

Modelagem Matemática da Dinâmica da Epidemia do COVID-19 na Alemanha

Eduardo Corrêa Araujo

Resumo

O presente trabalho tem o objetivo de propor um modelo compartimental estendido do tipo SEIR para analisar a dinâmica da epidemia de COVID-19 na Alemanha. Os principais objetivos são analisar o impacto das medidas de controle da epidemia na taxa de contágio e quais são as principais diferenças entre a primeira e a segunda onda da epidemia no país indicadas pelo modelo.

1 Introdução

Em dezembro de 2019, os primeiros casos de COVID-19 foram confirmados em Wuhan, a sétima maior cidade da China. No início de Janeiro de 2020, o SARS-Cov-2, vírus causador da COVID-19, que ficou conhecido como o novo coronavírus, se espalhou para outras regiões da China e do mundo. Em 11 de março, em virtude do alto potencial de espalhamento e severidade observados a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que a situação da COVID-19 poderia ser caracterizada como uma pandemia. Em 13 de Março de 2020, o diretor geral da OMS declarou que a Europa tinha se tornado o epicentro da pandemia do COVID-19 [13].

O primeiro caso confirmado de COVID-19 na Alemanha foi reportado no final de Janeiro de 2020. Em 1 de Março, mais de 100 casos já haviam sido confirmados. A primeira morte confirmada foi reportada em 9 de março de 2020 [5]. Na Alemanha, o Instituto Robert Koch (RKI) divulga diariamente relatórios sobre a situação da pandemia no país [7].

Em 16 de Março, o governo iniciou as primeiras medidas de combate ao espalhamento da doença: escolas, jardins de infância e universidades foram fechadas. Em 17 de Março, as lojas foram fechadas (exceto as com artigos essenciais, como mercados e farmácias), além da imposição de restrições de viagens. Em 22 de Março, foi implementada uma política de distanciamento social: as pessoas foram avisadas para saírem apenas se necessário e em grupos de no máximo 2 pessoas, caso essas não morassem na mesma casa, além do fechamento de restaurantes e outros provedores de serviço, como cabeleireiros [5, 21].

Em 20 de abril, após uma estabilização do aumento do número de casos, houve a reabertura de muitas lojas menores que 800 m^2 e alguns outros serviços. Em 06 de maio, houve um maior número de flexibilizações, todas as lojas podiam reabrir sendo mantido o distanciamento e o uso de máscara, além da permissão da reabertura gradual dos colégios. Se o número de casos aumentasse consideravelmente, essas medidas poderiam ser revistas e os estabelecimentos teriam que fechar novamente [21, 2, 17]. Nesse cenário, esse fechamento seria voltado para as regiões com o aumento expressivo do número de casos.

Em 15 de junho, foi permitida a entrada de turistas da União Européia e do Reino Unido, Islândia, Noruega, Liechtenstein e Suíça [3]. Em 01 de julho, foi liberada a entrada de pessoas

oriundas de alguns outros países [16]. No início de agosto, apesar do aumento dos casos, a maior parte das escolas começaram a reabrir na Alemanha [4].

No relatório publicado no dia 03 de setembro de 2020, pelo RKI, sobre a situação da epidemia na Alemanha foi destacado que o número de casos tem estabilizado desde meados de julho. Nesse relatório foi destacado também que a diferença de mortalidade entre os casos reportados observada tem sido menor, em função do fato de que, no momento, a maior parte das infecções está ocorrendo na parcela mais jovem da população, sendo os principais surtos relacionados a viagens e reuniões de famílias [7].

No entanto, como destacado no relatório publicado no dia 03 de outubro de 2020, pelo RKI, o número de casos começou a subir a partir de meados de setembro também no grupo de pessoas mais velhas. Esse aumento levou a um crescimento expressivo do número de mortos em outubro. Esta situação levou a imposição de novas medidas de controle da epidemia na Alemanha, no dia 2 de Novembro, com o objetivo de controlar o avanço do número de casos e mortes. Nas novas medidas, escolas e lojas permanecerão funcionando, porém, bares, restaurantes e academias deverão ser fechados até que os casos se estabilizem novamente, além disso é recomendado que as pessoas se reúnem apenas em grupos pequenos de no máximo 10 pessoas e de no máximo duas famílias diferentes [19, 18].

Veja na Tabela 1 um resumo das medidas adotadas na Alemanha.

Tabela 1: Medidas Adotadas na Alemanha durante a pandemia do COVID-19

	Medida Adotada	Data
1	Escolas, jardins de infância e universidades foram fechadas.	16 de Março de 2020.
2	Fechamento de comércio não essencial e restrições de viagem.	17 de Março de 2020.
3	Política de distanciamento social, as pessoas foram avisadas para saírem apenas se necessário e em grupos de no máximo 2 pessoas, caso essas não morassem na mesma casa, mantendo um distanciamento de 1.5 m. Serviços como restaurantes e salões de cabeleireiros foram fechados.	22 de Março de 2020.
4	Reabertura de lojas menores que 800 m^2 e serviços. Alguns dias depois foi imposta a obrigatoriedade do uso de máscaras no transporte público e em lojas.	20 de Abril de 2020.
5	Maior número de flexibilizações, lojas maiores que 800 m^2 poderiam reabrir, além da permissão da abertura gradual dos colégios.	06 de Maio de 2020.
6	Fim das restrições de viagem para os países da União Européia (UE) e alguns outros países. A partir dessa data foi ocorrendo uma flexibilização dos países, cujo habitantes poderiam viajar para a Alemanha.	15 de Junho de 2020.
7	Reabertura das escolas na Alemanha.	01 de Agosto de 2020.
8	Fechamento de bares, restaurantes e academias.	02 de Novembro de 2020.

A Figura 1 representa a data de adoção das medidas e a curva de casos acumulados. Na figura há uma diferenciação entre primeira e segunda onda de casos no dia 15 de junho. Esta postura foi adotada pois posteriormente o modelo apresentado neste trabalho será estimado separadamente para cada uma das ondas. Essa data foi adotada na divisão pois como pode ser observado na Tabela 1, em 15 de junho houve o fim de algumas restrições de viagem. Além disso, foi utilizado como referência o comportamento da curva que mostra uma tendência de crescimento após essa data.

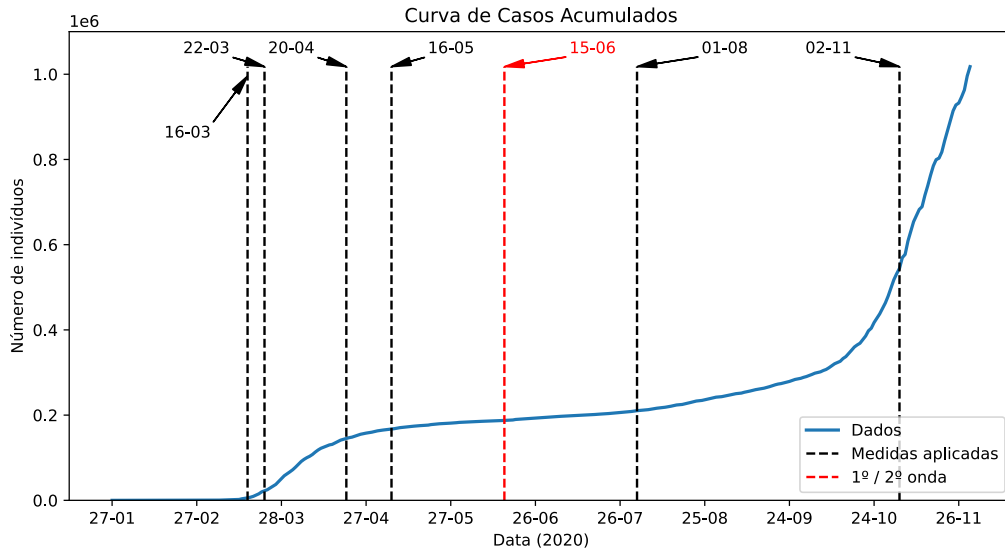


Figura 1: Data da aplicação das medidas adotadas na Alemanha em contraste com a curva de casos acumulados.

Com o aumento do número de casos na Alemanha foram aplicados diversos modelos matemáticos na tentativa de compreender a dinâmica da doença a longo prazo e quais são as suas principais características. Dentre os trabalhos publicados, podemos destacar o modelo compartimental do tipo SEIR com mortos de Goetz and Heidrich que inclui uma função variável para a taxa de contágio, analisando o impacto das medidas adotadas na Alemanha na redução da taxa de contágio [5]. Também o modelo proposto por Liu e seus colaboradores, cujo principal objetivo é analisar o impacto dos indivíduos não identificados com poucos ou nenhum sintomas na dinâmica da doença [11]. Além disso, há o trabalho de Barbarossa e seus colaboradores, no qual é proposto um modelo estruturado por idades e é analisado o impacto de possíveis políticas de controle da doença [1]. Ademais, há o trabalho de Kergassner e seus colaboradores, em que, através de um modelo SIR espacial com um compartimento a mais para os quarentenados, é analisado como as interações entre as diferentes regiões da Alemanha impactam na dinâmica do COVID-19 no país.

2 Metodologia

2.1 Obtenção dos dados

Os dados utilizados nesse trabalho foram retirados da plataforma <https://ourworldindata.org/>. Para capturar os dados foi criado um script em python disponível em https://github.com/eduardocorrearaujo/Avaliacoes-MM4-/blob/master/Avalia%C3%A7%C3%A3o%20A2/Obtencao_dos_dados.ipynb.

Utilizando os dados disponíveis, foi possível plotar os gráficos abaixo.

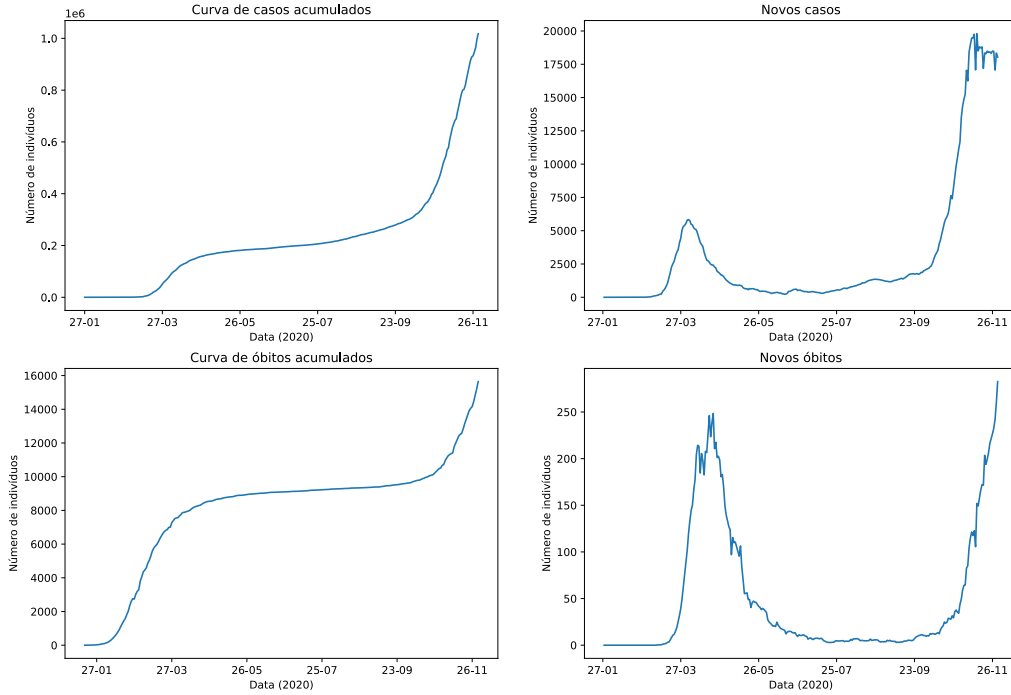


Figura 2: Na primeira linha, a esquerda temos a curva de casos acumulados e a direita a curva de novos casos. Na segunda linha, a esquerda a curva de óbitos acumulados e a direita a curva de novos óbitos.

2.2 Modelo SEIR estendido

Nesse trabalho é proposto um modelo estendido do tipo SEIR para analisar a dinâmica do espalhamento da COVID-19 na Alemanha.

O modelo adotado divide a população em 7 classes diferentes: S representa os indivíduos suscetíveis, que ainda não foram infectados, E representa os indivíduos expostos, que estão no período de incubação, já que há conhecimento clínico de que a doença possui um período de incubação. Esses indivíduos são aqueles que foram infectados, mas ainda não desenvolveram nenhum sintoma e não estão infecciosos. Passado o período de incubação, o modelo assume duas possibilidades distintas: o indivíduo pode ir para I_D que engloba os indivíduos identificados pelo sistema de saúde que tem sintomas mais graves da doença ou para I que representa os indivíduos que não foram identificados e possuem sintomas mais leves ou nenhum sintoma. A possibilidade do indivíduo ser identificado ou não é representada no modelo pelo parâmetro p . Se o indivíduo não for identificado, é considerado que ele tem sintomas leves ou não tem nenhum sintoma, logo, assumimos que ele não irá vir a óbito, se recuperando com uma taxa γ e indo para R , que representa os recuperados. Se o indivíduo for identificado, assumimos que ele deve ter sintomas mais graves da doença. Logo, para esses indivíduos existem duas possibilidades, eles podem se recuperar com uma taxa γ_D indo para o compartimento R_D , que representa os recuperados diagnosticados ou acabar falecendo com uma probabilidade δ indo para o compartimento D , que representa os óbitos.

Além disso, no modelo é considerado que os indivíduos identificados são isolados, assim, o mo-

delo considera um fator de correção q para a sua infectividade, visto que como são isolados eles não tem o mesmo potencial de infectar outros indivíduos, mas ainda podem infectar pessoas nos hospitais, ou pessoas na própria família pensando nos indivíduos que estão isolados em domicílio, incluindo também os indivíduos que desrespeitam o isolamento. Foi feita a divisão entre identificados e não identificados visto que muitos indivíduos tem sintomas leves ou não possuem sintomas da doença, assim, acabam não sendo identificados e isolados, tendo contato com um número muito maior de pessoas, o que aumenta o seu potencial de infecção. Veja na Figura 6 o diagrama do modelo e na Tabela 2 o significado de cada um dos parâmetros apresentados no diagrama.

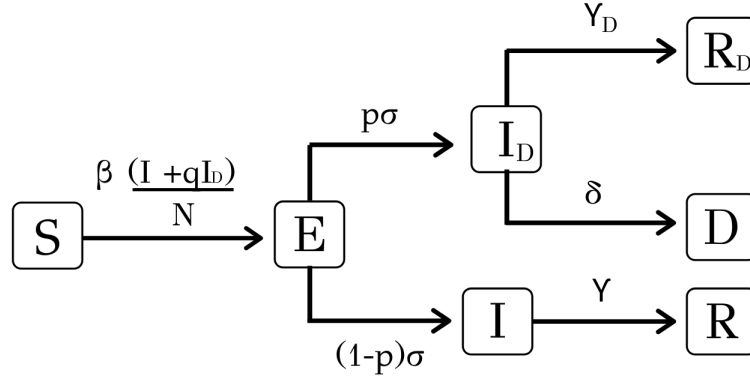


Figura 3: Diagrama do modelo SEIARD - SEIR estendido.

O modelo é definido pelo seguinte sistema de Equações Diferenciais Ordinárias:

$$\begin{cases} \dot{S} = \frac{-\beta_i(t)S(I + qI_D)}{N}, \\ \dot{E} = \frac{\beta_i(t)S(I + qI_D)}{N} - \sigma E, \\ \dot{I} = (1 - p)\sigma E - \gamma I, \\ \dot{I}_D = p\sigma E - \gamma_D I_D - \frac{\gamma_D \delta_i(t)}{1 - \delta_i(t)} I_D, \\ \dot{R} = \gamma I, \\ \dot{R}_D = \gamma_D I_D, \\ \dot{D} = \frac{\gamma_S \delta_i(t)}{1 - \delta_i(t)} I_D. \end{cases}$$

Com condições iniciais:

$$S(t_0) = S_0 > 0, E(t_0) = E_0 \geq 0, I(t_0) = I_0 \geq 0, I_D(t_0) = I_{D0} > 0,$$

$$R(t_0) = R_0 \geq 0, R_D(t_0) = R_{D0} \geq 0, D(t_0) = D_0 \geq 0.$$

Esse modelo possui a propriedade de conservação da massa, sendo assim, $S + E + I + I_D + R + R_D + D = N$, ou seja, a população é sempre constante, o modelo não considera efeitos de imigração, emigração, natalidade e mortalidade, é considerada apenas a mortalidade da doença.

É importante ressaltar que a mortalidade dos indivíduos diagnosticados poderia ser representada por um taxa de remoção θI_D , porém seguindo [9] ela foi representada pelo termo $\frac{\delta \gamma_D}{1-\delta} I_D$ onde δ representa a probabilidade de um indivíduo infectado morrer antes de se recuperar. Foi utilizada essa formulação pois ela facilita a interpretação biológica do parâmetro e sua estimação a partir dos dados.

Tabela 2: Parâmetros do modelo

Parâmetro	Significado
t_0	tempo inicial.
S_0	Número de indivíduos suscetíveis em t_0 .
E_0	Número de indivíduos expostos em t_0 .
I_0	Número de indivíduos não identificados (com poucos ou nenhum sintomas) em t_0 .
I_{D_0}	Número de indivíduos identificados em t_0 .
R_0	Número de indivíduos recuperados não identificados em t_0 .
R_{D_0}	Número de indivíduos recuperados identificados em t_0 .
D_0	Número de indivíduos mortos em t_0 .
$\beta(t)$	Taxa de contágio, no modelo é representada por uma função dependente do tempo.
q	Correção para a infectividade dos indivíduos identificados, isso é feito em virtude do protocolo de isolamento para esses indivíduos o que diminui sua probabilidade de infectar outras pessoas.
N	População da Alemanha.
σ	inverso do tempo médio de incubação do vírus.
p	representa a taxa de identificação dos indivíduos infectados.
γ	inverso do tempo médio de recuperação dos indivíduos não identificados.
γ_D	inverso do tempo médio de recuperação dos indivíduos identificados.
$\delta(t)$	taxa de mortalidade da doença, que é expressa por uma função dependente do tempo.

O modelo foi fitado separadamente para cada uma das ondas, considerando a primeira onda do dia 28/01 ao dia 15/01 e a segunda onda do dia 15/01 ao dia 26/11 como exposto na Figura 1. Em cada uma das ondas foi utilizado uma formulação ligeiramente diferente para $\beta(t)$ e $\delta(t)$. Por essa razão esses parâmetros são indicados com um subíndice i , para a primeira onda teremos $\beta_1(t)$ e $\delta_1(t)$ e para a segunda onda $\beta_2(t)$ e $\delta_2(t)$.

2.3 Função $\beta_i(t)$

Para a escolha da função $\beta(t)$ a primeira postura adotada foi considerar essa função como uma função degrau constante, cujos degraus eram definidos com base nas medidas adotadas na Alemanha, seguindo o que foi feito em [5].

Utilizando essa abordagem, foi realizada uma estimação prévia dos parâmetros do modelo, utilizando o método dos mínimos quadrados, considerando apenas a primeira onda e considerando a função $\beta(t)$ como:

$$\beta_1(t) = \begin{cases} \beta_0 : t < 22 \text{ de Março.} \\ \beta_1 : 22 \text{ de Março} < t < 20 \text{ de Abril.} \\ \beta_2 : 20 \text{ de Abril} < t < 06 \text{ de Maio.} \\ \beta_3 : 06 \text{ de Maio} < t < 15 \text{ de Junho.} \end{cases}$$

Para essa estimação prévia o resultado obtido está representado na Figura 4.

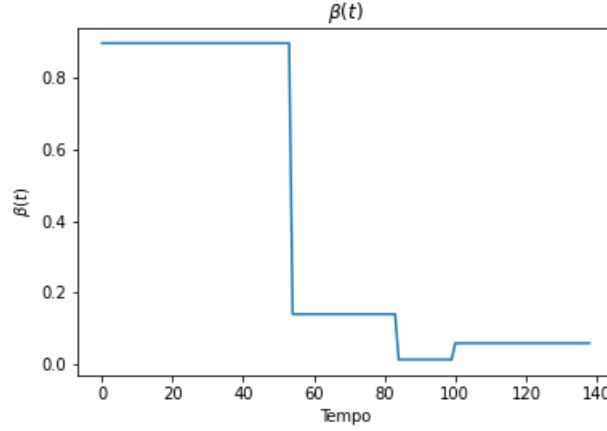


Figura 4: Os parâmetros estimados foram: $b_0 = 0.898, b_1 = 0.139, b_2 = 0.011, b_3 = 0.057$.

Como o comportamento obtido foi muito similar a um decrescimento logístico essa função degrau foi substituída por uma outra função que reproduz esse comportamento de decrescimento e é contínua e diferenciável. Assim, a função $\beta(t)$, para primeira onda ficou definida por:

$$\beta_1(t) = \frac{\beta_0 - \beta_1}{1 + e^{-k(x_0 - t)}} + \beta_1,$$

onde x_0 representa o instante em que a taxa de contágio começou a diminuir, k representa a intensidade da sua redução e β_0 e β_1 estão relacionados ao valor inicial e final da taxa de contágio.

Para a função $\beta_2(t)$, relacionada a segunda onda (15/06 a 26/11) a abordagem foi análoga. Primeiramente foi considerada a função:

$$\beta_2(t) = \begin{cases} \beta_4 : t < 01 \text{ de Agosto.} \\ \beta_5 : 01 \text{ de Agosto} < t < 02 \text{ de Novembro.} \\ \beta_6 : t > 02 \text{ de Novembro.} \end{cases}$$

O resultado obtido da estimação desses parâmetros está representado na Figura 5 .

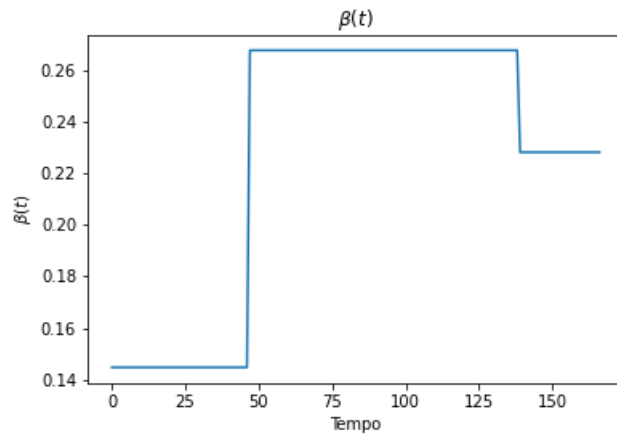


Figura 5: Os parâmetros estimados foram: $b_4 = 0.145, b_5 = 0.268, b_6 = 0.228$.

Como o comportamento da função é similar a um crescimento logístico ela foi substituída pela função:

$$\beta_2(t) = \frac{\beta_4 - \beta_5}{1 + e^{k(x_0 - t)}} + \beta_5.$$

onde x_0 representa o instante em que a taxa de contágio começou a crescer, k representa a intensidade do crescimento e β_4 e β_5 estão relacionados ao valor inicial e final da taxa de contágio.

É importante ressaltar que para ambos os casos foram comparados os resultados de se utilizar as funções degrau ou as funções logísticas e as últimas conseguiram representar melhor a dinâmica da doença.

2.4 Função $\delta_i(t)$

Para a primeira onda foi considerado um valor constante para mortalidade, $\delta_1(t) = \delta$. Já para a segunda onda, foi considerado uma função dependente do tempo, pois a segunda onda teve características diferentes da primeira, as quais, influenciam no valor da mortalidade, entre elas temos:

- aumento do número de testes;
- aumento do conhecimento médico sobre a melhor forma de tratar a doença;
- diferença na idade dos infectados. A segunda onda da epidemia na Alemanha tem como característica que a maior parte dos infectados fazem parte da parcela mais jovem da população, que tem uma mortalidade menor.

Por esses motivos foi adotado um decrescimento logístico para a mortalidade expresso por:

$$\delta_2(t) = \frac{\delta_0 - \delta_1}{1 + e^{\mu(dat - t)}} + \delta_1,$$

em que δ_0 e δ_1 estão relacionados a mortalidade inicial e final, μ a intensidade do decrescimento e dat a data em que a mortalidade começou a diminuir.

2.5 Pontos de equilíbrio do modelo

Para analisar os pontos de equilíbrio do modelo podemos analisar apenas as equações (S, E, I, I_D) já que o sistema não depende das outras variáveis. Fazendo isso, encontramos que o modelo não possui nenhum ponto de equilíbrio endêmico e possui um único ponto de equilíbrio livre de doença expresso por: $(S, E, I, I_D, R, R_D, D) = (\bar{s}, 0, 0, 0, 0, 0, 0)$, $\bar{s} > 0$. Podemos tentar analisar a estabilidade deste ponto de equilíbrio através da análise do sinal dos autovalores da matriz jacobiana do sistema. Para esse sistema a matriz jacobiana é:

$$J(S, E, I, I_D) = \begin{pmatrix} -\frac{\beta}{N}(I + qI_D) & 0 & -\frac{\beta S}{N} & -\frac{\beta qS}{N} \\ -\frac{\beta}{N}(I + qI_D) & -\sigma & \frac{\beta S}{N} & \frac{\beta qS}{N} \\ 0 & (1-p)\sigma & -\gamma & 0 \\ 0 & p\sigma & 0 & -\frac{\gamma D}{1-\delta} \end{pmatrix}.$$

No ponto de equilíbrio livre de doença:

$$J(\bar{s}, 0, 0, 0) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & -\frac{\beta\bar{s}}{N} & -\frac{\beta q\bar{s}}{N} \\ 0 & -\sigma & \frac{\beta\bar{s}}{N} & \frac{\beta q\bar{s}}{N} \\ 0 & (1-p)\sigma & -\gamma & 0 \\ 0 & p\sigma & 0 & -\frac{\gamma_D}{1-\delta} \end{pmatrix}.$$

Como um dos autovalores da matriz é nulo, não podemos definir se o ponto de equilíbrio é estável ou não. Isto pois a matriz jacobiana é apenas uma aproximação do sistema, ela possui um erro associado, o qual pode tornar esse autovalor positivo ou negativo, o que influencia diretamente na estabilidade do ponto.

2.6 Análise Dimensional do Modelo

Como visto anteriormente, o modelo é definido pelo seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias:

$$\begin{cases} \dot{S} = \frac{-\beta(t)S(I + qI_D)}{N} \\ \dot{E} = \frac{\beta(t)S(I + qI_D)}{N} - \sigma E \\ \dot{I} = (1-p)\sigma E - \gamma I \\ \dot{I}_D = p\sigma E - \gamma_D I_D - \frac{\gamma_D \delta(t)I_D}{1-\delta(t)} \\ \dot{R} = \gamma I \\ \dot{R}_D = \gamma_D I_D \\ \dot{D} = \frac{\gamma_D \delta(t)I_D}{1-\delta(t)} \end{cases}$$

Vamos assumir que a escala de tempo, t , do modelo é expressa em dias. Sabemos que os lados esquerdos das equações acima tem dimensão $[M]/[T]$, onde M representa a massa e T o tempo. Assim, na primeira equação concluímos que S, I, I_D, N tem dimensão $[M]$, $\beta(t)$ tem dimensão $[T]^{-1}$ e q é adimensional. Na segunda equação, conclui-se que σ tem dimensão $[T]^{-1}$. Na terceira equação conclui-se que γ tem dimensão $[T]^{-1}$ e p é adimensional. Na quarta equação conclui-se que γ_D tem dimensão $[T]^{-1}$ e $\delta(t)$ é adimensional.

Para tornar o sistema adimensional, primeiro no tocante a massa, podemos assumir que

$S^* = \frac{S}{N}$, logo S^* é adimensional, derivando ambos os lados em relação ao tempo, encontramos:

$$\frac{dS^*}{dt} = \frac{dS}{dt} \cdot \frac{1}{N} = \frac{-\beta(t)S(I + qI_D)}{N \cdot N}.$$

Procedendo do mesmo modo com as outras equações, encontramos que:

$$E^* = \frac{E}{N} \implies \frac{dE^*}{dt} = \frac{dE}{dt} \cdot \frac{1}{N} = \frac{\beta(t)S(I + qI_D)}{N \cdot N} - \frac{\sigma E}{N},$$

$$\begin{aligned}
I^* = \frac{I}{N} &\implies \frac{dI^*}{dt} = \frac{dI}{dt} \cdot \frac{1}{N} = \frac{(1-p)\sigma E - \gamma I}{N}, \\
I_D^* = \frac{I_D}{N} &\implies \frac{dI_D^*}{dt} = \frac{dI_D}{dt} \cdot \frac{1}{N} = \frac{p\sigma E - \gamma_D I_D - \frac{\gamma_D \delta(t) I_D}{1 - \delta(t)}}{N}, \\
R^* = \frac{R}{N} &\implies \frac{dR^*}{dt} = \frac{dR}{dt} \cdot \frac{1}{N} = \frac{\gamma I}{N}, \\
R_D^* = \frac{R - D}{N} &\implies \frac{dR_D^*}{dt} = \frac{dR_D}{dt} \cdot \frac{1}{N} = \frac{\gamma_D I_D}{N}, \\
D^* = \frac{D}{N} &\implies \frac{dD^*}{dt} = \frac{dD}{dt} \cdot \frac{1}{N} = \frac{\gamma_D \delta(t) I_D}{N(1 - \delta(t))}.
\end{aligned}$$

Substituindo $S^* = \frac{S}{N}$, $E^* = \frac{E}{N}$, $I^* = \frac{I}{N}$, $I_D^* = \frac{I_D}{N}$, $R^* = \frac{R}{N}$, $R_D^* = \frac{R_D}{N}$, $D^* = \frac{D}{N}$ nas equações que encontramos para \dot{S}^* , \dot{E}^* , \dot{I}^* , \dot{I}_D^* , \dot{R}^* , \dot{R}_D^* , \dot{D}^* , o modelo adimensional no tocante a massa é:

$$\begin{cases}
\dot{S}^* = -\beta(t)S^*(I^* + qI_D^*). \\
\dot{E}^* = \beta(t)S^*(I^* + qI_D^*) - \sigma E^*. \\
\dot{I}^* = (1-p)\sigma E^* - \gamma I^*. \\
\dot{I}_D^* = p\sigma E^* - \gamma_D I_D^* - \frac{\gamma_D \delta(t) I_D^*}{1 - \delta(t)}. \\
\dot{R}^* = \gamma I^*. \\
\dot{R}_D^* = \gamma_D I_D^*. \\
\dot{D}^* = \frac{\gamma_D \delta(t) I_D^*}{1 - \delta(t)}.
\end{cases}$$

onde $S^* + E^* + I^* + I_D^* + R^* + R_D^* + D^* = \frac{N}{N} = 1$.

Resta agora adimensionalizar em relação ao tempo. Se $t^* = \gamma t$, note que t^* é adimensional. Derivando ambos os lados em relação a t^* encontramos:

$$t^* = \gamma t \implies \frac{dt^*}{dt^*} = \gamma \frac{dt}{dt^*} \implies \frac{dt}{dt^*} = \frac{1}{\gamma}.$$

Para a primeira equação do sistema adimensional em relação a massa, aplicando a regra da cadeia, temos que:

$$\frac{dS^*}{dt^*} = \frac{dS^*}{dt} \cdot \frac{dt}{dt^*} = -\beta(t)S^*(I^* + qI_D^*) \cdot \frac{1}{\gamma}.$$

Aplicando a mesma análise para cada uma das outras equações do sistema obtemos o seguinte sistema adimensional:

$$\begin{cases} \frac{dS^*}{dt^*} = \frac{-\beta(t)S^*(I^* + qI_D^*)}{\gamma} \\ \frac{dE^*}{dt^*} = \frac{\beta(t)S^*(I^* + qI_D^*) - \sigma E^*}{\gamma} \\ \frac{dI^*}{dt^*} = \frac{(1-p)\sigma E^* - \gamma I^*}{\gamma} \\ \frac{dI_D^*}{dt^*} = \frac{p\sigma E^* - \gamma_D I_D^*}{\gamma} - \frac{\gamma_D \delta(t) I_D^*}{\gamma(1-\delta(t))} \\ \frac{dR^*}{dt^*} = I^* \\ \frac{dR_D^*}{dt^*} = \frac{\gamma_D I_D^*}{\gamma} \\ \frac{dD^*}{dt^*} = \frac{\gamma_D \delta(t) I_D^*}{\gamma(1-\delta(t))} \end{cases}$$

2.7 Cálculo do R_0

O R_0 é definido como o número médio de infecções causadas por um único indivíduo infeccioso introduzido em uma população totalmente imune [14]. Para o cálculo do R_0 do modelo foi utilizado o método da matriz de próxima geração, o qual está descrito em [20]. Após aplicar este método para o modelo o resultado encontrado para o R_0 foi:

$$R_0 = \frac{\beta[\gamma_D(1-p) + \gamma(1-\delta)pq]}{\gamma\gamma_D}.$$

Apenas a formulação do R_0 nos permite retirar informações importantes sobre o impacto dos parâmetros do modelo no espalhamento da doença. Na Figura 6, há dois gráficos representando a sensibilidade do R_0 aos parâmetros p e q do modelo. Para criar esse gráfico foram fixadas os outros parâmetros deixando apenas variar o parâmetro de interesse na análise.

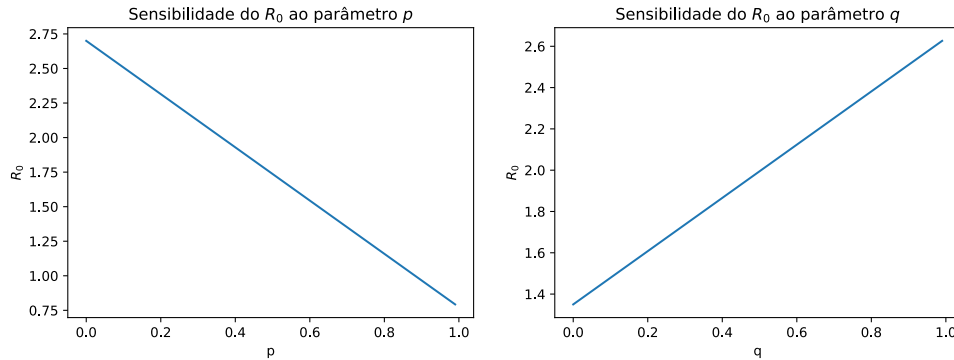


Figura 6: O gráfico da esquerda representa a sensibilidade do R_0 ao parâmetro p e o gráfico da direita a sensibilidade ao parâmetro q . Para gerar os gráficos foram fixados: $\beta = 0.3, \gamma = 1/9, \gamma_D = 1/9, p = 0.5, q = 0.3$, variando p de 0 a 1 no gráfico da esquerda e q de 0 a 1 no gráfico da direita.

Note que na Figura 6, no gráfico da esquerda, quanto maior o valor de p , menor o R_0 . Como p representa a taxa de detecção dos indivíduos infectados, a qual está relacionado com a testagem, o

gráfico está nos indicando que quanto mais efetivo for a testagem na identificação dos indivíduos infectados mais difícil será da doença se espalhar.

Já o gráfico da direita Figura 6, que mostra a sensibilidade do R_0 em relação ao q , nos mostra que quanto maior o valor de q , maior será o valor de R_0 . Assim, como q é o parâmetro relacionado a efetividade do isolamento dos indivíduos identificados, quanto menos efetiva for o seu isolamento maior será o valor de q e mais facilmente a doença irá se espalhar, pois o R_0 será maior.

A partir do R_0 podemos também definir o R_t , o número de reprodução efetivo, que é definido como o número médio de infecções causadas por um único indivíduo infeccioso introduzido em uma população parcialmente imune [14]. Para o modelo deste trabalho ele é representado por:

$$R_t(t) = \frac{\beta[\gamma_D(1-p) + \gamma(1-\delta)pq]}{\gamma\gamma_D} \cdot \frac{S(t)}{N}.$$

O $R_t(t)$ é muito importante, pois considerando uma doença em que o indivíduo após infectado adquire imunidade permanente, ele nos permite estimar quando a população atingirá a imunidade de rebanho que é o ponto, a partir do qual, naturalmente o número de infectados tende a diminuir, que é o ponto em que $R_t(t) < 1$.

2.8 Análise da sensibilidade

Foi realizada uma análise da sensibilidade do modelo aos parâmetros para determinar os parâmetros mais relevantes, que devem ser ajustados e quais podemos considerar constantes utilizando, por exemplo, valores da literatura para fixá-los. Para a análise da sensibilidade foi utilizado o método de Sobol's [15]. Este método retorna índices de sensibilidade que podem ser de vários tipos. Neste trabalho serão considerados em análise o índice de primeira ordem, expresso por:

$$S_i = \frac{V_i}{Var(Y)},$$

que representa a contribuição de cada parâmetro V_i para a variância da saída do modelo ($Var(Y)$). Há também os índices de ordem total expressos por:

$$S_{Ti} = \frac{E_{\mathbf{X}_{\sim i}}(Var_{X_i}(Y | \mathbf{X}_{\sim i}))}{Var(Y)} = 1 - \frac{Var_{\mathbf{X}_{\sim i}}(E_{X_i}(Y | \mathbf{X}_{\sim i}))}{Var(Y)},$$

que medem a contribuição de cada parâmetro para a variância de saída do modelo.

Como o objetivo deste trabalho é analisar as curvas de casos acumulados e óbitos, foi analisado a sensibilidade dos parâmetros em relação ao valor do pico da curva I_D (infectados diagnosticados), ao valor do pico da curva D (óbitos) e ao valor da soma dos picos de I_D e D . Como são utilizados modelos diferentes para cada uma das ondas, foi realizada duas análises de sensibilidade.

2.8.1 Sensibilidade do modelo da primeira onda

A Figura 7 representa os gráficos da sensibilidade dos parâmetros em relação a cada um dos valores acima. Analisando os gráficos fica claro que os parâmetros menos influentes para as saídas desejada são γ , k , x_0 , σ . Por essa razão, k foi fixado como $k = 0.25$, já que o variando o seu valor seu impacto não era significativo na saída do modelo, quanto ao x_0 , ele será fitado pelo modelo tendo uma margem de alguns dias ao redor do dia 22 de Março, dia em que a Alemanha adotou as primeiras medidas mais rígidas de combate a pandemia. Quanto aos parâmetros γ e σ , como estão relacionados a características da doença, serão utilizados valores da literatura, será fixado $\sigma = 1/5$ aproximando o valor apresentado em [10] e $\gamma = 1/6$ seguindo [1].

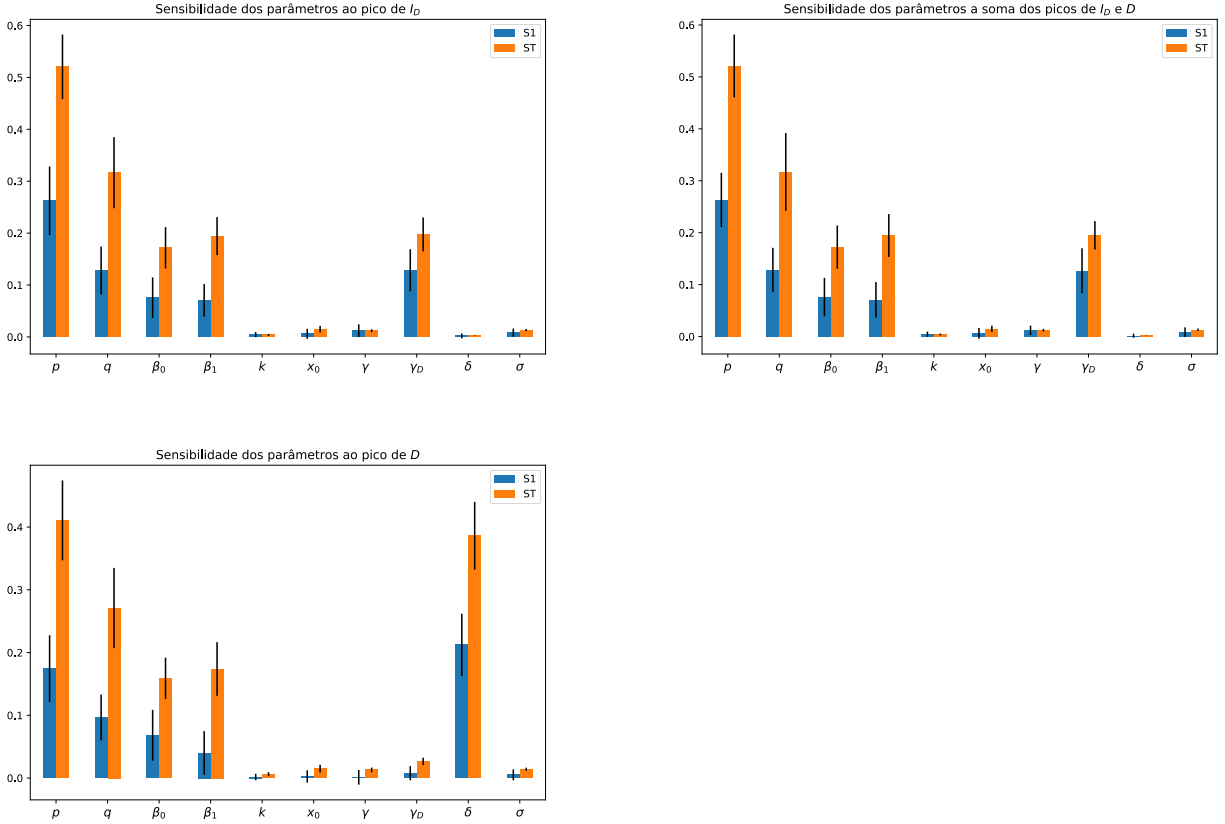


Figura 7: A figura superior a esquerda representa a sensibilidade dos parâmetros do modelo ao valor pico de I_D a figura da direita representa a sensibilidade ao valor da soma do pico de I_D e D , a figura inferior a esquerda representa a sensibilidade ao valor do pico de D . Os parâmetros no eixo x do gráfico são, da esquerda para direita, p , q , β_0 , β_1 , k , x_0 , γ , γ_D , δ , σ respectivamente.

2.8.2 Sensibilidade do modelo da segunda onda

A Figura 8 representa os gráficos da sensibilidade dos parâmetros em relação a cada um dos valores descritos anteriormente. Analisando os gráficos fica claro que os parâmetros menos influentes para as saídas desejada são γ , k , x_0 , μ e σ , *dat*. Logo, assim como foi feito para a primeira onda, foi fixados $k = 0.25$, e $\sigma = 1/5$, $\gamma = 1/6$, como o parâmetro μ representa o decrescimento e não gera muita influência na saída do modelo foi fixado como $\mu = 0.25$, assim como k . O parâmetro *dat* será fitado para incluir a data em que a mortalidade começa a diminuir.

3 Resultados

Para verificar a adequação do modelo aos dados foi utilizado o método dos mínimos quadrados implementado utilizando o pacote lmfit [12] da linguagem de programação Python.

Para a primeira onda, como descrito na análise de sensibilidade, foram fixados $\gamma = 1/6$, $\sigma = 1/5$ e $k = 0.25$. Os outros parâmetros foram ajustados, dentro de um intervalo específico. Para o parâmetro p foi considerado um intervalo de $[0, 0.8]$, já que é natural que no decorrer da epidemia nem todos os indivíduos sejam identificados. O parâmetro q foi considerado em um intervalo de

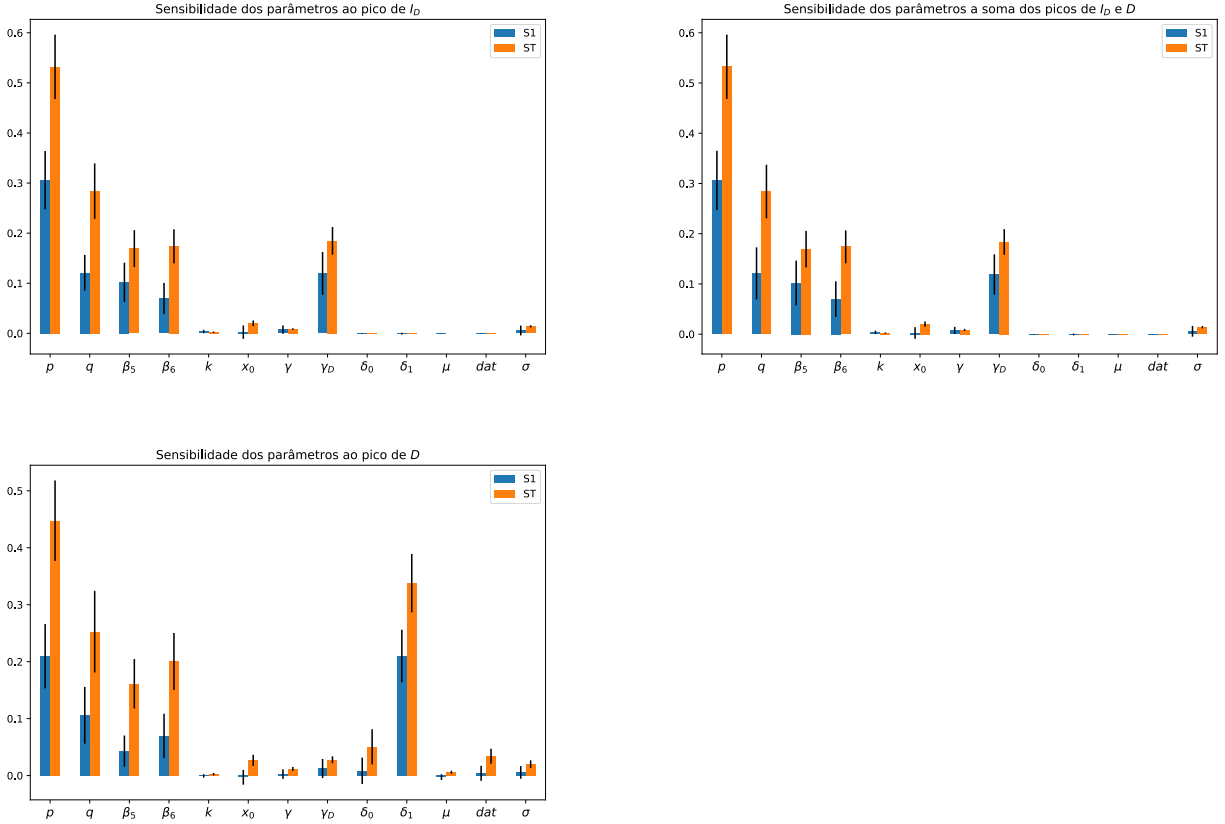


Figura 8: A figura superior a esquerda representa a sensibilidade dos parâmetros do modelo ao valor do pico de I_D a figura da direita representa a sensibilidade ao valor da soma do pico de I_D e D , a figura inferior a esquerda representa a sensibilidade ao valor do pico de D . Os parâmetros no eixo x do gráfico são, da esquerda para direita, p , q , β_5 , β_6 , k , x_0 , γ , γ_D , δ_0 , δ_1 , μ , dat , σ , respectivamente.

$[0, 0.5]$, considerando que os indivíduos isolados tem um potencial de infecção no mínimo 50% menor quando comparado com os indivíduos que não estão isolados. Os parâmetros β_0 e β_1 foram considerados variando no intervalo $[0, 1]$, o parâmetro x_0 foi considerado variando no intervalo $[45, 65]$, pois este intervalo inclui a data das primeiras medidas de controle da epidemia e o parâmetro δ foi considerado variando no intervalo $[0.048, 0.052]$, pois ao realizar simulações, se considerado um intervalo superior ou inferior a curva dos mortos era pior representada. Para o γ_D foi considerado um intervalo de $[1/7, 1/14]$, já que segundo estudos a maior parte dos indivíduos perdem a infecção cerca de 10 dias após o início dos sintomas [8], assim foi fixado um intervalo ao redor de 10 dias para encontrar o valor ótimo de γ_D .

Para realizar a estimação dos parâmetros foi utilizado a curva de casos acumulados, pois, como foi considerado desde o dia com o primeiro caso reportado, as condições iniciais do modelo foram fixadas em: $S_0 = 83019999$, $E_0 = 0$, $I_0 = 0$, $I_{D0} = 1$, $R = 0$, $R_{D0} = 0$ e $D_0 = 0$. A Figura 9 representa o resultado obtido utilizando o método dos mínimos quadrados, o gráfico da esquerda é referente a estimação da curva de casos acumulados e o da direita a curva de óbitos.

Para verificar a precisão do modelo foi utilizada como métrica de erro a mediana do erro

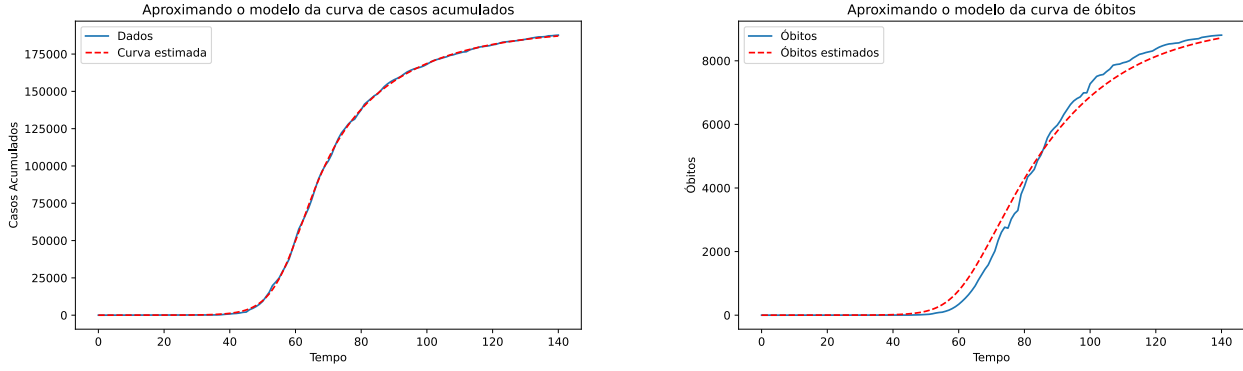


Figura 9: O gráfico a esquerda representa a comparação da curva de casos estimada pelo modelo e a curva de casos acumulados real e o gráfico a direita representa a comparação entre a curva de óbitos estimada e a curva de óbitos real.

relativo, para cada valor dos dados foi calculado:

$$e_i = \frac{|(f(t_i, \theta) - y_{t_i})|}{y_{t_i}},$$

em que $f(t_i, \theta)$ representa a curva estimada pelo modelo e y_{t_i} os dados. Após calcular e_i para todos os pontos foi selecionado o valor da mediana dos valores de e_i como uma estimativa do erro do modelo. Para a curva de casos acumulados o erro estimado foi de 0.007 e para a curva de óbitos acumulados o erro estimado foi de 0.03. A baixa precisão da estimativa da curva de óbitos, se comparada com a de casos, muito provavelmente está relacionada ao fato de estar sendo ajustada apenas a curva de casos acumulados. Assim, uma possibilidade de melhoria seria utilizar uma outra formulação para a função a ser minimizada (nesse caso está sendo utilizada a formulação clássica do método dos mínimos quadrados) incluindo os mortos ou adicionando um peso a eles. Pretendo implementar essa melhoria futuramente no trabalho. O resultado dos parâmetros fitados está representado na Tabela 3.

Tabela 3: Resultado da estimação dos parâmetros

p	q	β_0	β_1	x_0	γ_D	δ
0.40	0.42	0.95	0.08	56.65	0.07	0.048

Utilizando os parâmetros estimados foi calculado o valor do $R_t(t)$, número de reprodução efetivo da doença, no decorrer do tempo. O seu gráfico está representado na Figura 10.

Ainda não há um consenso para o valor do R_0 da doença, estudos estimam que ele pode estar no intervalo $[2.2, 4.71]$ ou ser até mesmo maior do que 6 [1]. Para os parâmetros estimados do modelo o R_0 calculado foi de 5.63.

Observando o gráfico do R_t na Figura 10 vemos que o $R_t(t)$ tende a diminuir entre os dias 50 e 70, o que é condizente com as medidas adotadas. Além disso, note que o $R_t(t)$ fica abaixo de 1 próximo ao dia 70, indicando que a epidemia estaria sobre controle. Estes resultados são consequência da imposição de $\beta_1(t)$ como uma função logística decrescente. Os parâmetros estimados resultaram no gráfico de $\beta_1(t)$ da Figura 11.

Para verificar a efetividade do modelo em descrever o comportamento da primeira onda preditivamente foi realizado um teste estimando os parâmetros do modelo utilizando 30 dias anteriores

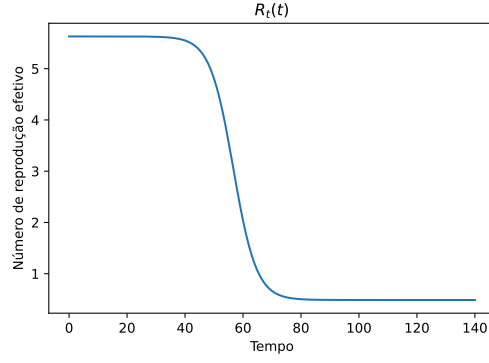


Figura 10: Estimativa do $R_t(t)$ - número de reprodução efetivo.

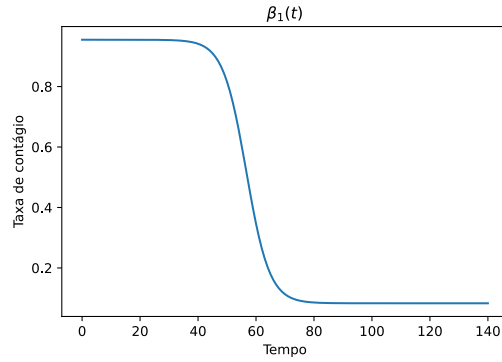


Figura 11: Variação da taxa de contágio $\beta_1(t)$ no decorrer do tempo.

ao fim da primeira onda e comparando a curva estimada para esses 30 dias e qual foram os dados. O resultado está ilustrado na Figura 12. Os parâmetros obtidos estão na Tabela 4.

Tabela 4: Resultado da estimação dos parâmetros, estimando com 30 dias a menos

p	q	β_0	β_1	x_0	γ_D	δ
0.21	0.49	0.91	0.08	56.07	0.072	0.048

Para o gráfico da esquerda da Figura 12 o erro estimado foi de 0.03 e para o da direita o erro estimado foi de 0.01.

Para a segunda onda, assim como descrito na análise de sensibilidade e feito para a primeira onda, foram fixados $\gamma = 1/6$, $\sigma = 1/5$, $k = 0.25$, $\mu = 0.25$. Os outros parâmetros foram ajustados, dentro de um intervalo específico. Para o parâmetro p e q foi considerado um intervalo igual ao da primeira onda. Os parâmetros β_5 e β_6 foram considerados variando no intervalo $[0, 1]$, o parâmetro x_0 foi considerado variando no intervalo $[30, 100]$, para incluir o período de reabertura das escolas, para o δ_0 foi considerado variando no intervalo $[0.01, 0.048]$ e para o δ_1 o intervalo de $[0.09, 0.015]$ pois ao realizar simulações, se considerado um intervalo superior ou inferior a curva dos mortos era pior representada, para o dat foi considerado um intervalo de $[0, 30]$. Para o γ_D foi considerado um intervalo de $[1/7, 1/14]$ já que segundo estudos a maior parte dos indivíduos perdem a infecciosidade cerca de 10 dias após o início dos sintomas [7]. Assim, foi fixado um intervalo ao redor de 10 dias para encontrar o valor ótimo de γ_D . Para realizar a estimação dos parâmetros foi utilizado a curva de casos acumulados, assim como na primeira onda. Foram fixadas como condições iniciais

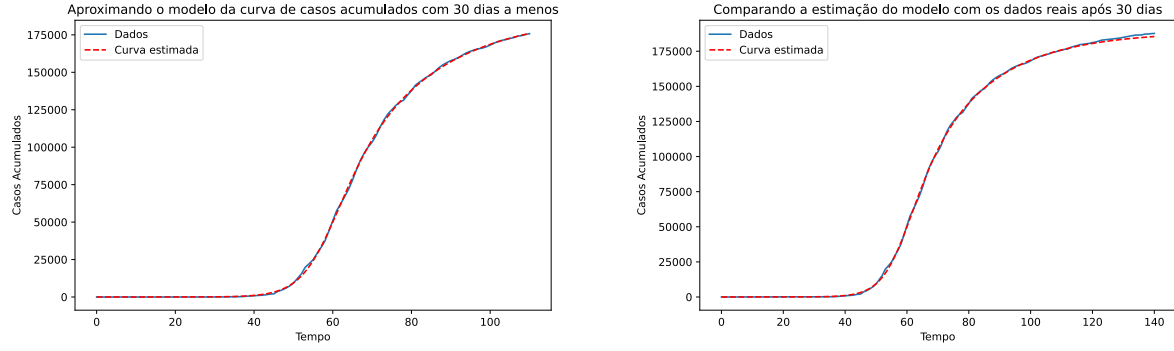


Figura 12: O gráfico da esquerda representa a curva estimada para os casos acumulados utilizando 30 dias a menos. O gráfico da direita representa a comparação entre a curva simulada nos próximos 30 dias para o modelo e os dados.

o último valor de cada uma das curvas estimadas para a primeira onda. A Figura 13 representa o resultado obtido utilizando o método dos mínimos quadrados, o gráfico da esquerda é referente a estimação da curva de casos acumulados e o da direita a curva de óbitos. Para o gráfico da esquerda da Figura 13 referente a curva de casos acumulados o erro estimado foi de 0.02, já para o gráfico da direita referente a curva de mortos o erro estimado foi de 0.04.

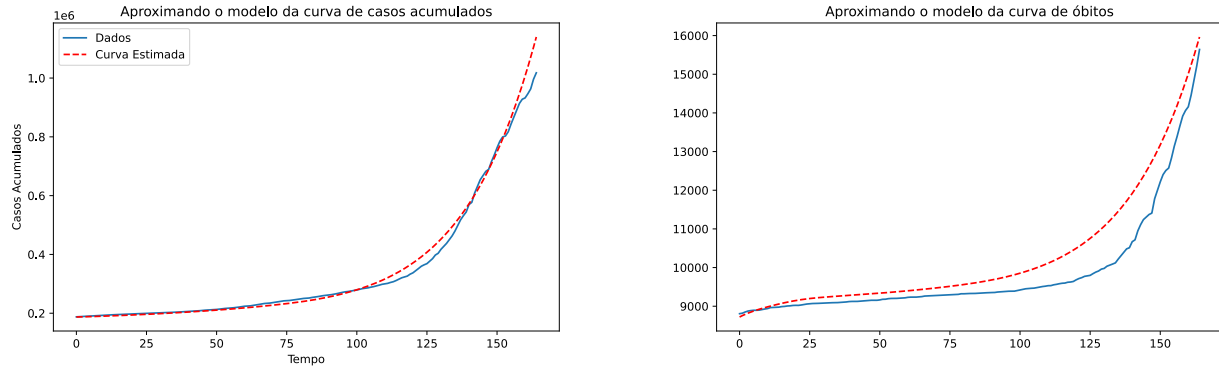


Figura 13: O gráfico a esquerda representa a comparação da curva de casos estimada pelo modelo e a curva de casos acumulados real e o gráfico a direita representa a comparação entre a curva de óbitos estimada e a curva de óbitos real.

Os parâmetros estimados pelo modelo estão representados na Tabela 5.

Tabela 5: Resultado da estimação dos parâmetros da segunda onda

p	q	β_5	β_6	x_0	γ_D	δ_0	δ_1	dat
0.38	0.5	0.30	0.24	77.31	0.143	0.048	0.009	21.21

Analisando o resultado dos parâmetros estimados para a segunda onda é imediato perceber que os parâmetros p e δ_0 foram muito similares aos resultados obtidos na primeira onda. O resultado de q , condizente com o valor máximo do intervalo em que ele foi ajustado, está indicando que os indivíduos sintomáticos, mesmo isolados, estão tendo uma taxa de contágio de mais de 50% do

valor da taxa do indivíduos infectados que não foram identificados e isolados. Esse resultado pode estar relacionado com a infecção causada por esses indivíduos quando pré-sintomáticos, já que, se tem conhecimento de que os indivíduos infectados e com sintomas podem infectar cerca de 1 – 2 dias antes do início dos sintomas [6], por essa razão, uma possibilidade para verificar a validade desse resultado é incluir os pré-sintomáticos na dinâmica da doença e analisar o impacto no valor do parâmetro q .

O resultado para a função $\delta_2(t)$ está representado na Figura 15. Houveram divergências quanto aos parâmetros de $\beta_2(t)$ e ao parâmetro γ_D . O resultado para a função $\beta_2(t)$ está representado na Figura 14, em que o valor inicial de $\beta_2(t)$ está próximo de 0.24, enquanto o valor final de $\beta_1(t)$ - Figura 11 - está próximo de 0.08.

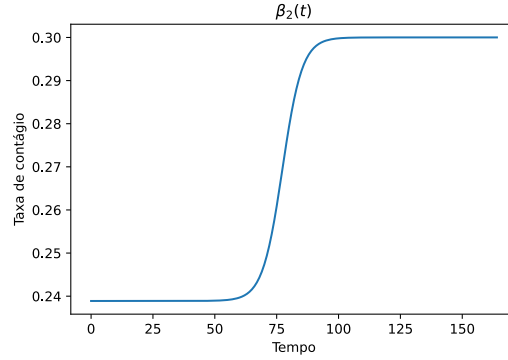


Figura 14: Variação da taxa de contágio $\beta_2(t)$ no decorrer do tempo.

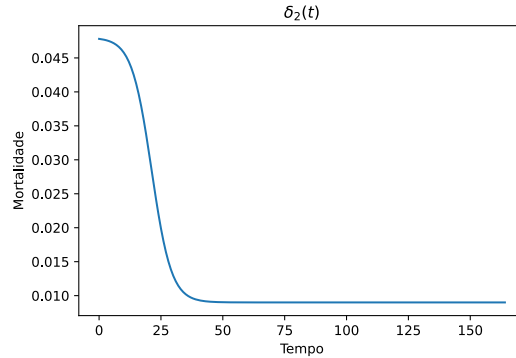


Figura 15: Variação da mortalidade, $\delta_2(t)$, no decorrer do tempo.

Para a segunda onda também foi calculado e gerado o gráfico para o $R_t(t)$ representados na Figura 16.

Como pode ser observado na Figura 16 o $R_t(t)$ estimado está decrescendo. Considerando que não houvessem intervenções que alterassem a taxa de contágio, teríamos a diminuição do aumento do número de casos (condição em que $R_t(t) < 1$) por volta do dia 10/02/2021. No entanto, é importante ressaltar que as medidas aplicadas na Alemanha em 02/11/2020 tem como objetivo a diminuição da taxa de contágio, o que implicaria em uma diminuição mais rápida do $R_t(t)$, o que não ocorre, no caso do modelo, pois foi fixada uma função que não admite decrescimento após o seu crescimento para $\beta_2(t)$.

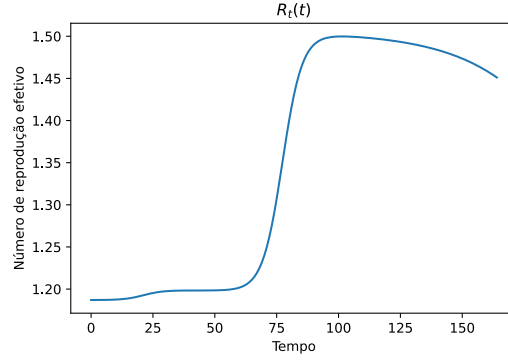


Figura 16: Estimativa do $R_t(t)$ - número de reprodução efetivo.

Para verificar a efetividade do modelo em descrever o comportamento da segunda onda preditivamente foi realizado um teste estimando os parâmetros do modelo utilizando 30 dias anteriores ao fim da primeira onda e comparando a curva estimada para esses 30 e quais foram os dados, esses gráficos estão ilustrados na Figura 17. Os parâmetros obtidos estão na Tabela 3.

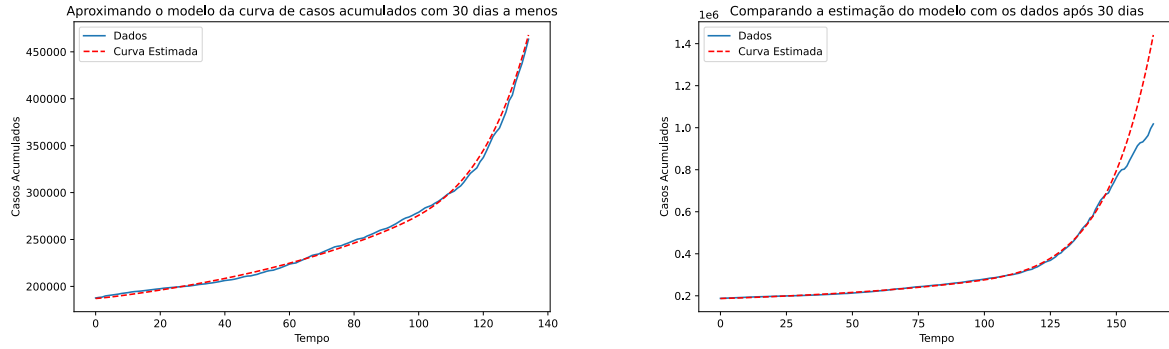


Figura 17: O gráfico da esquerda representa a curva estimada para os casos acumulados utilizando 30 dias a menos. O gráfico da direita representa a comparação entre a curva simulada nos próximos 30 dias pelo modelo e os dados.

Tabela 6: Resultado da estimação dos parâmetros da segunda onda com 30 dias a menos

p	q	β_5	β_6	x_0	γ_D	δ_0	δ_1	dat
0.54	0.27	0.46	0.31	100	0.143	0.048	0.009	30

O erro estimado para o gráfico da esquerda da Figura 17 foi de 0.01. É importante observar que os valores estimados para a β_5 e β_6 foram maiores estimando os dados com 30 dias a menos, o que levou a previsão de uma curva de casos acumulados muito maior do que a que foi observada (Figura 17 - gráfico a direita). Essa diferença reflete o efeito que a imposição das medidas do dia 02/11 geraram na propagação dos casos, diminuindo a taxa de contágio.

Comparando os resultados da estimação dos parâmetros da primeira e segunda onda, representados nas Tabelas 3 e 5 vemos que γ_D foi estimado como 0.07 (indicando um tempo de recuperação de aproximadamente 14 dias) na primeira onda e como 0.14 (indicando um tempo de recuperação de aproximadamente 7 dias) para os indivíduos infectados e identificados. Esse resultado pode

estar relacionado com as características dos indivíduos infectados em cada uma das ondas, já que na segunda onda o perfil dos infectados identificados estava entre a população mais jovem, que contrai a doença com uma severidade menor e logo se recupera mais rapidamente. No entanto, para verificar essa hipótese seria necessário utilizar um modelo estruturado por idades.

A Figura 18 representa o resultado final para o ajuste da curva de casos acumulados e óbitos agrupando os resultados obtidos para a primeira e segunda onda. Para os casos acumulados a mediana dos erros foi estimada em 0.02 e para os óbitos em 0.03.

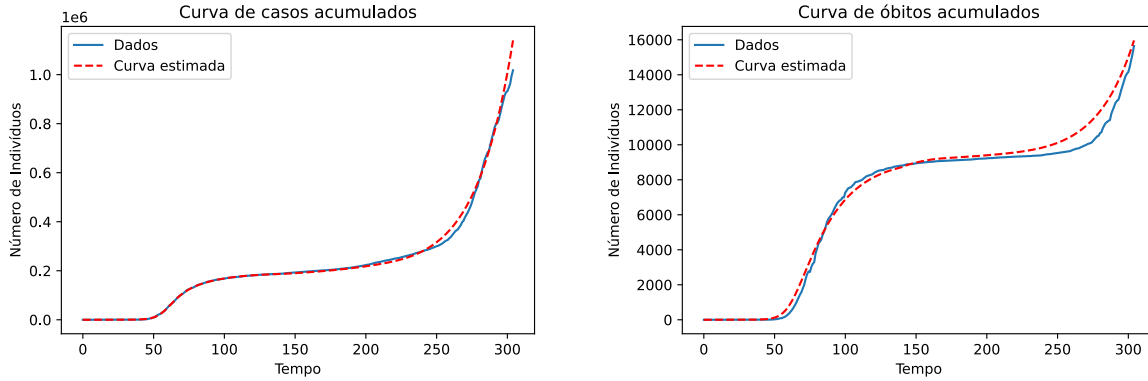


Figura 18: O gráfico a esquerda representa os casos acumulados e a figura a direita os óbitos acumulados da primeira e segunda onda agrupados.

Como observado no gráfico da esquerda da Figura 18 o valor de casos acumulados final estimado está muito superior ao valor de casos acumulados real. Isso está relacionado ao fato de que a função $\beta_2(t)$ adotada possui um comportamento crescente, logo, não consegue incluir o impacto das medidas do dia 02 de Novembro na taxa de contágio. Por essa razão, não foi realizada nenhuma previsão do número de casos e mortos.

4 Conclusão

Por meio da discussão dos resultados foi possível observar que a função $\beta(t)$ que representa a taxa de contágio exerce muita influência nos resultados do modelo, logo, fixá-la podendo assumir apenas um tipo de comportamento acaba fixando o modelo em apenas um resultado possível, não possibilitando a inclusão de mudanças em seu valor. Por essa razão, para melhorar os resultados do modelo é necessário encontrar uma função que: possibilite decrescimentos e crescimentos e possibilite a estimação de toda a epidemia. Os resultados do modelo nos mostram também que as medidas adotadas no controle da epidemia foram eficazes em reduzir a taxa de contágio e, por sua vez, a propagação dos casos.

Além disso, os altos resultados para q no modelo nos indicam de que novas formulações para o modelo devem ser testadas, incluindo, por exemplo, os pré-sintomáticos para analisar seu impacto na disseminação da doença. Ademais os diferentes valores de γ_D estimados para cada uma das ondas podem representar o impacto da diferença etária nas características da doença, sendo interessante, nesse sentido, trabalhar com um modelo estruturado por idades.

Por fim, o modelo indica uma taxa de mortalidade de aproximadamente 5% para a primeira onda, a qual foi diminuindo, na segunda onda, até alcançar cerca de 1%, essa diminuição da

mortalidade também está relacionada a diferença na idade dos infectados na primeira e na segunda onda.

5 Material Suplementar

Códigos utilizados para realizar as análises:

- Obtenção dos dados: https://github.com/eduardocorrearaujo/Avaliacoes-MM4-/blob/master/Avalia%C3%A7%C3%A3o%20A2/Obtencao_dos_dados.ipynb
- Análise da sensibilidade da primeira onda: https://github.com/eduardocorrearaujo/Avaliacoes-MM4-/blob/master/Avalia%C3%A7%C3%A3o%20A2/Analise_de_sensibilidade_1onda.ipynb
- Análise da sensibilidade da segunda onda: [https://github.com/eduardocorrearaujo/Avaliacoes-MM4-/blob/master/Avalia%C3%A7%C3%A3o%20A2/Analise_de_sensibilidade_2onda%20\(1\).ipynb](https://github.com/eduardocorrearaujo/Avaliacoes-MM4-/blob/master/Avalia%C3%A7%C3%A3o%20A2/Analise_de_sensibilidade_2onda%20(1).ipynb)
- Implementação do modelo e ajuste dos parâmetros: https://github.com/eduardocorrearaujo/Avaliacoes-MM4-/blob/master/Avalia%C3%A7%C3%A3o%20A2/Modelo_SEIR_Extendido.ipynb

Referências

- [1] M. V. Barbarossa, J. Fuhrmann, J. H. Meinke, S. Krieg, H. V. Varma, N. Castelletti, and T. Lippert. Modeling the spread of covid-19 in germany: Early assessment and possible scenarios. *Plos one*, 15(9):e0238559, 2020.
- [2] BBC. Coronavirus: Germany reopens shops as lockdown is relaxed. <https://www.bbc.com/news/world-europe-52557718>. Acessado em: 07-09-2020.
- [3] DW. Coronavirus: Germany to lift travel ban for 29 european countries on june 15. [dw.com/en/coronavirus-germany-to-lift-travel-ban-for-29-european-countries-on-june-15/a-53667506](https://www.dw.com/en/coronavirus-germany-to-lift-travel-ban-for-29-european-countries-on-june-15/a-53667506). Acessado em: 07-09-2020.
- [4] Fortune. Masks, small classes, and outdoor lessons: How 5 countries in europe are reopening schools. <https://fortune.com/2020/08/10/covid-schools-reopening-class-children-coronavirus/>. Acessado em: 07-09-2020.
- [5] T. Goetz and P. Heidrich. Covid-19 disease dynamics in germany: First models and parameter identification. *medRxiv*, 2020.
- [6] X. He, E. H. Lau, P. Wu, X. Deng, J. Wang, X. Hao, Y. C. Lau, J. Y. Wong, Y. Guan, X. Tan, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of covid-19. *Nature medicine*, 26(5):672–675, 2020.
- [7] Institute Robert Koch, Daily Situation Report. Acessado em: 06-07-2020.
- [8] Institute Robert-Koch, Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. Acessado em: 04-12-2020.

- [9] M. J. Keeling and P. Rohani. *Modeling infectious diseases in humans and animals*. Princeton University Press, 2011.
- [10] Q. Li, X. Guan, P. Wu, X. Wang, L. Zhou, Y. Tong, R. Ren, K. S. Leung, E. H. Lau, J. Y. Wong, et al. Early transmission dynamics in wuhan, china, of novel coronavirus–infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 2020.
- [11] Z. Liu, G. F. Webb, et al. Predicting the number of reported and unreported cases for the covid-19 epidemics in china, south korea, italy, france, germany and united kingdom. *medRxiv*, 2020.
- [12] Non-linear least-squares minimization and curve-fitting for python. Acessado em: 04-12-2020.
- [13] World healt Organization, Timeline: WHO’s COVID-19 response. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>. Acessado em: 06-07-2020.
- [14] H. E. Randolph and L. B. Barreiro. Herd immunity: Understanding covid-19. *Immunity*, 52(5):737–741, 2020.
- [15] A. Saltelli, P. Annoni, I. Azzini, F. Campolongo, M. Ratto, and S. Tarantola. Variance based sensitivity analysis of model output. design and estimator for the total sensitivity index. *Computer physics communications*, 181(2):259–270, 2010.
- [16] schengenvisa.info. Germany lifts entry ban for travellers from 11 third-countries – leaves out algeria, morocco, rwanda serbia. <https://www.schengenvisa.info/news/germany-lifts-entry-ban-for-travellers-from-11-third-countries-leaves-out-algeria-morocco-rwanda-serbia/>. Acessado em: 07-09-2020.
- [17] The Guardian, Germany opens some shops as Merkel warns of second wave of coronavirus. <https://www.theguardian.com/world/2020/apr/20/german-shops-open-angela-merkel-warns-second-wave-coronavirus>. Acessado em: 07-09-2020.
- [18] The Guardian, Germany to impose tighter Covid rules after highest daily death rate. <https://www.theguardian.com/world/2020/nov/25/germany-to-decide-next-round-of-covid-restrictions>. Acessado em: 26-11-2020.
- [19] The Guardian, Merkel heckled by German MPs as she defends second ‘soft’ Covid lockdown. <https://www.theguardian.com/world/2020/oct/29/merkel-heckled-by-german-mps-as-she-defends-second-soft-covid-lockdown>. Acessado em: 26-11-2020.
- [20] P. Van den Driessche and J. Watmough. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical biosciences*, 180(1-2):29–48, 2002.
- [21] T. Wieland. Flatten the curve! modeling sars-cov-2/covid-19 growth in germany on the county level. *medRxiv*, 2020.