

Como a modelagem matemática se aplica ao estudo da dinâmica da COVID-19?

Roberto Fernandes Silva Andrade,¹ Suani Tavares Rubim de Pinho,² Juliane Ferreira Oliveira,³ Pablo Ivan Pereira Ramos,⁴ Daniel Cardoso Pereira Jorge,⁵ Felipe Augusto Cardoso Pereira,⁶ Aureliano Sancho Souza Paiva,⁷ Rafael Valente Veiga,⁸ Moreno Magalhães de Souza Rodrigues,⁹ Caio Porto de Castro,¹⁰ Alan Alves Santana Amad,¹¹ Matheus Fernandes Torquato¹²

-
- 1 Professor titular (aposentado) do Instituto de Física da Universidade Federal da Bahia (UFBA), doutorado em Física pela Universidade de Regensburg, Alemanha.
 - 2 Professora titular do Instituto de Física da Universidade Federal da Bahia (UFBA), doutorado em Física pelo Instituto de Física da Universidade de São Paulo (USP).
 - 3 Pesquisadora do Centro de Integração de Dados e Conhecimentos da Saúde (Cidacs), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) da Bahia e do Centro de Matemática da Universidade do Porto, doutorado em Matemática pela Universidade do Porto.
 - 4 Pesquisador em Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) da Bahia, biólogo pela Universidade Federal da Bahia (UFBA) e doutor em Modelagem Computacional pelo Laboratório Nacional de Computação Científica.
 - 5 Mestrando em Física no Instituto de Física Teórica da Universidade Estadual Paulista (Unesp), bacharelado em Física pela Universidade Federal da Bahia (UFBA).
 - 6 Pesquisador da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo (USP), doutorado em Física pela USP.
 - 7 Pesquisador no Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para a Saúde (Cidacs), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) da Bahia, doutorado em Física pelo Instituto de Física da Universidade Federal da Bahia (UFBA).
 - 8 Pesquisador no Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para a Saúde (Cidacs), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) da Bahia, doutorado em Modelagem Computacional pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).
 - 9 Pesquisador da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) de Rondônia, e doutorado em Ciências pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).
 - 10 Professor adjunto do Instituto de Física da Universidade Federal da Bahia (UFBA), doutorado em Física pela UFBA.
 - 11 Pesquisador associado na Universidade de Swansea – Reino Unido, doutorado em Modelagem Computacional pelo Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC)
 - 12 Pesquisador na Universidade de Swansea – Reino Unido, graduação em Engenharia da Computação e mestrado em Engenharia Elétrica pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).
-

ANDRADE, R. F. S.; PINHO, S. T. R. de; OLIVEIRA, J. F.; RAMOS, P. I. P.; JORGE, D. C. P.; PEREIRA, F. A. C.; PAIVA, A. S. S.; VEIGA, R. V.; RODRIGUES, M. M. de S.; CASTRO, C. P. de; AMAD, A. A. S.; TORQUATO, M. F. Como a modelagem matemática se aplica ao estudo da dinâmica da COVID-19? In: BARRETO, M. L.; PINTO JUNIOR, E. P.; ARAGÃO, E.; BARRAL-NETTO, M. (org.). *Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais*. Salvador: Edufba, 2020. v. 2. DOI: <https://doi.org/10.9771/9786556300757.008>

Como construir modelos matemáticos de processos epidêmicos

A modelagem matemática de processos epidêmicos iniciou-se no começo do século XX, com os trabalhos pioneiros de Ronald Ross – prêmio Nobel em Medicina em 1902 – modelando a interação entre o homem e o vetor do parasita da malária, e de Kermack-McKendrick propondo o modelo Susceptível-Infetado-Removido (SIR) em 1927. Tais modelos se baseiam nos conceitos da dinâmica populacional que trazem consigo a ideia de fatores estimuladores e inibidores que influenciam na dinâmica das populações interagentes. (BRAUER; CASTILHO-CHÁVEZ, 2001) A partir do final do século XIX, quando Louis Pasteur propôs a teoria germinal das doenças transmissíveis, foram alcançados avanços extraordinários com o desenvolvimento de vacinas e medicamentos essenciais ao controle das doenças transmitidas por diversos agentes etiológicos. No entanto, a partir da segunda metade do século XX, com o crescimento populacional desordenado, diversas epidemias de doenças causadas por vírus passaram a ocorrer. Atualmente, a fácil e rápida locomoção humana é uma mola propulsora da disseminação de doenças, ou até mesmo dos agentes infecciosos, além de aumentar a chance de que

uma epidemia assuma o *status* de pandemia como vivemos no momento atual com a pandemia da COVID-19. Até o momento, o enfrentamento da pandemia de COVID-19 tem se dado com a adoção de medidas de higiene pública, aperfeiçoamento de diagnósticos mais precisos, pesquisa científica em busca de vacinas e medicamentos, bem como estudos epidemiológicos, muitos deles pautados na importante contribuição das análises resultantes da modelagem da dinâmica da propagação da epidemia, capaz de desenhar cenários futuros, através do uso de métodos da matemática, da física, da estatística e da ciência da computação.

A modelagem matemática parte do pressuposto que o desenvolvimento de uma epidemia pode ser descrita através da identificação de uma sequência de processos de causa e efeito. Estes processos incluem, por exemplo, a transmissão do agente etiológico entre os membros da população estudada, a evolução clínica e os desfechos nos indivíduos atingidos, a disponibilidade de tratamentos adequados e vacinas, a presença de imunidade inata em parte da população ou o desenvolvimento de imunidade após a infecção. (YANG, 2001) A modelagem também pode incluir informações sobre a natureza da transmissão, se diretamente entre os indivíduos da população afetada – por exemplo, através de secreções respiratórias ou contato físico – ou através de um vetor externo à população.

A identificação desse conjunto de processos decorre das observações clínicas e epidemiológicas do fenômeno. O levantamento dos sintomas apresentados pelos pacientes, a sequência na qual eles ocorrem e o tempo de duração deles, que são fundamentais para diagnósticos clínicos precisos, também são cruciais para a modelagem matemática fidedigna. Igualmente importantes são o tempo de recuperação, e a ocorrência ou não de reinfecções. Ou seja, a modelagem matemática depende de forma direta da

observação acurada do estado de saúde da população como um todo, e não apenas das pessoas infectadas.

A construção dos modelos matemáticos dos sistemas dinâmicos, a exemplo das epidemias, envolve as seguintes etapas (BENDER, 1978), qualquer que seja a abordagem adotada:

- I. **Formulação do problema**, quando são selecionadas as características essenciais do fenômeno que se deseja descrever e/ou prever;
- II. **Concepção do modelo**, estabelecendo as variáveis dependentes e as inter-relações entre elas bem como seus parâmetros;
- III. **Análise do modelo**, quando são aplicados os métodos apropriados para obter os resultados através da evolução temporal das variáveis e dos cenários a ela associados;
- IV. **Checagem do modelo**, quando se atribui significado aos resultados obtidos confrontando com os dados reais e projetando cenários futuros. Caso se verifique inconsistências, pode-se retornar à etapa (I), reavaliando o modelo de modo a incluir, modificar ou excluir elementos considerados na sua concepção.

Esses passos foram seguidos neste trabalho para a construção e validação do modelo da dinâmica da COVID-19 que foi desenvolvido pelo Grupo de Modelagem Matemática da Rede CoVida.

Diversas abordagens matemáticas foram desenvolvidas para modelar epidemias, algumas delas são adequadas à construção dos chamados modelos baseados em populações, e outras dos modelos baseados em indivíduos. (MONTEIRO, 2014) As abordagens mais usadas são as seguintes:

- I. equações diferenciais temporais;
- II. equações diferenciais espaço-temporais;
- III. equações diferenciais com envelhecimento;
- IV. equações estocásticas;

- V. autômatos celulares;
- VI. modelos de agentes.

Neste capítulo, nos restringimos apenas à primeira abordagem (BATSCHLET, 1975) que, apesar de ser a mais antiga, tem permitido a descrição acurada de diversas situações, traduzindo a dinâmica populacional de forma mais direta cuja análise faz uso de teorias matemáticas bem estabelecidas e técnicas computacionais já utilizadas na comunidade científica.

Para construir o modelo na abordagem (i), se identifica os diferentes m subgrupos populacionais – ou compartimentos – nos quais a população total é dividida (MASSAD et al., 2004), a exemplo de indivíduos saudáveis mas suscetíveis de serem infectados, saudáveis com imunidade que não serão infectados, expostos, infectados etc. Cada um dos m compartimentos é associado a uma variável que representa o número de indivíduos nele contido. O modelo em si consiste do conjunto de m equações diferenciais para essas variáveis. Cada uma delas explicita como os diferentes fatores mencionados causam variação temporal no número de indivíduos em cada compartimento. Para a equação de um dado subgrupo, todos os fatores que favorecem o seu crescimento aparecem com sinal positivo, e com sinal negativo aqueles que fazem este subgrupo decrescer. Após o modelo estar completo são utilizadas técnicas de integração, que permitem achar a solução do sistema, consistindo em um conjunto de m funções que dependem do tempo. Cada função descreve então como o compartimento correspondente varia no tempo.

Uma vez que a doença é transmissível, o registro temporal de contatos entre um indivíduo já infectado e indivíduos saudáveis que, presumivelmente se infectarão após entrar em contato com ela, é talvez o passo mais crítico para a modelagem precisa. Como o objetivo é a descrição do comportamento coletivo, é praticamente impossível se reconstituir a sequência de encontros entre

pessoas que levaram à transmissão da doença de um indivíduo infectado para outro previamente sadio. Aqui, a abordagem (i) procura descrever a transmissão através de encontros entre infectados e saudáveis através do produto entre os valores médios de indivíduos infectados e saudáveis, estabelecendo termos não lineares nas equações diferenciais envolvidas. Essa estratégia vale também para as abordagens (ii) e (iii). As três últimas abordagens mencionadas acima tratam esses encontros de forma diferenciada, mas nos omitimos aqui de tratar em detalhes cada uma delas.

Relação entre parâmetros do modelo e dados disponíveis

Na seção anterior, ressaltou-se a importância da observação acurada dos fenômenos clínicos e epidemiológicos para a determinação da forma do modelo matemático. No entanto, se a identificação da sequência de passos estabelece a forma do modelo, as expressões matemáticas nele contidas dependem de um conjunto de k parâmetros que permitem expressar, explicar e projetar, de forma quantitativa, os fenômenos epidêmicos. Do ponto de vista matemático, uma solução do sistema de equações diferenciais é determinada para cada conjunto de valores numéricos que seja atribuído a este conjunto de parâmetros e cada conjunto de informações relacionadas com o estado da população no começo da epidemia. Sendo assim, os valores numéricos correspondentes a cada uma dessas soluções podem ou não ter relação com os fenômenos observados. A identificação da solução que tem melhor correspondência com os dados da epidemia é o objetivo central da modelagem matemática, ficando assim evidente que este só pode ser atingido se dados quantitativos de boa qualidade estiverem disponíveis.

Para a busca de valores dos parâmetros do modelo, são estabelecidas inicialmente faixas de valores típicos que sejam consistentes do ponto de vista epidemiológico, clínico ou biológico, a depender do seu significado. Seus valores ótimos são determinados a partir da minimização de um erro ε , que é uma função definida a partir da comparação entre os dados reais disponíveis e os valores previstos na solução matemática a partir do conjunto de parâmetros e seus intervalos de valores típicos. Apesar da função ε poder ser definida de diversas maneiras, ela normalmente é obtida levando em conta a soma – ponderada ou não – de valores positivos gerados a partir da diferença entre cada ponto observado e o seu correspondente na solução matemática, a exemplo do que é feito no conhecido método dos mínimos quadrados.

Independentemente da função ε utilizada, a busca dos valores ótimos dos parâmetros do modelo pode ser uma tarefa matemática bastante complexa. Ela depende não apenas de m e k , que indicam os números de equações independentes e de parâmetros no modelo, mas também da forma pela qual as variáveis estão relacionadas entre si nas equações do modelo. Diversos métodos foram desenvolvidos para se efetuar esta busca. Neste trabalho, serão discutidos resultados que foram obtidos utilizando-se a técnica PSO – abreviação de Particle Swarm Optimization ↔ Otimização de Feixe de Partículas – (EBERHART; KENNEDY, 1995) para a determinação dos parâmetros do modelo. No entanto, não trataremos aqui dos detalhes dessa técnica.

Aspectos relevantes da COVID-19 para a construção do modelo

Com vistas a construir um modelo matemático consistente para descrever a dinâmica da COVID-19, partimos da etapa I, “Formulação do Problema” anunciada anteriormente.

A COVID-19 é uma doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome – coronavírus-2), um coronavírus cuja circulação foi identificada em dezembro de 2019, sendo responsável por casos de infecções respiratórias graves surgidos inicialmente na China. As ocorrências prévias mais similares com a atual pandemia foram aquelas causadas pelo vírus SARS-CoV-1, reportado pela primeira vez na China em 2002, e pelo vírus MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome–Related Coronavirus), reportado na Arábia Saudita em 2012. Embora alguns sintomas clínicos dessas duas irrupções anteriores sejam parecidos com os da COVID-19, bastante contrastante foi a rápida disseminação do SARS-CoV-2 em escala global, já que em 2002 e 2012 a transmissão viral foi contida muito rapidamente, causando um impacto em números de pacientes e de óbitos diversas ordens de magnitude menor. Até o final de outubro de 2020, a COVID-19 causou mais de 40 milhões de casos e mais de 1 milhão de óbitos, ao passo que os anteriores se limitaram, respectivamente, a 8 mil casos e 800 mortos (SARS-CoV-1) e 2200 casos e 800 mortos (MERS-CoV). A situação alarmante da propagação exigiu a implantação de medidas de caráter comportamental pela população, que conseguiram reduzir a velocidade de transmissão, com maior ou menor grau de sucesso, dependendo de diversos fatores que fogem do escopo deste trabalho, mas que foram estudados tanto por nós (BOLETIM COVIDA, 2020a, 2020b, 2020c; JORGE et al., 2020; OLIVEIRA et al., 2021), bem como por outros autores. (AQUINO et al., 2020; HALE, 2020; WEITZ, 2020)

A taxa de letalidade reportada no início da pandemia da COVID-19 atingiu marcas próximas às dos casos anteriores (~ 7 – 10 %), mas, em seguida, esse valor vem decrescendo, estando, atualmente, em torno de 2.5% na média global. É provável, porém, que esse valor ainda seja superestimado, dado que o denominador real – número total de casos – é ainda desconhecido. Isso porque

a maioria dos casos de COVID-19 são autolimitados e não letais, contribuindo para uma grande subnotificação dessa doença. (MEYEROWITZ-KATZ; MERONE, 2020) No entanto, a diminuição da taxa de mortalidade ao longo do tempo tem sido atribuída ao maior conhecimento dos quadros clínicos e à adoção de terapias e manejo de pacientes mais adequados. Isso apesar do fato que nenhum novo fármaco foi sintetizado especificamente para o combate do vírus, e nenhum daqueles já disponíveis quando do começo da pandemia se mostrou provavelmente eficaz para combater todo o espectro de sintomas.

Até o momento não é claro se pacientes recuperados adquirem imunidade permanente. Embora alguns casos de reinfecção já tenham sido reportados, eles parecem ser escassos, e para se ter certeza será necessária uma observação muito mais longa. Por outro lado, identificou-se que muitos infectados são assintomáticos e, de acordo com diversas estimativas (LI et al., 2020; OLIVEIRA et al., 2021), esse número pode ser maior que o de sintomáticos. Dessa forma, a incerteza sobre a quantidade de pessoas que já foram infectadas é ainda muito grande. Outro aspecto que deve ser salientado é que o modelo aqui discutido não leva em conta as diferenças entre os diferentes grupos populacionais, nem do ponto de vista de faixa etária nem do ponto de vista de condições econômica e social, o que deve ser considerado uma de suas limitações.

Essa sucinta enumeração de aspectos referentes à COVID-19 inclui aqueles que são mais importantes para a modelagem da pandemia, constituindo assim a etapa (I) da construção do modelo apresentada na primeira seção como “formulação do problema”. Vamos utilizar uma modelagem matemática clássica em que, como no caso de inúmeras doenças, a complexa dinâmica é descrita em termos de passos elementares:

- a. a transmissão;
- b. a infecção;

- c. a recuperação como desfecho. Vamos também incluir aspectos do manejo hospitalar dos infectados, e a possibilidade de óbitos, o que requer a inclusão de novos passos:
- d. a hospitalização;
- e. a evolução para óbito como desfecho. Modelos estudados para descrever a dinâmica do SARS-CoV-1 e MERS-CoV foram úteis para a construção de nossos modelos.

Esses passos considerados na modelagem da COVID-19 também determinam os compartimentos do modelo SEIIHURD. O primeiro deles é crucial para se determinar a velocidade com a qual o vírus se dissemina, passando de pessoas infectadas para outras até então saudáveis, que estão no compartimento dos suscetíveis (S). Em seguida, o passo “infecção” descreve o que ocorre com o paciente infectado: sem a inclusão da possibilidade de óbito, assume-se que a infecção será combatida com sucesso pelo organismo, com ou sem ajuda de fármacos. Durante esse período, assume-se que os infectados estão ativos transmitindo o vírus para outras pessoas saudáveis. É possível que o indivíduo, após ter sido exposto ao vírus que começa a se multiplicar no seu organismo, passe por uma fase de latência ou período de incubação viral, ocupando então o compartimento dos Expostos (E), antes do momento em que sintomas clínicos sejam detectados. Apenas neste momento ele evolui do compartimento E para o dos Infectado Sintomáticos (I_s). Nesse caso, como é igualmente possível levar em conta a possibilidade de que sintomas clínicos nunca se manifestem, o indivíduo em E poderia passar em algum momento para o compartimento dos Infectados Assintomáticos (I_a). A identificação de grande número de assintomáticos mencionada acima mostra a importância da inclusão dessa possibilidade. O passo “recuperação” indica que o infectado recuperou sua saúde, passando ao compartimento dos Recuperados (R), e que também deixou de contaminar outras pessoas saudáveis. A ocorrência de

reinfecções altera essa situação, uma vez que o recuperado pode entrar uma ou mais vezes no ciclo anterior. No entanto, dada à baixa evidência de casos de reinfecção até o momento, não levaremos em conta essa possibilidade neste trabalho.

O modelo mais completo que iremos discutir inclui a necessidade de hospitalização em casos mais graves, o que é observado em um número significativo de pacientes da COVID-19. Além disso, a modelagem matemática pode indicar a necessidade de ampliação do número suficiente de instalações hospitalares para atender uma demanda de pacientes maior que a prevista inicialmente. Nesse caso, como a gravidade de muitos pacientes requer a permanência em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), torna-se importante subdividir os compartimentos em hospitalizações clínicas e de UTI. Essas duas condições definem os compartimentos de hospitalizados em leitos usuais e de UTI (H e U, respectivamente). Finalmente, a dinâmica da COVID-19, com uma taxa não desprezível de letalidade, torna necessária a inclusão do desfecho de óbitos numa modelagem mais completa, o que define o último compartimento (D).

SEIIHURD: um modelo para a COVID-19

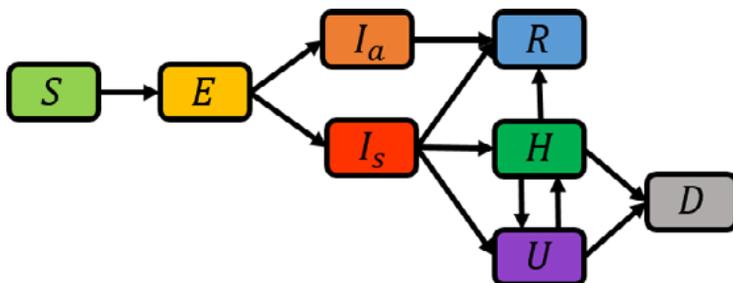
O processo de construção do nosso modelo mais geral permite identificar modelos mais simples que desconsideram alguns aspectos mencionados anteriormente, oferecendo menos respostas a perguntas que podem ser formuladas pelas simulações. Partimos assim para a etapa (II) do processo de construção referida na primeira seção do trabalho: “Concepção do modelo”. Para tanto, sintetizamos abaixo os compartimentos – subgrupos populacionais –, bem como as variáveis que irão representá-los, já introduzidos na seção anterior. Como usualmente adotado, o

acrônimo SEIHURD usa a identificação (em língua inglesa) dos 8 compartimentos de indivíduos:

- S – Suscetíveis – saudáveis que podem se contaminar em contato com infectados;
- E – Expostos – saudáveis expostos ao vírus através do contato com infectados, transitando para o compartimento dos infectados sintomáticos ou assintomáticos após período de latência; neste compartimento, o indivíduo ainda não é capaz de transmitir o vírus para outros;
- I_s – Infectados Sintomáticos – apresentam sintomas da doença, e transmitem o vírus aos suscetíveis através de contato;
- I_a – Infectados Assintomáticos – não apresentam sintomas da doença, mas transmitem o vírus aos suscetíveis através de contato;
- H – Hospitalizados – infectados sintomáticos que necessitam atendimento em ambiente hospitalar;
- U – UTI – hospitalizados graves que necessitam atendimento em unidade de terapia intensiva;
- R – Recuperados – infectados que tiveram a doença e evoluem para estado saudável, sem capacidade de transmitir e com imunidade para uma nova infecção;
- D – Óbitos – infectados cujo desfecho foi a morte provocada pela infecção.

Vale lembrar que todas as variáveis indicadas podem assumir valores diferentes em cada instante de tempo, constituindo-se assim um sistema dinâmico. Com vistas a um melhor entendimento do modelo, a sequência de passos elementares e as conexões entre os diferentes compartimentos são ilustradas na Figura 1.

Figura 1 – Representação diagramática do modelo SEIHURD



Fonte: elaborada pelos autores.

Três outros modelos, com números menores de compartimentos, foram considerados por nós. Eles apresentam as seguintes configurações:

- Modelo SEIIR: este modelo não leva em conta a existência de compartimentos ligados à hospitalização nem ao óbito como desfecho, sendo formado apenas por S , E , I_s , I_a e R ;
- Modelo SEIR: este modelo corresponde a uma simplificação do modelo SEIIR que não faz distinção entre os compartimentos I_s e I_a . O compartimento único dos infectados é indicado por I , sendo o modelo SEIR bastante conhecido na literatura (BRAUER; CASTILHO-CHÁVEZ, 2001);
- Modelo SIR: este modelo, que pode ser obtido do SEIR, não considera o compartimento E . Aqui um indivíduo suscetível que entra em contato com um infectado torna-se imediatamente infectado, sendo o modelo mais simples da literatura para descrever doenças transmissíveis com imunidade total.

Cabe salientar dois aspectos importantes: o primeiro deles é que consideramos, de forma não muito usual na literatura, que a taxa de transmissão β entre infectados e saudáveis pode variar no tempo. Isso se deve ao fato que os resultados estão sendo obtidos em tempo real, e que a variação do comportamento social resulta

principalmente das medidas governamentais, que podem ser alteradas, produzindo assim efeito variável na taxa de infecção no decorrer do processo epidêmico. O segundo aspecto refere-se ao fato que, embora os modelos citados tenham sido apresentados em ordem decrescente de complexidade, o trabalho de construção do modelo ocorreu em sentido inverso, começando a partir do caso mais simples. Assim, pode-se verificar sequencialmente se e como os resultados da modelagem reproduzem os dados reportados, e se as previsões feitas para cenários futuros são bem sucedidas, conforme a etapa (IV) da checagem do modelo referida na primeira seção. Os modelos mais simples podem ser tratados mais facilmente por técnicas matemáticas exatas, permitindo comparações com aqueles mais complexos, em que muitos resultados são obtidos apenas através de computação numérica. As equações do modelo SEIIHURD são expressas da seguinte forma:

$$\frac{dS}{dt} = \frac{-\beta(t)S(I_s + \delta I_a)}{N} \quad (1)$$

$$\frac{dE}{dt} = \frac{\beta(t)S(I_s + \delta I_a)}{N} - \kappa E \quad (2)$$

$$\frac{dI_a}{dt} = (1 - p)\kappa E - \gamma_a I_a \quad (3)$$

$$\frac{dI_s}{dt} = p\kappa E - \gamma_s I_s \quad (4)$$

$$\frac{dH}{dt} = h\xi\gamma_s I_s + (1 - \mu_U + \omega_U\mu_U)\gamma_U U - \gamma_H H \quad (5)$$

$$\frac{dU}{dt} = h(1 - \xi)\gamma_s I_s + \omega_H\gamma_H H - \gamma_U U \quad (6)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma_a I_a + (1 - h)\gamma_s I_s + (1 - \mu_H)(1 - \omega_H)\gamma_H H \quad (7)$$

$$\frac{dD}{dt} = (1 - \omega_H)\mu_H\gamma_H H + (1 - \omega_U)\mu_U\gamma_U U \quad (8)$$

Nesse sistema de equações diferenciais, identificamos as oito variáveis associadas aos compartimentos do modelo descritas no começo desta seção, que são relacionadas entre si de acordo com o diagrama na Figura 1. Os termos do lado esquerdo das equações representam as variações instantâneas dessas variáveis com o tempo t , representadas pela operação “derivada em relação ao tempo” indicada por d/dt . O parâmetro N indica o número total de indivíduos na população considerada. O significado dos diversos parâmetros nas Equações 1-8 é indicado no Quadro 1, sendo todos eles constantes, com a única exceção de $\beta(t)$, que, neste trabalho, assume dois valores, β_0 e β_1 . O quadro também indica o instante de tempo onde ocorre a mudança.

Quadro 1 – Descrição dos parâmetros usados no modelo SEIHHURD

β_0	Taxa de transmissão pré-intervenção
β_1	Taxa de transmissão pós-intervenção
t_1	Tempo de mudança da taxa de transmissão
δ	Fator de redução da infecciosidade assintomática
p	Proporção de expostos que se tornam infectados sintomáticos
κ	Inverso do tempo de permanência no compartimento exposto
γ_a	Inverso do tempo de permanência no compartimento infectado assintomático
γ_s	Inverso do tempo de permanência no compartimento infectado sintomático
h	Proporção de sintomáticos necessitando hospitalização ou UTI
$1 - \xi$	Proporção de sintomáticos que passam da hospitalização usual para UTI
γ_H	Inverso do tempo de permanência no compartimento hospitalização
γ_U	Inverso do tempo de permanência no compartimento UTI
μ_H	Taxa de óbitos de indivíduos hospitalizados
μ_U	Taxa de óbitos de indivíduos na UTI
ω_H	Proporção de hospitalizados que vão para UTI
ω_U	Proporção de indivíduos na UTI que vão para hospitalização normal

Fonte: adaptado de Oliveira e demais autores (2021, p. 10).

Embora cada termo no sistema de equações corresponda a um dos processos indicados anteriormente, é importante fazermos algumas observações. Notamos que apenas o passo referente à infecção requer a multiplicação das variáveis de dois compartimentos, mais especificamente $S \times I_s$ e $S \times I_a$, que são chamados

de termos não lineares. Todos os outros termos são lineares, já que consistem da multiplicação de uma única variável por um ou mais parâmetros. Os parâmetros no Quadro 1 que correspondem aos tempos médios de permanência nos diversos compartimentos aparecem multiplicando a variável com a qual cada um deles é relacionado. Na equação que representa a taxa de variação dessa variável, esse termo aparece com sinal negativo, visto que após a permanência nesse compartimento o paciente necessariamente passa para o compartimento seguinte. É também natural que, nas equações dos compartimentos que recebem esses indivíduos, os termos multiplicados por este mesmo parâmetro apareçam com sinal positivo.

Finalmente, o processo de redução do modelo SEIIHURD para os outros mais simples implica nas seguintes considerações sobre os parâmetros e equações:

- SEIIHURD \rightarrow SEIIR: Os compartimentos H , U e D são eliminados. As equações do novo modelo são as cinco remanescentes, onde se considera $h = \gamma_H = \gamma_U = 0$. Os valores para ξ , μ_H , μ_U , ω_H , e ω_U são irrelevantes, uma vez que todos eles aparecem nas equações apenas multiplicados por h , γ_H ou γ_U que já foram considerados nulos;
- SEIIR \rightarrow SEIR: Os compartimentos I_a e I_s se tornam indistinguíveis e substituídos por um único compartimento I , o mesmo valendo para as equações correspondentes. Assim, eliminamos a equação para I_a , substituindo I_s por I nas equações onde I_s aparece. Colocamos ainda $p = 1$ e $\gamma_a = 0$, e substituímos γ_s por γ ;
- SEIR \rightarrow SIR: Neste caso, o compartimento E é eliminado, resultando em um sistema de apenas três equações, nas quais colocamos $\delta = 0$ e tomamos o limite $\kappa \rightarrow \infty$. A equação para I passa a incluir o termo não linear de infecção ($\beta(t)SI/N$), anteriormente presente na equação (2) para o compartimento E .

Como fazer previsões e traçar cenários a partir da implementação computacional do modelo SEIIHURD

Uma vez estabelecido o modelo, partimos nesta seção para as etapas (III) e (IV), “Análise e checagem do modelo”, com base nos dados das epidemias, de modo a estabelecer informações quantitativas e traçar cenários futuros. O ponto inicial nesta nova etapa é a obtenção de dados referentes à epidemia estudada. Aqui, foram usados dados disponibilizados pelo Grupo de Visualização de Dados da Rede CoVida, que se utiliza de alguns repositórios de dados coletados e organizados a partir de informações geradas diretamente pelas secretarias estaduais de saúde do Brasil. São, assim, os mesmos dados epidêmicos usados no Painel da Rede CoVida (2020). Os dados são organizados em nível municipal, podendo ser também agrupados tanto em nível estadual como nacional.

Esses dados são, em seguida, usados para a determinação dos valores dos 16 parâmetros indicados no Quadro 1, no caso do modelo SEIIHURD, ou então de um número menor deles no caso de usarmos os modelos mais simplificados. Como já mencionado anteriormente, essa determinação envolve processos complexos que foram brevemente descritos anteriormente, mas que não serão detalhados aqui. É possível estabelecer para cada parâmetro um intervalo de valores que ele pode assumir, dentro do qual o valor encontrado pode ser interpretado de forma realista. A delimitação desses intervalos de busca é importante também para se otimizar o processo de identificação dos parâmetros. No Quadro 1, indicamos também os intervalos de busca utilizados neste trabalho.

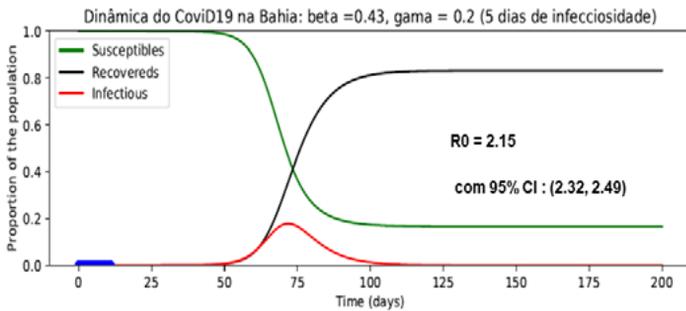
Devido à complexidade do sistema de equações (1)-(8), suas soluções não podem ser escritas em termos de funções conhecidas

do tempo. Por isso, é preciso usar métodos numéricos para obter os valores assumidos pelas variáveis em cada instante de tempo, podendo-se escolher o intervalo de tempo entre dois valores consecutivos e a precisão numérica dos valores. Para a COVID-19, escolhemos o intervalo de tempo de um dia, já que casos e óbitos têm sido notificados diariamente. Para apresentar e discutir os resultados, faz-se uso de representações gráficas no plano cartesiano, no qual é possível mostrar, simultaneamente, os dados e as soluções obtidas computacionalmente para uma ou mais variáveis. Pode-se igualmente fazer gráficos em que os eixos são baseados em escala linear ou logarítmica, o que permite enfatizar diferentes aspectos das soluções.

A seguir, vamos discutir alguns resultados obtidos através de dois modelos mencionados anteriormente, apontando para as principais informações que podem ser obtidas. Como a quantidade de dados para estados e municípios e a duração da epidemia é muito grande, selecionamos algumas situações típicas para a Bahia e Salvador, ilustrando como informações importantes podem ser extraídas da modelagem matemática.

As Figuras 2 e 3 mostram resultados do modelo mais simples, o modelo SIR, para a evolução da epidemia na Bahia obtidos em dois instantes de tempo. No painel (Figura 2) são apresentados dados de casos notificados (pontos azuis) e as projeções para as três variáveis do modelo a partir dos dados colhidos nos primeiros 12 dias após o início da epidemia, que corresponde a 6 de março de 2020. A partir dos valores $\beta=0,43$ e $\gamma=0,2$, é previsto que o processo teria uma duração não maior que 120 dias, sendo que a fase mais grave ocorreria em torno do dia 75 – 20 de maio de 2020 – quando cerca de 20% de todos os habitantes estariam simultaneamente infectados.

Figura 2 – Previsão do modelo SIR com dados dos 12 primeiros dias da epidemia



Fonte: elaborada pelos autores.

Figura 3 – Ajuste do modelo SIR ao total de infectados após 120 dias de epidemia



Fonte: Painel da Rede CoVida (2020).

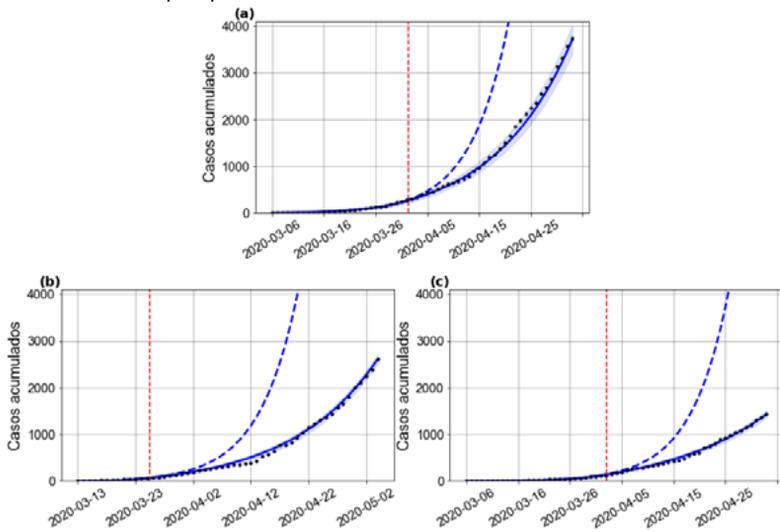
Ao final do processo, 80% da população teria sido infectada em algum momento e apenas 20% continuariam como suscetíveis.

No entanto, como a quantidade de pessoas infectadas já é muito baixa, é pouco provável que este grupo viesse ser infectado, estando os indivíduos remanescentes neste grupo protegidos pela chamada “imunidade de rebanho”. No painel (Figura 3), que consiste em imagem gerada pelo Painel da Rede CoVida em 14 de julho de 2020, temos resultados para a Bahia, levando em conta dados de cerca de 120 dias. Aqui, mostra-se a evolução do número total de infectados (linha cheia), que corresponde à soma cumulativa dos dados diários de infectados e recuperados mostrados no painel (Figura 2), e a projeção para um intervalo de cinco dias (pontos). A curva pontilhada na Figura 3 foi obtida pelo mesmo modelo SIR do painel (Figura 2), utilizando, porém, dois valores de β . A comparação mostra que os resultados são diferentes nos dois casos. Aos 120 dias, a projeção na Figura 2 indicava que já haveria mais de 11,8 milhões de recuperados e uma parcela residual de infectados, ao passo que, na Figura 3, vemos que esse número mal chega a 150 mil. A questão que se busca mostrar com esse exemplo simples é a enorme dependência dos dados disponibilizados sobre as projeções oriundas da modelagem, em particular daquelas baseadas em um modelo simples. Os poucos dados usados na Figura 2 carregam muito menos informações do que a longa série da Figura 3 e, por isso, estão sujeitos a incertezas nas previsões futuras. Por outro lado, são as projeções apresentadas a partir dos resultados da modelagem logo no início da epidemia, registrando graves cenários, que levaram à adoção de medidas de restrição de mobilidade que, por sua vez, evitou que as projeções iniciais chegassem a ocorrer. Esse resultado ilustra também que a mudança de comportamento da população altera bastante a dinâmica da epidemia.

A seguir, para analisar mais detalhes sobre a epidemia, incluindo o número de hospitalizações e óbitos, vamos considerar o modelo SEIHHURD. Tais resultados foram apresentados com mais

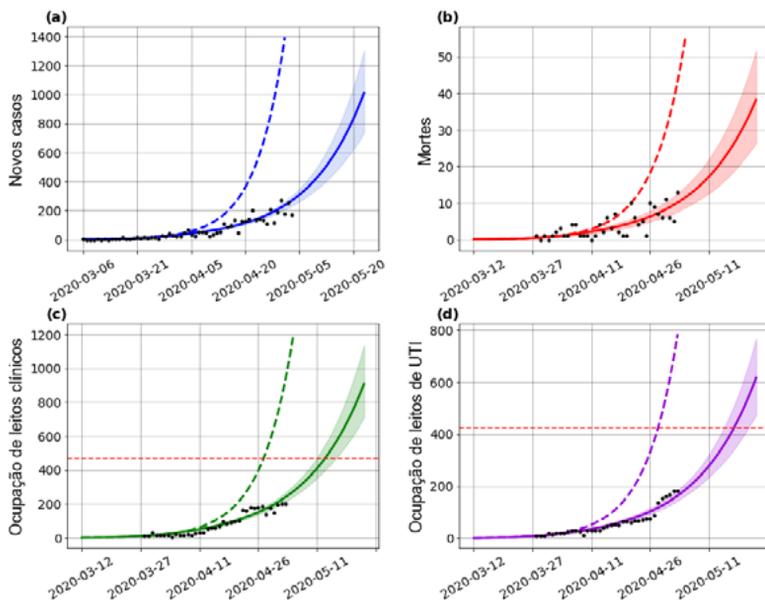
detalhes em Oliveira e demais autores (2021). A Figura 4 mostra os dados e a projeção do número de casos acumulados com uma mudança na taxa de transmissão na Bahia (a), em Salvador (b), e nos 416 municípios restantes (c) obtidos pelo modelo SEIHHURD. Foram considerados os dados de casos até 2 de maio de 2020. Os parâmetros $\kappa=0,25$, $p=0,20$, $\gamma_a=0,29$, $\gamma_s=0,25$ foram mantidos fixos e h foi tomado zero para a capital e cidades do interior. Os pontos pretos correspondem ao número real de casos. As linhas vermelhas tracejadas são as datas de transição de β_0 para β_1 . As linhas azuis tracejadas e cheias representam, respectivamente, a evolução da epidemia com base nos valores de β_0 apenas, e usando ambos os valores. Também é mostrada uma pequena faixa de erro, obtida através do método bootstrap não paramétrico ponderado. (DAVISON; HINKLEY; YOUNG, 2003)

Figura 4 – Previsão de casos acumulados para a Bahia, Salvador e demais 416 municípios pelo modelo SEIHHURD



Fonte: Oliveira e demais autores (2021, p. 3).

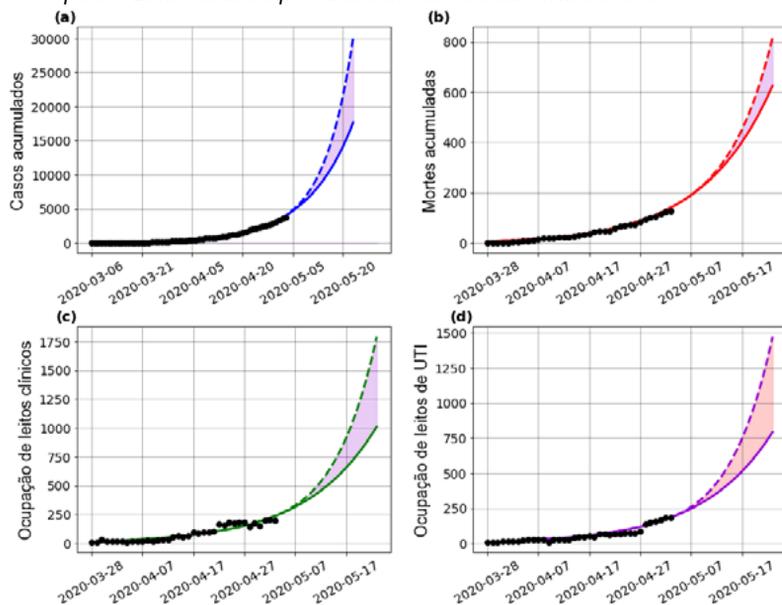
Figura 5 – Previsões para a Bahia pelo modelo SEIHHURD, após intervenções pró-distanciamento social



Fonte: Oliveira e demais autores (2021, p. 5).

Esses resultados são complementados na Figura 5, na qual são mostrados os efeitos das intervenções implementadas na Bahia sobre o número diário de casos (a), mortes (b), hospitalização clínica (c) e hospitalização em leito na UTI (d). As linhas tracejadas horizontais representam, respectivamente, as capacidades de leitos de internação clínica (466 leitos) e de UTI (422 leitos), disponíveis naquele momento. As projeções baseadas apenas no β_0 afastam-se dos dados, mostrando o efeito do distanciamento social na evolução da epidemia.

Figura 6 – Possível cenário de evolução pelo modelo SEIHRD para a Bahia causado por abandono do distanciamento social

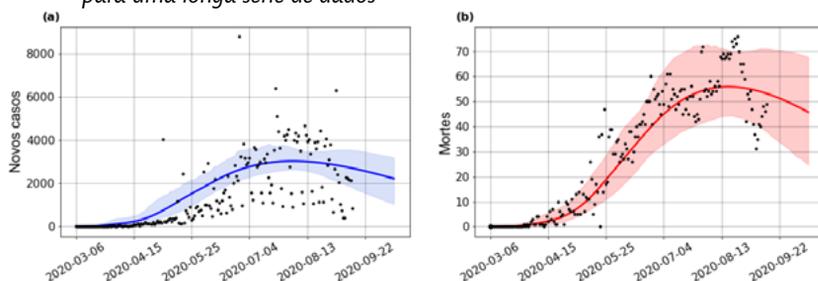


Fonte: Oliveira e demais autores (2021, p. 6).

A Figura 6 demonstra a possibilidade de se projetar cenários para a progressão da epidemia no caso de alterações dos parâmetros em um dado instante de tempo devido a uma mudança de comportamento da população ou das características do agente infectante. Nesse caso, estudamos o efeito de uma possível amenização do distanciamento social para indivíduos com infecções assintomáticas ou leves na Bahia no dia 5 de maio de 2020, ou seja, simulamos uma maior mobilidade de pessoas com infecções assintomáticas ou oligossintomáticas. Em cada um dos gráficos, a linha tracejada mostra o cenário projetado caso o parâmetro δ fosse aumentado em 50% (passando a $\delta = 0,51$) com relação ao valor obtido através do ajuste normal aos dados confirmados.

Diante desse cenário, o efeito imediato seria o aumento significativo no número acumulado de casos (a) e óbitos (b), bem como na ocupação diária dos leitos de hospitalização clínica (c) e UTI (d) em nível estadual. Embora não sejam apresentados aqui, outros cenários podem ser estudados dentro do mesmo procedimento, inclusive o efeito de intervenções periódicas de aumento e relaxamento de medidas de restrição de aglomerações. (OLIVEIRA et al., 2021)

Figura 7 – Ajuste dos dados para a Bahia pelo modelo SEIIHURD para uma longa série de dados



Fonte: Oliveira e demais autores (2021, p. 9).

Finalmente, a Figura 7 explicita novos resultados do mesmo modelo SEIIHURD com ajustes baseados em uma série bem mais longa de dados, entre 6 de março de 2020 e 13 de setembro de 2020. Aqui, foi necessário fazer uma nova determinação dos parâmetros do modelo, a menos daqueles que são mantidos fixos. No entanto, os resultados mostrados enfatizam a acuidade do modelo no estudo para registrar as mudanças ocorridas nas projeções iniciais. Na Figura 7 (a) e (b), são mostrados os dados diários de casos e óbitos, caracterizados por uma maior flutuação dos valores registrados. As curvas são projetadas até o final do mês de setembro. As faixas de erro sombreadas representam intervalos de confiança de 95% da média calculada usando o método de bootstrap não paramétrico.

O papel de R_0 e $R(t)$ os números reprodutivos basal e efetivo

Os diversos gráficos na seção anterior enfatizam comportamentos típicos de uma curva epidêmica. Fixando a atenção nas curvas do compartimento I , o padrão temporal típico da Figura 2 é caracterizado pelo crescimento inicial, a passagem por um valor máximo – o “pico” da epidemia –, e o decréscimo final. A depender do intervalo de tempo usado, as demais figuras mostram apenas a parte inicial ou, no máximo, acompanham a evolução até pouco tempo após o pico. A observação qualitativa do comportamento das curvas pode ser tornada mais precisa através de parâmetros quantitativos que permitem comparar e distinguir eventos independentes, bem como monitorar a evolução de uma dada epidemia. R_0 e $R(t)$, os chamados números reprodutivos basal e efetivo, são aqueles mais usados para esse fim. Enquanto o número reprodutivo basal tem valor fixo, o número reprodutivo efetivo $R(t)$ varia com o instante de tempo t , de modo a corresponder a R_0 no instante inicial $t=0$.

R_0 e $R(t)$ indicam o número médio de indivíduos suscetíveis que serão infectados por cada indivíduo recém-infectado. O subscrito 0 se refere ao instante de tempo em que essas novas infecções passam a ocorrer. Assim, R_0 está relacionado ao momento inicial do fenômeno, ao instante em que o agente infeccioso é introduzido na população através de um ou alguns poucos indivíduos. Já o $R(t)$ desempenha o mesmo papel para qualquer instante de tempo $t>0$. A determinação dos valores numéricos de R_0 e $R(t)$ dependem dos dados reais da epidemia, mas também do modelo usado. Esses parâmetros são analisados separadamente, e o primeiro deles é muito mais fácil de ser determinado do que o segundo. Isso porque, no começo da epidemia ($t=0$), o número de

infectados preexistentes ($t < 0$) é nulo, o que não é verificado em qualquer instante $t > 0$ posterior.

Tanto R_0 como $R(t)$ podem assumir valores no intervalo $(0, \infty)$, embora sejam raras as ocasiões em que o valor está acima de 10. O valor limiar 1 é de crucial importância para a evolução da epidemia, uma vez que ele corresponde ao limite entre a condição de crescimento (>1) ou decrescimento (<1) da mesma.

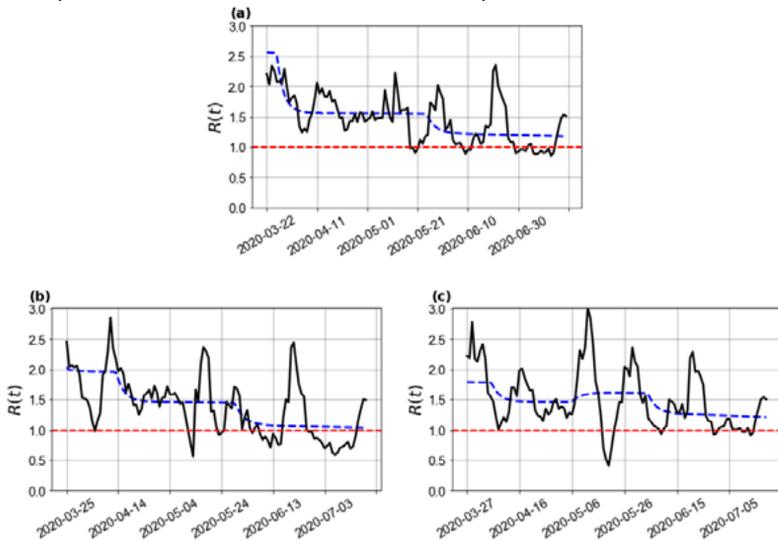
No caso do modelo SIR, que depende apenas dos parâmetros β e γ , temos a expressão bastante simples $R_0 = \beta/\gamma$. Ou seja, depende apenas da taxa de infecção e do tempo em que o infectado leva para se recuperar, quando ele deixa de transmitir a infecção. Usando os valores mencionados na seção anterior ($\beta=0,43$ e $\gamma=0,2$), temos que para a Bahia este modelo indica $R_0 = 2,15$. Já para o modelo SEIIHURD, temos que $R_0 = \beta p/\gamma_s + \beta \delta(1-p)/\gamma_a$. (OLIVEIRA et al., 2021) Neste caso, R_0 depende de forma distinta da dinâmica dos infectados sintomáticos e assintomáticos. Levando em conta os valores $\beta=1,28$, $\gamma_s=0,25$, $\gamma_a=0,286$, $\kappa=0,34$ e $p=0,2$ reportados na referência (OLIVEIRA et al., 2021), chega-se a $R_0 = 2,24$. É natural que os valores de β determinados pelo SIR e pelo SEIIHURD, assim como R_0 , difiram entre si.

Lembramos que os dados epidemiológicos influenciam o cálculo de R_0 , visto que os parâmetros do modelo assumem valores determinados pela minimização das diferenças entre a curva predita pelo modelo e os dados. E também que R_0 depende apenas dos valores dos parâmetros, mas não diretamente do método utilizado para sua estimação. Se outro método fosse usado no lugar do PSO adotado aqui, o R_0 seria o mesmo caso ambos levassem aos mesmos valores dos parâmetros.

Como já mencionado anteriormente, o $R(t)$ corresponde a uma série de valores que indicam a tendência de surgimento de novos infectados em cada instante de tempo. Seu cálculo depende de muitas hipóteses sobre o processo sequencial de novas

infecções, que são expressas matematicamente. Algumas propostas para a determinação dessas séries foram já divulgadas na literatura. Aqui, vamos reportar resultados obtidos pelo método detalhado em Oliveira e demais autores (2021). No entanto, não vamos abordar neste trabalho os detalhes técnicos desse cálculo.

Figura 8 – Dependência temporal da série $R(t)$ pelo modelo SEIHHURD para a Bahia, Salvador e demais 416 municípios



Fonte: Oliveira e demais autores (2021, p. 4).

Na Figura 8, mostramos resultados para a série $R(t)$ obtidos para três conjuntos de dados: a Bahia (a); Salvador (b); e o conjunto de todas as cidades com exceção da capital (c). O intervalo de tempo considerado vai de 6 de março de 2020 a 4 de maio de 2020, e os resultados são baseados no modelo SEIHHURD. A linha preta representa a série $R(t)$ calculada com o número relatado de novos casos, enquanto que a linha tracejada azul representa a

série calculada com o novo número de casos simulados obtidos do modelo. Como a série de novos casos reportados apresenta grandes flutuações diárias, a curva em preto está também sujeita a grandes mudanças, se comparadas com a série $R(t)$ baseada nos valores da variável $I(t)$, que é representada por uma curva suave nas figuras da seção anterior. Até o final do período estudado, valores maiores do que 1 indicam que a epidemia estava ainda em fase de forte avanço.

Considerações finais

Este capítulo apresentou diversos aspectos da modelagem da dinâmica da COVID-19 a partir de conceitos básicos da epidemiologia matemática, ilustrando os passos da construção de modelos que, em princípio, são aplicáveis a diferentes fenômenos. Vale notar que o quanto de detalhes se introduz em um modelo depende das questões que se espera ter respondidas. Neste trabalho, duas questões eram essenciais: o efeito das estratégias de contenção e os impactos dessas estratégias sobre as hospitalizações. Nesse contexto, desenvolvemos e analisamos o modelo SEIIHURD para o estudo da COVID-19. A robustez do modelo é ilustrada em diversos gráficos que abordam séries em diferentes períodos da pandemia. Discutimos de forma detalhada a relação entre os parâmetros do modelo e os dados reais disponíveis, exemplificando pelos valores obtidos para os valores de diferentes modelos usando a mesma série de dados. Finalmente, apresentamos uma discussão sobre os parâmetros R_0 e $R(t)$ no monitoramento da epidemia, bem como apresentamos resultados obtidos por diferentes modelos e série de dados. Como o objetivo do capítulo foi a discussão do processo de modelagem e sua aplicação aos dados da COVID-19, optou-se por omitir os detalhes sobre os métodos

matemáticos necessários para a obtenção da reprodução dos dados e projeções. Por fim, deve-se ressaltar que modelos não se dispõem a representar a verdade absoluta sobre o fenômeno modelado, mas, se construídos com premissas plausíveis e dados robustos, oferecem um importante instrumento de estudo da dinâmica do objeto modelado, permitindo também avaliar possíveis cenários de intervenção, como apresentado neste capítulo. Novas questões permitirão agregar ao modelo aqui estudado maior complexidade, a exemplo da introdução de estrutura etária e perspectiva de vacinação, indicando que a modelagem matemática é uma ferramenta abrangente no estudo da dinâmica e controle de doenças transmissíveis.

Referências

- AQUINO, E. M. L. *et al.* Social distancing measures to control the COVID-19 pandemic: potential impacts and challenges in Brazil. *Ciência e Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 25, supl. 1, p. 2423-2446, 2020.
- BATSCHULET, E. *Introdução à matemática para biocientistas*. Rio de Janeiro: Interciência; São Paulo: EdUSP, 1975.
- BENDER, E. A. *An Introduction to Mathematical Modeling*. New York: Dover Publications, 1978.
- BOLETIM COVIDA: destaque à situação da Bahia. [S. l.]: Rede Covida, n. 1, 3 abr. 2020a.
- BOLETIM COVIDA: efeitos do distanciamento social. [S. l.]: Rede Covida, n. 2, 12 abr. 2020b.
- BOLETIM COVIDA: fortalecer o sistema de saúde para proteger a população. [S. l.]: Rede Covida, n. 4, 26 abr. 2020c.
- BRAUER, F.; CASTILHO-CHÁVEZ, C. *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*. New York: Springer-Verlag, 2001.

DAVISON, A. C.; HINKLEY, D. V.; YOUNG, G. A. Recent developments in bootstrap methodology. *Statistical Science*, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 141-157, 2003.

EBERHART, R.; KENNEDY, J. A new optimizer using particle swarm theory. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON MICRO MACHINE AND HUMAN SCIENCE, 6., 1995, Nagoya. *Proceedings* [...]. Piscataway, NJ: Institute of Electrical and Electronics Engineers, 1995, p. 39-43.

HALE, T. *et al.* *COVID-19 Government Response Tracker*. Oxford, 2020. Disponível em: <https://www.bsg.ox.ac.uk/research/research-projects/coronavirus-government-response-tracker>. Acesso em: 4 jun. 2020.

JORGE, D. C. P. *et al.* Assessing the nationwide impact of COVID-19 mitigation policies on the transmission rate of SARS-CoV-2 in Brazil. *MedRxiv*, [s. l.], 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.06.26.20140780>. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.26.20140780v1>. Acesso em: 26 jun. 2020.

LI, R. *et al.* Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science*, Washington, v. 368, p. 489-493, 2020.

MASSAD, E. *et al.* *Métodos quantitativos em medicina*. São Paulo: Manole, 2004.

MEYEROWITZ-KATZ, G.; MERONE, L. A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection fatality rates. *International Journal of Infectious Diseases*, [s. l.], v. 101, p. 138-148, 2020. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.03.20089854v4>. Acesso em: 4 jun. 2020.

MONTEIRO, L. H. A. *Sistemas dinâmicos complexos*. São Paulo: Livraria da Física, 2014.

OLIVEIRA, J. F. *et al.* Mathematical modelling of COVID-19 in 14.8 million individuals in Bahia, Brazil. *Nature Communications*, London, v. 12, n. 333, p. 1-13, 2021.

PAINEL REDE COVIDA. 2020. Disponível em: <https://painel.redecovida.org/brasil>. Acesso em: 17 jul. 2020.

YANG, H. M. *Epidemiologia matemática: estudo dos efeitos da vacinação em doenças de transmissão direta*. Campinas: Ed. UNICAMP, 2001.

WEITZ, J. S. *et al.* Modeling shield immunity to reduce COVID-19 epidemic spread, *Nature Medicine*, [s. l.], v. 26, n. 6, p. 849-854, 2020.