

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE ECONOMIA, ADMINISTRAÇÃO E**  
**CONTABILIDADE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ECONOMIA**

**AVALIAÇÃO DO MÉTODO WOLBACHIA NO CONTROLE**  
**DA DENGUE: APLICAÇÃO DO MÉTODO DE CONTROLE**  
**SINTÉTICO**

**TEDDY HENRIQUE BORGES**

**ORIENTADOR: DR. RAFAEL TERRA DE MENEZES**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL EM ECONOMIA**  
**DO SETOR PÚBLICO DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA.**

**BRASÍLIA/DF: OUTUBRO – 2023**

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE ECONOMIA, ADMINISTRAÇÃO E**  
**CONTABILIDADE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ECONOMIA**

**AVALIAÇÃO DO MÉTODO WOLBACHIA NO CONTROLE DA**  
**DENGUE: APLICAÇÃO DO MÉTODO DE CONTROLE SINTÉTICO**

**TEDDY HENRIQUE BORGES**

**DISSERTAÇÃO APRESENTADA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO (PROFISSIONAL) EM ECONOMIA DO SETOR PÚBLICO DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA, COMO REQUISITO PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM ECONOMIA.**

**APROVADA POR:**

---

**Prof. Dr. Rafael Terra de Menezes (ECO/FACE - UNB) (Orientador)**

---

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Dra. Ana Carolina Pereira Zoghbi (ECO/FACE - UNB)**  
**(Examinador Interno)**

---

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Deborah Oliveira Martins Reis (Membro Suplente)**

**BRASÍLIA/DF, 20 DE OUTUBRO DE 2023.**

## RESUMO

O Brasil tem alcançado posição de destaque em relação à incidência da dengue e os impactos socioeconômicos desta doença são significativos. Os métodos de controle tradicionais têm se mostrado insuficientes ou mesmo ineficazes no combate à disseminação e incidência desta doença. Este trabalho avalia o impacto da aplicação de uma nova técnica que usa mosquitos manipulados biologicamente com a bactéria *Wolbachia* com o objetivo de reduzir a ocorrência da dengue. Para tanto, foi feito um estudo comparativo utilizando-se de grupos de controle sintético, com base em dados públicos da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, município onde foi aplicada a referida técnica entre os anos de 2017 a 2020. Os resultados sugerem que a técnica é exitosa, desde que sejam alcançados níveis satisfatórios de incorporação de mosquitos infectados no meio ambiente. Os resultados foram interpretados considerando a supressão de dados sobre incidência da dengue em meio à pandemia de Covid-19 sem descartar a possibilidade da introdução de problemas na execução da técnica devido à instauração do estado calamitoso. Tornou-se evidente que a fase de implantação da técnica em uma região urbana como a do Rio de Janeiro é crítica, exigindo pesquisa e monitoramento constantes por período não inferior a 5 anos, sob risco de perda do investimento. Concomitantemente foi demonstrado o uso do método de controle sintético com a utilização de dados do SINAN para a pesquisa de impacto de programas de controle da dengue.

**Palavras-chave:** Dengue, Controle Vetorial, *Wolbachia*, Método de Controle Sintético.

## **ABSTRACT**

Brazil has achieved a prominent position in relation to the incidence of dengue and the socioeconomic impacts of this disease are significant. Traditional control methods have proven to be insufficient or even ineffective to combat the spread and incidence of this disease. This work evaluates the impact of the application of a new technique that uses biologically manipulated mosquitoes with the *Wolbachia* bacteria with the aim of reducing the occurrence of dengue. To do this, a comparative study was carried out using synthetic control groups, based on public data from the Municipal Health Department of Rio de Janeiro, a municipality where the technique mentioned above was applied between the years 2017 to 2020. The results suggest that the technique is effective, provided that satisfactory levels of incorporation of infected mosquitoes into the environment are achieved. One of the most desirable characteristics of the technique, self-sustainability, was not observed. The results were interpreted considering the suppression of data on dengue incidence in the midst of the Covid-19 pandemic without discarding the possibility of introducing problems in the execution of the technique due to the establishment of a calamitous state. It became evident that the implementation phase of the technique in an urban area like Rio de Janeiro is critical, requiring constant research and monitoring for a period not less than 5 years, facing the potential loss of investment. At the same time, it demonstrated the use of synthetic control approach with the use of SINAN data for impact research on dengue control programs.

**Keywords:** Dengue fever, Vector Control, *Wolbachia*, Synthetic Control Method.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Cidade do Rio de Janeiro, área de soltura (tratamento) e subdivisões (zonas).....	13
Figura 2 - Quantidade de mosquitos soltos por zona durante o tratamento .....	14
Figura 3 - Casos de Dengue no Rio de Janeiro - 2014 a 2023 .....	15
Figura 4 - Diagrama de caixa de casos anuais - Rio de Janeiro .....	17
Figura 5 - Destaque de regiões administrativas analisadas .....	18
Figura 6 – Incidência da dengue na zona RJ1 – Unidades tratada e sintética.....	23
Figura 7 – Diferença entre valores da unidade RJ1 tratada e sintética.....	24
Figura 8 – Inferência – Teste de Placebos RJ1 e unidades de controle.....	25
Figura 9 – Inferência - Razão MSPE pós e pré tratamento RJ1 e unidades de controle.....	26
Figura 10 - Incidência da dengue na zona RJ2 – Unidades tratada e sintética.....	29
Figura 11 - Diferença entre valores da unidade RJ2 tratada e sintética .....	29
Figura 12 - Inferência – Teste de Placebos RJ2 e unidades de controle .....	30
Figura 13 - Inferência - Razão MSPE pós e pré tratamento RJ2 e unidades de controle.....	31
Figura 14 - Incidência da dengue na zona RJ3.1 – Unidades tratada e sintética.....	33
Figura 15 - Inferência – Teste de Placebos RJ3.1 e unidades de controle .....	34
Figura 16 - Inferência - Razão MSPE pós e pré tratamento RJ3.1 e unidades de controle.....	34

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Composição das zonas de soltura por bairros .....	13
Tabela 2 - Notificações de casos de Dengue até a 20ª Semana Epidemiológica- Rio de Janeiro .....	16
Tabela 3 – Comparação de valores das variáveis preditoras – zona RJ1 .....	21
Tabela 4 – Peso das variáveis para a formação da unidade sintética RJ1 .....	21
Tabela 5 – Peso de cada zona para a formação da unidade sintética RJ1 .....	22
Tabela 6 – Tabela comparativa da incidência da dengue - efeito do tratamento em RJ1 .....	24
Tabela 7 - Comparação de valores das variáveis preditoras – zona RJ2.....	27
Tabela 8 - Peso das variáveis para a formação da unidade sintética RJ2.....	27
Tabela 9 - Peso de cada zona para a formação da unidade sintética RJ2 .....	27
Tabela 10 - Tabela comparativa da incidência da dengue - efeito do tratamento em RJ2 .....	30
Tabela 11 - Comparação de valores das variáveis preditoras – zona RJ3.1 .....	32
Tabela 12 - Peso das variáveis para a formação da unidade sintética RJ3.1 .....	32
Tabela 13 – Peso de cada zona para a formação da unidade sintética RJ3.1 .....	32

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>7</b>
<b>2. METODOLOGIA .....</b>	<b>9</b>
<b>2.1. DADOS .....</b>	<b>12</b>
<b>2.2. ANÁLISE EXPLORATÓRIA.....</b>	<b>14</b>
<b>2.3. ESTRATÉGIA EMPÍRICA.....</b>	<b>19</b>
<b>3. RESULTADOS .....</b>	<b>20</b>
<b>3.1. ZONA RJ1.....</b>	<b>20</b>
<b>3.2. ZONA RJ2.....</b>	<b>27</b>
<b>3.3. ZONA RJ3.1.....</b>	<b>31</b>
<b>4. CONCLUSÃO .....</b>	<b>35</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>36</b>

# 1. INTRODUÇÃO

Em se tratando de dengue, o Brasil tem se destacado entre os países pan-americanos. A Organização Pan-Americana da Saúde apresenta o país em primeiro lugar entre aqueles com maiores números de casos de dengue, o que naturalmente decorre de sua extensão territorial e tamanho da população frente à demais regiões. No entanto, o número de casos proporcional à população também coloca o Brasil em posição de destaque como o segundo país na classificação de 2023, atrás somente da Bolívia. Até a 26ª semana epidemiológica de 2023 foram 2.376.522 casos de dengue acumulados, resultando 1110,56 casos por 100 mil habitantes (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2023).

Em 2016, os custos de combate ao mosquito *Aedes Aegypti*, vetor da dengue, chikungunya e Zika, e custos médicos diretos e indiretos relacionados a essas arboviroses representaram aproximadamente 2% de todo o orçamento do país previsto para a saúde, o que evidencia o considerável impacto econômico e social destas doenças (TEICH, ARINELLI e FAHHAM, 2017). Tal panorama revela a dimensão do desafio a ser cumprido no objetivo de controlar a dengue, uma arbovirose que detém o maior número de casos do seu tipo no território brasileiro, gerando epidemias em ciclos de 3 a 5 anos (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2023).

Atualmente encontram-se aprovadas no Brasil pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) duas vacinas para prevenção contra a dengue, as quais seguem em fase de monitoramento pós-mercado (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2023). Sem adoção pelo Sistema Único de Saúde, a vacinação ampla da população segue ainda sendo uma expectativa no combate à dengue, para o qual prevalece a recomendação de combate ao vetor como forma mais eficaz de controle da doença.

A principal forma de combate e controle do vetor da dengue, o mosquito *Aedes aegypti*, tem sido o método mecânico, o qual é a base das campanhas promovidas pelo Ministério da Saúde, que consiste em eliminar os criadouros do mosquito através da prevenção do acúmulo de água parada. Esse método tem sido empregado desde o século XVII, quando se fez a associação e posteriormente a confirmação de que arboviroses, como a febre amarela e dengue, são transmitidas por este mosquito, que faz a postura de ovos preferencialmente em porções de água limpa, com baixa presença de compostos orgânicos.

Outra forma de combate ao mosquito é através do uso de inseticidas, que podem ser aplicados tanto na fase larval do vetor quanto na fase adulta. O controle químico, aliado ao



método mecânico citado anteriormente, foi utilizado em meados do século passado e através dessa abordagem o *Aedes aegypti* foi considerado erradicado por duas ocasiões, em 1955 e 1973. No entanto, eventualmente a reintrodução do vetor ocorreu, até que a partir de 1984, a presença do mosquito transmissor da dengue já estava sendo registrada em quase todos os estados brasileiros, já de uma forma que não se pôde controlar, provocando epidemias e elevando a dengue a níveis endêmicos no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

A combinação entre o método mecânico e químico ainda tem sido a abordagem mais usada no combate à dengue no Brasil (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA., 2009). No entanto, décadas de utilização de inseticidas químicos resultaram no estabelecimento no Brasil de populações de *Aedes aegypti* resistentes, forçando o abandono de inseticidas tradicionais de forma que atualmente somente uma opção de controle químico ainda tem eficiência no controle contra *Aedes aegypti* adulto (o inseticida malathion) (INSTITUTO OSWALDO CRUZ / FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (IOC / FIOCRUZ), 2016). Para contornar o problema da resistência aos inseticidas químicos e problemas ambientais causados por eles, estão sendo alternativamente empregados agentes biológicos com propriedades larvicidas, sem, no entanto, haver mudança transformadora nos métodos de prevenção e controle do vetor.

O cenário epidemiológico no Brasil durante as últimas décadas mostra um aumento quase linear no número de casos, o que é evidenciado considerando os números em períodos de maiores surtos, o que revela a limitação dos métodos tradicionais frente à evolução genética do vetor e do aumento da área e da complexidade dos espaços urbanos.

No cenário mundial, assim como no Brasil, a dengue também tem se proliferado de forma preocupante e novas estratégias de controle do *Aedes aegypti* tem sido consideradas e analisadas. Conforme a Organização Mundial da Saúde, destacam-se atualmente duas novas tecnologias para o controle de populações de mosquitos vetores de doenças, a saber, os mosquitos geneticamente modificados e os manipulados biologicamente com *Wolbachia* (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2019). Esta última técnica consiste na introdução de bactérias do gênero *Wolbachia* em mosquitos *Aedes aegypti* para que, ao se reproduzirem com populações de mosquitos locais, a nova prole infectada substitua a população original gradativamente. Os mosquitos que carregam a *Wolbachia* apresentam alterações diversas que, exploradas adequadamente, resultam na redução da transmissão não somente da dengue, mas também de outras arboviroses como Zika e Chikungunya.

No Brasil atual, a técnica de mosquitos *Aedes aegypti* infectados com a *Wolbachia*, simplificada chamada Método *Wolbachia*, tem sido aplicada nas regiões do Rio de Janeiro (RJ), Niterói (RJ), Campo Grande (MS), Belo Horizonte (MG) e Petrolina (PE) (WORLD MOSQUITO PROGRAM, 2023), por iniciativa do grupo *World Mosquito Program* com o apoio do Ministério da Saúde e condução pela Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ. Desde 2012, com o anúncio do Projeto Eliminar a Dengue: Desafio Brasil, solturas controladas de mosquitos infectados estão sendo conduzidas sob estrito monitoramento com o fim de produzir evidências do impacto da técnica usada. Aplicações desde método em outras cidades do mundo já tem resultado em redução significativa do número de casos de dengue, como apontou um estudo do tipo RCT (*Randomized Controlled Trial*) em Yogyakarta, Indonésia, o qual indicou uma redução de 77% na incidência de dengue em áreas tratadas com *Wolbachia* (UTARINI, INDRIANI, *et al.*, 2021). Tal eficácia traz a expectativa de estarmos diante de uma tecnologia disruptiva no campo do combate às arboviroses, especificamente em relação àquelas transmitidas pelo mosquito *Aedes aegypti*.

No momento, a pesquisa sobre o método *Wolbachia* tem revelado resultados promissores, sem, no entanto, estar exaurida, sendo útil haver maiores evidências práticas sobre sua escalabilidade, versatilidade, custos e eficiência a nível operacional. Diante disso, este trabalho busca contribuir com a análise do Método *Wolbachia* ao estimar seu impacto sobre o número de casos de dengue nas regiões onde foi aplicado, criando evidências baseadas em dados públicos gerados e usados por todas as esferas do governo brasileiro, inclusive para a criação e análise de políticas públicas.

Após a Introdução, o texto apresenta, na seção 2, a formalização da metodologia de análise empregada, a origem e natureza dos dados, além de realizar uma análise criteriosa para a seleção dos dados mais adequados. A Seção 3 apresenta os resultados da análise de forma individualizada para três zonas previamente selecionadas, momento no qual são feitas considerações sobre o efeito da aplicação do método *Wolbachia*. Finalmente, a Seção 4 traz as conclusões do estudo, seguidas pelas referências bibliográficas consultadas.

## **2. METODOLOGIA**

Esta análise será conduzida com a aplicação do método de controle sintético, assim como descrito por Abadie e Gardeazabal (2003) e Abadie et al. (2010). Estes autores conduziram uma análise comparativa no país Basco, uma região da Espanha, a partir de um

contrafactual sintético construído utilizando dados de um grupo de regiões de controle. Analogamente neste trabalho será estimada a diferença na incidência da dengue após o tratamento promovido pelo programa Eliminar a Dengue: Desafio Brasil em regiões selecionadas da cidade do Rio de Janeiro.

O método consiste em construir uma unidade sintética que, comparada à unidade real tratada, possa refletir em conclusões acerca do desempenho desta na ausência do tratamento. Para tanto, Abadie e Gardeazabal (2003) conceitualizaram uma unidade sintética a partir de uma média ponderada de características das unidades de controle disponíveis que mais se aproximassem do desempenho da unidade tratada antes do tratamento.

Formalmente, considere  $j+1$  como o número de unidades observadas pelo período  $t = 1, 2, \dots, T$ , onde  $j$  representa o número de unidades de controle (nas quais não houve nenhuma intervenção). O período anterior à intervenção é  $T_0$ , de forma que  $1 < T_0 < T$ . Defina  $Y_{it}$  como os valores da variável de interesse para a unidade  $i$  no período  $t$ , sendo  $i \in \{1, 2, \dots, j+1\}$ . Dessa forma, o objetivo é estimar  $\tau_{it}$ , sendo:

$$\tau_{it} = Y_{it} - Y_{it}^N, \text{ para } t > T_0$$

onde  $Y_{it}$  são valores observados da unidade  $i$  e  $Y_{it}^N$  são valores não observados da mesma unidade sem a influência do tratamento. Para tanto, a estratégia é estimar os valores de  $Y_{it}^N$  para  $t > T_0$  a partir das unidades de controle disponíveis.

Considere o índice  $i = 1$  como sendo da unidade tratada. O método em Abadie e Gardeazabal (2003) consiste em encontrar um vetor de pesos  $w^*$  entre os vetores  $W(w_2, w_3, \dots, w_{j+1})$ , em que  $w_j \geq 0$  e  $\sum_{j=2}^{j+1} w_j = 1$ , tal que:

$$\hat{Y}_{1t}^N = \sum_{j=2}^{j+1} w_j^* Y_{jt}$$

em que  $Y_{jt}$  é termo que representa os valores da variável de interesse das unidades de controle.

Dessa forma, o estimador para o efeito do tratamento pode ser obtido a partir da diferença a seguir:

$$\hat{\tau}_{1t} = Y_{1t} - \hat{Y}_{1t}^N, \text{ para } t > T_0$$

Seguindo na implementação do método, Abadie e Gardeazabal (2003) propõem que o vetor  $w^*$  seja escolhido de forma que a unidade sintética resultante seja a que melhor represente a unidade tratada antes da intervenção, por meio dos valores das variáveis preditoras. Seja  $X_1(k \times l)$  a matriz de valores anteriores ao tratamento das características preditoras da variável de interesse da unidade tratada. Seja  $X_0(k \times j)$  a matriz de valores das mesmas variáveis, mas das  $j$  unidades de controle. O cálculo do controle sintético envolve, numericamente, a minimização da distância entre  $X_1$  e  $X_0W$ , restrito a  $w_j \geq 0$  e  $\sum_{j=2}^{j+1} w_j = 1$ :

$$\|X_1 - X_0W\| = \sqrt{(X_1 - X_0W)'V(X_1 - X_0W)}$$

onde  $V$  é definida como uma matriz simétrica ( $k \times k$ ) e positiva semidefinida, introduzida no cálculo para permitir a atribuição de diferentes pesos às variáveis em  $X_0$  e  $X_1$ .

Como se observa, a minimização acima tem solução o vetor de pesos  $w^*(v^*)$ , onde  $v^*$  também é resultado de um processo de otimização. Como abordado por Abadie *et al* (2011), e implementado no algoritmo usado na presente análise, a escolha ótima de  $V$  é aquela que gera pesos que minimizam o erro quadrático médio da variável de interesse, antes da intervenção.

Com o fim de implementar uma forma de inferência estatística para o método de controle sintético desenvolvido, Abadie e Gardeazabal (2003) realizaram um estudo que foi chamado de “estudo de placebos”, que consiste em aplicar o método nas unidades de controle para a obtenção de resultados de falsas intervenções. Estes resultados são então comparados com o resultado estimado para a unidade que realmente recebeu o tratamento, de onde se pode produzir um parâmetro de quão rara é a magnitude do efeito do tratamento que foi observada sobre a unidade tratada (ABADIE, DIAMOND e HAINMUELLER, 2011). Na prática isso é feito calculando-se a razão ( $r_j$ ) entre o erro quadrático médio de previsão (MSPE) pós e pré intervenção. Essa razão mede a qualidade do ajuste do controle sintético produzido pós-tratamento relativamente à qualidade do ajuste no período pré-tratamento.

Um *p-valor* para a inferência estatística descrita é então implementado usando os valores de  $r_j$ , sendo calculado como a razão entre o número de unidades que apresentaram  $r_j$  menor ou igual ao da unidade tratada e o total de unidades observadas (ABADIE, 2020).

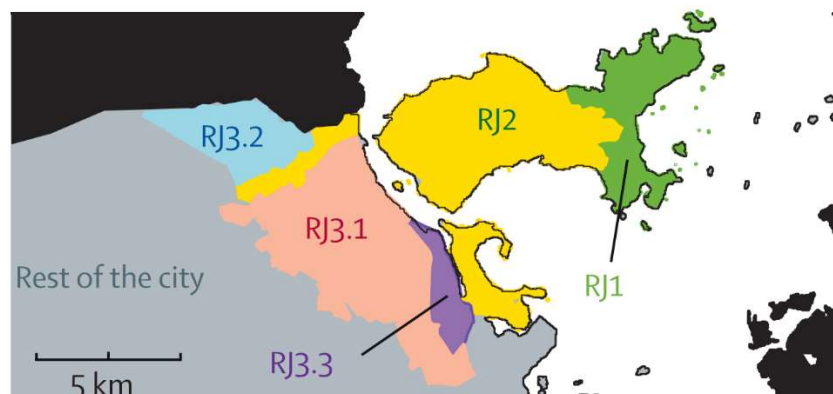
## 2.1.DADOS

Os dados que subsidiam este estudo são públicos e foram obtidos da Secretaria Municipal de Saúde da cidade do Rio de Janeiro (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO, 2023). Os mesmos são originários do Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN, mantido pelo Governo Brasileiro através do Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde do Ministério da Saúde. Este sistema consiste em uma plataforma digital que é alimentada pela notificação de doenças e agravos que constam na lista nacional de doenças de notificação compulsória, da qual a dengue faz parte. Operado de forma sistemática e descentralizada, seguindo os fundamentos do SUS, o SINAN é um sistema robusto e que alcançou abrangência em todo o território nacional, por meio do qual as informações sobre a morbidade da população brasileira são usadas para subsidiar o planejamento, operação e controle das ações no âmbito do SUS.

As características da fonte de dados utilizada neste trabalho conferem à análise realizada o aspecto prático necessário à produção de evidências sobre o método *Wolbachia*. Elas asseguram que os resultados obtidos sejam confiáveis, facilmente reproduzíveis, alinhados aos parâmetros usuais do SUS e que possam ser utilizados para embasar decisões relacionadas ao tema em questão.

Foram selecionados casos prováveis de dengue entre os anos de janeiro de 2014 a junho de 2023, período que abrange o início e término da soltura de mosquitos manipulados através do programa Eliminar a Dengue: Desafio Brasil na cidade do Rio de Janeiro (GARCIA, SYLVESTRE, *et al.*, 2019) (GESTO, PINTO, *et al.*, 2021) (SANTOS, DUROVNI, *et al.*, 2022). As ações no âmbito deste programa incluíram uma fase inicial de estudos sobre adaptação e desempenho de linhagens específicas do mosquito *Aedes aegypti* infectados com a *Wolbachia*, os quais foram conduzidos tanto em laboratório quanto em campo, na comunidade de Tubiacanga, localizada na Ilha do Governador, na cidade do Rio de Janeiro (GARCIA, SYLVESTRE, *et al.*, 2019). Após essa primeira fase e feita a seleção da linhagem que apresentou melhor desempenho no cenário do Rio de Janeiro (de forma a equiparar-se com a população local de mosquitos) foram conduzidas solturas entre agosto de 2017 e dezembro de 2019. A área de soltura foi subdividida em 5 zonas, aproveitando-se da divisão municipal de bairros e regiões administrativas, as quais foram denominadas RJ1, RJ2, RJ3.1, RJ3.2, RJ3.3, conforme figura a seguir:

Figura 1 - Cidade do Rio de Janeiro, área de soltura (tratamento) e subdivisões (zonas)



Fonte: (SANTOS, DUROVNI, *et al.*, 2022)

Um confronto com o mapa das regiões administrativas do Rio de Janeiro de 2018 (INSTITUTO PEREIRA PASSOS, 2018) revela a composição das zonas por bairros conforme tabela 1.

Tabela 1 - Composição das zonas de soltura por bairros

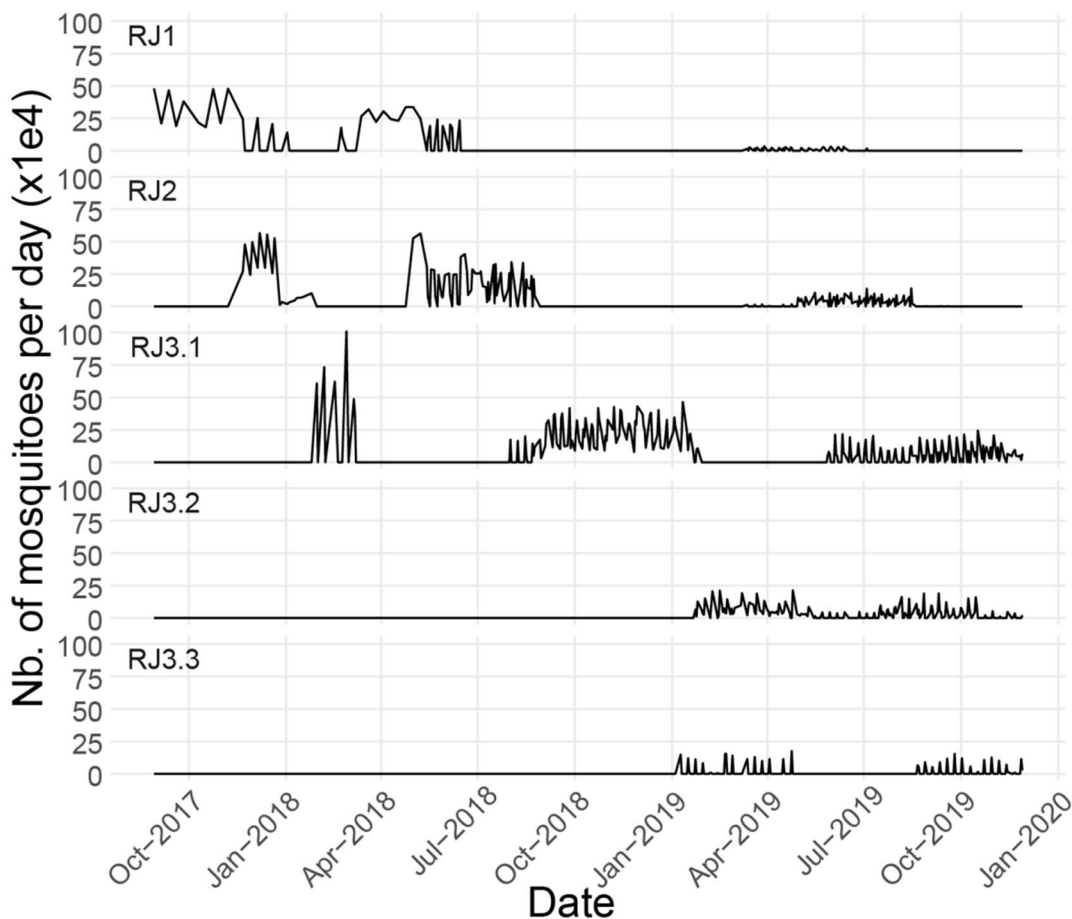
Zona	Composição por Bairro
RJ1	Ribeira, Zumbi, Cacua, Pitangueiras, Praia da Bandeira, Cocotá, Bancários, Freguesia, Tauá, Moneró,
RJ2	Jardim Guanabara, Jardim Carioca, Portuguesa, Galeão, Cidade Universitária, Cordovil
RJ3.1	Manguinhos, Bonsucesso, Ramos, Olaria, Penha, Penha circular, Braz de Pina, Complexo do Alemão
RJ3.2	Parada de Lucas, Vigário Geral, Jardim América
RJ3.3	Maré

Fonte: Elaborado pelo autor

O detalhamento da composição das zonas por bairros foi necessário para a correta análise dos dados, uma vez que os mesmos são referenciados espacialmente com a identificação por bairros. Salvo as zonas que integraram a área de soltura identificada acima, as demais zonas da cidade citadas neste trabalho referem-se às denominadas Regiões Administrativas do município, conforme aparecem na Divisão Territorial Brasileira adotada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE.

O início da soltura dos mosquitos em cada zona pode ser identificado a partir dos estudos que foram conduzidos no âmbito do programa Eliminar a Dengue: Desafio Brasil. A figura 2 apresenta um gráfico que mostra a frequência de mosquitos soltos em cada zona durante o período de tratamento na cidade do Rio de Janeiro.

Figura 2 - Quantidade de mosquitos soltos por zona durante o tratamento



Fonte: (SANTOS, DUROVNI, *et al.*, 2022)

## 2.2. ANÁLISE EXPLORATÓRIA

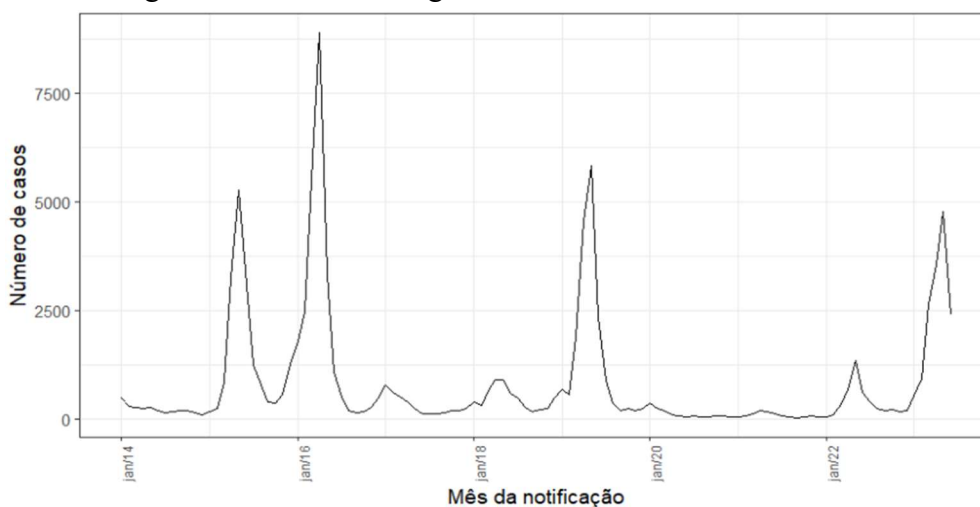
A cidade do Rio de Janeiro é a segunda maior do país, com 6,2 milhões de habitantes segundo o Censo 2022 (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2023). Em comparação ao censo de 2010, quando foram contabilizados 6,3 milhões de habitantes, pode se dizer que não houve alteração significativa no tamanho da população durante este período. Esse fato confere à análise a vantagem de ter uma população do mesmo

tamanho por todo o período analisado, o que, por sua vez, reduz o erro nos cálculos de incidência da dengue.

Ainda sobre as características da cidade do Rio de Janeiro, vale destacar que a mesma é composta de espaços heterogêneos, sendo uma cidade litorânea com aglomerados densamente povoados em espaços escarpados ou planos entre os quais há picos montanhosos cobertos com vegetação típica de mata atlântica.

Nesse contexto, o perfil da dengue no período analisado é apresentado na figura a seguir:

Figura 3 - Casos de Dengue no Rio de Janeiro - 2014 a 2023



Fonte: Ministério da Saúde (SINAN). Gráfico elaborado pelo autor.

Como se observa, de uma forma geral, o número de casos de dengue segue o padrão normalmente observado em outras áreas do Brasil, ou seja, um ciclo anual com aumento do número de casos em períodos chuvosos e diminuição deste número em períodos de seca, intercalados por períodos de surtos (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA., 2009). Além das condições climáticas, as medidas de prevenção e controle adotadas pelas autoridades locais também influenciam no progresso da transmissão da doença.

Convém destacar na Figura 3 o período entre 2020 e 2022, anos em que se estabeleceu a pandemia da COVID-19 (*Coronavirus Disease-2019*) e no qual se observa uma alteração na sazonalidade e diminuição significativa do número de casos registrados. Essa alteração fica ainda mais evidente na Tabela 2 abaixo ao se comparar o número de notificações dos anos de 2020 e 2021 mesmo com anos onde houveram surtos menos significativos, como 2017 e 2018. A cidade do Rio de Janeiro, juntamente com a cidade de São Paulo foram as primeiras cidades



a registrarem casos de Covid-19, principalmente por receberem a maior parte dos voos internacionais que chegam no Brasil.

Tabela 2 - Notificações de casos de Dengue até a 20ª Semana Epidemiológica- Rio de Janeiro

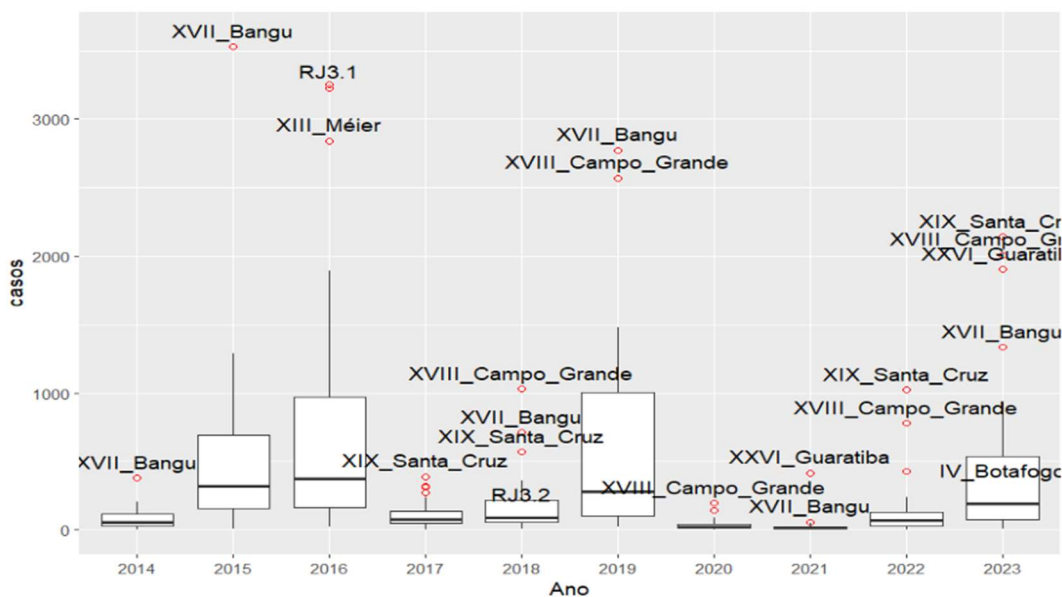
<b>SE \ Ano</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>
<b>1</b>	58	620	151	62	127	3	13	12
<b>2</b>	29	403	180	84	133	5	6	8
<b>3</b>	41	421	175	112	164	4	9	10
<b>4</b>	34	415	222	77	160	2	19	7
<b>5</b>	57	465	190	90	132	6	18	21
<b>6</b>	39	561	180	60	122	6	13	24
<b>7</b>	61	749	184	64	143	4	13	21
<b>8</b>	89	721	94	93	150	2	21	33
<b>9</b>	118	859	110	92	133	2	15	33
<b>10</b>	167	1027	117	149	216	5	20	59
<b>11</b>	225	1189	140	131	351	0	29	65
<b>12</b>	251	1568	114	149	495	0	29	116
<b>13</b>	387	2538	110	186	637	1	32	100
<b>14</b>	607	2278	117	236	901	2	52	151
<b>15</b>	767	2239	80	218	996	0	52	137
<b>16</b>	913	1824	80	196	1050	0	27	161
<b>17</b>	1165	1769	82	209	1192	1	40	222
<b>18</b>	1152	1103	90	241	1343	0	24	312
<b>19</b>	1320	1013	75	248	1611	1	33	354
<b>20</b>	1346	608	46	235	1252	1	47	256

Fonte: Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro – Elaborada pelo autor

Sousa (2022) destaca que houve declínio das notificações de casos de dengue no Brasil a partir da 10ª Semana Epidemiológica de 2020, período que historicamente deveria se observar o aumento gradativo destas ocorrências. Portanto, muito provavelmente houve subnotificação dos casos de dengue durante o período de combate à pandemia de COVID-19, uma vez que houve redirecionamento dos recursos humanos e materiais para o combate à pandemia. Outros fatores que reforçam a possibilidade de subnotificação são a similaridade dos sintomas causados pela Dengue e pela Covid-19 e o isolamento social imposto à população e por vezes adotado espontaneamente por ela.

Uma análise da distribuição dos casos anuais entre as zonas referenciadas neste trabalho é apresentada na Figura 4 a seguir.

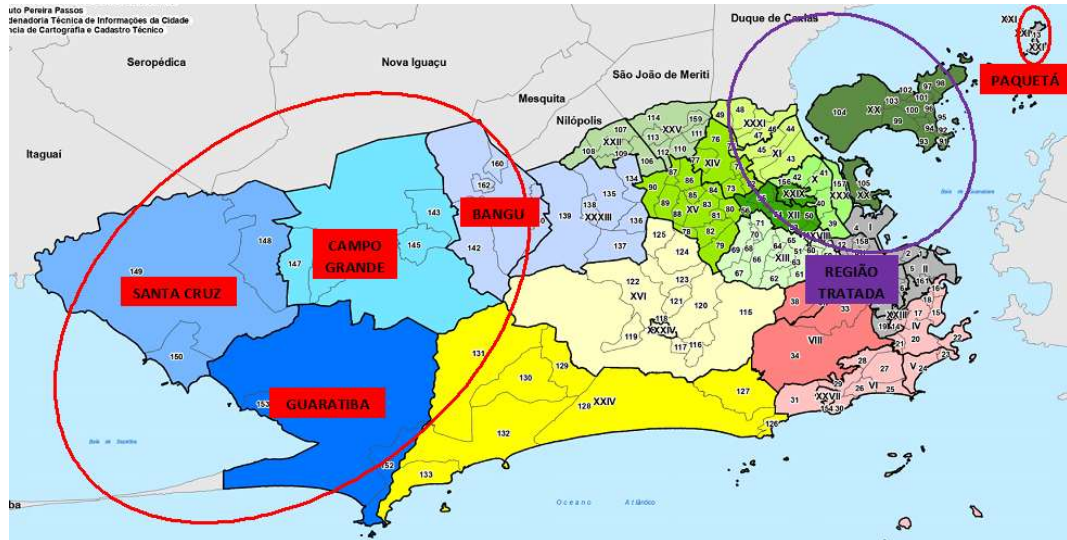
Figura 4 - Diagrama de caixa de casos anuais - Rio de Janeiro



Fonte: Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro – Elaborada pelo autor

É fácil observar na Figura 4, dentro do período analisado, os anos onde houveram surtos da doença, 2015, 2016, 2019. Interessante notar que o ano de 2023, apesar de integrar a base de dados apenas com notificações até o mês de junho, já desponta em comparação aos anos de maiores incidências da dengue. Outra observação importante neste gráfico é a contribuição das zonas no total do número de casos anual. Em anos de surtos, a variação da notificação de casos dentre entre as zonas é grande, com regiões que apresentaram valores entre 6 a 8 vezes o valor mediano registrado. Esses valores extremos não coincidentemente pertencem a regiões com características semelhantes. No gráfico essas regiões aparecem com maior frequência entre os *outliers* (apresentam valores atípicos) e são identificadas sendo Bangu, Campo Grande, Santa Cruz e Guaratiba. Todas são regiões pertencentes à Zona Oeste do Rio de Janeiro, apresentando menor densidade demográfica que as demais zonas, apesar de englobarem a maior parcela da população e sendo a localização de áreas industriais e agrícolas da cidade, se diferenciando, portanto, das regiões onde foram realizadas as solturas de mosquitos com a *Wolbachia*. Na figura 5 a seguir onde se destaca as regiões caracterizadas como *outliers* é possível visualizar ainda que as mesmas não são contíguas à região tratada. Essas diferenças destacadas são importantes para a compreensão do perfil epidemiológico local e, especificamente, para a análise dos dados disponíveis.

Figura 5 - Destaque de regiões administrativas analisadas



Fonte: Prefeitura do Rio de Janeiro – Editado pelo autor

Uma intervenção orientada espacialmente, como é o caso da soltura de mosquitos com *Wolbachia* promovida pela Fiocruz, se revela complexa justamente porque os casos de dengue variam no tempo e no espaço de acordo com as características locais como imunidade da população, comportamento humano, densidade de mosquitos, densidade populacional, tipo de edificações, clima, entre outros (SANTOS, DUROVNI, *et al.*, 2022). Desta forma, conforme destaca Abadie (2020), é uma boa prática selecionar os dados, excluindo-se do rol de unidades de controle aquelas que apresentam discrepâncias significativas relativamente aos seus atributos observados ou suspeitas de discrepâncias em atributos não observados, com intuito de reduzir resultados viesados.

Assim, a presente análise foi conduzida sem os dados das regiões administrativas de Bangu, Campo Grande, Santa Cruz e Guaratiba, pelas diferenças intrínsecas expostas nos parágrafos anteriores. Paquetá também foi excluída da análise por tratar-se de uma ilha isolada do continente, sem acessos viários, caso contrário ao da Ilha do Governador, a qual se encontra totalmente integrada à parte continental da cidade por malha rodoviária, conferindo à localidade uma dinâmica semelhante à parte continental. Ainda, já em uma fase avançada da análise dos dados, foi retirada a região de São Cristóvão, cujos dados de notificações de dengue após a intervenção apresentaram magnitudes que não puderam ser explicadas considerando suas características anteriores ao início do tratamento, apresentando razão entre o MPSE pós-intervenção e MSPE pré-intervenção com magnitude extrema. A hipótese é de que alguma

característica não observada atuou exclusivamente ou com maior intensidade na Região de São Cristóvão que nas outras regiões.

Desta forma todas as outras regiões restantes foram consideradas como grupo tratado se receberam a soltura de mosquitos com *Wolbachia*, ou grupo de controle, sendo estas onde não houve a soltura dos mosquitos.

Além dos casos notificados de dengue, também foram incluídos nesta análise informação sobre o tamanho da população de cada zona analisada, bem como a extensão territorial de cada uma. Desta forma, métricas como a densidade populacional, fração populacional, número de casos por quilômetro quadrado e incidência da dengue puderam complementar a análise.

## **2.3. ESTRATÉGIA EMPÍRICA**

O combate à dengue no Brasil já tem diretrizes bem estabelecidas e que estão bem difundidas e empregadas em toda a estrutura de vigilância nacional. Foi considerado, portanto, que na cidade do Rio de Janeiro as ações de prevenção e controle são aplicadas de forma racional em todas as regiões da cidade, principalmente com base no número de casos, assim como no grau de infestação do *Aedes aegypti* e no tipo de vírus circulante (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2009).

Assim, foi feita uma análise a partir do próprio registro de notificações de casos de dengue, que é um dado primário amplamente divulgado e de fácil obtenção. Entre todas as informações relacionadas à dengue, esses registros são os mais prontamente disponíveis.

O número de casos de dengue, no entanto, é influenciado por vários fatores, entre os quais são as variáveis climatológicas, a imunidade da população, a densidade de vetores, o tipo das edificações e o próprio comportamento humano (SANTOS, DUROVNI, *et al.*, 2022). Vários desses fatores, como se observa, são impossíveis de serem obtidos ou são de difícil mensuração em um estudo não controlado, de forma que, neste trabalho somente foram adicionadas informações sobre o tamanho da população e a área (m<sup>2</sup>) de cada zona considerada, de onde se obtém os dados de densidade populacional e densidade de casos notificados, os quais puderam ser examinados como preditoras dos casos de dengue.

As zonas onde foram realizadas solturas de mosquitos infectados com a *Wolbachia* são consideradas como unidades tratadas, onde será avaliado o impacto desta intervenção no

número de casos de dengue. As demais regiões da cidade são as candidatas a unidades de controle para a formação da unidade sintética comparativa. As zonas do estudo coincidem com as delimitações de zonas administrativas da cidade, proporcionando o uso de dados do sistema de vigilância epidemiológica municipal para a estruturação de uma base de dados espaço-temporal, essencial para a condução da análise.

Foram feitas análises em três das cinco zonas tratadas pelo programa Eliminar a Dengue: Desafio Brasil, a saber, RJ1, RJ2 e RJ3.1. A implantação do método *Wolbachia* exige um período inicial de soltura de mosquitos infectados até que esta nova prole substitua a população original. Eventualmente é atingido um nível mínimo de introgressão na população local de mosquitos. Esse nível mínimo não é o mesmo para todas as localidades, mas é o ponto a partir do qual o processo de substituição dos mosquitos locais pelos mosquitos infectados se torna autossustentável e continua ocorrendo de forma gradativa, sem retrocesso (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2019). Esse período inicial também depende das características locais, tanto espaciais como de características genéticas da população de *Aedes* locais (GARCIA, SYLVESTRE, *et al.*, 2019). Como se observa na figura 02, as solturas nas zonas RJ3.2 e RJ3.3 iniciaram tardiamente, em janeiro de 2019, e com número inferior de mosquitos liberados. Considerando que o nível de introgressão nessas áreas foi de baixo a moderado (SANTOS, DUROVNI, *et al.*, 2022) e ainda que o registro de dados epidemiológicos durante o período pandêmico foi prejudicado, conforme análise na seção anterior, optou-se por não submeter tais áreas à análise proposta.

A manipulação e análise dos dados foi feita utilizando linguagem de programação R. Foi feito o uso do pacote *Synth*, versão 1.1-6, que tem funções dedicadas à análise conforme o Método de Controle Sintético proposto por Abadie and Gardeazabal (2003) e Abadie, Diamond, e Hainmueller (2010).

### **3. RESULTADOS**

#### **3.1.ZONA RJ1**

A tabela 03 a seguir apresenta, para a zona RJ1, os valores das variáveis preditoras antes do tratamento para a unidade real tratada, para a unidade sintética criada e para todas as unidades disponíveis.

Tabela 3 – Comparação de valores das variáveis preditoras – zona RJ1

	Unidade Tratada	Unidade Sintética	Média da Amostra
<b>Fração da população</b>	0.017	0.026	0.029
<b>Densidade populacional</b>	9086.514	9086.477	14808.603
<b>Casos por km<sup>2</sup></b>	1.843	1.844	6.366

Observa-se que as variáveis da unidade RJ1 sintética é bastante semelhante à verdadeira zona RJ1. As médias amostrais das variáveis preditoras nas 21 regiões de controle são fornecidas como comparação.

A tabela 4 abaixo apresenta o resultado da otimização dos pesos das variáveis preditoras para a formação da unidade sintética.

Tabela 4 – Peso das variáveis para a formação da unidade sintética RJ1

	v.weights
<b>Fração da população</b>	0
<b>Densidade populacional</b>	0.905
<b>Casos por km<sup>2</sup></b>	0.095

Observa-se que não foi atribuído nenhum peso à variável que representa a fração da população. Essa variável foi considerada como uma representação (*proxy*) do interesse da administração municipal sobre a unidade em questão, sendo que uma maior população relativa tem maior representatividade junto ao governo da cidade, angariando maiores recursos ou mesmo atenção aos problemas próprios. Mesmo que essa variável não tenha sido considerada na formação da unidade sintética, não significa que a mesma não tenha sua representatividade no mundo real. Conforme destaca Kaul et al. (2018), na abordagem por controle sintético, o uso de todo o histórico da variável dependente como preditora provoca a depreciação das demais variáveis preditoras na formação da unidade sintética, conduzindo a análise a resultados viesados. No caso da dengue, no entanto, a incidência da doença também é influenciada por seus valores passados, uma vez que a autoridade de Vigilância Sanitária considera o histórico negativo da doença como incentivo ao engajamento ao combate e prevenção à doença, seja por meio do aumento de recursos empregados diretamente, seja por meio de campanhas de informação que visam a mudança de comportamento da população. Neste trabalho, portanto,

optou-se pelo uso do número de casos notificados como variável preditora, buscando sempre pela restrição do uso total do histórico desse parâmetro.

Na construção da unidade sintética da zona RJ1, o uso do histórico de casos de dengue foi ponderado pela área de cada unidade, resultando em uma variável de densidade dos casos, a qual dividiu com a variável de densidade populacional os pesos para formação da unidade sintética.

A tabela 5 a seguir apresenta a contribuição de cada uma das unidades de controle para a formação da unidade sintética, com destaque para as unidades da Tijuca e Jacarezinho, que juntas contribuíram com mais de 85%.

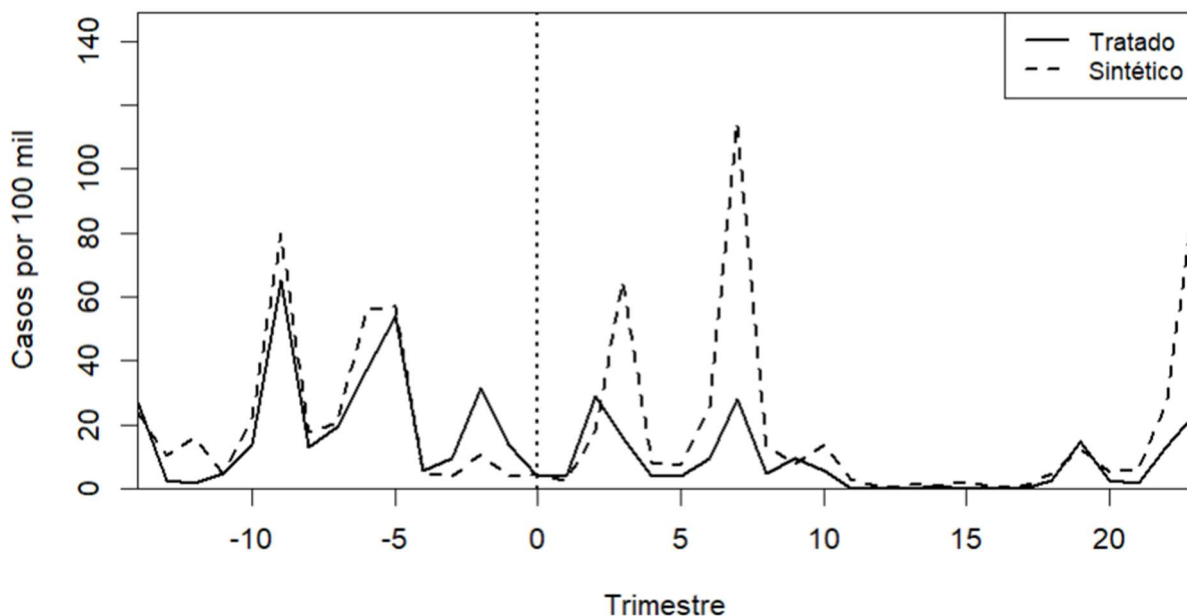
Tabela 5 – Peso de cada zona para a formação da unidade sintética RJ1

<b>Unidade de Controle</b>	<b><i>w.weights</i></b>
<b>Portuária</b>	0.012
<b>Centro</b>	0.013
<b>Rio Comprido</b>	0.004
<b>Botafogo</b>	0.008
<b>Vila Isabel</b>	0.005
<b>Copacabana</b>	0.006
<b>Lagoa</b>	0.029
<b>Tijuca</b>	0.755
<b>Inhaúma</b>	0.006
<b>Méier</b>	0.005
<b>Irajá</b>	0.004
<b>Madureira</b>	0.006
<b>Jacarepaguá</b>	0.005
<b>Anchieta</b>	0.010
<b>Santa Teresa</b>	0.008
<b>Barra da Tijuca</b>	0.000
<b>Pavuna</b>	0.006
<b>Rocinha</b>	0.003
<b>Jacarezinho</b>	0.105
<b>Realengo</b>	0.007
<b>Cidade de Deus</b>	0.004

A figura 6 a seguir apresenta o número de casos notificados de dengue por cada 100 mil habitantes entre os anos de 2014 a 2023. A escala temporal foi dividida em trimestres, no qual

o trimestre 0 representa o início do tratamento no município do Rio de Janeiro, em agosto de 2017.

Figura 6 – Incidência da dengue na zona RJ1 – Unidades tratada e sintética

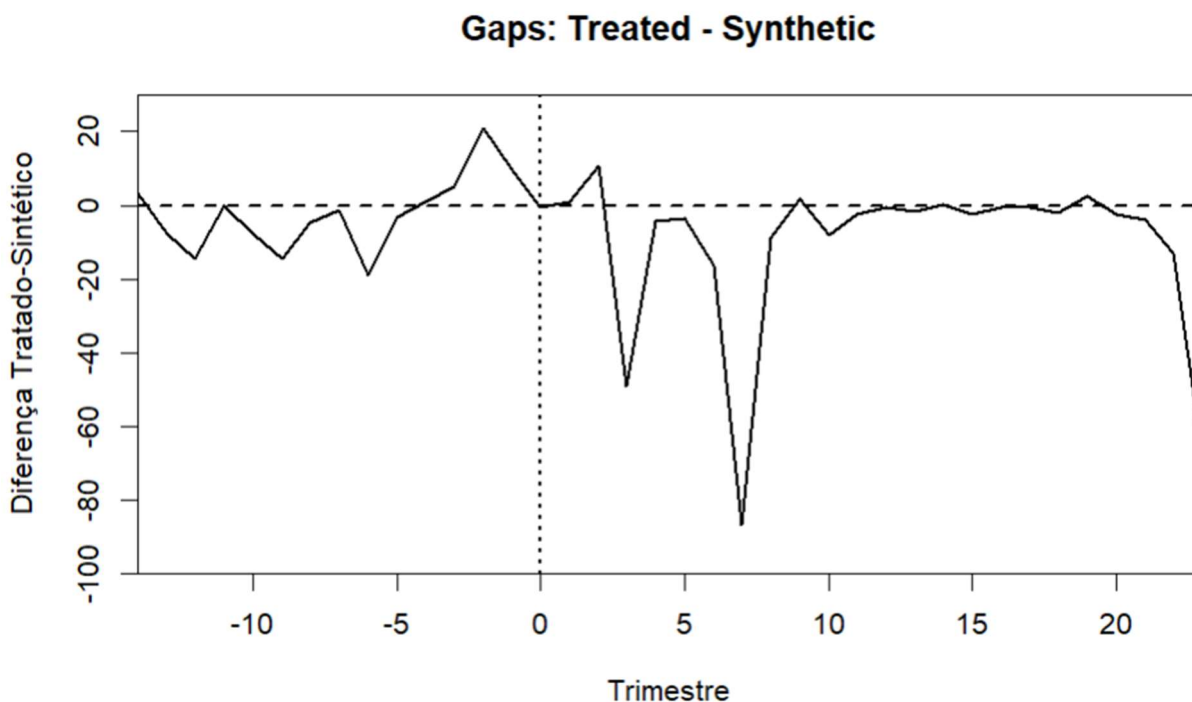


O gráfico apresenta duas tendências, uma para a unidade RJ1 real e outra para a unidade sintética construída. As duas apresentam comportamentos semelhantes antes do tratamento, no entanto, após o tratamento, a unidade sintética diverge, principalmente nos períodos epidêmicos dos anos de 2018, 2019 e 2023.

Uma outra forma de observar se a intervenção estudada apresentou resultados é através do gráfico apresentado na figura a seguir, no qual é apresentada a diferença absoluta entre os valores de incidência da dengue entre a unidade tratada e sintética (*Gap*).



Figura 7 – Diferença entre valores da unidade RJ1 tratada e sintética



A tabela a seguir resume os valores em períodos de picos estimados para os anos de 2018, 2019 e 2023.

Tabela 6 – Tabela comparativa da incidência da dengue - efeito do tratamento em RJ1

	Trimestre 3 (2018)	Trimestre 7 (2019)	Trimestre 23 (2023)
<b>Zona RJ1 sintética</b>	63,8	115	90,3
<b>Zona RJ1 real</b>	15,8	28,0	23,3
<b>Redução estimada</b>	75,2%	75,6%	74,2%

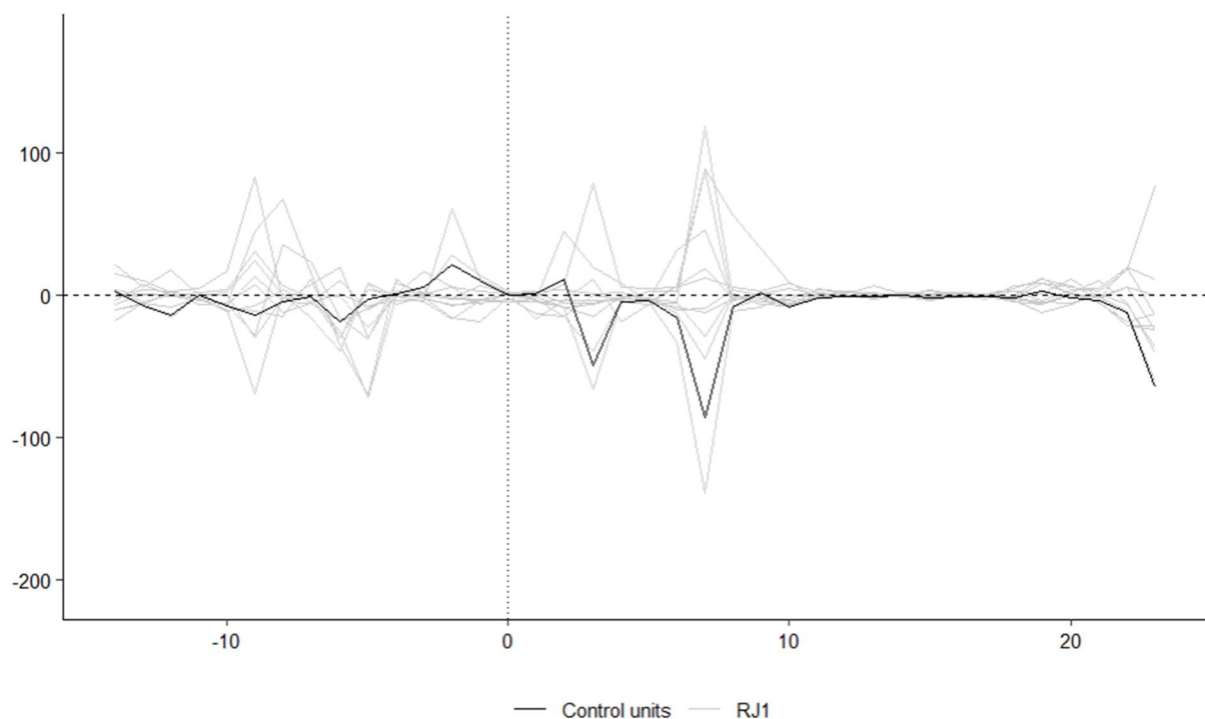
A comparação dos dados reais com os dados da unidade sintética sugere uma redução no número de casos de dengue em torno de 75% nos três anos analisados. Esse resultado se compara aos resultados encontrados em programas desenvolvidos nas cidades de Niterói e Yogyakarta, na Indonésia (SANTOS, DUROVNI, *et al.*, 2022). Oportuno ressaltar que até julho de 2019 ainda estavam sendo feitas solturas periódicas de mosquitos infectados com a *Wolbachia* e que no final daquele ano a zona RJ1 apresentou o maior índice de prevalência de mosquitos infectados entre todas as zonas tratadas, chegando a 52,3 % de presença deste tipo

de mosquito (SANTOS, DUROVNI, *et al.*, 2022). A estimativa de redução na incidência da dengue ainda no ano de 2.023 sugere que o efeito do tratamento pode ser permanente, seguindo a evidência de que a prevalência de mosquitos com *Wolbachia*, em toda a área tratado no Rio de Janeiro, no final do ano de 2.021 foi, em média, maior de 50%, o que pode significar que o processo de substituição da população local de mosquitos se tornou autossustentável e que é possível alcançar a introgressão completa na área deste projeto (SANTOS, DUROVNI, *et al.*, 2022).

Ainda, pelas figuras 6 e 7, se observa a existência da subnotificação de casos durante o período pandêmico de Covid-19, entre os trimestres 10 e 20, e como a falta destes dados impactou na estimação do número de casos pelo controle sintético.

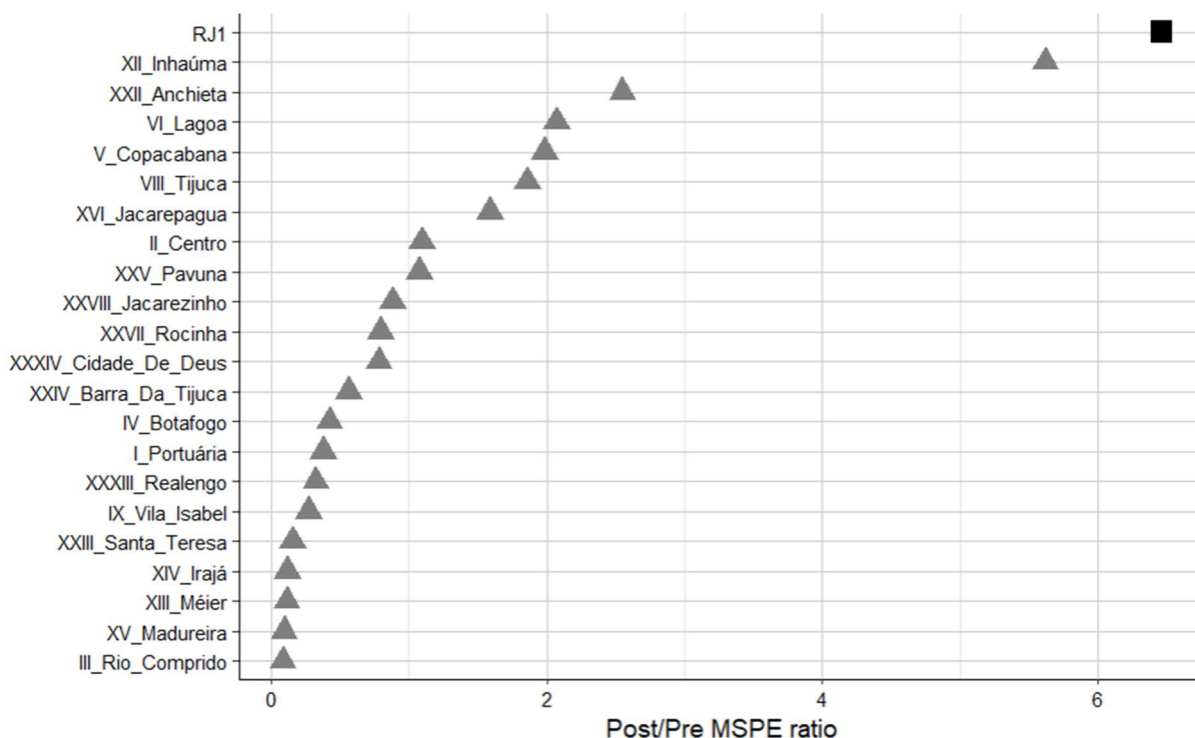
O teste de placebos para os resultados estimados é apresentado a seguir.

Figura 8 – Inferência – Teste de Placebos RJ1 e unidades de controle



O painel que apresenta a razão entre o MSPE pós e pré tratamento é apresentado na figura 9.

Figura 9 – Inferência - Razão MSPE pós e pré tratamento RJ1 e unidades de controle



O teste de placebo apresenta a zona RJ1 em destaque entre as unidades de controle que foram submetidas à mesma abordagem de controle sintético, principalmente no final do período analisado, no ano de 2.023. O *gap* estimado para a unidade tratada se destaca a partir do início da intervenção, trazendo evidência do efeito do tratamento. Ou seja, dentre todas as unidades que produziram resultados de uma falsa intervenção, os resultados da unidade tratada se realçam conforme previamente esperado.

De forma complementar o painel que apresenta as razões entre MSPE pós e pré tratamento destaca a unidade RJ1 como a unidade que tem o maior quociente. Isso também indica a possibilidade de um efeito real sobre a unidade tratada. Encontrando-se no topo da distribuição, a probabilidade de se obter um quociente igual ao de RJ1 em uma distribuição aleatória seria de 1/22 que é 0,045. Esse valor é proposto como o *p-value* associado ao resultado encontrado, ou seja, o efeito estimado é estatisticamente significativo a 5%.

### 3.2.ZONA RJ2

As tabelas de 7, 8 e 9 a seguir apresentam a estrutura da unidade sintética criada para a zona RJ2.

Tabela 7 - Comparação de valores das variáveis preditoras – zona RJ2

	<b>Unidade Tratada</b>	<b>Unidade Sintética</b>	<b>Média da Amostra</b>
<b>Fração da população</b>	0.024	0.029	0.029
<b>Densidade populacional</b>	4488.856	6336.336	14808.603
<b>Casos por km<sup>2</sup></b>	1.518	2.700	6.060
<b>special.Inc_local.-9</b>	107.537	111.597	155.915
<b>special.Inc_local.-8</b>	43.148	37.872	37.909

Tabela 8 - Peso das variáveis para a formação da unidade sintética RJ2

	<b>v.weights</b>
<b>Fração da população</b>	0.065
<b>Densidade populacional</b>	0.164
<b>Casos por km<sup>2</sup></b>	0.239
<b>special.Inc_local.-9</b>	0.24
<b>special.Inc_local.-8</b>	0.292

Tabela 9 - Peso de cada zona para a formação da unidade sintética RJ2

<b>Unidade de Controle</b>	<b>w.weights</b>
<b>Portuária</b>	0.189
<b>Centro</b>	0.000
<b>Rio Comprido</b>	0.000
<b>Botafogo</b>	0.000
<b>Vila Isabel</b>	0.000
<b>Copacabana</b>	0.000
<b>Lagoa</b>	0.000
<b>Tijuca</b>	0.604
<b>Inhaúma</b>	0.000
<b>Méier</b>	0.000
<b>Irajá</b>	0.090
<b>Madureira</b>	0.117
<b>Jacarepaguá</b>	0.000
<b>Anchieta</b>	0.000
<b>Santa Teresa</b>	0.000

<b>Barra da Tijuca</b>	0.000
<b>Pavuna</b>	0.000
<b>Rocinha</b>	0.000
<b>Jacarezinho</b>	0.000
<b>Realengo</b>	0.000
<b>Cidade de Deus</b>	0.000

Na estrutura da unidade RJ2 sintética observa-se que as variáveis de densidade populacional e número de casos por km<sup>2</sup> são as que menos se assemelharam às correspondentes variáveis da unidade RJ2 real. A diferença entre essas variáveis preditoras não é uma condição favorável, uma vez que na abordagem de controle sintético o objetivo é obter uma unidade de controle que reproduza todas as características da unidade real antes do tratamento. A hipótese é de que, devido à zona RJ2 conter as áreas do Aeroporto Galeão e também as instalações da Cidade Universitária da Universidade Federal do Rio de Janeiro, os valores das variáveis que dependem da área territorial não representem fielmente a condição dos espaços onde acontece a criação do vetor da dengue e a transmissão da doença. A explicação é plausível porque essas áreas são extensas, representando aproximadamente metade da área da zona RJ2 (INSTITUTO PEREIRA PASSOS, 2018) e apresentam baixa densidade demográfica, pois são instalações públicas não destinadas a habitação. A característica das edificações e dos espaços nestas áreas também não se assemelham às encontradas nas unidades de controle.

Dessa forma, maior peso recai sobre as variáveis que trazem a informação sobre o número de casos notificados da doença. Esse é um cenário onde o risco de viés é aumentado pois o número de casos notificados é também a variável de interesse na análise (KAUL, KLÖBNER, *et al.*, 2018).

Para um melhor ajuste dos valores estimados antes do tratamento, foram incluídas na análise da zona RJ2 a incidência de dengue em dois trimestres distintos para servirem como preditoras, o que resultou no aumento da razão entre MSPE pós e pré tratamento.

Os valores estimados para a zona RJ2 na hipótese de não ter sofrido o tratamento são apresentados abaixo, juntamente com os valores reais observados.

Figura 10 - Incidência da dengue na zona RJ2 – Unidades tratada e sintética

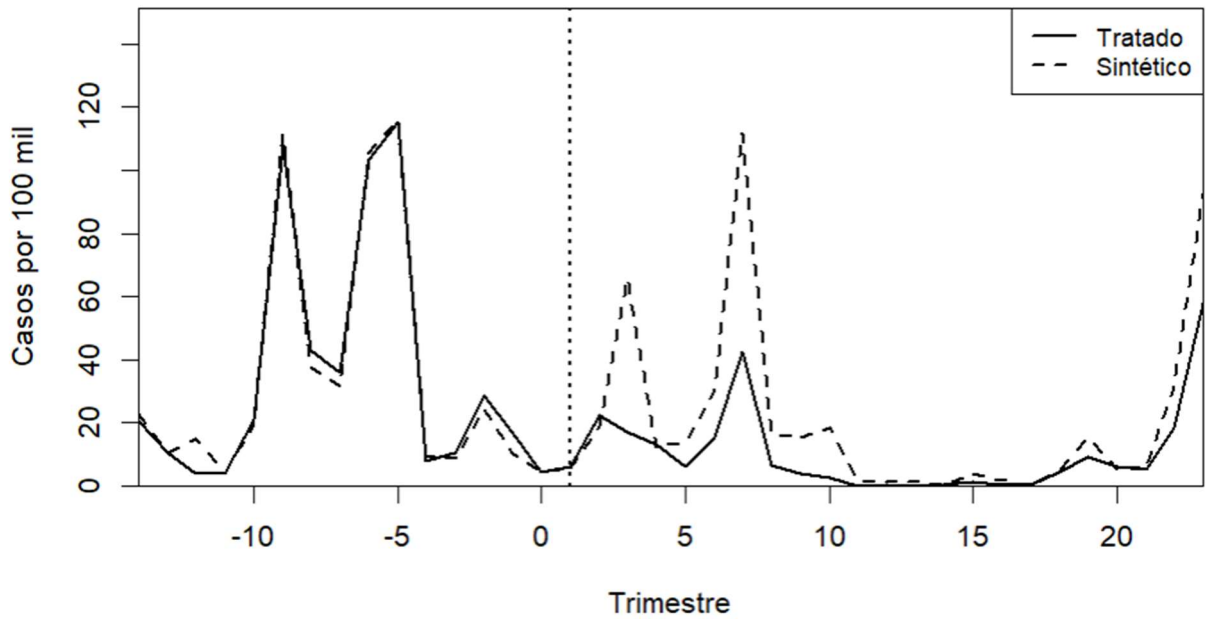
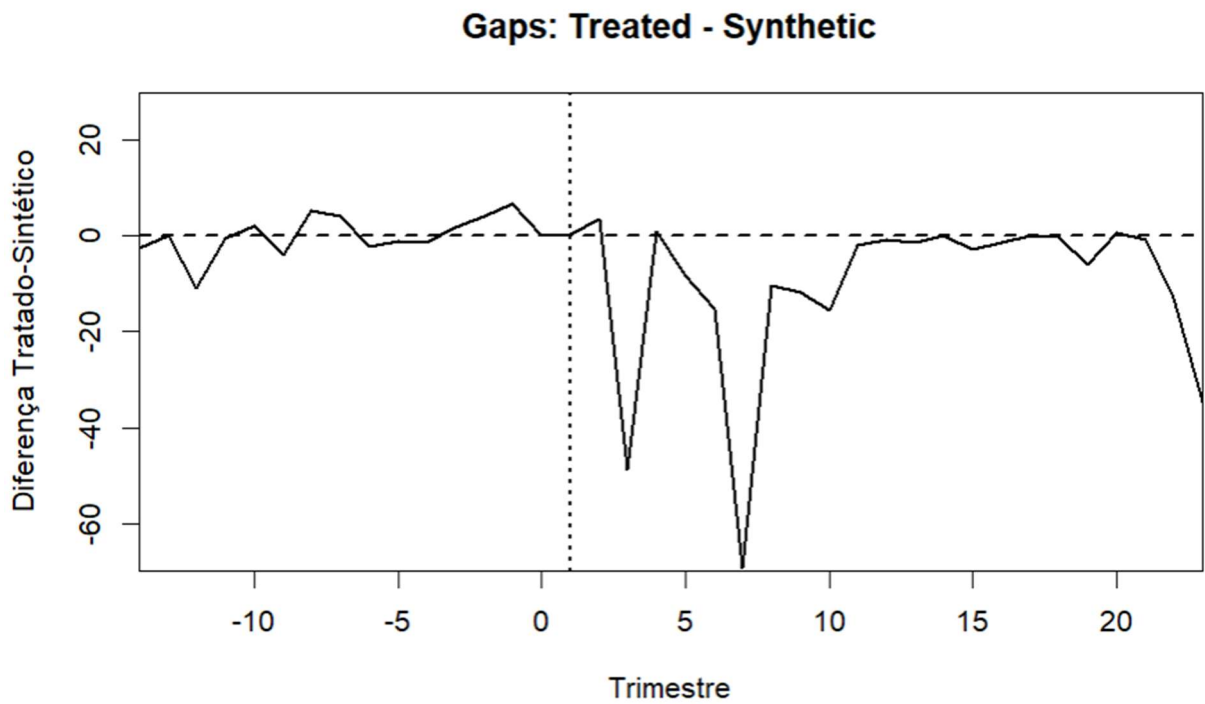


Figura 11 - Diferença entre valores da unidade RJ2 tratada e sintética



O efeito do tratamento é estimado conforme tabela 10 e apresenta valores decrescentes desde o início do tratamento, no trimestre 1, até o final do período avaliado.

Tabela 10 - Tabela comparativa da incidência da dengue - efeito do tratamento em RJ2

	Trimestre 3 (2018)	Trimestre 7 (2019)	Trimestre 23 (2023)
<b>Zona RJ2 sintética</b>	65,3	112,5	92,7
<b>Zona RJ2 real</b>	17,3	42,5	57,7
<b>Redução estimada</b>	73,5%	62,2%	37,8%

Uma possível explicação para a redução gradativa do efeito estimado pode ser a baixa prevalência de mosquitos infectados na região RJ2. Apesar da soltura de mosquitos infectados de forma sistemática pelo período de agosto 2017 a março de 2022, ao final deste período o índice de mosquitos infectados na região oscilou entre 30% e 60%, um parâmetro considerado médio, e o processo de substituição da população local de mosquitos não havia atingido o nível de autossustentabilidade (GESTO, PINTO, *et al.*, 2021).

Finalmente, uma inferência estatística dos resultados pode ser avaliada a partir dos gráficos a seguir.

Figura 12 - Inferência – Teste de Placebos RJ2 e unidades de controle

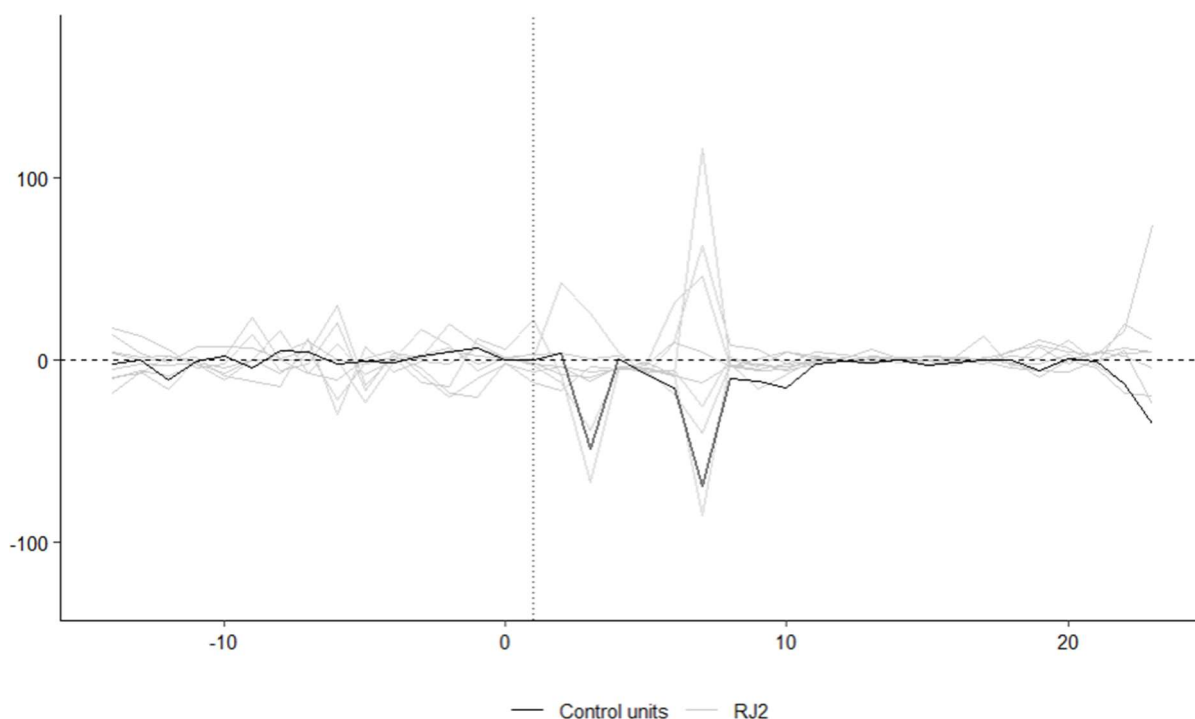
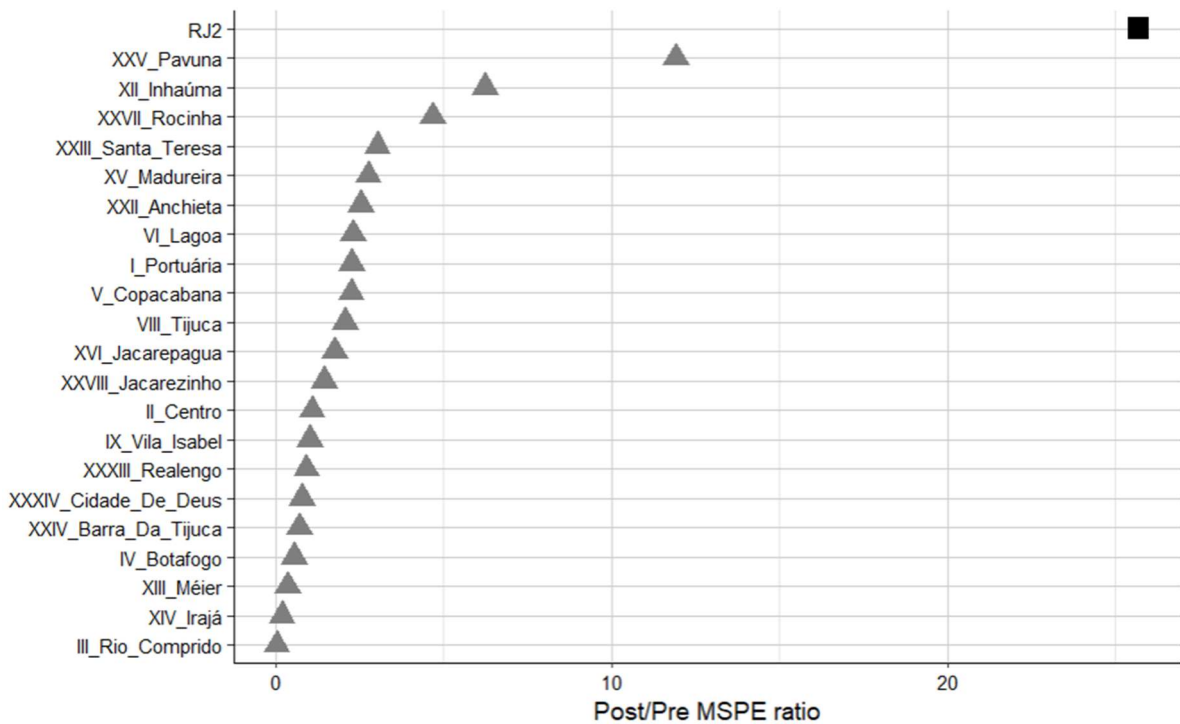


Figura 13 - Inferência - Razão MSPE pós e pré tratamento RJ2 e unidades de controle



No gráfico de placebos observa-se que a zona RJ2 apresenta valores coerentes com um efeito real resultante da intervenção. O *gap* entre o valor estimado e o real mantém-se destacado dentro do grupo de placebos após o início do tratamento com valores negativos, conforme esperado. O destaque da zona RJ2 entre os placebos também é evidenciado considerando-se a relação entre MSPE pós e pré tratamento. O *p-value* associado é 0,045, mostrando que os resultados são estatisticamente relevantes a um nível de 5%.

### 3.3.ZONA RJ3.1

A liberação de mosquitos com a *Wolbachia* na zona RJ3.1 teve início no trimestre 2 (início de 2018) continuando até o final de 2019. Nesta zona registrou-se o mais baixo nível de prevalência de mosquitos infectados entre todas as áreas tratadas, com um valor médio de 19,8% (SANTOS, DUROVNI, *et al.*, 2022).

A aplicação do método de controle sintético resultou nos seguintes parâmetros das tabelas 11, 12 e 13.



Tabela 11 - Comparação de valores das variáveis preditoras – zona RJ3.1

	Unidade Tratada	Unidade Sintética	Média da Amostra
<b>Fração da população</b>	0.065	0.021	0.029
<b>Densidade populacional</b>	14464.233	14489.157	14808.603
<b>Casos por km<sup>2</sup></b>	10.192	10.187	5.847
<b>special.Inc_local.-9</b>	214.442	214.375	155.915
<b>special.Inc_local.-6.-5</b>	382.564	361.529	176.297
<b>special.Inc_local.-2</b>	31.860	56.826	33.354

Tabela 12 - Peso das variáveis para a formação da unidade sintética RJ3.1

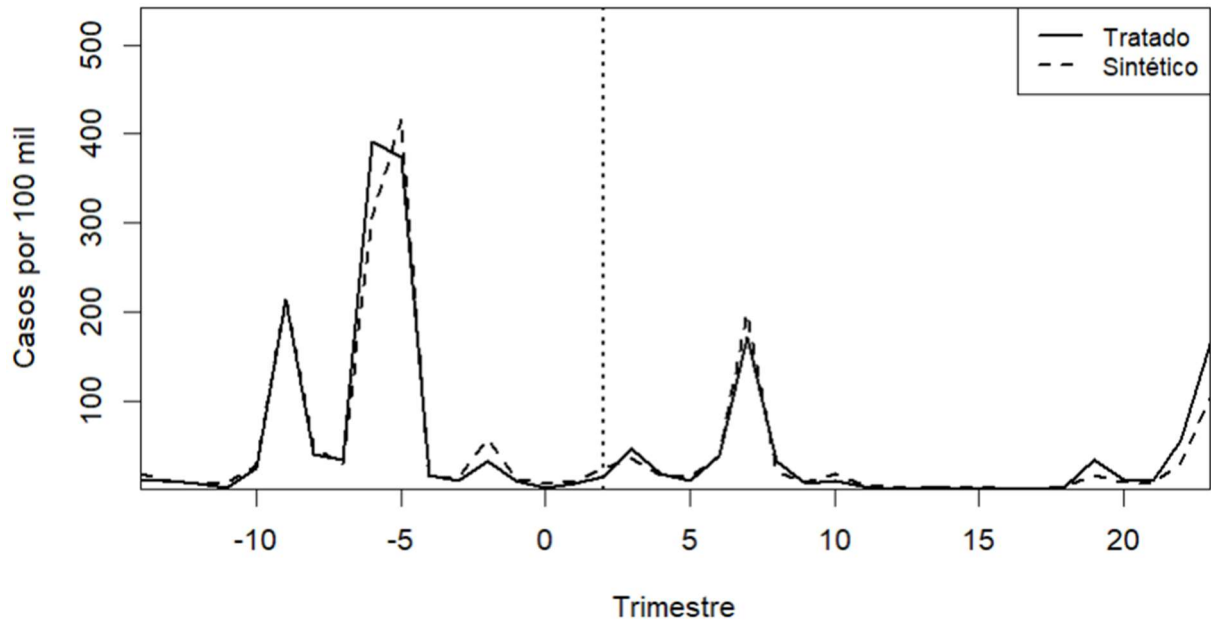
	<i>v.weights</i>
<b>Fração da população</b>	0
<b>Densidade populacional</b>	0.180
<b>Casos por km<sup>2</sup></b>	0.578
<b>special.Inc_local.-9</b>	0.241
<b>special.Inc_local.-6.-5</b>	0
<b>special.Inc_local.-2</b>	0

Tabela 13 – Peso de cada zona para a formação da unidade sintética RJ3.1

Unidade de Controle	<i>w.weights</i>
<b>Portuária</b>	0.001
<b>Centro</b>	0.001
<b>Rio Comprido</b>	0.467
<b>Botafogo</b>	0.001
<b>Vila Isabel</b>	0.416
<b>Copacabana</b>	0.001
<b>Lagoa</b>	0.001
<b>Tijuca</b>	0.002
<b>Inhaúma</b>	0.002
<b>Méier</b>	0.005
<b>Irajá</b>	0.053
<b>Madureira</b>	0.003
<b>Jacarepaguá</b>	0.002
<b>Anchieta</b>	0.001
<b>Santa Teresa</b>	0.002
<b>Barra da Tijuca</b>	0.002
<b>Pavuna</b>	0.002
<b>Rocinha</b>	0.000
<b>Jacarezinho</b>	0.001
<b>Realengo</b>	0.002
<b>Cidade de Deus</b>	0.033

O gráfico da figura 14 abaixo apresenta os valores estimados da unidade sintética RJ3.1 e da unidade tratada.

Figura 14 - Incidência da dengue na zona RJ3.1 – Unidades tratada e sintética



Interessante notar que houve um ajuste razoável dos valores da unidade sintética à unidade tratada no período anterior à intervenção. No período posterior ao tratamento, os valores estimados praticamente coincidem com os valores reais, indicando a falta de efeito resultante do tratamento aplicado à zona RJ3.1 ou a insignificância do mesmo.

Este gráfico também evidencia outra importante conclusão: o controle sintético construído conseguiu reproduzir de forma bastante semelhante o comportamento da variável de interesse após o período do tratamento, fato que só pode ser confirmado pela ausência de efeito do tratamento nesta área. Essa constatação aumenta a confiança nas análises anteriores das zonas RJ1 e RJ2, visto que todas foram conduzidas utilizando os mesmos parâmetros.

A seguir está o gráfico do teste de placebo e o painel das razões MSPE pós e pré tratamento.

Figura 15 - Inferência – Teste de Placebos RJ3.1 e unidades de controle

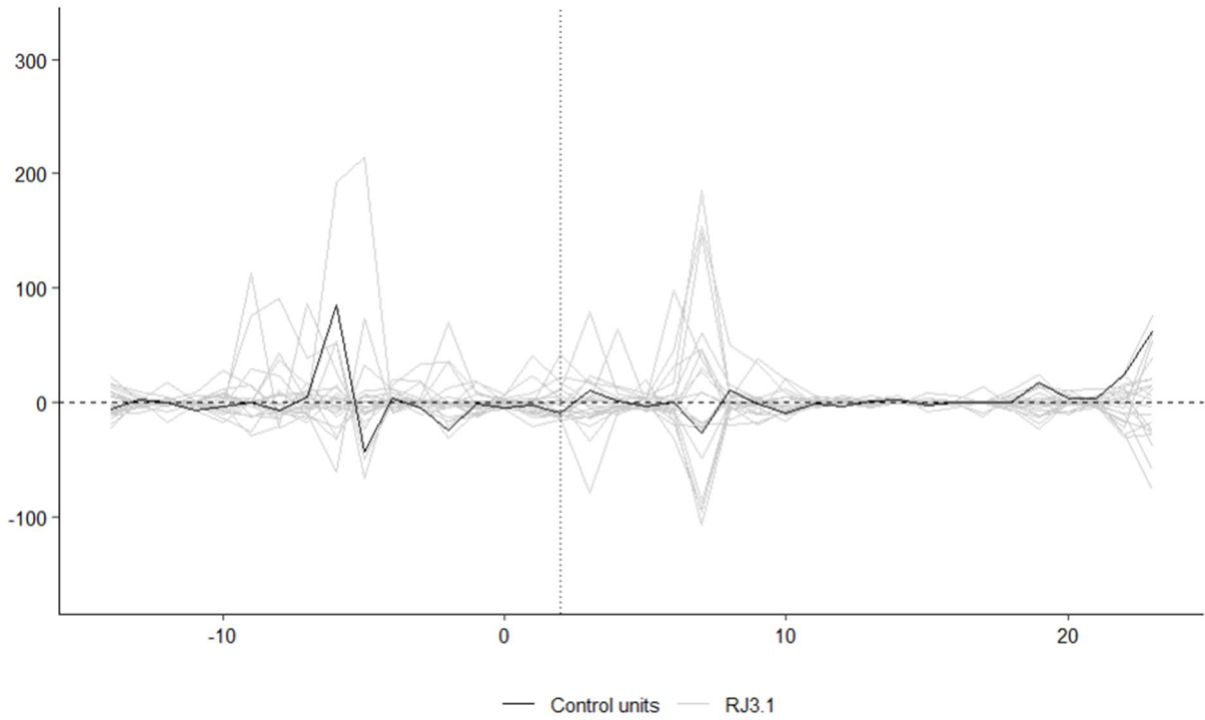
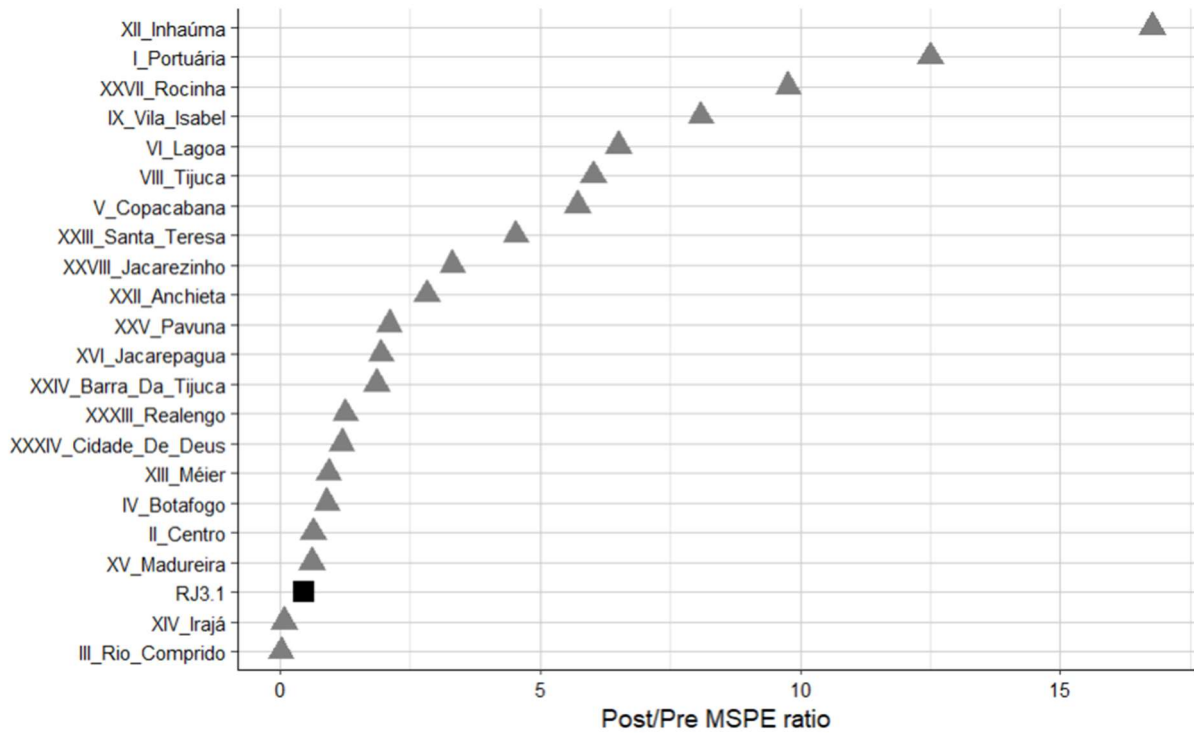


Figura 16 - Inferência - Razão MSPE pós e pré tratamento RJ3.1 e unidades de controle



Neste caso, o painel que apresenta as razões entre MSPE pós e pré tratamento somente corrobora que o resultado encontrado na zona RJ3.1 não se diferencia de um resultado do tipo

placebo. Em uma distribuição aleatória, a probabilidade de se obter um quociente igual ao da zona RJ3.1 é  $20/22 = 91\%$ .

#### 4. CONCLUSÃO

A dengue é uma preocupação crescente de saúde pública na América Latina. Especificamente no Brasil, essa doença tem um impacto econômico considerável, sendo a arbovirose que mais acomete a sociedade brasileira em ciclos epidêmicos de 3 a 5 anos.

Os métodos tradicionais de prevenção e combate à dengue têm se mostrado limitados frente à evolução genética do vetor e do aumento da área e da complexidade dos espaços urbanos. Desta forma, este trabalho fez a análise de uma nova técnica de combate à essa doença, denominada método *Wolbachia*, usando dados epidemiológicos públicos que podem ser encontrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, mantido pelo governo brasileiro.

Os resultados obtidos corroboram os achados de estudos anteriores, reforçando a validade do método *Wolbachia* como uma estratégia eficaz no controle da dengue. A análise relacionou a aplicação do método à redução de aproximadamente 75% no número de casos de dengue em região que apresentou nível moderado de introgressão de mosquitos infectados. Evidências mostram que quanto maior a prevalência de mosquitos infectados na região, maior o nível de redução do número de casos de dengue.

Em contrapartida, regiões onde não foram observados o estabelecimento de um processo autossustentável de substituição da população local pela população de mosquitos infectados, apresentaram potencial decrescente, ou mesmo inexistente, de redução da dengue. Isso mostra que estudos prévios devem ser conduzidos de forma a tentar aumentar as garantias de sucesso da fase inicial de introdução da população de mosquitos com *Wolbachia*, sob risco de perda do investimento inicial.

Este estudo enriquece a literatura existente ao empregar dados observacionais fornecidos pelo sistema de saúde pública, em contraste com dados derivados de ambientes experimentais controlados, para realizar uma análise comparativa. A adoção de uma metodologia que utiliza dados do mundo real representa um passo adicional na validação da nova técnica e amplia a possibilidade de sua expansão para aplicação em mais regiões do país.

A abordagem de controle sintético empregada neste estudo validou a aplicabilidade deste método na avaliação do impacto do método *Wolbachia*. No entanto, é recomendável a

utilização de variáveis preditoras mais robustas para minimizar o risco de geração de estimativas viesadas.

Por fim, este estudo sugere a continuação da pesquisa iniciada aqui, com futuros trabalhos que possam aprimorar a garantia de obtenção de estimativas não viesadas e o uso de variáveis preditoras mais eficazes para a dengue. Além disso, sugere-se também que outros estudos possam comparar as demais técnicas existentes para o combate à dengue e suas eficácias individuais. Isso permitirá uma comparação mais abrangente dessas técnicas em relação à oportunidade e ao custo-benefício da sua implementação.

## 5. REFERÊNCIAS

- ABADIE, A. Using Synthetic Controls: Feasibility, Data Requirements, and Methodological Aspects. **Journal of Economic Literature**, Junho 2020. 391-425.
- ABADIE, A.; DIAMOND, A.; HAINMUELLER, J. Synthetic Control Methods for Comparative Case Studies: Estimating the Effect of California's Tobacco Control Program. **Journal of the American Statistical Association**, 105, n. 490, Junho 2010. Disponível em: <<https://web.stanford.edu/~jhain/Paper/JASA2010.pdf>>.
- ABADIE, A.; DIAMOND, A.; HAINMUELLER, J. Synth: An R Package for Synthetic Control Methods in Comparative Case Studies. **Journal of Statistical Software**, 42, Junho 2011.
- ABADIE, A.; GARDEAZABAL, J. The Economic Costs of Conflict: A Case Study of the Basque Country. **American Economic Review**, 93, n. 1, Março 2003. 113-132. Disponível em: <<https://www.aeaweb.org/articles?id=10.1257/000282803321455188>>.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Anvisa aprova nova vacina contra a dengue. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA**, 02 mar. 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-aprova-nova-vacina-para-a-dengue>>. Acesso em: 02 ago. 2023.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Diretrizes Nacionais Para a Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue, Normas e Manuais**. 1ª. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. ISBN 978-85-334-1602-4. 160 p. - (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- GARCIA, G. D. A. et al. Matching the genetics of released and local *Aedes aegypti* populations is critical to assure *Wolbachia* invasion. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, 13, n. 1, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620733/>>.
- GESTO, J. S. M. et al. Large-Scale Deployment and Establishment of *Wolbachia* Into the *Aedes aegypti* Population in Rio de Janeiro, Brazil. **Frontiers in Microbiology**, 12, 28 jul. 2021. 2113.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. IBGE | Cidades@ | Rio de Janeiro | Rio de Janeiro | Panorama. **IBGE**, 2023. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rj/rio-de-janeiro/panorama>>. Acesso em: 30 julho 2023.
- INSTITUTO OSWALDO CRUZ / FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (IOC / FIOCRUZ). **Considerações Técnicas sobre a Aplicação Aérea de Inseticidas em Área Urbana. (Nota Técnica 4/2016/IOC-Fiocruz/Diretoria)**. Rio de Janeiro. 2016.
- INSTITUTO PEREIRA PASSOS. Área Territorial, área acima da cota 100m, segundo as Áreas de Planejamento (AP), Regiões de Planejamento (RP), Regiões Administrativas (RA) e Bairros no Município do Rio de Janeiro, 26 set. 2018. Disponível em: <<https://www.data.rio/documents/98f7d94fdc2642aba21fcb8e1c69eb07/about>>. Acesso em: 24 maio 2023.
- INSTITUTO PEREIRA PASSOS. Regiões de Planejamento (RP), Regiões Administrativas (RA) e Bairros do Município do Rio de Janeiro. **Data.Rio**, 27 set. 2018. Disponível em: <<https://www.data.rio/documents/31d845e1c56a49c6a2b0e01420ec83b8/explore>>. Acesso em: 27 ago. 2023.
- KAUL, A. et al. Synthetic Control Methods: Never Use All Pre-Intervention Outcomes Together With Covariates, 2018. 24.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Dengue instruções para pessoal de combate ao vetor - manual de normas técnicas**. 3ª. ed. Brasília: Fundação Nacional da Saúde, 2001.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Transferência de Arquivos - DATASUS. Disponível em: <<https://datasus.saude.gov.br/transferencia-de-arquivos/>>. Acesso em: 21 ago. 2023.

- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Avaliação das estratégias inovadoras para o controle de Aedes aegypti: desafios para a introdução e avaliação do impacto dessas.** Washington, DC: OPAS, 2019.
- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Epidemiological Update - Dengue in the Region of the Américas - 5 July 2023.** Washington, DC. 2023.
- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. PAHO/WHO Data - Casos de dengue por País. **PLISA Plataforma de Información en Salud para las Américas**, 2023. Disponível em: <<https://www3.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue/dengue-nacional/9-dengue-pais-ano.html?start=1>>. Acesso em: 30 jul. 2023.
- RIBEIRO DOS SANTOS, G. et al. Estimating the effect of the wMel release programme on the incidence of dengue and chikungunya in Rio de Janeiro, Brazil: a spatiotemporal modelling study. **The Lancet Infectious Diseases**, 22, nov. 2022. 1587-1595. Disponível em: <<http://www.thelancet.com/article/S1473309922004364/fulltext>>.
- SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO. Dengue: Dados Epidemiológicos. **Secretaria Municipal de Saúde - SMS**, 2023. Disponível em: <<http://www.rio.rj.gov.br/web/sms/exibeconteudo?id=2815389>>. Acesso em: 27 ago. 2023.
- SOUSA, P. M. L. D. et al. Impactos do perfil epidemiológico da dengue durante a pandemia da COVID-19. **E-Acadêmica**, v. 3, n. 2, p. e3332198, 2022.
- TEICH, V.; ARINELLI, R.; FAHHAM, L. Aedes aegypti e sociedade: o impacto econômico das arboviroses no Brasil. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, 9, n. 3, dez. 2017. 267-276. Disponível em: <<http://www.jbes.com.br/images/v9n3/267.pdf>>.
- UTARINI, A. et al. Efficacy of Wolbachia-Infected Mosquito Deployments for the Control of Dengue. **The New England Journal of Medicine**, Boston, 384, n. 23, 10 jun. 2021. 2177-2186. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2030243>>.
- WORLD MOSQUITO PROGRAM. Sobre o Método Wolbachia. **World Mosquito Program**, 2023. Disponível em: <<https://www.worldmosquitoprogram.org/sobre-o-metodo-wolbachia>>. Acesso em: 20 ago. 2023.