



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS**  
**GRUPO DE TRABALHO COVID - ICE/UFAM**

**Relatório Técnico:**

**Resposta ao OFÍCIO N.º 0174/2020-GP/FAPEAM**

**Curva de Contaminação COVID-19 Estado do Amazonas**

**Max Lima, Jeremias Leão, Celso Cabral, Silvia Dias, Diego da Silva, W.**

**Alexander Steinmetz, José Mir Costa, Sandro Bitar - UFAM**

**Luiz H. Duczmal - UFMG e Alexandre Celestino L. Almeida - UFSJ**

**Manaus**

**14 de maio de 2020**

# Conteúdo

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Metodologia I: Esquema básico do modelo (SEIR) baseado em dados sobre óbitos e sepultamentos</b>	<b>2</b>
2.1	Algumas Hipóteses . . . . .	4
2.2	Estimativa dos parâmetros do modelo SEIR . . . . .	4
2.3	Cenário atual da pandemia em Manaus . . . . .	5
2.4	Modelagem da curva epidêmica em Manaus . . . . .	8
2.5	Cenários hipotéticos para as próximas semanas . . . . .	11
<b>3</b>	<b>Metodologia I: Conclusões e Recomendações</b>	<b>14</b>
<b>4</b>	<b>Metodologia II: Construção da Curva de Contaminação COVID Manaus.</b>	<b>16</b>
4.1	Metodologia Baseada nos Casos Reportados e Não Reportados Considerando as Medidas de Isolamento adotadas a partir de 23 de Março . . . . .	16
4.1.1	Modelo SEIAR COVID Manaus. . . . .	16
4.2	Representação estocástica do modelo . . . . .	18
4.3	SEIAR com Isolamento . . . . .	19
4.4	Estimação e seleção de modelos SEIAR COVID Manaus . . . . .	20
4.5	Inicialização do Algoritmo . . . . .	21
4.6	Resultados Obtidos . . . . .	23
4.7	Metodologia Baseada no número de Óbitos Confirmados . . . . .	26
4.8	Metodologia para estimar os parâmetros da curva de infectados em alguns municípios do Estado do Amazonas . . . . .	29
<b>5</b>	<b>Respostas aos questionamentos constando do ofício</b>	<b>31</b>
<b>6</b>	<b>Referência Bibliográfica</b>	<b>37</b>

# 1 Introdução

Em 31 de dezembro de 2019 a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi informada sobre casos de pneumonia de origem não-identificada na cidade de Wuhan, Província de Hubei na China e nas semanas seguintes o agente etiológico foi identificado como um novo coronavírus, subsequentemente chamado de SARS-CoV-2, e a doença provocada por esse denominada de COVID-19. Nos primeiros meses do ano 2020 casos de COVID-19 foram identificados em vários países do mundo e no dia 11 de março 2020 o surto desta doença foi declarada uma pandemia pela OMS [1]. No dia 13 de março foi reportado o primeiro caso de COVID-19 no Estado do Amazonas e no 23 de março de 2020 o Governador do Estado decretou emergência de saúde pública e determinou medidas importantes de distanciamento social [4].

Conforme portal de transparência do Registro Civil [2], foram registrados 2604 óbitos em Manaus no mês de abril 2020, apresentando um número bem acima da média mensal de 2019 e dos primeiros três meses de 2020. No mais, conforme dados do mesmo portal, ocorreram um número atípico de óbitos por causas respiratórias, muitos destes não sendo confirmadas oficialmente decorrentes de COVID-19, indicando uma subnotificação de óbitos por essa doença.

Nos últimos meses foram elaborados estudos matemáticos sobre a possível futura propagação deste vírus [6], inclusive estudos sobre a propagação no Brasil [7].

Neste relatório abordamos a modelagem da epidemia da COVID-19 em Manaus por duas metodologias diferentes. No final da exposição de cada metodologia são elencadas de forma resumida as principais conclusões e recomendações.

## 2 Metodologia I: Esquema básico do modelo (SEIR) baseado em dados sobre óbitos e sepultamentos

No presente estudo procuramos compreender o atual cenário da propagação da COVID-19 em Manaus, capital do Estado do Amazonas. Usamos um modelo compartimental *SEIR* e nos baseamos em dados sobre óbitos por causas respiratórias do portal de transparência do Registro Civil e em dados sobre a geolocalização de celulares. Na ausência de dados específicos ao Brasil trabalhamos com estimativas paramétricas baseadas

em dados globais sobre a doença.

Sendo a COVID-19 uma doença nova, não existem ainda dados científicos claros sobre se indivíduos infectados e recuperados desenvolvem uma imunidade em curto ou longo prazo. Existem relatos de reinfecções [8], porém estes não são suficientemente claros, sobretudo que infecções causadas por outros vírus da família dos coronavírus tendem a acarretar imunidade em médio prazo e existe um pequeno estudo que mostra que a reinfecção em macacos-*rhesus* com SARS-CoV-2 é improvável [9]. Desta maneira, optamos por supor que reinfecções são improváveis. De qualquer forma, a escolha de admitir reinfecções ou não no modelo têm consequências principalmente em longo prazo. Inferências sobre este prazo são difíceis pois dependem de futuras ações de agentes públicos. Admitiremos a não-existência de vacina ou sua manipulação em curto ou médio prazo.

O modelo matemático que usamos para traçar os cenários pode ser descrito pelo diagrama de fluxos conforme Figura 1, onde cada compartimento se refere a uma parte da população da cidade de Manaus - a parcela dos indivíduos suscetíveis à COVID-19 é denotada  $S(t)$ , a dos expostos  $E(t)$ , a dos infecciosos  $I(t)$  e a parte da população que se recuperou ou faleceu após a COVID-19 é denotada  $R(t)$ :



Figura 1: Fluxo Dinâmico

#### Parâmetros do Modelo

- $t$  :: Tempo em dias
- $Z$  :: Tempo de incubação do vírus SARS-Cov-2
- $\beta$  :: Taxa de transmissão da doença  
(número de contato adequados por unidade de tempo)
- $\gamma$  :: Taxa de recuperação
- $\phi$  :: Taxa de letalidade da COVID-19 *infection fatality ratio* (IFR)

## 2.1 Algumas Hipóteses

Como a COVID-19 é uma doença nova sem indicações da existência de imunidade na população, supomos inicialmente que toda a população se encontra entre os suscetíveis, menos um número reduzido de infecciosos. Ressaltamos que o número de casos da COVID-19 é, provavelmente, bem superior ao número de casos testados e confirmadas [14].

Entre as hipóteses suplementares, supomos que o parâmetro da mortalidade devida à infecção pode ser tratado com os dados internacionais existentes assumindo que a mortalidade seja invariante por região. Sabemos que essa hipótese é bem relaxada, já que a mesma está associada a vários aspectos sociais e culturais, entre outros. Supomos que uma porcentagem de  $\phi$  entradas na caixa  $R$  de removidos são referente a óbitos de COVID-19.

A transmissão se dá segundo a taxa de incidência  $\beta I$  (segundo algumas bibliografias, a força de infecção). A quantidade de indivíduos que são infectados por unidade de tempo é determinado por  $\beta IS$ . Esses indivíduos, recém-infectados, passam ao compartimento  $I$  dos infecciosos (capazes de transmitir doença) com taxa  $\beta IS$ . A população total  $N(t)$  atende naturalmente à igualdade

$$N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$$

e o modelo descrito na Figura 1 corresponde ao seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta SI \\ \frac{dE}{dt} &= \beta SI - (1/Z)E \\ \frac{dI}{dt} &= (1/Z)E - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I\end{aligned}$$

## 2.2 Estimativa dos parâmetros do modelo SEIR

A taxa de letalidade da COVID-19 *infection fatality ratio* (IFR) foi estimada em 1,3% em [15] para o surto da COVID-19 em fevereiro 2020 no cruzeiro *Diamond Princess* e em 0,66% para a China [17]. Estimamos a taxa de letalidade em Manaus em

$\phi = 0,75\%$ , considerando o perfil etário mais avançado dos passageiros do cruzeiro e as características demográficas de Manaus com uma maior parcela de uma população mais jovem. Consideramos também as dificuldades do sistema de saúde público de Manaus, que talvez não permita que pacientes aqui recebam sempre o mesmo padrão de cuidado médico como receberam na China.

O período de incubação é estimado entre 2 e 10 dias [10], porém há indicações de que a capacidade de infectar outros indivíduos existe durante este período [12] e que a mesma é maior na primeira semana após apresentação de sintomas [13]. Supomos um período médio de incubação de  $Z = 5.1$  dias.

Foi usado o valor básico para o parâmetro  $\beta$  de 1,07, um pouco menor do que em Belo Horizonte (1.23) no estudo [19], consistente com o fato que o clima em Manaus é mais quente e úmido [20]. O valor desse parâmetro será variado conforme exposto abaixo para levar em conta medidas de distanciamento social e o uso de máscaras por parte da população em geral. Supomos um tempo médio do período infeccioso de  $\gamma^{-1} = 10$  dias, recomendados pelos artigos mais recentes [10] e [11].

Para a viabilidade do modelo assumimos que os dados de origens globais do vírus são constantes, inclusive que a mortalidade devido à infecção é invariante por região. Isso facilita o dimensionamento dos parâmetros, devido à carência de dados confiáveis. Além desses, no início do processo negligenciamos a ocorrência de possíveis mutações do vírus SARS-CoV-2.

Os valores dos parâmetros podem ser conferidos na Tabela 1.

Tabela 1: Valores dos parâmetros

Parâmetro	Valor	Comentários
$\beta$	variável	Trabalhamos com um valor básico de 1,07 que varia com o tempo.
$\gamma$	1/10	Estimamos o tempo médio de período infeccioso em 10 dias [21].
$\phi$	0,0075	(ver texto)

## 2.3 Cenário atual da pandemia em Manaus

O primeiro caso de COVID-19 no Estado do Amazonas foi notificado em 13 de março de 2020 e no dia 23 de março de 2020 o Governador do Estado decretou emergência

de saúde pública e determinou medidas importantes de distanciamento social [4].

O mês de abril 2020 apresentou uma quantidade atípica de óbitos por causas respiratórias que não foram oficialmente contabilizados como tendo sido decorrente de COVID-19. Na ausência de um agente etiológico conhecido é de se supor que muitos desses óbitos foram causados por essa doença, indicando uma subnotificação de casos e óbitos de COVID-19 no município de Manaus. Baseado nos dados disponíveis no portal de transparência do portal online dos cartórios de registros civis [2] podemos estimar o número de óbitos decorrentes de COVID-19 a partir do número de óbitos confirmados dessa doença e dos óbitos por causas respiratórias. Não pudemos fazer uma comparação direta com o mesmo período do ano 2019, pois levamos em conta que esse ano foi atípico, considerando a epidemia de H1N1 no Amazonas em 2019. Desse modo usamos como baseline a média dos óbitos por causas respiratórias no período de 01/02/2020 a 12/03/2020, antes da possível ocorrência de óbitos de COVID-19 em 2020. Não havendo outra epidemia de outro vírus respiratório de proporções atípicas em curso no início do mês de abril 2020, por hipótese atribuímos o excesso desses óbitos por causas respiratórias à COVID-19. Um procedimento de ligeira suavização exponencial ( rotina `movavg(vector,2,"e")` em Linguagem R ) foi aplicado à série temporal para minimizar o efeito de acúmulo de registro de óbitos em finais de semana. A Figura 2 mostra a estimativa de excesso de óbitos de 25/03/2020 a 30/04/2020.

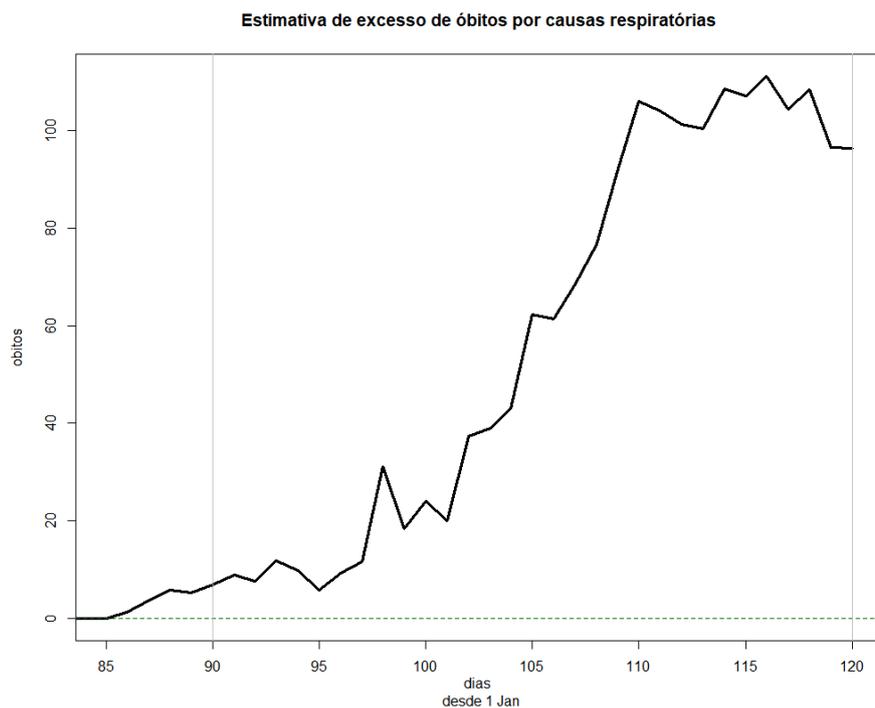


Figura 2: Estimativa suavizada de excesso de óbitos por causas respiratórias, baseada nos dados do portal de transparência do Registro Civil.

O número total de sepultamentos nos cemitérios públicos de Manaus, de 01/04/2020 a 05/05/2020, pode ser observado na Figura 3.

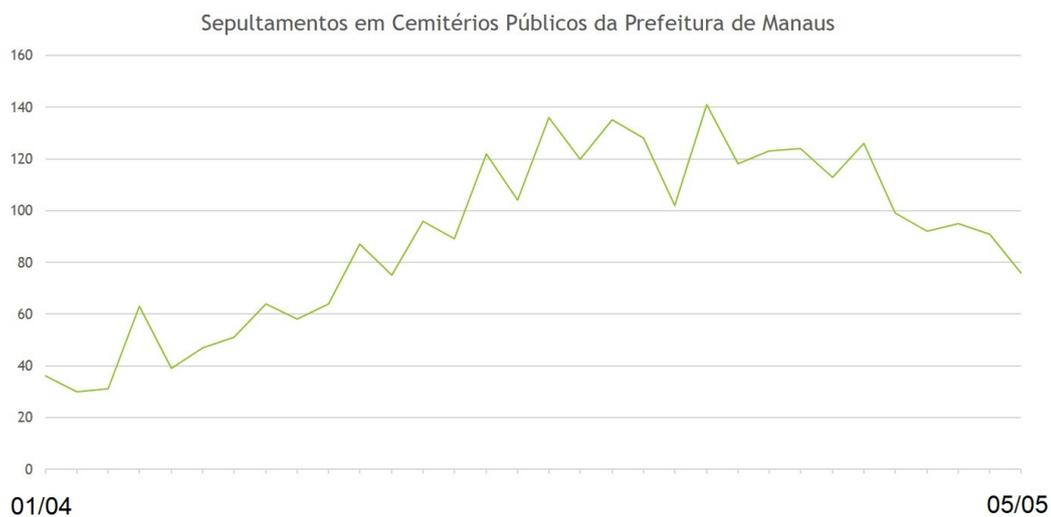


Figura 3: Sepultamentos em cemitérios públicos da Prefeitura de Manaus

Dada a pequena quantidade de testes realizados no Amazonas, acreditamos que é difícil compreender a prevalência de COVID-19 na população atualmente através de dados

de testes efetuados. Em razão disso, nos baseamos neste relatório nos dados sobre óbitos e sepultamentos, assim como em dados estimados em artigos científicos sobre características da COVID-19 para estimar a atual evolução e dinâmica da pandemia na cidade de Manaus.

Conforme estudos feitos considerando a geolocalização de telefones celulares e tráfego de internet, observamos uma porcentagem de distanciamento social de cerca de 40% já na última semana de março, que se manteve mais ou menos constante durante mês de abril [32]:

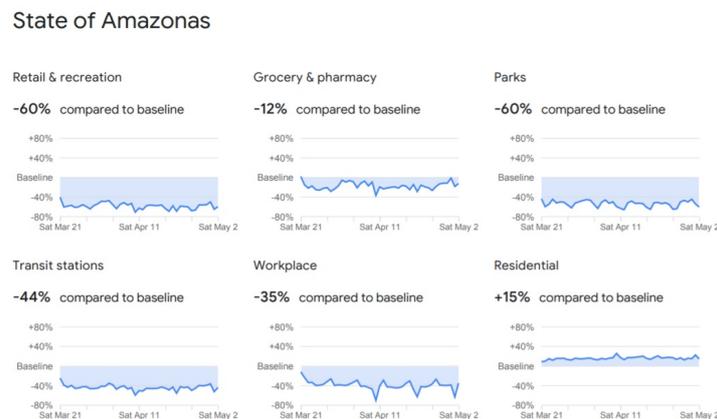


Figura 4: Mobility Report

## 2.4 Modelagem da curva epidêmica em Manaus

Observamos que o distanciamento social pode ser modelado por uma redução da taxa de transmissão  $\beta$ , correspondendo a uma alteração na quantidade de contatos entre pessoas da população saudável e pessoas infectadas. Exercemos desta forma um controle sobre a dinâmica dos contatos entre suscetíveis  $S(t)$  e infecciosos  $I(t)$  (Figura 1).

Desta maneira, o valor  $\beta$  é multiplicado pelos valores do gráfico de estimativa de mobilidade social acima, com a seguinte modificação. A partir do início de abril surgiram orientações por parte da OMS e de outros órgãos, como da prefeitura de Manaus para o uso de máscaras por parte da população em geral. Observamos que há estudos científicos mostrando a eficácia do uso generalizado de máscaras na diminuição na taxa de transmissão de vírus respiratórios [33]. Assim o valor de  $\beta(t)$  aferido pela estimativa de mobilidade social é gradativamente diminuído em até 4 vezes, para simular o efeito do uso generalizado de máscaras (industriais ou caseiras). A escolha na taxa de redução de

beta é feita pelo método de *curve fitting*.

Além disso, estamos assumindo que existe uma estrutura de dois grupos, cada um com 50% da população total de Manaus, com taxas de contato social diferenciado. Supomos para fins e simplicidade que 50% da população da cidade de Manaus aderem ao distanciamento social rigoroso, i.e. saindo apenas de casa esporadicamente apenas em caso de extrema necessidade. Usamos uma matriz  $F$  de intensidade de contato social:

$$\begin{pmatrix} 1 & 0,5 \\ 0,5 & 0,3 \end{pmatrix}$$

Estimamos o número de óbitos nos dias iniciais de abril a partir dos dados do portal de transparência do Registro Civil [2]. Em seguida estimamos o número de pessoas expostas à doença 19 dias antes desse óbitos e aplicamos o método do *curve fitting* para calibrar os parâmetros do nosso modelo. Desta maneira é possível reconstruir a curva epidemiológica dos indivíduos expostos e casos ativos de COVID-19 na população. Estimamos a população do município de Manaus em 2.182.763 habitantes [27]. Devido às limitações da nossa modelagem, que não leva em conta certas especificidades do comportamento humano que influenciam no espalhamento do vírus na população [28] e que pode levar a uma leve sobrestimação no número de casos perto do pico da epidemia, nós resolvemos trabalhar com um número de 1.964.487 habitantes do município de Manaus (90% do número citado acima).

Obtemos o seguinte comportamento da curva epidemiológica:

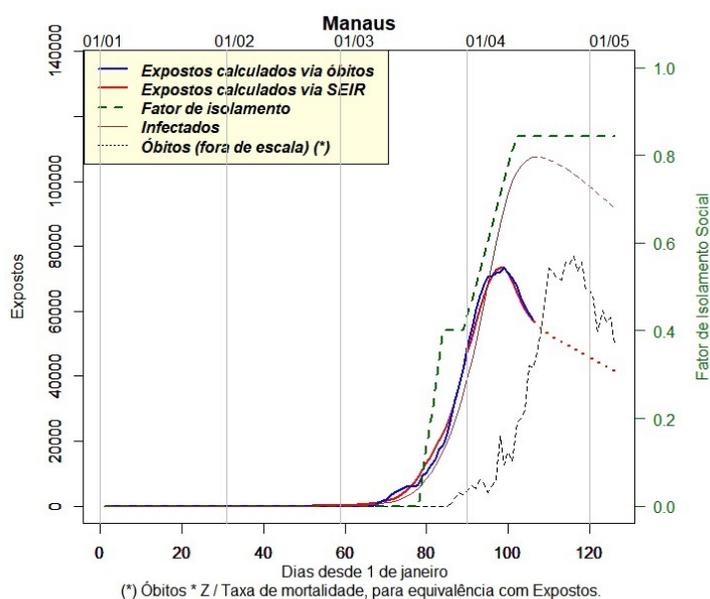


Figura 5: Cenário atual da pandemia da COVID-19 na cidade de Manaus

A curva azul indica a estimativa dos indivíduos expostos, obtida a partir dos óbitos de causas respiratórias do portal de transparência do Registro Civil, pelo procedimento descrito anteriormente. Essa curva não tem influência na simulação e é usada apenas para efetuar o *curve fitting* com a curva vermelha do expostos do modelo SEIR. A curva verde pontilhada indica os efeitos sucessivos do distanciamento social (fechamento de comércios, escolas e templos religiosos etc.) e do uso máscaras pela população em geral. Observamos que estas medidas tiveram um efeito importante no achatamento da curva dos casos ativos da COVID-19, levando a um pico de cerca de 110.000 casos ativos na população em torno do dia 15/04/2020 e uma leve queda posterior.

Conforme esse modelo estimamos que em meados de abril havia um pico de casos ativos da doença com cerca de 110.000 e que atualmente devemos ter cerca de 90.000 casos ativos da doença em Manaus. Ademais observamos que pelo nosso modelo que a epidemia da COVID-19 provavelmente já estava em curso em Manaus no mês de fevereiro. O nosso modelo SEIR nos fornece uma primeira infecção hipotética por COVID-19 no dia 07/02/2020 em Manaus. No entanto, considerando que nos dias iniciais da epidemia a propagação do vírus ocorreu principalmente por vários casos importados, e não por crescimento orgânico, uma outra hipótese é a de que já tenham havido cerca de 20 indivíduos infectados por COVID-19 em Manaus por volta do dia 23/02/2020. Ambos os cenários

são compatíveis com a previsão do número de infectados ao longo do tempo usando o modelo SEIR, com exatamente os mesmos parâmetros.

No mais, tendo um número de 14 óbitos por COVID-19 em torno do dia 06/04/2020 e supondo tempo médio de 19 dias do momento da infecção até o falecimento e supondo uma taxa de letalidade de 0,75%, podemos estimar que ocorreram um número de 1.857 novas infecções à COVID-19 no dia 18/03/2020. Acreditamos que naquele momento a epidemia em Manaus ainda se encontrava no estágio inicial, apresentando um comportamento de crescimento exponencial, c. Supomos que um *doubling time* de 3,5 dias nesse estágio, conforme [10]. Dessa maneira podemos estimar um total de cerca de 4.200 infectados (casos ativos), um número de 6.600 de infectados no período da incubação (expostos) e um número de cerca de 300 de recuperados em Manaus na data de 19/03/2020.

## 2.5 Cenários hipotéticos para as próximas semanas

Projetamos cenários para a epidemia a partir de 12/05/2020, supondo mudanças na política de distanciamento social nessa data, comparado com o cenário base onde nada muda em relação ao distanciamento social (continuado uso de máscaras e mobilidade reduzida em cerca de 40%). Neste cenário observamos que devemos verificar uma continuada, ainda que muito lenta, queda nas infecções nas próximas semanas na população:

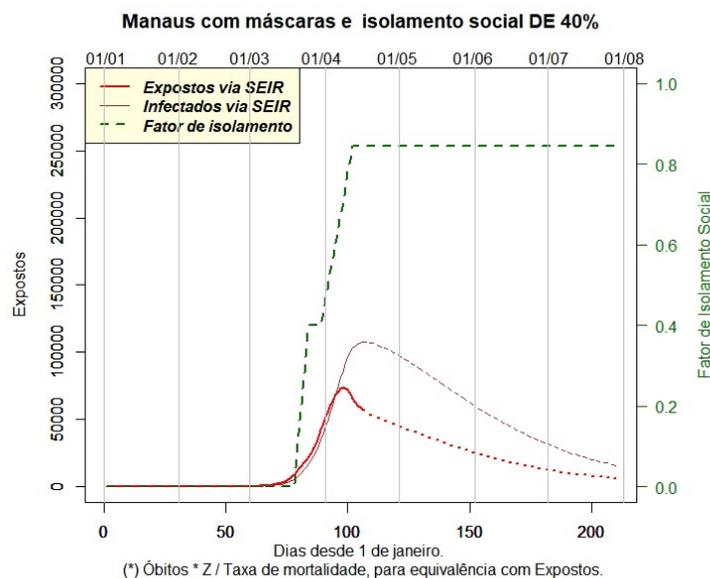


Figura 6: Cenário atual, com manutenção de 40% de isolamento social e uso de máscaras, sem nenhuma alteração após 12/05/2020

No cenário em que o distanciamento aumento para o nível de 60% essa queda no número de infectados se torna mais significativa:

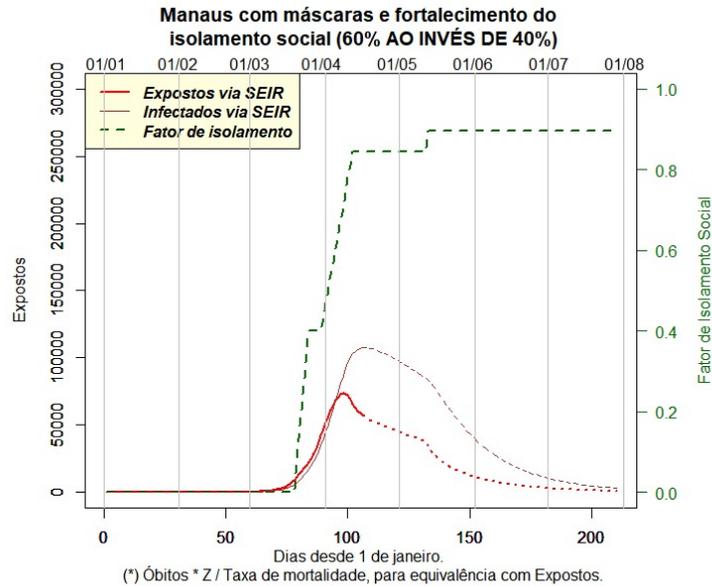


Figura 7: Cenário hipotético do fortalecimento do distanciamento social para 60% a partir de 12/05/2020 e com uso de máscaras.

Por outro alertamos que qualquer afrouxamento no distanciamento social pode levar a um novo crescimento dde casos com um novo pico meados de junho. Mostramos a seguir o gráfico com distanciamento social reduzido para 20%:

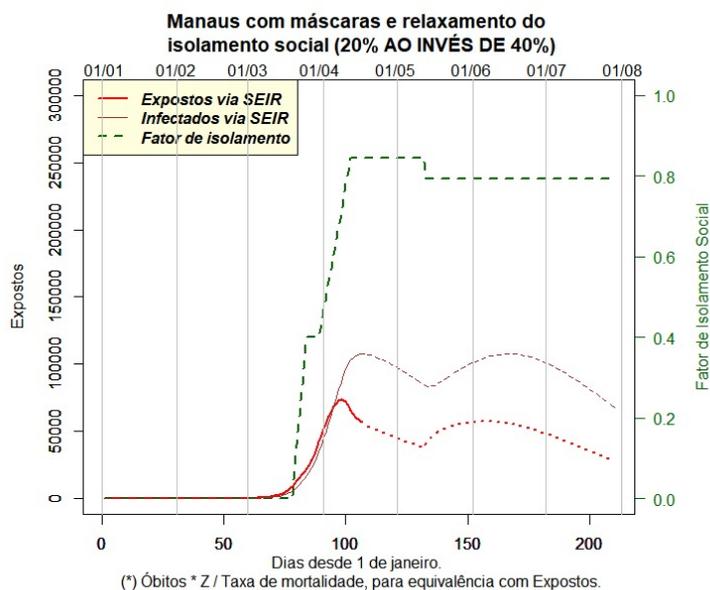


Figura 8: Cenário hipotético de relaxamento do distanciamento social para apenas 20% a partir de 12/05/2020 e com uso de máscaras.

No caso de uma reabertura completa (e a população continuando com o uso de máscaras) podemos verificar o seguinte cenário:

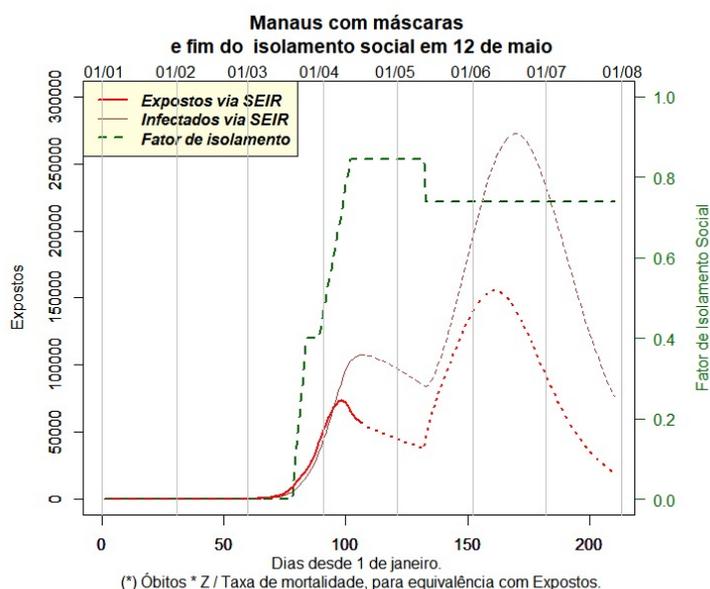


Figura 9: Cenário hipotético sem distanciamento social a partir de 12/05/2020 e com uso de máscaras.

Finalmente, supondo um *full population mixing* e que população abandone o uso de máscaras, sem distanciamento social, nós obtemos o cenário a seguir. Observe que um

pico de 700 mil infectados simultâneos seria atingido no final de maio. Consideramos esta possibilidade bastante remota, porém isso nos permite ilustrar o potencial da dinâmica da propagação da doença em Manaus:

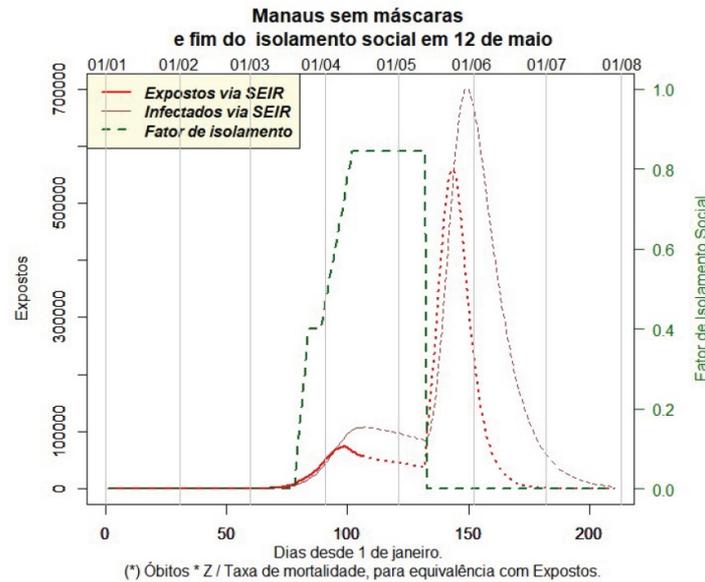


Figura 10: Cenário hipotético sem distanciamento social e sem uso de máscaras pela população a partir de 12/05/2020, com um pico de 700 mil infectados simultâneos.

### 3 Metodologia I: Conclusões e Recomendações

Observamos um aumento significativo de óbitos na cidade de Manaus no mês de abril, tendo-se registrado mais que 2600 óbitos, cerca de 1700 acima da média dos meses anteriores de 2019 e 2020. Acreditamos que haja uma elevada subnotificação de óbitos decorrentes da COVID-19, com pelos menos metade dos óbitos dessa doença não sendo oficialmente contabilizados tendo o COVID-19 como causa de morte. Baseando-nos no número de óbitos por COVID-19 ocorridos na primeira metade de abril, acreditamos que houve cerca de 6.600 indivíduos infectados por SARS-Cov-2 na cidade de Manaus em torno do dia 19/03/2020. No mais acreditamos que a epidemia já estava em curso no mês de fevereiro, com um número estimado de cerca de 20 indivíduos infectados no dia 23/02/2020. No data de 11/05/2020 acreditamos que existam em torno de 85.000 indivíduos infectados na cidade de Manaus e que em torno de 10% a 15% da população e Manaus já tenha sido infectada por SARS-Cov-2 desde o início da epidemia.

Nos últimos dias de abril e nos primeiros dias de maio observamos uma estabiliza-

ção e subsequente queda no número de óbitos totais. Acreditamos que isso seja devido principalmente a três fatores:

1. Os efeitos das determinações de fechamento de comércios, de funcionamento em forma de *home-office* de repartições públicas e da adesão de parte da população ao distanciamento social e da consequente redução da mobilidade da população,
2. As recomendações do uso de máscaras por parte da OMS e da mídia no dia 06/04/2020, e de outros órgãos como a prefeitura de Manaus em 14/04/2020,
3. Uma melhoria da capacidade de atendimento médico nos hospitais da capital, devida a um maior número de leitos, à chegada de profissionais adicionais de saúde na capital e a uma melhor organização do fluxo do atendimento em estabelecimentos de saúde em geral.

Acreditamos que durante a primeira metade do mês de março, e possivelmente durante o final de fevereiro, tenha havido uma disseminação rápida da doença na cidade de Manaus. Em consequência do decreto estadual de 23/03/2020, determinando o fechamento de comércios, entre outros, houve uma queda importante na taxa de disseminação da doença, isto é, um achatamento da curva de contágio. Observamos ainda, que apesar da adesão limitada da população ao distanciamento social, houve uma redução da circulação de pessoas, em torno de 40%, conforme dados sobre a geolocalização de celulares [32], que muito ajudou a evitar um cenário ainda pior no número de óbitos por COVID-19 no mês de abril. Sem as medidas de distanciamento social e as recomendações quanto ao uso de máscaras, acreditamos que poderíamos ter visto mais do que 200 óbitos diários em Manaus por COVID-19 no final do mês de abril.

Alertamos que qualquer afrouxamento de medidas de distanciamento social, neste momento ou nas próximas oito semanas, pode levar a um novo crescimento das infecções e óbitos de COVID-19 em poucas semanas, considerando o número atualmente ainda muito alto de indivíduos infectados (estimados em cerca de 85.000) e a ainda pequena porcentagem (estimada em 10% a 15%) de indivíduos com uma possível imunidade (provavelmente temporária).

As atuais medidas de distanciamento social, se mantidas nas próximas oito semanas, devem levar a uma continuada queda de novas infecções na população. Recomenda-se assim a implementação de medidas ainda mais rígidas de distanciamento social para obter uma redução ainda mais acentuada de novas infecções. Tais medidas mais rígidas neste

momento poderiam inclusive permitir a antecipação de possíveis medidas de relaxamento do distanciamento social futuramente.

Uma queda mais significativa no número de novas infecções na capital pode ser especialmente importante, do ponto de vista de sua capacidade hospitalar. Ressaltamos que a epidemia ainda se encontra nos estágios iniciais em muitos municípios do interior do Estado. Muitos pacientes do interior necessitarão de tratamento hospitalar na capital, mantendo e possivelmente elevando a pressão de hospitais de Manaus - dependendo da capacidade da efetivação da transferência destes pacientes para a capital.

## 4 Metodologia II: Construção da Curva de Contaminação COVID Manaus.

### 4.1 Metodologia Baseada nos Casos Reportados e Não Reportados Considerando as Medidas de Isolamento adotadas a partir de 23 de Março

#### 4.1.1 Modelo SEIAR COVID Manaus.

Utilizamos nesse relatório um modelo compartimental do tipo SEIAR (Suscetível-Exposto-Infetado (I= Reportado ou notificado, A = não reportado ou não notificado) - Recuperados). Essa metodologia foi proposta em Li et al. (2020), está sendo considerada umas das melhores referencias na modelagem da curva de COVID, por isso iremos usá-la na análise dos dados COVID Manaus. Nesse modelo a população de Manaus é particionada em cinco grupos também chamados de compartimentos (S, E, I, A, R):

- Suscetíveis ou Saudáveis (**S**): indivíduos que ainda não tiveram contato com o vírus tendo, portanto, susceptibilidade a contrair a doença;
- Expostos (**E**): indivíduos que contraíram o vírus e que se encontram ainda na fase de incubação da doença;
- Infetados Notificados (**I**): indivíduos que contraíram o vírus e apresentam sintomas, tendo recorrido ao sistema de saúde (Hospitalizados ou Monitorados em casa). Esses

indivíduos são contabilizados como casos confirmados da doença, nos boletins da FVS-AM;

- Infectados Não-Notificados (**A**): indivíduos que contraíram o vírus e apresentam sintomas leves, ou até mesmo permanecem assintomáticos, não tendo recorrido ao sistema de saúde e por isso não foram notificados. Esses indivíduos não são contabilizados nos boletins oficiais, mas exercem importante papel na propagação do vírus.
- Recuperados (**R**): Os Infectados se tornam com o passar do tempo Recuperados (ou Removidos), significando que não podem infectar outras pessoas.

A população total denotada por  $\mathbf{N}$  é representada pela soma das populações em cada grupo, isto é  $\mathbf{N} = \mathbf{S} + \mathbf{E} + (\mathbf{I}, \mathbf{A}) + \mathbf{R}$ . Dessa forma, a dinâmica de movimento entre os grupos nos compartimentos, é descrita através de um sistema de equações diferenciais (cada termo na esquerda indica a derivada na equação):

$$\dot{S}(t) = -\beta S(t)I(t)/N - \lambda\beta S(t)A(t)/N \quad (1)$$

$$\dot{E}(t) = \beta S(t)I(t)/N + \lambda\beta S(t)A(t)/N - \kappa E(t) \quad (2)$$

$$\dot{I}(t) = \alpha\kappa E(t) - \gamma_I I(t) \quad (3)$$

$$\dot{A}(t) = (1 - \alpha)\kappa E(t) - \gamma_A A(t) \quad (4)$$

$$\dot{R}(t) = \gamma_I I(t) + \gamma_A A(t), \quad (5)$$

em que  $\beta$  é a taxa de transmissão da doença. Essa taxa depende de fatores locais, não sendo um parâmetro universalmente aplicável (Takahashi et al, 2020). O fator redutor para a taxa de transmissão dos infectados não-reportados é denotado pelo parâmetro  $\lambda$ , com  $0 < \lambda \leq 1$ . Esse fator existe porque, no caso de infectados assintomáticos, haverá menor probabilidade de transmissão (Li, 2020). A quantidade  $I(t)/N$  é a probabilidade que um contato seja feito com um infectado sintomático e  $A(t)/N$  é a mesma probabilidade para o grupo assintomático (isto é, supõe-se que os indivíduos estão de forma aleatória uniformemente misturados em uma grande população). Por conseguinte,  $\alpha$  representa a proporção de infectados que serão registrados como casos confirmados, com isso  $(1 - \alpha)$  indica a proporção de casos não reportados e  $(1 - \alpha)/\alpha$  é o grau de subnotificação do

sistema. O período médio (tempo médio) de incubação é dado por  $1/\kappa$  (assumido igual para os sintomáticos e assintomáticos ou sintomas leves). Por fim,  $1/\gamma_I \geq 1/\gamma_A$  é duração média do período infeccioso, respectivamente, para os casos reportados e não-reportados, sendo assumidos distintos uma vez que a taxa de infecção  $\gamma_A$  é geralmente menor que  $\gamma_I$  (Ramy Rahmné, 2020). A taxa de reprodução do modelo é dada por  $R_0 = \frac{\alpha\beta}{\gamma_I} + \frac{(1-\alpha)\lambda\beta}{\gamma_A}$ .  $R_0$  e representa o número médio de pessoas saudáveis que uma pessoa infectada pode contaminar. A taxa de transmissão atribuída aos infectados casos reportados é dada por  $\frac{\alpha\beta}{\gamma_I}$ , enquanto que  $\frac{(1-\alpha)\lambda\beta}{\gamma_A}$  é a taxa para os infectados não reportados.

## 4.2 Representação estocástica do modelo

Utilizamos o processo SEIAR Markoviano a tempo discreto, ver Chowell (2004), por considerar os eventos: Exposição, infecção e recuperação. As taxas de transição para o processo geral são descritas na Tabela 2.

Tabela 2: Descrição do Processo Geral

Evento	Estado Inicial		Novo Estado	Taxa de Transição
Exposição	[S,E,(I,A),R]	→	[S-1,E+1,(I,A),R]	$\beta S(t)I(t)/N + \lambda\beta S(t)A(t)/N$
Infecção I	[S,E,(I,A),R]	→	[S,E-1,I+1,R]	$\alpha\kappa E(t)$
Infecção A	[S,E,(I,A),R]	→	[S,E-1,A+1,R]	$(1-\alpha)\kappa E(t)$
Recuperação I	[S,E,(I,A),R]	→	[S,E,I-1,R+1]	$\gamma_I I(t)$
Recuperação A	[S,E,(I,A),R]	→	[S,E,A-1,R+1]	$\gamma_A I(t)$

Considere os tempos  $0 < T_1 < T_2 < \dots$  nos quais um indivíduo move-se de um estado para o outro. Assumindo que  $T_1, T_2, \dots$  é um processo de renovação com incrementos exponencialmente distribuídos e independentes. Então, a probabilidade condicional ao processo observado de casos acumulados é dada por,

$$\mathbb{P}(T_k - T_{k-1} > t | I, T_j \leq k-1) = \exp(-t\nu(T_{k-1}; \boldsymbol{\theta})),$$

em que  $\nu(t; \boldsymbol{\theta}) = [\beta S(t)I(t)/N + \lambda\beta S(t)A(t)/N + \alpha\kappa E(t) + \gamma_I I(t)]^{-1}$ . Pela independência condicional, temos que no tempo  $t$  o número de indivíduos que passam de um compartimento a outro tem distribuição binomial. Contudo, para uma população razoavelmente grande, o número de casos confirmados até  $t$ ,  $C_t$  pode ser aproximado por um processo de Poisson com média  $\mu_t(\boldsymbol{\theta}) = 1/\nu(t; \boldsymbol{\theta})$  e  $\boldsymbol{\theta} = (\beta, \lambda, \alpha)^\top$ .

### 4.3 SEIAR com Isolamento

No dia 23 de março, para controlar a propagação do COVID iniciou-se isolamento social no Estado do Amazonas. Tal decisão tem como objetivo reduzir a taxa de transmissão inicial  $\beta$  para um valor  $\beta_1$  ( $\beta_1 < \beta$ ). Porém, na prática, o impacto do isolamento não é instantâneo. Entre o início até o tempo corrente, presume-se que a taxa de transmissão diminua gradualmente de  $\beta$  para um valor  $\beta_1$  como uma função do tempo, de modo que na fase exponencial do crescimento dos casos, a taxa de transmissão seja  $\beta$  e depois a taxa de transmissão seja uma função de mistura de  $\beta$  passando para  $\beta_1$  a partir de um ponto de mudança  $\tau$ . Foi observada na série de casos notificados uma mudança, 15 dias depois das medidas de isolamento proposta. Essa mudança foi representada no modelo SEIAR com taxa de transmissão variando da seguinte forma,

$$\beta(t) = \begin{cases} \beta, & \text{se } t < \tau \\ \beta K\left(\frac{t-\tau}{h}\right) + \beta_1(1 - K\left(\frac{t-\tau}{h}\right)), & \text{se } t \geq \tau, \end{cases} \quad (6)$$

em que  $K(\cdot)$  é uma função Kernel (Wand e Jones, 1995) satisfazendo  $K(0) = 1$ , a qual descreve a forma funcional do decaimento temporal de  $\beta$  para  $\beta_1$  após o tempo  $\tau$ , e  $h$  é o parâmetro de suavização que controla esse decaimento. Particularmente, mesmo após o isolamento, a curva de casos confirmados ainda possui um suave crescimento exponencial de modo que podemos usar um Kernel exponencial  $K(u) = \exp(-u)$ ,  $u > 0$ . Assim, a equação (6) é,

$$\beta(t) = \begin{cases} \beta, & \text{se } t < \tau \\ \beta_1 + (\beta - \beta_1) \exp\left(-\left(\frac{t-\tau}{h}\right)\right), & \text{se } t \geq \tau. \end{cases} \quad (7)$$

Para determinação do valor de  $\beta_1$ , supomos que existe uma taxa baseline  $\tilde{\beta}$  estimada com os dados observados na fase exponencial (ou inicial) da epidemia e queremos mover a taxa de transmissão de um nível  $\tilde{\beta}$  para  $\beta_1$  suavemente por  $h$ . Isto é,  $\beta_1 \rightarrow h\tilde{\beta}$ , para algum  $0 < h < 1$ . Por exemplo, se  $h = 0.5$  esperamos, em média, mover o nível de transmissão da doença para  $0.5\tilde{\beta}$ . Os valores de  $h$  e  $\beta_1$  também podem ser estimados diretamente do modelo.

## 4.4 Estimação e seleção de modelos SEIAR COVID Manaus

No processo de estimação do vetor de parâmetros  $\boldsymbol{\theta} = (\beta, \lambda, \alpha)^\top$ , para cada  $t = 1, 2, \dots, T$ , resolvemos simultaneamente, através de derivação numérica, as equações diferenciais (1)-(5) obtendo  $S(t), E(t), I(t), A(t)$  computamos  $\mu_t(\boldsymbol{\theta})$  e maximizamos a log-verossimilhança condicional do modelo dada por:

$$l(\mu_t(\boldsymbol{\theta})) = \sum_{t=1}^T [C_t \log(\mu_t(\boldsymbol{\theta})) - \mu_t(\boldsymbol{\theta}) - \log(C_t!)].$$

Considerando que as condições de regularidade são satisfeitas, ver Cox e Hinkley (1974) o estimador de máxima verossimilhanças  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$  é consistente com  $\hat{\boldsymbol{\theta}} \sim N(\boldsymbol{\theta}, \Sigma(\boldsymbol{\theta}))$ , em que  $\Sigma(\boldsymbol{\theta})$  pode ser obtida com o correspondente Fisher esperado matriz de informação. Na prática, pode-se aproximar a matriz de informações de Fisher esperada por sua versão observada, ver Efron e Hinkley (1978) para o uso de matrizes de informações de Fisher observadas versus esperadas. Isso faz-se necessário para obtenção dos correspondentes erros-padrão dos parâmetros. Dessa forma, podemos obter os intervalos de confiança para os parâmetros do modelo. Para o caso do vetor de parâmetros  $\boldsymbol{\phi} = (\kappa, \gamma_I, \gamma_A)$ , geramos um grid de valores  $\boldsymbol{\phi}^j, j = 1, \dots, J$  e maximizamos  $l^j(\mu_t(\boldsymbol{\theta}))$ . Em seguida, selecionamos o modelo com o melhor ajuste segundo algum critério pré-estabelecido. Podemos usar o Erro Quadrático Médio (EQM) e a menor variância (ou desvio padrão) média dos estimadores (SD.min) para  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ , onde o EQM é dado por

$$EQM(\hat{\boldsymbol{\theta}}^j) = \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T [C_t - \mu_t(\hat{\boldsymbol{\theta}}^j)]^2,$$

em que  $\mu_t(\hat{\boldsymbol{\theta}}^j)$  é valor estimado por máxima verossimilhança para a média de  $C_t$  quando  $\boldsymbol{\phi}^j = (\kappa^j, \gamma_I^j, \gamma_A^j)$ .

O Algoritmo para estimação do SEIAR no software R, que pode ser descrito em 5 passos:

1. para  $j = 1, 2, \dots, J$  inicialize o processo de estimação com  $\boldsymbol{\phi}^j = (\kappa^j, \gamma_I^j, \gamma_A^j)$  e  $\boldsymbol{\theta}^{0,j} = (\beta^0, \lambda^0, \alpha^0)$ .
2. para  $t = 1, 2, \dots, T$  compute  $S(t), E(t), I(t), A(t)$  usando a função `ode()` do  $\mathbb{R}$ .
3. Calcule  $\mu_t(\hat{\boldsymbol{\theta}}^j)$  e maximize a  $l^j(\mu_t(\boldsymbol{\theta}))$  utilizando a função `optim` e obtenha  $\hat{\boldsymbol{\theta}}^j$

4. Compute  $EQM(\hat{\theta}^j)$
5. Determine  $\hat{\theta} = \arg \min_{\hat{\theta}} EQM(\hat{\theta}^j)$  e  $Sd.min(\hat{\theta}^j)$ .

## 4.5 Inicialização do Algoritmo

- A taxa de incubação da doença ( $\kappa$ ): Analisamos o estudo realizado por Ramy Rahmé (2020) com resumo gráfico descrito na Figura 11. Através da Figura, observamos que o tempo de incubação varia de 1 a 5. Assim usamos um grid para a taxa de incubação da doença que varia a partir da taxa média:

$$1/\kappa = \{2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0\}.$$

- A taxa média do período Infeccioso ( $\gamma_I$ ): Na base de dados COVID, foram avaliadas para Manaus as seguintes variáveis: caso confirmado, data do início do monitoramento, data final do monitoramento e evolução para cura. Com estas variáveis foi possível determinar as seguintes estatísticas para o período infeccioso: Mínimo = 1; Média = 8.43; Sd = 3.5; Mediana = 9; Moda = 12; Máximo = 15. Com estas informações e usando um pouco da racionalidade, o grid para o período infeccioso,  $1/\gamma_I$  foi construído:

$$1/\gamma_I = \{8.0, 8.5, 9.0, 9.5, \dots, 15\}.$$

- A taxa média do período Infeccioso ( $\gamma_A$ ): Analisando novamente a Figura 11, notamos que o tempo de período infeccioso dos indivíduos assintomáticos é de aproximadamente 65% dos Sintomáticos. Assim, o grid para o período infeccioso dos indivíduos casos não reportados,  $1/\gamma_A$ , foi construído em um intervalo de 20 a 67% do valor máximo de  $1/\gamma_I$ . Isto é,

$$1/\gamma_A = \{3.0, 3.5, 4.0, \dots, 10\}.$$

O número total de modelos SEIAR possíveis com essa configuração é  $6 \times 15 \times 15 = 1350$ .

- Inicialização dos compartimentos: Para avaliar numericamente as equações compar-

timentais (1)-(5), precisamos inicializar as equações. Os valores iniciais são descritos da seguinte forma:

$$N = N_0; S = S_0; E = E_0; I = I_0; A = A_0; R = R_0,$$

em que,  $N_0 = 2.182.763$  é a população de Manaus utilizando a última atualização do IBGE (<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/am/manaus/panorama>). O compartimento I começa com o número de infectados no primeiro dia. Assim,  $I_0 = 1$ . O número de Suscetíveis inicialmente torna-se então  $S_0 = N - I_0$ . No compartimento dos Expostos, podemos assumir que existe pelo menos 1 exposto para cada indivíduo já infectado sintomático ou assintomático de modo que iniciamos com  $E_0 = (I_0 + A_0)$ . Para inicializar o compartimento A, supomos que o estudo sobre casos não reportados de COVID descrito em Li (2020) é confiável e assim usamos  $A_0 = 6 \times I_0$ . Por fim, consideramos  $R_0 = 0$  pois não temos ninguém recuperado (ou removidos) no momento inicial.

- Inicialização do Algoritmo: para iniciarmos o algoritmo SEIAR, para  $j = 1, 2, \dots, 1350$  começamos o processo de estimação com  $\phi^j = (\kappa^j, \gamma_I^j, \gamma_A^j)$  e  $\theta^{0,j} = (\beta^0, \lambda^0, \alpha^0)^\top$ . Os valores  $\theta^{0,j} = (0.1, 0.1, 0.015)^\top$  foram utilizados.

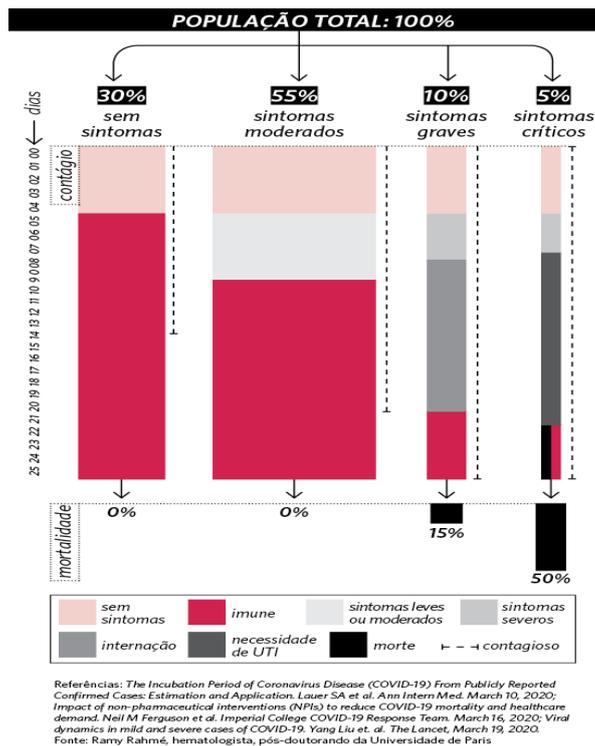


Figura 11: Casos sem sintomas, leves e graves segundo as diferentes evoluções do coronavírus

## 4.6 Resultados Obtidos

Nessa seção apresentamos os resultados obtidos com a aplicação do modelo SEIAR proposto. Usamos: (1)  $h = 0.5$  e taxa baseline  $\tilde{\beta} = 0.654$  que representa a taxa de transmissão do melhor modelo SEIAR obtido na fase exponencial inicial; (2) Valor  $\tau = 27$ , representando uma mudança 15 dias após as medidas de isolamento do governo. Foram avaliados 1350 modelos de acordo com a metodologia descrita na Seção 4. Os principais resultados, para os melhores modelos ajustados, estão resumidos na Tabela 3.

Através da Tabela 3 notamos que pelo critério de menor variância dos estimadores o melhor modelo ajustado é o SEIAR 2 que possui os seguintes parâmetros estimados: (1) período médio de incubação igual 3,5 dias, indicando que depois de ter contato com o vírus um indivíduo passa, em média, 3,5 dias até manifestar os primeiros sintomas; (2) o tempo médio infeccioso assintomático estimado foi igual 9 dias. Isto implica que um indivíduo infectado não reportado pode transmitir o vírus por até 9 dias, ou seja um indivíduo está transmitindo a doença por muito tempo sem saber; (3) o período médio infeccioso sintomático obtido foi igual 11,5 dias. Este valor está de acordo com o

Tabela 3: Parâmetros Estimados (Estimativas) e Erro Padrão (SE), Critério de ajuste (Sd.min) e Melhores Modelos SEIAR selecionados com ponto de mudança  $\tau = 27$  (SEIAR 1-SEIAR 6) segundo cada valor do período médio de incubação ( $1/\kappa$ ), período médio infeccioso assintomático ( $1/\gamma_A$ ) e período médio infeccioso sintomático ( $1/\gamma_I$ ) com  $\phi = (1/\kappa, 1/\gamma_A, 1/\gamma_I)^\top$ .

		Estimativas (SEs)			Critério de seleção
		$\hat{\beta}$	$\hat{\lambda}$	$\hat{\alpha}$	<i>Sd.min</i>
SEIAR 1	$\phi = (3.5, 8.5, 13.0)^\top$	0.8173 (0.0093)	0.5916 (0.0298)	0.1110 (0.0385)	0.0259
SEIAR 2	$\phi = (3.5, 9.0, 11.5)^\top$	0.8227 (0.0069)	0.5838 (0.0159)	0.1043 (0.0264)	0.0164
SEIAR 3	$\phi = (3.5, 9.5, 13.5)^\top$	0.8460 (0.0085)	0.5413 (0.0271)	0.1173 (0.0364)	0.0240
SEIAR 4	$\phi = (3.5, 9.5, 14.0)^\top$	0.8482 (0.0091)	0.5383 (0.02449)	0.1173 (0.0313)	0.0218
SEIAR 5	$\phi = (4.0, 9.0, 15.0)^\top$	0.8734 (0.0158)	0.5572 (0.0469)	0.1268 (0.0531)	0.0386
SEIAR 6	$\phi = (4.0, 9.5, 15.0)^\top$	0.8812 (0.0130)	0.5503 (0.0405)	0.1142 (0.0506)	0.0347

período infeccioso mais provável observado nos pacientes casos confirmados; (4) A taxa de transmissão estimada antes do isolamento foi 0,823 e depois de 07 de abril reduziu para 0,327, ou seja, houve uma redução de aproximadamente 60%; (5) o fator de redução assintomática estimado foi de 0,584, indicando que um indivíduo assintomático infectado em contato com outros tem uma taxa de transmissão hoje de aproximadamente 58% menor que um sintomático o que nos leva a uma taxa global de transmissão do COVID em Manaus igual a 0,518; (6) o valor estimado para a taxa de caso reportados igual a 10,43% mas que pode ser de apenas 5,2% (IC a 95% [0.052,0.156]). Analisando, conjuntamente os resultados de (1) a (6) estimamos que a taxa de reprodução de novos casos em Manaus (veja sua expressão no final da Subseção 4.1.1) é de aproximadamente 1,93 e que 79% dos novos casos podem estar sendo gerados por indivíduos assintomáticos, ou seja, o modelo ajustado nos indica que uma pessoa infectada, tem potencial para contaminar, aproximadamente, até 2 pessoas saudáveis e que a cada 10 novas infecções, 8 podem ser causadas por assintomáticos. Não estamos dizendo que ser assintomático é ruim, pelo contrário. O problema é o fato que ele não sabe e, também, seu não isolamento. É importante frisar que, a taxa de reprodução ainda é alta, mais diminuiu em 60% depois de 7 de abril de modo que sem o isolamento, o número de casos confirmados poderia ter sido 60% maior. A curva de ajuste do modelo é apresentado na Figura 12. Observa-se que o ajuste do SEIAR 2, acompanha quase perfeitamente a série de casos notificados. Os valores marcados com quadrados em vermelho são as previsões do modelo para os últimos 5 dias. Nota-se que coincidem com os valores observados nos dois primeiros dias. Mas, existe evidências de crescimento na série nos últimos 3 dias. Na Figura 13 apresentamos a curva de previsão do Modelo SEIAR ajustado COVID Manaus (curva em escala logarítmica). Esta previsão é feita somente até o final de maio. Na Figura 13, a curva em vermelho representa a curva de casos confirmados. A curva em amarelo é a curva prevista para o COVID Manaus até o fim de maio que foi ajustada considerando as medidas de isolamento. Notamos um comportamento suavemente crescente na curva por todo o mês de maio. Observa-se, ainda que, se não tivesse sido adotado o isolamento a curva COVID Manaus depois de 07 de abril seria a curva em azul que apresenta aproximadamente 60% a mais de casos da doença. Isso significa um efeito muito positivo das medidas adotadas. A diferença entre o número de casos efetivamente confirmados e o número que seria esperado se torna clara após passados cerca de 15 dias desde o início das medidas de isolamento. Note-se

que o número de casos confirmados continua a crescer, porém em uma taxa menor.

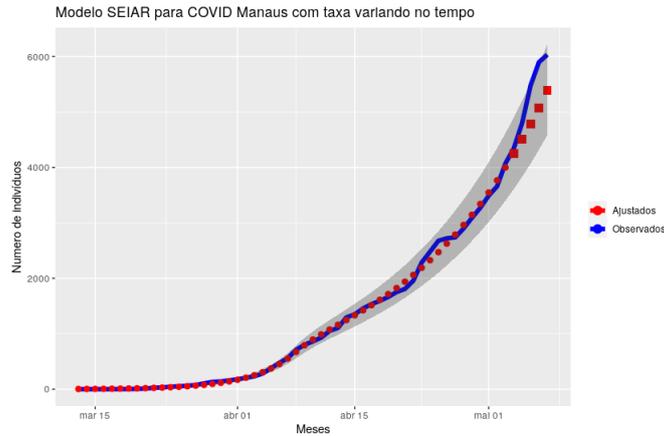


Figura 12: Curva de ajuste para o modelo SEIAR aos dados COVID Manaus

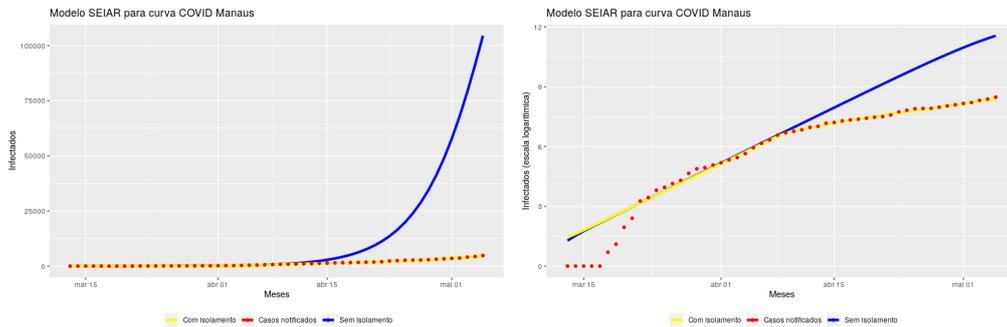


Figura 13: Curva Estimada do modelo SEIAR COVID Manaus.

## 4.7 Metodologia Baseada no número de Óbitos Confirmados

Quando o número de óbitos ultrapassa a 50, também podemos estimar a quantidade de infectados por um método baseado em óbitos confirmados que tem como base o estudo de Lachmann et al. (2020). A aplicação desse método é importante para que possamos confirmar ou não a validade da taxa de casos não reportados estimados pelo modelo SEIAR. A adequação desse método aplicado no contexto do Amazonas, em particular na capital Manaus, considerou algumas hipóteses descritas a seguir:

- O registro de óbitos é usado como uma medida substituta para determinar os casos de COVID-19. Estimamos os números acumulados de casos (população infectada) a partir do registro de óbitos acumulado, a partir dos boletins epidemiológicos emitidos pela FVS/AM;

- As mortes são confirmadas igualmente. Supõe-se que, se ocorrer uma morte devido ao COVID-19, o caso será confirmado;
- A população está infectada uniformemente. Supomos que a probabilidade de infecção esteja uniformemente distribuída em todas as faixas etárias. A probabilidade de uma pessoa de 60 anos se infectar é igual à probabilidade de uma pessoa de 30 anos se infectar;
- Consideramos que, em Manaus a captação de casos (realização dos testes) se dá já em processo de agravamento. Neste estudo, consideramos um atraso de 2 a 10 dias (média  $d = 6$  dias, informação obtida na base de dados COVID-FVS) entre a confirmação dos casos e a notificação do óbito. Portanto, o número de mortes relatadas no momento  $t$  é uma medida que representa o número de casos em aproximadamente  $t - 6$ ;
- De acordo com Lachmann et al. (2020) a Coréia do Sul possui a taxa de mortalidade por COVID mais fidedigno em relação a outros locais, portanto sugere-se que essa taxa de letalidade seja utilizada como padrão.
- A doença apresenta variabilidade de acordo a faixa etária, demandando que, para se obter uma taxa padronizada e ajustada ao cenário local de Manaus ou Estado do Amazonas, precisamos ajustar a variação pela pirâmide etária entre Manaus e Coréia do Sul, definido pelo Fator Local.

$$V_{MB} = \frac{\sum_{i=0}^k f_{Mi}r_i}{\sum_{i=0}^k f_{Bi}r_i},$$

em que  $f_{Mi}$  é a fração da população de Manaus com idade  $i$  para o local alvo  $B$ ,  $f_{Bi}$  é a fração da população com idade  $i$  para o local de referência  $B$  e  $r_i$  é a letalidade na idade  $i$ . Estes valores foram justados para Manaus usando pirâmide etária da Coréia do Sul, a pirâmide etária de Manaus e a letalidade nas faixas de idade até 20 de abril. Os valores obtidos estão listados na Tabela 4 a seguir:

Assim, a estimativa de casos (EC) acumulados em Manaus, população infectada,

usando os óbitos notificados é calculada por:

$$EC(M, t) = \frac{OC(t + d)}{V_{MB} * L_B}$$

- $EC(M, t)$ : estimativa da população infectada de casos acumulados para em Manaus no tempo  $t$ ;  $OC(t + d)$ : óbito no tempo  $t$  com deslocamento  $d$ ;  $d$ : média de dias de atraso considerado entre a confirmação de casos e notificação de óbitos;  $V_{MB}$ : Fator local ajuste demográfico;  $L_B$ : Taxa de letalidade atual da Coréia do sul igual 1,65%.
- A estimativa dos casos não reportados CNR usando os óbitos confirmados até o tempo  $t$  é estimada por:

$$CNR(t) = \frac{EC(M, t) - \text{Casos Confirmados}(t)}{\text{Casos Confirmados}(t)}$$

Usando a série de óbitos confirmados e casos confirmados depois que Manaus ultrapassou 50 óbitos (12 de abril). projetamos a Série de casos não reportados pelo SEIAR e por óbitos, as quais estão apresentadas com bandas de confiança (a 95%) na Figura 14. A evidências que as taxas obtidas por cada modelo não diferem de forma significativa. Assim concluímos que a taxa de casos não reportados obtidas pelo modelo SEIAR pode ser utilizada como boa estimativa para os casos não reportados.

Tabela 4: Frações das pirâmides populacionais e letalidades por COVID em Manaus e Coréia do Sul para computar do Fator de ajuste Local  $V_{MB}$ .

Classes	$f_i$	$r_i$	$f_i$	$r_i$	VB	VM	VMB
0-29	31,67	0	58,27	0,11	0	6,66	
30-39	14,32	0,11	17,01	0,51	1,58	8,73	
40-49	16,49	0,09	11,5	0,97	1,48	11,15	
50-59	16,42	0,37	7,16	1,60	6,08	11,44	
60-69	11,34	1,51	3,53	2,11	17,12	7,46	
> 70	9,75	16,19	2,45	3,25	157,85	7,97	
					184,11	53,42	0,29

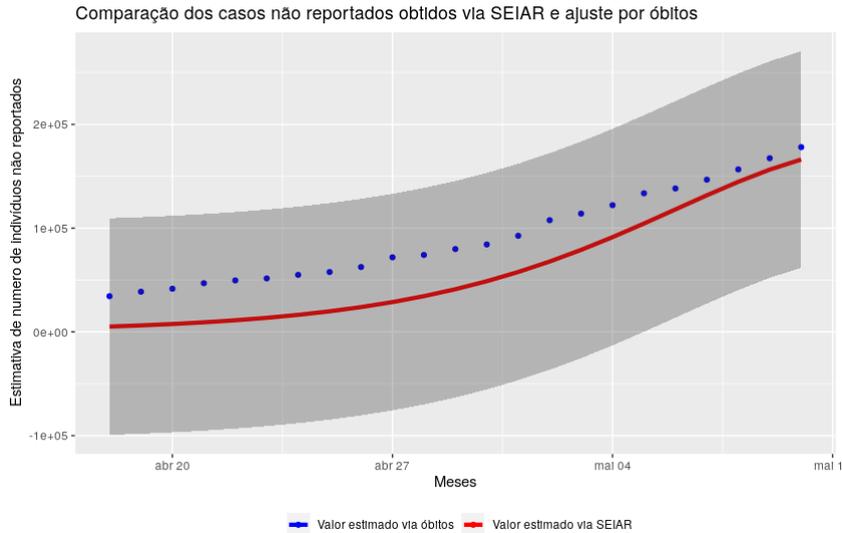


Figura 14: Curva de previsão para o modelo SEIAR COVID Manaus obtidas via subnotificação

#### 4.8 Metodologia para estimar os parâmetros da curva de infectados em alguns municípios do Estado do Amazonas

Os municípios do Estado do Amazonas começaram, em diferentes períodos, a confirmar casos de COVID. Dessa forma, é razoável supor que cada município deva ter uma taxa de reprodução de novos casos diferentes. Além disso, temos que a taxa de transmissão depende de fatores locais indicando, também, que deve ser diferente por municípios. Apresentamos, a seguir, um simples método para estimar empiricamente estas quantidades em municípios com pequena população e com pelo menos 75 casos confirmados. As premissas para utilização são as seguintes:

- Considere que  $\beta$ , a taxa de transmissão da doença depende de fatores locais, não sendo um parâmetro único aplicável para todos os municípios;
- Assuma que  $0 < \lambda \leq 1$ , fator redutor assintomático é aplicável sobre todos os municípios, pois este não depende de fatores locais;
- Suponha que  $\alpha$ , a proporção de infectados que são registrados como casos confirmados é a mesma sobre todo estado, pois depende da estrutura do sistema de saúde;
- Considere que o período médio de incubação ( $1/\kappa$ ), a duração média do período infeccioso para os casos reportados e não-reportados ( $1/\gamma_I$ ,  $1/\gamma_A$ ) são aplicáveis

sobre todo o estado pois dependem do tipo de vírus.

Pelo modelo SEIAR (Veja Subseção 4.1) temos que a taxa de transmissão para um município  $i$  no tempo  $t$  pode ser estimado por

$$\beta_i(t) = R_i(t)/g, \quad g = \frac{\alpha}{\gamma_I} + \frac{(1-\alpha)\lambda}{\gamma_A}$$

Considerando as premissas do modelo podemos obter  $g$  com os parâmetros estimados do modelo SEIAR para Manaus. Pois os parâmetros estão bem consistentes e de acordo com a literatura. Como  $R$  está relacionada ao número de reprodução de casos da doença, ou seja, ao número de novas infecções causadas por um único caso. Então, quando a população ultrapassar 50 casos confirmados,  $R_i(t)$  pode ser avaliado através de um estimador de médias móveis da seguinte forma:

$$R_i(t) = \frac{C_{novos}^i(t) + C_{novos}^i(t-1) + C_{novos}^i(t-2)}{C_{novos}^i(t-z) + C_{novos}^i(t-z-1) + C_{novos}^i(t-z-2)}, \quad t > z,$$

em que  $C_{novos}^i(t)$  é o número de novos casos confirmados no  $t$  e  $z = 1/\kappa$  é o tempo médio de incubação da doença. Para utilizar essa expressão para  $R_i(t)$ , devemos nos certificar que os novos casos surgiram e foram registrados em uma janela móvel de 3 dias, entre os dias  $t$  e  $t-2$ . Para representar o valor  $R$  do dia, podemos usar a média ou a mediana dos valores de  $R$  dos últimos períodos observados. O numerador e o denominador da expressão para  $R$  são resultados de médias móveis de três períodos. Mas, pode ser de 2 ou 4 períodos dependendo do atraso no registro dos novos casos. Após calcular  $R_i(t)$ , estimamos  $\beta_i(t)$  por,  $\beta_i(t) = R_i(t)/g$  com  $g$  sendo obtido com os dados SEIAR Manaus. A taxa de transmissão da classe portadora (sintomáticos, sintomas leves e assintomáticos) é  $\widehat{\beta}_i(t) = (1 + \lambda)\beta_i(t)$  Assim, usando os dados fornecidos pela FVS-AM nos último 15 dias, foi possível estimar, para alguns municípios com mais de 75 casos (até 09/05/2020), a taxa de reprodução e transmissão de novos casos as quais estão descritas na Tabela 5. Estes valores devem ser avaliados com cuidado, uma vez que representam médias de poucos dias, precisam ser atualizadas diariamente e dependem do atraso na confirmação dos casos. Também não são comparáveis, pois cada município começou a registrar casos em dias diferentes. A interpretação dessa tabela é a seguinte: considere o Estado do Amazonas que possui  $\widehat{R} = 2,21$  e  $\widehat{\beta} = 0,60$ . Isso significa que em média no Amazonas,

um infectado possui potencial para contaminar, aproximadamente, duas pessoas saudáveis e a taxa de transmissão diária é igual a 0,60.

Tabela 5: Taxas de reprodução e transmissão de novos casos COVID-AM por municípios.

Municípios	Casos confirmados	$\widehat{R}$ (em 09/05)	$\widehat{\beta}$ (em 09/05)
Amazonas	11925	2,21	0,60
Manacapuru	890	1,48	0,40
Santo Antonio do Iça	245	2,20	0,60
Irlanduba	236	1,25	0,34
Coari	227	1,48	0,40
Itacoatiara	204	1,69	0,46
Careiro	190	1,34	0,37
São Paulo de Olivença	159	2,23	0,61
Presidente Figueiredo	154	1,82	0,50
Autazes	152	2,17	0,59
Carauari	121	2,46	0,67
Boca do Acre	97	2,37	0,65
Amaturá	87	2,41	0,66
Anori	87	1,94	0,53
Tonantins	80	2,08	0,57
São Gabriel da Cachoeira	79	2,86	0,78
Tapauá	75	2,66	0,73

## 5 Respostas aos questionamentos constando do ofício

Este relatório foi elaborado para responder aos questionamentos do OFÍCIO N.º 0174/2020-GP/FAPEAM. Foram utilizadas metodologias distintas para responder os problemas dispostos no referido documento. Os pesquisadores trabalharam em subgrupos diferentes e fizeram seus apontamentos de acordo com as análises dos dados disponibilizados. As metodologias, resultados, análises e recomendações, podem ser vistas mais detalhadamente na parte metodológica deste relatório.

- **Questionamento 1.** Evidenciar a curva de contaminação em contraste com a capacidade de atendimento da rede pública e privada de saúde no Estado do Amazonas, na capital (Manaus) e na região metropolitana.

A curva de contaminação do COVID no Amazonas foi construída em duas partes. Na primeira parte, os parâmetros da curva foram estimados para Manaus e, posteriormente, para alguns municípios com pelo menos 75 casos confirmados. A curva

COVID para Manaus teve os seguintes parâmetros estimados: (1) O período médio de incubação da doença que foi de 3,5-4.0 dias, indicando que depois de ter contato com o vírus um indivíduo passa, em média, de 3,5 a 4 dias até manifestar os primeiros sintomas; (2) o período médio infeccioso assintomático é igual 9 dias. Isto implica que um indivíduo infectado não reportado pode transmitir o vírus por até 9 dias, isso é ruim visto que um indivíduo está transmitindo a doença por muito tempo; (3) a estimativa do tempo médio infeccioso sintomático obtida foi de 11,5 dias; (4) a taxa de transmissão da doença estimada até 06 de abril foi 0,823, contudo depois de 07 de abril parece ter reduzido gradativamente para 0,327 em 30 abril. Indicando que houve uma redução de aproximadamente 60%, evidenciando que tal fato deve-se a, possivelmente, depois do início do isolamento (15 dias depois de iniciada as medidas de isolamento). Enfatizamos que os efeitos do isolamento são percebidos em no mínimo duas semanas; (5) o fator de redução assintomática estimado foi igual a 0,584 implicando que um indivíduo assintomático infectado, em contato com outros indivíduos, tem uma taxa de transmissão de aproximadamente 58% menor que um sintomático o que nos leva a uma taxa de transmissão do grupo portador de COVID em Manaus igual a 0.518; (6) a taxa de caso reportados da doença foi estimada em 10,43%. Diante disso, combinando os resultados de (1) a (6) estimamos que a taxa de reprodução de novos casos em Manaus hoje é de aproximadamente 1,93 e que 79% dos novos casos podem estar sendo gerados por indivíduos assintomáticos. Isso indica que uma pessoa infectada, tem potencial para contaminar, aproximadamente, até 2 pessoas saudáveis e que a cada 10 novas infecções, 8 podem ser causadas por assintomáticos. Não estamos dizendo que ser assintomático é ruim, pelo contrário. Contudo, o fato que estes não sabem disso dificulta o controle da epidemia. É importante frisar que, a taxa de reprodução ainda é alta, mais diminuiu em 60% depois de 7 de abril de modo que sem o isolamento o número de casos confirmados poderia ter sido 60% maior. No período de 07 a 30 de abril, Manaus registou 1627 casos a menos do que eram previstos se não tivéssemos o isolamento. Para uma letalidade de 9%, podem ter sido salvas até 146 vidas nestes 23 dias do mês de abril.

A Figura 15 apresenta a curva ajustada via modelo SEIAR em comparação

com os valores de casos confirmados de COVID Manaus. Os valores marcados com quadrados em vermelho são as previsões do modelo para os últimos 5 dias. Nota-se que coincidem com os valores observados nos dois primeiros dias. Contudo, existem evidências de crescimento na série nos últimos 3 dias. Adicionalmente, na Figura 16 (direita) apresentamos a curva de previsão do modelo (curva em escala logarítmica). Esta previsão é feita somente até o final de maio. De acordo com a Figura 16, a os pontos em vermelho representam o casos confirmados. Em amarelo é a curva prevista para o COVID Manaus até o fim de maio que foi ajustada considerando as medidas de isolamento. Notamos um comportamento suavemente crescente na curva por todo o mês de maio. Nota-se, através da curva em azul que caso não tivesse sido adotado o isolamento a curva COVID Manaus depois de 07 de abril teríamos um incremento de 60% a mais de casos da doença. Isso significa um efeito muito positivo das medidas adotadas. A diferença entre o número de casos efetivamente confirmados e o número que seria esperado se torna clara após passados cerca de 15 dias desde o início das medidas de isolamento. Note-se que o número de casos confirmados continua a crescer, porém em uma taxa menor.

Os parâmetros da curva COVID para alguns municípios do estado estão descritos na Tabela 5, em que observa-se que a maioria dos municípios do estado apresentam uma taxa de reprodução elevada de novos casos. Em média o Estado do Amazonas hoje, possui uma taxa de reprodução de 2,21 novos casos por infectado.

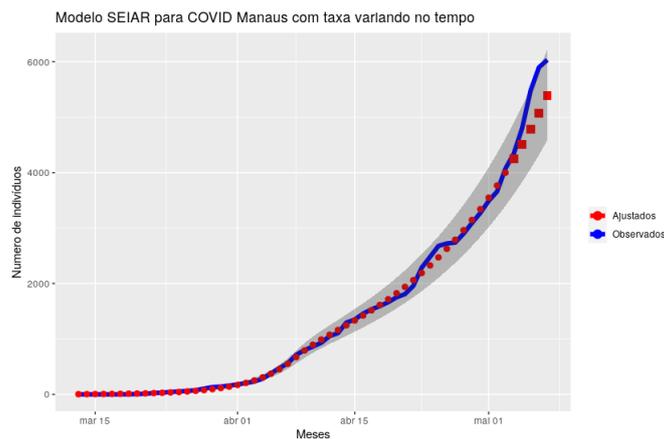


Figura 15: Curva de ajuste para o modelo SEIAR aos dados COVID Manaus

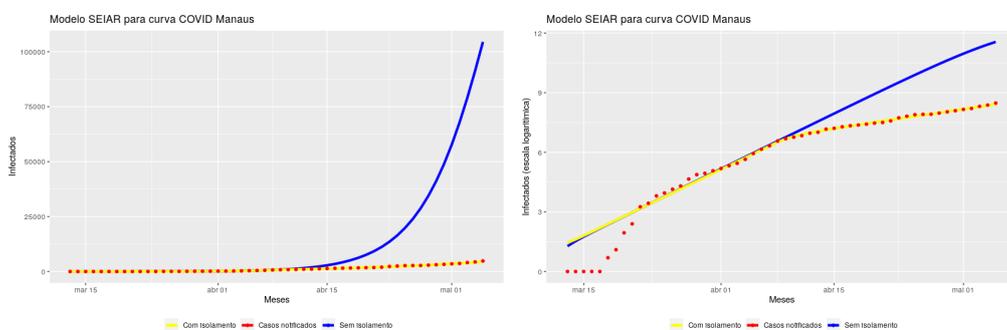


Figura 16: Curva Estimada para o modelo SEIAR COVID Manaus.

A partir metodologia da construção da curva epidemiológica pelo modelo SEIR a partir dos óbitos e sepultamentos, não foi feita ainda uma análise detalhada a luz da capacidade hospitalar da capital. Porém é de se esperar que a pressão nos hospitais seja mantido ou aumentada nas próximas semanas pelo fato que epidemia está nos estágios iniciais no interior e muitos pacientes precisarão ser transferidos para a capital para tratamento.

- **Questionamento 2.** Mostrar quando se dará o ápice da curva de contaminação e quando ela passaria a se desacelerar.

Em Manaus tivemos uma mudança na curva de infectados, gerada pela intervenção de isolamento social, e posteriormente pelo uso de máscaras. No entanto, uma desaceleração no número de óbitos não significa que a doença está sob controle, uma vez que uma realização de uma intervenção no dia de hoje irá impactar o número

de óbitos apenas cerca de 19 dias depois. A noção de pico, no singular, corresponde a um modelo sem intervenções. Num modelo com intervenções, como de fato estamos analisando, podemos ter possivelmente vários picos locais consecutivos. Desta forma, mantendo o isolamento e o uso de máscaras, a curva de infecções se desacelera. Uma vez modificada a intervenção, muda-se o comportamento da curva. Contudo, é interessante notar que, mantendo a intervenção atual, esta curva não decai assintoticamente para zero rapidamente. No entanto, o patamar elevado de infecções e óbitos atingido em abril não deve ser enxergado em razão disso como ápice da curva de contágio, pois a leve queda atual pode dar lugar a um novo crescimento acelerado, dependendo da intensidade de isolamento social e uso de máscaras no futuro imediato, podendo até levar a um patamar bem maior do que aquele verificado em abril. Compare por exemplo o cenário da Figura 6 com os cenários das Figuras 8, 9 e 10.

- **Questionamento 3.** Conhecer o cenário de contaminação (quantos por cento da população poderá ser afetada) e quanto tempo demoraríamos para chegar (se chegaríamos) a 100% da população manauara, da região metropolitana e do Estado.

A partir da metodologia da construção da curva epidemiológica pelo modelo SEIR a partir dos óbitos e sepultamentos, é possível afirmar em 11/05/2020 cerca 10% a 15% da população de Manaus já tenha sido infectada por SARS-CoV-2. Nessa data estimamos que o número de infecciosos esteja em torno de 85.000. No ritmo de hoje, a curva COVID estimada para Manaus pelo modelo SEIAR evidencia cerca 30% da população infectada até o início de julho. Se forem implementadas medidas mais rigorosas de isolamento, seria possível se reduzir significativamente esse percentual. Somente a partir das informações atualizadas, divulgadas diariamente, sobre o número de novos casos e óbitos confirmados em Manaus e no Estado do Amazonas não é possível estimar se o número total de pessoas infectadas pela doença chegará a 100%. O problema é em parte devido ao grande número de casos não reportados e à pequena quantidade de testes realizados, pois a ausência de informação sobre o número de testes realizados impossibilita a realização dessa estimativa de uma

forma confiável. Além disso, mesmo que houvesse essa informação, seria também importante organizar um planejamento da amostragem a ser realizada nos testes.

## 6 Referência Bibliográfica

### Referências

- [1] WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-openingremarks-at-the-media-briefing-on-covid-19—11-march-2020>.
- [2] <https://transparencia.registrocivil.org.br/sobre>
- [3] [https://www.gstatic.com/covid19/mobility/2020-05-02\\_BR\\_Mobility\\_Report\\_en.pdf](https://www.gstatic.com/covid19/mobility/2020-05-02_BR_Mobility_Report_en.pdf)
- [4] <https://amazonasatual.com.br/wp-content/uploads/2020/03/DECRETO-N.-42.101-DE-23-DE-MARC>
- [5] [http://www.fvs.am.gov.br/media/publicacao/Boletim\\_Situa%C3%A7%C3%A3o\\_Epidemiol%C3%93gica\\_de\\_COVID-19\\_e\\_da\\_S%C3%ADndrome\\_Respirat%C3%B3ria\\_Aguda\\_\\_g9E6Skz.pdf](http://www.fvs.am.gov.br/media/publicacao/Boletim_Situa%C3%A7%C3%A3o_Epidemiol%C3%93gica_de_COVID-19_e_da_S%C3%ADndrome_Respirat%C3%B3ria_Aguda__g9E6Skz.pdf)
- [6] <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/>
- [7] Tarcísio M. Rocha Filho, Fabiana Sherine Ganem dos Santos, Victor Bertollo Gomes, Thiago Augusto Hernandes Rocha, Julio Henrique Rosa Croda, Walter Massa Ramalho, Wildo Navegantes De Araújo. Expected impact of COVID-19 outbreak in a major metropolitan area in Brazil. Preprint, 2020
- [8] <https://www.reuters.com/article/us-china-health-japan/japanese-woman-confirmed-as-coronavirus-case-for-2nd-time-weeks-after-initial-recovery-idUSKCN20L0BI>
- [9] Linlin Bao, Wei Deng, Hong Gao, Chong Xiao, Jiayi Liu, Jing Xue, Qi Lv, Ji-angning Liu, Pin Yu, Yanfeng Xu, Feifei Qi, Yajin Qu, Fengdi Li, Zhiguang Xi-ang, Haisheng Yu, Shuran Gong, Mingya Liu, Guanpeng Wang, Shunyi Wang, Zhiqi Song, Wenjie Zhao, Yunlin Han, Linna Zhao, Xing Liu, Qiang Wei, Chuan Qin, Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.13.990226>, 14 de março de 2020

- [10] Stephen A. Lauer, Kyra H. Grantz, Qifang Bi, Forrest K. Jones, Qulu Zheng, Hannah R. Meredith, Andrew S. Azman, Nicholas G. Reich, Justin Lessler. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine*, 2020; DOI: 10.7326/M20-0504
- [11] To et al. (2020) Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet*, 20:5,565-574, May 1 2020.] [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30196-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30196-1/fulltext)
- [12] Peng Li, Ji-Bo Fu, Ke-Feng Li, Yan Chen, Hong-Ling Wang, Lei-Jie Liu, Jie-Nan Liu, Yong-Li Zhang, She-Lan Liu, An Tang, Zhen-Dong Tong, Jian-Bo Yan. Transmission of COVID-19 in the terminal stage of incubation period: a familial cluster, 17 de março 2020, doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.027>
- [13] R. Wölfel et al. Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster. *medRxiv.org* March 8, 2020. doi:10.1101/2020.03.05.20030502
- [14] Ruiyun Li, Sen Pei, Bin Chen, Yimeng Song, Tao Zhang, Wan Yan, Jeffrey Shaman: Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2), *Science* 16 March 2020, DOI: 10.1126/science.abb3221
- [15] Timothy W Russell, Joel Hellewell, Christopher I Jarvis, Kevin van Zandvoort, Sam Abbott, Ruwan Ratnayake, Stefan Flasche, Rosalind M Eggo, W John Edmunds and Adam J Kucharski. Estimating the infection and case fatality ratio for coronavirus disease (COVID-19) using age-adjusted data from the outbreak on the Diamond Princess cruise ship, February 2020. *Euro Surveill.* 2020 Mar 26; 25(12): 2000256. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.12.2000256
- [16] Gianluca Rinaldi, Matteo Paradisi. An empirical estimate of the infection fatality rate of COVID-19 from the first Italian, April 23, 2020. Preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.18.20070912>

- [17] Robert Verity, Lucy C Okell, Ilaria Dorigatti, Peter Winskill, Charles Whittaker, Natsuko Imai, Gina Cuomo-Dannenburg, Hayley Thompson, Patrick G T Walker, Han Fu, Amy Dighe, Jamie T Griffin, Marc Baguelin, Sangeeta Bhatia, Adhiratha Boonyasiri, Anne Cori, Zulma Cucunubá, Rich FitzJohn, Katy Gaythorpe, Will Green, Arran Hamlet, Wes Hinsley, Daniel Laydon, Gemma Nedjati-Gilani, Steven Riley, Sabine van Elsland, Erik Volz, Haowei Wang, Yuanrong Wang, Xiaoyue Xi, Christl A Donnelly, Azra C Ghani, Neil M Ferguson. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. March 30, 2020. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)
- [18] David Baud, Xiaolong Qi, Karin Nielsen-Saines, Didier Musso, Léo Pomar, Guillaume Favre. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. Published: March 12, 2020 DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30195-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30195-X)
- [19] Duczmal et al. 2020, Cadernos de Saúde Pública; Prem et al. 2020, Science; Volume 724, 1 July 2020. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969720317393>
- [20] Ma et al. (2020), Effects of temperature variation and humidity on the death of COVID-19 in Wuhan, China. Science of The Total Environment
- [21] De Chang, Guoxin Mo, Xin Yuan, Yi Tao, Xiaohua Peng, Fusheng Wang, Lixin Xie, Lokesh Sharma, Charles S Dela Cruz, Enqiang Qin. Time Kinetics of Viral Clearance and Resolution of Symptoms in Novel Coronavirus Infection. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2020; DOI: 10.1164/rccm.202003-0524LE
- [22] Daniel Antunes Maciel Villela, The value of mitigating epidemic peaks of COVID-19 for more effective public health responses, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Print version ISSN 0037-8682 On-line version ISSN 1678-9849, Rev. Soc. Bras. Med. Trop. vol.53 Uberaba 2020 23 de março de 2020, <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0135-2020>
- [23] Choi SC, Ki M. Estimating the reproductive number and the outbreak size of Novel Coronavirus disease (COVID-19) using mathematical model in Republic of Korea. Epidemiol Health. 12 de março de 2020. doi: 10.4178/epih.e2020011.

- [24] Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *The Lancet*. 2020; 395 (10225) : 689-97.
- [25] Luca Ferretti, Chris Wymant, Michelle Kendall, Lele Zhao, Anel Nurtay, Lucie Abeler-Dörner, Michael Parker, David Bonsall, Christophe Fraser. Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing, *Science* 31 de março de 2020: eabb6936 DOI: 10.1126/science.abb6936
- [26] Wu, J.T., Leung, K., Bushman, M. et al. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat Med* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0822-7>
- [27] <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/am/manaus/panorama>
- [28] Sebastian Meyer and Leonhard Held, Power-Law Models For Infectious Disease Spread, *The Annals of Applied Statistics*, 2014, Vol. 8, No. 3, 1612–1639, DOI: 10.1214/14-AOAS743, <https://arxiv.org/pdf/1308.5115.pdf>
- [29] Hethcote, H. W. The mathematics of infectious diseases. *SIAM review*, SIAM, v. 42, n. 4, p. 599–653, 2000.
- [30] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Síntese de Indicadores Sociais 2010  
<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv45700.pdf>
- [31] WORLDOMETERS, <http://worldometers.info/coronavirus>).
- [32] Mobility Report,  
  
[https://www.gstatic.com/covid19/mobility/2020-05-02\\_BR\\_Mobility\\_Report\\_en.pdf](https://www.gstatic.com/covid19/mobility/2020-05-02_BR_Mobility_Report_en.pdf)
- [33] Tom Jefferson, Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: systematic review, *BMJ*, 22 de setembro 2009
- [34] Center for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>

- [35] <https://www.entuk.org/loss-sense-smell-marker-covid-19-infection>
- [36] A. Lachmann et al. 2020. Correcting under-reported COVID-19 case numbers: estimating the true scale of the pandemic - (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.14.20036178v2>)
- [37] Li, R. (2020). Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science*.
- [38] CHOWELL, G.; (2004) the basic reproductive ratio number of Ebola and the effects of public health measures: The cases of Congo and Uganda. *Journal of Theoretical Biology*, v. 229, p. 119-126, 2004b.
- [39] Takahashi et al., 2020. Análise do efeito das medidas de contenção a propagação da COVID-19 em Belo Horizonte (23/03 a 29/03). UFMG
- [40] Wand, M.P., and Jones, M.C. (1995), *Kernel Smoothing*, London: Chapman & Hall.