se aplica à TII.<sup>10-12</sup>

Assim, o presente estudo foi realizado com o objetivo de analisar a razão de custo-efetividade da estratégia associada de TII/TIE como método de controle de vetores e prevenção à dengue no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS) e, também, na perspectiva societal no Estado de Goiás, Brasil.

## MÉTODOS

Este é um estudo de avaliação econômica completa em saúde com análises de custo-utilidade e custo-efetividade, com método de abordagem científica hipotético-dedutivo (quantitativo). A hipótese principal era que a estratégia TII/TIE, comparada ao controle vetorial tradicional com uso de inseticidas e manejo ambiental, é mais custo-efetiva para o sistema de saúde e para a sociedade no Estado de Goiás.

Como esta foi uma análise matemática e não incluiu quaisquer dados de pacientes em nível individual, não foi necessária análise e aprovação ética por comitê de ética em pesquisa da instituição proponente (Secretaria de Estado da Saúde de Goiás), bem como não havia necessidade de consentimento informado neste contexto. O estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinque (revisada em 2013), Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e outras normas éticas brasileiras e internacionais.

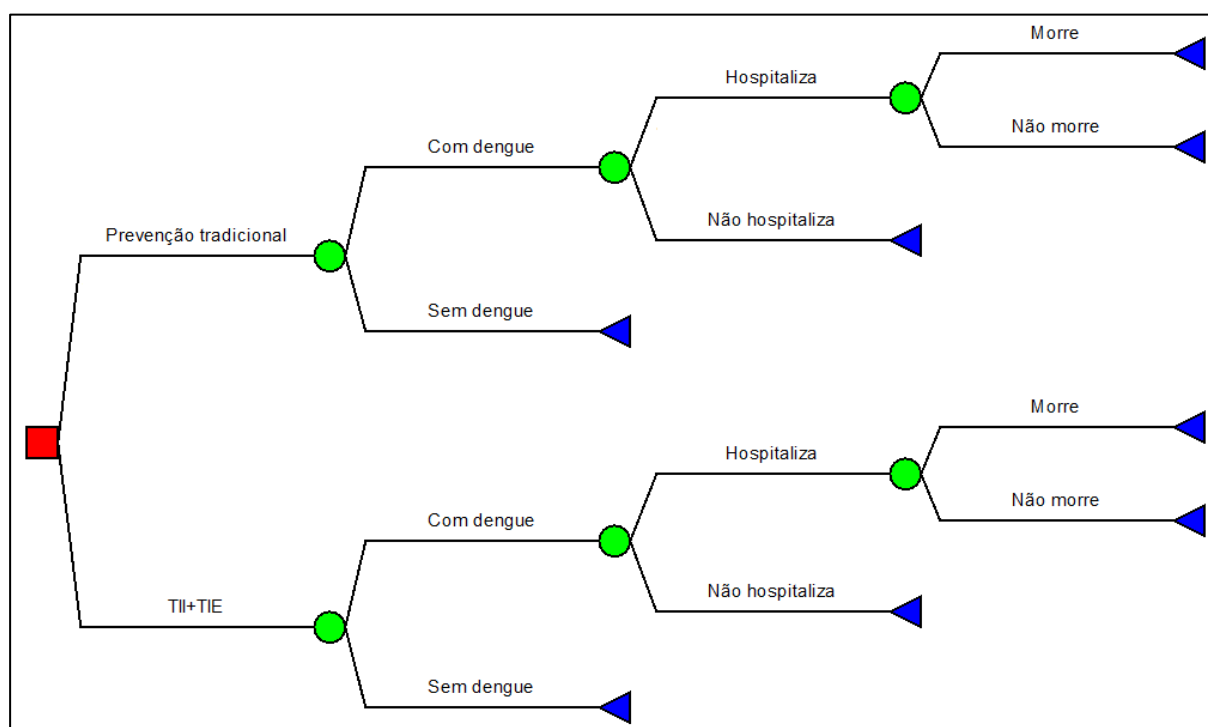
Um modelo de árvore de decisão (**Figura 1**) foi desenvolvido com o software Amua® versão 0.3.0 (<https://github.com/zward/Amua/wiki/Getting-Started>), simulando uma coorte hipotética com toda a população de Goiás. O modelo está disponível para livre acesso em [https://drive.google.com/drive/folders/1qFnwCt6GX-qNIQI8uwNYSEaJ1iSbow\\_e?usp=sharing](https://drive.google.com/drive/folders/1qFnwCt6GX-qNIQI8uwNYSEaJ1iSbow_e?usp=sharing).

No modelo, foi simulada a disseminação de mosquitos com wMel *Wolbachia* no Estado de Goiás. A simulação seguiu o programa delineado em um estudo<sup>6</sup> de custo efetividade no contexto da Indonésia, com quatro fases de implantação em uma determinada cidade (ou região), com duração total de 13 anos:

1. Fase 1: configuração, duração de 2 anos. Inclui a criação de biofábricas com colônia de mosquitos, laboratórios, escritórios e aprovação regulatória local, contratação de pessoal, pesquisas entomológicas de linha de base (incluindo monitoramento de resistência a inseticidas), planejamento e administração do programa e campanhas de envolvimento da comunidade.<sup>6</sup>

2. Fase 2: liberação, duração de 1 ano. Envolve a liberação de mosquitos Wolbachia sobre as áreas-alvo aplicando os recursos estabelecidos na fase 1.<sup>6</sup>
3. Fase 3: monitoramento de curto prazo, duração de 3 anos. Vigilância contínua da população humana e de mosquitos, conduzida na área de soltura.<sup>6</sup>
4. Fase 4: monitoramento de longo prazo, duração de 7 anos. Monitoramento entomológico reduzido, já que a intervenção é confiável.<sup>6</sup>

**Figura 1.** Modelo (árvore de decisão).



Fonte: os próprios autores.

A densidade demográfica das áreas urbanas em Goiás é de 2.549,19 hab/km<sup>2</sup>, considerando que a área não vegetada (correspondendo à área urbana, provavelmente) em Goiás é de 2.863,9 km<sup>2</sup> e a população é de 7.300.083 em 2022. Essa densidade demográfica goiana é similar à densidade demográfica de uma cidade candidata (Bali) a sofrer a intervenção no estudo<sup>6</sup> de custo-efetividade indonésio. Ressalta-se que a estratégia de TII/TIE adotada na Indonésia, nos estudos de ensaio clínico e de custo-efetividade, é adaptável às regiões urbanas de Goiás.

Entretanto a viabilidade logística, técnica e ambiental da estratégia deve ser pesquisada em separado, em estudo a ser encomendado pelo poder público estadual goiano.

Os parâmetros lançados no modelo estão especificados na **Tabela 1**. As informações de utilidade e desutilidades relacionadas a dengue foram obtidas a partir de estudo<sup>13</sup> da literatura internacional. Os custos da prevenção da dengue e os custos de atendimento da dengue foram estimados de estudos<sup>4,14</sup> que retratam os custos para a realidade local (Goiás, Goiânia), com atualização monetária utilizando taxa de inflação do IPCA para o período com a calculadora do cidadão<sup>15</sup>. Os custos da TII/TIE foram estimados a partir de estudo da Indonésia.<sup>7</sup> As probabilidades de ocorrência dengue, hospitalização e óbitos por dengue no Estado de Goiás foram estimados a partir de dados informados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e apresentados no FLINK<sup>16</sup>, um sistema público de informação da Secretaria de Estado de Goiás que consolida diversos dados epidemiológicos de Goiás. A taxa de desconto adotada é de 5%, recomendada nas diretrizes<sup>17,18</sup> de avaliação econômica para o contexto brasileiro, do SUS.

**Tabela 1.** Parâmetros de entrada do modelo relativos à eficácia e custos de intervenção.

| Parâmetro                                                                            | Valor Médio        | Valor Mínimo       | Valor máximo       | Distribuição | Fonte                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------|--------------------------------------|
| Probabilidade de contrair dengue (incidência média) no controle vetorial tradicional | 0,253898589        | 0,147437381529852  | 0,470826153620445  | Beta         | FLINK‡                               |
| Probabilidade de hospitalização por dengue                                           | 0,034364782        | 0,0261280683838269 | 0,0393803537513405 | Beta         | FLINK‡                               |
| Probabilidade de óbito por dengue                                                    | 0,018762528397702  | 0,0166524338172502 | 0,0226415094339623 | Beta         | FLINK‡                               |
| Razão de risco de dengue na intervenção TII/TIE                                      | 0,2467§§           | 0,1904§§           | 0,3195§§           | Beta         | Utarini <i>et al.</i> <sup>7</sup>   |
| Custo do controle vetorial tradicional por pessoa coberta                            | R\$ 0,254299*      | R\$ 0,14*          | R\$ 0,48*          | Gamma        | Santos <i>et al.</i> <sup>4</sup>    |
| Custo da TII/TIE por pessoa coberta                                                  | R\$ 34,550966*     | R\$ 16,89*         | R\$ 72,83*         | Gamma        | Brady <i>et al.</i> <sup>6</sup>     |
| Custo médio de hospitalização                                                        | R\$ 451,770666*    | R\$ 119,17*        | R\$ 3.830,20*      | Gamma        | Martelli <i>et al.</i> <sup>14</sup> |
| Custo do atendimento ambulatorial                                                    | R\$ 0,90493*       | R\$ 0,49*          | R\$ 1,71*          | Gamma        | Martelli <i>et al.</i> <sup>14</sup> |
| Custo da morte‡                                                                      | R\$ 118.598,70958* | R\$ 202.343,8‡     | R\$ 202.343,83‡    | Gamma        | Martelli <i>et al.</i> <sup>14</sup> |
| Custo do absenteísmo devido a hospitalização                                         | R\$ 349,922431*    | R\$ 597,01‡        | R\$ 780,32‡        | Gamma        | Martelli <i>et al.</i> <sup>14</sup> |
| Custo do absenteísmo devido a atendimento ambulatorial                               | R\$ 149,966756*    | R\$ 255,86‡        | R\$ 334,42‡        | Gamma        | Martelli <i>et al.</i> <sup>14</sup> |
| Taxa de desconto                                                                     | 1,885649142323236  | 1                  | 3,4522712143931**  |              | Ministério da Saúde <sup>17,18</sup> |

Continua na próxima página...

**Tabela 1.** Continuação.

| Parâmetro                                                                 | Valor Médio | Valor Mínimo           | Valor máximo | Distribuição | Fonte                                 |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------|--------------|--------------|---------------------------------------|
| Anos de vida ganho – AVG                                                  | 6,894178§   | 3,765637‡              | 13‡          | Gamma        | Suwantika <i>et al.</i> <sup>13</sup> |
| Desutilidade devido a hospitalização por dengue (QALY's perdidos)         | -0,00013    | -0,0000989535634050899 | -0,00018     | Gamma        | Suwantika <i>et al.</i> <sup>13</sup> |
| Desutilidade devido a dengue atendida ambulatorialmente (QALY's perdidos) | -0,00002.9  | -0,0000219896807566866 | -0,00004     | Gamma        | Suwantika <i>et al.</i> <sup>13</sup> |
| Utilidade da pessoa que morre por dengue                                  | 3,447089*   |                        |              | Gamma        | Suwantika <i>et al.</i> <sup>13</sup> |
| Utilidade da pessoa saudável (QALY's)††                                   | 6,894178§   | 3,765637‡              | 13‡          | Gamma        | Suwantika <i>et al.</i> <sup>13</sup> |

**Fonte:** os próprios autores.

**Legenda:**

\*Valor descontado.

† Custo do PIB per capita de Goiás multiplicado pela quantidade de anos perdidos pela morte precoce de dengue no período de 13 anos.

‡ Valor não descontado para a ASD (análise de sensibilidade determinística).

§ Valor descontado para período de 13 anos.

¶ Taxa de desconto de 5% ao ano em total de 13 anos.

\*\* Taxa de desconto de 10% ao ano em total de 1 anos.

†† Valor médio de QALY's ao longo de 13 anos, considerando os QALY's acumulados de cada pessoa que morre em cada ano, foi atribuído um valor de 0,5 QALY's no ano da morte, e foi feita uma média.

‡‡ Dados obtidos no FLINK<sup>16</sup>, valores calculados a partir dos dados de incidência estimados a partir do SINAM, valores para Goiás nos últimos 8 anos (2015-2022)

§§ Valores de razão de risco calculados na calculadora online disponível em [https://www.medcalc.org/calc/relative\\_risk.php](https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php).

QALYs, AVG, custos, razão de custo-efetividade incremental (RCEI) e razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foram adotados como desfechos do estudo<sup>17,18</sup>. O RCUI e RCEI foram calculados com base na razão de custo e diferenças de utilidade ou efetividade entre a estratégia TII/TIE e a estratégia de controle vetorial tradicional. O limite de disposição para pagar (LDAP) adotado é o valor para o Brasil, que é de R\$ 122.064,30/QALY ganho, para doença endêmica em populações de baixa renda com poucas alternativas terapêuticas disponíveis, que representa um valor de três vezes o PIB per capita do Brasil no ano de 2022. O LDAP foi usado para determinar a relação custo-eficácia entre as intervenções.

A perspectiva de análise foi para o contexto do Sistema de Saúde como pagador (o SUS) no caso base. Como análise adicional, também foram calculados os valores para um cenário alternativo na perspectiva societal (a sociedade goiana como pagadora), em que foram embutidos os custos do absenteísmo e da morte precoce (perda de produtividade socioeconômica).

Uma análise de sensibilidade determinística (ASD) e análise de sensibilidade probabilística (PSA) foram realizadas para avaliar o efeito da incerteza do parâmetro nos resultados de custo-efetividade, tanto para o caso-base quanto para o cenário alternativo. Um parâmetro de cada vez foi variado dentro dos limites prescritos para realizar as análises de sensibilidade determinísticas unidirecionais, e as variações na RCUI foram registradas. Os parâmetros de custo e de eficiência variaram em um intervalo de valor mínimo e valor máximo baseados nos dados obtidos da literatura, conforme já explicado. Para conduzir a PSA, todos os parâmetros das distribuições de probabilidade foram amostrados simultaneamente. No PSA, o parâmetro de custo utilizou a distribuição Gama, e outros parâmetros, como eficácia, utilizaram a distribuição Beta. O valor médio na distribuição foi o valor do caso base e o parâmetro de desvio padrão, valor mínimo e valor máximo foram derivados da literatura. Foram executadas 10.000 amostras de Monte Carlo para cada grupo.

## RESULTADOS

Quando se analisa o caso base (perspectiva do SUS na **Tabela 2**), em que não são embutidos os custos do absenteísmo e da morte precoce (perda de produtividade socioeconômica), mas apenas os custos diretos de saúde, a estratégia de TII-TIE é mais cara e mais efetiva que o controle vetorial tradicional, porém sua RCUI está abaixo do LDAP do SUS. Portanto é uma estratégia custo-efetiva, comparada ao controle vetorial tradicional.

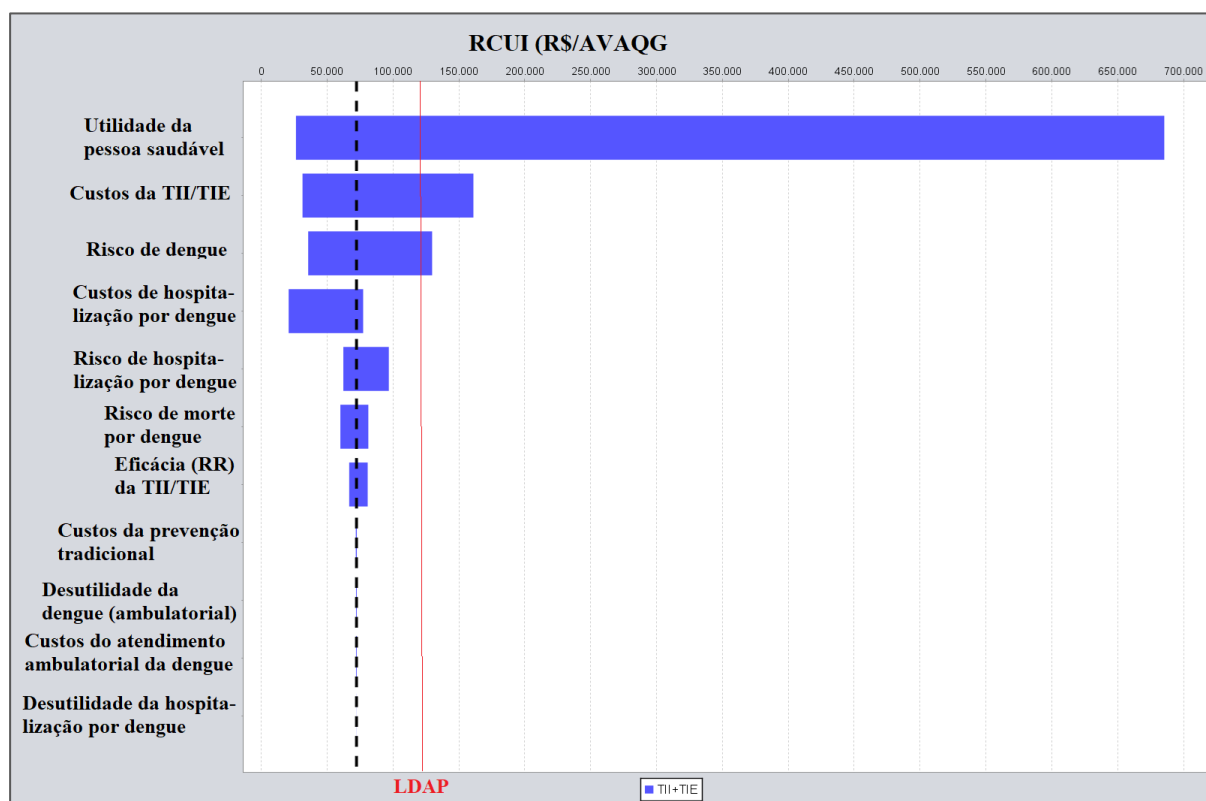
**Tabela 2.** Resultados da análise de custo-efetividade.

| Desfechos                           | CASO BASE: Perspectiva do SUS<br>(sistema de saúde como pagador) |                                                 |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|                                     | Controle vetorial tradicional                                    | TII-TIE                                         |
| Custos                              | R\$ 4,42                                                         | R\$ 35,58                                       |
| Incremento de custos                | —                                                                | <b>R\$ 58,76</b>                                |
| AVAQ ganhos                         | 6,89360505                                                       | 6,89403632                                      |
| AVAQ ganhos incrementais            | —                                                                | <b>0,00043127</b>                               |
| RCUI                                | —                                                                | <b>R\$ 72.251,90/AVAQG</b>                      |
| AVG                                 | 6,89361325                                                       | 6,89403834                                      |
| AVG incrementais                    | —                                                                | <b>0,00042509</b>                               |
| RCEI                                | —                                                                | <b>R\$ 73.301,78/AVG</b>                        |
| Custos totais                       | R\$ 34.703.217,24                                                | R\$ 279.353.047,38                              |
| Incremento de custos                | —                                                                | <b>R\$ 244.649.830,14</b>                       |
| Casos de dengue                     | 1.993.461<br>[1.157.591; 3.696.648]                              | 491.787<br>[220.405; 1.181.079]                 |
| Casos de dengue evitados            | —                                                                | <b>1.501.674</b><br><b>[937.186; 2.515.569]</b> |
| RCEI                                | —                                                                | <b>R\$ 162,92/caso evitado</b>                  |
| Hospitalizações por dengue          | 68.505 [33.767; 102.142]                                         | 16.900 [6.429; 32.634]                          |
| Hospitalizações por dengue evitadas | —                                                                | <b>51.605 [27.338; 69.508]</b>                  |
| RCEI                                | —                                                                | <b>R\$ 4.740,84/hospit. evitada</b>             |
| Mortes por dengue                   | 1.285 [765; 1.888]                                               | 317 [146; 603]                                  |
| Mortes por dengue evitadas          | —                                                                | <b>968 [619; 1.284]</b>                         |
| RCEI                                | —                                                                | <b>R\$ 252.676,14/morte evit.</b>               |
| Desfechos                           | CENÁRIO ALTERNATIVO:<br>Perspectiva societal                     |                                                 |
|                                     | Controle vetorial tradicional                                    | TII-TIE                                         |
| Custos                              | R\$ 63,65                                                        | R\$ 50,19                                       |
| Economia de custos                  | —                                                                | <b>R\$ -13,46</b>                               |
| AVAQ ganhos                         | 6,89360505                                                       | 6,89403632                                      |
| AVAQ ganhos incrementais            | —                                                                | <b>0,00043127</b>                               |
| RCUI                                | <b>Fortemente dominada</b><br>(mais caro e menos eficaz)         | <b>Dominante</b><br>(mais barato e mais eficaz) |
| AVG                                 | 6,89361325                                                       | 6,89403834                                      |
| AVG incrementais                    | —                                                                | <b>0,00042509</b>                               |
| RCEI                                | <b>Fortemente dominada</b>                                       | <b>Dominante</b>                                |
| Custos totais                       | R\$ 499.742.031,07                                               | R\$ 394.062.098,03                              |
| Economia de custos                  | —                                                                | <b>R\$ -105.679.933,04</b>                      |

**Fonte:** os próprios autores

A análise de sensibilidade determinística (**Figura 2**) mostrou que os resultados do caso-base eram confiáveis e a estratégia TII/TIE permaneceu custo-efetiva sob condições variadas. Ou seja, a análise confirmou o perfil de custo-efetividade da estratégia TII/TIE em comparação com a prevenção padrão. Em todos os cenários avaliados, a RCUI variou de R\$ 21 mil a R\$ 685 mil, aproximadamente. O modelo foi mais sensível à utilidade atribuída ao estado saudável, principalmente. Mas também o custo da estratégia TII/TIE, o risco populacional de dengue e os custos da hospitalização por dengue eram fatores importantes na análise de sensibilidade. Os outros parâmetros influenciaram menos o modelo.

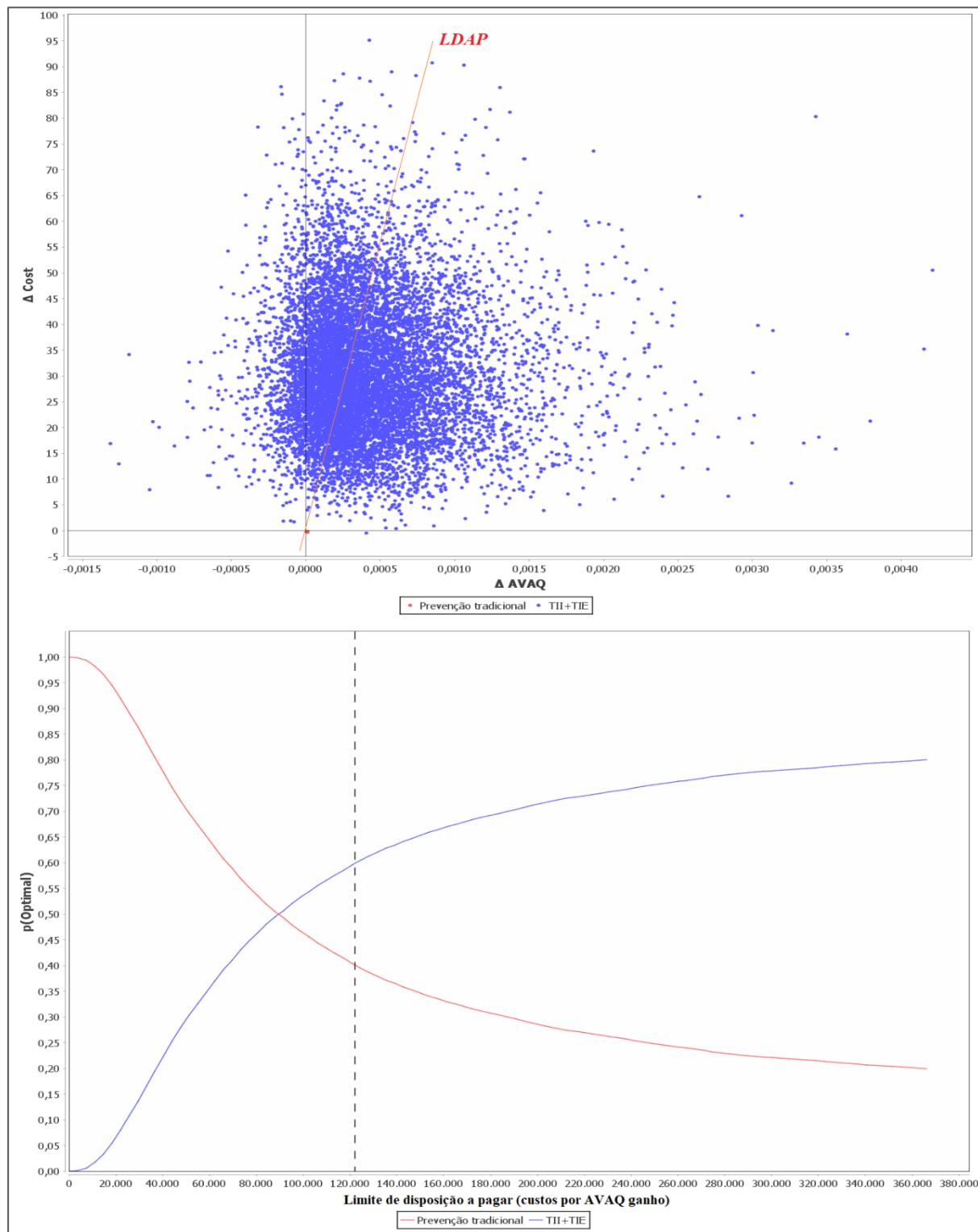
**Figura 2.** Gráfico de tornado (análise de sensibilidade determinística).



**Fonte:** os próprios autores.

Na análise de sensibilidade probabilística, a estratégia TII/TIE era custo-efetiva (com RCUI abaixo do LDAP) em 60% dos cenários, tendo em conta o LDAP de R\$ 122.064,30, conforme se vê nos gráficos de dispersão e da curva do LDAP (parte superior e parte inferior da **Figura 3**). Ambas as análises de sensibilidade demonstram a robustez do modelo.

**Figura 3.** Gráficos da análise de sensibilidade probabilística.



**Fonte:** os próprios autores.

Na análise de um cenário alternativo (perspectiva societal na **Tabela 2**), em que são embutidos os custos do absenteísmo e da morte precoce (perda de produtividade socioeconômica), a estratégia de TII-TIE é mais barata e mais efetiva que o controle vetorial tradicional, portanto, é dominante (com menor custo que o controle vetorial tradicional). Essa conclusão é confirmada pela análise de sensibilidade probabilística, pois a estratégia TII/TIE permaneceu custo-efetiva em 89% dos cenários e dominante em 75% dos cenários, conforme se vê na **Figura 4**. Assim, na perspectiva da sociedade, seria mandatório que a estratégia de TII-TIE fosse implantada, pois é mais econômica, reduz custos sociais, aumenta a qualidade de vida e reduz a morbimortalidade da dengue.

## DISCUSSÃO

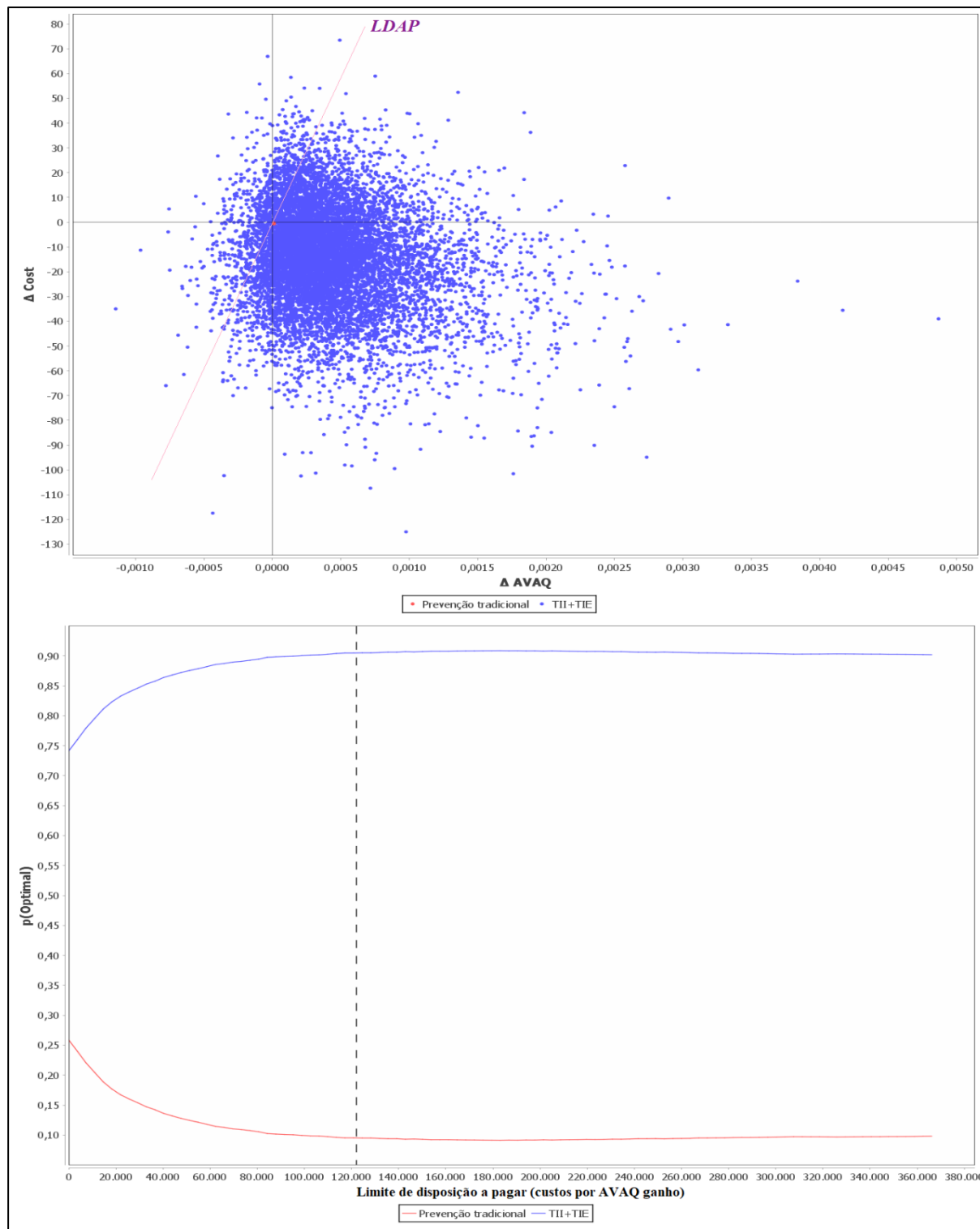
Os resultados demonstram que a implantação de um programa com a estratégia de TII/TIE, de disseminação de mosquitos com wMel *Wolbachia*, parecer ser custo-efetiva, na perspectiva do sistema de saúde (SUS), e dominante, na perspectiva societal: ou seja, os dados sugerem que o programa deveria ser implantando no Estado de Goiás, pois vai gerar economia para a sociedade goianiense, para o Governo do Estado de Goiás e para o SUS, porque vai reduzir os custos com o controle vetorial do mosquito *Aedes aegypti* e vai reduzir os custos diretos e indiretos com adoecimento e morte por dengue, isto sem contar as outras arboviroses.

O estudo de custo-efetividade<sup>6</sup> derivado do ensaio de comunidade indica que, no contexto da Indonésia, a estratégia de TII/TIE também é custo-efetiva, confirmando os dados do presente estudo.

Várias iniciativas de uso da TII estão sendo implementadas no Brasil. A prefeitura de Belo Horizonte construiu, com recursos próprios, uma biofábrica para a produção dos *Aedes aegypti* com *Wolbachia*. Uma estrutura de 250 metros quadrados abriga uma equipe responsável pela produção de 275 mil mosquitos por semana.<sup>19</sup>

O Estado de Minas Gerais assinou, em 2021, termo de compromisso para construção de um biofábrica de mosquitos e implementação do método *Wolbachia* para controle de arboviroses, ao custo estimado de R\$ 10,7 milhões.<sup>20</sup>

**Figura 4.** Gráfico de dispersão da razão de custo-utilidade no cenário alternativo.



**Fonte:** os próprios autores.

O LACEN do Mato Grosso do Sul, com o apoio da WMP Brasil e da Fiocruz, recebeu os ovos do mosquito com Wolbachia para implementação do programa naquele estado. Foi cedido um espaço já existente do LACEN-MS para o desenvolvimento do projeto, demonstrando que o investimento inicial não necessita de novas instalações prediais.<sup>21</sup> No Ceará, a Fiocruz planeja a construção de uma biofábrica, ao custo de 12 milhões de reais, a qual será uma empresa privada com participação acionária da Fiocruz e da World Mosquito Program. Esta unidade ganhará o título de maior biofábrica do mundo na produção de mosquitos e ovos do *Aedes aegypti*.<sup>22</sup>

Conforme dados de um ensaio de comunidade<sup>7</sup>, a introdução de wMel em mosquitos *A. aegypti* em Yogyakarta (Indonésia) reduziu a incidência de casos sintomáticos de dengue confirmados virologicamente em 77% entre os residentes de 3 a 45 anos de idade. A eficácia protetora foi observada contra todos os quatro sorotipos do vírus da dengue, principalmente o 2 e 4 (os mais prevalentes). A eficácia protetora na prevenção de hospitalização por dengue confirmada virologicamente foi de 86%.<sup>7</sup>

A transinfecção wMel estável confere um estado de resistência viral nos mosquitos *Aedes aegypti* que atenua a superinfecção por vários flavivírus e alfavírus de importância médica. Vários mecanismos foram propostos para explicar esse fenômeno. Todavia, o vírus da dengue poderia evoluir para resistência a wMel. No entanto, a necessidade de infecção alternada de hospedeiros humanos e mosquitos, juntamente com um modo de ação complexo, pode ser uma restrição ao surgimento adaptativo de populações de vírus resistentes.<sup>5-7,12</sup>

A abordagem de TII é uma nova classe de produtos para o controle vetorial da dengue e outras arboviroses. A estratégia é bastante atraente, pois é mantida na população de mosquitos e não precisa de reaplicação. Estudos futuros precisam investigar a multivalência da intervenção, uma vez que estudos laboratoriais sugerem que o wMel também pode atenuar a transmissão dos vírus Zika, chikungunya, febre amarela e Mayaro por *Aedes aegypti*.<sup>5-7,12</sup>

O presente estudo de custo-efetividade apresenta algumas limitações. Os dados de custos da dengue foram obtidos da literatura, de um estudo<sup>4</sup> de levantamento de custos com a prevenção de dengue no município de Goiânia, cujos dados sofreram atualização monetária para serem

usados na presente investigação. Também os custos da implantação de biofábricas e disseminação do mosquito wMel foram estimados a partir dos valores relatados no estudo da Indonésia<sup>6</sup>, que por sua vez estimou custos a partir de outros estudos da literatura, realizados em vários países do Norte (desenvolvido) e do Sul (em desenvolvimento), inclusive Colômbia. Os custos reais da implantação de biofábrica e de disseminação do mosquito wMel no Estado de Goiás não é conhecido. Entretanto, provavelmente os custos não são maiores que aqueles da realidade da Indonésia ou Colômbia<sup>6</sup>.

Outra limitação é que este estudo de custo-efetividade utilizou um horizonte temporal limitado, de apenas 13 anos, entretanto se o horizonte for prolongado para 100 anos, a estratégia de TII/TIE torna-se predominantemente dominante — mais barata e com mais benefícios que o controle vetorial clássico — na perspectiva do sistema de saúde (SUS).

A TII/TIE parece ser uma estratégia segura, quantos ao impacto nos biomas. Mas seus efeitos ambientais de longo prazo não são conhecidos, de fato. Os custos do impacto ambiental, inclusive de estratégias para mitigar possíveis desastres ambientais, não foram considerados neste estudo de custo-efetividade, o que também é uma limitação metodológica.

## CONCLUSÃO

Comparada à estratégia de controle vetorial tradicional (uso de inseticidas e manejo ambiental), a estratégia de TII/TIE é custo-efetiva na perspectiva do SUS no Estado de Goiás e é dominante na perspectiva da sociedade. Diante disto, é recomendável que o Estado de Goiás implante a estratégia para controle da dengue e outras arboviroses através da estratégia de TII/TIE, para controle do mosquito *Aedes aegypti*.

## DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores não têm vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participam de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos. Os autores trabalham na Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, o que pode ser potencial fonte de conflito de interesses. Os autores não tiveram nenhum papel no processo de revisão por pares

deste artigo.

Esta pesquisa não recebeu nenhuma bolsa específica de agências de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

A submissão e aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa não se aplica a esta investigação, pois não envolveu diretamente seres humanos como participante de pesquisa. Os métodos de pesquisa foram exclusivamente de pesquisa documental, bibliográfica e modelagem matemática.

## REFERÊNCIAS

1. Teich V, Arinelli R, Fahham L. Aedes aegypti e sociedade: o impacto econômico das arboviroses no Brasil. J Bras Econ Saúde [Internet]. 2017 [cited 2022 Sep 30];9(3):267–76. Available from: <https://doi.org/10.21115/JBES.v9.n3.p267-76>.
2. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Vigilância das Arboviroses do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas causados por vírus transmitidos pelo mosquito Aedes (dengue, chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 52, 2021. Boletim epidemiológico [Internet]. 2022 Jan 7 [cited 2022 Sep 30];1–15. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2022/boletim-epidemiologico-vol-53-no1.pdf/view>.
3. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Vigilância das Arboviroses do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Monitoramento dos casos de arboviroses até a semana epidemiológica 35 de 2022. Boletim epidemiológico. 2022:1-37.
4. Ryan PA, Turley AP, Wilson G, Hurst TP, Retzki K, Brown-Kenyon J, et al. Establishment of wMel Wolbachia in Aedes aegypti mosquitoes and reduction of local dengue transmission in Cairns and surrounding locations in northern Queensland, Australia. Gates Open Res [Internet]. 2020 Apr 8 [cited 2022 Sep 30];3:1547. Available from: <https://doi.org/10.12688/gatesopenres.13061.2>.
5. Brady OJ, Kharisma DD, Wilastonegoro NN, O'reilly KM, Hendrickx E, Bastos LS, et al. The cost-effectiveness of controlling dengue in Indonesia using wMel Wolbachia released at scale: a modelling study. BMC Med [Internet]. 2020 Jul 9 [cited 2022 Sep 30];18(1):1-12. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-020-01638-2>.

6. World Mosquito Program. Brazil [Internet]. Monash University. 2022 [cited 2022 Sep 30]. p. 1. Available from: <https://www.worldmosquitoprogram.org/en/global-progress/brazil>.
7. World Mosquito Program. Sobre o Método Wolbachia [Internet]. Monash University. 2022 [cited 2022 Sep 30]. p. 1. Available from: <https://www.worldmosquitoprogram.org/sobre-o-metodo-wolbachia>.
8. Florêncio V, Dourado P, Santos P, Vieira L. Estratégias Exitosas para o Controle da Dengue [Internet]. Goiânia; 2022. Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/06/1371259/estrategias-exitosas-para-o-controle-da-dengue-1.pdf>.
9. Pagendam DE, Trewin BJ, Snoch N, Ritchie SA, Hoffmann AA, Staunton KM, et al. Modelling the Wolbachia incompatible insect technique: strategies for effective mosquito population elimination. BMC Biol [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Sep 30];18(1):1–13. Available from: <https://bmcbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12915-020-00887-0>.
10. Garcia G de A, Sylvestre G, Aguiar R, da Costa GB, Martins AJ, Lima JBP, et al. Matching the genetics of released and local *Aedes aegypti* populations is critical to assure Wolbachia invasion. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2019 [cited 2022 Sep 30];13(1):e0007023. Available from: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0007023>.
11. Suwantika AA, Supadmi W, Ali M, Abdulah R. Cost-effectiveness and budget impact analyses of dengue vaccination in Indonesia. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2021 Aug;15(8):e0009664. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009664>.
12. Santos SM, Amorim F, Ferreira I de A, Coelho GE, Itria A, Siqueira Junior JB, et al. Estimativa de custos diretos do Programa Municipal de Controle da Dengue de Goiânia-GO. Epidemiol e Serviços Saúde [Internet]. 2015;24(4):661–70. Available from: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000400008>.
13. Martelli CMT, Siqueira Junior JB, Parente MPPD, Zara AL de SA, Oliveira CS, Braga C, et al. Economic Impact of Dengue: Multicenter Study across Four Brazilian Regions. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2015 Sep 24;9(9):e0004042. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004042>.
14. Banco Central do Brasil. Calculadora do cidadão [Internet]. 2023. p. 1. Available from: <https://www3.bcb.gov.br/CALCIDADA0/publico/exibirFormCorrecaoValores.do?method=exibirFormCorrecaoValores>.
15. Utarini A, Indriani C, Ahmad RA, Tantowijoyo W, Arguni E, Ansari MR, et al. Efficacy of Wolbachia-Infected Mosquito Deployments for the Control of Dengue. N Engl J Med [Internet]. 2021 Jun 10 [cited 2022 Sep 30];384(23):2177–86. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2030243>.

16. Secretaria de Estado da Saúde (GO). Indicadores de Saúde: Dengue [Internet]. 2022. p. 1–10. Available from: <https://indicadores.saude.go.gov.br/public/dengue.html>.
17. Ministério da Saúde (BR). Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde (BR); 2014 [cited 2021 Aug 21]; 1-135 p. Available from: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_diretriz\\_avaliacao\\_economica.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf).
18. Ministério da Saúde (BR). Avaliação Econômica em Saúde: desafios para gestão no Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde (BR); 2008. 1-104 p.
19. Fiocruz Minas. Método Wolbachia contra arboviroses chega a Belo Horizonte [Internet]. Fiocruz. 2020 [cited 2022 Sep 30]. p. 1. Available from: <https://portal.fiocruz.br/noticia/metodo-wolbachia-contr-arboviroses-chega-belo-horizonte>.
20. Instituto René Rachou Fiocruz Minas. MG assina termo de compromisso para construir biofábrica da bactéria Wolbachia no estado [Internet]. Fiocruz. 2021 [cited 2022 Sep 30]. p. 1. Available from: <https://www.cpqrr.fiocruz.br/pg/mg-assina-termo-de-compromisso-para-construir-biofabrica-da-bacteria-wolbachia-no-estado/>.
21. Bio-Manguinhos. Biofábrica do Método Wolbachia é inaugurada em Campo Grande (MS) [Internet]. Fiocruz. 2020 [cited 2022 Sep 30]. Available from: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/2112-biofabrica-do-metodo-wolbachia-e-inaugurada-em-campo-grande-ms>.
22. Siqueira L. Fiocruz Ceará utilizará Método Wolbachia para diminuir a transmissão de arboviroses no Estado [Internet]. LARIISA Saúde Digital. 2022 [cited 2022 Sep 30]. p. 1. Available from: <https://lariisasaudedigital.com/news/fiocruz-ceara-utilizara-metodo-wolbachia-para-diminuir-a-transmissao-de-arboviroses-no-estado/>.