

# Explorando dinâmicas epidêmicas: estudo de um modelo compartimental e suas aplicações

Exploring epidemic dynamics: study of a compartmental model and its applications

R. Naziazeno<sup>\*1,2</sup>, Aloísio S. Nascimento Filho<sup>2</sup>, T.M. Rocha Filho<sup>3</sup>, M.A. Moret<sup>2,4</sup>,  
Hugo Saba<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Instituto Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

<sup>2</sup>Centro Universitário SENAI CIMATEC, Salvador, BA, Brasil.

<sup>3</sup>Universidade de Brasília, Instituto de Física, Centro Internacional de Física da Matéria Condensada, Brasília, DF, Brasil.

<sup>4</sup>Universidade do Estado da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

Recebido em 13 de abril de 2024. Revisado em 06 de junho de 2024. Aceito em 10 de junho de 2024.

No presente trabalho, aborda-se a importância da modelagem matemática na compreensão e prevenção de pandemias, com foco em um modelo Suscetível-Infetado-Suscetível-Infetado-Recuperado. Este modelo compartimental, uma extensão do clássico modelo SIR, incorpora a possibilidade de reinfeção e estágios intermediários de suscetibilidade, além de considerar a competição entre diferentes variantes virais. O estudo propõe e analisa o modelo, investigando suas propriedades intrínsecas, como o equilíbrio em torno de um ponto crítico e o cálculo do número básico de reprodução. Além disso, o modelo é aplicado na cidade de Manaus durante um período crítico da pandemia de COVID-19, permitindo uma avaliação prática de sua eficácia na compreensão da dinâmica da doença e no desenvolvimento de estratégias de controle. Os resultados obtidos demonstram que o modelo enriquece o entendimento da epidemiologia da COVID-19, fornecendo insights cruciais para o planejamento de intervenções direcionadas e adaptadas às características específicas das variantes circulantes. Além disso, o modelo contribui para debates didáticos sobre sistemas dinâmicos, ampliando o conhecimento sobre a propagação de doenças infecciosas e a importância da modelagem matemática na saúde pública.

**Palavras-chave:** COVID-19, pandemia, sistemas dinâmicos, variantes, modelos compartimentais.

The present study addresses the importance of mathematical modeling in understanding and preventing pandemics, focusing on a Susceptible-Infected-Susceptible-Infected-Recovered model. This compartmental model, an extension of the classic SIR model, incorporates the possibility of reinfection and intermediate stages of susceptibility, as well as considering competition between different viral variants. The study proposes and analyzes the model, investigating its intrinsic properties such as equilibrium around a critical point and calculation of the basic reproduction number. Additionally, the model is applied in the city of Manaus during a critical period of the COVID-19 pandemic, allowing for a practical evaluation of its effectiveness in understanding disease dynamics and developing control strategies. The results obtained demonstrate that the model enriches the understanding of COVID-19 epidemiology, providing crucial insights for planning targeted interventions adapted to the specific characteristics of circulating variants. Furthermore, the model contributes to didactic debates on dynamic systems, expanding knowledge on the spread of infectious diseases and the importance of mathematical modeling in public health.

**Keywords:** COVID-19, pandemic, dynamic systems, variants, compartmental models.

## 1. Introdução

A história evidencia que pandemias promovem aumentos significativos na mortalidade, crises econômicas e políticas [1]. A globalização, juntamente com a popularização do transporte aéreo e fenômenos socioeconômicos como a urbanização em países em desenvolvimento, que concentra pessoas em pequenas áreas urbanas, tem facilitado o alastramento de doenças, sustentando assim a presença de pandemias [2, 3]. Em geral, tais situações têm

contribuído para a propagação de doenças a uma velocidade sem precedentes. Como exemplos, mencionam-se a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) em 2003, a pandemia de influenza H1N1 em 2009, a Síndrome Respiratória do Oriente Médio causada pelo coronavírus (MERS-CoV) na Arábia Saudita em 2012, o vírus Ebola na região da África Ocidental em 2014 e a pandemia de COVID-19 causada pelo coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) [4, 5]. Até abril de 2024 a pandemia causou mais de oito milhões de óbitos registrados em todo o mundo [6].

Dentre o vasto conjunto de doenças com potencial pandêmico, aquelas transmitidas pelo ar, tal qual a

\*Endereço de correspondência: [rnaziazeno@gmail.com](mailto:rnaziazeno@gmail.com)

COVID-19, emergem como as mais preocupantes, devido à sua elevada taxa de infecção e alcance indiscriminado na população-alvo [7]. Nota-se também que as estratégias de enfrentamento para pandemias transmitidas pelo ar tendem a ser mais prejudiciais para a economia [8, 9]. Diante disso, as autoridades de saúde pública precisam buscar a máxima quantidade de informações possível sobre a pandemia, com especial atenção à qualidade dessas informações [10], visando a efetiva mitigação da doença em curso. Nesse contexto, os modelos epidemiológico-matemáticos tornaram-se uma abordagem indispensável para monitorar a evolução de uma pandemia, despertando um interesse crescente na comunidade científica [11–13].

Uma das abordagens de modelagem epidemiológico-matemática mais populares é o modelo Suscetível – Infectado – Recuperado (SIR), criado por Kermack e McKendrick em 1927 [14]. Este modelo, em sua forma seminal, é constituído por três compartimentos: os suscetíveis à doença, os infectados pela doença e os recuperados da doença. A transição do número de indivíduos em cada compartimento é regida por equações diferenciais ordinárias de primeira ordem no tempo [15, 16]. Apesar de amplamente utilizado, o modelo SIR apresenta limitações significativas ao lidar com a pandemia de COVID-19, incluindo as seguintes: a falta de consideração de variações inesperadas no número de reprodução básico ( $R_0$ ), o que dificulta o acompanhamento das mudanças nas interações sociais da população, como eventos em massa que podem afetar a propagação da doença; a suposição de que a população é isolada, embora na realidade as regiões não estivessem completamente isoladas, tornando-as vulneráveis a mudanças em comunidades vizinhas; e a presunção de que os recuperados são imunizados no modelo SIR, o que contradiz novas descobertas sobre a possibilidade de reativação do vírus ou reinfeção de indivíduos previamente infectados [17]. Além disso o modelo SIR agrega no compartimento de infectados, pessoas que estão em situações de isolamento e interações sociais distintas, tais como os infectados em quarentena e os infectados que ainda circulam, por exemplo [18]. Assim, o modelo SIR, em sua forma original, obscurece uma série de informações essenciais em pandemias transmitidas por via respiratória, especialmente quando mais de uma variante viral está presente, como é o caso da COVID-19, senão vejamos.

O SARS-CoV-2 é um vírus pertencente à família Coronaviridae, que possui RNA de fita simples positiva como seu material genético, envolto por uma cápsula lipoproteica contendo a proteína chamada Spike, ou proteína S. Como vírus de fita simples, o SARS-CoV-2 apresenta uma taxa de mutação mais acelerada em comparação com um vírus de fita dupla ou DNA [19]. Essas mutações virais resultaram em escape imunológico, possibilitando a ocorrência de reinfeção em indivíduos vacinados ou previamente infectados. Pode haver assim

mais de uma variante em circulação, cada uma com capacidade infectiva distinta, embora causadoras da mesma doença. Isso resulta em diferentes dinâmicas de infecções por variantes distintas. Dessa forma, o clássico modelo SIR, ao considerar um compartimento único para os infectados, obscurece também a competição realizada pelas diferentes cepas virais, não permite, por exemplo, estimar a relação de infecção das diferentes variantes em circulação e por fim, não permite estágios intermediários de suscetibilidades.

O objetivo deste trabalho é propor um modelo compartimental que incorpore características importantes da pandemia de COVID-19. Para esse fim, desenvolvemos, testamos e simulamos um modelo compartimental que, baseado no modelo SIR, incorpora a possibilidade de reinfeção e estágios intermediários de suscetibilidade, além de demonstrar a superioridade na capacidade de infecção entre as variantes circulantes. O modelo foi aplicado nas curvas de contaminação na cidade de Manaus, durante o pior período da pandemia de COVID-19. Busca-se ainda analisar as propriedades intrínsecas desse modelo, tal como equilíbrio no entorno de um ponto crítico, e relacioná-las às suas características epidemiológicas.

O presente trabalho, além dessa seção introdutória, inclui na próxima uma revisão da literatura que fundamentou a proposição do modelo. Nesta mesma seção, são discutidas algumas propriedades intrínsecas do modelo por diferentes abordagens, envolvendo análise de equilíbrio e cálculo do número básico de reprodução. Na seção seguinte, é realizada uma aplicação do modelo na cidade de Manaus durante o período mais crítico da pandemia de COVID-19. Por fim, são apresentadas as conclusões do estudo.

## 2. Construção do Modelo Compartimental

O modelo compartimental SIR foi modificado e encontrou amplo uso ao longo da pandemia de COVID-19. Ahmed et al. [20], por exemplo, propuseram um modelo SIR com dinâmica vital e medidas de controle para minimizar a propagação do vírus. Bayraktar et al. [21] (2021) apresentaram um modelo SIR para a pandemia de COVID-19 que considera imunidade coletiva e taxas de transmissão dependentes do comportamento social. Atkeson [22] (2020), por sua vez, desenvolveu um modelo SIR simples para compreender a progressão da COVID-19 e sua incorporação em modelos macroeconômicos.

Chen et al. [23] (2020) utilizaram um modelo SIR para incorporar capacidade limitada de teste e casos assintomáticos, buscando uma melhor compreensão e previsão da disseminação da COVID-19. Liu [24] (2022) explorou a influência da conscientização das pessoas no modelo SIR, estabelecendo um modelo afetado pela conscientização sobre doenças, pela mídia e pela consciência religiosa. Colombo et al. [25] (2020) apresentaram um

modelo SIR estruturado por idade e espaço, descrevendo as principais características da pandemia de COVID-19, incluindo o número básico de reprodução, o número de mortes e o impacto da quarentena.

O modelo compartimental SEIAHRV (Susceptíveis, Expostos, Infectados, Assintomáticos, Hospitalizados, Recuperados, Vacinados) com estrutura etária para a disseminação do vírus SARS-CoV-2, foi proposto para estimar a taxa de ataque e a proporção total de casos (sintomáticos e assintomáticos) em relação à população total da região [26, 27]. Além disso, eles desenvolveram uma métrica de distanciamento social e, a partir do modelo SEIAHRV, analisaram o impacto dessa métrica na disseminação da COVID-19. Este mesmo modelo SEIAHRV serviu como base para o desenvolvimento de uma rede complexa que permitiu inferências sobre os grupos prioritários na vacinação. Levando em conta o número significativamente maior de contatos do que a média na população, a análise abordou como isso afetaria a escolha cuidadosa dos membros do primeiro grupo a ser vacinado, podendo impactar positivamente tanto o número total de mortes quanto a demanda por serviços de saúde [28].

Modelos compartimentais que lidam com reinfeção também estão presentes na literatura. Atifa et al. [29] (2022) propuseram um modelo matemático para estudar o SARS-CoV-2, inicialmente discutindo a formulação do modelo com suposições de reinfeção e, em seguida, estudando as propriedades qualitativas relacionadas ao modelo. Os resultados mostram que o modelo de reinfeção é localmente assintoticamente estável quando  $R_0 < 1$  e globalmente assintoticamente estável para  $R_0 \leq 1$ . Schuh et al. [30] (2024) produziram um interessante artigo que aborda um modelo matemático para descrever a dinâmica de infecção e reinfeção do SARS-CoV-2 dentro do hospedeiro humano. O modelo considera a interação entre o vírus e o sistema imunológico, levando em conta fatores como a capacidade imune, carga viral e variantes do vírus. Em nenhum deles os modelos derivam

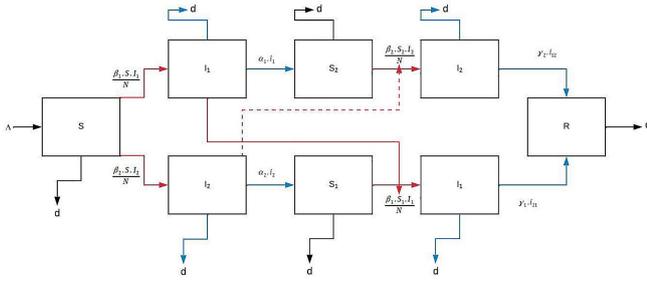
para o debate sobre o surgimento de novas variantes e essas como causa da reinfeção a partir dos indivíduos.

Uma característica crucial da emergência global de COVID-19 é a rápida escalada das mutações virais, levando à identificação e classificação das chamadas variantes de preocupação (VOC) pela Organização Mundial da Saúde (OMS). O termo “Variantes de Preocupação” é designado quando há evidências de um impacto substancial no número de casos, tratamentos e eficácia vacinal, podendo resultar em doenças mais graves, conforme documentado pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos da América em 2021 [31]. A Tabela 1 resume as informações sobre as variantes de preocupação quando ainda emergente em comparação com as variantes estabelecidas [32].

A identificação de uma nova variante de preocupação resultou na substituição da variante estabelecida, indicando uma coexistência entre as variantes de preocupação em pares, ao mesmo tempo que competitiva [6]. Além disso, a emergência da nova variante sempre trouxe novas preocupações, como o escape imunológico, uma disseminação potencialmente mais rápida, possível redução na eficácia da vacina, além da hipótese de reinfeção, o que pressupõe uma nova condição de suscetibilidade, mesmo após um contágio inicial [33]. Com o objetivo deste trabalho em mente e considerando as características aqui discutidas, propõe-se o modelo compartimental Suscetível-Infectado-Suscetível-Infectado-Recuperado (SISIR), com seus compartimentos ilustrados na Figura 1. Observam-se diferenças substanciais em relação ao modelo SIR original, destacando-se o seguinte: as taxas de transição são funções temporais. Embora a população não seja considerada fechada, mantém-se constante, e permite-se migração externa para o compartimento dos suscetíveis [34]. A condição de recuperado só é alcançada após dupla infecção. Além disso, são admitidas suscetibilidades intermediárias após a primeira infecção, o que torna o número básico de reprodução sensível a tal condição.

**Tabela 1:** Informações e características epidemiológica das VOCs.

Nome (OMS)	Local onde foi Identificada	Número de mutações na proteína-S	Características
Alpha	Reino Unido (setembro de 2020)	13	Transmissibilidade mais rápida e maior infectividade.
Beta	África do Sul (maio de 2020)	13	Maior transmissibilidade viral e gravidade, além de escape imunológico (possível redução na eficácia da vacina).
Gama	Brasil (novembro de 2020)	12	Maior transmissibilidade viral e gravidade, além de escape imunológico (possível redução na eficácia da vacina).
Delta	Índia (outubro de 2020)	15	Maior transmissibilidade viral e gravidade, além de escape imunológico (possível redução na eficácia da vacina).
Ômicron	África do Sul (novembro de 2021)	30	Aumento da replicação viral, escape imunológico (possível redução na eficácia da vacina), infectividade (transmissibilidade) e reinfeção.



**Figura 1:** Compartimentos e dinâmica de transição entre os compartimentos.

A dinâmica de transição no modelo ocorre seguindo as seguintes transições: Suscetíveis globais → Infetados pela variante  $i$  → Suscetíveis à variante  $j$  → Infetados pela variante  $j$  → Recuperados (SISIR). Assim, o indivíduo só atinge o compartimento de recuperados após uma dupla exposição a ambas as variantes circulantes. As equações dinâmicas do modelo são:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \Lambda - \frac{S}{N} \cdot [\beta_1 \cdot I_1 + \beta_2 \cdot I_2] - d \cdot S \quad (1) \\ \frac{dI_1}{dt} &= \frac{\beta_1 \cdot I_1}{N} \cdot [S + S_1] - [\alpha_1 \cdot i_1 + \gamma_1 \cdot i_{21} + d \cdot I_1] \\ \frac{dI_2}{dt} &= \frac{\beta_2 \cdot I_2}{N} \cdot [S + S_2] - [\alpha_2 \cdot i_2 + \gamma_2 \cdot i_{12} + d \cdot I_2] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dS_1}{dt} &= \alpha_2 i_2 - \frac{\beta_1 \cdot S_1 \cdot I_1}{N} - d \cdot S_1 \\ \frac{dS_2}{dt} &= \alpha_1 \cdot i_1 - \frac{\beta_2 \cdot S_2 \cdot I_2}{N} - d \cdot S_2 \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma_2 \cdot i_{12} + \gamma_1 \cdot i_{21} - d \cdot R \end{aligned}$$

sendo os vínculos:

$$\begin{aligned} N &= S + I_1 + I_2 + S_1 + S_2 + R \\ I_1 &= i_1 + i_{21} \\ I_2 &= i_2 + i_{12} \end{aligned}$$

A Tabela 2, por sua vez, apresenta os parâmetros e as variáveis do modelo SISIR.

### 2.1. Desenvolvendo o modelo SISIR

Algumas modificações no sistema de equações (1) foram introduzidas, sendo a primeira considerar que a população total permanece constante ao longo do tempo, o que implica em  $\frac{dN}{dt} = 0$ . Assumindo que a população total é representada por  $N = 1$  (correspondendo a 100% da população), podemos aplicar essa modificação na equação (1).

A segunda modificação envolve considerar a hipótese de reinfeção presente e que o número de indivíduos que experimentam uma reinfeção com uma variante  $i$ , denotado por  $i_{ji}$ , constitui uma fração da população

**Tabela 2:** Informações acerca do modelo proposto.

Parâmetros e variáveis do modelo	Descrição	Unidade ou referência
$S$	População globalmente suscetível	população total menos o acumulado de infectados
$I_1$	Fração da população infectada pela variante 1. Neste compartimento engloba-se os indivíduos infectados pela primeira vez, $i_1$ , e os reinfectados $i_{21}$	
$I_2$	Fração da população infectada pela variante 2. Neste compartimento engloba-se os indivíduos infectados pela primeira vez, $i_2$ , e os reinfectados $i_{12}$	
$S_1$	Fração da população suscetível à variante 1	
$S_2$	Fração da população suscetível à variante 2	
$R$	Fração da população recuperada após 2 infecções	
$\Lambda$	Taxa de natalidade e migração	Casos por dia por população
$\beta_i$	Taxa de migração para o compartimento de indivíduos infectados com a variante $i$	Casos por dia por população
$\alpha_i$	Taxa de migração entre o compartimento de indivíduos infectados $i$ para suscetíveis $j$	Casos por dia por população
$\gamma_i$	Taxa de migração entre o compartimento de suscetíveis $i$ e recuperados	Casos por dia por população
$d$	$d$ é uma taxa média de mortalidade que incide sobre toda a população	Casos por dia por população
$i_i$	Fração da população que foi infectada pela primeira vez com a variante $i$	Casos por dia por população
$I_{ij}$	A fração da população que foi infectada com a variante $i$ e agora está infectada com a variante $j$	Casos por dia por população

infectada pela primeira vez com a mesma variante, representada por  $i_i$ .

$$i_{ji} = f_i(t) \cdot i_i \tag{2}$$

Mas no compartimento de  $I_i$ , essas infecções (seja a primeira ou reinfeção) são indistinguíveis, assim:

$$I_i = i_i + i_{ji} \tag{3}$$

logo:

$$i_1 = \frac{I_1}{1 + f_1(t)} \tag{4}$$

$$i_2 = \frac{I_2}{1 + f_2(t)} \tag{5}$$

Considerando a população constante e inserindo (2), (3), (4) e (5) em (1):

$$S' = d(1 - S) - S(\beta_1 I_1 + \beta_2 \cdot I_2) \tag{6}$$

$$I_1' = \beta_1 \cdot I_1 (S + S_1) - \frac{\alpha_1}{(1 + f_1(t))} \cdot I_1 - \frac{\gamma_1 \cdot f_1(t)}{(1 + f_1(t))} \cdot I_1 - d \cdot I_1$$

$$I_2' = \beta_2 \cdot I_2 (S + S_2) - \frac{\alpha_2}{(1 + f_2(t))} \cdot I_2 - \frac{\gamma_2 \cdot f_2(t)}{(1 + f_2(t))} \cdot I_2 - d \cdot I_2$$

$$S_1' = \frac{\alpha_2}{(1 + f_2(t))} \cdot I_2 - \beta_1 \cdot S_1 \cdot I_1 - d \cdot S_1$$

$$S_2' = \frac{\alpha_1}{(1 + f_1(t))} \cdot I_1 - \beta_2 \cdot S_2 \cdot I_2 - d \cdot S_2$$

$$R' = -S' - I_1' - I_2' - S_1' - S_2'$$

O que nos conduz a:

$$S' = d(1 - S) - S \cdot (\beta_1 \cdot I_1 + \beta_2 \cdot I_2) \tag{7}$$

$$I_1' = \beta_1 \cdot I_1 (S + S_1) - I_1 \cdot \alpha_1^* - I_1 \cdot \gamma_1^* - d \cdot I_1$$

$$I_2' = \beta_2 \cdot I_2 (S + S_2) - I_2 \cdot \alpha_2^* - I_2 \cdot \gamma_2^* - d \cdot I_2$$

$$S_1' = \alpha_2^* \cdot I_2 - \beta_1 \cdot S_1 \cdot I_1 - d \cdot S_1$$

$$S_2' = \alpha_1^* \cdot I_1 - \beta_2 \cdot S_2 \cdot I_2 - d \cdot S_2$$

$$R' = -S' - I_1' - I_2' - S_1' - S_2'$$

Sendo:

$$\alpha_i^* = \frac{\alpha_i}{(1 + f_i(t))} \tag{8}$$

$$\gamma_i^* = \frac{\gamma_i \cdot f_i(t)}{(1 + f_i(t))}$$

Uma outra hipótese aqui abordada é que a reinfeção é possível, porém ainda não ocorreu. Nesse caso  $i_{ji} = 0$  e  $f_i$  é zero, assim na equação (8) temos:

$$\alpha_i^* = \alpha_i \tag{9}$$

$$\gamma_i^* = 0$$

A migração entre compartimentos estanca-se nos compartimentos de suscetibilidades intermediárias e, até esse momento, ninguém pode ser considerado plenamente recuperado da infecção.

Uma outra possibilidade aventada é a da reinfeção impossível, o que nos leva a uma revisão nos vínculos do modelo com  $I_i = i_i$ , já que  $i_{ji} = 0$ , e  $\alpha_i = 0$ . Agora não existe migração para os compartimentos intermediários de suscetibilidade, mas é possível chegar ao compartimento de plenamente recuperados com uma única infecção, à taxas constantes. Assim o sistema de equações (1) assume a seguinte forma:

$$\frac{dS}{dt} = \Lambda - \frac{S}{N} \cdot [\beta_1 \cdot I_1 + \beta_2 \cdot I_2] - d \cdot S \tag{10}$$

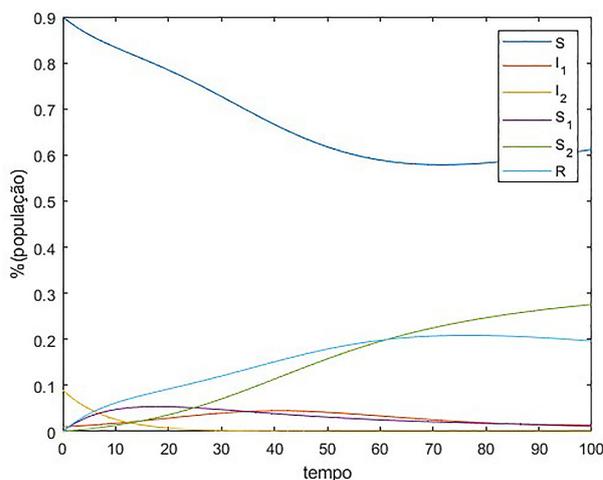
$$\frac{dI_1}{dt} = \frac{\beta_1 \cdot I_1}{N} \cdot S - [\gamma_1 \cdot I_1 + d \cdot I_1]$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \frac{\beta_2 \cdot I_2}{N} \cdot S - [\gamma_2 \cdot I_2 + d \cdot I_2]$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma_2 \cdot I_2 + \gamma_1 \cdot I_1 - d \cdot R$$

A Figura 2 representa o comportamento do sistema na primeira situação descrita, ou seja, existe a hipótese de reinfeção, e ela se encontra para as duas variantes. Por simplicidade admite-se  $f_1 = f_2 = 1$  em todas as situações.

O estado inicial escolhido arbitrariamente tenta reproduzir uma situação próximo do real, onde uma variante estabelecida ( $I_2$ ) se encontra com maior presença entre os contaminados do que a variante emergente ( $I_1$ ), assim: ( $S_0 = 0,9$ ;  $I_{10} = 0,01$ ;  $I_{20} = 0,09$ ;  $S_{10} = 0$ ;  $S_{20} = 0$ ;  $R = 0$ ), porém a variante emergente se mostra mais infecciosa, ao menos junto à população globalmente suscetível:  $d = 0,01$ ,  $\beta_1 = 0,3$ ,  $\beta_2 = 0,1$ ,  $\alpha_1 = 0,2$ ,  $\gamma_1 = 0,1$ ,  $\alpha_2 = 0,2$  e  $\gamma_2 = 0,1$ . A primeira constatação é que existe movimento em todos os compartimentos.

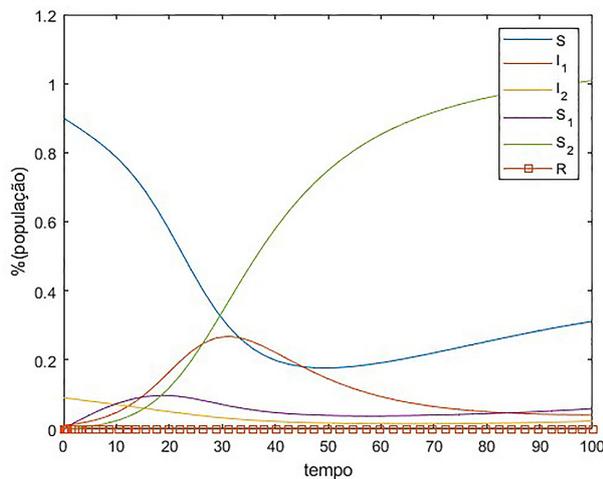


**Figura 2:** Modelo integrado no tempo. Migração para todos os compartimentos.

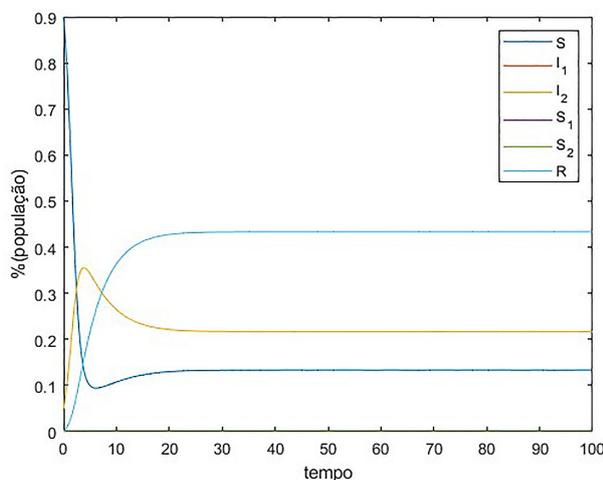
A segunda é que a maior incidência infecciosa da variante 1 emergente, quando todas as outras taxas são iguais, produz declínio da variante estabelecida 2, bem como um maior número de pessoas no compartimento de suscetibilidade intermediária  $S_2$ .

A Figura 3 ilustra a situação onde a hipótese da reinfeção existe, mas ainda não ocorreu.

O estado inicial é idêntico à situação descrita anteriormente. As únicas diferenças são que  $\gamma_1 = \gamma_2 = 0$ , todas as demais taxas são idênticas à situação anteriormente descrita. Constata-se que, como previsto, não existe movimento no compartimento dos recuperados e, mais uma vez, a maior incidência infecciosa da variante 1 emergente, quando todas as outras taxas são iguais, produz declínio da variante estabelecida 2, bem como um maior número de pessoas no compartimento de suscetibilidade intermediária  $S_2$ . Por fim, a Figura 4 mostra a hipótese da reinfeção impossível.



**Figura 3:** Modelo integrado no tempo. Sem pessoas no compartimento dos recuperados.



**Figura 4:** Modelo integrado no tempo. Comportamento igual ao modelo compartimental SIR.

Nesse ponto, não por acaso, escolhemos um novo estado inicial, com iguais quantidades de  $I_{10} = I_{20} = 0,05$ , sendo  $\alpha_1 = \alpha_2 = 0$ . As demais taxas seguem a situação anterior.

Com iguais taxas de infecção e com iguais quantidades iniciais, o sistema se comporta como um modelo SIR clássico, ou seja, não possui movimento nos compartimentos intermediários de suscetibilidade e as duas variantes se comportam como uma só.

Constata-se, portanto, uma ampla gama de possibilidades de aplicação do modelo, as quais devem levar em consideração as características específicas da doença infectocontagiosa em análise.

## 2.2. Propriedades do modelo

As propriedades imediatamente anteriores à infecção são esboçadas abaixo, com duas abordagens selecionadas: a primeira derivada do equilíbrio nesse estado, imediatamente antes do surgimento da infecção, e a segunda baseada no cálculo do número básico de reprodução.

### 2.2.1. Rota 1. Método indireto de Lyapunov

O critério de estabilidade de Lyapunov é uma abordagem geral e útil para analisar a estabilidade de sistemas não lineares. Os conceitos de estabilidade de Lyapunov incluem duas abordagens: o método indireto de Lyapunov e o método direto de Lyapunov. Para o método indireto de Lyapunov, utiliza-se a ideia de linearização do sistema ao redor de um ponto de equilíbrio [35].

Admita que  $x = 0$  é um ponto de equilíbrio para o sistema não linear  $x' = f(x)$ , onde  $f: D \rightarrow \mathbb{R}^N$  é continuamente diferenciável e  $D$  está na vizinhança da origem. Seja  $f$  a representação das funções do sistema não linear e  $x$  as variáveis do sistema, a matriz Jacobiana em  $x = 0$  é dada por:

$$A = \left. \frac{\partial f}{\partial x} \right|_{x=0} \quad (11)$$

Sejam  $\lambda_i, i = 1, 2, \dots, n$  os autovalores de  $A$ , então [36]:

1. A origem é assintoticamente estável se  $Re(\lambda_i) < 0$  para todos os autovalores de  $A$ .
2. A origem é instável se  $Re(\lambda_i) > 0$  para qualquer um dos autovalores de  $A$ .

Um ponto de equilíbrio de enorme interesse epidemiológico, ainda que trivial, é aquele que representa a sociedade às vésperas da instalação de uma infecção, ou seja, em nosso modelo:  $(S_0 = 1, I_{10} = 0; I_{20} = 0, S_{10} = 0, S_{20} = 0, R = 0)$ . A matriz jacobiana do modelo, na hipótese da reinfeção presente, no ponto de equilíbrio

de interesse, pode ser vista em:

$$A = \begin{pmatrix} -d & -\beta_1 & -\beta_2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \beta_1 - d - \gamma_1^* - \alpha_1^* & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_2 - d - \gamma_2^* - \alpha_2^* & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_2^* & -d & 0 & 0 \\ 0 & \alpha_1^* & 0 & 0 & -d & 0 \\ 0 & \gamma_1^* & \gamma_2^* & 0 & 0 & -d \end{pmatrix}$$

cujo os autovalores são:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -d \\ \lambda_2 &= \beta_1 - (d + \gamma_1^* + \alpha_1^*) \\ \lambda_3 &= \beta_2 - (d + \gamma_2^* + \alpha_2^*) \end{aligned} \tag{12}$$

Logo o entorno do ponto é estável se e somente se:

$$\begin{aligned} \beta_1 &< (d + \gamma_1^* + \alpha_1^*) \\ \beta_2 &< (d + \gamma_2^* + \alpha_2^*) \end{aligned} \tag{13}$$

caso contrário o entorno do ponto de equilíbrio é instável.

### 2.2.2. Rota 2. Epidemiologia matemática

O número básico de reprodução,  $R_0$ , desempenha um papel crucial na compreensão do comportamento de uma doença endêmica. Com um valor limiar de unidade, quando  $R_0$  excede esse valor, é teorizado que a doença tem o potencial de se espalhar rapidamente pela população suscetível. Por outro lado, quando  $R_0$  é inferior a um, a doença tende a diminuir e eventualmente se extinguir, uma vez que cada pessoa infectada, em média, não consegue transmiti-la para outra pessoa. Sua compreensão adequada é fundamental para tomar decisões sobre intervenções e estratégias de saúde pública visando conter a propagação de doenças virais [37, 38]. Geralmente, o valor de  $R_0$ , que representa a taxa de reprodução básica de uma doença, é determinado por meio de três abordagens principais: estatística [39], estocástica [40], e matemática [41]. A abordagem matemática, por sua vez, se desdobra em várias subdivisões, sendo a mais comum o uso da abordagem da matriz de próxima geração (NGM).

A matriz de próxima geração foi inicialmente introduzida por Diekmann, Heesterbeek e Met [42] (1990), porém foi posteriormente refinada por Van den Driessche e Watmough [43] (2002). Para obter o valor reprodutivo básico,  $R_0$ , utilizando a matriz de próxima geração, a matriz Jacobiana (J) relativa à subpopulação infectada é decomposta em uma soma de duas matrizes: a matriz de transmissão,  $\Gamma$ , e a matriz de transição,  $\Delta$ . A matriz,  $\Gamma$ , representa o número de novas infecções, enquanto a matriz  $\Delta$  é utilizada para caracterizar o movimento de ida e volta entre os compartimentos de infectados. As matrizes de transmissão e transição desempenham um papel fundamental durante o processo de cálculo da Matriz de Próxima Geração. Adicionalmente, as equações

para  $R_0$  correspondem aos autovalores dominantes ou ao raio espectral da Matriz de Próxima Geração. Neste contexto, a Matriz de Próxima Geração é categorizada em três domínios distintos: um domínio grande ( $D_L$ ), um domínio clássico ( $D_C$ ) e um domínio pequeno ( $D_S$ ).

Considerando todos os domínios como equivalentes, restringimo-nos, neste trabalho, à matriz de próxima geração do domínio grande, expressa por:

$$D_L = -\Gamma \cdot \Delta^{-1} \tag{14}$$

A aplicação da equação (14) no sistema de equações (7) considera que o subcompartimento de infectados é expresso por:

$$\begin{aligned} I'_1 &= \beta_1 \cdot I_1(S + S_1) - I_1 \cdot \alpha_1^* - I_1 \cdot \gamma_1^* - d \cdot I_1 \\ I'_2 &= \beta_2 \cdot I_2(S + S_2) - I_2 \cdot \alpha_2^* + I_2 \cdot \gamma_2^* - d \cdot I_2 \end{aligned} \tag{15}$$

cuja a jacobiana é dada por:

$$\begin{pmatrix} \beta_1 \cdot (S + S_1) & 0 \\ -(\alpha_1^* + \gamma_1^* + d) & 0 \\ 0 & \beta_2 \cdot (S + S_2) \\ 0 & -(\alpha_2^* + \gamma_2^* + d) \end{pmatrix} \tag{16}$$

assim:

$$\Gamma = \begin{pmatrix} \beta_1 \cdot (S + S_1) & 0 \\ 0 & \beta_2 \cdot (S + S_2) \end{pmatrix} \tag{17}$$

e

$$\Delta = \begin{pmatrix} -(\alpha_1^* + \gamma_1^* + d) & 0 \\ 0 & -(\alpha_2^* + \gamma_2^* + d) \end{pmatrix} \tag{18}$$

logo:

$$-\Gamma \cdot \Delta^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{\beta_1 \cdot (S + S_1)}{(\alpha_1^* + \gamma_1^* + d)} & 0 \\ 0 & \frac{\beta_2 \cdot (S + S_2)}{(\alpha_2^* + \gamma_2^* + d)} \end{pmatrix} \tag{19}$$

cujo os autovalores são:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= \frac{\beta_1 \cdot (S + S_1)}{(\alpha_1^* + \gamma_1^* + d)} \\ \lambda_2 &= \frac{\beta_2 \cdot (S + S_2)}{(\alpha_2^* + \gamma_2^* + d)} \end{aligned} \tag{20}$$

Por definição, o número básico de reprodução,  $R_0$ , é calculado em uma população totalmente suscetível, onde todos os indivíduos são inicialmente suscetíveis à infecção. Portanto, nesse contexto, a suscetibilidade (S) é igual a 1, enquanto os demais compartimentos são nulos. Assim, a expressão para  $R_0$  pode ser formulada como:

$$\begin{aligned} R_{01} &= \frac{\beta_1}{(\alpha_1^* + \gamma_1^* + d)} \\ R_{02} &= \frac{\beta_2}{(\alpha_1^* + \gamma_1^* + d)} \end{aligned} \tag{21}$$

de onde se extrai algumas conclusões, sendo a primeira que a doença não vai se espalhar, se e somente se o

número básico de reprodução,  $R_0$  for menor do que 1, ou seja:

$$\beta_1 < (d + \gamma_1^* + \alpha_1^*) \tag{22}$$

$$\beta_2 < (d + \gamma_2^* + \alpha_2^*)$$

caso contrário a doença vai se espalhar. Cabe ressaltar que este resultado é exatamente o mesmo obtido na seção 2.2.1, equação (13).

A segunda é que não se pode definir o maior raio espectral a priori, sendo que o espalhamento da doença será governado pelo  $R_0$  da variante mais infecciosa, desde que esse seja maior que 1. A Figura 5 ilustra essa situação (Mais uma vez, por simplicidade admite-se  $f_1 = f_2 = 1$  em todas as situações).

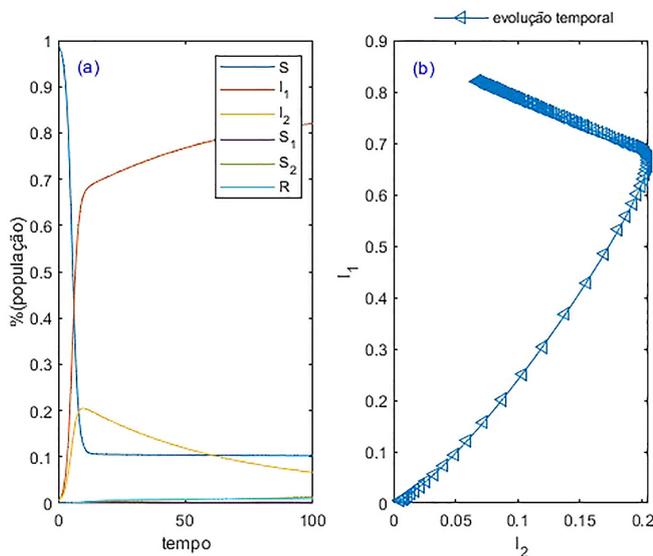
O estado inicial é ( $S_0 = 0,99$ ;  $I_{10} = 0,005$ ;  $I_{20} = 0,005$ ;  $S_{10} = 0$ ;  $S_{20} = 0$ ;  $R_0 = 0$ ). As taxas adotadas são:  $d = 0,1$ ;  $\beta_1 = 1$ ;  $\beta_2 = 0,8$ ;  $\alpha_1 = 0,001$ ;  $\gamma_1 = 0,001$ ;  $\alpha_2 = 0,001$  e  $\gamma_2 = 0,001$ . Assim  $R_{01} = 9,9$  e  $R_{02} = 7,9$ .

Na Figura 5(a), nota-se uma prevalência de casos a partir da variante 1, embora a variante 2 também apresente um  $R_{02}$  maior que 1. Na Figura 5(b), nota-se o afastamento do estado inicial pelos infectados por 1 e por 2. Tal resultado concorda com o expresso tanto na equação (13) como na equação (22).

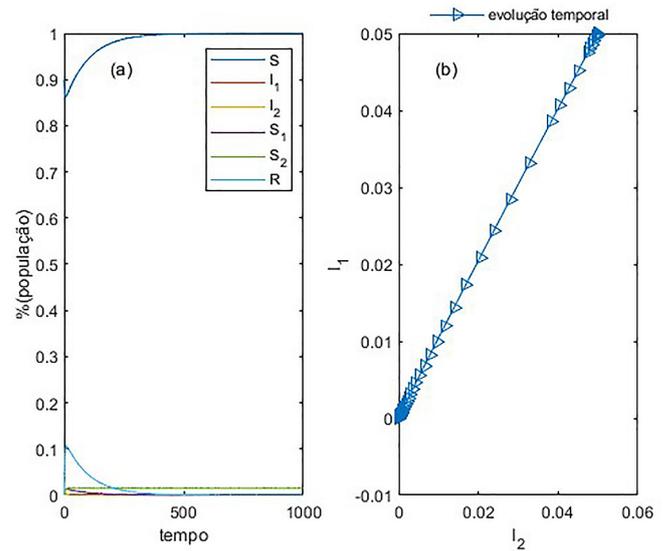
A Figura 6, por sua vez, ilustra a situação inversa.

O estado inicial é exatamente o mesmo da situação anterior. As taxas agora são:  $d = 0,01$ ;  $\beta_1 = 0,2$ ;  $\beta_2 = 0,19$ ;  $\alpha_1 = 0,1$ ;  $\gamma_1 = 0,4$ ;  $\alpha_2 = 0,1$  e  $\gamma_2 = 0,4$ . Assim  $R_{01} = 0,76$  e  $R_{02} = 0,73$ .

Na Figura 6(a) nota-se que a doença não se espalha e a população volta a ser suscetível, pois esse compartimento cresce com a mesma taxa de mortalidade,  $d$ , adotada. Na Figura 6(b) vemos os valores dos infectados voltarem a zero, valor do ponto de equilíbrio. Tal resultado também



**Figura 5:** Modelo integrado no tempo. Em (a), é apresentado o conjunto de compartimentos e a propagação da doença. Em (b), é exibido um plano de fases para os infectados.



**Figura 6:** Modelo integrado no tempo. Em (a), é apresentado o conjunto de compartimentos onde nota-se que a doença não se espalha. Em (b), é exibido um plano de fases para os infectados.

concorda com o expresso tanto na equação (13) como na equação (22).

### 3. Aplicação do Modelo SISIR em Manaus

Apresenta-se agora uma aplicação do modelo na cidade de Manaus durante o período que abrange a semana 50 de 2020 até a semana 21 de 2021. Este intervalo coincide com o surgimento e disseminação da variante gama, em meio às variantes já estabelecidas, em um dos locais mais afetados pela COVID-19 no Brasil. Um panorama sobre o que ocorreu em Manaus pode ser observado ao considerar, por exemplo, o aumento abrupto no número de internações hospitalares por COVID-19 durante janeiro de 2021 (3431 de 1 a 19 de janeiro de 2021, comparado com 552 de 1 a 19 de dezembro de 2020) [44]. Durante o período entre março de 2020 e junho de 2021, janeiro registrou o seu pior percentual de óbitos por COVID-19 [45]. Além disso, é de conhecimento público as dificuldades enfrentadas naquela localidade pelas autoridades públicas, como a falta de oxigênio hospitalar, entre outros desafios.

Na aplicação do modelo, algumas considerações foram levadas em conta. A taxa de reinfeção foi estimada em 1,1% [46], e atribuída exclusivamente à variante emergente naquele momento, gama. No período considerado, as taxas do modelo, representadas pelo sistema de equações 7, foram estimadas utilizando o método dos mínimos quadrados (MMQ) com o objetivo de melhor ajustar o modelo aos dados observados. As vacinações ainda estavam em estágio inicial, o que nos levou a não considerar esse aspecto nesse estudo (as vacinações no Brasil começaram em janeiro de 2021). O número de

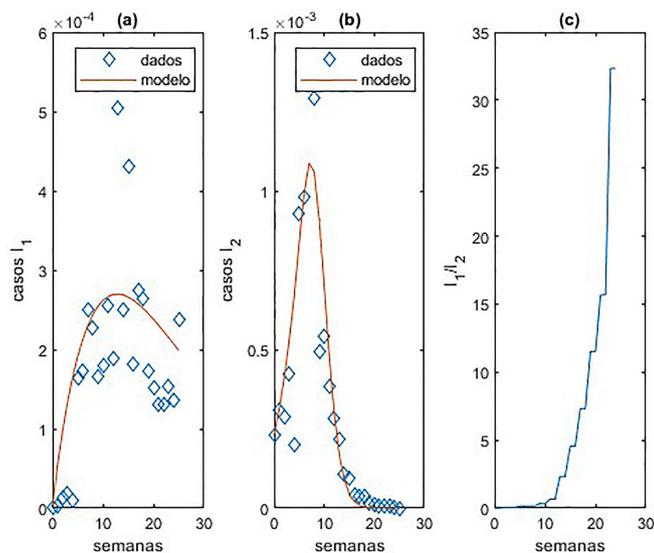
contaminados foi obtido do seguinte painel de controle: Coronavírus Brasil (saude.gov.br) [47], de responsabilidade do Ministério da Saúde do governo federal brasileiro. O número de infectados pelas variantes gama ( $I_1$ ) e não gama ( $I_2$ ) foi estimado com base no percentual de cada variante encontrado em amostras coletadas naquela localidade para fins de mapeamento genético [48]. A Figura 7 ilustra as curvas de contaminação,  $I_1(t)$  e  $I_2(t)$ , obtidas a partir do modelo, ajustadas com base nos dados mencionados anteriormente. Os resultados estão ponderados pela população de Manaus: 2.182.763 pessoas.

Na Figura 7(a), o ajuste de dados de infectados pela variante gama produziram um  $R^2 = 0,80$ . Na Figura 7(b), o ajuste de dados pelas variantes não gama apresentaram um  $R^2 = 0,85$ . Na Figura 7(c), a proporção entre os casos de contaminação entre  $I_1$  e  $I_2$ , refletindo o incremento de casos pela primeira bem como o decréscimo de casos da segunda. As taxas encontradas ou definidas foram:  $d = 0,19$ ;  $\beta_1 = 0,85$ ;  $\alpha_1 = 0,32$ ;  $\gamma_1 = 0,20$ ;  $\beta_2 = 0,78$ ;  $\alpha_2 = 0$ ;  $\gamma_2 = 0,55$  e  $f_1 = 0,01$ . Isso nos leva a:

$$\begin{aligned} R_{01} &= 1,68 \\ R_{02} &= 1,05 \end{aligned} \tag{23}$$

Considerando que as infecções entre as variantes ocorrem de forma independente, podemos estimar a superioridade de infecção da variante que gerou os casos  $I_1$  em relação às variantes que geraram os casos  $I_2$  da seguinte maneira:

$$\frac{R_{01}}{R_{02}} = 1,60 \tag{24}$$



**Figura 7:** Aplicação do modelo em Manaus. Em (a), é apresentada a curva de contaminação pela variante  $I_1$  (gama). Em (b), são exibidos os casos de contaminação pela variante  $I_2$  (não gama). Em (c), é mostrada a proporção entre  $I_1$  e  $I_2$ .

Os resultados obtidos proporcionaram não apenas uma curva ajustada para os casos de contaminados, mas também permitiram uma estimativa detalhada da superioridade infecciosa da variante gama em comparação com outras variantes circulantes. Por meio da análise dos dados, foi possível identificar padrões distintos de propagação da doença associados a cada variante, evidenciando não apenas a magnitude das infecções, mas também a dinâmica relativa entre as diferentes linhagens do vírus.

### 4. Considerações Finais

O modelo compartimental SISIR possui versatilidade de aplicação ao possibilitar que diferentes situações epidemiológicas sejam abordadas por ele. Suas propriedades foram examinadas por várias abordagens, incluindo teorias de Lyapunov e epidemiologia matemática, demonstrando consistência interna. Além disso, a capacidade de estimar a superioridade infecciosa de uma variante é crucial para direcionar estratégias de controle, como alocação de recursos e desenvolvimento de vacinas mais eficazes. Nesse ponto, o modelo produziu resultados que encontram amparo na literatura [49], o que evidencia sua utilidade também nesse campo. O modelo também tem valor didático, especialmente por apresentar discussões importantes sobre sistemas dinâmicos, amplamente empregados na física e em outras áreas do conhecimento.

Assim, entende-se que os objetivos elencados foram alcançados e, ao comparar as previsões do modelo com os dados reais de casos confirmados na cidade de Manaus, observamos uma concordância significativa, com bons R-quadrados.

Por óbvio, avanços futuros podem ser incorporados ao modelo, sendo a taxa de vacinação o principal deles. Existem também indicações de subnotificação de casos e lacunas na pesquisa sobre reinfeções [50], o que afeta a aplicação do modelo, ou seja, a principal limitação na aplicação do modelo é a confiabilidade dos dados. Essas questões servem de alerta às autoridades públicas para que produzam e compartilhem tais informações em momentos de propagação da doença.

Ainda assim, o modelo SISIR enriquece nosso entendimento da epidemiologia da doença, fornecendo insights cruciais para o desenvolvimento de estratégias de controle e intervenções direcionadas e adaptadas às características específicas de cada variante. Ele proporciona também a oportunidade de debates didáticos sobre sistemas dinâmicos, contribuindo para uma compreensão mais ampla desse campo de conhecimento com uma aplicação nas dinâmicas de propagação de doenças infecciosas.

### Referências

[1] A.A. Conti, Acta Bio Medica: Atenei Parmensis **91**, 226 (2020).

- [2] T. Wu, C. Perrings, A. Kinzig, J. Collins, B.A. Minter e P. Daszak, *Ambio* **46**, 18 (2017).
- [3] J. Lederberg, *JAMA* **260**, 684 (1988).
- [4] T.K. Mackey e B.A. Liang, *Journal of Public Health Policy* **33**, 119 (2012).
- [5] A. Wiratsudakul, P. Suparit e C. Modchang, *PeerJ* **6**, e4526 (2018).
- [6] E. Mathieu, H. Ritchie, L. Rodés-Guirao, C. Appel, C. Giattino, J. Hasell, B. Macdonald, S. Dattani, D. Beltekian, E. Ortiz-Ospina et al., *Coronavirus Pandemic (COVID-19)*, disponível em: <https://ourworldindata.org/coronavirus>.
- [7] J.V. Fernandez-Montero, V. Soriano, P. Barreiro, C. Mendoza e M.A. Artacho, *Current Opinion in Environmental Science Health* **17**, 41 (2020).
- [8] P.C. Perrin, O.L. McCabe, G.S. Everly e J.M. Links, *Prehospital and Disaster Medicine* **24**, 223 (2009).
- [9] O.M. Araz, P. Damien, D.A. Paltiel, S. Burke, B. Van De Geijn, A. Galvani e L.A. Meyers, *BMC Public Health* **12**, 449 (2012).
- [10] J. Ritterman, M. Osborne e E. Klein, em: *1st International Workshop on Mining Social Media* (Sevilla, 2009).
- [11] A. Adiga, D. Dubhashi, B. Lewis, M. Marathe, S. Venkatramanan e A. Vullikanti, *Journal of the Indian Institute of Science* **100**, 793 (2020).
- [12] H. Saba, A.S. Nascimento Filho, J.G.V. Miranda, R.S. Rosário, T.B. Murari, E.M.F. Jorge, E.C.B. Cambui, M.S.P.L. Souza, A.C.F.M. Silva e M.L.V. Araújo, *Epidemics* **39**, 100587 (2022).
- [13] M.L.V. Araújo, J.G.V. Miranda, R.N. Vasconcelos, E.C.B. Cambui, R.S. Rosário, M.C.F. Macedo, A.C. Bandeira, M.S.P.L. Souza, A.C.F.M. Silva, A.S. Nascimento Filho et al., *International Journal of Environmental Research and Public Health* **19**, 3872 (2022).
- [14] W.O. Kermack e A.G. McKendrick, *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character* **115**, 700 (1927).
- [15] T. Tomé e M.J. Oliveira, *Revista Brasileira de Ensino de Física* **42**, e20200259 (2020).
- [16] J. Satsuma, R. Willox, A. Ramani, B. Grammaticos e A.S. Carstea, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* **336**, 369 (2004).
- [17] S. Moein, N. Nickaeen, A. Roointan, N. Borhani, Z. Heidary, S.H. Javanmard, J. Ghaisari e Y. Gheisari, *Scientific Reports* **11**, 4725 (2021).
- [18] L. Kalachev, E.L. Landguth e J. Graham, *Infectious Disease Modelling* **8**, 72 (2023).
- [19] R. Sanjuán e P. Domingo-Calap, *Cellular and Molecular Life Sciences* **73**, 4433 (2016).
- [20] M. Ahmed, M.H.O.R. Khan e M.M.A. Sarker, *Results in Control and Optimization* **12**, 100246 (2023).
- [21] E. Bayraktar, A. Cohen e A. Nellis, *Mathematics* **9**, 1901 (2021).
- [22] A.G. Atkeson, *Quarterly Review* **41**, 1 (2020).
- [23] N. Chen, M. Hu e C. Zhang, SSRN:3692751 (2020).
- [24] L. Liu, em: *International Conference on Creative Industry and Knowledge Economy – CIKE 2022* (2022).
- [25] R.M. Colombo, M. Garavello, F. Marcellini e E. Rossi, *Journal of Mathematics in Industry* **10**, 22 (2020).
- [26] T.M. Rocha Filho, M.A. Moret e J.F.F. Mendes, *Entropy* **23**, 1530 (2021).
- [27] T.M. Rocha Filho, M.A. Moret, C.C. Chow, J.C. Phillips, A.J.A. Cordeiro, F.A. Scorza, A.C.G. Almeida e J.F.F. Mendes, *Chaos Solitons Fractals* **152**, 111359 (2021).
- [28] T.M. Rocha Filho, J.F.F. Mendes, T.B. Murari, A.S. Nascimento Filho, A.J.A. Cordeiro, W.M. Ramalho, F.A. Scorza, A.C.G. Almeida e M.A. Moret, *Plos One* **17**, e0262433 (2022).
- [29] A. Atifa, M.A. Khan, K. Iskakova, F.S. Al-Duais e I. Ahmad, *Computational Biology and Chemistry* **98**, 107678 (2022).
- [30] L. Schuh, P.V. Markov, V.M. Veliov e N.I. Stilianakis, *Mathematical Biosciences* **371**, 109178 (2024).
- [31] Centers for Disease Control and Prevention, *Delta variant, what we know about the Science* (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, 2021).
- [32] B.A.S. Machado, K.V.S. Hodel, L.M.S. Fonseca, V.C. Pires, L.A.B. Mascarenhas, L.P.C.S. Andrade, M.A. Moret e R. Badaró, *Vaccines* **10**, 591 (2022).
- [33] T.B. Murari, L.M.S. Fonseca, H.B.B. Pereira, A.S.N. Nascimento Filho, H. Saba, F.A. Scorza, A.C.G. Almeida, E.L.N. Maciel, J.F.F. Mendes, T.M. Rocha Filho et al., *Vaccines* **10**, 1504 (2022).
- [34] I. Cooper, A. Mondal e C.G. Antonopoulos, *Chaos, Solitons and Fractals* **139**, 110057 (2020).
- [35] S. Pukdeboon, *Journal of Applied Science* **10**, 55 (2011).
- [36] H.K. Khalil, *Control of nonlinear systems* (Prentice Hall, New York, 2002).
- [37] G.O. Fosu, E. Akweittay e E.K. Mensah, *International Journal of Mathematics and Computation* **30**, 33 (2019).
- [38] O. Diekmann, J.A.P. Heesterbeek e M.G. Roberts, *Journal of The Royal Society Interface* **7**, 873 (2010).
- [39] Z. Li, M. Wu, J. Yao, J. Guo, X. Liao, S. Song, J. Li, G. Duan, Y. Zhou, X. Wu et al., medRxiv:2020.02.08.20021212 (2020).
- [40] J. Riou e C.L. Althaus, *Eurosurveillance* **25**, 2000058 (2020).
- [41] W. Obeng-Denteh, B.A. Obeng e G.O. Fosu, *British Journal of Mathematics Computer Science* **6**, 475 (2015).
- [42] O. Diekmann, J.A.P. Heesterbeek e J.A.J. Metz, *Journal of Mathematical Biology* **28**, 365 (1990).
- [43] P. Van den Driessche e J. Watmough, *Mathematical Biosciences* **180**, 29 (2002).
- [44] E.C. Sabino, L.F. Buss, M.P.S. Carvalho, C.A. Prete, M.A.E. Crispim, N.A. Fraiji, R.H.M. Pereira, K.V. Parag, P.S. Peixoto, M.U.G. Kraemer et al., *The Lancet* **397**, 452 (2021).
- [45] N.N.V.S. Esquivel, *COVID-19 no município de Manaus: perfil dos óbitos no período de março de 2020 a junho de 2021*. Dissertação de Mestrado, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (2022).
- [46] D. He, Y. Artzy-Randrup, S.S. Musa, T. Graf, F. Naveca e L. Stone, medRxiv:2021.02.18.21251809 (2021).
- [47] MINISTÉRIO DA SAÚDE, *Coronavirus (COVID-19) no Brasil*, disponível em: [https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19\\_html/covid-19\\_html.html](https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html).

- [48] N. Faria, T. Mellan, C. Whittaker, I. Claro, D. Candido, S. Mishra, M. Crispim, F. Sales, I. Hawryluk, J. McCrone et al., *Science* **372**, 815 (2021).
- [49] A. Freitas, M. Giovanetti e L. Alcantara, *InterAmerican Journal of Medicine and Health* **4** (2021).
- [50] D. He, G. Fan, X. Wang, Y. Li e Z. Peng, medRxiv:2021.03.25.21254281 (2021).