

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
tese será disponibilizado
somente a partir de 22/03/2024.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Gabriel Berg de Almeida

**Aplicação de modelos matemáticos em pandemias:
um estudo de comportamento epidemiológico a partir
da Covid-19.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Doenças Tropicais.

**ORIENTADOR: Prof. Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza
COORIENTADORA: Prof. Dra. Cláudia Pio Ferreira**

**Botucatu
2022**

Gabriel Berg de Almeida

**Aplicação de modelos matemáticos em pandemias:
um estudo de comportamento epidemiológico a
partir da Covid-19.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Doenças Tropicais.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

COORIENTADORA: Prof. Dra. Cláudia Pio Ferreira

Botucatu

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Almeida, Gabriel Berg de.

Aplicação de modelos matemáticos em pandemias : um estudo de comportamento epidemiológico a partir da Covid-19 / Gabriel Berg de Almeida. - Botucatu, 2022

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Coorientador: Cláudia Pio Ferreira

Capes: 40101096

1. Pandemias. 2. Covid-19. 3. Epidemiologia - Pesquisa. 4. Análise espacial (Estatística). 5. Modelos matemáticos. 6. SARS-CoV-2.

Palavras-chave: Análise espacial; Covid-19; Epidemiologia; Modelagem matemática; SARS-CoV-2.

Dedicatória

Dedico este trabalho a todos aqueles afetados da maneira mais drástica que uma epidemia pode afetar o ser humano, com a dor e com a morte. Dedico a todos aqueles que perderam entes queridos. Àqueles que ficaram com sequelas e ainda lutam pela recuperação. Dedico a todos que não tiveram a oportunidade e o privilégio de se prevenir, ou, ainda, não tiveram o acesso ao cuidado em saúde quando precisaram. Àqueles massacrados pela falta de políticas públicas responsáveis, pelo negacionismo, pelas *fake news* e pela miséria da situação em que foram colocados. Nosso trabalho sempre foi para minimizar o sofrimento e a perda.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente ao meu orientador, professor Carlos Magno. A admiração pela pessoa e pelo trabalho é de longa data, desde os primeiros contatos ainda na graduação em medicina. Mas a parceria é mais recente e eu não posso deixar de agradecer a todos os ensinamentos. Se hoje eu posso buscar o título de epidemiologista, é porque tive escola. Muito obrigado.

À minha coorientadora, professora Cláudia, pela paciência extrema na imersão em modelagem matemática. As tarde e noites foram longas, mas valeram cada esforço. Minha admiração é gigante.

Ao Thomas, pela parceria em todos os artigos aqui publicados. Sua análise e seu companheirismo foram fundamentais.

À professora Cristiana, que embora não estivesse diretamente envolvida neste trabalho, foi essencial para meu entendimento em epidemiologia e modelagem matemática.

À Ângela, Michelle e Lorena, companheiras incansáveis de pesquisa.

Aos meus pais, Luiz Eduardo e Mary. Vocês são a base da minha formação. Obrigado.

À minha irmã, Maria Eduarda, maior motivo para que eu nunca desista.

Ao Pedro, que acompanhou todo o processo. Obrigado pela compreensão e incentivo.

Aos meus amigos. À minha família.

Obrigado.

Epígrafe

“A transmissibilidade do cólera não deve ser ocultada do povo, sob a alegação de que tal conhecimento geraria pânico ou implicaria o abandono dos enfermos”

John Snow,

em Sobre a Maneira da Transmissão do Cólera

Resumo

Modelos matemáticos, estatísticos e computacionais são extensamente utilizados para o estudo das doenças infecciosas, sua dispersão e seus fatores de risco. A identificação do SARS-CoV-2 e da doença causada por ele, a Covid-19, culminou em esforços globais para o entendimento da dinâmica de transmissão e dispersão em uma situação pandêmica. O presente estudo é fruto de um processo contínuo de pesquisa epidemiológica em saúde. Foi proposto um modelo matemático para o estudo da dinâmica de transmissibilidade do SARS-CoV-2 em pequenas e médias cidades no interior do Brasil, e o possível efeito de intervenções em saúde pública. Também foram propostos modelos geográficos, a partir de análise exploratória de dados secundários e visualização cartográfica: estudamos a evolução da epidemia no interior do Estado de São Paulo, relacionando o grau de conectividade entre municípios e as estruturas elementares espaciais que influenciam a dispersão da doença; e a distribuição espacial precoce da incidência de Covid-19 no Brasil, em conjunto com o aumento da capacidade laboratorial brasileira para o diagnóstico molecular da doença. Por fim, apresentamos um estudo de acompanhamento dos duzentos primeiros dias de epidemia em São Paulo, através de estimativas do número de reprodução (R_t) do SARS-CoV-2 e sua relação com as intervenções em saúde pública adotadas pelo governo do Estado. Nossos resultados em modelagem matemática demonstram que intervenções não-farmacológicas são necessárias para o controle de epidemia e que cada município deve ser estudado individualmente, levando-se em consideração fatores bióticos e abióticos que podem influenciar na

transmissão de doença. O modelo geográfico confirma a hipótese de que o SARS-CoV-2 se dissemina por contiguidade da metrópole para suas cidades vizinhas mais próximas e que também é observado um espalhamento à distância, um processo de dispersão hierárquica, na qual os municípios maiores se relacionam com a metrópole, através de rodovias, hidrovias, pontes aéreas e do fluxo de pessoas e comércio. Além disso, fica claro que a incidência precoce da Covid-19 foi mais importante em grandes metrópoles brasileiras, e avançou no sentido do interior em todas as regiões, acompanhado do importante aumento da capacidade de diagnóstico por laboratórios públicos credenciados. Por fim, demonstramos os resultados do acompanhamento do R_t ao longo dos duzentos dias subsequentes à ocorrência do primeiro caso de Covid-19 em São Paulo e como a variação em suas estimativas consegue ser relacionada às diferentes medidas restritivas vigentes no momento. Todos os estudos apresentados são complementares, buscando uma compreensão ecológica e, através de evidência científica, auxiliar as tomadas de decisão em gestão de saúde pública e, conseqüentemente, o enfrentamento racional à epidemia.

Abstract

Mathematical, statistical and computational models are widely used to study infectious diseases, their spread and their risk factors. Identifying SARS-CoV-2 and the disease it causes, Covid-19, has culminated in global efforts to understand the dynamics of transmission and dispersion in a pandemic situation. The present study results from a continuous process of epidemiological health research. A mathematical model was proposed to study the dynamics of SARS-CoV-2 transmissibility in small and medium-sized cities in the interior of Brazil and the possible effect of public health interventions. Geographical models were also proposed, based on exploratory secondary data analysis and cartographic visualization. We studied the evolution of the epidemic in the inner State of São Paulo, relating the degree of connectivity between municipalities and the elementary spatial structures that influence the spread of the disease; And the early spatial distribution of the incidence of Covid-19 in Brazil, together with the increase in Brazilian laboratory capacity for the molecular diagnosis of the disease. Finally, we present a follow-up study of the first two hundred days of the epidemic in São Paulo through estimates of the reproduction number (R_t) of SARS-CoV-2 and its relationship with public health interventions adopted by the state government. Our results in mathematical modelling demonstrate that non-pharmacological interventions are necessary for epidemic control and that each municipality should be studied individually, taking into account biotic and abiotic factors that can influence disease transmission. The geographic model confirms the hypothesis that SARS-CoV-2 spreads by contiguity from the metropolis to its closest neighbouring cities and that a

distant spread is also observed, a process of hierarchical dispersion, in which the largest municipalities relate to other cities, the metropolis, through highways, waterways, air bridges and the flow of people and commerce. In addition, it is clear that the early incidence of Covid-19 was more important in large Brazilian metropolises and advanced towards the interior in all regions, accompanied by a significant increase in diagnostic capacity by accredited public laboratories. Finally, we demonstrate the results of monitoring the R_t over the two hundred days following the first case of Covid-19 in São Paulo and how the variation in its estimates can be related to the different restrictive measures in force at the time. All the studies presented are complementary, seeking an ecological understanding and, through scientific evidence, helping decision-making in public health management and, consequently, the rational confrontation of the epidemic.

Lista de abreviaturas

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

DRS – Departamento Regional de Saúde

DOE – Diário Oficial do Estado

EUA – Estados Unidos da América

HCFMB – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

IC – Intervalo de confiança

OMS – Organização Mundial de Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde

R_0 – Número Básico de Reprodução

R_t – Número Efetivo de Reprodução

SIVEP-Gripe – Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe

SRAG – Síndrome Respiratória Aguda Grave

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

Sumário

INTRODUÇÃO.....	12
OBJETIVOS.....	17
ÉTICA EM PESQUISA.....	19
ARTIGO 1.....	20
ARTIGO 2.....	34
ARTIGO 3.....	48
ARTIGO 4.....	51
CONCLUSÃO.....	55
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60

Introdução

A pandemia de Covid-19, em pouco menos de dois anos, já se tornou o maior e mais importante evento epidêmico desde a gripe espanhola, no início do século XX. A identificação de um novo vírus respiratório, na cidade de Wuhan, na China, em dezembro de 2019, com potencial pandêmico, alarmou as autoridades em saúde pública de todo o mundo.¹ A Covid-19, doença causada pelo SARS-CoV-2 (até então denominado 2019-nCov), ficou conhecida mundialmente como uma pneumonia viral, capaz de levar indivíduos à falência respiratória e a desfechos graves como internação em leito de terapia intensiva (UTI) e óbito.

Modelos matemáticos, estatísticos e computacionais têm sido extensamente utilizados para o estudo das doenças infecciosas, sua dispersão e seus fatores de risco.^{2,3} Classicamente, a epidemiologia é definida como o estudo da associação entre as doenças e os fatores de risco individuais ou populacionais. Já a modelagem matemática e estatística, especialmente aquela que utiliza abordagem não autônoma e espacial, pode auxiliar no entendimento da dinâmica de transmissão e da dispersão espacial das doenças, bem como realizar projeções em curto e longo prazo.

Assim, a declaração de emergência em saúde pública de interesse internacional pela Organização Mundial de Saúde (OMS)⁴ em 30 de janeiro de 2020, culminou em um esforço global do entendimento não só da biologia do novo vírus e da doença capaz de provocar, mas também da possibilidade de identificação de padrões de dispersão nos diversos países e continentes e do acometimento de diferentes populações.

No Brasil, o primeiro caso de Covid-19 foi confirmado em 25 de fevereiro de 2020, na cidade de São Paulo, em um viajante internacional oriundo da Itália.⁵ Em conjunto, Itália e Estados Unidos (EUA), foram as principais rotas de importação do SARS-CoV-2, em decorrência do importante fluxo aeroviário em um momento de espalhamento da cepa original.⁶ Mas o que esperar da dinâmica de transmissão de um novo agente infeccioso em um país de dimensões continentais e com importantes disparidades regionais, como o Brasil, e quais intervenções que podem impactar nesse cenário?

O presente estudo é fruto de um processo contínuo do entendimento precoce de transmissão e dispersão da Covid-19 no Brasil. Inicialmente, as grandes metrópoles foram objeto de estudo de diversos grupos de pesquisa em epidemiologia e modelagem matemática, mas foram identificados poucos modelos que incluíssem pequenos e médios municípios no interior do país.^{7,8,9,10} O objetivo inicial então, foi desenvolver um modelo dinâmico de transmissão de doença infecciosa que contemplasse esses municípios e permitisse a avaliação de possíveis intervenções em saúde pública.

Em modelos compartimentais, indivíduos de uma população são divididos em subgrupos (compartimentos) e a dinâmica da infecção é estudada coletivamente.¹¹ Um modelo compartimental clássico SEIR (Susceptível-Exposto-Infectado-Recuperado) foi adaptado e proposto para a Covid-19. Considerando a possibilidade de isolamento e quarentena de infectados e infectantes, um novo compartimento foi considerado (Q), gerando um modelo SEIRQ.

Definida a estrutura do modelo matemático, é essencial a definição de parâmetros adequados para que o modelo gere resultados confiáveis. Inicialmente, os parâmetros fundamentais, como número básico de reprodução (R_0), período

infeccioso e taxa de hospitalizações e óbitos, por exemplo, foram obtidos a partir da literatura dos primeiros casos e surtos locais, principalmente China e Itália. Com o objetivo de incorporar características locais brasileiras para o modelo, foram escolhidas aleatoriamente 29 cidades pequenas e médias do interior de todas as regiões do país, que pudessem ser representativas e estudadas no que se refere a fatores bióticos e abióticos com potencial interferência no modelo.

Apesar do fato de que os resultados desse primeiro exercício de modelagem pudessem ajudar a entender a dinâmica de transmissão e auxiliar a gestão de saúde na tomada de decisão das medidas de contingenciamento a serem adotadas, a falta de dados epidemiológicos locais dificultou a validação do modelo. Assim, durante o curso da pandemia, e enquanto dados locais eram gerados e atualizados, o modelo também foi atualizado, com parâmetros locais mais bem definidos e com desempenho melhorado.

Em paralelo, também nos propusemos a desenvolver estudos de análises exploratórias dos novos dados epidemiológicos, capazes de auxiliar no entendimento do espalhamento do SARS-CoV-2 no Brasil e no Estado de São Paulo. Modelos de dispersão foram estudados, através de estatística espacial e visualização cartográfica, técnicas imprescindíveis nesse contexto. A partir de dados secundários de banco de dados em acesso público, como número de casos graves de Covid-19 notificados em plataforma oficial (SIVEP-Gripe) ao longo do tempo, pudemos entender e descrever como se deu a dispersão inicial da Covid-19 da metrópole, sentido interior.

No Estado de São Paulo, foi possível relacionar essa dispersão aos diversos equipamentos sociais e econômicos existentes, incluindo principais rodovias, hidrovias e pontes aéreas, bem como o fluxo de pessoas e comércio de bens de consumo ou produção. E quando consideramos o país como um todo, foi possível

observar o avanço da Covid-19 no mesmo sentido metrópoles-interior e relacionar com o aumento da capacidade laboratorial brasileira ao longo do tempo para o diagnóstico molecular do SARS-CoV-2.

A partir do momento em que as duas pedras fundamentais desse estudo estavam mais bem definidas, ou seja, já era possível visualizar através de um modelo matemático como possivelmente seria a dinâmica de transmissão do SARS-CoV-2 no interior do país e entendida como havia se dado a introdução e dispersão da Covid-19 para o interior, foi possível acompanhar a transmissão comunitária do SARS-CoV-2 no Estado de São Paulo. Foi proposta uma metodologia de acompanhamento dos casos graves confirmados de Covid-19 e também de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) que pudessem ser relacionadas com as medidas de contingenciamento propostas pelo governo do Estado de São Paulo, o Plano São Paulo.

Foi calculado o número de reprodução do SARS-CoV-2 ao longo do tempo para cada Departamento Regional de Saúde (DRS) do Estado de São Paulo. A divisão do território estadual em DRS se refere a uma divisão administrativa, através da Secretaria de Saúde do estado de São Paulo, para a coordenação das atividades de saúde em cada região. Durante a pandemia, essa divisão, que já é bem estabelecida desde 2006 pelo decreto DOE nº 51.433, foi utilizada para implementação de medidas de controle não-farmacológicas regionalizadas, a partir de um protocolo estabelecido pelo comitê de contingenciamento da Covid-19 no Estado. Assim, avaliamos, ao longo dos duzentos primeiros dias de pandemia, como se comportou a transmissão da Covid-19 em um cenário de transmissão comunitária e intervenções não-farmacológicas, na ausência de vacinas disponíveis.

Todos os estudos apresentados foram produtos de trabalhos em grupos de pesquisa, envolvendo infectologistas e epidemiologistas, geógrafos, e modeladores, foram revisados por pares e publicados em revistas científicas internacionais. Em conjunto, eles buscam demonstrar como é possível prever a dinâmica de transmissão de uma doença infecciosa, as possíveis medidas de controle que podem ou devem ser implementadas, além de uma análise inicial de dispersão de primeiros casos através do território e, enfim, como acompanhar a transmissão através do tempo e relacionar com as medidas não farmacológicas adotadas.

Conclusões

A análise crítica dos artigos publicados e replicados nessa tese nos permite realizar uma projeção com exploração de cenários hipotéticos da dinâmica de transmissão da Covid-19 em cidades pequenas e médias localizadas no interior do Brasil, além de descrever e interpretar a dispersão geográfica precoce da Covid-19 no Brasil e no Estado de São Paulo, das metrópoles para municípios menores. O acompanhamento da evolução do número de casos ao longo do tempo no Estado de São Paulo também nos permitiu avaliar a velocidade de transmissão do SARS-CoV-2 e relacioná-la às medidas restritivas adotadas pelo governo estadual através do Plano São Paulo.

Através de um modelo matemático dinâmico não autônomo de transmissão de doença infecciosa pudemos demonstrar que diferentes medidas de controle devem ser tomadas para diferentes cidades e, mais importante, cada cidade pode ter uma combinação ideal entre distanciamento social com testagem e isolamento dos casos positivos que controla a curva da epidemia e permite que os sistemas de saúde estejam preparados para o pico do número de casos. Ademais, a análise de *clustering* e aglomeração de municípios com padrões semelhantes de evolução das curvas epidêmicas pode auxiliar a propor estratégias unificadas de controle e contingenciamento. Demonstramos, através da metodologia científica e de equações diferenciais, que o distanciamento social em diferentes graus deve ser estabelecido nas diferentes localidades.

A análise espacial da disseminação do SARS-CoV-2, por sua vez, pôde destacar as principais vias de dispersão da doença e a fragilidade dos municípios com relação às suas características sociodemográficas. Foi possível evidenciar

os *hotspots* e as principais vias de dispersão da doença da capital para o interior do Estado de São Paulo. A existência de duas formas diferentes de dispersão, por contiguidade e hierárquica, pode aventar estratégias alternativas para controlar o espalhamento da doença pelo território paulista. Este trabalho mostrou que foi possível definir a rota de propagação da Covid-19 no Estado de São Paulo pela hierarquia das cidades, o que significa que a propagação da epidemia não segue um processo de difusão em todas as localidades, mas atinge os municípios a partir de sua relevância e conectividade. A partir de então, a epidemia se espalha para cidades contíguas seguindo um processo padrão de difusão. Afirmamos que essas cidades são responsáveis pela chegada da epidemia no interior do Estado de São Paulo e demandam atenção.

O acompanhamento da introdução dos primeiros casos confirmados em todo o Brasil, em conjunto com a análise geográfica dos novos laboratórios credenciados para o diagnóstico da Covid-19 também evidenciou uma dispersão da doença das metrópoles para o interior, ao mesmo tempo em que destacou a corrida brasileira para o aumento da sua capacidade de diagnóstico molecular do SARS-CoV-2. Apesar do aumento considerável do número de laboratórios públicos, esse esforço parece não ter sido suficiente. O avanço da doença para áreas no interior, mais remotas e menos desenvolvidas, ao mesmo tempo em que um número importante de laboratórios foi certificado em regiões centrais, urbanizadas e industriais, pode evidenciar uma fragilidade do sistema de vigilância em saúde comprometendo, portanto, a capacidade de resposta rápida em gestão de saúde pública.

Por fim, o estudo dos valores de R_t (através do número de novos casos confirmados de Covid-19 e de casos de SRAG) nos permitiram relacionar e

avaliar os planos de quarentena e seu impacto na propagação da doença ao longo do tempo no Estado de São Paulo. Em conjunto com o uso universal de máscaras pela população e a testagem e isolamento de casos positivos, medidas de distanciamento social foram capazes de diminuir a velocidade da epidemia, impactando a redução do valor de R_t . Ainda assim, todas essas medidas foram insuficientes para interromper o ciclo de transmissão do SARS-CoV-2, já que o valor de R_t ficou estabelecido na maior parte do tempo acima de um ($R_t > 1$), e o número de casos se manteve em ascendência.

Nossos estudos compreenderam uma primeira fase de transmissão e dispersão da Covid-19 no Brasil, quando ainda grande parte da população era susceptível, não havia imunização disponível e as medidas de distanciamento social e restrição das atividades nos municípios apresentavam-se como a maneira mais eficaz de contingenciamento da epidemia. A reabertura do comércio e dos serviços, a autorização para funcionamento de casas noturnas, *shows* e bares, e a volta às aulas das escolas e universidades, por exemplo, foi uma discussão que se estendeu por vários meses no Brasil, mesmo quando o número de novos casos ainda se mantinha elevado e a transmissão comunitária sustentada. Realizar estudos epidemiológicos, de modelagem matemática e estatística teve papel fundamental na demonstração, através de evidências científicas, de que determinadas intervenções em saúde pública poderiam ser necessárias para conter a evolução da epidemia e evitar a sobrecarga dos serviços de saúde.

Nesse contexto, é imprescindível ressaltar que todos os estudos foram realizados, em maior ou menor grau, a partir de dados secundários do sistema de vigilância epidemiológica. No Brasil, a rede de vigilância ainda possui diversas

fragilidades, o que pode interferir na qualidade dos dados e na capacidade de processamento dos mesmos. Os atrasos em notificações, o não preenchimento de informações essenciais e o acesso desigual a testes e serviços de saúde pela população, por exemplo, podem ser causa de subnotificação, e portanto, subestimar os dados reais, impactando na leitura dos resultados. Ressaltamos a importância de um sistema de vigilância eficaz, informatizado e com boa capilaridade, que possa trazer informações precisas, e, portanto, serem capazes de desencadear respostas rápidas e adequadas em saúde pública.

Hoje, após dois anos completos de pandemia, os desafios ainda são grandes e os estudos de modelagem continuam a contribuir. Apesar da disponibilidade de imunizantes, principalmente a partir de janeiro de 2021, o surgimento de novas variantes de preocupação (VOCs), com escape imunológico, maior potencial de transmissibilidade, aliados a ineficácia do Governo Federal em estruturar um plano nacional de vacinação coordenado, novas ondas epidêmicas ainda podem ocorrer, com a possibilidade de superlotação de leitos de enfermaria e UTI e acometimento de grupos populacionais mais vulneráveis, como as crianças, que ainda possuem uma baixa taxa de cobertura vacinal e os imunossuprimidos, que apresentam resposta vacinal muitas vezes insatisfatória.

Os estudos matemáticos, geográficos e epidemiológicos fazem parte de uma análise contínua no curso de uma epidemia. É evidente que todos os métodos possuem suas fragilidades, referentes principalmente a qualidade dos dados disponíveis para análise e à natureza intrinsecamente estocástica do comportamento de uma epidemia. Entretanto, a leitura da realidade através da

ciência pode contribuir sobremaneira para a tomada de decisão da gestão em saúde.

Referências

1. Novel Coronavirus (2019-nCoV) – Situation Report 1 (21 January 2020) - World Health Organization (WHO), disponível em https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4
2. Grassly NC, Fraser C. Mathematical models of infectious disease transmission. *Nat Rev Microbiol.* 2008 Jun;6(6):477-87. doi: 10.1038/nrmicro1845. PMID: 18533288; PMCID: PMC7097581.
3. Kermack, W.O., McKendrick, A.G., 1927. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc. Roy. Soc. Lond. A* 115, 700–721.
4. Novel Coronavirus (2019-nCoV) – Situation Report 10 (30 January 2020) - World Health Organization (WHO), disponível em https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200130-sitrep-10-ncov.pdf?sfvrsn=d0b2e480_2
5. Rodriguez-Morales AJ et al. (2020) COVID-19 in Latin America: the implications of the first confirmed case in Brazil. *Travel Medicine and Infectious Diseases* 10, 16–13.
6. Candido DDS et al. (2020) Routes for COVID-19 importation in Brazil. *Journal of Travel Medicine* 27, 1–3. doi: 10.1093/jtm/taaa042.
7. Sousa GJB, Garces TS, Cestari VRF, Moreira TMM, Florêncio RS, Pereira MLD. Estimation and prediction of COVID-19 cases in Brazilian metropolises. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2020 Jun 26;28:e3345. doi: 10.1590/1518-8345.4501.3345. PMID: 32609282; PMCID: PMC7319758.
8. Yang HM, Lombardi Junior LP, Castro FFM, Yang AC. Mathematical model describing COVID-19 in São Paulo, Brazil - evaluating isolation as control mechanism and forecasting epidemiological scenarios of release. *Epidemiol Infect.* 2020 Jul 20;148:e155. doi: 10.1017/S0950268820001600. PMID: 32684175; PMCID: PMC7378372.
9. Canabarro A, Tenório E, Martins R, Martins L, Brito S, Chaves R. Data-driven study of the COVID-19 pandemic via age-structured modelling and prediction of the health system failure in Brazil amid diverse intervention strategies. *PLoS One.* 2020 Jul 30;15(7):e0236310. doi: 10.1371/journal.pone.0236310. PMID: 32730352; PMCID: PMC7392258.

10. Tang Y, Serdan TDA, Masi LN, Tang S, Gorjao R, Hirabara SM. Epidemiology of COVID-19 in Brazil: using a mathematical model to estimate the outbreak peak and temporal evolution. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):1453-1456. doi: 10.1080/22221751.2020.1785337. PMID: 32552473; PMCID: PMC7473191.
11. Vynnycky E, White RG - An introduction to infectious disease modelling – Oxford University Press, New York, 2010.